ANA LUÍZA VIEIRA DE ARAÚJO

**Aterosclerose coronária subclínica em indivíduos com Acidente
Vascular Cerebral isquêmico por aterotrombose cervicocefálica e em
indivíduos sem doença cerebrovascular**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Bastos
Conforto

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Sommer
Bittencourt

São Paulo

2020

Ana Luíza Vieira de Araújo	Aterosclerose coronária subclínica em indivíduos com Acidente Vascular Cerebral isquêmico por aterotrombose cervicocefálica e em indivíduos sem doença cerebrovascular	São Paulo 2020
-----------------------------------	---	---------------------------

ANA LUÍZA VIEIRA DE ARAÚJO

**Aterosclerose coronária subclínica em indivíduos com Acidente
Vascular Cerebral isquêmico por aterotrombose cervicocefálica e em
indivíduos sem doença cerebrovascular**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Bastos
Conforto

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Sommer
Bittencourt

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo, Ana Luíza Vieira de
Aterosclerose coronária subclínica em indivíduos
com acidente vascular cerebral isquêmico por
aterotrombose cervicocefálica e em indivíduos sem
doença cerebrovascular / Ana Luíza Vieira de Araújo. -
- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientadora: Adriana Bastos Conforto.
Coorientador: Márcio Sommer Bittencourt.

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral
2.Doença das coronárias 3.Aterosclerose
intracraniana 4.Doença das artérias carótidas
5.Infarto do miocárdio 6.Doenças cardiovasculares

USP/FM/DBD-255/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Deus, pela presença dentro de mim, me fortalecendo, me dando segurança e paz pra seguir o meu caminho.

Ao meu Amor, Fernando, esposo, paciente e companheiro das maratonas de estudos e dos momentos de maior medo.

Aos meus pais, Luiz e Neide, razões da minha vida e Porto Seguro sempre disponível.

A minha irmã, Alessandra, maior incentivadora para nunca desistir dos meus projetos e sonhos.

Aos meus Irmãos, Aleandro e Fabinho, que me dão sempre a certeza de que eu tenho com quem contar em todas as minhas escolhas.

As minhas “cunhadinhas” e aos meus sobrinhos (Ana Márcia, Vanessa, Leonardo, Alêssa, Cléo e Lana), aconchego de amor que revigoram as minhas energias.

Aos amigos que mais me aguentaram durante as dificuldades no meu processo de doutorado: Carol Ladeia, Mariana Napoli, Maria Helena Alvim, Tais Oliveira, Ju Matias, Paulinha e Léo Mantovani.

Aos meus pacientes, objetivo maior de todo o aprendizado e tentativa de ser melhor a cada dia.

Agradecimentos

Agradeço imensamente à Dra Adriana Conforto, que não foi minha só minha orientadora, mas uma verdadeira mestre: segurando na minha mão quando eu precisava, dando a bronca da forma necessária, ouvindo meus lamentos quando eu achava que não ia dar conta, me acalmando, dando assistência e segurança para continuar e me provocando constantemente a fazer o melhor possível! Com muita qualidade técnica e ética. Minha gratidão infinita por toda sua dedicação e paciência.

Ao meu coorientador, Márcio Bittencourt, generoso em compartilhar seus conhecimentos, sempre pronto a auxiliar e tirar as dúvidas dos tópicos mais desafiadores.

Aos grandes cardiologistas do INCOR, Dr. Raul Santos, Dr. César Nomura e Dr. Roberto Nery que contribuíram grandemente desde o design da pesquisa, nas discussões dos resultados e viabilizaram a execução dos exames e laudos dos escores de cálcio, meu muito obrigada.

Sou muito grata à Dra Maria da Graça, neurorradiologista, que revisou todos os laudos dos exames de imagens dos pacientes da minha pesquisa, discutiu cuidadosamente os exames que eu tinha dúvida e estava sempre em prontidão para me responder quando eu tinha pressa de avaliar algum deles. À Dra Cláudia Leite pelo amparo intelectual e também pelo suporte necessário para que o projeto funcionasse.

Às professoras, Dra. Gisele Sampaio e Dra. Maramelia Miranda, que não só me acolheram no Hospital São Paulo como recrutaram pacientes para mim, discutiram dados e resultados, corrigiram o artigo e estiverem presentes em todo o meu percurso.

Agradeço profundamente ao Dr. Edson Shu e Dr. Marcelo Oliveira, por todos os exames de doppler de carótidas e transcranianos que fizeram, extremamente atenciosos e prestativos em cooperar.

Aos meus colegas cardiologistas do plantão, Dr. Leonardo Carvalho e Dr. Eduardo Pesaro, que nas horinhas vagas durante os plantões disponibilizaram seu tempo e expertise para ler meu trabalho, discutir os resultados e até confeccionarem gráficos comigo.

Aos meus colegas de pós-graduação, Suzana Reis, Alexandre Bossoni, Natália Novaes, Francisco e Renata Paolilo, que foram apoio nos momentos de angústia e parceiros nas trocas de informações e conhecimentos.

Agradeço muito ao Dr. Carlos Oshiro, que no início da pesquisa era ainda estudante de medicina, dedicado a realizar as tarefas da sua iniciação científica, mas mesmo depois que concluiu, continuava me ajudando sempre que eu pedia.

Ao Dr. Erasmo da Silva que contribuiu com meu treinamento em doppler vascular, discutiu temas sobre sua área e concedeu sua lista de pacientes do ambulatório caso eu precisasse. Muito obrigada.

Ao Dr. Joseph que realizou também diversos exames de doppler de carótidas com muita simpatia e disponibilidade, muito obrigada.

Ao colega neurologista Dr. Victor que me auxiliou com planilhas e preenchimento de formulários, meu muito obrigada.

À colega neurologista Dra. Eva que colaborou com a coleta de dados no Hospital São Paulo.

Às queridas secretárias da neurologia, Sueli, Val, Vanessa, Reiko, Allair e Thais, por sempre me receberem com amor, sorrisos e abraços quando eu precisava. Sem vocês, teria sido bem mais difícil. Muito obrigada.

Às minhas colegas de subespecialidade, Dra Lorena Viana e Dra Rafaela Alqueres, pela parceria no ambulatório de neurovascular, na triagem e condução clínica dos pacientes.

À minha colega cardiologista, Dra Ana Paula Beppler por interpretar vários eletrocardiogramas que eu tinha dúvida na triagem dos pacientes.

Minha enorme gratidão ao melhor estatístico do planeta, Rogério Prado, por me aguentar em mais de mil consultorias estatísticas ao longo do meu projeto.

Ao Dr. Chimowitz por contribuir, mesmo de tão longe, com ideias importantes e sugestões para o meu trabalho.

Meu muito obrigada ao Dr. Paulo Lotufo, Dra. Isabela Bensenor e Dra. Alessandra Goulard que abriram as portas do seu centro de pesquisa no Hospital Universitário caso eu precisasse.

À Dra. Gisela Tinone por ter sido minha orientadora de outro projeto por um tempo antes desse, sempre paciente e gentil. Por isso me tornei mais madura para ir até o final dessa vez.

Meu agradecimento sincero à Beatriz Esposito por cuidar da minha saúde mental por muitos anos e tratar do tema “doutorado” por muitas e muitas sessões.

Agradecimentos

Aos pacientes e a todas as pessoas que se dispuseram a ser controles da pesquisa. Minha gratidão infinita. Vocês são a razão principal desse estudo e de todo o aprendizado.

Meu muito obrigada a toda minha família, meu esposo e meus amigos que foram presença e acolhida nos momentos bons e nos mais difíceis. Amo vocês.

Epígrafe

‘Quem cuida e se deixa tocar pelo sofrimento humano torna-se um radar de alta sensibilidade, se humaniza no processo e, para além do conhecimento científico, tem a preciosa chance e o privilégio de crescer em sabedoria.’

(Leo Pessini)

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Sumário

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Siglas

Lista de Símbolos

Resumo

Abstract

<i>1. Introdução.....</i>	<i>1</i>
<i>1.1 Acidente vascular cerebral (AVC)</i>	<i>1</i>
<i>1.1.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI)</i>	<i>1</i>
<i>1.1.2 Acidente Vascular Cerebral (AVC) e aterosclerose em outros</i> <i>territórios vasculares.....</i>	<i>2</i>
<i>1.1.3 Acidente Vascular Isquêmico (AVCI) aterotrombótico e doença</i> <i>arterial coronária (DAC).....</i>	<i>5</i>
<i>1.2 Escore de cálcio coronário – conceito e importância</i>	<i>9</i>
<i>1.2.1 Presença do Escore de cálcio coronário (CAC) em pacientes com</i> <i>acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).....</i>	<i>12</i>
<i>2. Objetivos.....</i>	<i>14</i>
<i>3. Métodos</i>	<i>17</i>
<i>3.1 Critérios de elegibilidade</i>	<i>17</i>
<i>3.2 Características dos participantes</i>	<i>19</i>
<i>3.3 Desenho de estudo.....</i>	<i>22</i>
<i>3.4 Desfechos</i>	<i>25</i>

3.4.1. Desfecho primário	25
3.4.2. Desfechos secundários	25
3.5 Aquisição de dados da Tomografia computadorizada (TC)	26
3.6 Análises estatísticas	27
3.7 Ética.....	29
3.8 Financiamento.....	29
4. Resultados.....	31
4.1 Características dos pacientes	31
4.2 Desfechos	34
4.2.1. Desfecho primário	34
4.2.2 Desfechos secundários.....	34
5. Discussão	45
6. Conclusão.....	51
Anexo A: Termo de Consentimento.....	54
Anexo B: Manual para Coleta de Dados	62
Anexo C: Formulário para Coleta de Dados dos Pacientes e Controles	100
Anexo D: Metodologia de Coleta e Análise dos Exames Laboratoriais	114
Anexo E: Metodologia para Realização de Angiorressonância Magnética.....	116
Anexo F: Metodologia para Realização dos Exames de Doppler Carótidas e Vertebrais.....	117
Anexo G: Definição de Variáveis	118
Referências Bibliográficas.....	122
Apêndice A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	

Listas

Lista de Tabelas

Tabela 1: Relação entre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) e risco de eventos cardiovasculares	3
Tabela 2: Relação entre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) por qualquer etiologia e frequência de DAC assintomática	7
Tabela 3: Relação entre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) de etiologia aterotrombótica e frequência de DAC assintomática	8
Tabela 4: Características dos participantes.....	33
Tabela 5: Análise bivariada: Comparações entre as percentagens de indivíduos com escores de cálcio coronário (CAC) ≥ 100 nos subgrupos (Grupo _{controle} , Grupo _{aterocerv_ou_intra} ou Grupo _{aterocerv_e_intra})	35
Tabela 6: Análise bivariada: Comparações entre as percentagens de indivíduos com escores de cálcio coronário (CAC) > 0 nos subgrupos (Grupo _{controle} , Grupo _{aterocerv_ou_intra} ou Grupo _{aterocerv_e_intra})	35
Tabela 7: Regressão logística múltipla considerando como variável dependente CAC ≥ 100	39
Tabela 8: Regressão logística múltipla considerando como variável dependente CAC > 0	40
Tabela 9: Regressão linear do Log (CAC +1).....	40
Tabela 10: Regressão linear do Log (CAC +1) com subgrupos	41
Tabela 11: Comparação do CAC > 0 de acordo com a gravidade da doença coronária (acometimento em tres artérias coronárias).....	42

.....	
Tabela 12: Comparação da proporção de $CAC \geq 100$ ou $CAC > 0$ em subgrupos com diferentes graus de comprometimento arterial polivascular por aterosclerose.....	43

Lista de Figuras

Figura 1:	<i>Protocolo para Grupo_{atero}</i>	23
Figura 2:	Protocolo para <i>Grupo_{controle}</i>	24
Figura 3:	Fluxograma de recrutamento dos participantes.....	32
Figura 4:	Valores absolutos dos escores de cálcio coronário no <i>Grupo_{controle}</i> , <i>Grupo_{aterocerv_ou_intra}</i> e no <i>Grupo_{aterocerv_e_intra}</i> . A diferença entre os três grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,028$). O asterisco sinaliza o resultado obtido em um outlier	37
Figura 5:	Histogramas de frequência dos valores de escore de cálcio coronário (CAC) no <i>Grupo_{atero}</i> e no <i>Grupo_{controle}</i>	38
Figura 6:	Gráfico da regressão linear do Log (CAC +1) dos grupos (<i>Grupo_{controle}</i> , <i>Grupo_{aterocerv_ou_intra}</i> e <i>Grupo_{aterocerv_e_intra}</i>). O asterisco indica a diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. NS=diferença não estatisticamente significativa	41

Lista de Siglas

ACC/AHA	<i>American College of Cardiology / American Heart Association</i>
ACI	Artéria carótida interna
AIT	Ataque isquêmico transitório
ANGIO-TC	Angiotomografia computadorizada
ARM	Angiorressonância magnética
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
CAC	Escore de cálcio coronário
CCS	<i>Causative Classification System</i>
DAC	Doença arterial coronária
DAP	Doença arterial periférica
DCV	Doença cardiovascular
DP	Desvio padrão
DTC	Doppler transcraniano
ECG	Eletrocardiograma
ERF	Escore de risco de Framingham
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-c	<i>High density lipoproteins – cholesterol</i>
HDL	<i>High density lipoproteins</i>
HSP	Hospital São Paulo

IC	Intervalo de confiança
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMT	<i>Intima-media Thickness</i>
INCOR	Instituto do Coração
ITB	Índice tornozelo-braquial
LDL	<i>Low density lipoproteins</i>
LOG	Logaritmo
MESA	<i>Multi-ethnic study of atherosclerosis</i>
OMS	Organização mundial em saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCE	2013 American College of Cardiology/American Heart Association <i>pooled cohort equations</i>
PCR	Proteína C-reativa
PRECORIS	<i>Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in 24schemic stroke study</i>
REACH	<i>Reduction of atherosclerosis for continue health</i>
RM	Ressonância magnética
SSS-TOAST	<i>Stop stroke study TOAST</i>
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TREND	Qui-quadrado de tendência
VB	Vertebrobasilar
VLDL	<i>Very low-density lipoprotein</i>

Lista de Símbolos

+	Soma
=	Igual
$\pm$	Mais ou menos
X	Vezez
%	Percentual
>	Maior que
$\geq$	Maior ou igual que
<	Menor que
mg/dl	Miligramma por decilitro

Resumo

RESUMO

Araújo ALV. Aterosclerose coronária subclínica em indivíduos com Acidente Vascular Cerebral isquêmico por aterotrombose cervicocefálica e em indivíduos sem doença cerebrovascular [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução e objetivos: O escore de cálcio coronário (CAC) é um marcador de aterosclerose coronária e está associado a uma taxa elevada de eventos cardiovasculares, porém sua relação com o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) de etiologia especificamente aterotrombótica é menos estabelecida. Comparamos os CAC em pacientes com AVCI causado por aterosclerose das grandes artérias (Grupo_{atero}) com um grupo controle (Grupo_{controle}), em indivíduos multiétnicos sem história de doença arterial coronária (DAC) prévia. **Métodos:** Neste estudo transversal, avaliamos o CAC em indivíduos com idade entre 45 e 80 anos. Pacientes do Grupo_{atero} tinham pelo menos uma estenose sintomática $\geq 50\%$ no território carotídeo e/ou no território vertebrobasilar. O Grupo_{atero} incluiu dois subgrupos: estenose extra ou intracraniana (Grupo_{aterocerv_ou_intra}) ou doença aterosclerótica extra e intracraniana simultaneamente (Grupo_{aterocerv_e_intra}). Os indivíduos do Grupo_{controle} não tinham história de AVCI ou estenose cervicocefálica $\geq 50\%$. Indivíduos com histórico de doença cardiovascular prévia, ECG com evidência de infarto do miocárdio prévio e fontes cardio-aórticas de êmbolos foram excluídos. O risco cardiovascular foi avaliado pelas *Pooled Cohort Equations* (PCE). Frequências de CAC ≥ 100 e CAC > 0 foram comparadas entre os grupos e subgrupos com regressão logística bivariada. As comparações dos valores absolutos do CAC entre os grupos foram realizadas com o Teste de Mann-Whitney e entre os subgrupos com o teste de Kruskal-Wallis. Análises multivariadas foram realizadas para identificar fatores associados de forma independente com CAC ≥ 100 , CAC > 0 ou valor absoluto do CAC (em escala logarítmica, Log (CAC +1)). **Resultados:** Foram triados 386 indivíduos, sendo 80 incluídos no Grupo_{atero} e 40, no Grupo_{controle}. O risco avaliado por PCE foi alto tanto no Grupo_{atero} quanto no Grupo_{controle} ($p = 0,794$). As frequências de CAC ≥ 100 foram 46,3% ($n = 37$) no Grupo_{atero} e 32,5% ($n = 13$) no Grupo_{controle} (OR, 1,79; 0,81-3,96; $p = 0,152$). CAC > 0 foi encontrado em 85% ($n = 68$) dos indivíduos do Grupo_{atero} e em 57,5% ($n = 23$) do Grupo_{controle} (OR, 4,19; 1,74-10,07; $p = 0,001$). A análise de subgrupos mostrou uma diferença estatisticamente significativa na frequência de CAC ≥ 100 entre o Grupo_{aterocerv_e_intra} e o Grupo_{controle} (OR 4,67; 1,21-18,04; $p = 0,025$). Os valores absolutos de CAC foram significativamente maiores no Grupo_{atero} (mediana, 75,4; intervalo: 0 - 2766,1), Grupo_{aterocerv_e_intra} (mediana, 109,51; intervalo: 0 - 2766,1) e no Grupo_{aterocerv_ou_intra} (mediana, 56,26; intervalo: 0 - 1817) em comparação com o Grupo_{controle} (mediana, 11,7; intervalo: 0 - 2153,7) ($p = 0,028$). Nas análises multivariadas, o “Grupo_{atero}” foi significativamente associado de forma independente com o CAC > 0 e o Log (CAC +1). Em relação aos subgrupos, o Grupo_{aterocerv_e_intra} foi significativamente associado com o Log (CAC +1). **Conclusões:** Pacientes com AVCI aterotrombótico, sem sintomatologia de

.....

doença coronária, apresentaram maior frequência de calcificação coronária (CAC > 0, valores absolutos de CAC) que indivíduos sem AVCI, com fatores de risco semelhantes para doença vascular. As frequências de CAC > 0, CAC ≥ 100 e os valores absolutos de CAC foram significativamente mais altas nos pacientes com AVCI e aterosclerose mais extensa (cervical e intracraniana) que em pacientes com lesões restritas a segmentos cervicais ou intracranianos de artérias responsáveis pela vascularização encefálica. O AVCI por aterosclerose deve ser considerado um sinal de alerta para o risco coronário.

Descritores: Acidente vascular cerebral (AVC); Doença das coronárias; Aterosclerose intracraniana; Aterosclerose carotídea; Infarto do miocárdio; Doenças cardiovasculares.

Abstract

ABSTRACT

Araújo ALV. *Subclinical coronary atherosclerosis in subjects with ischemic stroke caused by cervicocephalic atherothrombosis* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2020.

