UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Rui Kleber do Vale Martins Filho

Preditores de oclusão arterial proximal em pacientes com acidente vascular cerebral de circulação anterior, baseados na avaliação clínica e na tomografia de crânio não-contrastada.

Ribeirão Preto
2015

Rui Kleber do Vale Martins Filho

Preditores de oclusão arterial proximal em pacientes com acidente vascular cerebral de circulação anterior, baseados na avaliação clínica e na tomografia de crânio não-contrastada.

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 no programa de Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas

Área de Concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes-Neto

Ribeirão Preto
2015

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

Martins Filho, Rui Kleber do Vale

Preditores de oclusão arterial proximal em pacientes com acidente vascular cerebral de circulação anterior, baseados na avaliação clínica e na tomografia de crânio não-contrastada. Ribeirão Preto, 2016.

72 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. Oclusão proximal. 3. Terapia endovascular.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Rui Kleber do Vale Martins Filho

Preditores de oclusão arterial proximal em pacientes com acidente vascular cerebral de circulação anterior, baseados na avaliação clínica e na tomografia de crânio não-contrastada.

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 no programa de Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas

Área de concentração: Neurociências

Aprovado em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Rui e Marcia, fonte de toda inspiração e incentivo, e à minha esposa Kamila, pelo apoio e amor dispensados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, por servir de base a tudo que acredito e julgo moralmente correto.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Octávio Marques Pontes-Neto**, pela oportunidade, aprendizado e pelo exemplo de profissional, entusiasta incansável na busca do melhor para nossos pacientes e para o serviço.

À colega **Dra. Millene Rodrigues Camilo**, pela grande ajuda dispensada na formulação e na condução deste projeto.

À colega **Suleimy**, pelo inestimável auxílio na análise estatística do trabalho.

Às minhas companheiras de fellowship, **Leticia Januzi, Milena Libardi e Renata Santos**, pela amizade, apoio e companheirismo durante todo o ano.

A todos os professores da pós-graduação em Neurologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, na pessoa do **Prof. Dr. João Pereira Leite.**

Aos pacientes, base de todo o ensino e motivo de todo o esforço.

A todos, meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

"As grandes coisas também nascem de pequenos começos"

Públio Siro

RESUMO

MARTINS FILHO, R.**Preditores de oclusão arterial proximal em pacientes com acidente vascular cerebral de circulação anterior baseados na avaliação clínica e na tomografia de crânio não-contrastada.** 2015. 72f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Introdução: Após os resultados contundentes dos novos estudos de tratamento endovascular no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), a detecção precoce dos casos de oclusão arterial proximal (OAP) se tornou uma medida fundamental na avaliação inicial de pacientes com isquemia cerebral no pronto-socorro. Todavia, esse diagnostico torna-se desafiador em centros de menor estrutura ou países em desenvolvimento, onde o acesso a neuroimagem vascular, como a angioressonância ou a angiotomografia, é restrito.**Objetivos:** Avaliar a acurácia da escala do NIHSS e da atenuação da artéria cerebral média na detecção de oclusões proximais no AVC agudo de circulação anterior. Formular um algoritmo de detecção dessas lesões baseado nesses parâmetros.**Método:** Foram avaliados retrospectivamente 178 pacientes consecutivos com diagnostico de AVCi de circulação anterior, através de registro prospectivo de pacientes admitidos em unidade de emergência de um hospital acadêmico terciário durante o ano de 2014. Os valores de NIHSS da admissão e de atenuação da artéria cerebral media (ACM) na tomografia de crânio não-contrastada (TCNC) foram coletados por dois examinadores cegos para os achados da neuroimagem vascular realizada na admissão. Foram destacados os valores de atenuação absoluta do vaso no lado sintomático (VA) e de atenuação relativa (rVA), através de uma razão entre o lado sintomático e sua área homóloga (imagem em espelho) no vaso contralateral. Modelos de curva ROC, estatísticas C e regressão logística foram usados para definir OAP, através da realização de um escore com os preditores de OAP. **Resultados:**Os valores de NIHSS e de atenuação da ACM se associaram com a presença de oclusão proximal,com uma área sob a curva de 0,88 ($p < 0,001$) e 0,76 ($p < 0,001$). Um NIHSS de 10 na admissão obteve uma sensibilidade e um valor preditivo negativo de 96,7% e 97,4%, respectivamente. Um VA $\geq$ 50 obteve uma especificidade e um valor preditivo positivode 93,9% e 81%. O OAP escore, que inclui estes preditores, demonstrou uma acurácia ainda maior na deteção de OAP, através de uma area sob a curva de 0,92 ($p < 0,001$). **Conclusão:**Os valores de NIHSS e de atenuação da ACM em TCNC estão relacionados com a presença de OAP na fase aguda do AVC.Escores baseados nesses parâmetros, como o OAP escore, podem ser usados de forma acurada na detecção de oclusão proximal. Mais estudos são necessários para validar o OAP escore em um cenário multicêntrico.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; oclusão proximal; terapia endovascular.

ABSTRACT

MARTINS FILHO, R.**Predictors of proximal artery occlusion in patients with acute ischemic stroke of the anterior circulation based on clinical evaluation and non-contrast brain CT**. 2015. 72f. Thesis (Master) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Introduction: After the results of the new endovascular trials that demonstrated a robust effect of endovascular treatment for acute ischemic stroke (AIS), early detection of proximal artery occlusion (PAO) has become a fundamental task during the initial assessment of acute stroke patients at the emergency department. Nevertheless, an accurate identification of PAO may be particularly challenging in smaller hospitals and in developing countries, areas with restricted assess to vascular neuroimaging modalities such as CTA and MRA.**Objectives:** Evaluation of NIHSS and attenuation of middle cerebral artery (MCA) in detecting PAO. Perform an algorithm to identify these lesions. **Method:**We retrospectively evaluated 178 consecutive patients with AIS of the anterior circulation included in a prospective stroke registry of patients admitted to an academic tertiary emergency unit in Brazil during 2014 that had a NCCT and a CTA at admission. NIHSS scores and attenuation of middle cerebralartery (MCA) on NCCT were collected by two experienced investigators that were blind to the CT angiography findings. We used a ratio between two ROIs (rVA) that were drawn on NCCT blinded to CT angiography: (i) on the region of highest vessel attenuation ipsilateral to the involved hemisphere and (ii) mirror ROI on the corresponding vessel segment of the contralateral hemisphere. We used ROC curve analysis, C-statistics and logistic regression to predict PAO, establishing a predictor score (PAO score). **Results:** NIHSS and vessel attenuation values were highly associated with the PAO with an area under the curve (AUC) of 0.88 ($p < 0,001$) and 0.76 ($p < 0,001$), respectively. An NIHSS of 10 at admission had a sensitivity and negative predictive value of 96,7% and 97,4%, respectively. TheVA $\geq$ 50 had specificity and positive predictive value of 93,9% and 81%, respectively. The POA score showed an even higher accuracy for the presence of POA, with an AUC of 0.92 ($p < 0,001$).
Conclusion:NIHSS and CMA vessel attenuation on NCCT valuesare associated to PAO in patients with AIS of the anterior circulation. Algorithms based on these findings could be used to detect PAO in this context. Further studies are necessary to validate the PAO score in a multicenter setting.

Keywords: Stroke, proximal artery occlusion, endovascular therapy.

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

TABELA 1 – Análise univariada entre as características dos pacientes com e sem oclusão arterial proximal.

TABELA 2 –Análise multivariada por regressão logística para preditores de oclusão arterial proximal.

TABELA 3 – Análise dos estudos relativos à correlação entre NIHSS e topografia da lesão no AVC isquêmico agudo.

GRÁFICO 1 - Curva ROC para avaliação da acurácia do NIHSS para detecção de oclusão arterial proximal.

GRÁFICO 2 – Curva ROC para avaliação de acurácia do valor absoluto (VA) de atenuação da artéria cerebral média na detecção de oclusão arterial proximal.

GRÁFICO 3 - Curva ROC para avaliação de acurácia do valor relativo (rVA) de atenuação da artéria cerebral média na detecção de oclusão arterial proximal.

GRÁFICO 4 - Curva ROC para avaliação de acurácia do escore preditor de oclusão arterial proximal.

GRÁFICO 5 – Análise de sensibilidade do escore preditor em relação à detecção de oclusão arterial proximal.

LISTA DE SIGLAS

ACM: artéria cerebral média

M1: segmento proximal da artéria cerebral média

M2: segmento insular da artéria cerebral média

A1: segmento proximal à comunicante anterior da artéria cerebral anterior

A2: segmento distal à comunicante anterior da artéria cerebral anterior

ACI: artéria carótida interna

AIS:*acute ischemic stroke*

AVC: acidente vascular cerebral

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico

mRS:*modified rankin scale*

DRS: departamentos regionais de saúde

IC: intervalo de confiança

NCCT: *non-contrast brain CT*

NIHSS:*national institute of health stroke scale*

OAP: oclusão arterial proximal

OR: odds ratio

PAO:*proximal artery occlusion*

REAVER: registro epidemiológico de acidente vascular encefálico de Ribeirão Preto

ROC:*receiver operator characteristic curve*

ROI:*region of interest*

TCNC: tomografia de crânio não-contrastada

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Taxas de recanalização em pacientes com AVCi agudo no tratamento trombolítico.

FIGURA 2 - Sinal da artéria cerebral média hiperdensa associado a hipodensidade em território de ACM esquerda em tomografia de crânio não contrastada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 15

2. OBJETIVOS 21

3. METODOLOGIA 22

3.1. Sujeitos 22

3.2. Critérios de inclusão 22

3.3. Critérios de exclusão 23

3.4. Neuroimagem 23

3.5. Análise estatística 24

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 25

5. RESULTADOS 26

6. DISCUSSÃO 35

7. CONCLUSÕES..... 40

8. BIBLIOGRAFIA 41

9. ANEXOS 47

9.1. Anexo A - Escala do NISS 48

9.2. Anexo B - Escala de Rankin modificada (mRS) 50

9.3. Anexo C - Resumo de trabalho aprovado para apresentação na modalidade pôster no congresso americano de doenças cerebrovasculares (International Stroke Conference – ISC 2016) 51

9.4. Anexo D - Parecer do comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP..... 52

9.5. Anexo E - Resumo de trabalho aprovado para apresentação oral no Congresso Brasileiro de Doenças Cerebrovasculares de 2015..... 53

9.6. Anexo F- Capítulo sobre prevenção secundária no AVC publicado no livro “Neurologia Vascular: Tópicos Avançados˜, Série Psiquiatria, Neurologia e Psicologia Médica (Editora Atheneu, 2015, 1ª edição). Editor do volume: Octávio Marques Pontes-Neto..... 54

INTRODUÇÃO

A doença cerebrovascular vem ganhando, cada vez mais, importância no cenário mundial. Não só porque se destaca como uma das principais causas de mortalidade, sendo a segunda no Brasil, como também devido à mudança na forma de compreender e tratar essa enfermidade. Com a consolidação da terapia de recanalização com o uso de trombolíticos e a noção da importância do fator tempo para o sucesso desta, resultando em melhor desfecho clínico (Rha JH, Saver JL, 2007), faz-se mister um pleno entendimento dos fatores que promovem esse processo.

Parâmetros como idade, hiperglicemia, hipertensão, severidade do quadro clínico, presença de cerebral média hiperdensa (ACM hiperdensa) e tempo para realização da trombólise parecem ter efeito negativo na recanalização e desfecho clínico dos pacientes (Wardlaw JM, Mielke O., 2005). Além disso, outros aspectos merecem destaque, como o local de oclusão, composição do trombo, área de superfície deste exposta ao fluxo sanguíneo, pressão de permeabilidade da medicação nas estruturas do trombo e a etiologia do evento, sendo importantes no sucesso ou não da recanalização (Molina et al., 2003, Zoppo et al., 1992, Anand S, Diamond SL, 1996). Dentre estes, merecem destaque o local da oclusão, a presença do sinal da artéria cerebral média e a severidade do quadro clínico estimada pela escala do NIHSS, principalmente quanto ao papel que desempenham na identificação de casos relacionados à oclusão de vasos proximais. É sabido que esses casos apresentam uma gravidade maior, estando relacionados a menores índices de recanalização e alta refratariedade à terapia trombolítica endovenosa. Em estudo realizado por A. Murphy et al. em 2013, apenas 14,6% dos pacientes com oclusão proximal apresentaram recanalização e desfecho clínico satisfatório após trombólise endovenosa. Além disso, em estudo realizado por

Mendonça N et al. em 2011, apenas 10,4% dos pacientes com AVCi de ACM proximal obtiveram recanalização completa após primeira hora do trombolítico, enquanto que nos casos de oclusão de artéria carótida interna ("T" carotídeo), esse número foi de apenas 4,9%. Por outro lado, com o advento dos *stent retrievers,* as taxas de recanalização têm sido excelentes nesses casos, chegando em torno de até 86%, como observado no estudo TREVO 2 (*Thrombectomy REvascularization of large vessel occlusions*).

É interessante citar também que, em pacientes submetidos ao tratamento endovascular, essas altas taxas de recanalização são acompanhadas de altos índices de reperfusão, não estando a topografia da oclusão relacionada com índices de recanalização fútil (Hussein HM et al., 2007).Corroborando esses estudos prévios e confirmando o que já se esperava previamente, a abordagem da oclusão proximal muda definitivamente com o resultados dos ensaios clínicos realizados recentemente (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA e SWIFT PRIME), onde, através de uma seleção criteriosa, os altos índices de recanalização com o uso desses dispositivosresultou em desfechos clínicos significativamente melhores, mostrando, mais do que nunca, a importância de se diagnosticar, triar e abordar de forma rápida e eficaz esse tipo de paciente.

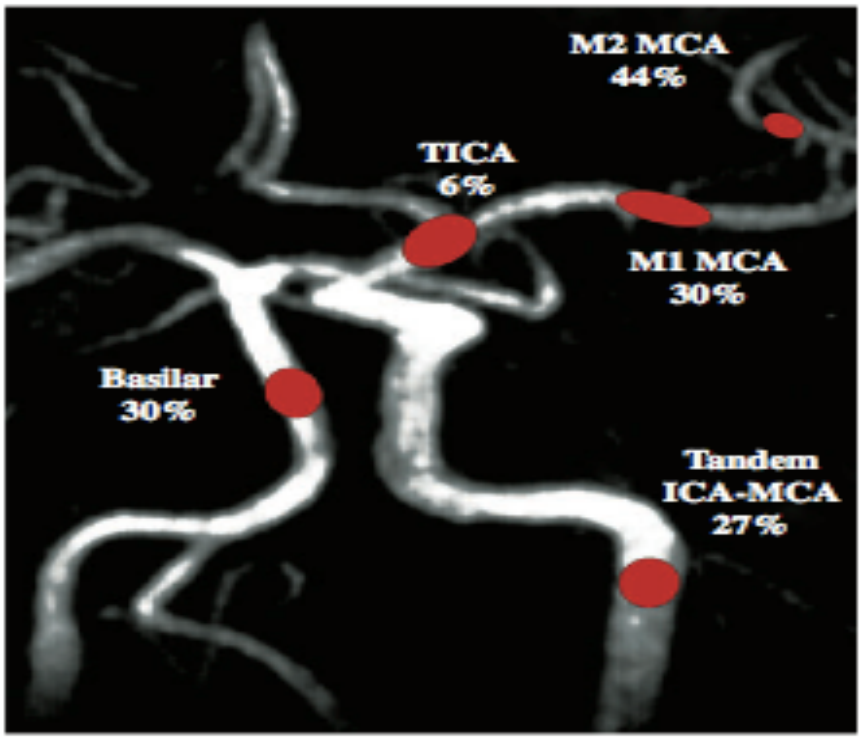


Figura 1. Taxas de recanalização no tratamento trombolítico (Alexandrov et al., J Int Med, 2010).

