Herbert Halley Gomes de Castro

O Valor prognóstico das multimorbidades com foco no Índice de Comorbidades de Charlson no acidente vascular cerebral isquêmico: Análise de sobrevivência em até nove anos de seguimento no Estudo Mortalidade e Morbidade do AVC (Estudo EMMA)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de Concentração: Educação e Saúde
Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Herbert Halley Gomes de

O valor prognóstico das multimorbidades com foco no Índice de Comorbidades de Charlson no acidente vascular cerebral isquêmico : análise de sobrevivência em até nove anos de seguimento no Estudo Mortalidade e Morbidade do AVC (Estudo EMMA) / Herbert Halley Gomes de Castro. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.

Orientadora: Alessandra Carvalho Goulart.

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral 2.Mortalidade 3.Prognóstico
4.Sobrevivência 5.Estudos de coortes 6.Epidemiologia

USP/FM/DBD-467/16

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais,
Maria Lúcia e
Antonio José e
minha irmã Gigliolla Castro**

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus por me guiar e dar forças nas horas mais difíceis.

A minha orientadora **Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart**, por me aceitar em ser seu aluno, pela paciência e ensinamentos na área de pesquisa, profissional e conselhos.

Ao **Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo**, pela oportunidade, ensinamentos em epidemiologia e análise de trabalhos científicos.

Ao **Prof. Dr. Itamar Santos**, pelos ensinamentos em bioestatística.

A **Roberta Ferreira de Mello** e **Angelita Gomes de Souza** pois foram muito prestativas, amigas e contribuíram na minha trajetória.

A banca examinadora da minha qualificação, professores doutores **Airlane Alencar**, **Itamar Santos** e **Paulo Lotufo**, pelas contribuições, sugestões e melhoria para essa dissertação.

A **Susy**, **Silézia**, **Karla**, **Edgei**, **Renata** e **William** pela contribuição na coleta de dados e seguimento dessa pesquisa.

Aos parceiros e amigos da pós-graduação **Carlos Treff Jr**, **Cheng Suh**, **Ludmila Naud** e **Prof. Dr. Andrew Kemp** pela troca de experiências, conhecimentos pessoais e profissionais.

Aos familiares **Sadi Castro**, **Samir Castro** e **Saulo Castro**, **Maria Castro**, **Socorro Castro**, **Nazza Castro**, **Rogério Pimentel**, **Danielle Argolo** e **Claudia Silva** pelo apoio e força.

As famílias **Hirota**, **Taguchi** e **Moraes** pelo apoio.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), financiadora desse estudo e da minha bolsa de mestrado, sem qual não seria possível a realização deste estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de “International Committee of Medical Journals Editors” (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão 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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo *com* “List of Journals Indexed in Index Medicus”.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Identificação do problema	3
1.2 Panorama do AVC no mundo e no Brasil	5
1.3 Fatores de risco cerebrovasculares e comorbidades vs. mortalidade nos pacientes pós-AVC.....	8
1.4 Índice de Comorbidades de Charlson e AVC	13
2. OBJETIVOS	19
3. MÉTODOS	23
3.1 População e desenho do estudo	25
3.2 Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral – EMMA...	26
3.3 Coleta de dados no subestudo do ICC na coorte EMMA	28
3.4 Definição do Acidente Vascular Cerebral	29
3.5 Definição do Índice de Comorbidades de Charlson (ICC)	30
3.6. Definição das comorbidades na coorte EMMA	31

3.7 Ética	38
3.8 Análise Estatística	38
4. RESULTADOS	39
4.1 Casuística	41
4.2 Características sociodemográficas e clínicas	43
4.3 Mortalidade por todas as causas dos participantes no subestudo EMMA.....	50
4.3.1 Mortalidade por todas as causas relacionada aos fatores de risco cerebrovasculares.....	54
4.3.2 Mortalidade por todas as causas relacionada às comorbidades crônicas incluídas no Índice de Comorbidades de Charlson.....	58
4.3.3 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson.....	62
4.3.4 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson com fibrilação atrial no escore.....	65
4.3.5 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson com AVC prévio no escore.....	69
4.3.6 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson com AVC prévio e fibrilação atrial no escore.....	73
5. DISCUSSÃO	77
5.1 Principais achados do estudo.....	79
5.2. Perfil de multimorbidades associadas ao AVC.....	80
5.3 Mortalidade por todas as causas de acordo com os fatores de risco cerebrovasculares.....	82

5.4 Mortalidade por todas as causas de acordo com o perfil de multimorbidades com foco no Índice de Comorbidades de Charlson.....	89
5.5 Forças do estudo.....	96
5.6 Limitações do estudo.....	97
6. CONCLUSÃO.....	99
7. PERSPECTIVAS.....	103
8. ANEXOS.....	107
ANEXO 1.....	109
ANEXO 2.....	113
ANEXO 3.....	115
ANEXO 4.....	119
ANEXO 5.....	121
9. REFERÊNCIAS.....	123
APÊNDICES.....	139

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACG – Grupos Clínicos Ajustados – “Adjusted Clinical Groups”

AIT – Ataque Isquêmico Transitório

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCh – Acidente Vascular Cerebral hemorrágico

AVCi – Acidente Vascular Cerebral isquêmico

CEP HU-USP – Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital

Universitário da Universidade de São Paulo

IC – Intervalo de confiança

CID-9 - Classificação Internacional de Doenças 9ª revisão

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças 10ª revisão

CO₂ - Dióxido de carbono

DAP – Doença Arterial Periférica

DCG – Grupos de Custos Diagnósticos – “*Diagnostic Cost Group*”

DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis

DCV – Doença cardiovascular

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRC – Doença Renal Crônica

DM – Diabetes mellitus

ECG - Eletrocardiograma

EMMA - Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral

FA – Fibrilação atrial

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

HbA1C - Hemoglobina Glicada

HR - Hazard Ratio

HSA - Hemorragia Subaracnóide Aguda

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HU-USP – Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

IC – Insuficiência Cardíaca

ICC – Índice de Comorbidades de Charlson

ICO – Insuficiência Coronariana

IQR – Intervalo Interquartil

IRC – Insuficiência Renal Crônica

IRC D – Insuficiência Renal Crônica Dialítica

IRC ND – Insuficiência Renal Crônica Não Dialítica

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MIF – Medida de Independência Funcional

MRR – Razão da taxa de mortalidade

mRS – Escala de Rankin modificada

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Odds Ratio – Razão de Chances

RC – Razão de Chances

RR – Razão de Riscos

RRR – Razão do Risco Relativo

SAME - Serviço de Atendimento Médico e Estatística

SCA – Síndrome Coronariana Aguda

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TC – Tomografia Computadorizada

vs. – versus

%	Porcentagem
<	Menor que
≤	Menor ou igual a que
>	Maior que
≥	Maior igual a que
>	Maior que
±	Desvio padrão

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição do Índice de Comorbidades de Charlson original com as 19 principais condições clínica.....	14
---	----

Quadro 2. Descrição do Índice de Comorbidades de Charlson adaptado por Goldstein et al. (2004) com as 17 principais condições clínicas	15
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Casuística dos 959 pacientes (≥ 35 anos) incluídos no subestudo sobre o valor prognóstico das multimorbidades na coorte EMMA no período de abril de 2006 a setembro de 2014.....	42
Figura 2. Distribuição do escore do Índice de Comorbidades de Charlson proposto por Goldstein et al. na amostra de 959 participantes com AVCi da coorte EMMA, 2006-2014.....	48
Figura 3. Avaliação do grau de incapacidade funcional baseada na escala de Rankin-modificada no 28º dia e 180º dia após o evento índice na amostra de 959 participantes com AVCi da coorte EMMA de acordo com o sexo, 2006-2014.....	49
Figura 4. Avaliação do grau de incapacidade funcional baseada na escala de Rankin-modificada no 28º dia e 180º dia após o evento índice na amostra de 959 participantes com AVCi da coorte EMMA de acordo com a presença de AVC prévio a admissão no estudo, 2006-2014.....	49
Figura 5. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com o sexo, 2006-2014.....	51
Figura 6. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a presença de AVC prévio ao evento índice, 2006-2014.....	52
Figura 7. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo a presença de FA prévia ao evento índice, 2006-2014.....	53

Figura 8. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson-modificado por Goldstein, 2006-2014..... 63

Figura 9. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson-modificado por Goldstein acrescido pela presença de FA prévia, 2006-2014..... 67

Figura 10. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson-modificado por Goldstein acrescido pela presença de AVC prévio, 2006-2014..... 71

Figura 11. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson-modificado por Goldstein acrescido pela presença de AVC e FA prévios, 2006-2014..... 74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características de base dos 959 participantes com AVCi do subestudo para avaliação do valor prognóstico das multimorbidades na coorte EMMA, 2006-2014.....	45
Tabela 2. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a presença de fatores de risco cerebrovasculares prévios ao evento índice em 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014.....	56
Tabela 3. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a presença de outras comorbidades clínicas prévias ao evento índice nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014.....	60
Tabela 4. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014.....	64
Tabela 5. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson acrescido da fibrilação atrial no escore nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014.....	68
Tabela 6. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson acrescido da condição AVC prévio no escore nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014.....	72
Tabela 7. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson acrescido da fibrilação atrial e AVC prévio no escore nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014.....	75

RESUMO

Castro HHG. *O Valor prognóstico das multimorbidades com foco no Índice de Comorbidades de Charlson no acidente vascular cerebral isquêmico: Análise de sobrevivência em até nove anos de seguimento no Estudo Mortalidade e Morbidade do AVC (Estudo EMMA)* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: Apesar da alta frequência dos fatores de risco cerebrovasculares (FRCV) e comorbidades pré-acidente vascular cerebral (AVC) e sua influência na mortalidade pós-AVC, a avaliação individualizada desses fatores nem sempre identifica pacientes com pior prognóstico. Portanto, decidimos avaliar o perfil de multimorbidades, com foco no Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) modificado por Goldstein, que é um escore que avalia a carga de comorbidades e sua relação com risco de morte em estudos longitudinais, na sobrevivência em curto e longo prazo dentre participantes com AVC isquêmico (AVCi) da coorte EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral). **Métodos:** Foram incluídos 959 indivíduos (idade mediana 70 anos) com dados validados sobre o diagnóstico de AVC isquêmico (AVCi), principais FRCV tais como fibrilação atrial (FA), recorrência de AVC e comorbidades clínicas pré-evento índice. Foi calculado o ICC modificado por Goldstein, o qual inclui 17 condições clínicas com pontuações que variam de um a seis (0-31 pontos). O status vital foi atualizado periodicamente até nove anos a partir da admissão hospitalar (2006-2014). Estatística: Foram realizadas análises de sobrevivência usando as curvas de Kaplan-Meier e modelos de regressão logística de Cox [razão de risco (RR) cumulativa com intervalos de confiança de 95% (IC 95%)] para morte por todas as causas em 180 dias e trienalmente até o período de nove anos. As análises de mortalidade foram realizadas pelos principais

FRCV, comorbidades e ICC categorizado de acordo com peso adicionado às comorbidades (Grupo de referência: zero, moderado: um, grave: dois e muito grave: $\geq$ três pontos). **Resultados:** Em 959 casos de IS, a sobrevida foi de 47% (508 óbitos / 959). Os principais CVRF e comorbidades com os maiores riscos de mortalidade por todas as causas até 9 anos foram: hipertensão arterial (HR, 2,98; IC 95%: 1,33-6,72), diabetes lesão renal (HR, 1,81; 95% CI, 1,38-2,37), AVC recorrente (HR, 1,70; IC 95%: 1,35-2,16) (HR, 1,51; IC 95%: 1,17-1,97), doença cardíaca coronariana (DAC) (HR, 1,56; IC 95%: 1,21-2,01), demência (HR, 2,28; IC 95%: 1,41 -3,71), doença renal crônica (DRC) (HR, 2,30, IC 95%, 1,80-2,94) e câncer metastático (HR, 5,03; IC95%: 1,58-16,06). A pior sobrevida (577, IC95%, 381-773 dias) e o maior risco de morte após AVC foram observados no grupo de ICC Muito grave (HR, 3,18; IC95%, 2,16-4,69) até 9 anos. A inclusão de FA e AVC prévios no ICC aumentou levemente o risco de morte para ICC Muito grave (FC, 3,27; IC95%, 2,07-5,18). **Conclusão:** HAS, FA, diabetes e AVC, assim como DAC, demência, DRC prévios ao evento índice e câncer metastático em atividade, foram preditores independentes de morte em curto e longo prazo em pacientes com AVCi. Além disso, uma alta carga de comorbidades representou um risco de morrer de dois a três vezes em comparação àqueles com AVCi sem comorbidades em até nove anos.

Descritores: Acidente vascular cerebral, Mortalidade, Prognóstico, Sobrevida, Estudos de coorte, Epidemiologia.

ABSTRACT

Castro HHG. *The prognostic value of multimorbidities focusing on Charlson Index Comorbidity on ischemic stroke survival: 9-year evaluation in the Study of Stroke Mortality and Morbidity (EMMA study)*. [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Background: Despite the high frequency of cerebrovascular risk factors (CVRF) and clinical comorbidities pre-stroke event and their influence on posts-stroke mortality, the individualized evaluation of these factors not always identify patients with poor prognosis. Thus, we decided to evaluate multimorbidity profile, focusing on Charlson Comorbidity Index (CCI) modified by Goldstein for stroke patients, which is a score that evaluates the burden of comorbidities and its relation with mortality in longitudinal studies, in short and long-term survival in the EMMA Study (Study of Stroke Mortality and Morbidity). **Methods:** We included 959 individuals (median age 70y-old) with validated data on the diagnosis of ischemic stroke (IS), main CVRF atrial fibrillation (AF), stroke recurrence and clinical comorbidities pre-event index. It was calculated CCI modified by Goldstein, which includes 17 clinical conditions with scores ranging from one to six (0-31 points). Vital status was periodically updated up to nine years from admission (2006-2014). **Statistics:** Survival analyses were performed by Kaplan-Meier curves and Cox logistic regression models [cumulative hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (95% CI)] for all-cause mortality at 180 days, and every three years up to 9-year follow-up. Mortality analyzes were performed by main CRVF and CCI categorized according to weight added to comorbidities (Reference group: zero, moderate: one, severe: two and very severe: $\geq$ three points). **Results:** In 959 IS cases, survival rate was 47% (508 deaths/ 959). Leading CVRF and comorbidities with the

highest risks of all-cause mortality up to 9 years were: hypertension (HR, 2.98; 95% CI, 1.33-6.72), recurrent stroke (HR, 1.70; 95% CI, 1.35-2.16), diabetes with renal impairment (HR, 1.81; 95% CI, 1.38-2.37), atrial fibrillation (AF) (HR, 1.51; 95% CI, 1.17-1.97), coronary heart disease (CHD) (HR, 1.56; 95% CI, 1.21-2.01), dementia (HR, 2.28; 95% CI, 1.41-3.71), chronic kidney disease (CKD) (HR, 2.30; 95% CI, 1.80-2.94) and metastatic cancer (HR, 5.03; 95% CI, 1.58-16.06). The worst survival (577, 95% CI, 381-773 days) and the highest risk of death after stroke were observed in the very severe CCI group (HR, 3.18; 95% CI, 2.16-4.69) up to 9 years. The inclusion of previous AF and stroke in the CCI slightly increased the risk of death for very severe CCI (HR, 3.27; 95% CI, 2.07-5.18). **Conclusion:** Hypertension, AF, diabetes, stroke, CHD, dementia, CKD all previous to index event and active metastatic cancer were independent predictors of poor short and long-term survival in IS patients. Besides that, a high burden of comorbidities represented a risk of dying two to three times compared those with IS with no comorbidities up to nine years.

Descriptors: Stroke, Mortality, Prognosis, Survival, Cohort, Epidemiology

1. INTRODUÇÃO

1.1 Identificação do problema

A doença cardiovascular (DCV) é responsável pela maior carga de mortalidade mundialmente, particularmente o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda causa de morte, sendo superado somente pela doença isquêmica do coração. Nas duas últimas décadas, o número de pessoas que foram a óbito tendo como causa básica o AVC diminuiu, porém apesar dessa redução, a DCV continua se destacando como importante fator associado ao maior risco de morte em adultos acima de 50 anos mundialmente, inclusive no Brasil (Krishnamurthi et al., 2010; GBD 2015). Assim como é primordial identificar os indivíduos de maior risco para AVC, torna-se de suma importância avaliar aqueles pacientes acometidos pela doença cerebrovascular com multimorbidades, possuem uma maior mortalidade dentre os sobreviventes da fase aguda de um insulto vascular agudo.

Comparativamente a taxa de mortalidade ocasionada pelo AVC com outros países da América Latina, o Brasil é o país que apresenta uma das mais elevadas taxas (Lotufo, 2005; Johnston et al., 2009; Lotufo et al., 2013).

Além da alta mortalidade associada ao próprio AVC, a prevalência de tradicionais fatores de risco cerebrovasculares (FRCV), tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes e tabagismo é extremamente elevada (Kesarwani et al., 2009; Mallmann et al., 2012; Feigen et al., 2016; O'Donnel et al., 2016).

Apesar deste fato, as estatísticas em relação à carga desses FRCV e mortalidade associada são escassas e não são conclusivas em relação à mortalidade (Johnston et al., 2009). Poucos estudos prospectivos relataram o valor prognóstico de comorbidades na sobrevida em longo prazo em pacientes acometidos por AVC (Goulart et al., 2013; Chen et al., 2014; Schmidt et al., 2014). Dentre estes estudos, uma análise prévia do estudo

EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular) identificou uma pior sobrevida dentre aqueles que desenvolveram AVCh (Acidente Vascular Cerebral hemorrágico) em relação aqueles que desenvolveram AVCi (Acidente Vascular Cerebral isquêmico). Além disso, a falta de educação formal e o diabetes foram preditores de mortalidade em até quatro anos particularmente dentre os acometidos por AVCi (Goulart et al., 2013).

Neste contexto, o Índice de Comorbidades de Charlson (ICC), que se constitui como um escore de comorbidades desenvolvido para coortes longitudinais (Charlson et al., 1987) e já replicado em vários estudos, inclusive em indivíduos acometidos por AVC (Goldstein et al., 2004; Fischer et al., 2006; Solberg et al., 2007; Arnold et al., 2008; Bushnell et al., 2008; Bar et al., 2011; Jiménez et al., 2013; Chen et al., 2014; Schmidt et al., 2014; Denti et al., 2015), pode representar uma proposta melhor para a predição de mortalidade em curto e longo prazo, como um poder discriminatório em relação ao valor prognóstico isolado de cada FRCV clássico ou mesmo do grau de incapacidade funcional com preditor de desfechos pós-AVC. O escore original proposto por Charlson et al. (1987) agrupa 19 condições clínicas com um peso específico (1-6 pontos) (Charlson et al., 1987), porém o escore adaptado para indivíduos com AVC, exclui duas condições clínicas e modifica pontuações em relação a doença hepática e renal (Goldstein et al., 2004).

Propomos através de este estudo avaliar, portanto o papel prognóstico das multimorbidades clínicas, com foco no índice de Charlson modificado para pacientes com AVC numa subamostra de participantes do estudo EMMA, acometidos por AVCi, os quais perfazem a maioria dos sobreviventes após a fase aguda.

1.2 Panorama do AVC no mundo e no Brasil

O AVC é uma doença de grande impacto em todo o mundo por ser um forte contribuinte para o risco de morte em indivíduos principalmente após a quinta década de vida, sendo atualmente considerada como segunda causa de óbito após a doença isquêmica (GBD 2015).

Países categorizados como de baixo e médio nível socioeconômico são os mais afetados pela doença cerebrovascular (Johnston et al., 2009; Mukherjee e Patil, 2011). No estudo de Johnston et al. (2009) foram obtidas estimativas em vários países sobre a carga e a mortalidade por AVC a partir do monitoramento de estatísticas vitais. Estas estimativas foram baseadas em dados de 94 países membros da OMS a partir do Projeto Global de Vigilância do AVC da Organização Mundial de Saúde (OMS) [“WHO Global Burden of Disease Project”]. Este estudo constatou que a renda per capita foi forte preditora de mortalidade em países em desenvolvimento (Johnston et al., 2009).