Background: Coronary calcium score (CAC) is a marker of coronary atherosclerosis. We compared CAC scores in patients with ischemic stroke (IS) caused by large-artery atherosclerosis (Group_{athero}) and in a control group (Group_{control}), in multiethnic subjects without history of symptomatic coronary artery disease (CAD). **Methods:** In this cross-sectional study, we evaluated CAC in subjects aged 45-80 years. Subjects in Group_{athero} had at least one symptomatic stenosis $\geq 50\%$ in the carotid or vertebrobasilar territories. Group_{athero} included two subgroups: stenosis in either cervical or intracranial arteries (Group_{ExtraorIntra}), and in at least one cervical *and* one intracranial artery (Group_{Extra&Intra}). Subjects in Group_{control} had no history of stroke or stenosis $\geq 50\%$ in cervical or intracranial arteries. Subjects with history of CHD, EKG abnormalities consistent with previous myocardial infarct or cardioaortic sources of emboli were excluded. Cardiovascular risk was assessed with pooled cohort equations (PCE) scores. Frequencies of CAC ≥ 100 and CAC > 0 were compared between the groups and subgroups by bivariate logistic regressions. Comparisons of absolute CAC values between groups were performed using the Mann-Whitney test and between subgroups with the Kruskal-Wallis test. Multivariate analyses were performed to identify factors associated with CAC ≥ 100 , CAC > 0 or absolute value of CAC (in logarithmic scale, Log (CAC +1)). **Results:** A total of 386 subjects were screened; 80 were included in the Group_{athero} and 40, in the Group_{control}. PCE scores were high and similar in Group_{athero} and Group_{control} ($p=0.794$). CAC ≥ 100 was found in 46.3% ($n=37$) of subjects with Group_{athero} and 32.5% ($n=13$) in Group_{control} (OR, 1.79; 0.81-3.96; $p=0.152$). CAC > 0 was found in 85% ($n=68$) of Group_{athero} and 57.5% ($n=23$) in Group_{control} (OR, 4.19; 1.74-10.07; $p=0.001$). Subgroup analysis showed a significant difference in the proportion of CAC ≥ 100 between Group_{Extra&Intra} and Group_{control} (OR 4.67; 1.21-18.04; $p=0.025$). The absolute CAC values were significantly higher in Group_{athero} (median, 75.4; range: 0 - 2766.1), Group_{Extra&Intra} (median, 109.51; range: 0 - 2766.1) and in Group_{ExtraorIntra} (median, 56, 26; range: 0 - 1817) compared to the Group_{control} (median, 11.7; range: 0 - 2153.7) ($p=0.028$). In multivariate analyses, "Group_{athero}" was significantly and independently associated with CAC > 0 and Log (CAC +1). In subgroup analyses, Group_{Extra&Intra} was significantly associated with Log (CAC +1). **Conclusions:** Patients with atherothrombotic stroke without symptoms of coronary disease had a higher frequency of coronary calcification (CAC > 0 , absolute values of CAC) than individuals without stroke, with similar risk factors for vascular disease. The frequencies of CAC > 0 , CAC ≥ 100 and the absolute values of CAC were significantly higher in patients with stroke and more extensive atherosclerosis (cervical and intracranial) than in patients with lesions restricted to cervical or intracranial segments of arteries responsible for brain vascularization. Atherothrombotic stroke should be considered a warning sign for coronary risk.

.....

Descriptors: Stroke; Coronary disease; Intracranial arteriosclerosis; Carotid artery diseases; Myocardial infarction; Cardiovascular diseases.

Introdução

1. Introdução

1.1 Acidente vascular cerebral (AVC)

As doenças vasculares representam a primeira causa de morte no mundo. Estima-se que, em 2016, 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares, responsáveis por 31% de todas as mortes. Dentre estas, 85% foram devidas a infartos do miocárdio (IAM) ou ao Acidente Vascular Cerebral (AVC). Houve cerca de 6 milhões de mortes por AVC (WHO, 2019) (1).

De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVC é uma síndrome clínica causada por uma lesão cerebral vascular focal (em alguns casos, global) que dura mais de 24 horas ou leva à morte (2).

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é o tipo de AVC mais comum. Em estudos epidemiológicos realizados em Matão, no interior de São Paulo e em Joinville, Santa Catarina, o AVCI foi diagnosticado em 80% e 84% dos casos de AVC, respectivamente (3, 4).

1.1.1 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI)

O AVCI pode ter diversas etiologias: aterosclerose em artérias de grande calibre, embolia cárdio-aórtica, doença de pequenos vasos ou outra etiologia determinada (como dissecação arterial, doenças hematológicas, entre outras). Muitas vezes, a etiologia permanece indeterminada (5).

A classificação etiológica de acordo com o *Causative Classification System for Ischemic Stroke* (CCS) baseia-se no quadro clínico e no resultado de

.....

investigação complementar, que tipicamente inclui a busca de fontes de embolia cardíaca (com exames como eletrocardiograma e ecocardiograma) ou arterial (com realização de angiorressonância ou angiotomografia de artérias intra e extracranianas, Doppler de artérias cervicais e Doppler transcraniano), assim como a realização de exames laboratoriais (5-7).

A percentagem de AVCI causado por aterosclerose varia na literatura de acordo com características genéticas, demográficas, de fatores de risco das populações envolvidas e da extensão da investigação etiológica realizada (5, 6). De forma geral, a aterosclerose explica cerca de 25% dos casos (8-10). Especificamente, em pacientes com AVCI aterotrombótico, a trombose ou fonte de embolia arterial pode situar-se em artérias extracranianas (aorta, artérias carótidas comuns, carótidas internas ou vertebrais) ou intracranianas (porções intracranianas das artérias carótidas internas, vertebrais, artéria basilar, artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores).

1.1.2 Acidente Vascular Cerebral (AVC) e aterosclerose em outros territórios vasculares

Muitas séries de casos e ensaios clínicos demonstraram que após o AVC os pacientes têm maior probabilidade de morrer de causas cardiovasculares do que de causas cerebrovasculares. No primeiro ano pós-AVC, a recorrência de evento cerebrovascular responde por 20-27% das internações, porém em dez anos cresce o risco de outros eventos vasculares (11-15) (Tabela 1).

Tabela 1. Relação entre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) e risco de eventos cardiovasculares

Autor, ano	Desenho	n	População	Taxa de eventos cardiovasculares
Johnston et al., 1998 (16)	Ensaio clínico	279	AVCI de qualquer etiologia	6% após 3 meses de angina/IAM/ isquemia cardíaca
Touzé et al., 2005 (17)	Metanálise	65996	AVCI de qualquer etiologia	2,2% ao ano de IAM fatal e não fatal
Touzé et al., 2005 (17)	Metanálise	65996	AVCI de aterotrombótico	1,9% ao ano de IAM
Prosser et al., 2007 (18)	Ensaio clínico	846	AVCI de qualquer etiologia	2 a 6% de mortes por DCV e 1,9% de eventos cardíacos graves nos primeiros 3 meses
Dhamoon et al, 2006 (19)	Coorte prospectivo	655	AVCI de qualquer etiologia	3,5% ao ano de IAM ou morte por DCV
Mostaza et al., 2009 (20)	Revisão		AVCI de qualquer etiologia	6,5% da combinação de IAM, AVCI ou morte por DCV após 1 ano
Amarenco et al., 2013 (21)	Coorte prospectiva	400	AVCI de qualquer etiologia	11% de eventos cardiovasculares maiores após 2 anos
Gunnoo et al., 2016 (22)	Metanálise	47229	AVCI de qualquer etiologia	3% ao ano de IAM.

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; IAM: infarto agudo do miocárdio; DCV: doença cardiovascular.

No primeiro ano pós-AVCI ou ataque isquêmico transitório (AIT) de diversas etiologias, o risco de internação ou de morte por doença vascular de forma geral é estimado em 10% em pacientes sem doença coronária, e em 20% em

.....

pacientes com doença coronária (23, 24). Em uma metanálise de 39 estudos, o risco de morte por IAM foi estimado em 1,9% no primeiro ano pós-AVCI de etiologia aterotrombótica (17).

No segundo ano pós-AVC, a frequência de AVC, IAM, morte cardiovascular ou hospitalização por eventos vasculares aterotrombóticos foi estimada em 21% (95% CI 20,05-22,03) em pacientes com AVCI do estudo REACH (Reduction of Atherosclerosis for Continued Health) (25).

Além de afetar diferentes segmentos das artérias que suprem o cérebro, a aterosclerose pode envolver diferentes leitos vasculares. Pacientes com AVCI podem ter doença polivascular com doença arterial coronária (DAC) (20%) ou doença arterial periférica (22%) concomitantes (26-28). No estudo REACH, foram avaliados 67.888 pacientes, sendo 18.843 com AVCI ou AIT (sem especificação de etiologia); 30% desses pacientes apresentaram DAC concomitante (20, 29). Uma proporção significativa (15,9%) tinha doença polivascular sintomática, caracterizada pela combinação de AVCI/AIT com DAC e/ou doença arterial periférica (DAP) ou apenas DAC com DAP (29). A presença de doença aterosclerótica em mais de um leito arterial está associada a um maior risco de sintomas recorrentes e complicações, e os pacientes com DAC e DAP simultaneamente têm o dobro do risco daqueles apresentando apenas (DAC) (30).

Amarenco e colegas, utilizando angiografia por subtração digital em pacientes com AVCI de várias etiologias, sem sintomatologia de DAC, encontraram placas de aterosclerose nas coronárias em 62% dos casos e estenoses $\geq 50\%$ em artérias coronárias, em 26%. A prevalência de placas em artérias coronárias aumentou com o número de territórios arteriais (artérias

.....

carótidas ou femorais) envolvidos, com *odds ratio* (OR) ajustado de DAC de 1,25 (IC 95%, 0,58 -2,71) para presença de placa em um território, e 4,31 (IC 95%, 1,92-9,68) para a presença de placa em ambos os territórios, em comparação com nenhuma placa em qualquer território. A presença de placa nas artérias femoral e carótida teve um valor preditivo positivo ajustado por idade e sexo de 84% para a presença de placa em coronária e um valor preditivo negativo de 44% (31).

Em um estudo japonês (32), a DAC sintomática após o primeiro episódio de AVCI foi rara (1,1%), mas a DAC assintomática foi identificada por cintilografia miocárdica em quase um quarto dos pacientes (214 dos 903 pacientes estudados). Destes, 76 foram submetidos a angiografia e 61 (80,3%) apresentaram estenose significativa (> 75%) de uma artéria coronária.

Apesar de todas estas evidências de associação entre AVCI e aterosclerose sistêmica, não há recomendações fortes para a investigação de rotina de doença polivascular que, portanto, tende a ser subdiagnosticada e subtratada em pacientes com AVCI (26).

1.1.3 Acidente Vascular Isquêmico (AVCI) aterotrombótico e doença arterial coronária (DAC)

É comum que a DAC seja assintomática em pacientes com AVCI aterotrombótico. Estudos transversais sugerem que a gravidade da DAC assintomática seja maior em pacientes com AVCI aterotrombótico, comparado ao risco em pacientes com AVCI por outras etiologias (33). Placas de aterosclerose foram encontradas nas coronárias de 79%, e sinais de IAM em

46% de autópsias de pacientes com AVCI aterotrombótico (34). No estudo PRECORIS (Prevalence of asymptomatic Coronary artery disease in Ischemic Stroke study), 274 pacientes com AVCI não incapacitante ou AIT não-cardioembólico foram submetidos à angiografia coronária por tomografia. Em 20% dos pacientes, foram encontradas estenoses $\geq 50\%$ assintomáticas em artérias coronárias (35).

Chimowitz e colegas compararam a frequência dos resultados de testes de estresse cardíaco anormais em 30 pacientes com AVCI ou AIT por aterosclerose de grandes artérias (i.e., artéria carótida cervical ou grande artéria intracraniana) e em 39 pacientes com outras causas de AVCI (doença microvascular, embolia cardíaca ou AVCI criptogênico). Nenhum dos pacientes tinha DAC sintomática. A presença de fatores de risco foi semelhante nos dois grupos, mas os pacientes com aterosclerose carotídea cervical ou intracraniana tiveram uma frequência significativamente maior de DAP, enquanto os pacientes com outras causas de AVCI tiveram uma frequência significativamente maior de hipertensão arterial sistêmica (HAS). A taxa de resultados de testes de estresse anormais foi significativamente maior (50%) no grupo com estenoses na artéria carótida cervical ou em artérias intracranianas que no grupo de AVCI por outras causas (23%). A análise de regressão logística mostrou que o tabagismo e a aterosclerose carotídea ou intracraniana foram os únicos fatores de risco independentes para os resultados de testes de estresse anormais neste estudo (36).

Vários trabalhos destacam a forte associação entre aterosclerose na artéria carótida interna, em sua porção extracraniana, e DAC (33, 37-39). Alguns autores relataram uma frequência de até 77% de DAC (definida como estenose

.....

≥ 50% ou intervenção percutânea anterior / cirurgia de revascularização do miocárdio) em pacientes sintomáticos ou assintomáticos admitidos para angioplastia e colocação de *stent* na artéria carótida interna (40, 41).

Pacientes com AVCI de etiologia aterotrombótica apresentam alto risco de eventos coronários ateroscleróticos (20% em 10 anos). Os riscos estimados de eventos coronários em indivíduos com AVCI são apresentados nas Tabelas 2 e 3. De acordo com Lackland et al., 2012, para fins de prevenção primária, o AVCI deve ser incluído entre os desfechos de doença cardiovascular em algoritmos de avaliação de risco absoluto (27).

Tabela 2. Relação entre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) por qualquer etiologia e frequência de DAC assintomática

Autor, ano	Desenho	n	População	Método diagnóstico	Frequência de DAC assintomática
Macko et al., 1997 (42)	Coorte prospectivo	31	AVCI de várias etiologias	Teste ergométrico	29%
Chimowitz et al., 1997 (36)	Coorte prospectivo	69	AIT ou AVCI minor de várias etiologias (não-aterotrombótico)	Estudos de perfusão cardíaca com dipiridamol ou adenosina e teste ergométrico	23%
Hoshino et al., 2008 (43)	Coorte prospectivo	104	AVCI de várias etiologias	Angiografia coronária por tomografia	37,5% de DAC significativa (≥ 50%)

continua

Amarenco et al., 2011 (31)	Coorte prospectivo	405	AVCI de várias etiologias	Angiografia coronária por subtração digital	26% de DAC significativa ($\geq$ 50%) e 62% de qualquer grau de DAC
Gunnoo et al., 2016 (22)	Metanálise	4869	AVCI de várias etiologias	Métodos anatômicos	32% de estenose coronária ($\geq$ 50%) e 52% de qualquer grau de DAC

conclusão

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

AIT: acidente isquêmico transitório; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 3. Relação entre acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) de etiologia aterotrombótica e frequência de DAC assintomática

Autor, ano	Desenho	n	População	Método diagnóstico	Frequência de DAC assintomática (%)
Di Pasquale et al., 1991 (44)	Coorte prospectiva	38	AVCI de etiologia carotídea	Estudos de perfusão cardíaca com dipiridamol	61%
Urbinati et al., 1992 (45)	Coorte prospectiva	106	AVCI de etiologia carotídea	Teste ergométrico	37%
Chimowitz et al., 1997 (36)	Coorte prospectivo	69	AIT ou AVCI minor aterotrombótico	Estudos de perfusão cardíaca com dipiridamol ou adenosina e teste ergométrico	50%

continua

.....					
			AIT ou AVCI		
Arenillas et al, 2005 (46)	Coorte prospectivo	186	minor com estenoses intracranianas	Teste de estresse com SPECT	52%
Nighoghossian et al., 2006 (47)	Coorte prospectivo	60	AIT ou AVCI minor aterotrombótico	ECO estresse com dobutamina	15%
Arauz et al, 2010 (48)	Coorte prospectiva	125	AVCI aterotrombótico	Estudos de perfusão cardíaca	33%
					32,3% de DAC
Yoo et al., 2012 (49)	Coorte prospectiva	1304	AVCI aterotrombótico,	Angiografia coronária por tomografia	significativa (≥ 50%) e 70,1% de qualquer grau de DAC
					conclusão

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

AIT: acidente isquêmico transitório; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; DAC: doença arterial coronariana; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; ECO: ecocardiograma.

1.2 Escore de cálcio coronário – conceito e importância

Além da presença de estenoses ou placas, a aterosclerose nas artérias coronárias pode ser indiretamente estimada pelo escore de cálcio coronário de Agatston (CAC). O CAC mede a presença e extensão das placas ateroscleróticas calcificadas nas artérias coronárias e é um importante marcador de aterosclerose subclínica. Grandes estudos prospectivos demonstraram que o CAC é um excelente preditor não invasivo de risco cardiovascular aterosclerótico (50-52). Associa-se de forma independente com os riscos de IAM, mortalidade cardiovascular e mortalidade geral (53-55).

.....

Em uma metanálise que incluiu 27.622 pacientes sem manifestação prévia de doença cardiovascular, a presença de CAC > 0 indicou um aumento de 4,3 vezes no risco dos principais eventos coronarianos (56). No estudo MESA, as frequências anuais de eventos cardiovasculares em indivíduos assintomáticos foram: CAC zero, 0,4%; CAC 1-100, 0,8% e CAC > 100, 2,4% (57). Detrano et al. 2008 analisou dados de 6.722 pacientes em quatro grupos étnicos e relatou que pontuações de CAC aumentadas entre 101 e 300 e acima de 300 estavam relacionadas, quase 8 vezes e quase 10 vezes, respectivamente, a um maior risco de qualquer evento coronário (55).

É importante ressaltar que apesar da relação entre a presença e a gravidade dos fatores de risco clássicos para a aterosclerose com a calcificação arterial coronária, a pesquisa do CAC incrementa a avaliação clínica realizada pelas calculadoras de risco tradicionais para a doença aterosclerótica cardiovascular (DACV), como o Escore de Risco de Framingham (ERF) ou as *Pooled Cohort Equations (PCE)* em indivíduos assintomáticos de risco intermediário (50, 58).

A pontuação intermediária no ERF corresponde ao risco de 5-20% em 10 anos de morte ou de IAM nos homens e de 5-10%, nas mulheres. Também são considerados como de risco intermediário indivíduos classificados inicialmente como baixo risco, porém com histórico familiar de doença cardiovascular (DCV) prematura (59).

As *PCE*, que devem ser usadas para estratificação de risco de DACV de acordo com as recomendações da ACC/AHA de 2013 (60), usam as mesmas variáveis do ERF (61), divididas em variáveis contínuas (idade, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL-c) e categóricas (gênero, tratamento ou não da

.....

hipertensão arterial, presença ou não de diabetes mellitus e tabagismo), além da etnia (60). Esse método de avaliação de risco quantitativo prevê o risco em 10 anos de desenvolvimento de um primeiro evento cardiovascular, definido como IAM não fatal, morte por DAC ou AVCI fatal ou não fatal entre pessoas não portadoras de DCV (62, 63). São considerados de risco limítrofe indivíduos com estimativas entre 5% e < 7,5% e de risco intermediário, entre $\geq 7,5$ e < 20% (64).

Segundo as diretrizes de prevenção primária da ACC/AHA de 2019, nos indivíduos de risco limítrofe (5% a < 7,5%) e intermediário ($\geq 7,5\%$ a < 20%), devem ser consideradas características clínicas ou laboratoriais adicionais para revisar a estimativa de risco de DACV em 10 anos. Essas características podem incluir: história familiar de DCV prematura, doença inflamatória crônica (artrite reumatoide, lúpus ou Infecção por HIV), história de pré-eclâmpsia ou parto prematuro, menopausa precoce, disfunção erétil, doença renal crônica, síndrome metabólica, marcadores inflamatórios persistentemente elevados ou biomarcadores lipídicos elevados. Após essa consideração, se ainda houver incerteza sobre a confiabilidade da estimativa de risco para os indivíduos nas categorias de risco limítrofe ou intermediária, mais testes para documentar a aterosclerose coronária subclínica são indicados para reclassificar com mais precisão a estimativa de risco para cima ou para baixo. Nos adultos de risco intermediário ou limítrofe, usa-se o CAC com o propósito de tomar uma decisão no tratamento preventivo. Se o CAC for zero, é razoável suspender a terapia com estatinas e reavaliar em 5 a 10 anos, desde que as condições de risco adicionais estejam ausentes. Se a pontuação do CAC ≥ 100 ou percentil $\geq 75^o$, o indivíduo é reclassificado para alto risco e é orientado a iniciar a terapia com estatina (64).