Todavia, em uma realidade onde não se dispõe de forma abrangente de neuroimagem vascular e onde apenas determinados centros realizam procedimentos intervencionistas, é preciso traçar uma estratégia que vise promover o alcance desses pacientes a esse centro, sem ao mesmo tempo comprometer o acesso à terapia convencional e consequentemente seu tempo de tratamento. O uso da telemedicina se apresenta como uma forma interessante de interligar esses variados centros de complexidade, onde essa triagem possa ser conduzida por profissional capacitado e pautada em dados objetivos, sejam clínicos ou radiológicos. Nesse cenário, a escala do NIHSS poderia ser uma ferramenta interessante na indicação de pacientes ao tratamento endovascular, se não fosse os resultados controversos a seu respeito.

Escala do NIHSS

Escala criada pelo *National Institute of Health* para uniformizar e objetivar entre profissionais de saúde os déficits na doença cerebrovascular. Composta pela avaliação de 11 itens, cada qual variando de 0 até 4 pontos (em um máximo de 42), essa ferramenta permite uma gradação de severidade nos eventos e, mais do que isso, tem sido utilizado como um bom marcador prognóstico entre os pacientes, de maneira que valores acima de 16 se correlacionam com mau prognóstico, enquanto que valores abaixo de 6 denotam alta probabilidade de recuperação satisfatória. Em suma, a cada aumento em 1 ponto na escala tem-se um diminuição de 17% na chance de um bom desfecho em cerca de 90 dias (H.P. Adams Jr et al., 1999).

Em estudo realizado por Maas et al., em 2009, a sensibilidade da escala na detecção de oclusão proximal foi de apenas 48% para um ponte de corte de 10, de forma que 55% com oclusões detectadas estavam abaixo desse ponto. Em estudo realizado por Murphy, citado anteriormente, a escala também não foi um bom preditor (área sob a curva de 0,587 na curva ROC), enquanto que, no ensaio clínico DIAS-2, cerca de até 30% dos casos com NIHSS elevado não apresentam oclusão proximal ao estudo de imagem. Por outro lado, MR Heldner et al., 2013, encontrou valores preditivos positivos para oclusão proximal em torno de 84 a 86% para um NIHSS maior que 7 a 9, enquanto Fischer et al., 2005, encontrou um valor preditivo positivo de 91% para NIHSS acima de 12.

Além do parâmetro clínico, a tomografia de crânio, mesmo sem contraste, é capaz de nos fornecer dados valiosos na identificação desses pacientes. O sinal da artéria cerebral média hiperdensa, por exemplo, pode detectar com uma especificidade em torno de 95% pacientes com oclusão proximal, sendo um parâmetro valioso a ser estudado e considerado na triagem de pacientes em centros que não dispõem de imagem vascular (Mair G. et al., 2015). Além disso, está presente em cerca de 40% dos pacientes com trombose nesse vaso (D Leys et al., 1992).

Figura 2. Sinal da artéria cerebral média hiperdensa associado a hipodensidade em território de ACM esquerda em tomografia de crânio não contrastada (fonte: própria).

Sendo assim, objetivamos, através deste estudo, analisar a acurácia da escala do NIHSS na identificação de oclusões centrais, bem como estudar dados de fácil obtenção na tomografia não contrastada, como a hiperdensidade da artéria cerebral média e sua atenuação correspondente, possibilitando, assim, a formulação de uma estratégia eficiente e factível na triagem de pacientes que podem se beneficiar de uma intervenção mais agressiva em centros de maior complexidade.

OBJETIVOS

1. Avaliar a acurácia da escala do NIHSS na detecção de oclusões proximais agudas no AVC de circulação anterior.
2. Avaliar a acurácia da atenuação da artéria cerebral média, em valores quantitativos, na detecção de oclusões proximais agudas no AVC de circulação anterior.
3. Formular um algoritmo de detecção de oclusão proximal baseado nesses parâmetros.

METODOLOGIA

Participantes

Foi realizada uma revisão retrospectiva de casos coletados prospectivamente (fonte: Registro Epidemiológico de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto – REAVER) na unidade de emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com diagnóstico de AVCi de circulação anterior, confirmados por neuroimagem (seja tomografia ou ressonância), no ano de 2014. Esses pacientes foramavaliados de acordo com NIHSS da admissão, presença de oclusão proximal detectada em imagem vascular (Duplex transcraniano, Angiotomografia, Angiorressonância ou Arteriografia digital), atenuação da artéria cerebral média na tomografia não contrastada e presença do sinal da artéria hiperdensa.

Neste estudo, definimos como oclusão arterial proximal aquelas lesões situadas em segmento M1 de artéria cerebral média, topo de artéria carótida interna ou segmento extracraniano de artéria carótida interna.

Critérios de Inclusão:

- Idade maior ou igual a 18 anos.
- AVC isquêmico de circulação anterior confirmado em neuroimagem (tomografia ou ressonância).

Critérios de exclusão:

- Casos de ataque isquêmico transitório ou AVC hemorrágico.
- Casos não confirmados em neuroimagem.
- Pacientes com escala de Rankin modificado maior que 2.

Neuroimagem

Todas as imagens foram avaliadas de forma cega por investigador experiente (neurologista vascular), usando o software WEASIS, com cortes tomográficos de 5 mm. Foram realizadas análises contíguas da atenuação do segmento proximal da artéria cerebral média, destacando o ponto de maior densidade e correlacionando-o com o ponto contralateral (imagem em espelho).

No sentido de simplificar a avaliação da amostra, classificamos as imagens vasculares entre oclusão presente ou ausente.

Para avaliar o coeficiente intra-observador, o mesmo investigador avaliou novamente as imagens 04 meses após. Para avaliar a variabilidade inter-observador, as imagens foram comparadas com análise cega de um segundo investigador experiente (neurologista vascular).

Análise Estatística

Testes T de Student foram usados para avaliação de variáveis numéricas. Variáveis categóricas foram avaliadas através do teste exato de Fisher. Os valores quantitativos absolutos (HU) e relativos (rVA) da atenuação da artéria cerebral média e NIHSS tiveram sua acurácia para a presença de oclusão proximal avaliados através de curva ROC e estatísticas C.

Uma análise de regressão logística multivariada foi usada para avaliação dessas variáveis com o desfecho, permitindo a realização de um escore preditor de oclusão proximal (PAOESCORE).

Todas as análises foram realizadas através do software SPSS, versão 20. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significante.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Trata-se de um estudo retrospectivo, através de análise de prontuários e neuroimagens, onde as identidades dos sujeitos foram preservadas, não havendo interferência no acompanhamento ou conduta clínica proposta a cada um. Sendo assim, o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O trabalho foi aprovado sob o número 37816314.3.0000.5440.

RESULTADOS

Dos 541 pacientes registrados no Registro Epidemiológico de Acidente Vascular Cerebral em Ribeirão Preto (REAVER), foram excluídos da análise aqueles com AVC hemorrágico, AIT e AVCi minor sem documentação em neuroimagem, TVC e hemorragia subaracnóide, restando 289 pacientes. Destes, excluímos 50 pacientes que não possuíam neuroimagem vascular na avaliação inicial. Dos 239 restantes, selecionamos aqueles com AVCi de circulação anterior e escala de Rankin modificado menor que 2, compreendendo 178 pacientes. O perfil destes é demonstrado na tabela 1:

Tabela 1: Perfil dos pacientes com AVCi de circulação anterior.

Variáveis	Total (n =1 78)	Oclusão proximal		P valor
		Sim (n = 62)	Não (n = 116)	
Idade	65,4 (63,4 – 67,4)	63,6 (60 – 67,3)	66,1 (63,7 – 68,4)	p = 0,25
Sexo Masculino	98 (55,1%)	36 (58,1%)	62 (53,4%)	P = 0,63
NIHSS	13,5 (12,1 – 14,9)	21,1 (19,4 – 22,7)	9,3 (7,8 – 10,7)	p < 0,01
Artéria hiperdensa	38 (21,3%)	36 (58,1%)	02 (1,7%)	p < 0,01
Densidade (VA)	41,3 (39,7 – 42,8)	48,4 (45,2 – 51,6)	37,8 (36,3 – 38,8)	p < 0,01
Densidade relativa (rVA)	1,11 (1,07 – 1,15)	1,29 (1,20 – 1,38)	1,02 (0,99 – 1,04)	p < 0,01
mRs> 2 90 dias	101 (56,7%)	49 (79%)	52 (44,8%)	p < 0,01
mRs 90 dias	3,3 (3,0 – 3,6)	4,4 (4,0 – 4,9)	2,7 (2,3 – 3,1)	p < 0,01

Escala de Rankin modificada (*modified rankin scale).*

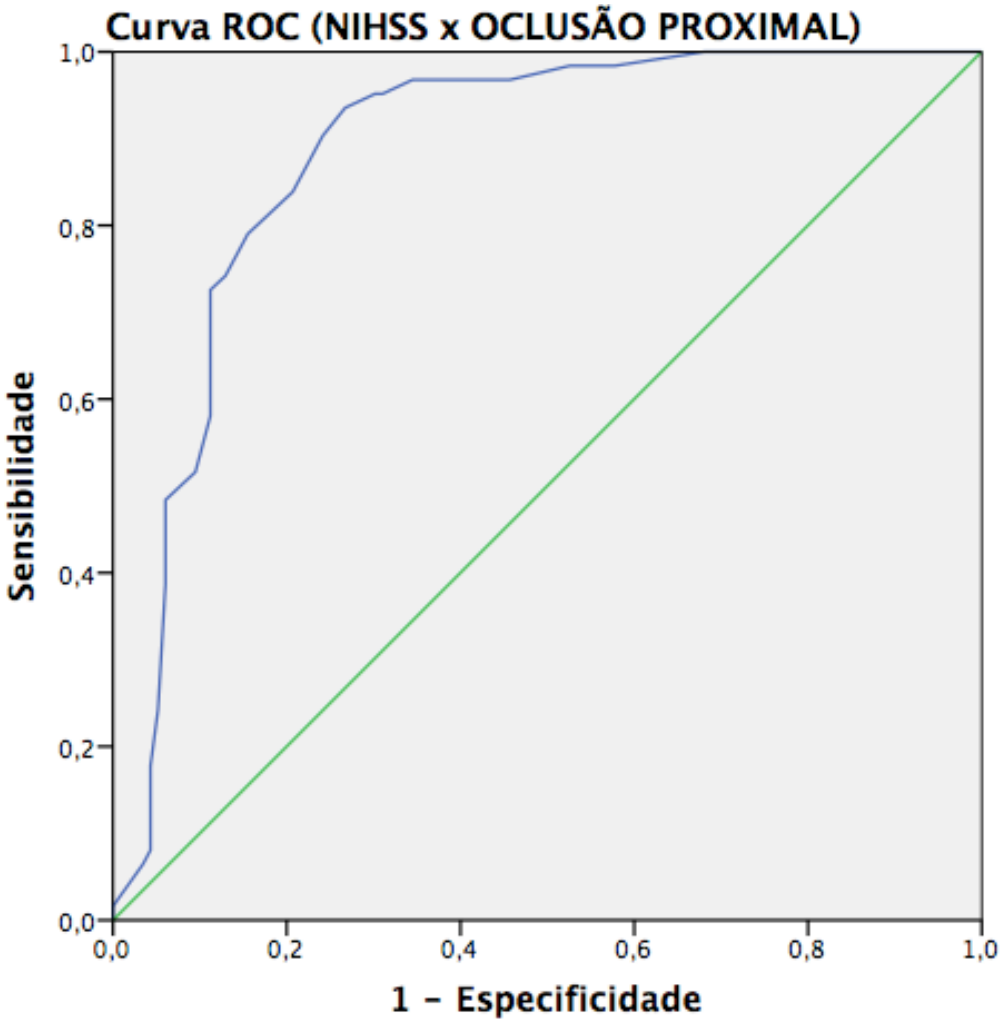
Observamos que 62 (34,8%) apresentavam oclusão proximal, demonstrando uma mediana de NIHSS maior (21,1 versus 9,3; $p < 0,01$), pior desfecho clínico (mRs 4,4 versus 2,7 ; $p < 0,01$) e maior prevalência do sinal da cerebral média hiperdensa (36 versus 2; $p < 0,01$). Destes, os dois casos apresentavam oclusão em segmento M2 da artéria cerebral média.

Além disso, quando avaliadas as densidades (HU e rVA), foram observados valores maiores no grupo da oclusão proximal (48,4 versus 37,8; $p < 0,01$).

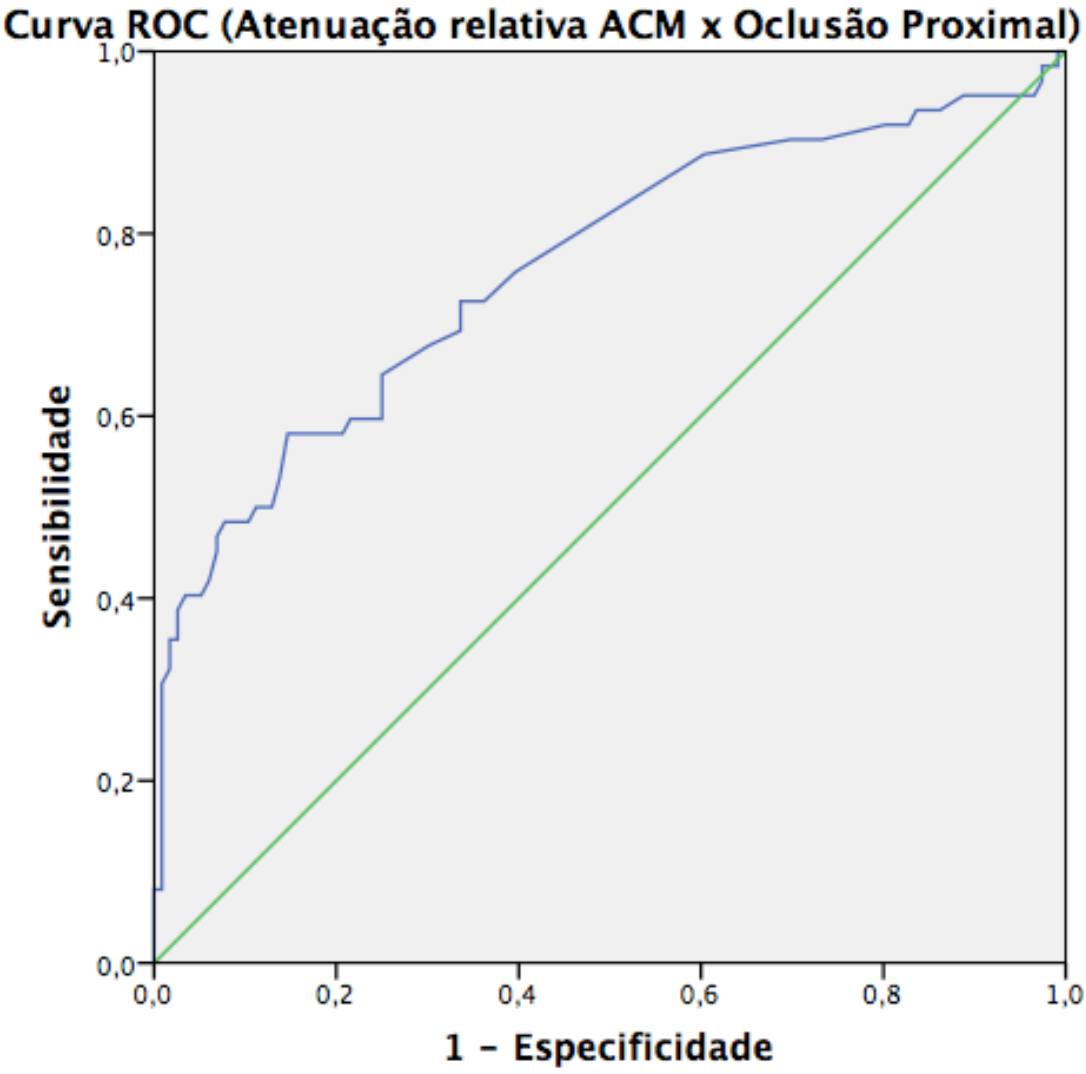
Não houve diferença estatística com relação à idade, sexo e lado acometido.