Em uma revisão sistemática que incluiu 56 estudos de base populacional publicados no período de 1970 a 2008, realizados em países de baixa, média e alta renda foi avaliada a incidência de AVC e a letalidade precoce (21- 30 dias). No período de 2000 a 2008 houve uma redução de 42% na incidência de casos de AVC em países de alta renda, enquanto a incidência foi mais que o dobro em países de baixa e média renda. A letalidade por sua vez variou substancialmente entre os países, em países de alta renda, a menor taxa de casos fatais de AVC foi de 8% em Dijon na França no período de 2002 a 2004 e o mais alto em Tartu, Estônia no período de 1970 a 1973 (49,2%) (Feigin et al., 2009).

Segundo dados desta mesma revisão, dentre os países de baixa e média renda, a menor taxa de casos fatais de AVC foi reportada em Matão-Brasil no período de 2005 a

2006 (18,5%) e o mais alto foi relatado em Krasnoyarsk-Rússia entre o período de 1987 e 1988 [37,6%].

Estatísticas atualizadas do “Global Burden of Disease (GBD) 2013 Stroke Panel Experts Group” entre o período 1990-2013, confirmam uma mortalidade significativamente maior em indivíduos com idade entre 20 e 64 anos acometidos por AVC concentrada em países em desenvolvimento quando comparada com países desenvolvidos (Krishnamurthi et al., 2015).

No Brasil, as taxas de mortalidade por AVC são consideradas as mais altas da América Latina (Lotufo, 2005; Johnston et al., 2009; Lotufo et al., 2013). Segundo Lotufo, apesar das altas taxas de mortalidade, doença cerebrovascular é uma condição clínica negligenciada possivelmente por exclusão social em países em desenvolvimento o que pode sugerir um pior cuidado de saúde, incluindo acesso dificultado a serviços de reabilitação e tratamento ocasionando maiores taxas de mortalidade por AVC (Lotufo, 2005).

A partir de dados do Ministério da Saúde referentes à classificação de mortes no Brasil, foi avaliada a tendência de mortalidade por AVC no período de 1979 a 2009, sendo constatado o AVC como a primeira causa de morte em mulheres e a segunda causa de morte entre homens, seguida pela doença coronariana no período. A proporção de indivíduos com menos de 55 anos que morreram de AVC diminuiu de 25% (1979) para 17%, mas para os indivíduos com mais de 75 anos de idade aumentou de 39% (1979) para 53% (2009). Além disso, foi possível verificar que apesar das mudanças temporais a proporção de mortes por doença cerebrovascular foi aproximadamente a mesma para homens (30%) e mulheres (33%) (Lotufo et al., 2013).

Estatísticas nacionais atualizadas no período entre 2000-2011, considerando correção para subnotificações de mortes por causas não definidas, revelaram 384.615 pessoas que evoluíram a óbito devido causas cardiovasculares, correspondendo 31% de todas as mortes. De todas as mortes atribuídas as DCV, as doenças cerebrovasculares corresponderam como segunda causa de morte (31,0%), ficando atrás somente das doenças coronarianas (30,0%) (Ribeiro et al., 2016).

Dados nacionais sobre a mortalidade pós-AVC em curto e em longo prazo foram descritos por estudos realizados principalmente nas regiões Sul e Sudeste (Minelli et al., 2007; Cabral et al., 2009; Goulart et al., 2010, 2012a, 2013; Lotufo et al., 2013). Em Matão, cidade localizada no Estado de São Paulo, foi realizado o primeiro estudo de base populacional que identificou 141 casos de AVC, sendo 81 (57,4%) confirmados como primeiro evento (91,9% de AVCi e 14,7% de AVCh), no período de novembro de 2003 a outubro de 2004. A taxa de letalidade reportada por esse estudo foi de 18,5% em 30 dias e 30,9% em um ano após o evento agudo (Minelli et al., 2007). Em Joinville-SC também foi realizado um estudo de base populacional onde foram rastreados 1.323 casos de doença cerebrovascular, dos quais foram incluídos 759 casos com primeiro episódio de AVC. Destes casos, 610 foram classificados como AVCi, 94 AVCh e 55 hemorragia subaracnóidea (HSA). Semelhante ao estudo de Matão, esta coorte identificou que 57% dos casos de AVC se tratavam como primeiro episódio, porém a taxa de AVCh verificada em Joinville foi bem inferior (9,5%, IC 95%; 7,7-11,6). Em relação à mortalidade, as taxas de letalidade de Joinville foram de 19,1% e 25% após um e seis meses do evento cerebral agudo, que se revelaram semelhantes às reportadas no estudo populacional de Matão descritas acima (Cabral et al., 2009).

Dados prévios da coorte EMMA (Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral), a qual está em andamento no Hospital Universitário da

Universidade de São Paulo (HU-USP) desde 2006 (último participante incluído em 2014), verificou a letalidade em uma subamostra de 430 participantes incluídos no período de 2006 a 2008 e foram reportadas taxas para os casos de AVCi e AVCh respectivamente; em 10 dias 6,0% vs. 19,8%, em 28 dias 10,6% vs. 22,1%; em seis meses 17,6% vs. 29,1% e em um ano 21,0% vs. 31,5% após o evento agudo. O analfabetismo foi preditor independente de mortalidade em seis meses [Razão de Chances (RC) = 4,31; IC 95%, 1,34-13,91] e em um ano pós-AVC (RC, 4,21; IC 95%, 1,45-12,28) em pacientes com AVCi (Goulart et al., 2012b).

Dados de letalidade precoce do estudo EMMA também foram comparados com dados de outras bases hospitalares em duas capitais nordestinas, João Pessoa e Natal. De um total de 962 indivíduos diagnosticados como primeiro episódio de AVC admitidos nos três centros de investigação, 83,6% dos casos foram classificados como AVCi. Confirmou-se neste multicêntrico, uma letalidade precoce maior para os casos de AVCh comparada com indivíduos acometidos por AVCi, tanto em 10 dias (12,3%; IC 95%, 7,2–17,4 vs. 7,0%; IC 95%, 5,3–8,8) como em 28 dias pós o evento agudo (19,8%; IC 95%, 13,6–26,0 vs. 11,1%; IC 95%, 8,9–13,3), sem grandes diferenças entre os centros. (Fernandes et al., 2012b).

1.3 Fatores de risco cerebrovasculares e comorbidades vs. mortalidade nos pacientes pós-AVC

Apesar da importância dos fatores de risco cerebrovasculares clássicos que são altamente prevalentes em pacientes acometidos por AVC dados da literatura sobre a carga de FRCV e outras comorbidades em pacientes pós-AVC em países em desenvolvimento são escassos e derivam em sua maioria de bancos multicêntricos internacionais (O'Donnell et al., 2016; Feigen et al., 2016).

Dados do “National Health and Nutrition Examination Survey” (1999-2004) analisados em 495 sobreviventes de AVC (acima de 20 anos) evidenciaram a hipertensão arterial (HAS), tabagismo, obesidade como os fatores de risco mais frequentes em indivíduos sobreviventes com AVC e quase 80% desses indivíduos ainda apresentavam outras comorbidades tais como diabetes mellitus (DM), insuficiência coronariana (ICO), insuficiência Cardíaca (IC), insuficiência renal crônica (IRC) e doença arterial Periférica (DAP). Este estudo ainda identificou razão de chances (RC) progressivamente maiores, quanto maior o número de comorbidades presentes nesses indivíduos (Kesarwani et al., 2009).

O projeto INTERSTROKE, um estudo de caso-controle multicêntrico internacional, realizado em 32 países na Ásia, América (incluindo dados do Brasil), Europa, Austrália, Oriente Médio África, incluindo uma grande proporção de países de baixo e médio nível socioeconômico, desenhado para estabelecer a associação de fatores de risco tradicionais e emergentes, avaliou dados de uma amostra total de 26.919 (13.447 casos agudos de primeiro evento de AVC [10.388 com AVCi and 3.059 com AVCh] e 13.472 controles) entre o período de abril 2007 a agosto 2015. Foi demonstrado que a combinação de 10 fatores de risco contribuiu para 90,7% do risco atribuível populacional (RAP) de AVC (91,5% AVCi, 87,1% AVCh), e foram consistentes em todas as regiões (variando de 82,7% na África a 97,4% no sudeste da Ásia), sexo (90,6% nos homens e nas mulheres) e faixas etárias (92,2% em doentes com idade $\leq$ 55 anos, 90% em pacientes com idade $>$ 55 anos). A HAS, o consumo excessivo de álcool (mais de 14 e 21 doses/semana para mulher e homem respectivamente), os fatores psicossociais (estresse, eventos de vida e depressão) e as causas cardíacas (infarto do miocárdio, fibrilação atrial, doença valvar) foram os fatores mais impactantes. Foram demonstrados os seguintes riscos (OR) e RAP associados ao AVC neste estudo: História prévia de HAS de 140/90

mmHg ou superior (OR, 2,98; IC 99%, 2,72-3,80; RAP, 47,9%; IC 99%, 45,1-50,6); o consumo de álcool (2,09; 1,64-2,67 para alta ingestão ou pesado episódico vs. nunca ou consumo de álcool no passado; RAP, 5,8%; IC 99%, 3,4-9,7 para o consumo atual de álcool vs. nunca ou consumo de álcool no passado); fatores psicossociais (OR, 2,20; IC 99%, 1,78-2,72; RAP, 17,4%, 13,1-22,6); tabagismo atual (OR, 1,67; IC 99%, 1,49-1,87; RAP, 12,4%; IC 99%, 10,2-14,9); causas cardíacas (OR, 3,17; IC 99%, 2,68-3,75; RAP 9,1%; IC 99%, 8,0-10,2); atividade física regular (OR, 0,60; IC 99%, 0,52-0,70; RAP 35,8%; IC 99%, 27,7-44,7); razão de apolipoproteína (apo) B/ApoA1 (OR, 1,84; IC 99%, 1,65-2,06 para o maior vs. menor tercil; RAP 26,8%; IC 99%, 22,2-31,9 para dois maiores tercils vs. tercil mais baixo); dieta (OR, 0,60; IC 99%, 0,53-0,67 para maior vs. menor tercil de acordo com o índice de Alimentação Saudável Alternativa modificado [mAHEI]; RAP, 23,2%; 99%, 18,2-28,9 para os menores dois tercils vs. tercil mais alto de mAHEI); relação cintura-quadril (OR, 1,44; IC 99%, 1,27-1,64 para maior vs. menor tercil; RAP, 18,6%; IC 99%, 13,3-25,3 para os dois maiores tercils vs. menor) e diabetes mellitus (OR, 1,16; IC 99%, 1,05-1,30; RAP, 3,9%; IC 99%, 1,9-7,6). No geral observou-se variações regionais na magnitude dos riscos (OR) e diferenças na prevalência de fatores de risco entre as regiões estudadas. A HAS foi mais associada com AVCh do que com AVCi, enquanto tabagismo, diabetes, apolipoproteínas e causas cardíacas foram mais associados com AVCi ($p < 0,0001$). Esses dados sugerem a importância do reconhecimento e necessidade do desenvolvimento de programas prevenção com foco global e com alguma especificidade relacionada a cada região (O'Donnel et al., 2016).

O grupo do Global Burden of Disease Study 2013 (GBD 2013), que avaliou dados de 188 países, incluindo o Brasil, estimou uma fração atribuível à população (FAP) de anos de vida ajustados por incapacidade relacionada com o AVC (DALYs) associada a fatores de risco ambientais, ocupacionais, comportamentais, fisiológicos e metabólicos.

No total, 90,5% (IC 95%, 88,5-92,2) da carga do AVC (medida em DALYs) foi atribuída aos fatores de risco modificáveis analisados, incluindo 74,2% (IC 95%, 70,7-76,7) devido a fatores comportamentais (tabagismo, má alimentação, e baixa atividade física). Clusters de fatores metabólicos (PAS elevada, alto IMC, glicemia elevada em jejum, colesterol total elevado, e a taxa de filtração glomerular baixo; 72,4%; IC 95%, 70,2-73,5) e ambientais (poluição do ar e chumbo exposição; 33,4%; IC 95% 32,4-34,3) foram o segundo e terceiro contribuintes para DALYs em AVC, respectivamente. Embora globalmente não houvesse diferenças significativas entre os sexos na proporção da carga de AVC derivadas das análises de cluster risco comportamentais, ambientais e metabólicos, nos países de baixa renda e de renda média, a FAP dos clusters comportamentais nos homens foi maior do que em mulheres. A FAP de todos os fatores de risco aumentou de 1990 a 2013 (exceto para fumante passivo e poluição do ar doméstico de combustíveis sólidos) e variou significativamente entre os países (Feigen et al., 2016).

Finalmente dados de um estudo brasileiro caso-controle realizado com 133 casos de AVCi (primeiro episódio, acima de 45 anos) e 272 controles pontuou nove fatores de risco para AVC dentre eles: fibrilação atrial (RC: 27,3; IC 95%, 7,5-99,9), hipertrofia ventricular (RC, 20,3; IC 95%, 8,8-46,4), história de HAS (RC, 11,2; CI 95%, 5,4-23,3), inatividade física (RC, 6,6; CI 95%, 3,3-13,1), baixos níveis de HDL-cholesterol (RC, 5,0; IC 95%, 2,8-8,9), tabagismo (RC, 2,8; IC 95%, 1,5-5,0), obstrução de carótidas (RC, 2,5; IC 95%, 1,3-4,6), diabetes (2,4; CI 95%, 1,4-4,0) e abuso de álcool (RC, 2,1; IC 95%, 1,1-4,0). A combinação destes fatores colaborou para o risco AVC em 98% (Mallmann et al., 2012).

Em relação à mortalidade e a carga debilitante da doença cerebrovascular há muita variação entre as diversas populações, e os países em desenvolvimento com baixo nível socioeconômico são também os mais afetados (Johnston et al., 2009).

Segundo estatísticas vitais populacionais baseadas no “WHO Global Burden of Disease” foi verificado uma diferença de 10 vezes nas taxas de mortalidade por AVC e dias perdidos por incapacidade ajustados por anos de vida (Johnston et al., 2009) entre os países mais e menos afetados. Além disso, as maiores taxas de mortalidade e de DALYs por AVC ocorreram no Leste Europeu, Norte da Ásia, África central e Pacífico Sul. (Johnston et al., 2009)

O estudo PURE [“Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study”] voltado para abordagem da causalidade e desenvolvimento de determinantes subjacentes à doença cardiovascular estimou eventos cardiovasculares e riscos associados numa base de dados de 156.424 pessoas em 628 comunidades de 17 países de alta, média e baixa renda. Segundo este estudo, as taxas de eventos cardiovasculares maiores (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca) foram menores nos países de alta renda e maiores em países de média e baixa renda. Uma explicação para as menores taxas de eventos cardiovasculares apresentadas em países de alta renda seria um melhor acesso aos serviços de saúde, incluindo medicamentos e a realização de procedimentos de alta complexidade tais como revascularização miocárdica (Yusuf et al., 2014).

Poucos estudos prévios, entretanto, consideram o valor prognóstico de comorbidades na sobrevida após um ano em pacientes acometidos por AVC (Goulart et al., 2013; Chen et al., 2014; Schmidt et al., 2014). Dentre esses estudos prévios, um foi realizado em países em desenvolvimento (Goulart et al., 2013) e se refere aos dados previamente avaliados na coorte EMMA em uma subamostra de 665 participantes que

apresentaram primeiro evento de AVCi e AVCh. Foi evidenciado nesta subamostra EMMA que indivíduos acometidos por AVCh apresentaram menor taxa de sobrevivência em comparação aos casos de AVCi em até quatro anos de seguimento (44% vs. 52%, $p=0,04$). A falta de educação formal [Razão de Risco (RR), 2,00; IC 95%, 1,28-3,10] e o diabetes (RR, 1,45; IC 95%, 1,07-1,97) foram identificados como os principais fatores preditores de mau prognóstico em longo prazo (até quatro anos após o evento agudo) para aqueles que desenvolveram AVCi (Goulart et al., 2013).

1.4 Índice de Comorbidades de Charlson e AVC

O Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) foi desenvolvido por Charlson et al. (1987) empiricamente o intuito de prever a mortalidade em um ano em uma coorte com 604 pacientes admitidos durante um mês num Hospital de Nova Iorque em 1984. Posteriormente o mesmo foi testado em relação a sua habilidade em prever o risco de morte devido às comorbidades em um estudo de coorte no Hospital de *Yale New Haven* nos Estados Unidos em 685 mulheres com diagnóstico primário de câncer de mama (1962-1969). Sua performance foi comparada ao método de classificação de comorbidades desenvolvido por Kaplan e Feinstein (Kaplan et al., 1974).

Foi observado nesta coorte de mulheres que risco de morte variou em função da gravidade de cada comorbidade, ou seja, quanto maior o risco de morrer em um ano, maior foi o peso atribuído, dessa forma foram gerados escores de 1 a 6 com 19 principais condições clínicas avaliadas nesse estudo, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Pesos do Índice de Comorbidades de Charlson original.

Risco relativo de morte 1 ano	Peso atribuído	Condições clínicas
1,4	1	Infarto Agudo do Miocárdio
1,3		Insuficiência Cardíaca Congestiva
1,3		Doença Vascular Periférica
1,4		Doença Cerebrovascular
1,4		Demência
1,3		Doença Pulmonar Crônica (leve)
1,4		Doença Pulmonar Crônica (moderada ou grave)
1,4		Doença do Tecido Conjuntivo
1,4		Úlcera péptica
1,4		Doença Leve do Fígado
1,4		Diabetes
1,9	2	Hemiplegia ou Paraplegia
1,5		Doença renal moderada ou grave
1,9		Diabetes com lesão no órgão alvo
2,1		Tumor
2,2		Leucemia
2,4		Linfoma
2,9	3	Moderada ou grave doença do fígado
7,4	6	Tumor com metástase
6,3		SIDA

FONTE: Charlson et al, 1987. Os riscos relativos foram ajustados pelas comorbidades pré-existentes associadas, gravidade da doença e razão da admissão hospitalar.

Vale ressaltar que apesar desse índice de comorbidades ter sido usado como um indicador de prognóstico tendo como base uma coorte específica o ICC não é exclusivo apenas para mulheres com câncer de mama, estudos subsequentes também utilizaram esse escore em indivíduos acometidos por AVC (Goldstein et al., 2004; Fischer et al., 2006; Bushnell et al., 2008; Berlowitz et al., 2008; Bar et al., 2011; Jiménez et al., 2013; Chen et al., 2014; Schmidt et al., 2014; Denti, et al., 2015).

Posteriormente, Goldstein et al. (2004) desenvolveram uma versão modificada do ICC com pesos similares em uma subamostra de 960 pacientes acometidos por AVCi. Goldstein et al. (2004) realizaram a adaptação de acordo com os códigos propostos da Classificação Internacional de Doenças 9ª revisão (CID-9) agrupando 17 condições clínicas ao invés de 19 como proposto por Charlson et al. (1987) as principais modificações em relação ao ICC original foram:

1. O ICC original inclui doença cerebrovascular (peso 1) e hemiplegia (peso 2) devido essas condições estarem associadas ao AVC, elas não foram consideradas no índice modificado por Goldstein.
2. O ICC original separa doenças do fígado segundo a gravidade em leve e moderada/grave, porém a gravidade dessa doença não se deriva nos códigos da CID-9, portanto as mesmas foram categorizadas unicamente como doença do fígado leve (peso 1).
3. Da mesma forma todos os códigos de doença renal foram categorizados em doença moderada ou grave (peso 2).

O ICC adaptado e modificado por Goldstein et al. (2004) pode ser visualizado no Quadro 2.

Quadro 2. Índice de Comorbidades de Charlson modificado e adaptado para o Acidente Vascular Cerebral.

Pesos	Condições clínicas
1	Infarto Agudo do Miocárdio
	Insuficiência Cardíaca Congestiva
	Doença Vascular Periférica
	Demência
	Doença Pulmonar Crônica
	Doença do Tecido Conjuntivo
	Úlcera
	Doença do Fígado leve
	Diabetes sem complicações
	Diabetes com lesão no órgão alvo
2	Doença renal moderada ou grave
	Tumor sem metástase
	Leucemia
	Linfoma, mieloma múltiplo
6	Tumor com metástase
	AIDS

FONTE: Goldstein et al., 2004.