1.2.1 Presença do Escore de cálcio coronário (CAC) em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)

Alguns estudos investigaram a frequência de DAC significativa em pacientes com AVCI ou AIT (35, 49, 65). No entanto, poucos estudos mensuraram o CAC em pacientes com AVCI.

Iwasaki e colegas mensuraram o CAC em 151 pacientes com AVCI não cardioembólico, sem doença carotídea sintomática e sem DAC conhecida (grupo de AVCI) e em 151 pacientes sem AVCI e sem DAC, pareados por sexo e idade (grupo controle). Os valores do CAC foram significativamente maiores no grupo de AVCI do que no grupo controle. Portanto, foi notada uma alta taxa de DAC subclínica em pacientes com AVCI e um quarto deles apresentava DAC de alto risco (66).

Beigneux e colegas avaliaram uma coorte prospectiva de 274 pacientes com AVCI não incapacitante ou AIT não-cardioembólicos, sem DAC conhecida, que foram submetidos a angiografia computadorizada de artérias coronárias e a tomografia para mensuração de CAC. Detectaram estenoses coronárias $\geq 50\%$ assintomáticas em 18% dos pacientes. Na análise multivariada, o CAC foi fortemente associado à presença de estenose oculta de artéria coronária (OR =14,8 [1,8–120,3] para CAC [1–100] e 70,9 [8,9–562] para CAC > 100 (65).

Não há, porém, estudos realizados em uma população multiétnica comparando especificamente a presença do CAC em indivíduos sem DAC conhecida, com AVCI aterotrombótico e sem AVCI.

Objetivos

2. Objetivos

O objetivo primário desse estudo foi comparar a frequência de escore de cálcio coronário maior ou igual a 100 em indivíduos sem sintomatologia coronária e AVCI por aterosclerose em artéria carótida interna cervical e/ou aterosclerose intracraniana (Grupo_{atero}), e em indivíduos sem AVCI (Grupo_{controle}) com idade e sexo semelhantes.

Os objetivos secundários foram:

- Comparar a frequência de CAC maior que zero nos 2 grupos (Grupo_{atero} e Grupo_{controle});
- Comparar a frequência de $CAC \geq 100$ em indivíduos sem sintomatologia coronária e AVCI por aterosclerose de carótida interna cervical e aterosclerose intracraniana (Grupo_{aterocerv_e_intra}), em indivíduos com AVCI por aterosclerose de carótida interna cervical ou aterosclerose intracraniana (Grupo_{aterocerv_ou_intra}), e no Grupo_{controle}.
- Comparar a frequência de $CAC > 0$ nos subgrupos (Grupo_{aterocerv_e_intra}, Grupo_{aterocerv_ou_intra} e Grupo_{controle});
- Comparar os valores absolutos do CAC nos grupos (Grupo_{controle} e Grupo_{atero});
- Comparar os valores absolutos do CAC nos subgrupos (Grupo_{controle}, Grupo_{aterocerv_e_intra} e Grupo_{aterocerv_ou_intra});
- Comparar a frequência de CAC por percentil no Grupo_{atero} e no Grupo_{controle};
- Realizar análises multivariadas para identificar fatores associados de forma independente a $CAC \geq 100$, a $CAC > 0$ e a valores absolutos do

CAC, no Grupo_{atero} ou nos subgrupos (Grupo_{aterocerv_ou_intra} e Grupo_{aterocerv_e_intra}).

- Comparar a proporção de indivíduos do Grupo_{atero} ou de seus subgrupos, e os do Grupo_{controle} que apresentaram CAC > 0 em três artérias coronárias, sugerindo maior gravidade de doença coronária.
- Comparar o CAC em subgrupos com diferentes graus de comprometimento arterial polivascular por aterosclerose.

Métodos

3. Métodos

Neste estudo observacional transversal, os indivíduos foram recrutados por amostra de conveniência nos ambulatórios de Doenças Cerebrovasculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (HSP), no período de setembro de 2015 a março de 2018.

3.1 Critérios de elegibilidade

- Foram incluídos indivíduos com idades entre 45 e 80 anos capazes de compreender o estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A);
- Foram excluídos indivíduos com história de DAC ou presença de onda Q patológica no eletrocardiograma (ECG);
- Indivíduos do grupo controle, com idade e sexo semelhantes aos dos pacientes, foram recrutados entre acompanhantes (não consanguíneos) de outros pacientes no ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do HCFMUSP. Por exemplo, a esposa de um paciente do sexo masculino poderia ser o controle de uma paciente do sexo feminino com idade semelhante.

Abaixo, os critérios específicos para o grupo de pacientes com aterosclerose (Grupo_{atero}) e o grupo (Grupo_{controle}):

Grupo_{atero}

- Critérios de inclusão:

- AVCI no território da artéria carótida interna (ACI) ou vertebrobasilar (VB) nos últimos 15 anos, confirmado por TC ou RM;
- Estenose $\geq 50\%$ em uma ACI cervical, em uma artéria intracraniana ou em ambas, diagnosticada por angiotomografia computadorizada (angio-TC), angiorressonância magnética (ARM) ou angiografia digital até 6 meses após o AVCI. Pelo menos uma das estenoses deveria estar presente no território arterial do AVCI.

Foram definidos dois subgrupos de acordo com os critérios abaixo:

- **Grupo_{aterocerv_ou_intra}**: AVCI no território da ACI ou VB nos últimos 15 anos, confirmado por TC ou RM; estenose $\geq 50\%$ em uma artéria cervical ou intracraniana, diagnosticada por angio-TC, ARM ou angiografia em até 6 meses após o AVCI;
- **Grupo_{aterocerv_e_intra}**: AVCI no território da ACI ou VB nos últimos 15 anos, confirmado por TC ou RM; estenose simultânea, $\geq 50\%$ em uma artéria cervical e em uma artéria intracraniana, diagnosticada por angio-TC, ARM ou angiografia em até 6 meses após o AVCI.

Critérios de exclusão:

- Fonte de embólica cárdio-aórtica de médio ou alto de risco segundo os critérios do CCS. Todos os pacientes foram investigados com eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico, em até 6 meses após o AVCI.
- Outra etiologia determinada de acordo com o CCS.

- Presença de outro AVCI em território de grande artéria, na ausência de estenose $\geq 50\%$ na artéria responsável pelo suprimento daquele território.

Grupo_{controle}

- Critérios de inclusão:
 - Idade e sexo comparáveis aos dos sujeitos do Grupo_{atero}.
- Critérios de exclusão:
 - Antecedente de sintomatologia de AIT ou AVCI;
 - Estenose $\geq 50\%$ em artérias do sistema carotídeo ou vertebro-basilar, avaliadas por ARM intracraniana sem contraste ou Doppler transcraniano (DTC) + Doppler de carótidas e vertebrais.

Um único radiologista analisou todos os exames de imagem (angiorressonância magnética de crânio) e classificou as estenoses arteriais como $\geq 50\%$ ou $<50\%$. A metodologia dos exames de angiorressonância está no anexo E. A metodologia dos exames de Doppler transcraniano e do Doppler de carótidas e vertebrais está no anexo F.

3.2 Características dos participantes

Os seguintes dados foram coletados:

- Idade, anos de escolaridade, sexo e cor da pele de acordo com autoclassificação (67) nas seguintes categorias: negros e pardos; brancos e amarelos (asiáticos).
- Antecedentes de hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, história familiar de AVCI, tabagismo, índice tornozelo-braquial (ITB) alterado,

.....

síndrome metabólica, uso de drogas antiplaquetárias, uso de medicação antidiabética e anti-hipertensiva e uso de estatinas. O ITB é o método padrão para diagnóstico de DAP, uma vez que detecta tanto casos sintomáticos como assintomáticos da doença. O ITB em repouso é um teste simples e não invasivo que é obtido medindo-se a pressão arterial sistólica nos braços (artérias braquiais) e nos tornozelos (artérias tibiais anteriores e posteriores) na posição supina usando um dispositivo de Doppler vascular. O ITB de cada perna é calculado dividindo-se a maior pressão das artérias do tornozelo (artéria tibial anterior ou posterior) pela maior pressão arterial dos membros superiores (braço direito ou esquerdo) (68). As definições e metodologia para essas variáveis encontram-se no anexo G.

- O risco cardiovascular foi calculado pelas PCE de acordo com as recomendações ACC/AHA de 2013 (60). As PCE utilizam uma modelagem estatística mais moderna que permite maior flexibilidade na acomodação das variáveis clínicas utilizadas para predição do risco. As variáveis utilizadas são as mesmas para o escore de risco global de Framingham (61), divididas em variáveis contínuas (idade, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL-c) e categóricas (gênero, tratamento ou não da hipertensão arterial, presença ou não de diabetes mellitus e tabagismo), além da etnia (60). Esse método de avaliação de risco quantitativo prevê o risco em 10 anos de desenvolvimento de um primeiro evento cardiovascular, definido como IAM não fatal, morte por DAC ou AVC fatal ou não fatal entre pessoas não portadoras de doença cardiovascular (62, 63). No nosso estudo, aplicamos as PCE também no

.....

Grupo_{atero}, mesmo sabendo que elas não têm finalidade para pacientes já com doença aterosclerótica manifesta. Lançamos mão desse recurso para ter um parâmetro numérico dos fatores de risco cardiovasculares para comparação com o Grupo_{controle}.

- Os resultados de exames laboratoriais de rotina realizados dentro de 6 meses da data do recrutamento foram retirados dos prontuários do Grupo_{atero}. Os exames avaliados foram: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicérides. Foi realizado também um cálculo do LDL estimado *como se o paciente não usasse estatina*, para aqueles em uso desse tipo de medicação. O valor dos pacientes em uso de estatina foi corrigido acrescentando-se 30% ao valor de LDL: $[\text{LDL-C level} + (30\% \times \text{LD-C level})]$ (69). Utilizamos esse valor de *LDL estimado sem estatina* para cálculo das PCE como outra variável a ser analisada. Dessa forma, pudemos estimar o risco cardiovascular como se o paciente não usasse estatina. Essa análise foi realizada porque há evidências de que a terapia com estatina pode influenciar o desenvolvimento da CAC (70). Nomeamos essa variável como “PCE sem estatina”. Utilizamos o valor de corte de LDL-c < 70 mg/dl como alvo para classificar um controle adequado do colesterol (71).
- Os exames de sangue foram solicitados para controles e pacientes, caso não tivessem sido realizados dentro de 6 meses antes do recrutamento. Todos os exames foram realizados na Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. A metodologia para realização e análise dos exames laboratoriais está descrita no anexo D.

- A gravidade dos déficits neurológicos causados pelo AVCI foi definida pelos escores da National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (72-74) e a gravidade da incapacidade, pela Escala de Rankin Modificada (73, 75).

3.3 Desenho de estudo

Nesse estudo transversal, a avaliação clínica ocorreu no HCFMUSP e os exames de CAC, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR). As Figuras 1 e 2 mostram como foi realizado o protocolo de estudo nos pacientes do Grupo_{atero} e do Grupo_{controle}. Foi elaborado um manual para coleta de dados, que foi seguido pelos pesquisadores (Anexo B). Os dados foram coletados em formato de entrevista estruturada em formulários padronizados (Anexo C).

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de
HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; HSP: Hospital São Paulo;
INCOR: Instituto do Coração

Figura 1 – Protocolo para Grupo_{atero}

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de
 ARM: angiorressonância magnética; DCV: doença cardiovascular; DTC: doppler transcraniano; ECG: eletrocardiograma;
 HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; INCOR: Instituto do Coração

Figura 2 – Protocolo para Grupo controler

3.4 Desfechos

3.4.1. Desfecho primário

O desfecho primário é a frequência de $CAC \geq 100$ nos dois grupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$ e $\text{Grupo}_{\text{atero}}$).

3.4.2. Desfechos secundários

Os desfechos secundários são:

- A frequência de $CAC > 0$ nos 2 grupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$ e $\text{Grupo}_{\text{atero}}$);
- A frequência de $CAC \geq 100$ nos subgrupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$, $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_e_intra}}$ e $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_ou_intra}}$);
- A frequência de $CAC > 0$ nos subgrupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$, $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_e_intra}}$ e $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_ou_intra}}$);
- Os valores absolutos do CAC nos grupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$ e $\text{Grupo}_{\text{atero}}$) e subgrupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$, $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_e_intra}}$ e $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_ou_intra}}$);
- A frequência de CAC por percentil no $\text{Grupo}_{\text{atero}}$ e no $\text{Grupo}_{\text{controle}}$;
- As variáveis associadas de forma independente com $CAC \geq 100$, $CAC > 0$ ou valor absoluto do CAC (em escala logarítmica);
- A frequência de $CAC > 0$ de acordo com a gravidade da doença coronária nos grupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$ e $\text{Grupo}_{\text{atero}}$) e subgrupos ($\text{Grupo}_{\text{controle}}$, $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_e_intra}}$ e $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_ou_intra}}$). A gravidade da doença coronária foi definida por presença de $CAC > 0$ em três artérias coronárias simultaneamente;

- A frequência de $CAC \geq 100$ ou $CAC > 0$ em subgrupos com diferentes graus de comprometimento arterial polivascular por aterosclerose. O comprometimento arterial polivascular foi definido por acometimento em mais de um território arterial por aterosclerose simultaneamente, podendo ser: intracraniano e cervical; intracraniano e ITB alterado; cervical, intracraniano e ITB alterado.

3.5 Aquisição de dados da Tomografia computadorizada (TC)

Os indivíduos elegíveis tiveram agendado, no INCOR, seu exame de avaliação do CAC, de forma consecutiva, em tomógrafo com 320 colunas de detectores (*Aquilion ONE, Toshiba Medical System, Japão*),

O protocolo consta de aquisição prospectiva em apneia inspiratória, sob monitorização eletrocardiográfica e sem uso de contraste iodado. O campo de visão (FOV) variou entre 100 e 160 mm de acordo com o tamanho da área cardíaca evidenciada nas imagens localizatórias, se estendendo da carina ao ápex cardíaco. Para todos os exames, a voltagem do tubo foi de 120 kV, enquanto sua corrente variou de 450 a 700 mA de acordo com o IMC do paciente. O padrão de colimação do aparelho foi de 320 x 0,5 mm e a velocidade de rotação de 0,35 s. Cortes sequenciais e sem espaçamento de 3,0 mm foram obtidos, que é o método padrão na prática clínica, conforme descrito previamente (53). A dosagem de radiação de um exame de escore de cálcio é de 1,5-4 mSv. A dose de radiação solar a que todos estamos expostos em um ano é de 2 a 5 mSv (76). A dose aplicada de radiação ionizante (em mSv) foi calculada e controlada em todos os casos.

Avaliação das Imagens do Escore de cálcio coronariano

De forma semiautomática, o *software* da estação de trabalho detecta e apresenta através de sinal colorido as regiões coronarianas que contenham pixels contíguos com atenuação igual ou superior a 130 HU, correspondentes a áreas preenchidas por cálcio (Figura 1). Essas regiões são selecionadas individualmente de forma manual, sendo informado a quais regiões pertencem (DA, Cx ou CD) e atribuído um escore, que resulta do produto da área da calcificação pela sua densidade. Depois de somados os escores de cada uma dessas regiões, obtém-se o CAC total de Agatston para o paciente. As imagens foram analisadas de forma encoberta através de uma estação de trabalho dedicada (*Aquarius, Intuition Edition, TeraRecon Inc., Version 4.4.11, California, USA*), por um único cardiologista experiente, utilizando o sistema de escore previamente descrito por Agatston et al (53). Todos os sujeitos foram categorizados em $CAC > 0$ e $CAC \geq 100$.

3.6 Análises estatísticas

As variáveis contínuas são expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP), enquanto as variáveis categóricas são apresentadas como valores absolutos e suas frequências. Calculamos os percentis referentes aos valores absolutos dos CAC com a calculadora do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (58)); <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>.

As comparações entre os grupos (Grupo_{atero} e Grupo_{controle}) foram realizadas com testes t não pareados, testes de Mann-Whitney, teste da razão

.....

de verossimilhança, testes de qui-quadrado ou exatos de Fisher, de acordo com a natureza e distribuição dos dados.

As comparações entre as frequências de CAC “zero ou > 0 ” ou CAC “ < 100 ou ≥ 100 ” em cada grupo ou subgrupo ($\text{Grupo}_{\text{aterocerv_e_intra}}$ ou $\text{Grupo}_{\text{aterocerv_ou_intra}}$) foram realizadas com regressão logística bivariada. Intervalos de confiança e *Odds Ratios* foram calculados. O cálculo de tamanho da amostra não foi formalmente realizado porque não havia dados preliminares disponíveis.

As comparações dos valores absolutos do CAC entre os grupos foram realizadas com o Teste de Mann-Whitney e entre os subgrupos com o teste de Kruskal-Wallis. As análises post hoc foram feitas com comparações múltiplas de Dunn.

Para as análises multivariadas, foi utilizada regressão logística múltipla para identificar fatores associados de forma independente com $\text{CAC} \geq 100$ ou $\text{CAC} > 0$. As variáveis independentes foram:

- PCE e $\text{Grupo}_{\text{atero}}$ (Modelo 1);
- PCE sem estatina e $\text{Grupo}_{\text{atero}}$ (Modelo 2).
 - Com o valor do LDL estimado *como se o paciente não usasse estatina* (obtido acrescentando 30% ao valor de LDL do paciente em uso de estatina) (69), calculamos as PCE novamente e definimos como outra variável, chamada de *PCE sem estatina*.

Também avaliamos os escores absolutos de cálcio como uma variável contínua, usando o logaritmo de base 10 da soma do CAC mais 1 ($\log_{10} [\text{CAC} + 1]$). A adição de 1 ao escore de cálcio antes da transformação logarítmica foi realizada para que pacientes com escore de cálcio zero pudessem ser incluídos na análise, como descrito anteriormente (55). Essa análise de regressão linear

.....

do Log (CAC +1) foi feita com as mesmas variáveis dos Modelos 1 e 2 descritos acima e com os subgrupos (Grupo_{aterocerv_e_intra} ou Grupo_{aterocerv_ou_intra}).

Testamos a associação do número de territórios arteriais com o CAC. O número de territórios arteriais foi avaliado como variável contínua, enquanto o CAC foi analisado de forma binária, tanto em CAC = 0 vs. CAC > 0 quanto em CAC < 100 vs. CAC ≥ 100.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Os testes foram realizados usando a versão 22.0 do SPSS for Windows.

3.7 Ética

O estudo foi aprovado em 05 de agosto de 2015 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAAE 32281814.6.0000.0068), sob o número do parecer 1.175.113. Todos os pacientes assinaram o TCLE.

3.8 Financiamento

Esta pesquisa foi apoiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa (concessão nº 2014 / 03950-2; pesquisadora responsável: Adriana Conforto).

Resultados

4. Resultados

4.1 Características dos pacientes

A Figura 3 mostra o fluxograma de recrutamento dos indivíduos do Grupo_{atero} (n = 80) e do Grupo_{controle} (n = 40). Dos 80 pacientes do Grupo_{atero}, apenas 5 foram provenientes do HSP, os demais do HCFMUSP.

A Tabela 4 apresenta as características dos indivíduos incluídos. No Grupo_{atero}, a mediana da pontuação na escala modificada de Rankin foi 2 (intervalo, 0-5); a mediana da pontuação na NIHSS no momento da inclusão, 1,5 (0-16) e a mediana do intervalo entre o AVCI e a inclusão no estudo, 2 anos (0-11,5). Mais da metade (55%) dos pacientes foram avaliados no primeiro ano pós-AVC e 32,5%, dentro de 2-5 anos.