Avaliando a acurácia dos valores de atenuação e NIHSS, realizamos análises de curva ROC para os três parâmetros, com áreas sob a curva, respectivamente, de 0,76 ($p < 0,001$) e 0,76 ($p < 0,001$) e 0,88 ($p < 0,001$):

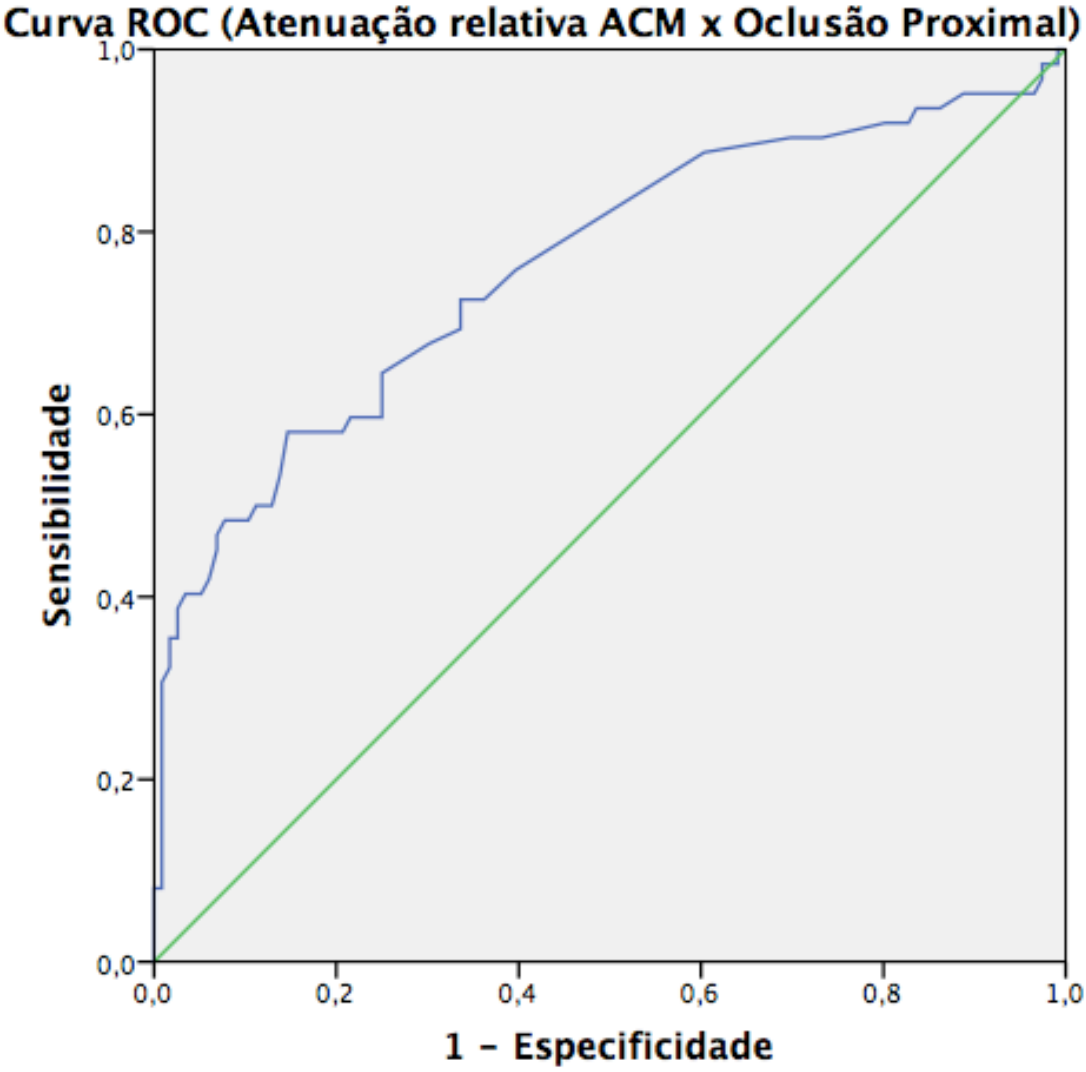
a) NIHSS versus oclusão proximal



b) Atenuação da artéria cerebral média versus oclusão proximal



c) Atenuação relativa versus oclusão proximal:



Quando avaliamos a acurácia desses parâmetros para oclusão proximal em relação a pontos-ótimos destacados destas curvas, temos:

Para um NIHSS maior ou igual a 10:

Sensibilidade: 96,7%

Especificidade: 65,5%

Valor Preditivo Positivo (VPP): 60%

Valor Preditivo Negativo (VPN): 97,4%

Para uma atenuação absoluta maior que 50:

Sensibilidade: 48,3%

Especificidade: 93,9%

VPP: 81%

VPN: 77,3%

Para um atenuação relativa maior que 1,5:

Sensibilidade: 30,6%

Especificidade: 99,1%

VPP: 95%

VPN: 72,7%

Temos, desta maneira, uma alta sensibilidade com relação ao parâmetro clínico e uma alta especificidade com relação ao parâmetro radiológico. Quando avaliadas em conjunto, através de análise multivariada, obtivemos:

Tabela 2: Análise multivariada por regressão logística para preditores de oclusão arterial proximal.

PARÂMETROS	OR	IC	P valor
IDADE	1,09	1,01 – 1,16	0,01
SEXO	0,85	0,33 – 2,17	0,74
LADO ACOMETIDO	0,88	0,34 – 2,23	0,79
NIHSS	1,20	1,13 – 1,27	< 0,01
ATENUAÇÃO ABSOLUTA (ACM)	1,09	1,01 – 1,16	0,01
ATENUAÇÃO RELATIVA (ACM)	7,22	0,53 – 96,8	0,13
mRS PRÉVIO	0,60	0,25 – 1,40	0,25

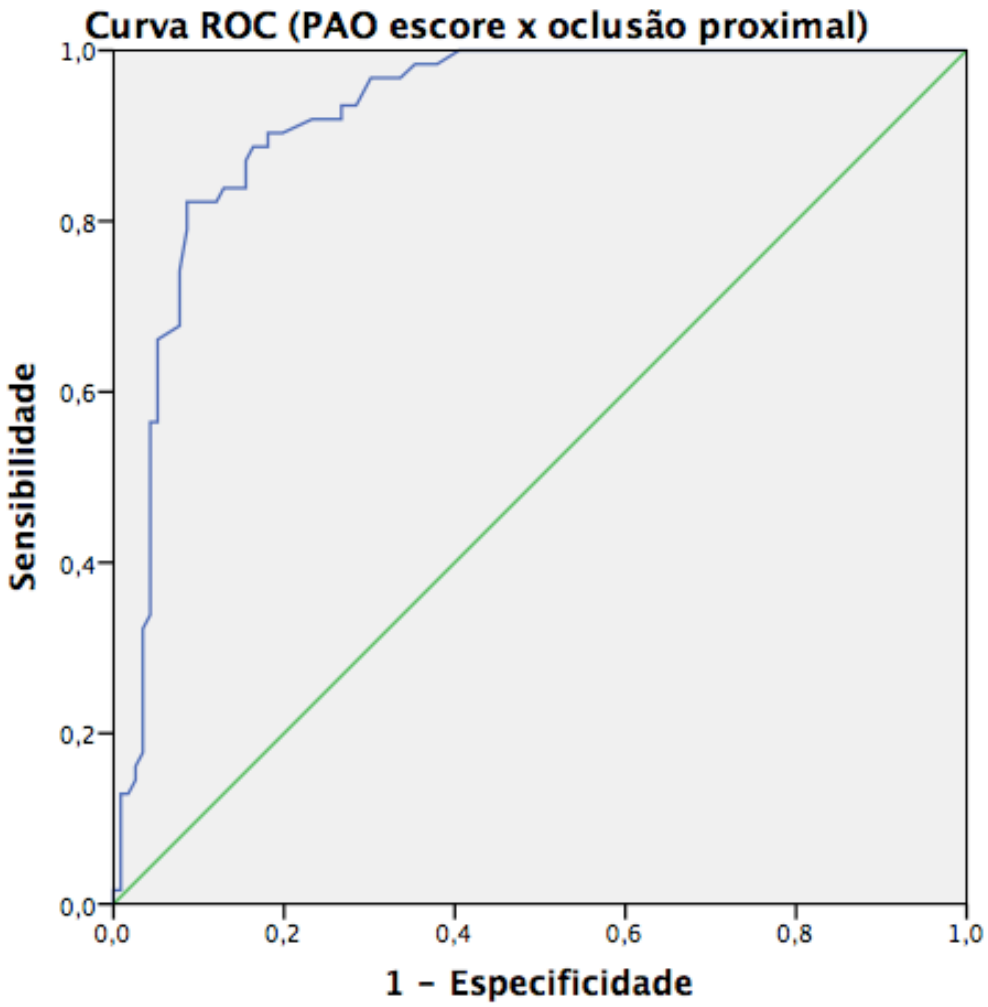
OR: odds ratio
IC: Intervalo de confiança
mRS: Escala modificada de rankin (*modified rankin scale*)

Considerando o valor da escala do NIHSS e a atenuação absoluta do vaso no lado acometido (ambos preditores independentes de oclusão proximal), a partir da análise de regressão logística estabelecemos uma relação, permitindo a elaboração de um escore com fatores preditores de oclusão proximal:

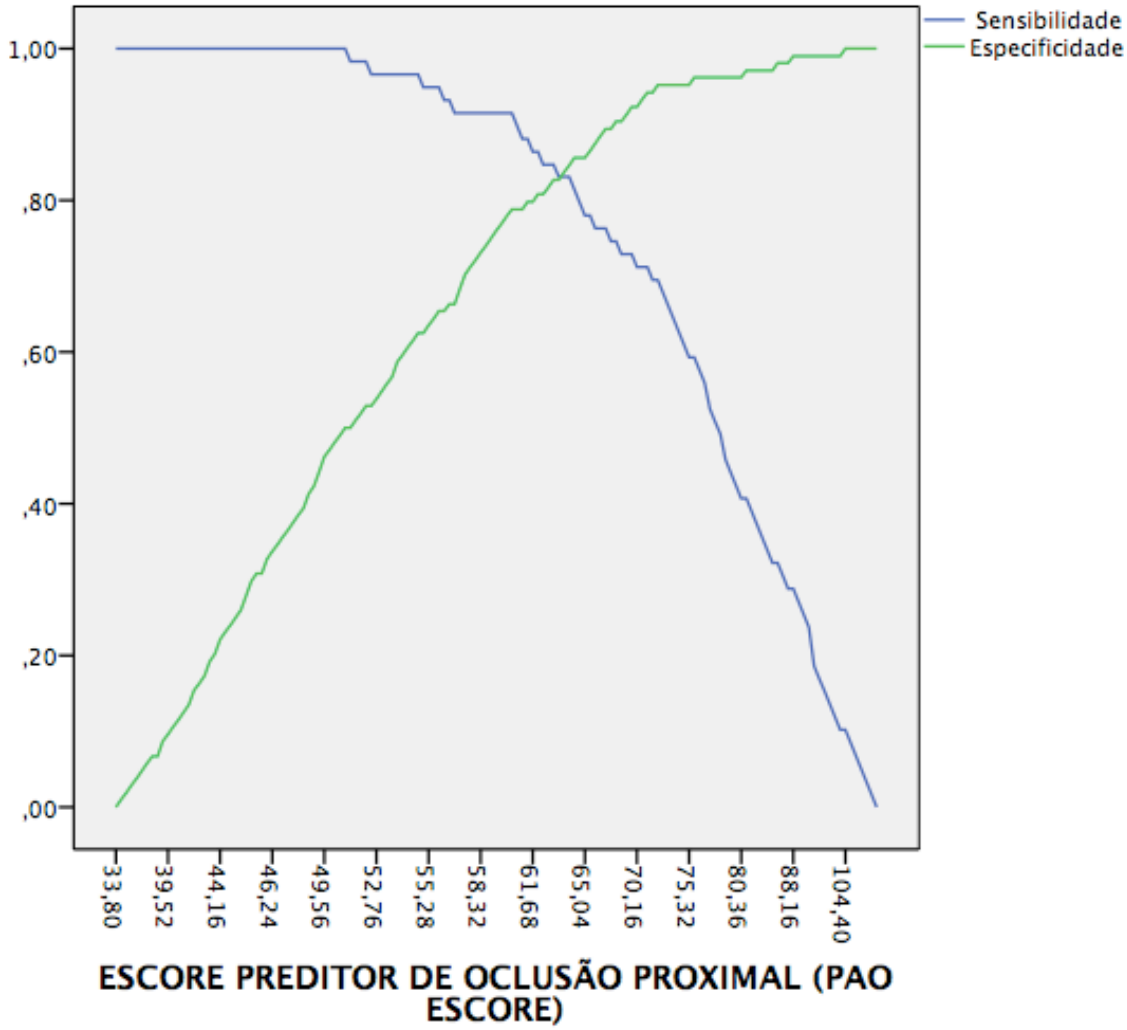
PAO escore = (1,1 x VA) + (1,2 x NIHSS)

Onde VA representa o valor da atenuação absoluta e NIHSS o valor da escala de NIHSS.