Apesar do ICC ter sido primeiramente adaptado por Goldstein et al. (2004) como preditor de mortalidade em indivíduos acometidos por AVCi, esse escore também foi empregado para avaliar o prognóstico de incapacidade funcional pós-AVC, incluindo

amostras com AVCh em outros estudos longitudinais (Fischer et al., 2006; Bushnell et al., 2008; Jiménez Caballero et al., 2013).

Num estudo suíço de base hospitalar, no qual foram observadas 266 pessoas acometidas por AVC em um período de quatro meses (Fischer et al., 2006), as comorbidades pré-existentes foram avaliadas conforme o ICC original (Charlson et al., 1987). Em relação à funcionalidade foi utilizada a escala de Rankin modificada (mRS), categorizada em escore ≤ 2 (desfecho favorável), ≥ 2 (desfecho desfavorável) e 6 para morte. Foi observado um desfecho desfavorável em relação à funcionalidade, sendo observada uma associação positiva com a soma de comorbidades do ICC ($P < 0,001$), doença coronariana ($P = 0,002$), demência ($P = 0,009$) e diabetes ($P = 0,005$) nas análises univariadas. Nas análises multivariadas apenas dois itens do ICC [doença coronariana ($P = 0,012$) e diabetes ($P = 0,031$)] foram preditores de desfechos desfavoráveis em relação à funcionalidade (Fischer et al., 2006).

Outro estudo longitudinal utilizando a mesma ferramenta de avaliação de incapacidade, a mRS, foi realizado na cidade de Durham nos Estados Unidos em 133 mulheres diagnosticadas com AVCi no período de 90 dias. Os pesquisadores tiveram como objetivo identificar se a carga de pesos do ICC ou se cada comorbidade prévia específica (ICO, DM e FA) estava associada com o pior prognóstico de incapacidade. As condições clínicas específicas DM ($P = 0,001$), ICO ($P = 0,001$), FA ($P = 0,003$) e o escore do ICC ($P = 0,006$) tiveram forte associação com maior escore da mRS, ou seja, pior prognóstico de incapacidade (Bushnell et al., 2008).

Um estudo americano de base hospitalar avaliou durante o período de um ano, 243 pacientes admitidos por AVCh. Houve grande associação entre escore do ICC com desfechos desfavoráveis, pacientes com escore do ICC ≥ 3 apresentaram 3,5 vezes chances de ter 1 ponto de aumento na mRS (pior incapacidade) em 12 meses em

comparação com pacientes que não tinham nenhuma comorbidade ($P = 0,001$). Além disso, foi demonstrado neste estudo que o $ICC \geq 3$ aumentou em 8,8 (IC 95%, 1,3-60,1, $P = 0,03$) vezes a chance de morrer em 30 dias comparativamente a pacientes sem comorbidades (Bar e Hemphill, 2011).

Jiménez Caballero et al. (2013) realizaram uma coorte com 152 indivíduos na Espanha onde avaliou-se que a carga de comorbidades do ICC também foi preditora de morte e pior grau de funcionalidade dentre aqueles acometidos por AVCi e AVCh. Após seis meses de ter ocorrido o episódio de AVC, foi observado o aumento de 01 ponto no escore do ICC foi independentemente associado com um aumento de 11% de chance de ter um pior grau de funcionalidade ($P = 0,029$) e um aumento de 21% de chance de morrer ($P < 0,001$). Esses riscos foram proporcionalmente maiores para aqueles com um maior número de comorbidades. Aqueles com escore do $ICC \geq 2$ apresentaram um aumento em 37,3% na chance de ter um pior grau de dependência funcional ($P = 0,025$) e uma chance de 68,4% maior de morrer ($P < 0,001$) (Jiménez Caballero et al., 2013).

Outro estudo de base hospitalar realizado em Taiwan, o qual avaliou 3.678 pacientes com AVCh e 16.010 com AVCi durante um ano, analisou as principais variáveis clínicas que influenciaram no tempo de sobrevivência desses pacientes internados. Além do índice original de Charlson, o estudo avaliou comorbidades e fatores de risco bastante frequentes em indivíduos acometidos por AVC, tais como diabetes, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, pneumonia e infecção do trato urinário como determinantes potenciais de risco de mortalidade. Os resultados principais do estudo revelaram que houve aumento da taxa de risco de morte (HR) dentre aqueles que possuíam um escore de ICC de 2 ou mais pontos (grave e muito grave), independentemente do subtipo do AVC. No entanto, a concomitância do AVC com certas comorbidades tais como,

insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e infecção do trato urinário, tiveram o risco de mortalidade aumentado somente em pacientes com AVCi (Chen et al., 2014).

Dados de mortalidade com seguimento em longo prazo numa coorte populacional foram descritos pelo “*Danish National Health Service*” (1994 -2011), o qual avaliou 219.354 pessoas acometidas por AVCi e AVCh após primeira hospitalização. O principal objetivo deste estudo foi avaliar as tendências em 18 anos de mortalidade em curto e longo prazo por AVC e a influência prognóstica de comorbidades presentes nesses indivíduos, através da avaliação de sobrevivência em 30 dias, um ano e cinco anos. A gravidade de cada doença foi avaliada pelo escore de ICC em quatro categorias; escore 0 (nenhum), 1 (moderado), 2 (grave) e ≥ 3 (muito grave). A razão da taxa de mortalidade (RTM) em 30 dias comparada com pacientes sem comorbidades foi de 1,36 (IC 95%, 1,28-1,44) para um escore moderado, 1,57 (IC 95%, 1,47-1,66) para um escore grave, e 2,14 (IC 95%, 2,02-2,27) para o escore muito grave. A RTM também foi similar nos resultados analisados em até cinco anos de acompanhamento. Apesar da diminuição das taxas de mortalidade para os subtipos de AVC entre 1994-2011, houve uma associação entre o aumento da RTM e a carga de comorbidades para ambos os tipos de AVC (isquêmico e hemorrágico), sendo que para aqueles com diagnóstico de AVCi os resultados foram levemente piores tanto em curto prazo e longo prazo, independentemente da idade e sexo. (Schmidt et al., 2014).

2. OBJETIVOS

Primário

Avaliar o valor prognóstico das multimorbidades com foco no Índice de Comorbidade de Charlson adaptado por Goldstein (Goldstein et al., 2004) em pacientes acometidos por AVCi, como preditor de mortalidade em curto e longo prazo nos participantes da coorte EMMA admitidos entre 2006-2014.

Secundário

Avaliar o valor prognóstico do Índice de Comorbidade de Charlson adaptado para pacientes com AVC incluindo condições clínicas com potencial valor prognóstico na mortalidade, tais como AVC prévio e fibrilação atrial, em curto e longo prazo nos participantes da coorte EMMA admitidos entre 2006-2014.

3. MÉTODOS

3.1 População e desenho do estudo

Trata-se de um prospectivo dentro da coorte EMMA que tem como principal objetivo avaliar a sobrevida numa subamostra de pacientes acometidos por AVC do tipo isquêmico frente à carga de comorbidades clínicas (admissão hospitalar), usando o escore do ICC modificado por Goldstein (Goldstein et al., 2004).

Todos os pacientes admitidos com suspeita de AVC no Departamento de Emergência do HU-USP foram convidados a participar do estudo principal, o qual incluiu seu primeiro participante em abril 2006 e o último em setembro de 2014, e ainda está seguimento para desfechos fatais e não fatais.

O estudo EMMA foi baseado na estratégia de vigilância epidemiológica para doenças crônicas, desenvolvida pela OMS conhecida como *The WHO STEPwise approach to stroke surveillance* (WHO 2006). Maiores detalhes do estudo seguem no item 3.1.

Para o subestudo em questão foram considerados os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

1. Indivíduos com idade acima de 35 anos
2. Diagnóstico de AVC do tipo isquêmico (I63 e I63.9) confirmado por exame neurológico e Tomografia Computadorizada (TC) de crânio sem contraste nas primeiras 24-48 horas do evento agudo.
3. Diagnóstico médico confirmado de fibrilação atrial
4. Concordância em participar do estudo com termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo próprio participante ou responsável legal.

Critérios de exclusão

1. Outros diagnósticos de doença cerebrovascular tais como ataque isquêmico transitório (AIT) agudo (G45), hemorragia subaracnóide (I60), AVCh (I61), hemorragias intracranianas não traumáticas (I62), AVC não especificado como isquêmico ou hemorrágico (I64), outras doenças cerebrovasculares (I67), transtornos cerebrovasculares em doenças classificadas em outra parte (I68).

3.2 Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral - EMMA

O estudo EMMA foi baseado e adaptado de acordo com a estratégia de vigilância epidemiológica adotada pela OMS conhecida como *The WHO STEPwise approach to stroke surveillance* (WHO 2006). O projeto de pesquisa EMMA foi originalmente financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (edital universal, 47219/2004-0) e foi elaborado para investigação epidemiológica do AVC em uma população com baixo nível socioeconômico residente do Distrito Escola Butantã localizado na cidade de São Paulo. Em abril de 2006, iniciou o sistema de vigilância epidemiológica e seguimento de pacientes diagnosticados com doença cerebrovascular admitidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). O HU-USP é caracterizado como um hospital secundário de ensino, vinculado à rede pública de saúde de média complexidade, possuindo 280 leitos de internação e atendimentos de emergência. Ele é responsável por aproximadamente 80% das hospitalizações na área de referência da região oeste de São Paulo.

Em síntese segue as etapas do “STEPwise approach to stroke surveillance” realizadas no estudo EMMA:

Etapa 1 – eventos hospitalizados – é caracterizada por indivíduos acometidos por AVC e após o evento sendo admitidos em seguida no HU-USP. Além de traçar o perfil epidemiológico da doença cerebrovascular, outros objetivos desta fase são avaliar fatores de risco associados, características de atendimento hospitalar e letalidade precoce e tardia. Os dados obtidos no EMMA são provenientes de informação do próprio paciente, e principalmente dos acompanhantes responsáveis que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4). Através de questionário padronizado proposto pela OMS e do prontuário médico são obtidas as informações da admissão hospitalar. Todas as fichas de entrevista são confrontadas posteriormente com a análise de prontuário por dois médicos pesquisadores de forma independente. De acordo com protocolo de vigilância sugerido pela OMS, todos os pacientes admitidos na fase hospitalar continuam em seguimento (via telefônica) 10, 28, 180 dias e, um ano após o evento cerebrovascular (Anexo 1, Anexo 2 e Anexo 3 respectivamente).

Além dos dados sociodemográficos, história clínica, características do AVC e do primeiro atendimento hospitalar a atualização de informações sobre o status vital (evento fatal) e eventos não fatais (recorrência de AVC, hospitalizações, adesão de medicamentos, incapacidade funcional, prejuízo cognitivo e depressão) dos participantes é realizada através de um questionário padronizado anualmente até o óbito ou perda do seguimento (considerado como perda no estudo mais de dois meses sem contato). O seguimento da fase hospitalar, o qual iniciou em abril de 2006, incluiu seu último participante em setembro de 2014, porém continua em andamento quanto aos desfechos fatais e não fatais ao longo do seguimento por entrevistadores treinados por telefone (Anexo 3).

Etapa 2 - eventos fatais na comunidade - incluiu as atividades da etapa 1 e a informação dos eventos fatais via declaração de óbito e autópsia verbal. Esta fase iniciou em novembro de 2006 e terminou em 2016.

Etapa 3 - eventos não fatais na comunidade – incluiu a procura ativa de casos incidentes na comunidade (região do Butantã em São Paulo), que não tenham sido atendidos na rede hospitalar. O financiamento do CNPq refere-se à fase 1 e 2. A fase 3 foi iniciada em fevereiro de 2008 e foi completada com sucesso em maio de 2008.

O presente estudo analisou dados dos participantes STEP 1 (fase hospitalar) com diagnóstico confirmado de AVCi incluídos no estudo EMMA de abril 2006 a setembro de 2014.

3.3 Coleta de dados no subestudo do ICC na coorte EMMA

Todos os dados foram coletados por entrevistadores treinados com formação na área da saúde (médicos, enfermeiros e fisioterapeutas) utilizando questionários padronizados baseado no “STEPS Stroke Manual Instructions” (WHO STEPS Stroke, 2006), na admissão hospitalar, 28 dias após a data do evento (Anexo 1), seis meses (Anexo 2) e anualmente (Anexo 3).

Através destes questionários foram obtidas informações sobre os dados sociodemográficos dos participantes da pesquisa (idade, sexo, raça, nível educacional e estado civil), subtipo de AVC (isquêmico e hemorrágico), números de episódios prévios ao evento atual, hora e data do início dos sintomas e da hospitalização, fatores de risco cerebrovasculares (tais como hipertensão, diabetes, tabagismo, consumo de álcool) e dados sobre o estado funcional de acordo com a Escala de Rankin modificada (mRS) referente ao 28º dia, seis meses e anualmente após o evento agudo.

O status vital foi atualizado por meio de contato telefônico utilizando os mesmos questionários, informando a seguinte situação atual do paciente: Vivo, morte relacionada ao AVC, morte não relacionada ao AVC e por morte de causa desconhecida. Foram

considerados pacientes sem contato por ligação aqueles os quais não foi possível entrar em contato com o paciente ou responsável após de no mínimo 10 tentativas por contato telefônico em dias e horários diferentes. Em casos de insucesso nas ligações telefônicas, é utilizado o banco de dados informatizado do hospital com datas de re-internações ou passagens no hospital, além de informações sobre o atestado de óbito disponível nos prontuários médicos. Após estas duas etapas (ligação e pesquisa ativa do paciente no sistema de registro hospitalar do HU-USP), os demais participantes não encontrados, são rastreados nos sistemas de óbitos das secretarias Municipal (PRO-AIM - Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade), Estadual (SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados) de Saúde da cidade de São Paulo e Ministério da Saúde. Informações sobre casos perdidos e óbitos são atualizadas anualmente nestas bases de dados. Anualmente também a base de dados do estudo EMMA (dezembro) é atualizada quanto ao status vital (vivo, morto e sem contato: perdido no seguimento há mais de 2 meses).

3.4 Definição do Acidente Vascular Cerebral

O AVC foi definido de acordo com os critérios da OMS como início súbito de sintomas e/ou sinais de focos (ou às vezes globais) de alterações neurológicas, com duração de mais de 24 horas (ou levando a morte antes desse período) e de origem vascular. Esta definição exclui o episódio de AIT. (Truelsen e Bonita, 2003; WHO, 2005). Cada evento foi classificado como primeiro evento clinicamente evidente ou AVC recorrente (prévio ao evento índice), confirmado por achados em tomografia computadorizada de crânio sem contraste em até 48-72 horas após a admissão hospitalar e uma avaliação neurológica realizada por um neurologista durante a hospitalização.

O diagnóstico de AVC foi avaliado e validado por três médicos pesquisadores responsáveis pelo estudo principal, os mesmos também foram responsáveis por classificar o subtipo de AVC baseado na Classificação Internacional de Doenças da versão 10 (CID-10) revisada e classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS 2009). O AVCi foi classificado com o código (CID-10: I-63.X) e o AVCh (CID-10: I-61.X). Para validar e classificar os tipos de AVC, foi utilizada uma ficha de validação médica que foi devidamente preenchida pelos mesmos (Anexo 5).

3.5 Definição do Índice de Comorbidades de Charlson (ICC)

No ICC cada comorbidade recebe um peso que foi originalmente derivado de riscos relativos calculados de acordo com o quadro 1 (Charlson et al., 1987). Vários estudos prévios utilizaram o ICC como preditor de risco de morte em pacientes com AVC (Fischer et al., 2006; Berlowitz et al., 2008; Bushnell et al., 2008; Bar et al., 2011; Jiménez et al., 2013; Chen et al., 2014; Schmidt et al., 2014; Denti, et al., 2015), porém, esses estudos não utilizaram de forma padronizada a quantidade de comorbidades, pesos e as classificações principalmente em relação ao diabetes (separando diabetes com e sem complicações de órgão alvo ou incluindo todos os casos de diabetes e de nefropatia sem diabetes, etc). Ainda, alguns estudos utilizaram o ICC original (Fischer et al., 2006; Berlowitz et al., 2008; Bushnell et al., 2008; Bar et al., 2011; Jiménez) e outros utilizaram o ICC adaptado para AVC (Goldstein et al., 2004; Chen et al., 2014; Schmidt et al., 2014).

Para o presente estudo, entretanto, foi utilizado o ICC adaptado por Goldstein para indivíduos acometidos por AVC como foi previamente especificado no quadro 2 (Goldstein et al., 2004). A soma destas comorbidades representa a carga de comorbidades, que podem ser interpretadas de maneira contínua (pontuação variando de

0-31) ou categórica. Optamos para estudo categorizar o ICC segundo as seguintes categorias: Nenhuma comorbidade: 0, Moderado: 1, Grave: 2 e muito grave ≥ 3 pontos.

3.6 Definição das comorbidades na coorte EMMA

A definição de comorbidades clínicas incluiu a história médica e/ou uso de medicamentos prévios ao evento relatado pelo paciente ou seu responsável na entrada do estudo EMMA. Todos os prontuários médicos dos 959 participantes incluídos neste subestudo foram revisados e validados quanto ao diagnóstico de AVCi, assim como em relação às comorbidades por uma médica pesquisadora responsável pelo estudo principal. As informações das doenças foram coletadas a partir do banco de dados informatizado do hospital onde haviam informações nos resumos de alta e através de prontuários médicos fornecidas pelo Serviço de Atendimento Médico e Estatística (SAME) do HU-USP. Através dessas fontes hospitalares foram acessadas informações adicionais e confirmadas doenças prévias, medicações e exames tais como glicemia, colesterol total e frações, função renal, ecocardiograma e eletrocardiograma realizados durante internações hospitalares (referente ao evento índice e prévias ao evento) não referidas pelo participante EMMA. Para este estudo todos os fatores de risco cerebrovasculares clássicos tais como HAS, FA, tabagismo, consumo excessivo de álcool e comorbidades contemplados do ICC foram revalidados e reclassificados de acordo com a CID-10 (OMS, 2009) conforme descrito abaixo.

Insuficiência Coronariana (CID: I21 ao I25)

Pacientes foram considerados como tendo insuficiência coronariana todos os participantes que possuíam história médica (por auto relato na entrada do estudo) e/ou dados prontuário médico de infarto do miocárdio, revascularização do miocárdio prévia ao evento cerebrovascular. Dados de exames adicionais tais como ecocardiograma com hipocinesia ou acinesia segmentares, laudos de cateterismo, angioplastia ou revascularização confirmando ICO também foram considerados para o diagnóstico.

Insuficiência cardíaca (CID: I50)

Pacientes foram considerados como tendo diagnóstico médico de insuficiência cardíaca através da história médica prévia (por auto relato na entrada do estudo), uso de medicamentos prévios e/ou dados de prontuário médico, incluindo ecocardiograma realizado no período da internação ou previamente do evento índice. Além disso, pacientes (acima de 95% da amostra) que possuíam fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50% foram considerados tendo IC sistólica e reclassificados com IC para o presente estudo. (Bocchi, et al., 2009).

Doença Vascular Periférica (CID: I71.2, I71.4 e I73)

Foram incluídos os participantes que tinham história médica (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados de prontuário médico de claudicação intermitente ou que tinham insuficiência arterial periférica, insuficiência arterial aguda ou aneurisma torácico ou abdominal (6 cm ou mais).

Doença cerebrovascular prévia (CID: I60, I61, I62, I63, I64, I67 e I69)

História médica prévia de acidente vascular cerebral com ou sem sequelas, confirmadas através de prontuários de internações prévias e tomografia computadorizada de crânio com confirmação de lesão aguda ou prévia. Não foram consideradas nessa categoria relatos de ataque isquêmico transitório.

Doença Pulmonar Crônica (CID: J41, J42, J43, J44 e J45)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário com informações prévias ou da internação pelo evento índice de asma crônica, bronquite crônica (tabágica), enfisema pulmonar, DPOC ou outras formas de doença pulmonar crônica como fibrose pulmonar. Foram considerados também para o diagnóstico de DPOC imagens de TC tórax, história de uso de oxigênio domiciliar ou retenção de Co₂ devido DPOC.