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a idade, sexo, diagnóstico de hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, síndrome metabólica e risco cardiovascular de acordo com as *pooled cohort equations* (PCE). Hiperlipidemia, história familiar de AVCI, índice tornozelo-braquial (ITB) anormal, uso de drogas antiplaquetárias, uso de medicação anti-diabética e anti-hipertensiva, assim como uso de estatinas foram mais frequentes no Grupo_{atero} do que no Grupo_{controle}. A frequência de LDL-c < 70 mg/dl foi maior no Grupo_{atero}, que apresentou maior frequência de uso de estatinas do que o Grupo_{controle}.

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de
DAC: doença arterial coronariana; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; AVCI: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.

Figura 3 - Fluxograma de recrutamento dos participantes

Tabela 4 - Características dos participantes

Característica	Grupo _{atero} (n=80)	Grupo _{controle} (n=40)	P-valor
Idade (anos)	64,5 ± 7,6	64,2 ± 6,3	0,817 ²
Escolaridade (anos)	6,81 ± 4,7	6,82 ± 4,9	0,766 ³
Sexo masculino (%)	67,5	55	0,180 ¹
Cor da pele (%)			
Negros e pardos	44,4	47,5	0,302 ⁴
Brancos	53,8	50	
Amarelos (Asiáticos)	3,8	2,5	
Hipertensão (%)	87,5	75	0,083 ¹
Diabetes (%)	45	42,5	0,795 ¹
Hiperlipidemia (%)	100	70	<0,001⁵
LDL-c < 70 mg/dl (%)	25	5	0,008
História familiar de AVCI (%)	51,2	20	0,001¹
PCE	20,2 ± 16,3	22,1 ± 15,3	0,794 ²
Tabagismo (%)	15	12,5	0,923 ¹
ITB < 0,9 (%)	29	5	0,002¹
Síndrome Metabólica (%)	47,5	50	0,796 ¹
Antiplaquetários (%)	92,5	17,5	< 0,001¹
Estatinas (%)	97,5	40	< 0,001¹
Anti-hipertensivos	57,5	80	0,009¹
Antidiabéticos (%)	28,7	12,5	0,009¹

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

¹Qui-quadrado²Teste t-student³Teste de Mann-Whitney⁴Teste da razão de verossimilhança⁵Teste de FisherLDL-c: colesterol lipoproteína de baixa densidade; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico; PCE; *pooled cohort equations*; ITB: índice tornozelo-braquial.

4.2 Desfechos

4.2.1. Desfecho primário

O desfecho primário, $CAC \geq 100$, foi encontrado em 46,3% (n= 37) dos indivíduos do Grupo_{atero} e em 32,5% (n= 13) no Grupo_{controle} (OR, 1,79; 0,81-3,96; p = 0,152).

4.2.2 Desfechos secundários

CAC > 0 no Grupo_{controle} e Grupo_{atero}

CAC > 0 foi encontrado em 85% (n= 68) dos indivíduos do Grupo_{atero} e em 57,5% (n=23) do Grupo_{controle} (OR, 4,19; 1,74-10,07; p = 0,001).

CAC $\geq$ 100 nos subgrupos (Grupo_{controle}, Grupo_{aterocerv_e_intra} e Grupo_{aterocerv_ou_intra})

A Tabela 5 mostra os resultados do $CAC \geq 100$ nos subgrupos.

$CAC \geq 100$ foi significativamente mais frequente no Grupo_{aterocerv_e_intra} do que no Grupo_{controle} (OR 4,67; 1,21-18,04; p = 0,025). Não houve diferença significativa na frequência do $CAC \geq 100$ entre o Grupo_{controle} e o Grupo_{aterocerv_ou_intra} (OR 1,49, 0,66-3,39, p = 0,340).

Tabela 5 – Análise bivariada: Comparações entre as percentagens de indivíduos com escores de cálcio coronário (CAC) ≥ 100 nos subgrupos (Grupo_{controle}, Grupo_{aterocerv_ou_intra} ou Grupo_{aterocerv_e_intra})

Variáveis	CAC ≥ 100 (n, %)	OR ¹	I.C. 95%		P valor
			Inferior	Superior	
Grupo _{controle}	13 (32,5)	1			
Grupo _{aterocerv_ou_intra}	28 (41,8)	1,49	0,66	3,39	0,34
Grupo _{aterocerv_e_intra}	9 (69,2)	4,67	1,21	18,04	0,025

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

¹calculado usando regressão logística bivariada

CAC: escore de cálcio coronário; I.C.: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*

CAC > 0 nos subgrupos

CAC > 0 foi significativamente menos frequente no Grupo_{controle} do que no Grupo_{aterocerv_ou_intra} ou no Grupo_{aterocerv_e_intra} (Tabela 6).

Tabela 6 – Análise bivariada: Comparações entre as percentagens de indivíduos com escores de cálcio coronário (CAC) > 0 nos subgrupos (Grupo_{controle}, Grupo_{aterocerv_ou_intra} ou Grupo_{aterocerv_e_intra})

Variáveis	CAC > 0 (n, %)	OR ¹	I.C. 95%		P valor
			Inferior	Superior	
Grupo _{controle}	23 (57,5)	1			
Grupo _{aterocerv_ou_intra}	56 (83,6)	3,76	1,53	9,26	0,004
Grupo _{aterocerv_e_intra}	12 (92,3)	8,87	1,05	74,95	0,045

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

¹calculado usando regressão logística bivariada

CAC: escore de cálcio coronário; I.C.: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*

Valores absolutos de escore de cálcio

Os escores de cálcio coronários (CAC) foram significativamente maiores no Grupo_{atero} (mediana, 75,4; intervalo: 0 - 2766,1) em comparação com o Grupo_{controle} (mediana, 11,7; intervalo: 0 - 2153,7) ($p = 0,028$).

Os valores do CAC foram maiores em pacientes do Grupo_{aterocerv_e_intra} (mediana, 109,51; intervalo: 0 - 2766,1) e do Grupo_{aterocerv_ou_intra} (mediana, 56,26; intervalo: 0 - 1817) do que no Grupo_{controle}. A Figura 4 mostra os resultados das análises de subgrupos. A diferença entre os três grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,028$). A análise post hoc não mostrou diferenças significativas entre o Grupo_{aterocerv_ou_intra} e Grupo_{controle} ($p = 0,194$), o Grupo_{aterocerv_e_intra} e Grupo_{controle} ($p = 0,075$) ou o Grupo_{aterocerv_ou_intra} e o Grupo_{aterocerv_e_intra} ($p = 0,308$).

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

Figura 4 - Valores absolutos dos escores de cálcio coronário no Grupo controle, Grupo aterocerv_ou_intra e no Grupo aterocerv_e_intra. A diferença entre os três grupos foi estatisticamente significativa ($p= 0,028$). O asterisco sinaliza o resultado obtido em um *outlier*

A Figura 5 mostra os histogramas de frequência de escore de cálcio por percentil no Grupo atero e no Grupo controle. Nota-se que no Grupo controle a maior parte dos valores está próxima ao percentil zero enquanto no Grupo atero, entre os percentis 70 e 100.

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de
CAC: escore de cálcio coronário

Figura 5 - Histogramas de frequência dos valores de escore de cálcio coronário (CAC) no Grupo_{atero} e no Grupo_{controle}

Análise multivariada

As tabelas 7, 8 e 9 mostram os resultados das análises multivariadas.

Nas regressões logísticas múltiplas, a variável “Grupo_{atero}” foi significativamente associada, de forma independente, com $CAC > 0$ e com Log ($CAC + 1$) mas não com $CAC \geq 100$. Na regressão linear, tanto a variável

“Grupo_{atero}” quanto a “PCE” tiveram uma associação independente ao Log (CAC +1). Os resultados obtidos com os Modelos 1 e 2 foram semelhantes.

Em relação aos subgrupos, tanto a variável “Grupo_{aterocerv_e_intra}” quanto a variável “PCE” foram significativamente associadas, de forma independente, com Log (CAC +1) (Tabela 10).

Tabela 7 – Regressão logística múltipla considerando como variável dependente CAC ≥ 100

Variáveis	OR	I.C. 95%		P valor
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
PCE	1,026	1,002	1,052	0,035
Grupo _{atero}	1,769	0,787	3,975	0,167
Modelo 2				
PCE sem estatina	1,025	1,002	1,049	0,035
Grupo _{atero}	1,754	0,781	3,942	0,174

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

CAC: escore de cálcio coronário; I.C.: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; PCE: *pooled cohort equations*

Tabela 8 – Regressão logística múltipla considerando como variável dependente CAC > 0

Variáveis	OR	I.C. 95%		P valor
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
PCE	1,026	0,994	1,06	0,108
Grupo _{atero}	4,229	1,735	10,305	0,002
Modelo 2				
PCE sem estatina	1,029	0,097	1,061	0,074
Grupo _{atero}	4,203	1,72	10,271	0,002

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

CAC: escore de cálcio coronário; I.C.: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; PCE: *pooled cohort equations*

Tabela 9 – Regressão linear do Log (CAC +1)

Variáveis	Coeficiente	I.C. 95%		P valor
		Inferior	Superior	
Modelo 1				
PCE	0,039	0,012	0,066	0,005
Grupo _{atero}	1,021	0,097	1,945	0,030
Modelo 2				
PCE sem estatina	0,039	0,013	0,065	0,004
Grupo _{atero}	1,006	0,084	1,928	0,033

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

CAC: escore de cálcio coronário; I.C.: intervalo de confiança; OR: odds ratio; PCE: pooled cohort equations

Tabela 10 – Regressão linear do Log (CAC +1) com subgrupos

Variáveis	Coeficiente	I.C. 95%		P valor
		Inferior	Superior	
PCE	0,038	0,011	0,065	0,007
Grupo _{aterocerv_ou_intra}	0,85	-0,094	1,794	0,078
Grupo _{aterocerv_e_intra}	1,916	0,402	3,43	0,013

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

OR: odds ratio; I.C.: intervalo de confiança; CAC: escore de cálcio coronário; PCE: pooled cohort equations

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

Figura 6. Gráfico da regressão linear do Log (CAC +1) dos grupos (Grupo_{controle}, Grupo_{aterocerv_ou_intra} e Grupo_{aterocerv_e_intra}). O asterisco indica a diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. NS=diferença não estatisticamente significativa

Comparação entre a percentagem de indivíduos do Grupo_{atero} ou de seus subgrupos com os do Grupo_{controle} com CAC >0 em três artérias coronárias

A Tabela 11 mostra a comparação entre a percentagem de indivíduos do Grupo_{atero} ou de seus subgrupos com os do Grupo_{controle} com CAC > 0 em três artérias coronárias. O Grupo_{atero}, o Grupo_{aterocerv_ou_intra} e o Grupo_{aterocerv_e_intra} apresentaram uma maior percentagem de indivíduos com CAC > 0 em três artérias coronárias do que o Grupo_{controle}.

Tabela 11 – Comparação do CAC > 0 de acordo com a gravidade da doença coronária (acometimento em três artérias coronárias)

Variáveis	N (%)	OR	I.C. 95%		P valor
			Inferior	Superior	
Grupos					0,013
Grupo _{controle}	10 (25)	1			
Grupo _{atero}	39 (48,8)	2,85	1,23	6,61	
Subgrupos					0,003
Grupo _{controle}	10 (25)	1			
Grupo _{aterocerv_ou_intra}	29 (43,3)	2,29	0,97	5,43	
Grupo _{aterocerv_e_intra}	10 (76,9)	10	2,29	43,73	

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

Teste do qui-quadrado;

CAC: escore de cálcio coronário; I.C.: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*

Comparação da proporção de CAC ≥ 100 ou CAC > 0 em subgrupos com diferentes graus de comprometimento arterial polivascular por aterosclerose

A Tabela 12 mostra a proporção de CAC ≥ 100 ou CAC > 0 em subgrupos com diferentes graus de comprometimento arterial polivascular por aterosclerose. O Grupo zero corresponde ao grupo no qual o número de territórios arteriais com aterosclerose é zero, correspondendo a um indivíduo do Grupo_{controle} com ITB normal. O Grupo 1, com apenas um território arterial acometido (podendo este ser intracraniano, cervical ou ITB alterado); Grupo 2, dois dentre estes territórios; Grupo 3, três dentre estes territórios. Houve uma tendência, com diferença estatística significativa, de quanto maior o número de territórios arteriais acometidos por aterosclerose, maior a proporção de indivíduos com CAC ≥ 100 ou CAC > 0.

Tabela 12 - Comparação da proporção de CAC $\geq$ 100 ou CAC > 0 em subgrupos com diferentes graus de comprometimento arterial polivascular por aterosclerose

Variáveis	Número de territórios com aterosclerose				P trend
	0	1	2	3	
CAC $\geq$ 100 (n,%)	12 (31,6)	19 (38,8)	16 (55,2)	2 (66,7)	0,035
CAC > 0 (n,%)	21 (55,3)	40 (81,6)	25 (89,7)	3 (100)	0,001

FONTE: Araújo, Ana Luíza Vieira de

0 = nenhum território arterial acometido por aterosclerose

1 = um território arterial com aterosclerose

2 = dois territórios arteriais com aterosclerose

3 = três territórios arteriais com aterosclerose

CAC: escore de cálcio coronário, Trend: Qui-quadrado de tendência

Discussão

5. Discussão

Relatamos, pela primeira vez na literatura, uma proporção significativamente maior de aterosclerose coronária subclínica ($CAC > 0$) em indivíduos com AVCI causados por aterosclerose cervicocefálica do que em um grupo controle sem AVCI. A frequência de aterosclerose coronária mais extensa ($CAC \geq 100$) foi maior no Grupo_{atero} do que no Grupo_{controle}, porém a diferença não alcançou significância estatística. É interessante notar que $CAC \geq 100$ foi significativamente mais frequente no subgrupo com maior extensão de aterosclerose (Grupo_{aterocerv_e_intra}), mas não no subgrupo com aterosclerose restrita às artérias intra ou extracranianas (Grupo_{aterocerv_ou_intra}).

Verificamos que 85% dos pacientes do Grupo_{atero} apresentavam $CAC > 0$, apesar da ausência de sintomas de DAC. O $CAC > 0$ foi significativamente maior tanto no Grupo_{aterocerv_ou_intra} quanto no Grupo_{aterocerv_e_intra}, em relação ao Grupo_{controle}. Portanto, o AVCI aterotrombótico deve ser considerado como um sinal de alerta para reforçar as medidas de prevenção secundária, não apenas para prevenir a recorrência do AVCI, mas também para diminuir o risco cardiovascular global. Medicamentos antiplaquetários e estatinas são recomendados para pacientes com AVCI aterotrombótico, de acordo com as diretrizes atuais. Mas o reconhecimento de um risco maior de mortalidade por IAM nesses pacientes do que em indivíduos com fatores de risco semelhantes sem histórico de AVCI pode contribuir para fortalecer a adesão ao tratamento.

A análise multivariada mostrou uma associação independente do AVCI causado pela aterosclerose (Grupo_{atero}) com maiores valores de CAC. Isso sugere que pacientes com AVCI causado por aterosclerose tenham um risco

maior de eventos cardiovasculares ou de morte por todas as causas do que indivíduos sem AVCI, com risco vascular estimado comparável (77).

A análise multivariada também mostrou uma associação independente entre o Grupo_{aterocerv_e_intra} com maiores valores de CAC. Esses resultados sugerem que pacientes com AVCI por aterosclerose cervicocefálica mais extensa tenham maior chance de apresentar aterosclerose coronária subclínica e, portanto, maior risco futuro de eventos coronários. Esse maior risco poderia apontar uma necessidade de uma avaliação mais detalhada destes pacientes para a DAC, já que muitos pacientes após o AVCI apresentam incapacidades físicas que poderiam mascarar o surgimento de sintomas anginosos relacionados à mobilidade e retardar o diagnóstico de DAC obstrutiva (78, 79).

Adicionalmente, nossos resultados aventam a possibilidade do uso de medidas mais agressivas de tratamento para esses subgrupos de muito alto risco, como o uso dos inibidores da PCSK9 nos pacientes com AVCI por aterosclerose cervicocefálica e LDL $\geq$ 70 mg/dl a despeito de uso de doses otimizadas de estatina (80-83). No entanto, ensaios clínicos futuros são necessários para confirmar esta hipótese.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que comparou o CAC em pacientes com AVCI causado especificamente por aterosclerose de grandes artérias, sem DAC, e um grupo controle sem AVCI, com risco vascular comparável. Estudos anteriores investigaram taxas de DAC subclínica com angiotomografia de coronárias em pacientes com AVCI de diversas etiologias (22, 31) ou AVCI não cardioembólico (35, 65). Em pacientes japoneses com AVCI não cardioembólico ou não causados por doença sintomática da artéria carótida, sem sintomas de DAC, os escores absolutos de CAC foram

.....

significativamente maiores do que nos controles, sugerindo maior risco de IAM ou morte. No entanto, outras causas de AVCI não foram excluídas neste estudo (66).

No presente estudo, o Grupo_{controle} incluiu sujeitos recrutados entre os acompanhantes não consanguíneos dos pacientes, a fim de limitar a diferença entre pacientes e controles à condição de “ter ou não AVCI”, em vez da exposição a fatores de risco devido a diferenças no estilo de vida ou no acesso aos serviços de saúde. De maneira interessante, verificamos que o Grupo_{controle} apresentou alto risco de eventos coronários ateroscleróticos adicionais, comparáveis aos dos pacientes, de acordo com as PCE. Apesar desse perfil de alto risco, os indivíduos do Grupo_{controle} tiveram uma probabilidade significativamente menor de usar medicamentos para tratar hipertensão, diabetes ou dislipidemia. Esse resultado pode refletir o controle ruim dos fatores de risco provavelmente causados pelo subdiagnóstico de hipertensão, diabetes e dislipidemia em indivíduos assintomáticos, como descrito em um estudo de coorte realizado no Brasil (84).

Uma análise complementar de nossos dados demonstrou que o Grupo_{atero} e seus subgrupos apresentaram uma maior percentagem de indivíduos com CAC em três artérias coronárias do que o Grupo_{controle}. A doença coronária triarterial representa a forma mais grave de aterosclerose coronária e quando comparada a formas menos graves de DAC, tem sido consistentemente associada a um pior prognóstico a longo prazo (85). Portanto, os pacientes do Grupo_{atero} não só apresentaram maior frequência de acometimento coronário subclínico, como um acometimento mais difuso e grave.

.....

Outro resultado do nosso estudo diz respeito ao comprometimento arterial polivascular (aterosclerose em mais de um território arterial simultaneamente). Demonstramos que houve uma tendência a um maior número de territórios arteriais acometidos por aterosclerose, em paralelo ao aumento na proporção de indivíduos com $CAC \geq 100$ ou $CAC > 0$. Esse achado apoia a hipótese da fisiopatologia da aterosclerose como doença sistêmica e é coerente com o conhecimento já estabelecido de que as taxas de eventos cardiovasculares aumentam substancialmente com o número de locais acometidos pela doença aterosclerótica (86).