Avaliando a acurácia desse escore através de análise de curva ROC e estatística C, destacamos uma área sob a curva de 0,92 ($p < 0,001$), conforme o gráfico representado:



O gráfico de análise de sensibilidade nos permite identificar um ponto ótimo de corte (63):



Com uma sensibilidade de 83,8%, especificidade de 83,6%, valor preditivo positivo de 73,2% e valor preditivo negativo de 90,6%.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram uma relação intrínseca entre a gravidade clínica (mensurada através da escala do NIHSS) e a atenuação da artéria cerebral média (mensurada em unidades de Hounsfield, HU) com relação a presença de oclusão proximal de circulação anterior nos pacientes analisados. O PAO escore se mostrou um parâmetro extremamente sensível na detecção de oclusão proximal, algo ainda bastante indefinido quando avaliada a literatura disponível. Nos últimos 15 anos, temos observado uma grande variação não só nos resultados obtidos, mas também na metodologia envolvida. Fatores como diferença na definição topográfica de oclusão proximal, propedêutica utilizada em seu diagnóstico, número de sujeitos envolvidos e perfil de pacientes incluídos justificam a heterogeneidade observada. Desta forma, faz-se necessária uma avaliação pormenorizada desses ensaios clínicos com foco nessas questões:

No ensaio clínico *EMS Bridging Trial (1999),* realizado para avaliar a eficácia do tratamento trombolítico combinado (endovenoso e intra-arterial) em pacientes com AVC isquêmico dentro das primeiras três horas em um número limitado de pacientes (apenas 35), aqueles com NIHSS menor que 5 foram excluídos. Todos foram submetidos à realização de angiografia digital. Nesse contexto, todos pacientes com NIHSS maior que 15 apresentaram oclusão detectada, porém sem caracterização de topografia proximal nesses achados.

No estudo de Derek et al. (2002), procedeu-se a uma avaliação da angiorressonância na detecção precoce de oclusões arteriais agudas, em um grupo de 54 pacientes. 46% destes com oclusão detectada, sem distinção de lesão proximal. 78%

daqueles com NIHSS maior que 16 apresentaram oclusão detectada na admissão. Nenhuma oclusão em pacientes com NIHSS menor que 6.

Maas et cols. em 2009 realizaram uma avaliação do NIHSS na detecção de oclusão proximal em 699 pacientes. Destes, 25% com oclusão em porção proximal da artéria cerebral média. A definição de oclusão proximal envolveu oclusões em segmentos M1 e M2 da ACM, A1 e A2 da ACA, artéria vertebral, basilar e carótida interna, demonstrando baixa sensibilidade da escala para detecção de oclusão proximal (48%), com especifidade de 81% para um NIHSS acima de 10.

Já Murphy et cols., 2012, avaliaram os fatores relacionados à recanalização eficaz, representada por recanalização associada à melhora clínica em 90 dias (mRS menor ou igual a 2). 126 pacientes estudados com angiotomografia, onde houve 38% de oclusão proximal, sendo esta definida por lesão localizada em carótida interna ou porção proximal de M1. A escala do NIH demonstrou baixa correlação com a topografia da lesão, representada por uma curva ROC de 0,58 ($p = 0,141$).

No estudo de Heldner et al., 2013, foi avaliado um número robusto de 2152 pacientes com angiotomografia, investigando-se a relação entre topografia da lesão e escala do NIHSS. Nestes, foi observada uma boa correlação, com um valor preditivo positivo de 86,4% para pacientes com NIHSS maior ou igual a 10. Tais achados não puderam ser extrapolados para casos de circulação posterior, onde mostrou-se uma baixa associação. Casos de oclusão proximal foram definidos como lesões localizadas em ACI, M1, M2, artérias basilar e vertebral.

Tabela 3: Análise dos estudos relativos à correlação entre NIHSS e topografia da lesão no AVC isquêmico agudo.

Estudo clínico	Número de participantes	Modalidade diagnóstica	Definição de oclusão proximal	Relação com NIHSS
***EMS Bridging trial,* 1999**	35	Angiografia digital	Sem definição	Todos com NIHSS > 15 apresentavam oclusão.
Derek et al., 2002	54	Angioressonância	Sem definição	78% daqueles com NIHSS maior que 16 apresentavam oclusão.
Maas et al., 2009	699	Angiotomografia	Lesões em M1, M2, A1, A2, vertebral, basilar e ACI	Baixa sensibilidade para detectar oclusão proximal (48%) com especificidade de 81% para NIHSS > 10.
Murphy et al., 2012	126	Angiotomografia	Porção proximal de M! e ACI	Baixa correlação: curva ROC com área sob a curva de 0,58 (p 0,141).
Heldner et al., 2013	2152	Angioressonância Angiotomografia	Lesões em ACI, M1, M2, vertebral e basilar.	Boa correlação. Valor preditivo positivo de 86,4% para NIHSS > 9.

ACI: artéria carótida interna
M1: segmento proximal da artéria cerebral média
M2: segmento insular da artéria cerebral média.
A1: segmento proximal da artéria cerebral anterior.
A2: segmento da artéria cerebral anterior seguinte à comunicante anterior.

Nosso estudo avaliou um grupo maior de participantes em relação aos ensaios iniciais, fazendo uso primordialmente da angiotomografia nessa detecção. Ao contrário do que observamos acima, usamos uma definição de oclusão proximal que envolvia porção proximal de ACM e carótida interna, incluindo seu componente extracraniano. Tal definição foi pautada na luz do último consenso para tratamento endovascular do AVC agudo, onde a evidência para o tratamento de lesões mais distais de circulação anterior se mostrou menos estabelecida (WJ Powers et al., 2015).

Os pacientes com oclusão proximal em nossa casuística demonstraram uma mediana de NIHSS acima do valor observado nos estudos anteriores, provavelmente devido à definição utilizada. Por sua vez, o índice de oclusão proximal encontra eco nos estudos de Murphy e Heldner, respectivamente (34,8% versus 38% e 39%).

Por outro lado, o uso da tomografia de crânio no que diz respeito à identificação do clássico sinal da artéria cerebral média hiperdensa reitera a alta especificidade do achado, de maneira que, dos 38 pacientes que apresentaram o sinal, 36 obtiveram oclusão proximal diagnosticada (os dois restantes apresentaram oclusão em segmento M2). Tais achados reforçam os resultados encontrados por G Mair e colaboradores, que detectaram o sinal em 47% dos casos de oclusão proximal e relataram uma especificidade em torno de 95%. Em nosso estudo, o sinal esteve presente em 58,1% dos casos com lesão proximal.

Ainda que bastante difundido, a identificação deste encontra limitações no grau de subjetividade em sua definição, na variabilidade interexaminador e intraexaminador (G Mair e colaboradores relataram uma variabilidade de 0,59 e 0,58, respectivamente) e, por fim, na baixa sensibilidade em identificar oclusões proximais. De fato, cerca de 50% dos casos não evidenciariam o sinal, e assim a avaliação do valor absoluto e relativo da atenuação do vaso apareceria como um fator capaz de sobrepor esses

obstáculos. Estudos prévios associaram tais parâmetros com a presença do sinal da artéria cerebral média hiperdensa, associando um valor absoluto maior que 43 HU ou relativo maior que 1,2 com esse achado. Outro estudo associou um valor absoluto maior que 62,5 HU para a mesma condição (K CK et al., 2000, F Meli et al., 2011). No presente estudo, relacionamos tais valores diretamente com a presença da oclusão proximal, encontrando pontos-ótimos em torno de 55 HU (absoluto) e 1,5 (relativo).

Quando avaliadas as densidades em conjunto ao NIHSS, fomos capazes de melhorar a acurácia na detecção da lesão, permitindo a realização de um escore reprodutível, de fácil execução, baixo custo e eficácia satisfatória na triagem de casos de AVCi agudo, principalmente quando se idealiza um ambiente de telemedicina imerso nas dificuldades inerentes de nossa rede de saúde. Fatores como lado acometido, idade, sexo e condição prévia (mRS) ao evento não apresentaram relação com a incidência de oclusão proximal, representado através de modelo multivariado. Características como idade e sexo já se mostravam indiferentes em ensaios anteriores na literatura (JR Sims, 2004).

Por fim, destacamos o caráter inédito e inovador do estudo, demonstrando que é possível, mesmo em locais com menor recursos diagnósticos, a realização de algoritmos eficazes na triagem e detecção de casos sujeitos à terapia endovascular. Dessa maneira, esperamos, em um futuro breve, aplicar esse instrumento em outros centros e outras casuísticas, ratificando sua aplicabilidade e aperfeiçoando-o em modelos mais robustos.

Como limitações do estudo, ressaltamos o fato de ser unicêntrico (ainda que realizado em centro de referencia em DRS responsável por 26 municípios da região), de análise retrospectiva (apesar de avaliação de dados coletados em coorte prospectiva) e restrito a casos de circulação anterior.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo nos possibilitaram concluir que:

1) O valor da escala do NIHSS apresenta alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo na detecção de casos de oclusão proximal.

2) Os valores absoluto e relativo de atenuação da artéria cerebral média na tomografia de crânio não contrastada, por sua vez, apresentam alta especificidade e alto valor preditivo positivo na avaliação desses casos.

3) Um escore preditor composto dessas duas variáveis permite uma avaliação ainda mais acurada, factível, de baixo custo e não-invasiva na detecção de lesões proximais no AVCi agudo de circulação anterior.

BIBLIOGRAFIA

Alexandrov AV. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke.J Intern Med. 2010 Feb;267(2):209-19. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02206.x.

Rha JH, Saver JL: The impact of recanalization on ichemic stroke outcomet: a meta-analysis. Stroke 2007;38:967-973

Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: observer realibility and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. Radiology 2005;235:444-53.

Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. Stroke 2004;35:486-490.

Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. Ann Neurol. 1992;32:78-86.

Anand S, Diamond SL. Computer simulation of systemic circulation and clot lysis dynamics during thrombolytic therapy that accounts for inner clot transport and reaction. Circulation. 1996;94:763-774.

Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? Eur Heart J. 26:3-4.

Niesten JM, van der Schaaf IC, van Dam L, Vink A, Vos JA, Schonewille WJ, Bruin PC, Mali WPTM, Velthuis BK. Histopathologic composition of cerebral thombi of acute stroke patients is correlated with stroke subtypes and thrombus attenuation. Plos one. 2014.

Almekhlafi MA, Hu WY, Hill MD, Auer RN. Calcification and endothelialization of thrombi in acute stroke. Ann Neurol. 2008;64:344-348.

Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D, Ovbiagele B, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Vespa PM, Selco S, Rajajee V, Kim D, Sanossian N, Saver JL. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2006;37:2086-2093.

Kim EY, Lee SK, Kim DJ, Suh SH, Kim J, Heo Heo J, Kim DI. Detection of thrombus in acute ischemic stroke: value of thin-section noncontrast-computer tomography. Stroke. 2005;36:2745-2747.

Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke.Stroke. 1992 Mar;23(3):317-24.

Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R,Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS; TREVO 2 Trialists.Trevo versus Merci retrievers

for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. Lancet. 2012 Oct 6;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9. Epub 2012 Aug 26.

Mair G, Boyd EV, Chappell FM, von Kummer R, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM; IST-3 Collaborative Group.Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke. Stroke. 2015 Jan;46(1):102-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007036. Epub 2014 Dec 4.

Maas MB, Furie KL, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Harris GJ, Halpern E, Koroshetz WJ, Smith WS. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia.
Stroke. 2009 Sep;40(9):2988-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555664. Epub 2009 Jul 16.

Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono ML, Gralla J, Jung S, El-Koussy M, Lüdi R, Yan X, Arnold M, Ozdoba C, Mordasini P, Fischer U. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2013 Apr;44(4):1153-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000604. Epub 2013 Mar 7.

Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. Stroke. 2005 Oct;36(10):2121-5. Epub 2005 Sep 8.

Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Teteshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca P, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. Stroke. 2011;42:1237-1243.

Moftakhar P, English JD, Cooke DL, Kim WT, Stout C, Smish WS, Dowd CF, Higashida RT, Halbach VV, Hetts SW. Stroke. 2013;44:243-245.

Niesten JM, Schaaf van der IC, Graaf van der Y, Kappele LJ, Biessels GJ, Horsch AD, Dankbaar JW, Luitse MJA, Seeters van T, Smit EJ, Mali W.P.Th.M, Velthuis BK. Predictive value of thrombus attenuation on thin-slice non-contrast CT for persistent occlusion after intravenous thrombolysis. Cerebrovascular diseases. 2014;37(2):116-22.

Puig J, Pedraza S, Demchuk A, Estadella-i-Daunis J, Termes H, Biasco G, Soria G, Boada I, Remollo S, Baños J, Serena J, Castelannos M. Quantification of thrombus hounsfield units on noncontrast CT predicts stroke subtype and early recanalization after intravenous recombinant tissue plasminogen activator.AJNR Am J Neuroradiol. 2012;Jan;33(1):90-6.

EXTEND-IA TRIAL INVESTIGATORS. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. N Engl J Med 2015; 372:1009-1018.

SWIFT-PRIME TRIAL INVESTIGATORS. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. N Engl J Med 2015; 372:2285-2295

ESCAPE TRIAL INVESTIGATORS. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. N Engl J Med 2015; 372:1019-1030

MR CLEAN TRIAL INVESTIGATORS. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.

Adams HP Jr1, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 1999 Jul 13;53(1):126-31.

Murphy A., Symons SP., Hopyan J., Aviv RI. Factors Influencing Clinically Meaningful Recanalization after IV-rtPA in Acute Ischemic Stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2012; 10.3174/ajnr.A3169

Mair G, Boyd EV, Chappell FM, von Kummer R, Lindley RI, Sandercock P, Wardlaw JM; IST-3 Collaborative Group. Sensitivity and specificity of the hyperdense artery sign for arterial obstruction in acute ischemic stroke. Stroke. 2015 Jan;46(1):1

Lewandowski CA1, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. Stroke. 1999 Dec;30(12):2598-605.

Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Froment JC, Trouillas P.Early detection of cerebral arterial occlusion on magnetic resonance angiography: predictive

value of the baseline NIHSS score and impact on neurological outcome. Cerebrovasc Dis. 2002;13(4):225-9.

Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015 Oct;46(10):3020-35. doi: 10.1161/STR.0000000000000074. Epub 2015 Jun 29.

Francisco Meli, Javier Vallejos, Claudia Álvarez, Carlos Capuñay, Patricia Carrascosa. Quantification of hyperdense middle cerebral artery sign by multidetector computed tomography (MDCT). Rev. argent. radiol. vol.75 no.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires oct./dic. 2011.

Koo CK1, Teasdale E, Muir KW. What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign?Cerebrovasc Dis. 2000 Nov-Dec;10(6):419-23.

John R. Sims, Guy Rordorf, Eric E. Smith, Walter J. Koroshetz, Michael H. Lev, Ferdinando Buonanno and Lee H. Schwamm. Arterial occlusion revealed by CT angiography predicts NIH stroke score and acute outcomes after IV tPA treatment. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Feb;26(2):246-51.

ANEXOS

ANEXO A – 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 extendidos 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10s **6. Motor membro infeior: elevar perna 30° deitado por 5s**	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; 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/extinç	0= normal; 1=negligência ou extinção em uma modalidade sensorial; 2=negligência em mais de uma modalidade sensorial.

ANEXO B – Escala de Rankin modificada (mRS)

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

ANEXO C – Resumo de trabalho aprovado para apresentação na modalidade pôster no congresso americano de doenças cerebrovasculares (International Stroke Conference – ISC 2016).

Predictors of proximal artery occlusion in patients with acute ischemic stroke of the anterior circulation based on clinical evaluation and non-contrast brain CT: the PAO score.