Diabetes sem complicações (CID: E10 – E12, E139, E149)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou a utilização de medicação antes e/ou durante a internação hospitalar, além de dados do prontuário com informações prévias ou da internação relacionada ao evento índice comprovando diabetes. Todos os participantes que possuíam exames laboratoriais da internação do evento índice compatível com diabetes: ≥ 2 dosagens de glicemia de jejum acima de 126mg/dl e/ou uma glicemia aleatória $\geq$

200mg/dl e/ou hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ foram reclassificados no presente estudo. (American Diabetes Association, 2016)

Diabetes com complicações renais (E132, E142)

Todos os participantes diabéticos com história médica prévia de diálise (auto relato na entrada do estudo) ou dados de prontuários médicos prévios ou da internação pelo evento índice de diálise, insuficiência renal crônica (IRC) não dialítica foram considerados nesta categoria. Todos os participantes que possuíam exames laboratoriais prévios ou da internação pelo evento índice com diagnóstico presuntivo de IRC: pelo menos dois exames de creatinina mantidos acima de 1,7 mg/dl ou a TFG diminuída (<60 ml/min/1,73 m²) foram reclassificados no presente estudo como tendo IRC. Vide detalhes da classificação abaixo (Kirsztajn et al., 2012).

Doença renal moderada ou grave (N04, N18, Z94.0)

O diagnóstico de doença renal foi por auto relato na entrada do estudo confirmado através de prontuário do médico. Todos os participantes que possuíam exames laboratoriais prévios ou da internação pelo evento índice compatível com IRC; pelo menos dois exames de creatinina mantidos acima de 1,7 mg/dl ou a TFG diminuída (<60 ml/min/1,73 m²), foram reclassificados no presente estudo. A TFG diminuída (<60 ml/min/1,73 m²) por mais de 3 meses é considerada para o diagnóstico de DRC (Kirsztajn et al., 2014), porém para o presente estudo o diagnóstico presuntivo de DRC foi considerado também pela manutenção ou ascensão dos níveis de creatinina ou TFG reduzida entre a admissão e na ou pós alta hospitalar. Também foram incluídos nesta

categoria participantes em esquema de diálise, transplante renal checados pelo prontuário médico.

Doença do fígado (CID: B18.0 – B18.2, K74.6, K76.6, R17, R18, I86.8, Z94.4)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico de doenças do fígado crônicas como hepatite (B ou C), cirrose hepática com ou sem hipertensão portal, histórico de sangramento de varizes e transplante de fígado.

Úlcera gástrica ou úlcera péptica (CID: K25 e K27)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico de úlcera péptica, tratamento de úlcera, inclusive nos casos de sangramento causados pela úlcera. Além disso, foram considerados dados de endoscopia digestiva da internação hospitalar pelo evento índice com evidência de úlcera ativa ou cicatrizada.

Tumor sem metástase, linfoma, leucemia e mieloma múltiplo (CID: C00-C76, C81-C97)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico de tumores sólidos tais como mama, cólon de útero, pulmão, próstata, e outros tipos de tumores sem metástase. Foram

considerados nesta categoria leucemia, linfoma, mieloma múltiplo e outros cânceres de origem hematológica.

Tumor com metástase (CID: C77-C80)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico de tumores sólidos tais como mama, cólon de útero, pulmão, próstata, e outros tipos de tumores com metástase.

Demência (CID: G30, F00-F03)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico de demência de Alzheimer, demência vascular ou demência de qualquer etiologia.

Doença do tecido conjuntivo (CID: D86, L93, M05-M06, M32, M33.2, M35.3)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico de doenças reumatológicas com componente autoimune tais como lúpus eritematoso, artrite reumatoide, dermatopolimiosite, polimialgia reumática, vasculites, sarcoidose ou qualquer vasculite sistêmica.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (CID: B20-B24)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia, uso de medicamentos para doença (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico.

Hipertensão (CID I10, I15)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico e/ou uso de medicações antes, durante e após a internação para tratar a hipertensão.

Fibrilação atrial (CID: I48)

Foram incluídos os participantes que possuíam dados do prontuário médico de FA checados a partir do ECG da internação ou previamente a internação pelo evento índice.

Dislipidemia (CID: E78)

Foram incluídos os participantes que possuíam história médica prévia (auto relato na entrada do estudo) e/ou dados do prontuário médico e/ou uso de medicações antes, durante e após a internação para tratar dislipidemia. Todos os participantes que possuíam exames laboratoriais de colesterol-LDL ≥ 130 mg/dl foram reclassificados nesta categoria como tendo dislipidemia.

3.7 Ética

O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido por todos os participantes com potenciais sinais e sintomas de AVC ou responsável legal na admissão hospitalar, assim que os mesmos concordassem em participar do estudo. Cada indivíduo (ou responsável) assinou e recebeu uma cópia do termo de consentimento.

O protocolo desta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP sob o registro CEP HU-USP 593/05C.

3.8 Análise Estatística

As características de base dos participantes foram comparadas de acordo com a com sexo. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado de Pearson (Plackett, 1983) sendo apresentadas em frequências relativas e absolutas. As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis (Kruskal e Wallis, 1952) ou Mann-Whitney e apresentadas em mediana (intervalo interquartil).

Foram realizadas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e modelos de regressão de Cox [razões de risco cumulativas (RR em inglês HR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%)] para morte por todas as causas em 180 dias e trienalmente até o período de nove anos do estudo EMMA. As análises de mortalidade foram realizadas pelos principais FRCV e ICC categorizado de acordo com peso adicionado às comorbidades (Grupo de referência: zero moderado: um grave: dois e muito grave: $\geq$ três pontos). Para todas as análises, foi considerado o p-valor inferior a 0,05 como estatisticamente significativo. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS versão 24.0

4. RESULTADOS

4.1 Casuística

Dentre os 1.863 indivíduos atendidos no HU-USP com suspeita de doença cerebrovascular e incluídos no estudo EMMA durante o período de abril de 2006 a dezembro de 2014, foram excluídos do presente estudo pelos seguintes critérios: 476 (25,7%) classificados com outros tipos diagnósticos que não AVC, dois (0,11%) apresentaram dados insuficientes para o diagnóstico. Dos 1.385 indivíduos restantes, excluímos 30 pacientes abaixo de 35 anos e posteriormente excluímos 193 que foram classificados como AVCh. Dos 1162 participantes com critérios de diagnóstico de AVCi com idade igual ou superior a 35 anos, 203 foram retirados da análise por não possuírem dados referentes a fibrilação atrial confirmada. Dessa forma, a amostra final resultou em 959 participantes que foram diagnosticados como AVC do tipo isquêmico, com idade de 35 anos ou superior e dados presentes no prontuário, incluindo ECG, para confirmação médica do diagnóstico de FA (Figura 1).

Estes participantes foram seguidos até o óbito ou informação no seguimento de que estavam vivos por até nove anos (31 de dezembro 2015).

Figura 1. Casuística dos 959 pacientes (≥ 35 anos) incluídos no subestudo do índice de comorbidades de Charlson na coorte EMMA no período de abril de 2006 a setembro de 2014.

4.2 Características sociodemográficas e clínicas

Dentre os 959 casos de AVCi avaliados nesta amostra com idade mediana de 70 anos, apesar da maioria ter sido do sexo masculino (54,1%), as mulheres tenderam a ser quatro anos mais velhas que os homens (72 vs. 68 anos, $p < 0,001$). Acima de 60% dos participantes se autodeclararam como brancos (cor da pele). O analfabetismo estava presente em quase 20% da amostra e foi maior dentre as mulheres comparativamente aos homens (13,9% vs. 25,5%, $P < 0,001$). Outro dado diferencial entre os sexos que pode ser destacado aqui é que apesar mais de 50% da amostra ser casada ou ter um companheiro, 25,3% eram viúvos com uma proporção bem maior de mulheres nesta condição comparado aos homens (40,7% vs. 12,3%) (Tabela 1).

Dentre os fatores de risco cerebrovasculares os mais frequentes foram: hipertensão, correspondendo quase totalidade da amostra desse estudo (93,3%), seguida pela dislipidemia (58,4%), diabetes (58,1%) e tabagismo (34,8%). A presença de AVC prévio ao evento índice na admissão do estudo foi confirmada em 33,6% da amostra, sem diferencial entre homens e mulheres. O tabagismo e o consumo de álcool abusivo foram mais frequentes entre homens comparativamente as mulheres (Tabela 1). Por outro lado, fibrilação atrial foi mais frequente dentre as mulheres (22,7%) vs. homens (16,6%), $p=0,02$ (Tabela 1).

Em relação ao perfil de multimorbidades, observamos que a insuficiência cardíaca foi a mais frequente (30,7%) da amostra, não havendo diferença entre os sexos. Depois da insuficiência cardíaca, as comorbidades mais comumente encontradas foram: doença renal moderada ou grave (IRC) (25,4%) e insuficiência coronariana (25,0%). Dentre elas,

o diagnóstico de IRC foi mais frequente entre os homens comparativamente as mulheres (30,8 vs. 19,1%, $p<0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características de base dos 959 participantes com AVCi do subestudo para avaliação do valor prognóstico das multimorbidades na coorte EMMA, 2006-2014.

	Homens n= 519 (54,1%)	Mulheres n= 440 (45,9%)	TOTAL (959)	Valor de p
Características sociodemográficas				
Idade mediana (IQR)	68 (58-77)	72 (63-81)	70 (60-78)	<0,001
Idade estratificada (%)				0,003
35-54 anos	85 (16,4)	59 (13,4)	144 (15)	
55-74 anos	265 (51,1)	191 (43,4)	456 (47,5)	
≥75 anos	169 (32,6)	190 (43,2)	359 (37,4)	
Raça (cor da pele) (%)				0,98
Branco	319 (61,8)	271 (61,7)	590 (61,8)	
Pardo	150 (29,1)	129 (29,4)	279 (29,2)	
Negro	32 (7,3)	37 (7,2)	69 (7,2)	
Asiático	10 (1,9)	7 (1,6)	17 (1,8)	
Escolaridade				<0,001
Analfabeto	72 (13,9)	112 (25,5)	184 (19,2)	
1-7 anos de educação	261 (50,3)	199 (45,2)	460 (48,0)	
≥ 8 anos de educação	186 (35,8)	129 (29,3)	315 (32,8)	
Estado civil				<0,001
Solteiro	51 (9,9)	70 (16,1)	121 (12,8)	
Casado	362 (70,4)	155 (35,6)	517 (54,5)	
Divorciado	38 (7,4)	33 (12,3)	71 (7,5)	
Viúvo	63 (12,3)	177 (40,7)	240 (25,3)	
Fatores de risco cerebrovasculares prévios ao evento índice				
Hipertensão	476 (91,7)	419 (95,2)	895 (93,3)	0,03
Dislipidemia	293 (56,5)	267 (60,7)	560 (58,4)	0,19
Diabetes	293 (56,5)	264 (60,0)	557 (58,1)	0,27
Tabagismo	218 (42,0)	116 (26,4)	334 (34,8)	<0,001
AVC prévio	180 (34,7)	142 (32,3)	322 (33,6)	0,43
Fibrilação Atrial	86 (16,6)	100 (22,7)	186 (19,4)	0,02
Consumo abusivo de álcool	140 (27,0)	37 (8,4)	176 (18,5)	<0,001
Continua				

Tabela 1. Conclusão

	Homens n= 519 (54,1%)	Mulheres n= 440 (45,9%)	TOTAL (959)	Valor de p
Outras comorbidades clínicas prévias à admissão Hospitalar devido ao evento índice				
Insuficiência Coronariana	142 (27,4)	98 (22,3)	240 (25,0)	0,07
Insuficiência Cardíaca	167 (32,2)	127 (28,9)	294 (30,7)	0,27
Doença Arterial Periférica	22 (4,2)	14 (3,2)	36 (3,8)	0,39
Demência	19 (3,7)	15 (3,4)	34 (3,5)	0,83
Doença Pulmonar Crônica	28 (5,4)	19 (4,3)	47 (4,9)	0,44
Doença do Tecido Conjuntivo	11 (2,1)	14 (3,2)	25 (2,6)	0,30
Úlcera péptica	13 (2,5)	9 (2)	22 (2,3)	0,64
Doença do Fígado	9 (1,7)	2 (0,5)	11 (1,1)	0,06
Doença renal moderada ou grave	160 (30,8)	84 (19,1)	244 (25,4)	<0,001
Tumor sólido sem metástase	16 (3,1)	9 (2)	25 (2,6)	0,32
Tumor com metástase	4 (0,8)	3 (0,7)	7 (0,7)	0,87
AIDS	4 (0,8)	3 (0,7)	7 (0,7)	0,87
Medicamentos pré-evento índice				
Anti-hipertensivos	254 (49,0)	265 (60,2)	519 (54,2)	0,001
Medicamentos para diabetes	98 (18,9)	77 (17,5)	175 (18,3)	0,57
Hipolipemiantes	56 (10,8)	55 (12,5)	111 (11,6)	0,42
Características hospitalares				
Tempo de chegada ao hospital desde início dos sintomas de AVC (%)				
< 24 horas	399 (76,9)	349 (79,3)	748 (78,0)	0,66
24-48 horas	89 (17,1)	68 (15,5)	157 (16,4)	
≥ 48 horas	31 (6)	23 (5,2)	54 (5,6)	
Tempo de Internação Hospitalar, dias (IQR)	3 (2-7)	3 (2-7)	3 (2-7)	0,50
Internação Hospitalar (%)	493 (95)	417 (94,8)	910 (94,9)	0,88

AVC: Acidente Vascular Cerebral

IQR: Intervalo Interquartil

P-valores derivaram do teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e do teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas.

Em relação ao perfil farmacológico, notamos que um pouco mais da metade dos participantes tomava pelo menos um medicamento anti-hipertensivo, sendo as mulheres mais aderentes que os homens (49,0% vs. 60,2% $p<0,001$). Em relação aos medicamentos para diabetes e hipolipemiantes, as frequências foram bem mais baixas (18,3% e 11,6%, respectivamente), sem diferença entre os sexos.

A mediana do escore do ICC foi de 2 (IQR: 1-3), para amostra toda. (Figura 2) Mais da metade dos participantes do estudo (55%) pontuaram entre 1 e 2. Quando comparado o escore do ICC entre os sexos, a distribuição diferiu pouco, sendo a mediana maior nos homens (2; IQR: 1-3 pontos) comparativamente a pontuação das mulheres (1; IQR: 1-2 pontos), $p=0,001$. A distribuição da carga de comorbidades do ICC foi de 179 (18,7%): grupo sem comorbidades, 279 (29,1%): grupo moderado (1 ponto), 248 (25,9%): grupo grave (2 pontos) e 253 (26,4%): grupo muito grave (≥ 3 pontos) respectivamente.

Figura 2. Distribuição do escore do Índice de Comorbidades de Charlson proposto por Goldstein et al. na amostra de 959 participantes com AVCi da coorte EMMA, 2006-2014.

Legenda: AVCi: Acidente vascular cerebral isquêmico

No geral, a avaliação da capacidade funcional no 28º dia após o AVC (escala de Rankin modificada) mostrou que 41,7% dos participantes tinha incapacidade de moderada a grave. Após o 180º dia do evento índice, houve um aumento expressivo da proporção de pessoas com incapacidade funcional leve e uma consequente diminuição de casos de participantes com incapacidade funcional moderada a grave (72,6% vs. 27,4%, $p < 0,001$). Quando comparada entre os sexos, tanto no 28º dia quanto após o 180º dia, as mulheres foram mais afetadas em relação aos homens, mas essa diferença foi estatisticamente significativa apenas após seis meses ($p=0,03$) (Figura 3).

Como era de se esperar, os pacientes com AVC prévio apresentaram os piores resultados de funcionalidade em comparação aos que tiveram AVC pela primeira vez na admissão do estudo no 28º dia após o evento índice de AVC ($p=0,02$). Após o 180º dia,

os resultados também foram piores de funcionalidade, porém não houve diferença estatística ($p=0,06$) (Figura 4).

Figura 3. Avaliação do grau de incapacidade funcional baseada na escala de Rankin-modificada no 28º dia e 180º dia após o evento índice na amostra de 959 participantes com AVCi da coorte EMMA de acordo com o sexo, 2006-2014.

Figura 4. Avaliação do grau de incapacidade funcional baseada na escala de Rankin-modificada no 28º dia e 180º dia após o evento índice na amostra de 959 participantes com AVCi da coorte EMMA de acordo com a presença de AVC prévio à admissão no estudo, 2006-2014.

4.3 Mortalidade por todas as causas dos participantes no subestudo EMMA

A taxa de sobrevida foi de 47% (508 óbitos/959 indivíduos sob risco) durante o período de observação de nove anos nesta subamostra do estudo EMMA, sem diferença entre os homens e mulheres. A mediana de sobrevivência em dias foi de 1.480 (IC 95%, 1.248-1.712 dias). O tempo de sobrevivência não foi estatisticamente diferente entre os sexos (Figura 5). De fato, notamos uma pior taxa de sobrevivência em dias dentre aqueles que tinham apresentado AVC prévio (764 dias) vs. aqueles com primeiro evento AVCi (1.947 dias), $p < 0,001$ (Figura 6), assim como dentre aqueles com FA (577 dias) vs. os participantes sem FA (1.779 dias) $p < 0,001$ (Figura 7).

Figura 5. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com o sexo, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC95%) de acordo com o sexo

Sexo	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana de tempo		
			Mediana (dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Masculino	279/519	240 (46,2%)	1.480	1.200	1.760
Feminino	229/440	211 (48,0%)	1.464	1.116	1.812
Total	508/959	451 (47%)	1.480	1.248	1.712

Figura 6. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo a presença de AVC prévio ao evento índice, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC95%) de acordo com a recorrência de AVC

Recorrência de AVC	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana de tempo		
			Mediana (dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Primeiro evento	294/637	343 (53,8%)	1.947	1.592	2.302
Recorrente (acima de um após evento índice)	214/322	108 (33,5%)	764	428	1.100
Total	508/959	451 (47,0%)	1.480	1.248	1.712

Figura 7. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo a presença de FA prévia ao evento índice, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC 95%) de a presença de FA prévia ao evento índice

Presença de FA	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana de tempo		
			Mediana (dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Sim	131/186	55 (29,6%)	577	404	750
Não	377/773	396 (51,2%)	1779	1539	2019
Total	508/959	451 (47,0%)	1480	1248	1712

4.3.1 Mortalidade por todas as causas relacionada aos fatores de risco cerebrovasculares

Na Tabela 2 estão descritas as razões de risco cumulativas de morte por todas as causas em função dos fatores de risco cerebrovasculares mais comumente associados ao AVC.

Com uma alta frequência de HAS dentro da amostra (93,3%), a HAS foi um dos principais fatores de risco associado com o aumento de mortalidade de aproximadamente três vezes de morte em todos os períodos analisados segundo os modelos de regressão logística multivariada (ajustadas por sexo, idade, incapacidade funcional e nível educacional). Apesar deste risco pouco variar ao longo do seguimento, atingiu seu pico três anos pós-AVC (RR multivariado, 3,13; IC 95%, 1,39-7,04).

Ser tabagista este associado a um risco cumulativo aumentado de morte em curto prazo nos modelos multivariados [180 dias (RR, 1,30; IC 95%, 1,02-1,66) e um ano (RR, 1,28; IC 95%, 1,00-1,63).

As análises de risco de morte para os indivíduos com diabetes (sem complicações e com complicações), não apresentou diferença estatística em nenhum dos períodos após o ajuste multivariado. Considerando-se as razões de risco para diabetes sem complicações e diabetes com lesão renal separadamente, observamos que aqueles com diabetes associado à lesão de órgão alvo (nefropatia) apresentaram uma RR aumentada em todos os períodos analisados, sendo o risco máximo em até nove anos (RR, 1,81; IC 95%, 1,38-2,37).

O risco de morte por todas as causas (multivariado) também foi maior dentre os participantes com AVC prévio em todos os períodos avaliados, atingindo em nove anos uma RR de 1,70 (IC 95%, 1,35-2,16).

Assim como os demais fatores de risco descritos acima, a presença de fibrilação atrial também impactou num maior risco de morte em todos os períodos, e esse risco foi maior em três anos após o evento índice (RR, 1,53; IC 95%, 1,18-1,98) (Tabela 2). Finalmente, o único fator inversamente associado ao risco de morte constante foi à dislipidemia nas análises de regressão logística multivariada em todos os períodos [180 dias (RR, 0,63; IC 95%, 0,50-0,79), 1 ano (RR, 0,62; IC 95%, 0,49-0,78), três anos (RR, 0,62; IC 95%, 0,49-0,78), seis anos (RR, 0,67; IC 95%, 0,54-0,84) e até nove anos de seguimento (RR, 0,68; IC 95%, 0,54-0,85).