Este estudo tem algumas limitações. Possui poder estatístico limitado para a comparação de taxas de $CAC \geq 100$ entre o Grupo_{atero} e o Grupo_{controle}, assim como entre os subgrupos (Grupo_{aterocerv_ou_intra} ou no Grupo_{aterocerv_e_intra}), devido ao pequeno número de participantes incluídos. Um estudo multicêntrico seria aconselhável para testar a hipótese de que a taxa de $CAC \geq 100$ é significativamente maior no Grupo_{atero} do que no Grupo_{controle}, sugerindo um risco ainda maior de eventos cardiovasculares do que o $CAC > 0$. Além disso, a inclusão de tempo de AVCI no Grupo_{atero}, até 15 anos, poderia levar a um viés. Ao longo dos anos, pode haver progressão da calcificação coronária, bem como piora do controle dos fatores de risco cardiovascular. No entanto, é improvável que isso possa ter influenciado nossos resultados porque: em primeiro lugar, mais da metade dos pacientes foram avaliados no primeiro ano após o AVCI e menos de 15%, após mais de cinco anos. Além disso, as PCE foram comparáveis entre os indivíduos do Grupo_{atero} e do Grupo_{controle}. Terceiro, o uso de medicamentos para controlar os fatores de risco foi maior no Grupo_{atero} do que no Grupo_{controle}. Isso poderia tornar menos provável a presença de escores

.....

CAC maiores no Grupo_{atero}, em comparação com o Grupo_{controle}. Apesar disso, descobrimos que o AVCI teve uma associação independente com o $CAC > 0$ e com o $\text{Log} (CAC + 1)$ e, portanto, de maior risco cardiovascular. Finalmente, a análise multivariada (Modelo 2), com a variável “PCE sem estatina” para usuários de estatina (estimativa do nível provável de LDL-C na ausência de uso de estatina) mostrou os mesmos resultados em comparação ao Modelo 1, no qual as variáveis independentes foram PCE e Grupo_{atero}.

Em suma, pacientes com AVCI aterotrombótico, sem sintomatologia de doença coronária, apresentaram maior frequência de calcificação coronária ($CAC > 0$, valores absolutos de CAC) que indivíduos sem AVCI, com fatores de risco semelhantes para doença vascular. As frequências de $CAC > 0$, $CAC \geq 100$ e os valores absolutos de CAC foram significativamente mais altas nos pacientes com AVCI e aterosclerose mais extensa (cervical e intracraniana) que em pacientes com lesões restritas a segmentos cervicais ou intracranianos de artérias responsáveis pela vascularização encefálica. O AVCI por aterosclerose deve ser considerado um sinal de alerta para o risco coronário.

Conclusão

6. Conclusão

Em relação ao objetivo primário, concluímos que não houve diferença estatisticamente significativa nas frequências de $CAC \geq 100$ entre o Grupo_{atero} e o Grupo_{controle}.

Em relação aos objetivos secundários, concluímos que:

- $CAC > 0$ foi significativamente mais frequente em indivíduos do Grupo_{atero} que do Grupo_{controle};
- $CAC \geq 100$ foi significativamente mais frequente no Grupo_{aterocerv_e_intra} do que no Grupo_{controle}, mas não no Grupo_{aterocerv_ou_intra}.
- $CAC > 0$ foi significativamente mais frequente nos subgrupos (Grupo_{aterocerv_ou_intra} e Grupo_{aterocerv_e_intra}) do que no Grupo_{controle}.
- Os valores absolutos do CAC foram significativamente maiores no Grupo_{atero} em comparação com o Grupo_{controle};
- Os valores absolutos do CAC foram significativamente maiores nos subgrupos (Grupo_{aterocerv_e_intra} e Grupo_{aterocerv_ou_intra}) do que no Grupo_{controle}.
- O Grupo_{atero} apresentou maior parte dos valores de CAC entre os percentis 70 e 100, enquanto o Grupo_{controle}, maior parte próxima ao percentil zero.
- Nas análises multivariadas, o “Grupo_{atero}” foi significativamente associado de forma independente com $CAC > 0$ e com $\text{Log}(CAC + 1)$. Em relação aos subgrupos, o Grupo_{aterocerv_e_intra} foi significativamente associado com o $\text{Log}(CAC + 1)$;

- O Grupo_{atero}, o Grupo_{aterocerv_ou_intra} e o Grupo_{aterocerv_e_intra} apresentaram uma maior percentagem de indivíduos com CAC > 0 em três artérias coronárias do que o Grupo_{controle}.
- As frequências de CAC ≥ 100 ou CAC > 0 foram maiores em indivíduos com maior número de territórios arteriais comprometidos por aterosclerose.

Anexos

Anexo A: Termo de Consentimento

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1.NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:SEXO: M ☐ F ☐

ENDEREÇO.....Nº

APTO:BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº

APTO:BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ATHEROSCLEROSE CORONÁRIA SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO POR ATROTROMBOSE CERVICOCEFÁLICA E EM INDIVÍDUOS SEM DOENÇA CEREBROVASCULAR

PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Prof^a. Dra Adriana B. Conforto

CARGO/FUNÇÃO: Professora Livre-docente, médica assistente e chefe do grupo de doenças cerebrovasculares -HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 80298

PESQUISADORA EXECUTANTE: Dra. Ana Luíza Vieira de Araújo

CARGO/FUNÇÃO: Médica pesquisadora, ambulatório de doenças cerebrovasculares - HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 154413

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem por objetivo comparar a presença de cálcio nas artérias do coração usando um exame chamado escore de cálcio, em três grupos de pessoas que não têm sintomas de dor no peito: quem teve acidente vascular cerebral (“derrame”) por problemas de artérias localizadas no pescoço, quem teve acidente vascular cerebral por problemas de artérias localizadas na cabeça, e quem nunca teve derrame. Outros estudos mostraram que pessoas que tiveram derrames podem ter mais lesões nas artérias do coração, mesmo sem ter sintomas, que pessoas que nunca tiveram derrames. Essa pesquisa irá

.....

avaliar se estas lesões podem ser detectadas de forma não invasiva, em pessoas assintomáticas.

Durante a pesquisa, o (a) senhor (a) passará por avaliação clínica e neurológica. Caso ainda não tenha feito exames de sangue e exames radiológicos para avaliar se o (a) senhor(a) tem diabetes, colesterol alto, ou lesões em artérias do pescoço, da cabeça e das pernas, estes exames serão pedidos. Os exames são: Doppler (um tipo de ultrassom) das artérias carótidas, Doppler transcraniano, ou angiorressonância intracraniana.

A avaliação clínica será feita no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas.

O exame de escore de cálcio, que avalia a presença de cálcio nas artérias do coração, será feito no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas, através da tomografia de coronárias. Este exame ajuda a definir o risco de uma pessoa vir a ter um infarto do coração, embora não seja possível afirmar com 100% de segurança se o infarto vai ocorrer ou não, apenas de acordo com os resultados do exame. Este exame não envolve administração de contraste ionizado nem cateterismo cardíaco.

É um exame muito mais simples que um cateterismo cardíaco, que é o exame utilizado para o diagnóstico de lesões nas artérias do coração. Durante o exame de escore de cálcio, o senhor (a) ficará deitado em uma maca e o tomógrafo, um arco de metal grande, irá girar e produzir imagens das artérias do coração. Durante o exame receberá radiação ionizante, que é um tipo de onda magnética, emitida pelo aparelho, com uma carga de radiação que equivale à realização de dez radiografias simples de tórax.

.....

Caso seja pedido um exame de sangue, ele consistirá em punção venosa, o que consiste em fazer uma picada em uma veia, em geral do braço, para retirar um pouco de sangue e analisar colesterol, creatinina (para avaliar o funcionamento dos rins) e glicemia (“açúcar” no sangue).

Outro exame que será realizado é o Doppler de carótidas e vertebrais, também um tipo de ecografia, mas para avaliar artérias do pescoço, onde corre o sangue que vai ao cérebro. Nesse exame encosta-se o transdutor, aparelho, embebido em um gel, como está ligado a um computador é possível ver o fluxo de sangue. Semelhante ao exame anterior, é um procedimento muito seguro. Através do exame de angiorressonância intracraniana, é possível avaliar os vasos do cérebro, por onde chega o sangue, de forma detalhada. Nesse procedimento, o senhor (a) ficará deitado em um “tubo” comprido e terá que se manter sem se mexer por alguns minutos. Receberá tampões para os ouvidos, pois dentro desse “tubo” ouvirá um barulho. Durante o exame poderá ser injetado contraste, que serve para ver os vasos do cérebro mais nítidos e avaliá-los bem. Durante a injeção do contraste poderá sentir um mal-estar que durará poucos segundos e depois melhorará. É muito rara a alergia a este tipo de contraste. Caso ocorra, o(a) senhor(a) receberá tratamento adequado no Hospital das Clínicas.

Antes do exame, será checado se o senhor(a) tem algum problema nos rins, através de exame de sangue. Nesse caso, o exame não será realizado. O exame não será realizado caso o(a) senhor(a) tenha marca-passo ou objetos metálicos no corpo, o que será averiguado na avaliação clínica inicial e perguntado novamente no dia do exame, através de questionário. Nesse caso, será realizado outro exame, o Doppler Transcraniano, que é um tipo de ecografia

.....

dos vasos do cérebro. Através de ondas de ultrassom é possível avaliar a passagem do sangue pelos vasos do cérebro. Um instrumento chamado transdutor, que é um pequeno “tubo” de metal, é encostado na cabeça do paciente pelo médico, e é ligado ao computador. Para o “sinal” dos vasos ser percebido pelo aparelho é usado um gel a base de água, igual ao usado na ecografia de barriga. O paciente não sente nada durante o exame. O exame é bastante seguro, prova disso é que o mesmo tipo de exame é feito para examinar os bebês nas barrigas das mulheres grávidas.

Pode haver ou não benefício direto para o(a) senhor(a). Se for detectada qualquer alteração na avaliação clínica ou nos exames, que indiquem necessidade de tratamento (por exemplo, se for feito diagnóstico de diabetes e o senhor(a) não sabia ser diabético(a), será encaminhado(a) para tratamento adequado. Se for identificado um risco alto de infarto do miocárdio, o senhor (a) também será encaminhado para avaliações mais detalhadas, no complexo do Hospital das Clínicas.

Não há procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o senhor (a) pode optar. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A investigadora principal é a Dra Adriana B. Conforto que poderá ser encontrada no endereço: Instituto Central do Hospital das Clínicas, 5º andar sala 5080. Telefones: 2661-7955, 2661-7877, 988140907. A investigadora executante é a Dra Ana Luíza Vieira de Araújo que poderá ser encontrada no mesmo endereço. Telefone: 999282815, em período integral (24 horas/dia). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de

.....

Campos, 255 – 5º andar- tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 - e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br, no período das 08:00 às 17:00. Se o senhor/ a senhora tiver qualquer pergunta ou problemas em relação a esta pesquisa, deve entrar em contato com a pesquisadora principal, Adriana B. Conforto. Caso o senhor/senhora não goste de algum exame ou etapa da pesquisa pode desistir a qualquer momento, é só avisar a pesquisadora. Neste caso, sua participação na pesquisa vai ser terminada. Isso não afetará a continuidade de seu tratamento no Hospital das Clínicas.

Se os resultados desta pesquisa forem publicados em revistas de Neurologia ou em congressos, o nome do senhor/ da senhora não será revelado. Todos os dados coletados na pesquisa serão confidenciais. O Hospital das Clínicas fornecerá tratamento médico por qualquer lesão física que possa resultar de sua participação nesta pesquisa. Não haverá indenização para eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. O (a) senhor(a) tem o direito de ser mantido (a) atualizado (a) sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o(a) senhor(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Os dados coletados serão usados para a pesquisadora apenas para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **"ATEROSCLEROSE CORONÁRIA SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM ACIDENTE VASCULAR**

.....

CEREBRAL ISQUÊMICO POR ATEROTROMBOSE CERVICOCEFÁLICA E EM INDIVÍDUOS SEM DOENÇA CEREBROVASCULAR".

Eu discuti com a Dra. Ana Luíza Vieira de Araújo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data / /

Nome da testemunha/ representante legal se aplicável

Assinatura da testemunha/ representante legal se aplicável

Data / /

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

.....

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome do responsável pelo estudo

Função: _____

Assinatura do responsável

Anexo B: Manual para Coleta de Dados

Manual de Pesquisa

INTRACOR

ATEROSCLEROSE CORONÁRIA SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO POR ATEROTROMBOSE CERVICOCEFÁLICA E EM INDIVÍDUOS SEM DOENÇA CEREBROVASCULAR

Resumo do Projeto:

As doenças vasculares representam a primeira causa de morte no Brasil. Enquanto o infarto do miocárdio é causado por aterosclerose coronária em quase 100% dos casos, o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é causado por aterosclerose em artérias cervicais (artéria carótida interna, artéria vertebral) ou artérias intracranianas apenas até 20-40% dos doentes. Doentes com AVCI causado por aterosclerose comprometendo a artéria carótida interna em sua porção cervical frequentemente apresentam aterosclerose coronária subclínica, que contribui de forma significativa para a mortalidade em longo prazo. Contudo, existem poucas informações sobre aterosclerose intracraniana sintomática e aterosclerose coronária subclínica. Um método diagnóstico de avaliação de aterosclerose coronária subclínica é o escore de cálcio coronariano de Agatston, que quantifica placas de cálcio nas artérias coronárias. O principal

.....

objetivo deste projeto é comparar escores de cálcio coronariano em três grupos de indivíduos sem coronariopatia sintomática: com AVCI por aterosclerose carotídea cervical, com AVCI por aterosclerose intracraniana, e sem AVCI. Esperamos encontrar escores de cálcio significativamente mais altos, tanto no grupo de pacientes com AVCI por aterosclerose carotídea cervical quanto no grupo com aterosclerose intracraniana, em comparação ao grupo sem AVCI. Esse projeto dará início a uma linha de investigação da relação entre coronariopatia e doença cerebrovascular, altamente relevante em nosso país.

Funções e contatos dos participantes do projeto

Nome: Adriana B. Conforto.

Função: Pesquisadora responsável. Coordenação de todo o projeto. Supervisão das avaliações dos pacientes e resultados de todos os exames. Análise e interpretação dos dados. Confecção de artigo científico. Controle financeiro, prestação de contas e elaboração de relatório científico.

Contato: adriana.conforto@gmail.com

Nome: Ana Luíza V. de Araújo.

Função: Pesquisadora executante. Seleção dos pacientes, convocação dos pacientes para participar da pesquisa e aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, avaliação clínica dos pacientes, análise dos dados com supervisão da assessoria estatística e da pesquisadora responsável.

Contato: anaraujo19@yahoo.com.br

Nome: César Nomura.

Função: Avaliação dos exames de escore de cálcio, sem informação de

qual grupo o paciente faz parte (atero intra ou extracraniana) ou grupo controle.

Contato: cesarnomura@gmail.com

Nome: Claudia da C. Leite.

Função: Avaliação dos exames de angiorressonância.

Contato: claudia.leite@hc.fm.usp.br

Nome: Maria da Graça M. Martin.

Função: Avaliação dos exames de angiorressonância.

Contato: mgramartin@gmail.com

Nome: Edson B. Shu.

Função: Realização dos exames de Doppler transcraniano.

Contato: edsonshu@hotmail.com

Nome: Raul D. Santos Filho.

Função: Avaliação dos dados referentes a risco coronariano.

Contato: rdsf@me.com

Nome: Carlos Oshiro.

Função: Aluno de Iniciação Científica. Participação no recrutamento, coleta e armazenamento de dados (preenchimento da planilha de pacientes excluídos).

Horários: terça manhã, quarta tarde e sexta manhã.

Contato: carlosandre.oshiro@gmail.com.

Nome: Renata do Val.

Função: coordenadora de pesquisa (INCOR)

Contato: Tel 2661-5000 ramal 1158; renata.doval@yahoo.com.br.

Índice

Assunto	Página
1. Raça	4
2. ABIPEME	4
3. Definição de AVCI sintomático em território carotídeo	6
4. Classificação do grau de estenose	6
5. Definição de sintomas de coronariopatia e evidência eletrocardiográfica de infarto do miocárdio pregresso	7
6. Critérios do estudo SSS-TOAST	9
7. Doença prévia e fatores de risco para AVCI	11
8. Escala do NIH	18
9. Escala modificada de Rankin	22
10. Territórios vasculares cerebrais	23
11. Anatomia vascular- segmentos arteriais intra e extracranianos	27
12. Exames complementares	30
13. Fluxograma para Inclusão do Paciente	31
14. Escore de cálcio	32

Termos e Definições do Projeto

1. Raça

Conceito IBGE

Cor ou Raça - característica declarada pelas pessoas de acordo com as seguintes opções: branca, preta, amarela, parda ou indígena.

Disponível em:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadores_minimos/conceitos.shtm

No sistema classificatório do IBGE, são empregados simultaneamente os métodos da auto-atribuição e da heteroatribuição de pertença, mas parece não importar muito qual dos dois métodos deve ser escolhido.

Disponível em:

http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/TDs/td_0996.pdf

No projeto em questão, será utilizado o método de auto-atribuição, em que o próprio paciente escolherá o grupo racial do qual se considera membro. Com exceção dos pacientes com impossibilidade clínica para tal.

2. Classificação sócio-econômica – ABIPEME

Esta classificação deve ser utilizada no caso da pesquisa necessitar de dados sócio-econômicos dos sujeitos entrevistados/pesquisados.

O critério Abipeme sucede a um outro preconizado pela Associação Brasileira de Anunciantes - o critério ABA - e foi desenvolvido pela Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado com as mesmas finalidades do anterior, ou seja, dividir a população em categorias segundo padrões ou

.....

potenciais de consumo. Como o anterior, esse critério cria uma escala ou classificação socioeconômica por intermédio da atribuição de pesos a um conjunto de itens de conforto doméstico, além do nível de escolaridade do chefe de família.

O critério resultante, conhecido por ABA/Abipeme, passou por revisão atualizada desenvolvida pela Marplan Brasil e LPM/Burke, chegando-se a um novo critério de pontuação, atualmente em vigor, que passou a denominar-se simplesmente “critério Abipeme”. A classificação socioeconômica da população é apresentada por meio de cinco classes, denominadas A, B, C, D e E correspondendo, respectivamente, a uma pontuação determinada.

Alguns dos itens de conforto no lar (aparelho de videocassete, máquina de lavar roupa, geladeira com ou sem freezer acoplado e aspirador de pó) recebem uma pontuação independentemente da quantidade possuída; outros (automóvel, TV em cores, banheiro, empregada mensalista e rádio) recebem pontuações crescentes dependendo do número de unidades possuídas. Da mesma forma, a instrução do chefe da família recebe uma pontuação segundo o grau de escolaridade.

Assim, temos os seguintes valores de pontuação:

INSTRUÇÃO	Abipeme
Analfabeto / Ensino fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II Incompleto	5
Fundamental II Completo / E. Médio Incompleto	10
E. Médio Completo / Superior Incompleto	15
Superior Completo	21

ITENS DE CONFORTO FAMILIAR - CRITÉRIO Abipeme

Os pontos estão no corpo da tabela abaixo:

ITENS DE POSSE	Não Tem	1	2	3	4	5	Mai s de 6
Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo do carro)	0	2	3	5	6	8	9
Máquinas de lavar roupa	0	8	8	8	8	8	8
Videocassete	0	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	0	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com freezer	0	7	7	7	7	7	7
Computador							
Televisor branco e preto							

Os limites de classificação ficaram definidos:

CLASSES	CRITÉRIO Abipeme
A	89 ou mais
B	59/88
C	35/58
D	20/34
E	0/19

ABIPEME- 19. Almeida, Pergentino M. & Wickerhauser, Hilda.

Associação Brasileira de Anunciantes e ABIPEME. O critério ABA/ABIPEME - em busca de uma solução. Um estudo e uma proposta submetidos à ABA. Editora da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado. São Paulo. Abril a Junho; 1991.