Introduction: After the results of the newendovascular trials that demonstratedarobust effect of endovascular treatment for acute ischemic stroke (AIS), early detection of proximal artery occlusion (PAO) hasbecome a fundamental task during the initial assessment of acute stroke patients at the emergency department.Nevertheless, an accurate identification of PAO may be particularly challenging in smaller hospitals and in developing countries, areas with restricted assess to vascular neuroimaging modalities such as CTA and MRA. **Hypothesis:** Algorithms based on NIHSS and non-contrasted CT (NCCT) findings canbe accurately used to detectPAO in patients with AIS of the anterior circulation. **Method:** We retrospectively evaluated 194 consecutive patients with AIS of the anterior circulation from a prospective stroke registry of patients admitted to an academic tertiary emergency unit in Brazil during 2014 that had a NCCT and a CTA at admission. NIHSS scores and attenuationof major intracranial arteries of the anterior circulation on NCCT were collected by two experienced investigators that were blind to the CT angiography findings. We used a ratio between two ROIs (rVA) that were drawnon NCCT blinded to CT angiography: (i) on the region of highest vesselattenuation ipsilateral to the involved hemisphere and (ii) mirror ROI on the corresponding vessel segment of the contralateral hemisphere. We used ROC curve analysis and C-statistics to predict CT angiography PAO. **Results:**NIHSS and vessel attenuation values were highly associated with the PAOwith an area under the curve (AUC) of 0.88 and 0.76, respectively. AnNIHSS of10at admission had a sensitivity, and negative predictive value of 97% and 97%, respectively. The rVA ≥ 1.50 had a specificity and positive predictive value 96% and 85%, respectively. The POA score was then built by logistic regression from NIHSS and rVA and showed even higher accuracy for the presence of POA on CTA, with an AUC of 0.92.
Conclusion: The PAO score based on admission NIHSS and proximal vessel attenuation on NCCT canbe accurately used to detectPAO in patients with AIS of the anterior circulation. Further studies are necessary to validate this score in a multicenter setting.

ANEXO D – Parecer do comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE DENSIDADE DO TROMBO NA TOMOGRAFIA DE CRÂNIO NÃO CONTRASTADA E DESFECHO CLÍNICO EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PROXIMAL DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA.

Pesquisador: Octavio Marques Pontes Neto

Versão: 2

CAAE: 37816314.3.0000.5440

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

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 096605/2014

Patrocionador Principal: Financiamento Próprio

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO E – Resumo de trabalho aprovado para apresentação oral no

Congresso Brasileiro de Doenças Cerebrovasculares de 2015.

Prognostic Value of the Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign among Acute Ischemic Stroke Patients in Brazil.

Introduction: The hyperdense middle cerebral artery sign (HMCAS) in non-contrasted computed tomography (NCCT) is a marker of proximal artery occlusion in patients with acute ischemic stroke (AIS). Nevertheless, the frequency and prognostic value o HMCAS has never been systematically studied in AIS in Brazil. **Objective:** to evaluate the frequency and prognostic value of HMCAS among AIS admitted to a tertiary academic stroke center in Brazil. **Methods:** We retrospectively analyzed all AIS patients included in our prospective stroke registry in 2014. We excluded patients with a previous AIS and a modified Rankin scale (mRS) more than 2 before the index event. The HMCAS presence was evaluated by two independent investigators. Bad outcome at 90 days was defined as mRS>2 and was assessed by a certified investigator that was blinded to the NCCT. Stroke etiology was assessed using the TOAST classification. **Results:** Our final analysis included 303 patients, 171(53%) were male and the mean age was 65.6 ± 12.8 years. The median NIHSS at admission was 10 (IQR: 10-20). The HMCAS was present in 53 (17.5%) of AIS patients. The HMCAS was independently associated with poor outcome (OR: 3.87; 95%CI: 1.37-10.89) even after adjusting for Age, stroke severity, TOAST classification, IV TPA and additional confounders. **Conclusions:** The HCMAS on NCCT is independently associated with poor prognosis among AIS patients in Brazil.

ANEXO F – Capítulo sobre prevenção secundária no AVC publicado no livro "Neurologia Vascular: Tópicos Avançados˜, Série Psiquiatria, Neurologia e Psicologia Médica (Editora Atheneu, 2015, 1ª edição). Editor do volume: Octávio Marques Pontes-Neto.

Prevenção Secundária da Doença Cerebrovascular

Leticia Januzi, Rui Kleber Martins, Renata Alves e Milena Libardi

Pontos-chave:

1) *A prevenção secundária no AVC deve ser pautada na identificação dos principais fatores de risco associados e do mecanismo fisiopatogênico envolvido, buscando a estratégia mais eficaz e custo-efetiva possível.*
2) *A hipertensão arterial aparece como principal fator de risco relacionado, estando presente em cerca de 70% dos pacientes com AVC. Pacientes com mecanismo lacunar parecem se beneficiar de uma abordagem mais agressiva, visando PAS < 130mmHg, enquanto que, de forma geral, busca-se um alvo de PAS < 140 mmHg.*
3) *A intervenção na doença carotídea é indicada em pacientes com estenose sintomática maior ou igual a 70%, com baixo risco cirúrgico (6%) e ictus em até seis meses do procedimento. Pacientes com estenose moderada devem ter sua indicação individualizada. A modalidade a ser escolhida (angioplastia versus endarterectomia) deve levar em conta as comorbidades de cada paciente e, principalmente, a expertise de cada centro.*
4) *O tratamento clínico intensivo, composto do uso de estatinas em altas doses, otimização da pressão arterial e atividade física regular, é o tratamento de primeira linha em pacientes com estenose intracraniana sintomática.*
5) *Os novos anticoagulantes se apresentam como uma opção eficaz e segura na prevenção secundária de pacientes com fibrilação atrial não-valvar. A indicação destes deve levar em conta a ausência de contra-indicações (insuficiência renal e hepática grave) e a aderência de cada paciente.*
6) *Não existem evidências que atestem a superioridade do fechamento do forame ou anticoagulação sobre o tratamento antiplaquetário em pacientes com AVC e forame oval patente, assim como não há evidências que registrem a superioridade da anticoagulação sobre tratamento antiplaquetário em pacientes com dissecção arterial e AVC.*

Introdução

Com o avanço na prevalência da doença cerebrovascular no país, torna-se fundamental o conhecimento de suas principais causas, bem como dos fatores de risco relacionados, visando à promoção de uma estratégia organizada e bem fundamentada não só na fisiopatologia do evento, mas no perfil clínico de cada paciente.

O surgimento de escalas prognósticas e de recorrência no AVC e o progresso no desenvolvimento de uma abordagem armada de exames complementares não invasivos e de fácil acesso, como a ultrassonografia com Doppler, nos permitem atualmente traçar o risco individual de recorrência em cada paciente e programar de forma adequada e com boa segurança a abordagem a ser instituída em cada caso.

Uma vez realizada essa prevenção de forma direcionada, somos capazes de prevenir novos eventos e diminuir sobremaneira a morbidade e mortalidade dessa patologia, que hoje é um grande desafio em saúde pública a ser enfrentado em nosso país.

Nesse contexto, o AVC aparece como o desfecho final de uma cadeia de eventos e fatores associados que precisam, por sua vez, serem diagnosticados e tratados da maneira mais acertada e custo-efetiva possível. A hipertensão, como o principal fator de risco associado, necessita de um acompanhamento multidisciplinar a nível primário satisfatório, visando à adesão e o engajamento desses indivíduos nos objetivos adotados. Os mecanismos fisiopatogênicos, por sua vez, precisam ser compreendidos adequadamente para que sejam tomadas medidas diagnósticas e terapêuticas factíveis e de fácil acesso, permitindo o tratamento de condições prevalentes e intrinsecamente ligadas a índices significativos de recorrência, como é o caso da doença carotídea e da fibrilação atrial. Na primeira, abordaremos o resultado dos principais trials envolvidos no tratamento e na modalidade (angioplastia versus endartectomia) a ser adotada em determinados subgrupos e indivíduos. Na segunda, daremos destaque ao surgimento de novos anticoagulantes e seus resultados promissores na diminuição de efeitos colaterais e novos eventos. Além disso, questões controversas e especialmente importantes na abordagem do jovem com AVC, como a dissecção arterial e a presença de forame oval patente, ainda carecem de estudos que nos permitam uma abordagem uniforme nos mais variados casos que encontramos no dia-a-dia, sendo destacadas aqui com base nas mais recentes evidências das quais dispomos.

Por fim, é preciso ter ciência de condições menos freqüentes, mas não menos importantes, relacionadas à doença cerebrovascular, onde, neste capítulo, daremos destaque às trombofilias (adquiridas e hereditárias) e a outros estados de hipercoagulabilidade relacionados tanto a eventos arteriais como venosos.

Manejo dos Fatores de Risco

Hipertensão

O tratamento da hipertensão é provavelmente a intervenção mais importante quando se trata de prevenção secundária do AVC. Dada sua alta prevalência, é estimado que cerca de 70% dos pacientes com AVC são hipertensos [1,2,3], sendo o risco de um novo evento diretamente relacionado com aumentos graduais dos níveis de hipertensão basal em um paciente [4,5].

Vários trials demonstram essa relação, sendo o primeiro deles o *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS)*, cujo o desfecho demonstrou redução de recorrência em 2 anos, com redução de risco relativo de 30% nos pacientes que fizeram uso de Indapamida. Posteriormente, o estudo PROGRESS (*Protection Against Recurrent Stroke Study)* avaliou a importância do uso de anti-hipertensivos em 6105 pacientes com história de AIT ou AVC (hemorrágico ou isquêmico), demonstrando uma redução de eventos em torno de 28%. Do grupo randomizado para receber anti-hipertensivos, parte deles submeteu-se a regime com monoterapia (perindopril) e outra

parte fez uso de terapia dupla (perindopril e indapamida), com redução de recorrência ainda mais importante neste. É importante relatar, também, que uma análise *post hoc* desse estudo demonstrou uma estreita relação entre magnitude da redução dos níveis pressóricos com índice de recorrência, demonstrando que pacientes que apresentavam uma pressão arterial sistólica (PAS) acima de 160 ou 140 mmHg eram os que mais se beneficiavam dessa intervenção, com reduções em torno de 39% e 31%.

Em relação ao grupo de anti-hipertensivos a ser instituído, tem-se observado que resultados mais satisfatórios são observados com o uso de diuréticos (em monoterapia ou em associação com inibidores da ECA) em detrimento de outras classes, ainda que os níveis de evidência para essa relação sejam um tanto limitados [6].

O fato é que, apesar dos estudos mostrarem relação direta entre efetividade da prevenção com a magnitude da redução dos níveis pressóricos, ainda não se tem com um bom nível de evidência um alvo pressórico a ser atingido, tendo em vista que alguns estudos randomizados indicam que uma estratégia mais rigorosa, visando uma diminuição da PAS abaixo de 120 mmHg pode ser até prejudicial em determinado grupo de pacientes, como diabéticos com alto risco de recorrência[7,8,9,10]. Pacientes com doença lacunar podem se beneficiar de uma estratégia visando uma PAS < 130 mmHg, com menores índices de recorrência, segundo os resultados do *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3).*

Sendo assim, as recomendações da Academia Americana de Neurologia, segundo o último Guideline publicado na *Stroke*, são:

- Iniciar terapia anti-hipertensiva para pacientes com AIT/AVC prévio que apresentam PAS > 140mmHg ou PAD > 90mmHg (Classe I, Nível de evidência B).
- Os alvos a serem atingidos com essa terapia são incertos e devem ser individualizados, sendo razoável atingir uma PAS < 140 mmHg e uma PAD < 90 mmHg (Classe IIa, Nível de evidência B). Para pacientes com etiologia lacunar, admite-se a possibilidade de um alvo de sistólica abaixo de 130 mmHg (Classe IIb, Nível de evidência B).
- Mudanças no estilo de vida estão associados com redução dos níveis pressóricos e devem ser encorajados como parte da estratégia (Classe IIa, Nível de evidência C).
- A classe de anti-hipertensivos a ser utilizada carece de evidências mais robustas, porém admite-se que o uso de diuréticos ou a combinação destes com inibidores da ECA seja uma alternativa razoável (Classe I, Nível de evidência A).
- A escolha de uma droga específica e os níveis a serem alcançados devem ser individualizados com base no perfil da droga (mecanismo de ação, efeitos adversos) e do paciente (Classe IIa, Nível de evidência B).

Dislipidemia

O tratamento da dislipidemia voltado para a redução dos níveis de LDL é um componente de destaque na prevenção de novos eventos, porém há de se destacar a relação de hemorragias cerebrais com o baixo nível sérico desse componente [11,12,13].

Esse aumento de risco foi demonstrado em dois trials, *Stroke Prevention by Agressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) e Heart Protection Study (HPS),* demonstrando que, aparentemente, essa relação seria independente de idade, sexo, controle hipertensivo e grau de diminuição nos níveis de LDL. No HPS, observamos um

risco relativo de 91% nos pacientes em uso de estatinas, o que reforça o uso cauteloso em pacientes com alto risco ou história de AVC hemorrágico prévio.

Dada a falta de estudos clínicos randomizados para esse fim, não há um alvo específico a ser atingido em relação aos níveis de LDL, ainda que uma análise *post hoc* do SPARCL demonstre uma redução de 28% sem aumento significativo de hemorragia nos pacientes que atingiram metas menores que 70 mg/dl.

Além do LDL, outros marcadores parecem ter relação com doença cerebrovascular, particularmente baixos níveis HDL e altos níveis de triglicerídeos [14-21].

Apesar dessa relação, não se tem bom nível de evidência do papel de drogas como fibrato, niacina e inibidores da absorção de colesterol na prevenção secundária do AVC.

Desta feita, as recomendações da academia para o uso de estatina nesse contexto são pautadas pelas recomendações da ACC/AHA no tratamento da dislipidemia visando diminuição do risco cardiovascular em adultos (2013), onde ele identifica 4 grupos de alto risco, dos quais todos se beneficiariam do tratamento com estatinas de intensidade pelo menos moderada: pacientes com LDL acima de 190 mg/dL, com doença aterosclerótica sintomática, diabéticos entre 40-75 anos com LDL entre 70 e 189 mg/dL sem doença clínica e pacientes com alto risco cardiovascular nos próximos 10 anos (risco maior que 7,5%). Sendo assim, pacientes com doença manifesta, altos níveis de LDL (acima de 190) ou alto risco cardiovascular (> 7,5%) devem receber terapia com estatina de alta intensidade (diminuição dos níveis de LDL em torno de 50%), enquanto que os outros grupos devem receber terapia moderada (redução entre 30-50%). Seguem as recomendações e seus níveis de evidência:

- Terapia com estatina deve ser indicada para pacientes com doença cerebrovascular de etiologia aterosclerótica e níveis de LDL acima de 100 mg/dL, com ou sem evidência de outros sítios ativos de doença (Classe I, Nível de evidência B).
- Terapia com estatina deve ser instituída em pacientes com doença cerebrovascular de etiologia aterosclerótica e níveis de LDL abaixo de 100 mg/dL (Classe I, Nível de evidência C).
- Pacientes com AVC ou AIT e outros sítios de doença aterosclerótica devem ser manejados de acordo com as recomendações da AHA/ACC 2013, das quais incluem mudanças do estilo de vida, medicações e recomendações nutricionais (Classe I, Nível de evidência A).