Tabela 2. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a presença de fatores de risco cerebrovasculares prévios ao evento índice em 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014

	180 dias	1 ano	3 anos	6 anos	9 anos
	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}
Hipertensão arterial[‡]					
Modelo sem ajuste	1,89 (1,18-3,02)*	1,94 (1,22-3,11)*	1,90 (1,18-3,03)*	1,97 (1,23-3,16)*	1,93 (1,20-3,09)*
Modelo ajustado por idade e sexo	1,39 (0,87-2,23)	1,42 (0,89-2,27)	1,43 (0,89-2,29)	1,44 (0,90-2,31)	1,39 (0,87-2,23)
Modelo multivariado	2,95 (1,31-6,64)*	3,11 (1,38-7,01)*	3,13 (1,39-7,04)*	3,08 (1,37-6,93)*	2,98 (1,33-6,72)*
Consumo de álcool[‡]					
Modelo sem ajuste	0,74 (0,58-0,94)*	0,72 (0,56-0,91)*	0,70 (0,55-0,90)*	0,73 (0,57-0,94)*	0,74 (0,58-0,95)*
Modelo ajustado por idade e sexo	1,05 (0,81-1,36)	1,05 (0,81-1,37)	1,09 (0,84-1,42)	1,14 (0,88-1,48)	1,15 (0,88-1,49)
Modelo multivariado	0,98 (0,69-1,38)	0,96 (0,68-1,36)	1,03 (0,73-1,46)	1,12 (0,79-1,59)	1,11 (0,78-1,58)
Dislipidemia[‡]					
Modelo sem ajuste	0,57 (0,48-0,68)**	0,56 (0,47-0,67)**	0,57 (0,48-0,68)**	0,60 (0,50-0,71)**	0,59 (0,50-0,70)**
Modelo ajustado por idade e sexo	0,61 (0,51-0,72)**	0,60 (0,51-0,72)**	0,60 (0,50-0,72)**	0,64 (0,53-0,76)**	0,63 (0,53-0,76)**
Modelo multivariado	0,63 (0,50-0,79)**	0,62 (0,49-0,78)**	0,62 (0,49-0,78)**	0,67 (0,54-0,84)*	0,68 (0,54-0,85)*
Tabagismo[‡]					
Modelo sem ajuste	0,94 (0,78-1,13)	0,92 (0,76-1,10)	0,90 (0,75-1,08)	0,84 (0,70-1,02)	0,85 (0,70-1,02)
Modelo ajustado por idade e sexo	1,17 (0,97-1,42)	1,16 (0,96-1,40)	1,16 (0,96-1,40)	1,06 (0,88-1,28)	1,04 (0,86-1,26)
Modelo multivariado	1,30 (1,02-1,66)*	1,28 (1,00-1,63)*	1,27 (0,99-1,62)	1,14 (0,89-1,45)	1,11 (0,87-1,41)
Diabetes sem complicações[‡]					
Modelo sem ajuste	0,71 (0,59-0,85)**	0,71 (0,59-0,85)**	0,71 (0,59-0,86)**	0,71 (0,59-0,85)**	0,71 (0,59-0,86)**
Modelo ajustado por idade e sexo	0,75 (0,62-0,90)*	0,75 (0,62-0,90)*	0,76 (0,63-0,91)*	0,75 (0,63-0,91)*	0,77 (0,64-0,92)*
Modelo multivariado	0,82 (0,65-1,03)	0,82 (0,65-1,03)	0,83 (0,66-1,05)	0,83 (0,66-1,05)	0,86 (0,68-1,09)
Diabetes com lesão de órgão alvo (renal)[‡]					
Modelo sem ajuste	2,23 (1,83-2,71)**	2,23 (1,83-2,71)**	2,33 (1,92-2,84)**	2,33 (1,91-2,83)**	2,37 (1,95-2,88)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,85 (1,52-2,26)**	1,84 (1,51-2,24)**	1,98 (1,62-2,41)**	1,97 (1,62-2,41)**	2,02 (1,65-2,46)**
Modelo multivariado	1,63 (1,25-2,13)**	1,58 (1,20-2,06)**	1,71 (1,31-2,23)**	1,75 (1,34-2,28)**	1,81 (1,38-2,37)**
AVC prévio[‡]					
Modelo sem ajuste	1,61 (1,35-1,92)**	1,63 (1,37-1,94)**	1,62 (1,36-1,94)**	1,75 (1,47-2,09)**	1,83 (1,53-2,18)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,44 (1,20-1,72)**	1,46 (1,22-1,74)**	1,46 (1,22-1,74)**	1,59 (1,33-1,89)**	1,65 (1,38-1,97)**
Modelo multivariado	1,40 (1,11-1,77)*	1,44 (1,14-1,81)*	1,45 (1,15-1,83)*	1,64 (1,30-2,07)**	1,70 (1,35-2,16)**

Continua

Tabela 2. Conclusão

	180 dias Razão de Risco IC95%	1 ano Razão de Risco IC95%	3 anos Razão de Risco IC95%	6 anos Razão de Risco IC95%	9 anos Razão de Risco IC95%
Fibrilação atrial[‡]					
Modelo sem ajuste	1,65 (1,35-2,01)**	1,71 (1,40-2,09)**	1,83 (1,50-2,23)**	1,80 (1,47-2,20)**	1,85 (1,51-2,26)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,41 (1,15-1,72)**	1,43 (1,17-1,74)**	1,52 (1,24-1,86)**	1,47 (1,20-1,80)**	1,51 (1,23-1,85)**
Modelo multivariado	1,45 (1,12-1,88)*	1,49 (1,15-1,93)*	1,53 (1,18-1,98)*	1,45 (1,12-1,89)*	1,51 (1,17-1,97)*

[‡] O grupo de referência (1,00) para cálculo da Razão de Risco para cada comorbidade foi o grupo sem a respectiva comorbidade. O grupo de referência para AVC recorrente foi AVC primeiro episódio. IC: Intervalo de Confiança

*P-valor <0,05

** P-valor <0,001

Modelo multivariado derivado das análises de regressão logística de Cox: ajustado por idade e sexo, Escala de Rankin modificada em 28 dias e nível educacional.

4.3.2 Mortalidade por todas as causas relacionada às comorbidades crônicas incluídas no Índice de Comorbidades de Charlson

As razões de riscos de morte por todas as causas calculadas para cada comorbidade individualmente estão apresentadas na Tabela 3.

Dentre as comorbidades associadas a um maior risco de morte, observamos a insuficiência coronariana com ajuste no modelo multivariado em todos os períodos analisados no estudo com maior risco em até nove anos de seguimento (RR, 1,56; IC 95%, 1,21-2,01). A presença de insuficiência cardíaca prévia este associada a um risco aumentado de morte a partir em três anos e este risco foi progressivo até nove anos: três anos (RR, 1,30; IC 95%, 1,02-1,65), seis anos (RR, 1,39; IC 95% 1,09-1,77) e nove anos totais de seguimento (RR, 1,45; IC 95%, 1,14-1,84) nos modelos multivariados.

A história prévia de demência impactou numa razão de riscos aumentada a partir de um ano, atingindo um risco máximo em seis anos pós-AVC (RR, 2,30; IC 95%, 1,42-3,72) em relação aqueles indivíduos acometidos por AVCi sem história de demência.

A doença renal crônica influenciou no risco de morte por todas as causas ao longo de todo seguimento, sendo o risco mantido em torno duas vezes em relação aos participantes sem histórico de doença renal em todos os períodos, sendo o máximo risco evidenciado em até nove anos (RR, 2,30; IC 95%, 1,80-2,94).

O câncer metastático em atividade foi a comorbidade que mais influenciou no risco de morte a partir de um ano após o AVC. Dentre participantes com histórico de tumor com metástase (dois com câncer de próstata, um com câncer de boca, uma com neoplasia ginecológica, uma com câncer de útero, um com câncer de pulmão e um com neoplasia de bexiga). As razões de risco estiveram constantemente aumentadas em aproximadamente cinco vezes em um ano (RR, 5,00 IC 95%, 1,57-15,95), três anos (RR,

4,94; IC 95%, 1,55-15,77), seis anos (RR, 5,06; IC 95%, 1,59-16,13) e em até nove anos (RR, 5,03; IC 95%, 1,58-16,06) (Tabela 3).

Tabela 3. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a presença de outras comorbidades clínicas prévias ao evento índice nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014

	180 dias Razão de Risco IC _{95%}	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}	6 anos Razão de Risco IC _{95%}	9 anos Razão de Risco IC _{95%}
Insuficiência Coronariana[‡]					
Modelo sem ajuste	1,55 (1,29-1,87)**	1,58 (1,31-1,91)**	1,64 (1,36-1,98)**	1,72 (1,42-2,07)**	1,72 (1,42-2,08)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,48 (1,23-1,79)**	1,49 (1,23-1,80)**	1,58 (1,30-1,91)**	1,63 (1,35-1,97)**	1,64 (1,35-1,98)**
Modelo multivariado	1,45 (1,13-1,86)*	1,41 (1,10-1,81)*	1,48 (1,16-1,90)*	1,55 (1,20-1,99)**	1,56 (1,21-2,01)**
Insuficiência Cardíaca[‡]					
Modelo sem ajuste	1,48 (1,24-1,78)**	1,49 (1,25-1,78)**	1,56 (1,31-1,87)**	1,68 (1,41-2,02)**	1,73 (1,45-2,08)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,37 (1,15-1,65)*	1,34 (1,12-1,60)*	1,45 (1,21-1,73)**	1,56 (1,30-1,87)**	1,60 (1,34-1,93)**
Modelo multivariado	1,26 (0,99-1,60)	1,20 (0,94-1,52)	1,30 (1,02-1,65)*	1,39 (1,09-1,77)*	1,45 (1,14-1,84)*
Doença Arterial Periférica[‡]					
Modelo sem ajuste	1,16 (0,76-1,76)	1,16 (0,76-1,76)	1,11 (0,73-1,69)	1,13 (0,74-1,72)	1,11 (0,73-1,68)
Modelo ajustado por idade e sexo	1,02 (0,67-1,55)	1,06 (0,70-1,62)	1,04 (0,68-1,58)	1,07 (0,71-1,63)	1,05 (0,69-1,59)
Modelo multivariado	1,13 (0,70-1,84)	1,19 (0,74-1,92)	1,21 (0,75-1,96)	1,30 (0,81-2,11)	1,28 (0,79-2,07)
Demência[‡]					
Modelo sem ajuste	2,27 (1,58-3,26)**	2,50 (1,74-3,60)**	2,87 (1,99-4,14)**	2,98 (2,07-4,30)**	2,99 (2,08-4,32)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,45 (1,00-2,10)*	1,61 (1,11-2,34)*	1,73 (1,19-2,51)*	1,82 (1,25-2,64)*	1,83 (1,26-2,65)*
Modelo multivariado	1,53 (0,95-2,47)	1,72 (1,07-2,78)*	1,99 (1,23-3,21)*	2,30 (1,42-3,72)**	2,28 (1,41-3,71)**
Doença Pulmonar Crônica[‡]					
Modelo sem ajuste	1,30 (0,91-1,86)	1,30 (0,91-1,86)	1,37 (0,96-1,96)	1,33 (0,93-1,91)	1,36 (0,95-1,94)
Modelo ajustado por idade e sexo	1,06 (0,74-1,52)	1,05 (0,73-1,50)	1,10 (0,77-1,57)	1,09 (0,76-1,56)	1,12 (0,78-1,60)
Modelo multivariado	1,37 (0,88-2,12)	1,30 (0,84-2,02)	1,48 (0,95-2,30)	1,42 (0,91-2,21)	1,40 (0,90-2,18)
Doença do Tecido Conjuntivo[‡]					
Modelo sem ajuste	0,63 (0,33-1,22)	0,62 (0,32-1,21)	0,69 (0,36-1,33)	0,67 (0,35-1,30)	0,69 (0,36-1,33)
Modelo ajustado por idade e sexo	0,66 (0,34-1,29)	0,66 (0,34-1,28)	0,80 (0,42-1,56)	0,83 (0,43-1,60)	0,84 (0,43-1,62)
Modelo multivariado	0,73 (0,34-1,54)	0,72 (0,34-1,52)	0,88 (0,41-1,86)	0,90 (0,43-1,91)	0,92 (0,43-1,95)
Úlcera péptica[‡]					
Modelo sem ajuste	0,47 (0,21-1,05)	0,50 (0,22-1,12)	0,46 (0,21-1,03)	0,49 (0,22-1,09)	0,48 (0,22-1,08)
Modelo ajustado por idade e sexo	0,43 (0,19-0,96)	0,51 (0,23-1,15)	0,47 (0,21-1,06)	0,49 (0,22-1,10)	0,49 (0,22-1,09)
Modelo multivariado	0,38 (0,12-1,17)	0,46 (0,15-1,45)	0,41 (0,13-1,27)	0,45 (0,14-1,40)	0,44 (0,14-1,36)

Continua

Tabela 3. Conclusão

	180 dias	1 ano	3 anos	6 anos	9 anos
	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}	Razão de Risco IC _{95%}
Doença do fígado[¥]					
Modelo sem ajuste	1,42 (0,71-2,86)	1,43 (0,71-2,87)	1,52 (0,76-3,06)	1,54 (0,77-3,10)	1,53 (0,76-3,08)
Modelo ajustado por idade e sexo	1,37 (0,68-2,75)	1,42 (0,71-2,85)	1,73 (0,86-3,48)	1,65 (0,82-3,33)	1,63 (0,81-3,28)
Modelo multivariado	1,23 (0,46-3,31)	1,13 (0,42-3,03)	1,52 (0,57-4,11)	1,41 (0,52-3,81)	1,37 (0,51-3,71)
Doença renal moderada ou grave[¥]					
Modelo sem ajuste	2,41 (2,01-2,88)**	2,43 (2,03-2,91)**	2,57 (2,15-3,07)**	2,59 (2,17-3,10)**	2,66 (2,23-3,19)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,97 (1,63-2,37)**	1,99 (1,65-2,39)**	2,15 (1,79-2,59)**	2,17 (1,80-2,62)**	2,23 (1,85-2,69)**
Modelo multivariado	1,87 (1,47-2,39)**	1,88 (1,47-2,39)**	2,09 (1,64-2,66)**	2,22 (1,74-2,84)**	2,30 (1,80-2,94)**
Tumor sem metástase[¥]					
Modelo sem ajuste	0,77 (0,43-1,41)	0,75 (0,41-1,36)	0,71 (0,39-1,28)	0,83 (0,45-1,50)	0,83 (0,46-1,51)
Modelo ajustado por idade e sexo	0,68 (0,37-1,24)	0,65 (0,35-1,17)	0,57 (0,32-1,05)	0,69 (0,38-1,26)	0,69 (0,38-1,26)
Modelo multivariado	0,90 (0,46-1,74)	0,85 (0,44-1,65)	0,71 (0,36-1,38)	0,89 (0,46-1,73)	0,89 (0,45-1,73)
Tumor com metástase[¥]					
Modelo sem ajuste	2,86 (1,36-6,04)*	4,02 (1,90-8,50)**	5,10 (2,40-10,81)**	5,10 (2,40-10,81)**	5,10 (2,40-10,81)**
Modelo ajustado por idade e sexo	1,81 (0,86-3,83)	2,44 (1,15-5,17)*	3,05 (1,43-6,49)*	2,99 (1,41-6,35)*	2,99 (1,41-6,36)*
Modelo multivariado	1,83 (0,58-5,79)	5,00 (1,57-15,95)*	4,94 (1,55-15,77)*	5,06 (1,59-16,13)*	5,03 (1,58-16,06)*
AIDS[¥]					
Modelo sem ajuste	0,95 (0,35-2,53)	0,99 (0,37-2,64)	0,79 (0,30-2,12)	0,93 (0,35-2,48)	0,99 (0,37-2,65)
Modelo ajustado por idade e sexo	1,12 (0,42-2,99)	1,26 (0,47-3,37)	1,02 (0,38-2,73)	1,27 (0,47-3,40)	1,32 (0,49-3,53)
Modelo multivariado	0,74 (0,10-5,26)	1,13 (0,16-8,09)	0,89 (0,12-6,36)	1,34 (0,19-9,64)	1,34 (0,19-9,61)

¥ O grupo de referência (1,00) para cálculo da Razão de Risco para cada comorbidade foi o grupo sem a comorbidade. O grupo de referência para AVC recorrente foi AVC primeiro episódio. IC: Intervalo de Confiança

*P-valor <0,05

** P-valor <0,001

Modelo multivariado derivado das análises de regressão logística de Cox: ajustado por idade e sexo, Escala de Rankin modificada em 28 dias e nível educacional.

4.3.3 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson

No geral, o ICC proposto por Goldstein et al. (2004) revelou que quanto maior a carga de comorbidades pior o prognóstico segundo constado pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 8). A mediana de sobrevivência em dias para a categoria Muito grave foi de 577 dias (IC 95%, 381-773 dias). Quando comparada a mediana em dias de estimativa de vida entre os grupos segundo a carga de comorbidades, houve diferença significativa entre eles: Muito grave vs. Nenhuma ($p < 0,001$), Muito grave vs. Moderada ($p < 0,001$) e Muito grave vs. Grave ($p < 0,001$). Adicionalmente o grupo com carga de comorbidades Grave apresentou diferença significativa quando comparada com nenhuma ($p > 0,001$) e moderada ($p > 0,001$). Similarmente, nas análises de regressão de Cox (ajustadas por sexo, idade, nível de educação, escala de Rankin-M em 28 dias, hipertensão, tabagismo e dislipidemia), a razão de risco de morte por todas as causas foi estatisticamente significativa nos grupos de indivíduos com carga de comorbidades Grave e Muito grave (Tabela 4). Os indivíduos com carga de comorbidades Grave tiveram o risco aumentado em seis meses (RR, 1,61; IC 95%, 1,11-2,35), um ano (RR, 1,68, IC 95%, 1,15-2,45), três anos (RR, 1,99; IC 95%, 1,36-2,91), seis anos (RR, 2,27; IC 95%, 1,55-3,33) e em até nove anos de seguimento (RR, 2,47; IC 95%, 1,67-3,67). Logo os que tiveram carga de comorbidades Muito grave o impacto foi progressivamente maior ao longo dos períodos analisados [seis meses (RR, 1,97; IC 95%, 1,37-2,85), um ano (RR, 1,99; IC 95%, 1,38-2,88) três anos (RR, 2,45; IC 95%, 1,69-3,55), seis anos (RR, 2,87; IC 95%, 1,97-4,18) e nove anos totais de seguimento (RR, 3,18; IC 95%, 2,16-4,69).