3. Definição de AVCI sintomático em território carotídeo

A doença carótida sintomática é definida como sintomas neurológicos focais que tem início súbito e estão relacionados ao território da artéria carótida acometida (ipsilateral à carótida com patologia aterosclerótica significativa), incluindo um ou mais ataques isquêmicos transitórios caracterizados por

.....

disfunção neurológica focal ou cegueira monocular transitória, ou um ou mais acidentes vasculares cerebrais isquêmicos leves (não incapacitantes) [1]. A definição depende da ocorrência de sintomas carotídeos dentro dos seis meses anteriores [1,2].

- 1- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325 (7):445.
- 2- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337(8752):1235.

4. Classificação do grau de estenose

O método para quantificar a estenose da artéria carótida interna utilizado será o NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial). Neste método, em que originalmente foi aplicada a técnica da angiografia digital, o diâmetro do segmento estenótico é dividido pelo diâmetro do segmento carotídeo interno distal normal e subtraído de 1, conforme ilustrado na figura abaixo. No nosso protocolo, este método será aplicado tanto nas imagens de angiografia digital, quanto de angiotomografia e angiorressonância.

Disponível em:

<http://roentgenrayreader.blogspot.com.br/2009/07/nascet-criteria-for-carotid-stenosis.html>

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325(7):445.

Outro exame de imagem que poderá ser utilizado neste protocolo, será o doppler de carótidas e vertebrais. Segue abaixo, o método de quantificação da estenose arterial pelo doppler utilizado no nosso serviço.

*Society of Radiologists in **Ultrasound Consensus Conference on Carotid Ultrasound, October 22–23, 2002***

DEGREE OF OCCLUSION	ICA PSV	PLAQUE	ICA/CCA PSV RATIO	ICA EDV
Normal	<125 cm/sec	None	<2.0	<40 cm/sec
<50%	<125 cm/sec	<50% diameter reduction	<2.0	<40 cm/sec
50–69%	125–230 cm/sec	≥50% diameter reduction	2.0–4.0	40–100 cm/sec
≥70% to near occlusion	230 cm/sec	≥50% diameter reduction	>4.0	>100 cm/sec
Near occlusion	May be low or undetectable	Visible	Variable	Variable
Total occlusion	Undetectable	Visible, no detectable lumen	Not applicable	Not applicable

5. Definição de sintomas de coronariopatia e evidência eletrocardiográfica de infarto do miocárdio progressivo

Considerar qualquer relato de angina OU infarto do miocárdio prévio OU revascularização OU cateterismo prévio com evidência de obstrução de artérias coronárias OU onda q patológica no ECG.

A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É tipicamente desencadeada ou agravada com a atividade física ou estresse emocional, e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados.

Algumas características dos sintomas devem ser cuidadosamente indagadas, com a finalidade de orientar a probabilidade da presença de angina:

- Qualidade: constritiva, aperto, peso, opressão, desconforto, queimação e pontada;
- Localização: precordial, retroesternal, ombro, epigástrico, cervical, hemitórax e dorso;
- Irradiação: membros superiores (direito, esquerdo ou ambos), ombro, mandíbula, pescoço, dorso e região epigástrica;
- Duração: segundos, minutos, horas e dias;
- Fatores desencadeantes: esforço físico, atividade sexual, posição, alimentação, respiração, componente emocional e espontânea;
- Fatores de alívio: repouso, nitrato sublingual, analgésico, alimentação, antiácido, posição e apneia;
- Sintomas associados: sudorese, náusea, vômito, palidez, dispneia, hemoptise, tosse, pré-síncope e síncope.

Quase nunca a angina é referida como em pontada e, usualmente, não tem relação com a respiração e nem com o decúbito. Tipicamente o episódio de angina dura alguns minutos; normalmente, é precipitada por exercício físico ou estresse emocional, com frequente melhora ou alívio ao repouso. A angina usualmente incide sobre a região retroesternal, tendo irradiação para o pescoço, mandíbula, epigástrico ou membros superiores.

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2Supl.2): 1-59.

Definição de onda q patológica no ECG:

Table 1. Multiple Definitions of Pathological Q Waves	
"Classic" criteria	Q-wave with a duration ≥ 40 ms and/or a depth $\geq 25\%$ of the R-wave in the same lead or the presence of a Q-wave equivalent
TIMI criteria	Q-wave ≥ 30 ms in 2 contiguous leads, any Q- or R-wave ≤ 10 ms and ≤ 0.1 mV in lead V_2 , and R-wave ≥ 40 ms in V_1
Consensus 2000	Any Q-wave in leads V_1 through V_3 , Q-wave ≥ 30 ms in leads I, II, aVL, aVF, V_4 , V_5 , V_6 The Q-wave changes must be present in any 2 contiguous leads, and be ≥ 1 mm in depth
Consensus 2007	Any Q-wave in leads V_2 – V_3 ≥ 20 ms or QS complex in leads V_2 and V_3 Q-wave ≥ 30 ms and ≥ 0.1 mV deep or QS complex in leads I, II, aVL, aVF or V_4 – V_6 in any 2 leads of a contiguous lead grouping (I, aVL, V_6 ; V_4 – V_6 ; II, III, and aVF) R-wave ≥ 40 ms in V_1 – V_2 and R/S ≥ 1 with a concordant positive T-wave in the absence of a conduction defect
TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.	

Delewi R et al. Pathological Q Waves in Myocardial Infarction in Patients Treated by Primary PCI. JACC: Cardiovascular Imaging. 2013; 6(3): 324-31

6. Classificação etiológica do AVCI - ALGORITMO SSS-TOAST (Ay et al., 2005)

Table 1. Stop Stroke Study Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (SSS-TOAST) Classification Criteria to Determine Causative Subtypes of Acute Ischemic Stroke

Stroke Mechanism	Level of Confidence	Criteria
Large artery atherosclerosis	Evident	1. Either occlusive or stenotic ($\geq 50\%$ diameter reduction) vascular disease judged to be due to atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries, ^{18,19,77} and
	Probable	2. The absence of acute infarction in vascular territories other than the stenotic or occluded artery 1. Prior history of one or more transient monocular blindness (TMB), transient ischemic attacks (TIAs), or stroke from the territory of index artery affected by atherosclerosis within the last month, ²²⁻²⁴ or
	Possible	2. Evidence of near-occlusive stenosis or nonchronic complete occlusion judged to be due to atherosclerosis in the clinically relevant extracranial or intracranial arteries (except for the vertebral arteries), or 3. The presence of ipsilateral and unilateral internal watershed infarctions or multiple, temporally separate, infarctions exclusively within the territory of the affected artery ^{25,26} 1. The presence of an atherosclerotic plaque protruding into the lumen and causing mild stenosis ($< 50\%$) in a clinically relevant extracranial or intracranial artery ³⁵⁻³⁷ and prior history of two or more TMBs, TIAs, or strokes from the territory of index artery affected by atherosclerosis, at least one event within the last month, or
Cardioaortic embolism	Evident	2. Evidence for evident large artery atherosclerosis in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms
	Probable	The presence of a high-risk cardiac source of cerebral embolism (see Table 2) 1. Evidence of systemic embolism, ²⁷ or
	Possible	2. Presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time within both right and left anterior or both anterior and posterior circulations in the absence of occlusion or near-occlusive stenosis of all relevant vessels; other diseases that can cause multifocal ischemic brain injury such as vasculitides, vasculopathies, and hemostatic or hemodynamic disturbances must not be present ^{16,28} 1. The presence of a cardiac condition with low or uncertain primary risk of cerebral embolism (see Table 2), or
Small-artery occlusion	Evident	2. Evidence for evident cardioaortic embolism in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms Imaging evidence of a single clinically relevant acute infarction less than 20mm in greatest diameter within the territory of basal or brainstem penetrating arteries in the absence of any other pathology in the parent artery at the site of the origin of the penetrating artery (focal atheroma, parent vessel dissection, vasculitis, vasospasm, and so on)
	Probable	The presence of stereotypic lacunar TIAs within the past week ²⁹⁻³²
	Possible	1. Presenting with a classical lacunar syndrome in the absence of imaging that is sensitive enough to detect small infarctions, ^{53,54} or
Other causes	Evident	2. Evidence for evident small artery occlusion in the absence of complete diagnostic investigation for other mechanisms Presence of a specific disease process that involves clinically appropriate brain arteries
	Probable	A specific disease process that has occurred in clear and close temporal relation to the onset of brain infarction such as arterial dissection, cardiac or arterial surgery, and cardiovascular interventions
	Possible	Evidence for an evident other cause in the absence of complete diagnostic investigation for mechanisms listed above
Undetermined causes	Unknown (no "evident" or "possible" criteria for the causes (above))	Cryptogenic embolism: 1. Angiographic evidence of abrupt cutoff consistent with a blood clot within otherwise angiographically normal looking intracranial arteries, or 2. Imaging evidence of complete recanalization of previously occluded artery, or 3. Presence of multiple acute infarctions that have occurred closely related in time without detectable abnormality in the relevant vessels ^{16,28} Other cryptogenic: those not fulfilling the criteria for cryptogenic embolism Incomplete evaluation: absence of diagnostic tests that, up to the examiner's judgment, would have been essential to uncover the underlying cause
	Unclassified	The presence of more than one evident mechanism where there is either probable evidence for each or no probable evidence to be able to establish a single cause

Fontes de embolia – SSS TOAST (Ay et al., 2005)

Table 2. Cardioaortic Sources of Cerebral Embolism

Sources with high primary risk for ischemic stroke

Sources of embolism of thrombotic origin^aLeft atrial thrombus^{78,79}^aLeft ventricular thrombus⁸⁰^aAtrial fibrillation^{81,82}^aParoxysmal atrial fibrillation^{82,83}^aSick sinus syndrome^{84,85}^aSustained atrial flutter⁴⁴^aRecent myocardial infarction^{51,52} (within 1 month)^aRheumatoid mitral or aortic valve disease⁸⁶^aBioprosthetic and mechanical heart valves^{45–48}^aChronic myocardial infarction together with low ejection fraction less than 28%³⁸^aSymptomatic congestive heart failure with ejection fraction less than 30%³⁹^bDilated cardiomyopathy^{87,88}^bNonbacterial thrombotic endocarditis^{49,50}*Sources with embolism not predominantly of thrombotic origin*^aInfective endocarditis^{89,90}^aPapillary fibroelastoma⁴⁰^bLeft atrial myxoma⁹¹

Sources with low or uncertain primary risk for ischemic stroke

Cardiac sources of embolism^aMitral annular calcification⁹²^bPatent foramen ovale⁹³

Atrial septal aneurysm

Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale

Left ventricular aneurysm without thrombus

Isolated left atrial stroke (no mitral stenosis or atrial fibrillation)

Aortic sources of embolism^aComplex atheroma in the ascending aorta or proximal arch⁴¹

7. Doença prévia e fatores de risco para AVCI

Definição das variáveis:

a) Hipertensão arterial: relatada no prontuário ou uso atual de anti-hipertensivo, ou exame físico, de acordo com diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico da hipertensão arterial (modificado de sugestão do Canadian Hypertension Education Program).
* Avaliação laboratorial recomendada no capítulo 3. ** Vide tabela 4 (seguimento). *** Estratificação de risco cardiovascular recomendada no capítulo 3. (PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial).

Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/vidiretriz/06-cap02.pdf>

b) Diabetes mellitus ou hiperglicemia de jejum: relatada no prontuário ou uso atual de medicações para controle da glicemia, ou resultado de glicemia de jejum, ou teste de tolerância de duas horas alterado.

QUADRO 1 Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos

CATEGORIA	JEJUM*	2 H APÓS 75 G DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

**Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

***Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Disponível em:

<http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>

c) Dislipidemia: diagnóstico pregresso e tratamento atual, ou resultado de colesterol total e frações.

Tabela II. Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

Lípides	Valores (mg/dl)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limitrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limitrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	<150	Desejável
	150-200	Limitrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto

.....

d) Tabagismo: informação escrita no prontuário ou referida pelo paciente. Anotar quantos maços/ano (maços/dia x anos de tabagismo, lembrando que 1 maço tem 20 cigarros).

e) Antecedente familiar de AVCI ou coronariopatia: escrito no prontuário ou referido pelo paciente.

f) Insuficiência arterial periférica: caracterizada por claudicação intermitente com evidência de aterosclerose no Doppler de artérias femorais e/ou através do cálculo do índice tornozelo/braquial (quociente entre a pressão sistólica de maior valor no tornozelo e pressão sistólica braquial). O índice de pressão tornozelo/braço inferior a 0,90 é considerado indicativo da existência de doença arterial obstrutiva periférica.

Disponível em: http://www.jvascbr.com.br/vol4_n4_supl4.pdf

g) História de claudicação intermitente associada a intervenção prévia como angioplastia, amputação, entre outras intervenções vasculares periféricas. Claudicação intermitente é definida como dor nas pernas desencadeada pelo exercício e aliviada com repouso.

Disponível em: <http://www.rbc.org.br/imageBank/PDF/13-04-02.pdf>

h) Escore de Framingham para risco coronariano (nos pacientes, serão sempre >20%, por serem portadores de aterosclerose manifesta). Este mede o risco de uma pessoa apresentar angina, infarto do miocárdio ou morrer de doença cardíaca em 10 anos. O risco é considerado baixo quando o escore é

inferior a 10%, intermediário quando está entre 10 e 20% e alto quando é superior a 20%.

Tabela 2: Escore de Framingham Revisado para Homens

Score de Framingham para homens							
Pontos	Idade	HDL	Colesterol total	PAS não tratada	PAS tratada	Tabagismo	Diabetes
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	NÃO	NÃO
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		SIM
4			280+		140-159	SIM	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

Dagostino, R.D. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation:117(6): 743,2008

Tabela 3: Estimativa de Risco Cardiovascular para Homens

Estimativa de risco cardiovascular para homens	
Pontos	Risco cardiovascular %(10 anos)
Menor ou igual a -3	<1
-2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18+	maior que 30

Dagostino, R.D. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation:117(6): 743,2008

Tabela 4: Escore de Framingham Revisado para Mulheres

Score de Framingham para mulheres							
Pontos	Idade	HDL	Colesterol total	PAS não tratada	PAS tratada	Tabagismo	Diabetes
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		NÃO	NÃO
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	SIM	
4	40-44		240-279	150-159			SIM
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

Dagostino, R.D. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation:117(6): 743,2008

Tabela 5: Estimativa de Risco Cardiovascular para Mulheres

Estimativa de risco cardiovascular para mulheres	
Pontos	Risco% (10 anos)
menor ou igual -2	<1
-1	1
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21 ou mais	>30

Dagostino, R.D. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation:117(6): 743,2008

i) Estratificação de risco atualmente recomendada pela AHA

(Pooled Cohort Equations; no grupo controle): Desenvolvida para estimar o risco de doença aterosclerótica cardiovascular inclui: Idade, Nível de pressão arterial sistólica tratada ou não tratada, Colesterol total e HDL, Tabagismo atual (sim ou não) e História de Diabetes (sim ou não).

Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. Circulation 2013.

j) Circunferência abdominal:

Tabela 2 - Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em homens e mulheres caucasianos ²⁷ (A)			
Circunferência abdominal (cm)			
Risco de complicações metabólicas	Homem	Mulher	Nível de ação
Aumentado	≥ 94	≥ 80	1
Aumentado substancialmente	≥ 102	≥ 88	2

"Nível de ação" significa a importância de se recomendar a redução da medida da circunferência abdominal quando 1 é menos importante do que 2.

Disponível em:

http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf

k) Índice de massa corporal:

Tabela 1 - Classificação de peso pelo IMC ¹² (D)		
Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5-24,9	Médio
Sobrepeso	≥ 25	-
Pré-obeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obeso I	30,0 a 34,9	Moderado
Obeso II	35,0 a 39,9	Grave
Obeso III	≥ 40,0	Muito grave

Disponível em:

http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf

l) Atividade física regular: pelo menos 30 min de caminhada 3 vezes por semana (SAMMPRIS).

m) **Critérios para Síndrome Metabólica:** Pelo menos 3 critérios dos 5 abaixo.

Quadro 1 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III	
Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
A presença de <i>Diabetes mellitus</i> não exclui o diagnóstico de SM	

Disponível em:

<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/sindromemetabolica.pdf>

n) **Metas de controle de fatores de risco SAMMPRIS:** serão avaliadas nas consultas realizadas, de maneira retrospectiva, o controle dos fatores de risco, de acordo com as metas utilizadas no estudo SAMMPRIS, tais como: LDLc < 70 mg/dl; PAS < 140 mmHg (< 130 se DM); não-HDL c < 100 mg/dl; HbA1c < 7% e ex- tabagismo; IMC inicial 25-27 kg/m²: meta de IMC < 25; IMC inicial > 27 kg/m²: meta de redução de 10% do peso. Atividade física: > 30 min 3x ou mais por semana de atividade física moderada nos últimos 6 meses.

Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa1105335>

8. Escala do NIH

1 a . NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

☐ 0 alerta	☐ 1 sonolento
☐ 2 estupor	☐ 3 coma

1 b. QUESTÕES

☐ 0 responde ambas corretamente	☐ 1 responde uma corretamente
☐ 2 ambas incorretas	

1 c. COMANDOS

☐ 0 obedece corretamente	☐ 1 obedece um corretamente
☐ 2 ambos incorretos	

2 . MELHOR OLHAR

- ☐ 0 normal ☐ 1 paralisia parcial ☐ 2 desvio conjugado

3 . CAMPOS VISUAIS

☐ 0 sem perda visual	☐ 1 hemianopsia parcial
☐ 2 hemianopsia completa	☐ 3 hemianopsia bilateral

4 . PARALISIA FACIAL

☐ 0 movimentos normais	☐ 1 paresia mínima
☐ 2 paresia parcial	☐ 3 paralisia completa

5a MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO

- ☐ 0 sem desvio
- ☐ 1 com desvio
- ☐ 2 algum esforço versus gravidade
- ☐ 3 sem esforço versus gravidade
- ☐ 4 sem movimento
- ☐ x intestável

5b. MEMBRO SUPERIOR DIREITO

- ☐ 0 sem desvio
- ☐ 1 com desvio
- ☐ 2 algum esforço versus gravidade
- ☐ 3 sem esforço versus gravidade
- ☐ 4 sem movimento
- ☐ x intestável

6a. MEMBRO INFERIOR ESQUERDO

() 0 sem desvio

() 1 com desvio

() 2 algum esforço versus gravidade

() 3 sem esforço versus gravidade

() 4 sem movimento

() x intestável

6b. MEMBRO INFERIOR DIREITO

() 0 sem desvio

() 1 com desvio

() 2 algum esforço versus gravidade

() 3 sem esforço versus gravidade

() 4 sem movimento

() x intestável

7 . ATAXIA APENDICULAR

() 0 ausente

() 1 presente em 1 membro

() 2 presente em 2 ou mais membros () x intestável

8 . SENSIBILIDADE

() 0 normal () 1 perda parcial () 2 perda densa

9 . MELHOR LINGUAGEM

() 0 sem afasia

() 1 afasia discreta/moderada

() 2 afasia severa

() 3 mudo

10. DISARTRIA

() 0 articulação normal

() 1 disartria discreta/moderada

() 2 ininteligível ou pior

() x intestável

11 . NEGLIGÊNCIA / INATENÇÃO

() 0 sem negligência () 1 negligência parcial () 2 negligência completa

TOTAL:(0 – 42) PONTOS

- **NIHSS retrospectivo:** de acordo com dados descritos no prontuário durante a internação do paciente referente ao AVC em questão.