Desordens do metabolismo da glicose e Diabetes

O diabetes mellitus (DM) está associado de forma substancial com o risco do primeiro AVC isquêmico. Em nível populacional, acredita-se que esteja relacionado com mais de 8% dos primeiros episódios de AVC [22,23,24]. Além disso, os distúrbios do metabolismo da glicose como um todo (intolerância à glicose, elevação moderada dos níveis da glicemia de jejum e hemoglobina glicada) também estão relacionados com o risco do primeiro evento [25,26,27]. Estima-se que cerca de 28% dos pacientes com AVC apresentam um desses distúrbios, com cerca de 25 a 45% apresentando DM estabelecido [28,29], de maneira que cerca de 60 a 70% dos pacientes com AVC apresentam algum distúrbio no metabolismo da glicose, onde a presença de DM está relacionado com aumento na chance de recorrência dos eventos [30-33].

As intervenções em pacientes diabéticos são baseadas em estudos com sujeitos que não apresentavam AVC ou em populações mistas, o que reforça a necessidade de pesquisas focadas no paciente neurológico.

A mudança nos hábitos de vida é uma medida bastante eficaz, responsável por uma queda na incidência de DM em torno de 58% [34], enquanto que o uso de hipoglicemiantes orais, como a metformina, apresenta redução da incidência em torno de 31%.

Para pacientes com DM estabelecido, as medidas mais adequadas passam por uma boa nutrição, tratamento da dislipidemia e da hipertensão, cessação do tabagismo e uso de antiagregantes plaquetários [35,36]. Além disso, todos os pacientes com alto risco para doença vascular se beneficam do uso de estatina, independente dos níveis prévios de LDL, de maneira que a *American Diabetes Association (ADA)* recomenda o uso de estatina para todos os pacientes de alto risco ou com doença cardiovascular, visando manter os níveis de LDL abaixo de 100 mg/dL (ou < 70 mg/dL). Além disso, o tratamento da hipertensão visa manter a PAS < 140 mmHg e a PAD < 80 mmHg, com alvos mais rigorosos a depender do caso, principalmente naqueles mais jovens que toleram um tratamento mais agressivo. O mesmo raciocínio é aplicado para o controle glicêmico, onde pacientes que toleram uma abordagem mais rigorosa podem se beneficiar de um alvo de hemoglobina glicada menor que 6,5%, enquanto que outros pacientes, com maior risco de apresentar episódios de hipoglicemia, devem manter níveis em torno de 7-8%.

As recomendações da academia no que diz respeito ao controle glicêmico são:

- Após um AVC ou AIT, todos os pacientes devem ser avaliados quanto a presença de distúrbios do metabolismo da glicose, seja através da glicemia de jejum, hemoglobina glicada ou teste de tolerância oral à glicose, sendo o segundo teste possivelmente mais fiel para essa investigação (Classe IIa, Nível de evidência C).
- O guideline existente da ADA para controle glicêmico e de fatores de risco deve ser o mesmo seguido para pacientes com doença cerebrovascular (Classe I, Nível de evidência B).

Sobrepeso, Obesidade e Síndrome Metabólica

A obesidade está presente em cerca de 18 a 44% dos pacientes diagnosticados com AVC, sendo um fator relacionado com o surgimento do primeiro evento. Todavia, faltam estudos que correlacionem esse fator de risco com aumento na chance de recorrência, tendo em vista que o que se tem observado em estudos é que pacientes obesos podem até apresentar menor risco de eventos vasculares que pacientes fora da faixa de obesidade [37,38], o que tem sido chamado de paradoxo da obesidade. No entanto, acredita-se que, pelo fato da perda de peso estar associada a diminuição de vários fatores implicados na doença cerebrovascular (dislipidemia, hipertensão, disglicemias, inflamação sistêmica), pode ser que esse fenômeno seja um viés de estudos recentes [39].

A síndrome metabólica, pela sua confluência de vários fatores implicados na doença cerebrovascular (obesidade centrípeta, hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e dislipidemia), está relacionada com o risco de acidente vascular cerebral e deve fazer parte do programa de prevenção secundária no AVC. Esta síndrome está associada não só ao risco de eventos vasculares, como à presença de infartos cerebrais silenciosos, sendo a hipertensão e a hiperglicemia os principais fatores associados [40,41].

Apesar dessa estreita relação, ainda faltam estudos randomizados que avaliem medidas como dieta, perda de peso ou atividade física na redução da recorrência de episódios em pacientes com AVC prévio.

As recomendações para sobrepeso/obesidade e síndrome metabólica são:

- A utilidade do rastreio de síndrome metabólica para pacientes com AVC ainda é desconhecida (Classe IIb, Nível de evidência C).
- Para pacientes portadores da síndrome, deve-se indicar modificação dos hábitos de vida, focando principalmente na perda de peso e atividade física (Classe I, Nível de evidência C).
- O tratamento da síndrome e sua prevenção devem focar na abordagem individualizada dos componentes desta, particularmente a hipertensão e a dislipidemia (Classe I, Nível de evidência A).
- Todos os pacientes com AVC ou AIT devem ser rastreados para a presença de sobrepeso/obesidade (Classe I, Nível de evidência C).
- A importância da perda de peso entre pacientes com AVC ou AIT recente ainda é incerta (Classe IIb, Nível de evidência C).

Sedentarismo

As recomendações da AHA/ACC para adultos envolvem três ou quatro sessões semanais de atividade aeróbica moderada (caminhada vigorosa) ou intensa (corrida) com duração de 40 minutos. Todavia, além da alta prevalência de sedentarismo entre pacientes com AVC (estima-se que nos EUA seja mais de 50%), muitos destes após o primeiro evento apresentavam dificuldade para atingir essa meta, principalmente devido às seqüelas motoras ou cognitivas que a própria doença acarreta.

Porém, é fato que a atividade física implica redução nos fatores de risco associado a doença cerebrovascular e é um componente importante na prevenção secundária [42-47]. Além disso, alguns estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos ativos que mantêm altos níveis de atividade física apresentam uma diminuição de 10 a 30% no risco de ter o primeiro evento.

As recomendações da academia são:

- Para pacientes com AIT ou AVC que são capazes de realizar atividade física plena, pelo menos 3 ou 4 sessões semanais de atividade morada ou intensa são recomendadas para reduzir os fatores de risco relacionados ao AVC (Classe IIa, Nível de evidência C).
- Para pacientes que são capazes e estão dispostos a realizar atividade física, é recomendado encaminhá-los para um programa de atividade integral e comportamental voltado para redução dos fatores de risco. (Classe IIa, Nível de evidência C).
- Para indivíduos que estão com alguma debilidade para realização da atividade, é recomendado que haja supervisão de um fisioterapeuta ou um profissional voltado para reabilitação cardíaca, pelo menos no início das atividades (Classe IIb, Nível de evidência C).

Nutrição

A prevalência de desnutrição entre pacientes com AVC gira em torno de 8 a 13% [48,49,50]. Esta pode se desenvolver nas primeiras semanas após o evento e está associada com mau prognóstico a curto prazo [50,51,52]. Apesar disso, não há nenhum estudo que relacione a suplementação nesses indivíduos com melhora do desfecho clínico [49,53,54]. Porém, há um ensaio randomizado que sugere que o aconselhamento por um profissional em pacientes em risco de desenvolver desnutrição melhora a qualidade de vida e a reabilitação motora em três meses [55].

A reposição de micronutrientes também não está associada à prevenção ou melhora do desfecho clínico, sendo aconselhada, por outro lado, a restrição de sódio na dieta para 1,5g/dia visando um auxílio no controle pressórico. Além disso, a chamada dieta do mediterrâneo - que envolve consumo predominante de peixes, vegetais, frutas, azeite de oliva e nozes) – vem sendo relacionada com diminuição de eventos cardiovasculares e AVC [56].

Desta feita, temos como principais recomendações:

- Redução de sódio na dieta em pacientes com AVC ou AIT para < 1,5g/dia (Classe IIa, Nível de evidência C).
- Aplicação da dieta do mediterrâneo em detrimento de dieta com baixo teor de gordura (Classe IIa, Nível de evidência C).
- Rastreio de super ou subnutrição em pacientes com doença cerebrovascular (Classe IIa, Nível de evidência C).

Apnéia obstrutiva do sono

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) está presente em cerca de 70% dos pacientes com doença cerebrovascular [57]. Além de sua alta prevalência neste grupo, há evidências de que esta condição não só predispõe ao primeiro evento, como aumenta a chance de recorrência e piora o prognóstico desses indivíduos [58-61]. Sendo assim, é recomendado uma busca ativa dessa patologia em pacientes com AVC, tendo em vista que é uma condição subdiagnosticada nesses pacientes e que costumeiramente não é detectada por questionários padronizados, como a escala de sonolência de Epworth [62-66].

Sendo assim, as recomendações são:

- É recomendado para pacientes com AVC ou AIT um rastreio com polissonografia, tendo em vista a alta prevalência de SAOS nesse grupo (Classe IIb, Nível de evidência B).
- Nos pacientes que apresentam AVC/AIT e apnéia do sono, deve ser indicado tratamento precoce com CPAP, tendo em vista evidências que indicam melhora do prognóstico com o tratamento dessa comorbidade (Classe IIb, Nível de evidência B).

Tabagismo e Etilismo

O tabagismo é reconhecidamente um fator de risco independente para a doença cerebrovascular, todavia, há poucos estudos que correlacionem esse fator de risco com AVC recorrente. Além disso, novas pesquisas demonstram que o tabagista passivo também apresenta aumento de risco de evoluir com doença cerebrovascular [67-77].

O álcool, por sua vez, quando em excesso, está associado a aumento de risco para AVC isquêmico, enquanto que em qualquer quantidade se associa ao AVC hemorrágico [78,79]. Acredita-se que esta primeira associação decorra do aumento de risco para hipertensão, fibrilação atrial, cardiomiopatia e DM [80-82]. A ingestão em baixa quantidade, por outro lado, parece apresentar-se como fator protetor para AVC isquêmico, tendo em vista a relação do álcool com melhora dos níveis de HDL, apolipoproteína A1, adiponectina e baixos níveis de fibronogênio e agregação plaquetária [83,84,85].

Sendo assim, a academia recomenda:

- Pacientes com AVC/AIT que tenham fumado no último ano devem ser encorajados a parar de fumar (Classe I, Nível de evidência C).
- Pacientes com AVC/AIT devem ser orientados a evitar o tabagismo passivo (Classe IIa, Nível de evidência B).
- Aconselhamento, produtos de nicotina e medicações orais para cessação do tabaco são medidas efetivas para ajudar pacientes a pararem de fumar (Classe I, Nível de evidência C).
- Pacientes com AVC hemorrágico ou isquêmico devem ser orientados a evitar ingesta alcoólica em grande quantidade (Classe I, Nível de evidência C).
- Ingesta leve a moderada de álcool (até 2 drinques por dia para homens e 1 drinque por dia para mulheres) pode ser tolerada, mas pacientes que previamente não bebiam não devem ser aconselhados a começarem a beber (Classe IIb, Nível de evidência B).

Endarterectomia Carotídea

Nós últimos 50 anos, muitos estudos clínicos, randomizados ou não randomizados, foram realizados para esclarecer a eficácia do tratamento cirúrgico das estenoses carotídeas quando comparado ao tratamento clínico. Porém, é importante notar que vários desses estudos não incluíram como parte do tratamento clínico agressivo a presença de estatinas, agentes antiagregantes alternativos ou mesmo o controle intensivo da pressão arterial e do tabagismo.

Os três grandes trials que demonstraram a superioridade da endarterectomia carotídea sobre o tratamento clínico isolado em pacientes com estenose sintomática entre 70-99% foram o *European Carotid Surgery Trial* (ECST), o *North American Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* e o *Veterans Affairs Cooperative Study Program (VACS).* Nestes, pacientes sintomáticos (AIT, AVC não incapacitante ou amaurose fulgaz) submetidos a tratamento cirúrgico demonstraram uma taxa de AVC e morte de 7,1% em trinta dias, não sendo observado benefício em pacientes com estenoses menores que 50%. [86-88]

A indicação de endarterectomia em pacientes com estenose entre 50-69% ainda é controversa. No estudo NASCET, ocorreu novo evento isquêmico ipsilateral em 15,7% dos pacientes com estenose carotídea moderada sintomática submetidos à endarterectomia, em um período de 5 anos, quando comparado com 22,2% naqueles submetidos a tratamento farmacológico exclusivo. Justifica-se a indicação de endarterectomia nesses pacientes a depender do risco cirúrgico e anestésico do paciente, devendo-se considerar a habilidade do cirurgião e podendo-se recomendar o

procedimento se sua taxa de mortalidade ou evento isquêmico perioperatório for menor que 6%.

De acordo com a análise do ECST e NASCET, há 30% de redução do risco atribuível para isquemia ipsilateral ou qualquer isquemia ou morte no período de 30 dias quando a cirurgia ocorre dentro de 2 semanas do ictus. Essa taxa reduz para 18% se a cirurgia ocorrer de 2 a 4 semanas e 11% de 4 a 12 semanas. Atualmente, recomenda-se endarterectomia nas primeiras duas semanas se não houver contraindicação (Classe IIa; Nível de evidência B).[88-91]

Angioplastia Carotídea

A angioplastia carotídea surgiu como alternativa à endarterectomia no tratameto de pacientes com doença carotídea extracraniana. As vantagens da angioplatia percutânea incluem sua natureza pouco invasiva, menor desconforto ao paciente e menor período de recuperação. Isso pode ser observado em dados do estudo CREST, que, apesar de não ter sido mantida ao longo de 1 ano, demonstrou melhor qualidade de vida no período perioperatório de pacientes submetidos a esse procedimento.[92]

Neste estudo, foram avaliados 2522 pacientes com tempo médio de seguimento de 2,5 anos (1.271 tratados com *stent* e 1251 com endarterectomia). A idade média dos pacientes foi de 69 anos. Mais de 80% da amostra apresentavam HÁS e dislipidemia e 26% eram tabagistas ativos. Não houve diferença significativa nos desfechos primários entre os dois grupos de tratamento, inclusive na comparação entre pacientes sintomáticos e assintomáticos. Já a mortalidade e a taxa de AVC estimadas para 4 anos após os procedimentos foram maiores no grupo tratado com *stent* (6,4% X 4,7%, p=0,03). Na avaliação restrita ao período de 30 dias após a intervenção, a taxa de mortalidade foi semelhante entre os grupos (0,7% X 0,3%, p=0,18), mas a incidência de AVC foi maior no grupo tratado com *stent* (4,1% X 2,3%, p=0,01), enquanto a incidência de IAM foi superior no grupo submetido à endarterectomia (1,1% X 2,3%, p=0,03). A análise de qualidade de vida após 1 ano da ocorrência de complicações revelou que o AVC provocou mais impacto no estado de saúde que o IAM. No período após 30 dias, a incidência de AVC foi semelhante nos dois grupos (2,0% X 2,4%, p=0,85). [92-98]

Outros estudos, como o EVA-3S, SPACE e o ICSS, mostraram uma taxa de AVC ou morte em 120 dias, após a randomização, de cerca de 8,9% para a angioplastia e 5,8% para a endarterectomia. Quando realizadas as sub-análises, a idade se mostrou um fator preponderante na escolha do procedimento. Pacientes acima de 70 anos mostraram resultados consistentes e favoráveis à endarterectomia, enquanto que, abaixo dessa idade, não houve diferença nos desfechos. [95]

Em 2012, Cochrane Stroke Group realizou uma revisão sistemática dos resultados de 16 trials randomizados, comparando angioplastia com stent e endarterectomia. Nos pacientes sintomáticos com risco cirúrgico padrão, a angioplastia com stent foi associada a maior risco de AVC ou morte que a endarterectomia nos 30 dias após procedimento (OR, 1.72; 95% CI, 1.29–2.31). Os resultados desta revisão foram semelhantes aos estudos anteriores, mostrando mais uma vez uma relação entre idade e modalidade de tratamento, com maior risco com a angioplastia na população idosa. [97]

As recomendações principais da academia são:

- Para pacientes com AIT ou AVC nos últimos seis meses e com estenose carotídea severa (70-99%) documentada por meio não invasivo, a endarterectomia está indicada em casos onde a morbidade e a mortalidade perioperatória encontram-se abaixo de 6%. (Classe I, Nível de evidência A).
- Para pacientes com estenose moderada (50-69%), indica-se a endarterectomia após avaliação individualizada, levando-se em consideração sexo, idade e comorbidades, em casos onde o risco perioperatório é menor que 6%. (Classe I, Nível de evidência B).
- O procedimento, seja angioplastia ou endarterectomia, não está indicado para estenoses menores que 50% (Classe III, Nível de evidência A).
- Quando o procedimento for indicado, deve-se dar preferência para sua realização em 14 dias, caso não haja contra-indicação (Classe IIa, Nível de evidência B).
- A angioplastia está indicada como uma alternativa à endarterectomia em pacientes com baixo risco de complicações e com estenoses sintomáticas maiores que 70% em exame não-invasivo ou maiores que 50% em arteriografia, em casos de risco perioperatório menor que 6% (Classe IIa, Nível de evidência B).
- Em pacientes acima de 70 anos, deve-se dar preferência para a realização de endarterectomia, principalmente quando o acesso endovascular é desfavorável. (Classe IIa, Nível de evidência B).