Figura 8. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a gravidade Índice de Comorbidades de Charlson- modificado por Goldstein, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC95%) de acordo com o Índice de Charlson categorizado

Índice de Charlson categorizado	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana (dias)	Mediana de tempo IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Nenhum: Peso = 0 (Referencia)	69/179	110 (61,5%)	2.448	1.821	3.075
Moderado: Peso = 1	102/279	177 (63,4%)	2.696	2.377	3.015
Grave: Peso = 2	149/248	99 (39,9%)	1.052	771	1.333
Muito grave: Peso ≥ 3	188/253	65 (25,7%)	577	381	773
Total	508/959	451 (47%)	1.480	1.248	1.712

Tabela 4. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014

ICC	180 dias Razão de Risco IC _{95%}	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}	6 anos Razão de Risco IC _{95%}	9 anos Razão de Risco IC _{95%}
Sem ajuste					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,95 (0,70-1,29)	0,95 (0,7-1,29)	0,95 (0,70-1,30)	0,97 (0,72-1,32)	1,01 (0,74-1,38)
Grave	1,74 (1,30-2,31)**	1,79 (1,34-2,38)**	1,87 (1,41-2,49)**	1,98 (1,49-2,63)**	2,09 (1,57-2,80)**
Muito grave	2,44 (1,85-3,21)**	2,47 (1,88-3,26)**	2,65 (2,01-3,50)**	2,91 (2,20-3,84)**	3,12 (2,35-4,13)**
Ajustado idade e sexo					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,91 (0,67-1,24)	0,93 (0,68-1,26)	0,96 (0,70-1,30)	0,99 (0,73-1,35)	1,06 (0,78-1,44)
Grave	1,45 (1,09-1,94)*	1,49 (1,11-1,98)*	1,63 (1,22-2,17)*	1,77 (1,33-2,36)**	1,87 (1,40-2,51)**
Muito grave	1,89 (1,43-2,51)**	1,93 (1,46-2,56)**	2,18 (1,65-2,89)**	2,46 (1,85-3,26)**	2,66 (1,99-3,56)**
Ajuste modelo multivariado					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	1,00 (0,68-1,48)	1,02 (0,69-1,49)	1,08 (0,74-1,59)	1,16 (0,79-1,71)	1,27 (0,85-1,88)
Grave	1,61 (1,11-2,35)*	1,68 (1,15-2,45)*	1,99 (1,36-2,91)**	2,27 (1,55-3,33)**	2,47 (1,67-3,67)**
Muito grave	1,97 (1,37-2,85)**	1,99 (1,38-2,88)**	2,45 (1,69-3,55)**	2,87 (1,97-4,18)**	3,18 (2,16-4,69)**

ICC: Índice de Comorbidades de Charlson. IC: Intervalo de Confiança

*P-valor <0,05

** P-valor <0,001

Modelo multivariado derivado das análises de regressão logística de Cox: ajustado por idade e sexo, Escala de Rankin modificada em 28 dias e nível educacional, hipertensão, tabagismo e dislipidemia.

4.3.4 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson com fibrilação atrial no escore

Levando-se em consideração a estratégia de pesos atribuídos a comorbidades sugerido por Charlson et al. (1987) (risco relativo entre $\geq 1,2 < 1,5$ o peso foi considerado 1; risco relativo for entre $\geq 1,5 < 2,5$ o peso a ser considerado foi 2), no presente estudo avaliamos o peso atribuído para a presença de fibrilação atrial baseada na razão de risco cumulativo até nove anos que foi de 1,51 (IC 95% 1,17-1,97), após o ajuste multivariado (idade, sexo, escala de funcionalidade em 28 dias pós-evento e nível educacional) (Tabela 2). Mesmo após o ajuste adicional no modelo multivariado incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência coronariana e AVC recorrente, a razão de risco da fibrilação atrial foi acima 1,50 (RR, 1,52; IC 95% 1,17-1,98; $p=0,002$). Portanto com intuito de testar a poder preditor do ICC com a inclusão de mais um fator de risco específico para mortalidade pós-AVC, atribuímos “peso 2” no escore para as pessoas com fibrilação atrial.

A adição de fibrilação atrial no escore do ICC levou a uma pequena diferença em relação aos dias de sobrevivência para o grupo Muito grave segundo o ICC (mediana de sobrevivência, 591 dias; IC 95% 440-742 dias), $p<0,001$ (Figura 9) comparativamente ao ICC de Goldstein et al. (2004). Quando comparada a mediana em dias de sobrevivência entre os grupos segundo a carga de comorbidades, houve diferença significativa entre eles até nove anos: Muito grave vs. Nenhuma ($p<0,001$), Muito grave vs. Moderada ($p<0,001$) e Muito grave vs. Grave ($p<0,001$). Adicionalmente o grupo com carga de comorbidades Grave apresentou diferença significativa quando comparados os grupos com Nenhuma ($p>0,001$) e Moderada carga de comorbidades ($p>0,001$).

Analisando o risco cumulativo de mortalidade no decorrer dos anos (Tabela 5), a razão de risco do ICC adicionado de FA esteve aumentada em quase todos os períodos nos indivíduos com carga Grave de comorbidades [seis meses (RR, 1,52; IC 95%, 1,01-2,30), três anos (RR, 1,65; IC 95%, 1,09-2,49), seis anos (RR, 1,77; IC 95%, 1,18-2,67) e em até nove anos de seguimento (RR, 2,00; IC 95%, 1,31-3,06)]. Assim como ocorreu no ICC modificado por Goldstein, as razões de risco foram aumentadas e mais acentuadas em todos os períodos para aqueles indivíduos da categoria Muito grave do ICC, sem grandes diferenças em termos de magnitude quando comparamos com o ICC de Goldstein et al. [seis meses (RR, 1,91; IC 95%, 1,31-2,77), um ano (RR, 1,89; IC 95%, 1,30-2,75), três anos (RR, 2,18; IC 95%, 1,50-3,17), seis anos (RR, 2,38; IC 95%, 1,63-3,46), nove anos totais (RR, 2,72; IC 95%, 1,84-4,02).

Figura 9. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson- modificado por Goldstein acrescido pela presença de FA prévia, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC95%) de acordo com o Índice de Charlson categorizado

Índice de Charlson categorizado	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana de tempo		
			Mediana (dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Nenhum: Peso = 0 (Referencia)	54/157	103 (65,6%)	2.690	2.177	3.203
Moderado: Peso = 1	78/236	158 (66,9%)	2.884	2.366	3.402
Grave: Peso = 2	119/205	86 (42%)	1.194	930	1.458
Muito grave: Peso ≥ 3	257/361	104 (28,8%)	591	440	742
Total	508/959	451 (47%)	1.480	1.248	1.712

Tabela 5. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson acrescido da fibrilação atrial no escore nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014

ICC	180 dias Razão de Risco IC _{95%}	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}	6 anos Razão de Risco IC _{95%}	9 anos Razão de Risco IC _{95%}
Sem ajuste					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,97 (0,69-1,37)	0,97 (0,68-1,37)	0,96 (0,68-1,36)	1,00 (0,70-1,41)	1,04 (0,73-1,48)
Grave	1,86 (1,35-2,57)**	1,87 (1,35-2,58)**	1,91 (1,39-2,64)**	2,02 (1,46-2,78)**	2,16 (1,56-3,00)**
Muito grave	2,59 (1,93-3,48)**	2,66 (1,99-3,57)**	2,88 (2,15-3,86)**	3,07 (2,28-4,12)**	3,35 (2,48-4,53)**
Ajustado idade e sexo					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,92 (0,65-1,30)	0,92 (0,65-1,31)	0,93 (0,66-1,32)	0,98 (0,69-1,39)	1,07 (0,75-1,52)
Grave	1,49 (1,08-2,06)*	1,49 (1,08-2,06)*	1,58 (1,14-2,18)*	1,68 (1,22-2,33)*	1,84 (1,32-2,56)**
Muito grave	1,96 (1,46-2,64)**	2,00 (1,49-2,70)**	2,26 (1,68-3,04)**	2,43 (1,80-3,28)**	2,70 (1,99-3,68)**
Ajuste modelo multivariado					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,90 (0,59-1,39)	0,90 (0,58-1,38)	0,91 (0,59-1,41)	0,98 (0,63-1,51)	1,08 (0,7-1,69)
Grave	1,52 (1,01-2,30)*	1,49 (0,99-2,26)	1,65 (1,09-2,49)*	1,77 (1,18-2,67)*	2,00 (1,31-3,06)*
Muito grave	1,91 (1,31-2,77)**	1,89 (1,30-2,75)*	2,18 (1,50-3,17)**	2,38 (1,63-3,46)**	2,72 (1,84-4,02)**

ICC: Índice de Comorbidades de Charlson. IC: Intervalo de Confiança

*P-valor <0,05

** P-valor <0,001

Modelo multivariado derivado das análises de regressão logística de Cox: ajustado por idade e sexo, Escala de Rankin modificada em 28 dias e nível educacional, hipertensão, tabagismo e dislipidemia.

4.3.5 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson com AVC prévio no escore

Assim como na estratégia adotada para FA em relação à atribuição de peso para comorbidade baseado no risco de morte em até nove anos para inclusão no ICC, a razão de risco de ter tido pelo menos um AVC antes do evento índice resultou numa razão de risco de 1,70 (IC 95% 1,35-2,16; $p>0,001$) após o ajuste multivariado por idade, sexo, educação e funcionalidade pela escala de Rankin-M em 28 dias pós-AVC. A adição de insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca no modelo, manteve a razão de risco cumulativa em até nove anos de seguimento de 1,70 (IC 95% 1,34-2,15; $p>0,001$). Portanto, também foi atribuído “peso 2” no escore do ICC aos indivíduos com AVC recorrente na admissão do estudo.

O ICC adicionando de AVC prévio ao evento índice no escore, também mostrou que quanto maior a carga de comorbidades, pior o prognóstico de sobrevivência havendo diferença significativa entre os grupos categorizados. Quando comparada a mediana de sobrevivência em dias entre os grupos, novamente o grupo Muito grave apresentou pior taxa, porém ligeiramente superior aos grupos subdivididos de acordo com o escore ICC modificado por Goldstein e o acrescido de FA (mediana de sobrevivência, 679 dias, IC 95%, 522-836 dias, $p<0,001$) (Figura 10). O grupo com carga de comorbidades Muito grave também apresentou diferença significativa quando comparada com o grupo sem Nenhuma ($p<0,001$), Moderada ($p<0,001$) e Grave carga de comorbidades ($p<0,001$). Também houve diferença significativa do grupo Grave quando comparada com Nenhuma ($p<0,001$) e Moderada carga de comorbidades ($p<0,001$). A razão de risco de mortalidade por todas as causas no ICC com inclusão do AVC prévio no escore (Tabela 6) foi maior comparando com aos escores ICC calculados anteriormente. O risco de morrer nos

pacientes com a carga de comorbidades Grave foi de 1,94 em seis anos (IC 95%, 1,22-3,08) e 2,34 (IC 95%, 1,44-3,80) em nove anos nos participantes com carga grave de comorbidades. Nos participantes com carga Muito grave, as razões de risco foram respectivamente maiores ao longo dos períodos avaliados: seis meses (RR, 1,95; IC95%,1,29-2,95), um ano (RR,2,03; IC95%,1,34-3,08), três anos (RR,2,42, IC95%,1,60-3,66), seis anos (RR,3,10; IC 95%, 2,03-4,74) e em até nove anos (RR, 3,74; IC 95%, 2,39-5,86).

Figura 10. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte EMMA de acordo a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson- modificado por Goldstein a crescido pela presença de AVC prévio, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC95%) de acordo com o Índice de Charlson categorizado

Índice de Charlson categorizado	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana de tempo		
			Mediana (dias)	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Nenhum: Peso = 0 (Referencia)	39/125	86 (68,8%)	2.819	2.426	3.212
Moderado: Peso = 1	68/206	138 (67%)	2.884	2.694	3.074
Grave: Peso = 2	114/213	99 (46,5%)	1.328	942	1.714
Muito grave: Peso ≥ 3	287/415	128 (30,8%)	679	522	836
Total	508/959	451 (47%)	1.480	1.248	1.712

Tabela 6. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson acrescido da condição AVC prévio no escore nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014

ICC	180 dias Razão de Risco IC _{95%}	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}	6 anos Razão de Risco IC _{95%}	9 anos Razão de Risco IC _{95%}
Sem ajuste					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	1,12 (0,76-1,67)	1,14 (0,77-1,7)	1,16 (0,79-1,73)	1,22 (0,82-1,81)	1,29 (0,87-1,93)
Grave	1,92 (1,33-2,76)**	2,00 (1,39-2,88)**	2,00 (1,39-2,87)**	2,21 (1,53-3,18)**	2,44 (1,68-3,55)**
Muito grave	2,79 (1,99-3,89)**	2,86 (2,05-4,00)**	3,02 (2,16-4,22)**	3,46 (2,47-4,84)**	3,91 (2,76-5,54)**
Ajustado idade e sexo					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	1,07 (0,72-1,59)	1,10 (0,74-1,64)	1,13 (0,76-1,68)	1,22 (0,82-1,81)	1,36 (0,91-2,03)
Grave	1,64 (1,14-2,37)*	1,66 (1,15-2,39)*	1,66 (1,15-2,39)*	1,92 (1,33-2,77)*	2,17 (1,48-3,16)**
Muito grave	2,14 (1,53-3,01)**	2,19 (1,56-3,08)**	2,40 (1,71-3,37)**	2,87 (2,04-4,04)**	3,34 (2,34-4,76)**
Ajuste modelo multivariado					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,98 (0,61-1,58)	1,01 (0,63-1,63)	1,04 (0,65-1,68)	1,18 (0,73-1,90)	1,37 (0,84-2,25)
Grave	1,43 (0,91-2,25)	1,46 (0,93-2,30)	1,54 (0,98-2,43)	1,94 (1,22-3,08)*	2,34 (1,44-3,80)*
Muito grave	1,95 (1,29-2,95)*	2,03 (1,34-3,08)*	2,42 (1,60-3,66)**	3,10 (2,03-4,74)**	3,74 (2,39-5,86)**

ICC: Índice de Comorbidades de Charlson. IC: Intervalo de Confiança.

*P-valor <0,05

** P-valor <0,001

Modelo multivariado derivado das análises de regressão logística de Cox: ajustado por idade e sexo, Escala de Rankin modificada em 28 dias e nível educacional, hipertensão, tabagismo e dislipidemia.

4.3.6 Mortalidade por todas as causas relacionada ao Índice de Comorbidades de Charlson com AVC prévio e fibrilação atrial no escore

Incorporando ao ICC a presença de AVC prévio e fibrilação atrial no escore, foi demonstrado também que quanto maior a carga de comorbidades (mediana de sobrevivência com carga muito grave: 712 dias, IC 95%: 547-877 dias), pior o prognóstico de sobrevivência havendo diferença significativa entre os grupos categorizados ($p < 0,001$), conforme demonstrado na Figura 11. Quando comparada a mediana em dias da estimativa de vida entre os grupos da carga de comorbidades, houve diferença significativa nos grupos: Muito grave vs. nenhuma ($p < 0,001$), Muito grave vs. Moderada ($p < 0,001$) e Muito grave vs. Grave ($p < 0,001$). O grupo com carga de comorbidades Grave apresentou diferença significativa quando comparada com o grupo com Nenhuma ($p < 0,001$) e Moderada carga ($p < 0,001$).

O risco cumulativo de mortalidade (razão de riscos) foi somente significativo nos pacientes com carga Grave de comorbidades em seis anos (RR, 1,98; IC 95%, 1,21-3,23) nove anos (RR, 2,31; IC 95%, 1,38-3,85). Os participantes com a carga Muito grave de comorbidades apresentou um risco aumentado de morrer quando comparado ao grupo sem Nenhuma carga em todos os períodos avaliados: seis meses (RR, 1,90; IC 95% 1,24-2,91), um ano (RR, 1,96, IC 95% 1,27-3,01), três anos (RR, 2,22; IC 95%, 1,45-3,41), seis anos (RR, 2,68; IC 95%, 1,74-4,13) em até nove anos (RR, 3,27; IC 95%, 2,07-5,18) (Tabela 7).

Figura 11. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier devido morte por todas as causas em até nove anos de seguimento entre os pacientes acometidos por AVCi da coorte E MMA de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson- modificado por Goldstein acrescido pela presença de AVC e FA prévios, 2006-2014

Medianas de tempo de sobrevivência (IC95%) de acordo com o Índice de Charlson categorizado

Índice de Charlson categorizado	Número de eventos/ Indivíduos	Casos censurados	Mediana (dias)	Mediana de tempo IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Nenhum: Peso = 0 (Referencia)	32/112	80 (71,4%)	2.823	2.423	3.223
Moderado: Peso = 1	50/171	121 (70,8%)	2.896	2.720	3.072
Grave: Peso = 2	88/176	88 (50%)	1.580	1.190	1.970
Muito grave: Peso ≥ 3	338/500	162 (32,4%)	712	547	877
Total	508/959	451 (47%)	1.480	1.248	1.712

Tabela 7. Razão de risco cumulativa de mortalidade por todas as causas de acordo com a gravidade do Índice de Comorbidades de Charlson acrescido da fibrilação atrial e AVC prévio no escore nos 959 participantes da coorte EMMA, 2006-2014

ICC	180 dias Razão de Risco IC _{95%}	1 ano Razão de Risco IC _{95%}	3 anos Razão de Risco IC _{95%}	6 anos Razão de Risco IC _{95%}	9 anos Razão de Risco IC _{95%}
Sem ajuste					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	1,09 (0,70-1,70)	1,11 (0,71-1,72)	1,11 (0,71-1,72)	1,18 (0,76-1,84)	1,25 (0,80-1,97)
Grave	1,90 (1,27-2,85)*	1,95 (1,30-2,93)*	1,91 (1,28-2,87)*	2,15 (1,44-3,23)*	2,40 (1,58-3,64)**
Muito grave	2,96 (2,06-4,25)**	3,07 (2,14-4,41)**	3,26 (2,27-4,68)**	3,70 (2,57-5,32)**	4,26 (2,92-6,23)**
Ajustado idade e sexo					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	1,06 (0,68-1,65)	1,09 (0,70-1,69)	1,09 (0,70-1,70)	1,19 (0,77-1,86)	1,34 (0,85-2,11)
Grave	1,65 (1,10-2,48)*	1,66 (1,10-2,49)*	1,65 (1,10-2,48)*	1,92 (1,28-2,88)*	2,18 (1,43-3,32)**
Muito grave	2,25 (1,56-3,24)**	2,31 (1,60-3,34)**	2,53 (1,75-3,64)**	2,95 (2,04-4,26)**	3,51 (2,38-5,16)**
Ajuste modelo multivariado					
Nenhuma	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Moderado	0,90 (0,53-1,52)	0,92 (0,54-1,55)	0,91 (0,54-1,54)	1,02 (0,60-1,73)	1,18 (0,68-2,04)
Grave	1,52 (0,93-2,46)	1,54 (0,94-2,50)	1,61 (0,99-2,62)	1,98 (1,21-3,23)*	2,31 (1,38-3,85)*
Muito grave	1,90 (1,24-2,91)*	1,96 (1,27-3,01)*	2,22 (1,45-3,41)**	2,68 (1,74-4,13)**	3,27 (2,07-5,18)**

ICC: Índice de Comorbidades de Charlson. IC: Intervalo de Confiança

*P-valor <0,05

** P-valor <0,001

Modelo multivariado derivado das análises de regressão logística de Cox: ajustado por idade e sexo, Escala de Rankin modificada em 28 dias e nível educacional, hipertensão, tabagismo e dislipidemia.

5. DISCUSSÃO

5.1 Principais achados do estudo

Dentre os 959 participantes com acidente vascular cerebral isquêmico da coorte EMMA, que apresentaram uma taxa de sobrevivência de 47% em até nove anos de seguimento, a presença individual de condições clínicas prévias assim como o perfil de multimorbidades influenciaram no risco de mortalidade por todas as causas a curto e longo prazo.

Nossos principais achados reafirmam as estatísticas anteriores descritas pelo GDB 2013 (Feigin et al., 2016), que demonstraram um aumento no número de pacientes com AVC com multimorbidades e comprometimento funcional, sendo este último quase 30% em sobreviventes pós-AVC seis meses após o evento agudo. Apesar de outros CVRF, como a hipertensão, FA e AVC prévio, os quais não são considerados no escore de Charlson modificado por Goldstein, um quarto dos pacientes da amostra foi classificado como tendo um ICC Muito grave.

Ainda, verificamos que a carga individual de alguns CVRF, particularmente a hipertensão, diabetes com complicações renais, AVC prévio e fibrilação atrial, adicionou algum valor às estimativas de risco de mortalidade por todas as causas. Além disso, outras comorbidades clínicas consideradas no ICC e analisadas aqui, como DAC, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, demência e câncer metastático em atividade também foram preditores independentes de morte por todas as causas nesta coorte ao longo do seguimento. Controversamente, a presença de dislipidemia demonstrou um risco inverso de razões de mortalidade em todos os períodos.

5.2 Perfil de multimorbidades associadas ao AVC

No presente estudo, as frequências de fatores de risco tradicionais e comorbidades prévios ao evento cerebral isquêmico como HAS (93,3%), dislipidemia (58,4%), DM (58,1%), tabagismo (34,8%), IC (30,7%), IRC (25,4%) e ICO (25%) excederam as taxas previamente descritas em coortes de AVC na mesma faixa etária e subtipo de AVC, incluindo amostras brasileiras (Goldstein et al., 2004; Chen et al., 2014; Cabral et al., 2015). Estudos observacionais de base multicêntrica envolvendo países desenvolvidos e em desenvolvimento relatam a presença de fatores de risco para o desenvolvimento de AVC como HAS, tabagismo, diabetes, obesidade, consumo de álcool excessivo e obesidade como sendo responsáveis pela carga da doença em torno de 90% (O'Donnel et al., 2016; Feigin et al., 2016).