APPENDIX
Algorithm for Retrospective NIHSS Scoring*

Item	Score	Prospective	Retrospective
Level of consciousness	0	Alert, keenly responsive	Same
	1	Not alert, arousable by minor stimulation to obey, answer, respond	Same
	2	Not alert, requires repeated or painful stimulation to attend	Same
	3	Responds only with reflex motor or autonomic effects, or totally unresponsive, flaccid, areflexic	Same
Level of consciousness: questions	0	Answers both questions correctly	Oriented $\times 3$
	1	Answers one question correctly	Oriented $\times < 3$
	2	Answers neither question correctly	Disoriented; if receptive deficit present and orientation not reported, code as disoriented
Level of consciousness: commands	0	Performs both tasks correctly	Notation of "follows commands" and no receptive deficit noted
	1	Performs 1 task correctly	Any intermediate description (eg, intermittently follows commands, simple commands), with or without receptive deficit
	2	Performs neither task correctly	Notation of "does not follow commands," with or without receptive deficit
Best gaze	0	Normal	Same
	1	Partial gaze palsy. Gaze abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis not present	Same
	2	Forced deviation or total gaze paresis not overcome by oculoccephalic maneuver	Same
Visual	0	No visual loss	Same
	1	Partial hemianopia	Same
	2	Complete hemianopia	Same
	3	Bilateral hemianopia (blind, including cortical blindness)	Same
Facial palsy	0	Normal symmetrical movement	Same
	1	Minor paralysis (flattened NLF, asymmetry on smiling)	Same (score 1 if "mild" in description)
	2	Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face)	Same (score 2 if no qualifier or qualified as moderate or severe)
	3	Complete paralysis (absence of movement in upper and lower face)	Same
Motor arm and leg	0	No drift, limb holds 90° (or 45°) for full 10 seconds	MRC 4+ or 5
Left arm	1	Drift; limb holds 90° (or 45°) but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support	MRC 4 or "mild"
Right arm	2	Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90° (or 45°), drifts down to bed	MRC 3
Left leg	3	No effort against gravity; limb falls	MRC 2
Right leg	4	No movement	MRC 0 or 1
	9	Amputation, joint fusion	
Limb ataxia	0	Absent	Same
	1	Present in 1 limb	Same
	2	Present in 2 limbs	Same
Sensory	0	Normal; no sensory loss	Same
	1	Mild to moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or loss of superficial pain but patient is aware of being touched	Same
	2	Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched	Same

APPENDIX Continued

Item	Score	Prospective	Retrospective
Best language	0	No aphasia, normal	Same
	1	Mild to moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided material difficult or impossible.	Expressive deficit only, unless qualified as "severe" or "no speech but preserved comprehension," etc, then score as 2
	2	Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient's response	Expressive plus receptive deficit or receptive deficit only
	3	Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension	Same
Dysarthria	0	Normal	Same
	1	Mild to moderate; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty	Same (score 1 if qualified as mild or moderate or if no qualifier)
	2	Severe; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric	Same (score 2 if qualified as severe)
Extinction and inattention	9	Intubated or other physical barrier	Same
	0	No abnormality	Same
	1	Visual, tactile, auditory, spatial or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in 1 of the sensory modalities	Same
	2	Profound hemi-inattention or hemi-inattention to >1 modality. Does not recognize own hand or orients to only 1 side of space	Same

*If item is not recorded in discharge summary, it is coded as normal.

Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunex AM. Retrospective Assessment of Initial Stroke Severity With the NIH Stroke Scale. Stroke. 2000; 31(4): 858-862.

9. Escala modificada de Rankin (Baggio et al. 2014)

Baggio JA, Santos-Pontelli TE, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et.al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(4):297-301.

10. Topografia das Lesões Isquêmicas

Territórios vasculares cerebrais

11. Anatomia Vascular – Segmentos arteriais intra e extracranianos

11.1. Artéria Carótida Interna

C1: Segmento cervical - Desde a bifurcação carotídea até a entrada no crânio pelo canal carotídeo.

C2: Segmento petroso – na porção petrosa do osso temporal.

C3: Segmento lacerum – um pequeno segmento que começa acima do forame lacerado e termina no ligamento petrolingual.

C4: Segmento cavernoso – rodeado pelo seio cavernoso.

C5: Segmento clinóideo – depois que a artéria sai do seio cavernoso no anel proximal dural e se estende distalmente para o anel dural distal, depois do qual a artéria carótida é considerada intra-dural e se inseriu no espaço subaracnóideo.

C6: Segmento oftálmico - se prolonga a partir do anel dural distal, que é contínuo com o ligamento falciforme, e se estende distalmente para a origem da artéria comunicante posterior.

C7: Segmento comunicante - a partir da origem da artéria comunicante posterior até a bifurcação da artéria carótida interna.

11.2. Artéria cerebral anterior

Segmento A1, horizontal: desde a origem até a comunicante anterior.

Segmento A2, vertical: segue superiormente na fissura inter-hemisférica, anterior ao rostro do corpo caloso.

11.3. Artéria cerebral média

Segmento M1 ou horizontal: desde a origem até a bifurcação ou trifurcação da artéria cerebral média.

Segmento M2 ou Insular: vários troncos surgidos após a bifurcação, passam superiormente pela fissura de Silvio. Termina na parte mais superior da fissura de Silvio.

Segmento M3 ou Opercular: sai da parte mais superior da fissura de Silvio passando pela superfície do cérebro.

Disponível em:

<http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-evaluacion-vascular-el-codigo-ictus-S0033833814000101>

11.4. Artéria cerebral posterior

Segmento P1 ou pré-comunicante: segmento mais proximal da ACP, que surge lateralmente a partir da bifurcação da artéria basilar até a junção com a artéria comunicante posterior (ACoP).

Segmento P2 ou pós-comunicante: atravessa a Cisterna Ambiens (perimesencefálica) pela borda lateral do mesencéfalo.

Segmento P3 ou quadrigeminal: um segmento curto que percorre a cisterna quadrigeminal se estendendo até a fissura calcarina.

Disponível em:

http://informeradiologico.blogspot.com.br/2015_01_01_archive.html

11.5. Artéria vertebral

Segmento V1 ou extra-ósseo: desde a origem na artéria subclávia até entrar no forame transverso de C6.

Segmento V2 ou Foraminal: estende-se até o forame transverso de C1.

Segmento V3 ou extra-espinhal: vai de C1 até o forame magno, até que a artéria vertebral penetre na dura.

Segmento V4 ou Intradural: desde o segmento da artéria vertebral que penetra na dura até que ela se una com a artéria vertebral contralateral para formar a artéria basilar.

- 1- Bouthillier A, Van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*. 1996; 38(3):425-32
- 2- Harnsberger HR, Osborn A, Macdonald A, Ross J, Moore K, Salzman K et al. *Diagnostic and Surgical Imaging Anatomy*. Canadá: Amirsys. 2006
- 3- Osborn A. *Angiografía Cerebral*. España: Marban. 2000
- 4- Puglia Jr. P. *Tratamento endovascular das dissecções e pseudoaneurismas da artéria vertebral [tese]*. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1999.

12. Exames Complementares:

Exames realizados: buscar no site, HCMED ou impressos e salvar os laudos no HD externo.

13. Fluxograma para Inclusão do Paciente

CRF; HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; INCOR: Instituto do Coração

14. Escores de Cálcio:

- **Exame:** Angiotomografia Computadorizada do Coração sem contraste (Escore de cálcio).
- **Endereço:** Instituto do Coração (INCOR)- Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César.

- **Local:** Secretária do serviço de Diagnóstico por Imagem Piso AB, Bloco I, Setor A9.
- **Contato:** Sra. Patrícia Brandão
- **Horário:** À partir das 7:30h.

Anexo C: Formulário para Coleta de Dados dos Pacientes e Controles

Etiqueta

PROJETO: ATEROSCLEROSE CORONÁRIA SUBCLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO POR ATEROTROMBOSE CERVICOCEFÁLICA E EM INDIVÍDUOS SEM DOENÇA CEREBROVASCULAR

Paciente: _____

Iniciais: _____

Número: _____

Grupo: () 1. Atero extracraniana () 2. Atero intracraniana () 3. Controle

Instruções Gerais para o Investigador

Ao completar este formulário, use uma caneta preta

- Certifique-se de que a letra está legível (usar preferencialmente letra de forma)
- Para correções, faça uma linha sobre o item incorreto e escreva o dado correto a seu lado. Não use borracha ou corretivo. Coloque suas iniciais e a data em que a correção foi feita.
- Use "X" entre parênteses (X)
- Não use abreviaturas
- Iniciais do sujeito: devem ser escritas da mesma forma em todo o documento
- Datas: __ (dia) / ____ (mês) / ____ (ano)
- Hora: Use o formato de 4 dígitos (ex.: 20:00 e não, 8h)

.....

1.Prontuário (Identificação) Data:_____

1.1.Nome:_____

1.2.Idade:_____

1.3. Data de nascimento:_____

1.4.Registro HC: _____

1.5. Raça:

1.Negra () 2.Branca () 3.Parda () 4.Amarela ()

5.Outra:_____

1.6. Endereço: _____

1.7. Telefones: _____

1.8. Escolaridade: _____anos

1.9. ABIPEME

Marque um X no quadrado à frente do número que corresponde ao seu:

1) Grau de Instrução:

☐ 1) Analfabeto / Primário Incompleto

☐ 2) Primário completo / Ginásial incompleto

☐ 3) Ginásial completo / Colegial incompleto

☐ 4) Colegial completo / Superior incompleto

☐ 5) Superior Completo

2) Quantas televisões em cores você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

3) Quantos rádios você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

4) Quantos banheiros você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

5) Quantos automóveis você tem?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

6) Quantas empregadas mensalistas você tem?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

7) Quantos aspiradores de pó você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

8) Quantas máquinas de lavar você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

9) Quantos videocassetes e/ou DVD você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

10) Quantas geladeiras você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

11) Quantos freezers e/ou geladeiras com freezers (geladeira duplex) você tem em sua casa?

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ou mais

1.10. Data internação HC: _____

1.11. Data alta HC: _____

1.12. Critérios de Inclusão Grupo 1 (atero extracraniana)

- a) () Idade ≥ 45 - 85 anos de ambos os sexos;
- b) () AVCI sintomático em território carotídeo confirmado por
 - () tomografia computadorizada ou
 - () ressonância magnética de cabeça, nos últimos 15 anos;
- c) () presença de estenose $\geq 50\%$ na porção cervical da artéria carótida interna ipsilateral, por aterosclerose, confirmada por
 - () angiorressonância,
 - () angiotomografia,
 - () arteriografia por subtração digital ou
 - () Doppler de Carótidas e Vertebrais dentro de 6 meses após o AVCI.

1.13. Critérios de Exclusão Grupo 1 (atero extracraniana)

- a) () Antecedentes de sintomas de coronariopatia **ou**
 () Onda q patológica no eletrocardiograma.
- b) () Fonte de embolia cardíaca ou aórtica de alto ou médio risco de acordo com os critérios CCS: _____
- c) () Outra etiologia determinada de acordo com o CCS:

- d) () estenose $\geq 50\%$ em qualquer artéria intracraniana, evidenciada por
 () angiorressonância,
 () angiotomografia,
 () angiografia por subtração digital ou
 () Doppler transcraniano.
- e) () presença de outro AVCI em território de grande artéria, que não a artéria carótida interna sintomática.

1.14. Critérios de Inclusão Grupo 2 (atero intracraniana)

- a) () Idade ≥ 45 - 85 anos de ambos os sexos;
- b) () AVCI sintomático em território carotídeo ou vertebrobasilar confirmado por:
 () tomografia computadorizada ou
 () ressonância magnética de cabeça, nos últimos 15 anos;
- c) () presença de estenose $\geq 50\%$ por aterosclerose em artéria intracraniana responsável parcial ou totalmente pela irrigação do território do infarto, diagnosticada dentro de 6 meses após o AVCI, por:
 () angiorressonância,
 () angiotomografia,

() angiografia por subtração digital ou

() Doppler transcraniano.

1.15. Critérios de Exclusão Grupo 2

a) () Antecedentes de sintomas de coronariopatia ou

() Onda q patológica no eletrocardiograma.

b) () Fonte de embolia cardíaca ou aórtica de alto ou médio risco de acordo com os critérios CCS: _____

c) () Outra etiologia determinada de acordo com CCS:

d) () estenose $\geq 50\%$ em artérias carótidas comuns, porções extracranianas de artérias carótidas internas ou vertebrais, evidenciada por:

() angiorressonância,

() angiotomografia ou

() angiografia por subtração digital ou

() Doppler carótidas e vertebrais

e) () presença de outro AVCI em território de grande artéria, na ausência de estenose $\geq 50\%$ de artéria intracraniana responsável pela irrigação do território do infarto.

1.16. Termo de Consentimento

() Assinado por paciente e pesquisador () Cópia deixada com paciente

1.17. Doenças Prévias e Fatores de Risco

a) Hipertensão arterial (uso atual de anti-hipertensivo, ou exame físico, de acordo com diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia- anexo)

() sim () não PA _____

b) Diabetes mellitus ou hiperglicemia de jejum (diagnóstico pregresso e tratamento atual, ou resultado de glicemia de jejum, ou teste de tolerância de duas horas alterado): () sim () não

Glicemia jejum* _____ Data: _____

c) Dislipidemia (diagnóstico pregresso e tratamento atual, ou resultado de colesterol total e frações): () sim () não

Colesterol total* _____

LDL* _____ HDL* _____ TG* _____ VLDL* _____ Data: _____

d) Tabagismo - Progresso:

() sim () não

nº _____ maços/ano Atual: () sim () não

e) Antecedente familiar de:

AVCI () sim () não **ou**

coronariopatia () sim () não

f) Insuficiência arterial periférica, caracterizada por claudicação intermitente com evidência de aterosclerose no Doppler de artérias femorais e/ou através do cálculo do índice tornozelo/braquial:

() sim () não

índice tornozelo/braquial Direito _____ Esquerdo _____

g) História de claudicação intermitente associada a intervenção prévia como angioplastia, amputação, entre outras intervenções vasculares periféricas:

() sim () não

h) Escore de Framingham para risco coronariano (no grupo controle; os pacientes serão considerados como portadores de aterosclerose manifesta) Valor: _____

i) Estratificação de risco atualmente recomendada pela AHA (Pooled Cohort Equations; no grupo controle) Valor: _____

j) Circunferência abdominal: _____

Feminino – () < 80 cm () 80-88 cm () > 88 cm

Masculino – () < 94 cm () 94-102 cm () > 102 cm

k) Índice de massa corporal: _____

() < 16 () 16-16.9 () 17- 18.4 () 18.5-24.9

() 25-29.9 () 30-34.9 () 35-39.9 () >=40

l) Atividade física regular (pelo menos 30 min de caminhada 3 vezes por semana): () sim () não

m) Critérios para Síndrome Metabólica (03 critérios de 05) - () sim () não

n) Metas de controle de fatores de risco SAMMPRIS:

LDLc < 70 mg/dl: () sim () não

PAS < 140 (< 130 se DM): () sim () não

Colesterol não HDL < 100 mg/dl: () sim () não

HbA1c < 7% () sim () não

Ex-tabagismo () sim () não

IMC**: _____ Atividade física***: _____

Legenda: *resultados de exames atuais / válidos os dos últimos 6 meses/ ** IMC inicial 25-27 kg/m2: meta de IMC < 25 / IMC inicial > 27 kg/m2: meta de redução de 10% do peso/ ***Atividade física: > 30 min 3x ou mais por semana de atividade física moderada

1.18. Medicações em Uso:

a) Anticoagulação (diversas drogas podem ser selecionadas):

- ☐ nenhum ☐ warfarina ☐ heparina
☐ heparina de baixo peso molecular ☐ ND

b) Agentes anti-plaquetários (diversas drogas podem ser selecionadas):

- ☐ nenhuma ☐ aspirina ☐ ticlopidina ☐ clopidogrel ☐ ND

c) Tratamento de diminuição lipídica (diversas drogas podem ser selecionadas):

- ☐ nenhuma ☐ estatina ☐ fibrato ☐ ND

d) Anti-diabéticos (diversas drogas podem ser selecionadas):

- ☐ nenhuma ☐ insulina ☐ hipoglicemiantes orais ☐ ND

e) Anti-hipertensivos (diversas drogas podem ser selecionadas):

- ☐ nenhuma ☐ beta bloqueadores ☐ bloqueadores de canais de cálcio
☐ diuréticos ☐ ACE-inibidor ☐ bloqueador de angiotensina 2 ☐ ND

f) Terapia para reposição hormonal (somente para mulheres):

- ☐ nenhuma ☐ terapia de substituição pós menopausa
☐ contraceptivo

g) Antidepressivos

- ☐ nenhum ☐ tricíclicos
☐ inibidores seletivos recaptção de serotonina ☐ outros

1.19. NIHSS da fase aguda (dados do prontuário de 0 a 10 dias do início dos sintomas de cada evento vascular)

Questão	() Evento () Total no Prontuário () Retrospectivo Data:	NIHSS ATUAL
1A		
1 B		
1 C		
2		
3		
4		
5 A		
5 B		
6 A		
6 B		
7		
8		
9		
10		
11		
Total		

Escala Modificada de Rankin atual (0-6): _____ (vide manual)

1.20. Evento Vascular

() Um evento () Mais de um evento: _____ (número)

1º evento (aquele em que foi feito diagnóstico da atero sintomática)

- Data: (dia dos sintomas) _____

1. () AVCI 2. () AVCH

1.21. Exame de Imagem Diagnóstico

1. () Angiografia digital Data: _____

2. () Angiorressonância Data: _____

3. () Angiotomografia Data: _____

4. () Ultrassom / Doppler CV Data: _____

5. () DTC Data: _____

1.22. Topografia das Lesões Isquêmicas

() TC data:_____ () RM data:_____

	Direita			Esquerda		
	cortical	subcortical	ambos	cortical	subcortical	ambos
Frontal						
Parietal						
Occipital						
Temporal						
Insular						
Núcleos da base						
Cápsula interna						
Tálamo						
Mesencéfalo						
Ponte						
Bulbo						
Cerebelo						

1.23. Topografia da Aterosclerose Extracraniana

() AngioTC Data:_____ () ARM data:_____

Estenose ≥ 50%	Direita	Esquerda
Subclávia		
V1		
V2		
V3		

ACI C1 – segmento cervical		
ACC		

1.24. Topografia da Aterosclerose Intracraniana

() AngioTC Data: _____ () ARM data _____

Estenose $\geq 50\%$	Direita	Esquerda
ACM M1		
ACM M2		
ACM M3		
ACA A1		
ACA A2		
ACP P1		
ACP P2		
ACP P3		
Basilar proximal		
Basilar porção média		
Basilar distal		
ACI C2 – segmento petroso		
ACI C3 – segmento lacerum		
ACI C4 – segmento cavernoso		
ACI C5 - segmento clinóide		
ACI C6 - segmento oftálmico		
ACI C7 – segmento comunicante		
V4		

Obs.: _____

Resumo: _____

1.25. Outros Exames Complementares:

1. Ecocardiograma: _____ Data: _____
2. ECG: _____ Data: _____
3. DTC: _____ Data: _____
4. Doppler CV: _____ Data: _____

1.26. Escores de Cálcio:

Data: _____

() 0 () 1-9 () 10-99 () 100-399 () >400.

() 0 () >0-99 () >=100

1.27. Transporte

Tem transporte gratuito? () sim () não

Se não tiver: Combinar com esc. Ca (PT); se controle, para todos os exames.

Data	Distância	Valor	Nota fiscal nº	Data NF

1.28. Check-List

Identificação do paciente foi feita	
Critérios de Inclusão/Exclusão foram checados	
Termo de consentimento foi assinado	
Doenças associadas foram checadas	
Medicações em uso foram checadas	
NIHSS e Rankin no evento e atual	
Dados relativos ao AVC foram checados	
Exames de imagem foram registrados	
Outros exames complementares anotados	
Escore de cálcio anotado	
Transporte foi agendado	
Exames foram agendados	

Todos os dados foram checados

Assinaturas:

Pesquisador Executante

Pesquisadora Principal

.....