Doença extracraniana vértebro-basilar

A estenose da artéria vertebral extracraniana é uma causa de isquemia responsável por até 9% dos AVCs de circulação posterior. As opções de tratamento para estenose vertebral extracraniana sintomática incluem terapia medicamentosa, stent endovascular e cirurgia aberta de revascularização.

O único Trial randomizado que comparou o tratamento endovascular com o tratamento medicamentoso em pacientes com estenose sintomática de artéria vertebral foi o CAVATAS. [99] Neste estudo, apenas 16 pacientes com sintomas no território da artéria vertebral com estenose foram randomizados para tratamento endovascular ou tratamento medicamentoso e foram seguidos por 4,7 anos. O desfecho primário de isquemia vertebro-basilar não foi encontrada em nenhum dos grupos. No entanto, três pacientes de cada braço do estudo morreram de isquemia miocárdica ou isquemia em território carotídeo, o que levou à conclusão de que o tratamento médico deve ser focado na redução global do risco vascular. Outros estudos randomizados são necessários para definir recomendação baseada em evidências para tratamento de pacientes com estenose sintomática de artéria vertebral.[100-103]

Aterosclerose Intracraniana

WASID

Estudo multicêntrico, prospectivo, aleatório, placebo controlado, comparando o uso de varfarina e aspirinapara prevenção dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e hemorrágicos e da morte de origem vascular em pacientes com estenoses intracranianas sintomáticas. [104]

Este estudo foi interrompido precocemente devido ao aumento da taxa de eventos hemorrágicos sistêmicos notados no grupo da varfarina. Durante o seguimento médio de 1,8 ano, o desfecho primário (AVCi, hemorragia intracraniana e morte) ocorreu em 22% dos pacientes nos dois braços do estudo. A taxa de AVC de 1-2 anos no território vascular da artéria com estenose foi de 12-15% no grupo da aspirina e 11-13% no grupo da varfarina. [104-106]

A análise dos dados não revelou qualquer diferença evidente entre o grupo aspirina e varfarina para a prevenção do AVC, AIT ou morte vascular. A varfarina foi associada com taxas significativas de maiores eventos adversos, e os autores do estudo concluíram que a aspirina deve ser usada, em vez da varfarina, para pacientes com estenose arterial intracraniana.[104-108]

SAMMPRIS

SAMMPRIS é o único trial randomizado publicado que compara terapia endovascular com tratamento medicamentoso para prevenir recorrência de AVC em pacientes com estenose intracraniana sintomática (estenose 70-90% na carótida interna intracraniana, cerebral média, vertebral e basilar) [109-110]

Foram avaliados 451 pacientes, dos quais 227 foram submetidos a tratamento clínico agressivo (com AAS 325mg e clopidogrel 75 mg por 90 dias, rosuvastatina para LDL<70 mg/dl, controle rígido da pressão arterial, atividade física, dieta e suspensão do tabagismo), e 224 foram submetidos ao mesmo tratamento clínico associado à revascularização arterial via angioplastia percutânea com stent.[110]

No grupo do tratamento clínico, a taxa de morte ou AVC em 30 dias foi de 5,6% contra 14,7% (p = 0.002) do grupo submetido à angioplastia. Quando avaliado o desfecho composto de taxa de morte ou AVC em 30 dias ou AVC do território correspondente à artéria com lesão após 30 dias, a taxa de eventos em 1 ano foi de 20% para o grupo revascularização contra 12,2% do grupo tratamento clínico. Sendo assim, o tratamento clínico agressivo foi superior à angioplastia com stent na prevenção secundária de pacientes com estenose intracraniana sintomática.[109-111]

Fibrilação Atrial

A fibrilação atrial é a principal arritmia cardíaca no idoso. Sua prevalência aumenta com o avançar da idade, de maneira que é, atualmente, a principal causa de AVC de etiologia cardioembólica.[112]

Vários escores tem sido desenvolvidos no sentido de identificar aqueles pacientes com maior risco de embolia, sendo os mais conhecidos o CHADS2 e o CHA2DS2–VASc.[113-114]

O escore de CHADS2 é um método de avaliação do risco cardiovascular, através de identificação de indivíduos com maior risco embólico através de um sistema de pontuação que integra um conjunto de fatores de risco individualizados. Atribui-se um ponto por qualquer das seguintes condições: C - insuficiência cardíaca congestiva; H - hipertensão arterial; A - idade $\geq$ 75 anos e D - diabetes melito. Para pacientes com AVC prévio ou Acidente Isquêmico Transitório (S), deve-se atribuir 2 pontos. Quanto maior o número de pontos detectados em um determinado paciente, maior a probabilidade de haver uma complicação tromboembólica. Um escore de dois ou mais implica um risco aumentado de eventos cerebrovasculares, aconselhando o recurso à terapia anticoagulante, salvo se contra-indicada. O esquema CHA2DS2VASC proposto mantém bom valor preditivo em indivíduos de baixo risco, que nesse caso apresentam

risco anual de eventos de apenas 0,5%, enquanto que, segundo o CHADS2, estes pacientes ainda persistem com risco considerável de 1,9% ao ano.

Em um momento em que observamos o surgimento de dispositivos capazes de monitorizar de forma prolongada o ritmo cardíaco de nossos pacientes, a detecção de fibrilação atrial ganha ainda mais importância, sendo responsável por parte significativa dos eventos classificados anteriormente como criptogênicos.

Aproximadamente 10% dos pacientes com AVC isquêmico ou AIT tem diagnóstico de FA *de novo* detectada durante a internação hospitar, enquanto que 11% terão FA detectada por um eletrocardiograma contínuo em 30 dias do ictus.[113-116]

Varfarina

Múltiplos estudos clínicos mostraram a superioridade terapêutica do grupo tratado com varfarina se comparada ao placebo, o que foi confirmado no *European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT) [117]. Esse trial randomizou 669 pacientes com FA não valvar divididos em tratamento com varfarina, AAS 300mg ou placebo. O uso de varfarina mostrou-se seguro, com uma taxa anual de sangramento de 1,3% comparada com 1% dos pacientes-placebo ou AAS.

Antiplaquetários

Tendo em vista que alguns pacientes são intolerantes ao uso da varfarina, alguns estudos tem avaliado a eficácia de antiplaquetários na prevenção de eventos embólicos nesse grupo de pacientes. Uma análise agrupada de três trials demonstraram uma redução de risco relativo em torno de 21% de pacientes com antiplaquetários quando comparados ao placebo.[118]

Dois estudos são interessantes no que diz respeito ao uso de antiplaquetários na prevenção de eventos embólicos. O primeiro, chamado ACTIVE A, avaliou a eficácia do uso de aspirina isolada com dupla antiagregação (aas + clopidogrel) na prevenção de eventos em pacientes não candidatos ao uso do varfarin. Apesar da diminuição de AVC no grupo submetido à terapia combinada, uma análise visando o desfecho composto de eventos vasculares e hemorrágicos não mostrou diferença entre os grupos. O segundo, chamado ACTIVE W, comparou a eficácia da varfarina em relação à dupla antiagregação em pacientes com FA e pelo menos um fator de risco para AVC. O estudo foi interrompido precocemente devido à clara superioridade do anticoagulante sobre à terapia combinada. [119-120]

Combinação de Antiagregação e Anticoagulação

Não há evidência de que a combinação de antiagregante com anticoagulante em pacientes com FA reduza o risco de infarto do miocárdio ou AVC quando comparada com o uso isolado do anticoagulante, de maneira que esta combinação deve ser evitada na grande parte dos pacientes com FA. Desta maneira, apesar da escassez de evidência mais robusta, indicamos essa combinação em pacientes com baixo risco de sangramento e doença coronariana instável/aguda, presença de stent coronariano ou prótese metálica.

Novos Anticoagulantes

Devido o estreito nível terapêutico e suas dificuldades em mantê-lo com as múltiplas interações com dieta e outros fármacos presentes no uso da varfarina, outros

anticoagulantes têm sido desenvolvidos e tem mostrado que, além da ausência de necessidade de monitorização contínua do TP, são capazes de apresentar melhor eficácia e menores efeitos colaterais.[121-124]

Três trials foram desenvolvidos com relação a essas medicações: RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTLE. O primeiro avaliou o uso da Dabigatrana, um inibidor direto da trombina. Na dose de 110mg duas vezes ao dia, foi atingido o critério de não-inferioridade em relação à varfarina, enquanto a dose maior, de 150 mg duas vezes ao dia, foi associada a menores taxas de AVC ou embolia sistêmica. Além disso, foi observada uma tendência a maior risco de sangramento gastrointestinal, o que não foi confirmado em estudos posteriores.[121] No estudo ROCKET-AF, foi avaliado o uso da Rivoroxabana, um inibidor do fator Xa, na dose de 20mg ao dia e 15mg ao dia (em pacientes com clearence de creatinina entre 30-50) quando comparado à varfarina, e mais uma vez foi atingido o critério de não-inferioridade em relação a esta, com menos episódios de AVC hemorrágico e sangramento fatal e mais episódios de hemorragia gastrointestinal. [122-123] Por último, foi avaliado o uso do apixaban no estudo ARISTOTLE, que evidenciou que, em pacientes com FA e pelo menos um fator de risco para AVC, houve uma diminuição de embolia sistêmica e AVC nos pacientes em comparação ao grupo controle, além de menores taxas de efeitos colaterais, inclusive com relação ao sangramento gastrointestinal [125].

É importante citar que nesses estudos, pacientes com creatinina acima de 2,5 mg/dL, Clearence menor que 30 mL/min e insuficiência hepática foram excluídos. Além disso, quando comparado com o RE-LY e o ARISTOTLE, uma menor porcentagem de pacientes do grupo controle (55%) estiveram na faixa terapêutica durante uso da varfarina.

IAM agudo e presença de trombo cardíaco

Pacientes com IAM extenso anterior associado com fração de ejeção menor que 40% e anormalidades antero-apicais apresentam maior risco de desenvolvar trombo intracardíaco. Estes, antes do desenvolvimento de terapias de referfusão, estavam presentes em até 20-50% dos pacientes com IAM agudo. [126,127]
Apesar de não terem sido realizados estudos visando identificar a melhor terapia antitrombótica nesse contexto, alguns estudos demonstram a redução tanto de eventos embólicos como de formação de trombo em pacientes submetidos à anticoagulação.[128]
A duração do risco de formação de trombo e embolização após esses eventos é incerta, porém parece ser maior nas primeiras duas semanas, declinando significativamente após um período de três meses.[129]

Sendo assim, as principais recomendações nesse contexto são:

- Tratamento com antagonista da vitamina K com alvo de INR entre 2-3 é recomendado por três meses na maioria dos pacientes com AVC na vigência de IAM agudo complicado com trombo mural identificado na ecocardiografia ou outro exame de imagem. (Classe I, Nível de evidência C).
- Tratamento com antagonista da vitamina K por três meses deve ser considerado em pacientes com AVC isquêmico ou AIT na presença de IAM agudo anterior com acinesia apical ou discinesia identificada por ecocardiografia ou outro exame de modalidade. (Classe IIb, Nível de evidência C).

- Em pacientes com AVC ou AIT na presença de IAM agudo complicado por trombo mural ou acinesia apical com uma fração de ejeção menor que 40% e interolerantes ao uso da varfarina devido eventos hemorrágicos, deve-se considerar o uso dos novos anticoagulantes ou heparina de baixo peso molecular por três como terapia alternativa. (Classe IIb, Nível de evidência C).

Cardiomiopatia

Sabe-se que há um risco elevado de eventos embólicos em pacientes com miocardiopatia dilatada (isquêmica ou não), principalmente quando a fração de ejeção encontra-se menor que 35%. No entanto, a melhor terapia antitrombótica para esses casos ainda é questionável, de maneira que o estudo WARCEF, que avaliou 2305 pacientes com ritmo sinusal, cardiopatia e fração de ejeção menor que 35%, demonstrou que não houve diferença no desfecho composto por óbito, AVC hemorrágico e AVC isquêmico em pacientes submetidos ao uso de antiagregante ou anticoagulante.[130]

Além das cardiopatias dilatadas, as cardiopatias restritivas, apesar de menos comuns, também estão associadas a eventos embólicos, principalmente quando evoluem com trombo em apêndice atrial ou ventricular. Exemplos dessas patologias são a cardiopatia amilóide e síndrome hipereosinofílica associada a fibrose endocárdica. [131-133]

Dessa forma, segundo a AHA/Stroke, os pacientes que apresentam essas cardiopatias associadas a trombo mural devem ser anticoagulados por pelo menos três meses, enquanto que aqueles que não apresentam trombo, porém apresentam uma fração de ejeção menor que 35%, devem ter sua indicação individualizada, visando o risco-benefício desses pacientes.

Valvopatia e Próteses Valvares

A principal valvopatia associada a eventos embólicos é a estenose mitral. Apesar de a fibrilação atrial estar associada, nesse contexto, à maioria dos eventos embólicos, em algumas situações estes podem ocorrer antes mesmo do surgimento da arritmia. Para pacientes com essa condição associada a AIT ou AVC prévios, a anticoagulação por tempo indefinido com antagonista da vitamina K deve ser considerada. Naqueles que evoluem com novos eventos a despeito da terapia anticoagulante otimizada, a adição de aspirina deve ser considerada. Nos casos em que não há FA associada, aumento de átrio maior que 55mm ou presença de trombo intracardíaco, apenas antiagregante deve ser considerado.