Comorbidades bastante frequentes em nossa amostra como HAS, diabetes e insuficiência coronariana podem ainda ter contribuído ao longo do seguimento não só para o aumento da mortalidade, como também provavelmente para o surgimento de outras morbidades associadas no paciente pós-AVC.

Dentre elas a insuficiência cardíaca foi a comorbidade mais frequente. Dos 294 (30,7%) diagnósticos confirmados de insuficiência cardíaca por validação médica, 292 (30,4%) casos foram auto relatados previamente na admissão e confirmados por fração de ejeção abaixo de 50% pelo ecocardiograma da internação. Apenas dois casos que não possuíam história prévia foram confirmados com IC sistólica pelo exame de ecocardiograma.

Dados do “National Health and Nutrition Examination Survey” (1999-2004) em 495 sobreviventes de AVC (acima de 20 anos) relataram uma prevalência de 14,8% de

insuficiência cardíaca baseada em informação auto relatada pelos participantes da pesquisa (Kesarwani et al., 2009).

Em um estudo populacional realizado em Taiwan com 3.678 indivíduos com AVCh e 16.010 com AVCi, a frequência de casos de IC foi de 0,9% e 2,1%, respectivamente. As informações das comorbidades desse estudo foram a partir de dados de registro eletrônico hospitalar (Chen et al., 2014).

E por fim, o maior e mais longo estudo de seguimento que avaliou a mortalidade por todas as causas após o AVC baseado nas informações do registro nacional de pacientes na Dinamarca (*"The Danish National Registry of Patients"*) totalizando 219.354 hospitalizações tendo como causa principal o primeiro episódio de AVC, mostrou uma prevalência de 8,1% de insuficiência cardíaca (Schmidt et al., 2014).

A segunda comorbidade mais frequente em nosso estudo foi a doença renal crônica com uma taxa de 25,4%. Segundo o Sistema de Dados Renal dos Estados Unidos (*United States Renal Data System-USRDS*) a hipertensão e diabetes são os fatores de risco mais comumente associados à diminuição da taxa de filtração glomerular e consequentemente doença renal crônica (DRC). Recente revisão sistemática também encontrou uma associação entre tabagismo e progressão para DRC, a correlação tornou-se mais significativa quando a carga de tabagismo excedeu 15 maços/ano (Elihimas Júnior et al., 2014). Os dados desses estudos reforçam nossos achados que evidenciaram a interposição de múltiplos fatores influenciando provavelmente no aparecimento de outras comorbidades no paciente acometido por AVCi, pois a maioria da população do presente estudo era hipertensa, mais da metade tinham diabetes e aproximadamente um terço era fumantes.

Outra condição clínica bastante frequente encontrada na nossa amostra foi a fibrilação atrial (19,4%), a qual além de ser um fator de risco para AVC, está associada

frequentemente com a insuficiência cardíaca, condições estas que conjuntamente determinam uma maior mortalidade (Steger et al., 2004; Kimura et al., 2005; Frost et al., 2007; Gattellari et al., 2011). Comparativamente ao nosso estudo, outros autores relatam taxas similares ou até mais altas para FA em torno de 20-35% em pacientes acometidos por AVCi (Steger et al., 2004; Kimura et al., 2005; Frost et al., 2007; Thygesen et al., 2009; Hannon et al., 2010; Gattellari M et al, 2011).

5.3 Mortalidade por todas as causas de acordo com os fatores de risco cerebrovasculares

Dentre os FRCV, foram identificados como principais preditores independentes para o risco de morte por todas as causas de seis meses até nove anos a HAS, diabetes com lesão no órgão alvo (renal), fibrilação atrial e AVC prévios ao evento índice.

Como era de se esperar, o fator de risco mais impactante foi a HAS, o que implicou num risco de morte maior (em torno de três) em todos os períodos analisados. Da amostra de mais 90% dos hipertensos, aproximadamente metade tomava algum medicamento para controle dos níveis pressóricos pré-AVC, e mesmo após a alta hospitalar essa porcentagem se manteve baixa, o que pode ter contribuído para risco de morte em torno de três vezes em seis meses até nove anos pós-evento agudo.

A hipertensão é inegavelmente o fator de risco modificável mais importante para o AVC. Estima-se que 25% ou mais dos acidentes vasculares cerebrais possam ser atribuídos à hipertensão (Gorelick, 2002; Pedelty e Gorelick, 2004) e controle dos níveis pressóricos está diretamente ligado à mortalidade pós-AVC (Luepker et al., 2006).

Uma metanálise recente englobando ensaios clínicos, a qual avaliou a associação do uso de anti-hipertensivos e desfechos fatais e não fatais pós-primeiro evento AVC, reafirma a importância da redução dos níveis pressóricos para diminuição de AVC recorrente e eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade. Segundo os dados desta metanálise, foi verificada uma redução no risco de morte por AVC ou incapacidade de 30% e mortalidade por CVD de 15% com o uso regular de anti-hipertensivos (Katsanos et al., 2016).

Poderíamos aventar a hipótese, que além da baixa frequência, a má aderência associada ao uso irregular das medicações anti-hipertensivas poderia ter contribuído para o desfecho fatal de pior sobrevida nos hipertensos na coorte EMMA, porém dados de aderência medicamentosa não foram avaliados.

Em relação ao risco de morte associada ao DM em pacientes com AVC, na presente análise, observamos um risco aumentado de aproximadamente dois dentre aqueles diabéticos com acometimento renal secundário após ajuste multivariado em até nove anos pós-AVCi. Dentre os diabéticos sem acometimento renal presumido, este risco não foi verificado em até nove anos.

No estudo brasileiro prospectivo baseado na pesquisa SABE (Saúde, bem-estar e envelhecimento) conduzida no estado de São Paulo em uma amostra de 2.054 idosos com idade ≥ 60 anos entre 2000 e 2006, indivíduos sem diabetes e com AVC prévio apresentaram uma razão do risco relativo (RRR) aumentada de 3,43 (IC 95% 1,65-7,09), e dentre aqueles com AVC prévio e diabetes essa associação de risco foi ainda maior entre o período analisado (RRR, 4,4; IC 95% 1,15-16,56). Entretanto dentre os participantes que tinham somente diabetes, a associação com mortalidade não apresentou diferença estatística (RRR, 1,47 IC 95% 0,98-2,21 P=0,062) (Andrade et al., 2012). Os dados desta pesquisa foram relatados pelos participantes entrevistados em

suas residências, e diferentemente de nosso estudo, não há relatos sobre validação médica e nem se havia informações sobre lesão renal ocasionada pela diabetes.

Apesar de dados prévios da própria coorte EMMA, revelarem uma razão de risco aumentada para morte por todas as causas para aqueles indivíduos diabéticos com AVCi em até quatro anos (RR, 1,45; 95% CI = 1,07-1,97) (Goulart et al., 2013); na presente reanálise incluindo o seguimento até nove anos, a taxa de risco de morte para diabéticos como um todo (com e sem lesão renal) com AVCi não apresentou significância estatística (RR, 1,26; IC 95%, 0,99-1,59).

Schmidt e cols analisaram a razão de risco de mortalidade por todas as causas de várias comorbidades individualmente em até cinco anos em um estudo prospectivo de base populacional em 219.354 pacientes com primeira hospitalização por AVCi e AVCh. Além da razão de risco (RR) de morte aumentada para aqueles com diabetes associada à lesão de órgão alvo que foi de RR 1,50 (IC 95%, 1,39-1,62). A fibrilação atrial incutiu num risco aumentado de morte de 1,28 (IC 95%, 1,23-1,32) em até cinco anos de seguimento. Apesar das dissimilaridades entre o estudo de Schmidt e o nosso, as razões de risco de morte aumentadas tanto para diabetes com lesão de órgão alvo assim como para FA foram similares em ambas coortes (Schmidt et al., 2014).

O “*Danish National Indicator Project*” avaliou a associação de fatores de risco clássicos para doenças cerebrovasculares e letalidade em 26.818 participantes após o primeiro evento de AVCi em até um ano de seguimento. Dentre aqueles com fibrilação a estimativa risco (OR) de morrer foi de 1,33 (IC 99%, 1,06-1,69) em um ano. Já os indivíduos com diabetes, essa estimativa de risco foi de 1,57 (IC 99% 1,29-1,91) em um ano. A estimativa de risco de morrer para quem era tabagista só teve diferença estatística em um ano (OR, 1,27; IC 99%, 1,06-1,52). (Andersen et al., 2011). Apesar das diferenças metodológicas e amostrais, e de termos analisados a estimativa de risco de

ambos indivíduos acometidos por AVCi primeiro e evento recorrente, as estimativas de risco para FA e tabagismo encontradas em um ano foram semelhantes as taxas do presente estudo (vide Tabela 2).

Dados de base hospitalar de um estudo finlandês, “ The Finnish Care Register for Health Care and Statistics Finland”, realizado em 970 participantes (15 e 49 anos) com primeiro episódio de AVCi avaliou a mortalidade dos sobreviventes após 30 dias do evento índice em 17 anos de seguimento (média de 10,2 ($\pm 4,3$) anos de seguimento). Após esse período 15,7% foram a óbito e 13,6% dos sobreviventes sofreram AVC recorrente ao longo do seguimento. A recorrência do AVC em particular, foi o fator que apresentou a maior a razão de risco (RR) de morte de quase 17 vezes em relação aos que não apresentaram AVC recorrente (RR, 16,68; IC 95%, 2,33-119,56; $P=0,005$) (Aarnio et al., 2014). Apesar das diferenças metodológicas, principalmente em relação a inclusão inicial de casos primeiro evento e prévios de AVC no EMMA, que correspondeu a um terço da amostra, e menor tempo de seguimento médio; nossa mortalidade foi bem superior (53%) em relação ao estudo de Aarnio; esta diferença provavelmente ocorreu pela maior idade da coorte EMMA (mediana de 70 anos) quase 10 anos mais velha que o estudo finlandês. Além disso, de acordo com nossos achados a presença de AVC prévio à admissão no estudo representou num aumento no risco de morte em curto e longo prazo comparando com aqueles com primeiro AVC. A magnitude do risco observado para AVC recorrente no estudo de Aarnio et al. (2014) foi muito superior ao nosso estudo. Os autores não deixam claro as causas de risco de morte tão elevado para o AVC recorrente ao longo do seguimento, porém a inclusão de uma parcela da população mais jovem (média de idade 62 anos) com outros possíveis riscos implícitos para a recorrência de AVC, tais como trombofilias e doenças autoimunes, podem ter contribuído para esta diferença de risco muito maior neste estudo comparativamente a razão encontrada no nosso estudo que foi

em torno de 1,7 em quase todos os períodos analisados até nove anos de seguimento. Dentre outras razões de risco, destacamos aqui o risco de morte para aqueles com diabetes tipo 1 (RR, 4,15; IC 95%, 2,26–7,61), o qual no estudo finlandês que também foi bem mais elevado comparativamente ao nosso estudo (Tabela 2), porém a de se atentar aqui para diferenças em relação ao tipo de DM, que em nosso estudo foi em sua maioria do tipo 2.

O estudo australiano de base populacional, “*Perth Community Stroke Study*”, realizado em 251 indivíduos com primeiro episódio de AVC (isquêmico, hemorrágico ou hemorragia subaracnóidea) em um período de 10 anos, teve como objetivo comparar a letalidade dos indivíduos que tiveram primeiro episódio de AVC e recorrência ao longo do seguimento. Nesse estudo, a taxa de recorrência de AVC (pelo menos um episódio após evento índice) foi 25,5%, desses casos, 41% (IC 95%, 29-53) morreram em 30 dias. A letalidade dos indivíduos que tiveram AVC recorrente foi estatisticamente maior comparativamente as pessoas com primeiro episódio de AVC (41% vs. 22%, $P=0,003$). Contudo, diferentemente do nosso estudo, não foi encontrada diferença significativa para mortalidade devido AVC recorrente a longo prazo (Do 30º dia ao quinto ano de seguimento e do sexto ao décimo ano). Neste estudo não foram calculadas razões de risco de morte (Hardie et al., 2004).

Poucos estudos prospectivos em longo prazo foram realizados em países em desenvolvimento, dentre eles uma coorte prospectiva realizada na cidade de Kolkata na Índia, rastreou 100.802 pessoas e identificou 1.041 casos de AVC. A partir desses casos foram selecionados 763 indivíduos com primeiro episódio de AVC tanto isquêmico quanto hemorrágico para o seguimento de desfecho fatal em até sete anos. A mortalidade total por AVC foi de aproximadamente 59% aos cinco anos e 61% aos sete anos. Durante o seguimento total, a mortalidade geral foi significativamente maior em sujeitos com

AVC recorrente em relação aos indivíduos com AVC primo (74,05% vs. 59,65%, $P=0,002$) (Ray et al., 2013). Os autores desse estudo relataram que não foi possível identificar os subtipos de AVC em todos os indivíduos, pois apenas 288 (37,4%) casos tinham exame de tomografia computadorizada de crânio, sendo esta obtida em 30 dias após a data do evento índice.

Finalmente, uma coorte de base populacional brasileira em seguimento na cidade de Joinville realizada com 407 indivíduos com primeiro episódio de AVC do tipo isquêmico, avaliou o risco de morte e recorrência de AVC pós-evento índice até três anos. O risco cumulativo de morte devido AVCi cardioembólico foi de 3,6 (RR, 3,6; IC 95%, 1,9-5,8). Em relação a recorrência de AVC, foi descrito um risco foi 9% (35/407) em três anos (Cabral et al., 2015).

Os principais estudos longitudinais que abordam risco de morte/sobrevida em longo prazo pós-AVC, descrevem o prognóstico da recorrência do AVC após primeiro evento índice ao longo do seguimento (Hardie et al., 2004; Ray et al., 2013; Aarnio et al., 2014; Cabral et al., 2015). Em nosso estudo a comparação em relação ao risco de morte foi realizada entre AVC primo e prévio a partir dos dados adquiridos na internação pelo evento índice ou informações médicas prévias contidas nos prontuários validados pelo médico pesquisador responsável pelo estudo EMMA. Apesar de diferenças metodológicas, os riscos associados a presença de AVC prévio em nossa amostra foram equiparáveis, em termos de magnitude, com alguns estudos de base populacional que avaliaram AVC recorrente com tempos de seguimento semelhantes (Hardie et al., 2004; Cabral et al., 2015).

Por último, apesar da alta frequência da dislipidemia (LDL-colesterol $\geq 130\text{mg/dl}$ e ou uso de algum hipolipemiante) na amostra, este foi o único FRCV associado inversamente ao risco de morte em todos os períodos analisados após o ajuste

multivariado. Esse efeito “protetor” poderia ser justificado pela menor frequência de outros fatores de risco dentre os dislipidêmicos, porém a frequência de alguns FRCV tais como DM e ICO foram menores nestes pacientes também. Apesar de controverso, estudos prévios também já descreveram este efeito da estatina/hipercolesterolemia na mortalidade dentre os indivíduos acometidos por AVC (Ní Chróinín et al., 2013; Yeramaneni et al.; 2016), porém este feito parece estar mais associado ao uso da estatina como benéfica na redução de mortes pós-AVC (Ní Chróinín et al., 2013). Na metanálise realizada por Chróinín e cols envolvendo 27 estudos (113.148 indivíduos), dentre os estudos observacionais analisados, o uso da estatina foi associada a menor mortalidade em 90 dias e um ano pós-AVC, porém não foi observada redução de mortalidade estatisticamente significativa nos ensaios clínicos randomizados envolvendo terapias antitrombóticas (Ní Chróinín et al., 2013).

No estudo populacional recente realizado por Yeramaneni e cols foi avaliada a relação da dislipidemia em associação ou não à estatina na mortalidade por todas as causas de 3.813 pacientes com AVCi em até três anos de seguimento. No grupo de pacientes com dislipidemia que usavam estatina o risco de morte esteve diminuído em todos os períodos analisados, mesmo após o ajuste multivariado: em 30 dias (RR, 0,51; IC 95%, 0,37-0,72), um ano (RR, 0,62; IC 95%, 0,51-0,74) e em três anos (RR, 0,69; IC 95%, 0,60-0,80). Porém no grupo de pacientes com dislipidemia que não usavam estatina, a razão de risco também foi diminuída em 30 dias (RR, 0,65; IC 95%, 0,46-0,92), um ano (RR, 0,73; IC 95%, 0,59-0,90) e em três anos (RR, 0,83; IC 95%, 0,70-0,98) (Yeramaneni et al., 2016). De qualquer forma, o provável mecanismo biológico via proteção endotelial, anti-inflamatória, antitrombótica ou antioxidante que poderia estar envolvido no efeito protetor provável da estatina ou da dislipidemia na sobrevida pós-AVC precisa ser melhor elucidado (Chen et al., 2003).

5.4 Mortalidade por todas as causas de acordo com o perfil de multimorbidades com foco no Índice de Comorbidades de Charlson

Em relação ao valor prognóstico individual das outras comorbidades clínicas contidas no ICC, encontramos que os riscos cumulativos de morte derivados dos modelos de Cox multivariados para DAC, IC foram acima de um e para IRC esteve em torno de dois em todo período analisado (seis meses até o período de nove anos). O risco de morte dentre aqueles com câncer metastático em atividade foi em torno de cinco apenas após a fase subaguda, ou seja, após um ano do evento cerebral índice. Para aqueles com diagnóstico de demência, a razão de risco para mortalidade por todas as causas, entretanto foi um pouco maior do que o descrito por alguns estudos prévios (Schmidt et al., 2014), sendo o risco de morte cumulativo em torno de dois, principalmente após seis anos do evento agudo em nosso estudo.

Apesar das diferenças de metodologia, principalmente relacionados a população de estudo, tempo de seguimento (maioria dos estudos até um ano) e forma de análise do ICC (níveis categorização); a maior frequência de algumas comorbidades tais como IC, DAC e IRC na nossa amostra comparativamente a de outros estudos, os quais avaliariam o perfil de comorbidades, incluindo ICC em amostras de AVCi (Goldstein et al., 2004; Solberg et al., 2007; Arnold et al., 2008; Jiménez Caballero et al., 2013; Denti et al., 2015; Schmidt et al., 2014; Chen et al., 2014), pode ter resultado em riscos de morte mais elevados para aqueles pacientes que pontuaram acima de dois (no mínimo carga grave) no ICC nesta subamostra do EMMA.

Nossos principais resultados em relação ao Charlson revelaram que em indivíduos com AVCi e carga de comorbidades Grave (peso 2) ou principalmente Muito grave (peso

maior ou igual a três), o ICC foi preditor independente de morte/sobrevida (RR em torno de dois para ambos os grupos) em curto e longo do estudo EMMA. Apartir de seis anos o risco de morte se revelou acima de três para o grupo de pacientes classificados como tendo um ICC Muito grave.

A associação de risco de multimorbidades com o mau prognóstico usando ICC também foi proposta por outros estudos prospectivos realizados em países desenvolvidos, principalmente em indivíduos acometidos por AVCi de base hospitalar e populacional com número de participantes bastante variável e no geral com seguimento até um ano (Goldstein et al., 2004; Solberg et al., 2007; Arnold et al., 2008; Jiménez Caballero et al., 2013; Denti et al., 2015; Chen et al., 2014). Apenas um estudo realizado em amostra populacional apresentou seguimento acima de um ano (Schmidt et al., 2014).

Semelhante ao nosso estudo, Goldstein et al. (2004) analisaram a probabilidade de morte numa coorte de 960 pacientes acometidos por AVCi primo episódio (68 anos $\pm$ 9,5 anos), porém em até um ano de seguimento apenas. Assim como em nosso estudo, na coorte de Goldstein não foram considerados a hemiplegia ou antecedente de doença cerebrovascular no escore de Charlson, porém em nosso estudo testamos o ICC adicionado de FA e AVC prévio, que não modificou materialmente os riscos derivados do ICC modificado por Goldstein para os grupos com alta carga (Grave e Muito Grave) após seis anos de seguimento. Ainda no estudo de Goldstein, o escore do ICC foi analisado como carga de comorbidades baixa (peso = 0 ou 1) e alta carga de comorbidades (peso $\geq$ 2). Ajustando-se para gravidade do AVC na regressão logística, foi demonstrado que os pacientes que possuíam uma alta carga de comorbidades do ICC apresentaram uma probabilidade de 72% de morrer em um ano ($P=0,001$). Assim como, o aumento de “1-ponto” no escore do ICC esteve independentemente associado com aumento de 29% de chances de morrer em um ano ($P<0,001$).