EA nº	Tipo de	Data, hora	Sério?	Ação?	Interr. estudo?	Itens	Causalidade	Iniciais	Evolução	Término do EA (Data/h)
	EA					Máx (1-3)		Investigador		
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							
			() Sim							
			() Não							

Anexo D: Metodologia de Coleta e Análise dos Exames Laboratoriais

1) Glicose de jejum:

- Sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante, com ou sem gel, com capacidade de 4,0 a 15,0 ml (tampa vermelha ou amarela) ou microcoletor ou sangue venoso coletado em tubo contendo fluoreto de sódio, com capacidade total para 4 mL ou 5 mL (tampa cinza);
- Teste UV método enzimático de referência hexoquinase.

2) Hemoglobina Glicada

- Sangue venoso, 3 - 5 mL, colhido em frasco de 5mL, contendo anticoagulante EDTA, (tampa roxa), mantido em temperatura ambiente (15°C - 25°C), entregue ao laboratório em até 04 horas. Após este período, manter em geladeira (2°C - 8°C);
- Método HPLC - Cromatografia líquida de alta performance por troca iônica - Variant II Turbo. Método certificado pelo NGSP nível I.

3) Teste tolerância oral à glicose:

- Plasma: Tubo contendo fluoreto de sódio, com capacidade total para 4 mL ou 5 mL (tampa cinza);
- Método Enzimático: Hexoquinase UV.

4) Colesterol total:

- Sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante com ou sem gel com capacidade de 4 à 15 mL (tampa vermelha ou amarela), ou microcoletor;

- Enzimático colorimétrico CHOD/PAP ID-MS.

5) Frações de colesterol - soro:

- Sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante, com ou sem gel, com capacidade de 4 a 15 ml (tampa vermelha ou amarela) ou microcoletor;
- Método: Enzimático - colorimétrico em fase homogênea.

6) Triglicérides:

- Sangue venoso coletado em tubo sem anticoagulante, com ou sem gel, com capacidade de 4 a 15 ml (tampa vermelha ou amarela) ou microcoletor;
- Método: Enzimático colorimétrico GPO - PAP.

Anexo E: Metodologia para Realização de Angiorressonância Magnética

Os sujeitos realizaram angiorressonância magnética intracraniana para investigação de rotina clínica. Os estudos foram realizados em aparelho de 1.5 T ou 3T conforme protocolo:

- 3DTOF com resolução de 0.7 X 0.9 mm no plano, espessura de 1,2 mm (reconstruído para 0,6mm), ZIP2, TR 24 ms, TE 8ms, flow compensation, com duração de cerca de 10 minutos no aparelho de 1,5T GE;
- 3DTOF com resolução de 0.6 X 0.7 mm no plano, espessura de 1mm, reconstruído para 0,5 mm, TR 25 ms, TE shortest, sense 2,3, com tempo estimado de 8 minutos e 40 segundos em aparelho de 3T Phillips Achieva;

Para as aquisições intracranianas não foram realizadas injeções do contraste paramagnético.

Anexo F: Metodologia para Realização dos Exames de Doppler Carótidas e Vertebrais

Para o exame de Doppler colorido de carótidas e vertebrais utilizou-se um aparelho de ultrassonografia duplex (modelo Micromax, Sonosite) com transdutor de 8-16 Mhz. Através das técnicas convencionais modo B, color flow e Doppler estudou-se as artérias carótidas comuns, internas e externas na região cervical para detecção de estenoses críticas pelos critérios do estudo NASCET (76) ao longo do trajeto destas artérias. Pacientes com estenoses iguais ou superiores a 50% foram excluídos do estudo.

Para o estudo da dinâmica do fluxo sanguíneo encefálico utilizou-se um aparelho de Doppler transcraniano (Ezdop DWL e/ou Digi Lite Rimed) com transdutor de 2 Mhz para medida das velocidades do fluxo sanguíneo pela técnica de Doppler pulsado através janelas temporais, orbitárias e suboccipital. As seguintes artérias foram estudadas: cerebrais médias, anteriores, sífões carotídeos, vertebrais e basilar. Pacientes com aumento segmentar das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico sugestivo de estenose iguais ou superiores a 50% destas artérias foram descartados do estudo.

Anexo G: Definição de Variáveis

- **Hipertensão:** relatada no prontuário ou uso atual de anti-hipertensivos, ou exame físico, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia;

Disponível em:

<http://departamentos.cardiol.br/dha/vidiretriz/06-cap02.pdf>

- **Diabetes mellitus ou hiperglicemia em jejum:** relatado no prontuário ou uso atual de medicamentos para o controle glicêmico, ou testes de glicemia de jejum alterados ou teste de tolerância à glicose de duas horas;

Disponível em:

<http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>

- **Dislipidemia:** diagnóstico e tratamento atual, ou resultado do colesterol total e frações;

Disponível em:

http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf

- **Tabagismo:** informações escritas no prontuário ou relatadas pelo paciente. Cálculo de quantos maços / ano (maços / dia x anos de fumar, lembrando que 1 maço tem 20 cigarros);

- **História familiar de acidente vascular cerebral ou doença arterial coronariana:** escrita no prontuário do paciente ou referida pelo mesmo;
- **Índice tornozelo braquial (ITB):**
 - **Metodologia aplicada para aferição do ITB:**
 - Pressão arterial sistólica (PAS) da artéria braquial direita aferida com o doppler vascular;
 - PAS na artéria tibial anterior (2 cm acima do maléolo lateral e 1 cm lateral à tibia);
 - PAS na artéria tibial posterior (atrás do maléolo lateral);
 - Dividir o valor da PAS na artéria tibial anterior pelo valor da PAS da artéria braquial direita; dividir o valor da PAS na artéria tibial posterior pelo valor da PAS da artéria braquial direita e considerar o maior valor; 5. Fazer a mesma coisa na perna contralateral; 6. Se menor que 0,9 em qualquer lado, diagnosticamos DAP (56).
- **Síndrome metabólica:** Segundo os critérios da I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica, quando um paciente tem pelo menos 3 das 5 condições a seguir:
 - Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (ou recebendo terapia medicamentosa para hiperglicemia);
 - Pressão arterial ≥ 130 ou ≥ 85 mmHg (ou recebendo terapia medicamentosa para hipertensão);
 - Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL (ou recebendo terapia medicamentosa para hipertrigliceridemia);

- HDL-C <40 mg/dL em homens ou <50 mg/dL em mulheres;
- Circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens ou ≥ 88 cm em mulheres.

Disponível em:

<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/sindromemetabolica.pdf>

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Cardiovascular diseases. [citado 18 jul. 2019]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases(cvds))
2. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organisation*. 1976;54(4):541–53.
3. Minelli C, Fen LF, Minelli DPC. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke*. 2007;38(11):2906-11.
4. Cabral NL, Nagel V, Conforto AB, Amaral CH, Venancio VG, Safanelli J, et al. Five-year survival, disability, and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country: A population-based study in Joinville, Brazil. *Int J Stroke*. 2018;13(7):725-33.
5. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(1):14-20.
6. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
7. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97.
8. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66.

9. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The lancet*. 2014;13(4):429–38.
10. Lange MC, Cabral NL, Moro CH, Longo AL, Goncalves AR, Zetola VF, et al. Incidence and mortality of ischemic stroke subtypes in Joinville, Brazil: a population-based study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(8):648-54.
11. Thorngren M, Westling B, Norrving B. Outcome After Stroke in Patients Discharged to Independent Living. *Stroke*. 1990;21(2):236-40.
12. Sacoo RL, Hauser WA, Mohr JP. Hospitalized Stroke in Blacks and Hispanics in Northern Manhattan. *Stroke*. 1991;22(12):1491-6.
13. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke*. 2003;34(8):1842-6.
14. Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG. Predicting Survival for 1 Year Among Different Subtypes of Stroke. *Stroke*. 1994;25(10):1935–44.
15. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Lai N, Hankey GJ, Burvill PW, Anderson CS. Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in perth, Western Australia. *Stroke*. 1999;30(10):2105-11.
16. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke*. 1998;29(2):447-53.
17. Touzé E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and

ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2005;36(12):2748-55.

18. Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S, et al. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(8):2295-302.

19. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Elkind MSV. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;66(5):641–6.

20. Mostaza JM, Martin-Jadraque R, Vicente I, San Martin MA, Lahoz C. Patients at high risk of cerebrovascular disease: the REACH study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1:77-81.

21. Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard JM, Feldman L, et al. Coronary artery disease and risk of major vascular events after cerebral infarction. *Stroke*. 2013;44(6):1505-11.

22. Gunnoo T, Hasan N, Khan MS, Slark J, Bentley P, Sharma P. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009535.

23. Aichner FT, Topakian R, Alberts MJ, Bhatt DL, Haring HP, Hill MD, et al. High cardiovascular event rates in patients with asymptomatic carotid stenosis: the REACH Registry. *Eur J Neurol*. 2009;16(8):902-8.

24. Busch MA, Lutz K, Röhl JE, Neuner B, Masuhr F. Low ankle-brachial index predicts cardiovascular risk after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2009;40(12):3700-5.

25. Venketasubramanian N, Rother J, Bhatt DL, Pasquet B, Mas JL, Alberts MJ, et al. Two-year vascular event rates in patients with symptomatic

- cerebrovascular disease: the REACH registry. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(3):254-60.
26. Sander D, Carolei A, Diehm C, Hennerici MG, Rothwell PM. Challenges to the management of high-risk stroke patients with multiple-site occlusive vascular disease. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(4):315-21.
27. Lackland DT, Elkind MSV, D'Agostino Sr. R, Dhamoon MS, Goff Jr. DC, Higashida RT, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(7):1998-2027.
28. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostinho Sr R, Ohman EM, Röther J, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197-206.
29. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA.* 2006;295(2):180-9.
30. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318-26.
31. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Ducrocq G, Juliard JM, Feldman L, et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction. *Stroke.* 2011;42(1):22-9.
32. Tagawa M, Takeuchi S, Nakamura Y, Saeki M, Taniguchi Y, Ohno T, et al. Asymptomatic Coronary Artery Disease in Japanese Patients With the Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):612-8.

33. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34(9):2310-22.
34. Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, Steg PG, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2007;38(4):1203-10.
35. Calvet D, Touze E, Varenne O, Sablayrolles JL, Weber S, Mas JL. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study. *Circulation*. 2010;121(14):1623-9.
36. Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, Schwaiger M, Gross MD. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke*. 1997;28(5):941–5.
37. Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, Nishigaki K, Minatoguchi S, et al. Silent coronary artery disease in Japanese patients undergoing carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1163-8.
38. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):779-83.
39. Kim JG, Lee SJ, Choi H, Choi YJ, Lee BH. Silent Coronary Artery Disease in Symptomatic Candidates for Carotid Revascularization Intervention. *Eur Neurol*. 2016;76(1-2):69-74.

40. Hofmann R, Kypta A, Steinwender C, Kerschner K, Grund M, Leisch F. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease. *Heart*. 2005;91(11):1438-41.
41. Sulzenko J, Paluszek P, Machnik R, Widimsky P, Jarkovsky J, Pieniazek P. Prevalence and predictors of coronary artery disease in patients undergoing carotid artery stenting. *Coron Artery Dis*. 2019;30(3):204-10.
42. Macko RF, Katzel LI, Yataco A, Tretter LD, deSouza CA, DEngel DR, et al. Low-velocity graded treadmill stress testing in hemiparetic stroke patients. *Stroke*. 1997;28(5):988–92.
43. Hoshino A, Nakamura T, Enomoto S, Kawahito H, Kurata H, Nakahara Y, et al. Prevalence of Coronary Artery Disease in Japanese Patients With Cerebral Infarction Impact of Metabolic Syndrome and Intracranial Large Artery Atherosclerosis. *Circulation Journal*. 2008;72(3):404–8.
44. Di Pasquale G, Andreoli A, Carini G, Dondi M, Urbinati S, Ruffini M, Pinelli G. Noninvasive Screening for Silent Ischemic Heart Disease in Patients with Cerebral Ischemia: Use of Dipyridamole-Thallium Myocardial Imaging. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:31–7.
45. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, Ruffini M, Lanzino G, Pinelli G. Frequency and Prognostic Significance of Silent Coronary Artery Disease in Patients with Cerebral Ischemia Undergoing Carotid Endarterectomy. *The American Journal Of Cardiology*. 1992;69(14):1166-70.
46. Arenillas JF, Candell-Riera J, Romero-Farina G, Molina CA, Chacon P, Aguade-Bruix S, et al. Silent myocardial ischemia in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: associated factors. *Stroke*. 2005;36(6):1201-6.

47. Nighoghossian N, Cakmak S, Derex L, Barthelet M, Thibault H, Finet G, et al. Silent coronaropathy: usefulness of dobutamine stress echocardiography in ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2006;56(4):211-6.
48. Arauz A, Calleja J, Vallejo E, Quintero L. Prevalence of silent myocardial ischemia in single and multiple lacunar infarcts and large vessel disease stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(8):658-61.
49. Yoo J, Yang JH, Choi BW, Kim YD, Nam HS, Choi HY, et al. The frequency and risk of preclinical coronary artery disease detected using multichannel cardiac computed tomography in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(3):286-94.
50. Gill EA, Blaha MJ, Guyton JR. JCL roundtable: Coronary artery calcium scoring and other vascular imaging for risk assessment. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):4-14.
51. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
52. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):139-47.
53. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte Jr. M, Detrano R. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
54. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner S. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1285-92.

55. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(13):1336-45.
56. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-26.
57. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453-60.
58. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
59. Sara L, Szarft G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014;103(6):1-86.
60. Goff Jr. DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular

risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129: S49-73.

61. D'Agostino Sr. RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.

62. Cesena FHY, Laurinavicius AG, Valente VA, Conceicao RD, Santos RD, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk Stratification and Statin Eligibility Based on the Brazilian vs. North American Guidelines on Blood Cholesterol Management. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(6):508-17.

63. Cesena FHY, Laurinavicius AG, Valente VA, Conceicao RD, Santos RD, Bittencourt MS. The Expected Cardiovascular Benefit of Plasma Cholesterol Lowering with or Without LDL-C Targets in Healthy Individuals at Higher Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(6):518-25.

64. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563-e95.

65. Beigneux Y, Sablayrolles JL, Varenne O, Mas JL, Calvet D. Coronary Artery Calcium Score Improves the Prediction of Occult Coronary Artery Stenosis in Ischemic Stroke Patients. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).

66. Iwasaki K, Haraoka K, Hamaguchi T, Imamura T, Kawada S, Ohno M, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in ischemic stroke patients. *J Cardiol*. 2015;65(1):71-5.

67. Maio MC, Monteiro S, Chor D, Faerstein E, Lopes CS. Cor/raça no Estudo Pró-Saúde: resultados comparativos de dois métodos de autoclassificação no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(1):171-80.
68. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e686-e725.
69. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3956-64.
70. Henein M, Granasen G, Wiklund U, Schmermund A, Guerzi A, Erbel R, et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol*. 2015;184:581-6.
71. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *The new england journal of medicine*. 2011;365:993-1003.
72. Brott T, Adams Jr. HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.
73. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):119-22.

74. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective Assessment of Initial Stroke Severity With the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 2000; 31(4):858-62.
75. Quinn TJ, Dawson J, Walters M. Dr John Rankin; His Life, Legacy and the 50th Anniversary of the Rankin Stroke Scale. *Scottish Medical J*. 2008;53(1):44-7.
76. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation*. 2003;107(6):917-22.
77. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):378-402.
78. Plichart M, Barberger-Gateau P, Tzourio C, Amouyel P, Peres K, Ritchie K, et al. Disability and incident coronary heart disease in older community-dwelling adults: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):636-42.
79. Ervasti J, Virtanen M, Lallukka T, Friberg E, Mittendorfer-Rutz E, Lundstrom E, et al. Permanent work disability before and after ischaemic heart disease or stroke event: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017910.

80. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
81. Ferrari F, Stein R, Motta MT, Moriguchi EH. PCSK9 Inhibitors: Clinical Relevance, Molecular Mechanisms, and Safety in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):453-60.
82. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2):1-76.
83. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
84. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68-75.
85. Machal J, Pavkova-Goldbergova M, Hlinomaz O, Groch L, Vasku A. Patients with chronic three-vessel disease in a 15-year follow-up study: genetic and non-genetic predictors of survival. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28):e278.
86. Suarez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med*. 2010;15(4):259-65.
87. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial - Surgical Results in 1415 Patients. *Stroke*. 1999;30(9):1751-8.

Apêndice

Apêndice A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DA EMENDA		
Título da Pesquisa: Aterosclerose coronária subclínica em indivíduos com acidente vascular cerebral isquêmico por aterotrombose cervicocefálica e em indivíduos sem doença cerebrovascular		
Pesquisador: Adriana Bastos Conforto		
Área Temática:		
Versão: 3		
CAAE: 32281814.6.0000.0068		
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P		
Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 1.904.082		
Apresentação do Projeto:		
Emenda do projeto apresentada de modo conciso e claro, propondo alteração de um critério de inclusão devido a dificuldade de seleção de pacientes para o projeto. A modificação foi efetuada no critério de inclusão no grupo aterosclerose intracraniana. Anteriormente o critério de inclusão exigia a presença de estenose $\geq$ 50% por aterosclerose em artéria intracraniana responsável parcial ou totalmente pela irrigação do território do infarto, diagnosticada dentro de 6 meses após o AVCI por métodos de imagem. A modificação retira a necessidade de estenose arterial por aterosclerose neste território arterial intracraniano.		
Objetivo da Pesquisa:		
Avaliar a relação entre aterosclerose intracraniana sintomática e a aterosclerose coronária subclínica.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
A modificação proposta não acarreta alteração na relação risco-benefício do estudo.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
Estudo de interesse para a comunidade científica local, nacional e internacional, haja visto a importância de estudos de investigação da Coronariopatia (aterosclerose coronária subclínica) e de		
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar		
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010		
UF: SP Município: SÃO PAULO		
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br		

Página 01 de 03

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 1.904.082

sua relação com a Doença Cerebrovascular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há necessidade de alteração, pois os exames de imagem serão realizados para aferir o diagnóstico de aterosclerose do leito arterial intracraniano (com ou sem estenose significativa).

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_750935_E2.pdf	06/01/2017 13:11:16		Aceito
Outros	emenda_19122016.doc	06/01/2017 12:58:44	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Outros	emenda_211216.pdf	04/01/2017 16:41:02	Adriana Bastos Conforto	Aceito
Outros	carta2 (1).doc	05/06/2015 14:11:23		Aceito
Outros	fdelegation.pdf	05/06/2015 14:10:40		Aceito
Outros	relatorio_semestral_parecer 05062015.doc	05/06/2015 14:08:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE 050615.doc	05/06/2015 14:08:23		Aceito
Envio de Relatório Parcial	Novo Documento 40.pdf	24/04/2015 12:57:14		Aceito
Envio de Relatório Parcial	TCLE 16042015.doc	24/04/2015 12:47:31		Aceito
Envio de Relatório Parcial	relatorio_semestral_parecer 13042015.doc	24/04/2015 12:47:23		Aceito
Outros	Anexo_2_pdf.pdf	10/06/2014 20:30:24		Aceito
Outros	Orcam_anexos.docx	04/06/2014 09:22:33		Aceito
Projeto Detalhado	projeto_plataforma_0406.doc	04/06/2014		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 1.904.082

/ Brochura Investigador	projeto_plataforma_0406.doc	09:21:27		Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	04/06/2014 09:14:03		Acelto
Outros	aprovRadiol.pdf	21/05/2014 14:33:12		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br