Para pacientes com próteses metálicas e histórico de AVC/AIT prévio, deve-se almejar um nível de INR mais elevado (manter entre 2,5-3,5, com alvo em 3,0), e, nos casos em que há baixo risco de sangramento, a associação com antiagregante (75 a 100mg/dia de aspirina) é uma opção. Nos pacientes que evoluem com eventos embólicos a despeito da terapia otimizada, deve-se considerar aumentar o alvo terapêutico ou adicionar 325mg/dia de aspirina, apesar do baixo nível de evidência. Nos casos de prótese biológica, a anticoagulação segue um período de 3 a 6 meses, com instituição de tratamento antiplaquetário por tempo indefinido. Em caso de recorrência do evento neste contexto, pode-se optar pela anticoagulação por tempo prolongado.

TRATAMENTO DE PACIENTES COM AVC COM OUTRAS CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

Ateroma de Arco Aórtico – Associada à doença cerebrovascular, quais as recomendações de tratamento?

Em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC), estudos demonstraram [134] que placas ulceradas no arco aórtico são mais comuns naqueles com evidência de doença cerebrovascular (26% versus 5%; p<0.001). Quando o ajuste é feito para idade e peso cardíaco, o OR é de 4.0 (p<0.001). Após ajustamento para as comorbidades, a prevalência da placa é maior em pacientes com AVC criptogênico (57.8% versus 20.2%, P<0.001, OR: 5.7). Portanto, placas aórticas estão associadas a um risco independente de AVC e podem ser um potencial fator de risco modificável, necessitando de medidas de prevenção. Coortes retrospectivas e prospectivas mostram que placas > 4mm são fatores de risco independente para a recorrência do AVC. Em um estudo francês [135], a incidência de evento cerebrovascular recorrente foi maior em pacientes com placas > ou igual a 4mm (11.9 por 100 pessoas/ano) do que na medida de 3.9mm (3.5 por 100 pessoas/ ano) (p>0.001). O exame utilizado foi a Ecocardiografia Transesofágica (ETE) para caracterizar a morfologia e o tamanho. Nenhum trial tem sido desenvolvido para avaliar a efetividade da terapia em reduzir o risco de primeiro evento isquêmico entre pacientes com placas no arco aórtico, entretanto, as recomendações de tratamento são baseadas em estudos observacionais que sugerem estatinas como medicações estabilizadoras de placa e podem ser efetivas em prevenir a recorrência dos eventos.[136]

As recomendações atuais para pacientes com AVC ou AIT com evidência de ateroma de arco aórtico é a terapia antiplaquetária (Classe I, Nível A) e estatina (Classe I, Nível B). A terapia com anticoagulantes (varfarina) é desconhecida (Classe IIB, nível C) e endarterectomia da placa do arco aórtico como prevenção secundária ao AVC não está recomendada.(Classe III, nível C).

Dissecção Arterial

Dissecções carotídeas e de artérias vertebrais são comuns em pacientes jovens com doença cerebrovascular, podem ocorrer como resultado de trauma ou de maneira espontânea. Nas dissecções espontâneas, uma anormalidade do colágeno pode estar presente e necessita ser investigado. Quando a etiologia do AVC/ AIT é proveniente de dissecção, os mecanismos envolvidos podem resultar em comprometimento tromboembólico ou hemodinâmico, sendo que o primeiro parece ser o mecanismo dominante. Dissecções intracranianas podem, no entanto, levar a formação de pseudo-aneurismas e hemorragia subaracnóidea principalmente em território vertebro-basilar.

Estudos demonstram que terapias cirúrgicas não são convencionais e as opções são anticoagulantes, antiplaquetários ou angioplastias (com ou sem stent). Uma revisão sistemática da Cochrane [137] não demonstrou diferenças entre anticoagulantes e terapia antiplaquetária. (OR:0.63, IC 95%: 0.21-1.86) e houve baixa recorrência do evento (2% com terapia antiplaquetária e 1.9% com anticoagulação). Outras revisões sistemáticas não mostraram diferenças.[138]. Houve um baixo risco subseqüente de recorrência dos eventos entre 3-12 meses após a dissecção (0.3%) [139]. Um estudo com dissecções

cervicais encontrou um risco anual de AVC de 10.7% em 1 ano ocorrendo menos em pacientes com anticoagulantes (2% versus 16.7%, HR:0.11, CI: 0.02-0.69) [140] Porém, todos os estudos tiveram bias na seleção e foram realizados em populações com características étnicas diferentes. As recomendações atuais para pacientes com AVC/ AIT, seja dissecção intra ou extracraniana, é que terapia antitrombótica com antiplaquetários ou anticoagulantes deve ser mantida por 3-6 meses. (Classe II A, Nível B).

Alguns autores sugerem repetir a imagem para confirmar a recanalização do vaso dissecado antes de mudança na terapia. Em pacientes com AVC/AIT e dissecção intra e/ou extracraniana que possuem recorrência do evento, a despeito da terapia medicamentosa, a terapia endovascular (stent) pode ser considerada (classe II B, nível C), e o tratamento cirúrgico, naqueles que não são candidatos a stent e/ou são refratários à terapia medicamentosa, pode ser considerado. (classe II B, nível C).

Forame Oval Patente (FOP)

O FOP pode ser um importante mecanismo de embolia paradoxal em pacientes com AVC de etiologia criptogênica e geralmente é prevalente em pacientes mais jovens com doença cerebrovascular isquêmica. Terapias antiplaquetárias e anticoagulantes nessa população (AVC criptogênico com FOP presente) foram revisados no estudo PICSS (subestudo do WARSS) e em 2 anos a taxa de recorrência de AVC ou morte foi maior no grupo tratado com warfarina (16.5% x 13.2%, HR:1.3, IC95%: 0.6-2.6), porém esse estudo não teve força estatística adequada para testar a superioridade do anticoagulante comparado a aspirina. Assim, anticoagular um paciente nessa situação é controverso, pois os dados são insuficientes. (Classe II B, nível B). Para pacientes com AVC/AIT e FOP que não são submetidos à terapia de anticoagulação, recomenda-se a terapia antiplaquetária. (Classe I, Nível B). Se existe um mecanismo de embolia conhecido, como trombose venosa, a anticoagulação é indicada a depender das características do AVC (classe I, nível A). Se a anticoagulação é contra-indicada, nesses casos, utiliza-se um filtro de veia cava (classe II A, nível C).

O fechamento do FOP em pacientes com AVC/ AIT sem etiologia definida e sem doença trombovenosa não é indicado, pois os dados são ainda controversos (Classe III, nível A). [141-143]. Em um cenário de FOP com doença tromboembólica recorrente, o fechamento do FOP pode ser considerado. (Classe II B, nível C).

Hiperhomocisteinemia

A hiperhomocisteinemia pode aumentar o risco de AVC através de múltiplos mecanismos: tromboses, trombólise prejudicada, aumento da produção de peróxido de hidrogênio, disfunção endotelial e aumento da oxidação da fração LDL do colesterol. [144,145].

Aproximadamente 75% dos casos de hiperhomocisteinemia estão associados com concentrações baixas de folato e vitamina B12. Em relação a homocisteinemia e AVC, estudos como o VISP [146], o HOPE-2 [147] e o VITATOPS trial (Vitaminas na prevenção do AVC) [148-149]que suplementam a dieta com vitaminas do tipo B provaram reduzir os níveis séricos de homocisteína, mas não há índicio que suplementação desses nutrientes possa ter alguma relação na prevenção secundária dos eventos cerebrovasculares. Portanto, o screening da homocisteína como rotina entre pacientes

com AVCi recente ou AIT não está indicado (classe III, nível C). A suplementação de folato, vitamina B6 e vitamina B12 reduz os níveis de homocisteína, mas não previne o AVC. (classe III, nível de evidência B).

Estados de Hipercoagulabilidade

Trombofilias hereditárias: deficiência de proteínas S e C, antitrombina III, fator V de Leiden, mutação do gene G20210A da protrombina e mutação C677T MTHFR da metilenotetrahidrofolato redutase são raros mecanismos de AVC, porém podem ser importantes se consideramos a população pediátrica e adultos jovens com eventos cerebrovasculares, especialmente nos menores de 50 anos.
Diversos estudos na literatura monstram a presença dessas deficiências ou mutações em pacientes jovens com AVC, porém muitos não confirmam a associação ou o risco aumentado de um novo evento. [150-158]. Pouco ainda se conhece sobre o efeito de trombofilias hereditárias no risco de recorrência de AVC/ AIT, porém a associação de fatores genéticos e a presença de mais de uma mutação pode elevar o risco de doenças cerebrovasculares. [159] em até 4 vezes e tem relação em pacientes jovens com AVC de etiologia criptogênica.

Nenhum trial tem comparado ainda as abordagens das terapias antitrombóticas baseadas no genótipo. Em relação ao screening para trombofilias em pacientes com AVC/AIT, a nova recomendação diz ser de utilidade desconhecida (classe II B, nível C) e a anticoagulação só é recomendada dependendo das circunstâncias clínicas e anormalidades nos testes de coagulação depois de um evento isquêmico cerebral (classe II B, nível C). A terapia antiplaquetária é recomendada para pacientes com AVC/AIT com achados anormais no teste de coagulação se a anticoagulação não é administrada (classe I, nível A). A anticoagulação a longo prazo pode ser administrada em pacientes com trombose venosa/seio cerebral espontânea ou recorrência de evento frente a presença de uma trombofilia hereditária (classe II B, nível C).

SAAF (Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide)

No AVC, a SAAF está bem descrita em adultos jovens < 50 anos e estudos com OR e IC95% altos estão presentes na população feminina e aumentam ainda mais com o uso de anticoncepcionais orais e tabagismo. [160] As recomendações atuais são: Anticorpos antifosfolípides de rotina não devem ser realizados em pacientes que tiveram AVC com etiologia definida (aterosclerose, estenose carotídea, fibrilação atrial). (classe III, nível C). Para aqueles pacientes com evento cerebrovascular com positividade para o anticorpo antifosfolípide, mas não preenchem critérios para a SAAF, a terapia antiplaquetária é recomendada. (classe I, nível B). Em pacientes com AVC/AIT com positividade para o anticorpo antifosfolípide, a terapia com anticoagulantes é indicada se há alta chance de recorrência de eventos trombóticos/ sangramentos. (classe IIC C, nível), porém se a anticoagulação não for iniciada, recomenda-se a terapia antiplaquetária (classe I, nível A).

Anemia Falciforme

O alto risco de AVC em pacientes com anemia falciforme está presente naqueles com genótipo SS, embora não seja regra.[161] A recomendação revisada descreve que pacientes com anemia falciforme e AVC/AIT prévios recebam tranfusões de sangue para reduzir a hemoglobina S < 30% do total. (Classe I, nível B). O estudo na população pediátrica (STOP – Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia) é um trial que orienta transfusões como prevenção primária. Para prevenção secundária, não há RCTS que dão suporte a transfusão em adultos ou crianças. Porém, o objetivo da transfusão é reduzir níveis de hemoglobina S que estão associadas a eventos cerebrovasculares recorrentes. [162]

Em pacientes com AVC/AIT e anemia falciforme, em que as transfusões não são recomendadas, o tratamento com hidroxiuréia deve ser considerado. (classe II B, nível B), já que tranfusões regulares são associadas com complicações a longo prazo oriundas da sobrecarga de ferro. Em relação ao uso de antiplaquetários nesses pacientes, eles devem ser tratados como a população geral em relação aos controles dos fatores de risco (classe IIa, nível B).

Trombose de Seio Venoso/ Venosa Cerebral (TSVC, TVC)

Diferente do manejo do AVC/AIT e compreende 1% dos casos de doença cerebrovascular e a anticoagulação precoce é recomendada. [163-164]

A anticoagulação é preconizada mesmo em pacientes selecionados com hemorragia intracraniana. (classe II A, nível B) e recomendar por um período de 3 meses após a TSVC/TVC seguido por terapia antiplaquetária tem sido descrito no guideline, porém sem dados ainda que suportem tal consideração. Há relatos na literatura, porém não provenientes de RCTs de que tal tratamento pode ser mantido por até 12 meses após o diagnóstico.[165]

Gestação e risco de AVC

A gestação é um estado de hipercoagulabilidade e pró-trombótico. O manejo da prevenção secundária nesse grupo de mulheres deve ser considerada estratificando riscos para eventos embólicos (uso de anticoagulantes) e a seleção para a terapia antitrombótica é limitada em pacientes grávidas com AVC/AIT considerando o risco mãe versus feto. O guia do American College of Chest Physicians (ACCP) [166] traz recomendações quanto ao manejo da anticoagulação na gestação. Em situações de alto risco para eventos embólicos, as Heparinas (Fracionada ou de Baixo Peso Molecular) podem ser consideradas com ajuste da dose até a 13o semana de gestação seguido por terapia anti-vitamina K até o parto quando então, as heparinas podem ser retomadas. (Classe II A, nível C). Para gestantes com heparina de baixo peso molecular com ajuste de dose, que exiga anticoagulação fora do período gestacional e quando o parto é planejado, deve suspender a medicação 24h antes da indução ou do trabalho de parto (classe II A, nível C). Situações de baixo risco que exigam o uso de terapia antiplaquetária, ambas as heparinas podem ser utilizadas até o primeiro trimestre

dependendo da situação clínica (classe II B, nível C) e doses baixas de aspirna (50-150mg/dia) podem ser prescritas após o primeiro trismestre. (classe II A, nível B).

Recomendações a mulheres que estão amamentando

Novas recomendações foram feitas nas lactantes com alto risco para trombose, logo o uso de warfarina e heparinas (baixo peso molecular e fracionada) podem ser usadas (classe II A, nível C). Em pacientes lactantes com AVC/AIT consideradas baixo risco para embolias ou tromboses, é preconizado o tratamento com terapia antiplaquetária e aspirina em baixa dose pode ser adventada. (Classe II B, nível C).

Uso de anticoagulantes após Hemorragia Intracraniana – Manejo após o período agudo.

Varíaveis precisam ser consideradas quanto ao manejo da anticoagulação após uma hemorragia intracraniana, tais como: localização do hematoma, idade, fatores de risco para recorrência do evento hemorrágico e indicação de terapia antitrombótica. Um dos cenários a ser considerado é o paciente com doença valvar mecânica ou FA com indicação de receber anticoagulação e que sofre um evento hemorrágico intracraniano.

Riscos de recorrência do sangramento devem ser pesados contra o risco de um evento isquêmico. Há poucos estudos randomizados sobre quando retomar a terapia antitrombótica e se devemos retomá-la. Fatores clínicos que podem estar associados com aumento do risco para nova HIC ou ressangramento são: localização lobar, idade avançada, HAS, anticoagulação prévia, diálise, leucoaraiose e microbleeds na RM vistos no gradiente Echo.[167] O tempo para restituição dos anticoagulantes também é levado em consideração e só estudos observacionais não controlados guiam tal decisão.[168]

Portanto, recomeçar uma terapia antitrombótica após uma hemorragia intracraniana, dependerá do risco de tromboembolismo, do risco de recorrência do evento hemorrágico e do perfil global do paciente, que requer a individualização caso a caso. Para aqueles pacientes com baixo risco (ex: FA sem infarto cerebral) e alto risco de recorrência da hemorragia (idosos com hemorragia lobar ou angiopatia amilóide presumida) ou até mesmo uma função neurológica global comprometida, o novo guideline recomenda agentes antiplaquetários. (classe II B, nível B).

Pacientes com necessidade de retomar o uso de anticoagulantes após um evento hemorrágico intracraniano agudo (HIP, HSA, HSD), o tempo é incerto, mas para muitos pacientes, deve-se considerar um período de espera > ou igual a 1 semana. (classe II B, nível B).