No estudo de base hospitalar norueguês, realizado dentre os pacientes do departamento de neurologia, foram avaliados 442 indivíduos (idade média de 76 anos) com AVCi e AVCh (primo e evento prévio) por um período de um ano. Ao analisar o risco de mortalidade na análise univariada, o aumento de “1-ponto” no escore do ICC significou um aumento na razão de chances de 1,24 (IC 95%, 1,08-0,43; P=0,003). Quando analisado o risco de mortalidade na regressão logística multivariada ajustada por idade, escala canadense neurológica e subtipo de AVC, a razão de chances para cada aumento de “1-ponto” no ICC foi de 1,33 (IC 95%, 1,13-1,56; P= 0,001). No estudo de Solberg foi utilizado o ICC original sugerido por Charlson e cols (1987) e a estimativa do risco foi a RC em um ano para cada aumento de “1-ponto” no escore do ICC. Em nosso estudo o ICC foi o modificado por Goldstein, categorizado em quatro estratos e além disso, a razão de risco foi cumulativa avaliada periodicamente até nove anos. Apesar dessas diferenças metodológicas, o risco de morte baseado no ICC foi aumentado e consistentemente persistiu após o ajuste multivariado em ambas coortes até um ano (Solberg et al., 2007).

Em outro estudo longitudinal de base hospitalar suíço, 1.004 pacientes bem mais jovens (idade média de 35,8 anos) acometidos por AVCi (primo evento) foram acompanhados por três meses e foi utilizado o escore do ICC original como preditor de mortalidade nesse período. Neste estudo o ICC foi avaliado como variável contínua e a média do escore foi bem inferior a carga referida nosso estudo (0,84 para aqueles com idade acima de 45 anos vs. Dois pontos em nosso estudo). Apesar do menor seguimento e da baixa carga de comorbidades na população do estudo suíço; até porque esses indivíduos eram 40 anos mais jovens em relação a nossa população, uma maior carga de comorbidades, assim como diabetes, também foram independentemente associados a uma maior mortalidade em curto prazo (P= 0,001) (Arnold et al., 2008).

Na coorte espanhola de base hospitalar realizada com 152 indivíduos acometidos por AVCi e AVCh verificou-se a associação de risco de morte relacionada à carga de comorbidades baseada no ICC original de Charlson em até seis meses. Após seis meses do evento agudo foi observado na regressão logística univariada que aqueles com alta carga de comorbidades (escore do ICC ≥ 2) apresentaram de 68,4% de chance de morrer ($P < 0,001$). Foi observado também que cada “1-ponto” de acréscimo no escore do ICC houve um aumento de 21% de chances de morrer em seis meses ($P = 0,001$) (Jiménez Caballero et al., 2013). Apesar das diferenças metodológicas e menor frequência de comorbidades de base tais como HAS, DM, DAC, IC e IRC, assim como em nosso estudo, os autores encontraram que mesmo após o ajuste multivariado (sexo, idade, escala de gravidade do AVC (NIHSS), HAS, DM, dislipidemia tabagismo, subtipo do AVC e escore de funcionalidade de Rankin de base) não houve modificação na associação entre risco de morte e o ICC.

Distintos resultados, entretanto, foram descritos pelo estudo retrospectivo italiano de base hospitalar realizado com os dados de 297 indivíduos (idade média $83 \pm DP 6,9$ anos) com primeiro evento de AVCi (2001-2011) no qual calculou-se o valor prognóstico do ICC modificado por Goldstein et al. (2014) para avaliar funcionalidade e mortalidade em até um mês. Apesar da alta frequência de algumas comorbidades como DAC (37,7%), não foi observada relação estatisticamente significativa entre o risco de morte em até um mês e o ICC modificado por Goldstein. Os pacientes que possuíam alta carga de comorbidades (escore ≥ 2) apresentaram um aumento da mortalidade em relação aos que tinham baixa carga de comorbidades (19% vs. 10,5%), porém sem diferença estatística ($P = 0,07$). Assim como, quando se analisou a razão de risco de mortalidade em 30 dias, não houve diferença estatística em nenhum modelo de ajuste, mesmo modificando os

pesos das comorbidades no escore baseado na razão de risco individual de cada comorbidade avaliada no estudo (Denti et al., 2015).

Outros estudos descritos acima evidenciaram a associação de risco de morte em curto prazo (três a seis meses) (Arnold et al., 2008; Jiménez Caballero et al., 2013), incluindo o presente estudo. No estudo italiano, o ICC modificado não mostrou ter um valor prognóstico em curto prazo de mortalidade, e uma das explicações que os autores defendem é que esse índice de comorbidades tenha sido desenvolvido originalmente para prever de risco de mortalidade no período de um ano. Em contrapartida no nosso estudo encontramos aumento do risco de morte em menos de um ano (seis meses) dentre os indivíduos acometidos por carga grave de comorbidades (escore =2) no ICC modificado por Goldstein e no ICC modificado com acréscimo da FA (tabela 4 e tabela 5). Assim como, dentre aqueles com carga muito grave de comorbidades (escore ≥ 3) nos quatro modelos modificados propostos para ICC [modificado por Goldstein (tabela 4), ICC acrescido de FA (tabela 5), ICC acrescido de AVC prévio (tabela 6) e ICC acrescido de FA e AVC prévios (tabela 7)].

No estudo prospectivo baseado no Registro Nacional de Óbitos de Taiwan “National Death Registry of Taiwan” no qual foram incluídos 3.678 casos de AVCh e 16.010 casos de AVCi durante 18 anos de estudo, realizou uma avaliação da mortalidade por todas as causas de acordo com o perfil de multimorbidades um ano após o AVC. Os pesquisadores verificaram um aumento de mortalidade em ambos os subtipos de AVC (AVCi e AVCh) em grupos categorizados com alta carga de comorbidades. A razão de risco de mortalidade ajustado por idade e sexo nos indivíduos acometidos por AVCi foi de 1,83 (IC 95%, 1,66-2,02) para o índice de Charlson entre 2-4 pontos e de 4,94 (IC 95%, 4,07-6,01) para os que tiveram pontuação maior que 4 (Chen et al., 2014). Apesar de não usarmos as mesmas categorias do ICC, as razões de risco de morte também foram

aumentadas, principalmente para o grupo Muito grave de carga comorbidades ao longo de todo seguimento do nosso estudo.

No estudo de Taiwan também foram calculadas as razões de risco (RR-HR) individuais para algumas comorbidade que compõe o ICC original. Em especial na subamostra de AVCi, os RR mais elevados foram verificados para DAC (RR: 1,95; IC 95%, 1,56-2,43) e insuficiência cardíaca (1,80; IC95%, 1,46-2,22). Em nosso estudo durante mesmo período, os riscos (RR) encontrados para estes comorbidades foram de 1,41 (IC95%, 1,10-1,81) para DAC e de 1,20 (IC95%, 0,94-1,52) para IC. No entanto, o risco individual de mortalidade por todas as causas de DRC foi semelhante em ambos estudos: Chen et al (HR, 1,88; IC95%, 1,47-2,39) vs. nosso estudo (HR, 1,91; IC95%, 1,66- 2,20). Semelhante aos nossos achados, o risco global de diabetes não foi detectado nesta coorte. No entanto, quando avaliamos o risco individual de diabetes com insuficiência renal, observou-se um risco aumentado de morrer durante o seguimento, particularmente em um ano, a razão de risco foi de 1,58 (IC 95%: 1,20-2,06) e se manteve ao longo de nove anos. Outros riscos relacionados a outras comorbidades como demência e tumor metastático ativo, os quais também foram avaliados em nossa coorte, não foram descritos no estudo de Chen e cols (11).

Finalmente, a coorte de base populacional que usou como fonte de dados todos os registros hospitalares da Dinamarca evoluiu 194.594 casos de primeiras hospitalizações tendo como causa principal o AVCi entre 1994-2011 (Schmidt et al.,2014). Os autores calcularam as razões de morte padronizadas para 30 dias, um e cinco anos e, assim como em nosso estudo foram calculadas as razões de risco individuais para cada comorbidade clínica, além do risco para as categorias do Índice de Charlson modificado por Goldstein (Nenhuma, um ponto- Moderado, dois pontos-Grave e $\geq$ três pontos-Muito grave). Neste estudo foram excluídos os casos de hemiplegia e doença cerebrovascular prévios.

Mais uma vez, apesar das frequências de comorbidades serem bem menores na coorte norueguesa comparado ao nosso estudo, na coorte de Schimdt encontraram-se taxas de mortalidade (ajustadas por idade, sexo e comorbidades pré-existent) também aumentadas. Comparativamente as taxas referentes a seis anos do nosso estudo, no estudo de Schimdt em cinco anos, as taxas de morte foram semelhantes para insuficiência cardíaca (RR, 1,37; IC95%, 1,32-1,42), assim como FA e diabetes (vide tópico mortalidade e fatores de risco cardiovasculares). Para as demais comorbidades tais como DAC, DM com lesão de órgão alvo, demência e câncer metastático em atividade nossas taxas foram maiores após seis anos.

Ainda no estudo Schimdt, em relação ao escore de Charlson, foi observado um aumento progressivo no risco de morte para aqueles com carga moderada de comorbidades (escore = 1), grave (escore =2) e muito grave (escore ≥ 3) em todos os períodos avaliados no estudo para aqueles indivíduos com AVCi. Em particular as taxas de mortalidade ajustadas por idade e sexo em cinco anos foram de 1,54 (IC 95%, 1,48-1,59), 1,76 (IC 95%, 1,70-1,82) e 2,66 (2,57-2,75) para os grupos com carga de Moderada, Grave e Muito grave, respectivamente. Apesar de não encontrarmos um aumento do risco de morte para categoria moderada de comorbidades em nosso estudo, os riscos para as categorias Grave e Muito grave foram até maiores em nossa coorte após seis anos (Tabela 4).

Nosso estudo ainda demonstrou que a presença de AVC e a fibrilação atrial prévios quando adicionadas no escore do ICC não demonstraram no geral diferenças significativas e em termos de magnitude no aumento do risco de morrer em curto e em longo, particularmente para a categoria Muito grave quando comparada com os valores do ICC proposto por Goldstein na mesma categoria. Do nosso melhor conhecimento

nenhum estudo prévio avaliou o valor prognóstico do ICC modificado por Goldstein acrescido desses dois fatores de risco cerebrovasculares.

5.5 Forças do estudo

Nosso estudo foi a primeira coorte a demonstrar o valor prognóstico individual dos fatores de risco cerebrovasculares e outras comorbidades clínicas contrapondo com o valor das multimorbidades através do Índice de Comorbidades de Charlson em uma população com baixo nível socioeconômico. Avaliamos através deste estudo o risco de morte associado a presença de comorbidades prévias ao AVCi em curto e longo prazo.

O Estudo EMMA é uma das poucas coortes prospectiva de AVC em andamento no Brasil para o seguimento de desfechos fatais e não fatais demonstrados em publicações anteriores, que vão desde a epidemiologia do AVC até a mortalidade e fatores de riscos associados à doença cerebrovascular (Goulart et al., 2010; Fernandes et al., 2012a; Fernandes et al., 2012b; Goulart et al., 2012a; Goulart et al., 2012b; Barros et al., 2013; Goulart et al., 2013; Baccaro et al., 2014).

Além disso, o presente estudo apresenta como ponto forte o processo de validação tanto dos casos de AVC como dos fatores de risco cerebrovasculares e comorbidades clínicas contidas no ICC, o qual foi inteiramente supervisionado pela pesquisadora médica responsável pelo estudo. Através deste processo, pudemos confirmar as taxas relativamente elevadas de hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, AVC prévio, insuficiência cardíaca, doença renal crônica na coorte e que contribuíram para um risco de morte elevado ao longo do seguimento.

Finalmente, os resultados apresentados neste subestudo reforçam a importância do monitoramento de comorbidades em indivíduos pós AVC. Estratégias de prevenção e

tratamento, particularmente no Brasil que possui as taxas mais elevadas de doenças cerebrovasculares na América Latina, podem refletir em uma melhoria da qualidade de vida e redução nas taxas de morbidade e mortalidade após o AVC (Lotufo et al., 2013).

5.6 Limitações do estudo

Nosso estudo tem algumas limitações, tais como a não inclusão dos casos de AVCh, pois em nossa amostra o número foi relativamente baixo ($n = 193$), o que impossibilitou análises mais aprofundadas neste subtipo de AVC em relação às comorbidades.

Outra limitação foi a falta de informações sobre os casos de AVC recorrentes ao longo do seguimento, computamos na entrada do estudo casos recorrentes que corresponderam aos indivíduos com história de AVC prévio ao evento índice. Assim como, informações sobre outros fatores de exposição pós-AVC não foram computados para o presente estudo pois estão em fase de checagem de banco de dados. Em nosso estudo utilizamos o ICC, pois este escore propõe somente informações de comorbidades referentes a data ou prévias à internação hospitalar pelo AVC sem considerar os eventos (cardiovasculares, infecciosos e/ou comorbidades) que aconteceram ao longo do tempo de seguimento da coorte.

A análise de sobrevivência em nosso estudo teve como base somente a mortalidade por todas as causas. Análises de mortalidade por causa específica ainda estão em fase de validação na coorte EMMA.

Finalmente, o cálculo da razão de risco foi cumulativo devido à falta de número absoluto de casos com seguimento completo até nove anos para o cálculo da razão de

morte/ ano (período inclusão 2006- 2014). A saber, a taxa de perda nesta subamostra foi de 11%, porém esta taxa não excedeu 30 dias do seguimento previsto para atualização do status vital.

6. CONCLUSÃO

Fatores de risco cerebrovasculares clássicos tais como HAS, FA, AVC, assim como DAC, demência, DRC prévios ao evento índice e câncer metastático em atividade, foram preditores independentes de morte em curto e longo prazo em pacientes com AVCi. Além disso, nossos dados reforçam o valor prognóstico das multimorbidades avaliadas pelo escore de Charlson modificado por Goldstein. Uma alta carga de comorbidades avaliada através do Índice de Comorbidades de Charlson derivou significativos e constantes riscos de morte em torno de duas a três vezes em comparação àqueles com AVCi sem comorbidades em até nove anos na coorte EMMA.

7. PERSPECTIVAS

1. Avaliar e validar novos casos de fibrilação atrial e demais comorbidades na coorte EMMA.

2. Atualizar o banco de dados para causas específicas de mortalidade com base nos dados fornecidos pela prefeitura de São Paulo (PRO-AIM), Estado de São Paulo (SEADE) e pelo Ministério da Saúde.

3. Analisar as informações de desfechos não fatais tais como, recorrência de AVC, internações hospitalares, medicamentos de uso crônico, comorbidades ao longo do seguimento.

ANEXO 1

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP – Projeto Acidente Vascular Cerebral

(STEP 1)

1. Número do questionário _____
2. Entrevistador _____
3. Data do preenchimento do questionário (___/___/201___)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

4. Registro HU _____
5. Momento da admissão no Hospital
Data (___/___/201___) Horário (___:___)
6. Sobrenome _____
7. Primeiro nome _____
8. Sexo: ____ 9. Data de nascimento: (___/___/___)
- 9 a. Nome da mãe _____
10. Naturalidade: _____
11. Telefone de contato: _____
- 11.a. Endereço do contato: _____
12. Especificar de quem é o telefone: _____
13. Número do RG ou CPF _____
14. Endereço:/Cep _____
15. Qual o mais alto nível educacional atingido pela pessoa?
 1. Sem estudo formal
 2. fundamental incompleto
 3. fundamental completo
 4. médio incompleto
 5. médio completo
 6. superior completo
 7. Pós-graduado
- 15.a Estado Civil _____
16. Qual o principal trabalho da pessoa nos últimos 12 meses?
 1. Funcionário público
 2. Funcionário de empresa privada
 3. Trabalhador liberal
 4. Trabalhador informal
 5. Estudante
 6. Dona de casa
 7. Aposentado por tempo de serviço
 8. Aposentado por invalidez
 9. Desempregado capaz de trabalhar
 10. Não se aplica
17. Qual a renda familiar média no último ano?
 1. Por semana _____
 2. Ou por mês _____
 3. Ou por ano _____
 4. Informação negada
18. Quantas pessoas contribuem com a renda? _____
19. Quantas pessoas moram na casa? _____

STEP 1: AVALIAÇÃO HOSPITALAR

MÓDULO 1: Dados Fundamentais

M1-1 Momento do AVC:

Data (___/___/201___) Horário (___:___)

M1-1.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()

M1-2 AVC bem definido:

1. Sim 2. Não

M1-3 Se Sim, o paciente já teve um AVC prévio?

1. Sim, há dados no prontuário
2. Sim, não há dados no prontuário
3. Não, há dados no prontuário
(incidência de primeiro episódio confirmada pela história)
4. Não, não há dados no prontuário
5. Dados insuficientes

M1-3a Se M1-3 for sim, quantos? ____ M1-3b quando (sempre colocar dados do último episódio)? _____

M1-3c Origem do atendimento ao paciente:

1. Resgate de Emergência
2. Trazido por outrém
3. Veio sozinho
4. Já estava no HU por outro motivo
5. Transferido de outro hospital
6. Outro (descrever) _____

M1-3d Paciente atendido inicialmente:

1. Pela Emergência do HU
2. Por equipe interna do HU
3. Pela Emergência de outro hospital
4. Por equipe interna de outro hospital
5. Por equipe interna de posto de saúde
6. Por equipe do PSF
7. Outro (descrever) _____

M1-3e Histórico de doenças do paciente/ Charlson Index :

1. Hipertensão ()	9. Câncer () Tipo _____
2. 1.DM sem complicações () 2. DM com lesão órgão alvo () 3. DM com IRC () 4. DM sem ref a complicações ()	10. Outro _____
3. 1. IAM prévio () 2. ICC () 3. outras cardiopatias ()	11. DPOC ()
4. Dependência de Nicotina (0	12. Doença vascular perif. ()
5. Consumo de Alcool. Tipo _____	13. Demência ()
6. SIDA () ano _____	14. Depressão ()
7. Sífilis () ano _____	15. Doenças reumatol. ()
8. Tuberculose () ano _____	16. Úlcera gástrica/duodenal ()
	17. Doença fígado ()

M1-3f Tabagismo (Você fuma?):

0. Não se aplica
 1. Sim
 1.a Se fumante, quantos maços/dia _____ tempo _____
 2. Não
 3. Ex-fumante.
 3.a. Se ex-fumante, quanto tempo fumou e quantos cigarros (média /dia)a _____ 0. Não se aplica.

M1-3g Alcoolismo (Você bebe?):

1. Raramente ou nunca
 2. 1-3 doses /mês
 3. 1 dose /semana
 4. 2-4 doses/ semana
 5. 5-6 doses/ semana
 6. Diariamente
 6.a. Caso beba diariamente, quantas doses? _____ 0. Não se aplica.

M1-3h Medida PA (anotar medida da entrada): _____**M1-4 Qual a situação do paciente no 10º dia?**

7. Vivo
 8. Morte relacionada ao AVC
 9. Morte não relacionada ao AVC
 10. Morte de causa desconhecida

M1-5 Raça

1. Asiático 2. Negro 3. Branco 4. Mulato ou Pardo

M1-6 Se o paciente NÃO se encontra vivo no 10º dia, indique o momento da morte.

Data (____/ ____/ 201____) Horário (____: ____)

M1-6.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()**M1-7 Qual a situação do paciente no 28º dia?**

1. Vivo
 2. Morte relacionada ao AVC
 3. Morte não relacionada ao AVC
 4. Morte de causa desconhecida
 5. Morte ocorrida antes do 28º

M1-8 Se o paciente NÃO se encontra vivo no 28º dia, indique momento da morte.

Data (____/ ____/ 201____) Horário (____: ____)

M1-8.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()**M1-9 Data da alta hospitalar (____/ ____/ 201____)****MÓDULO 2: Tratamento e Incapacidade****M2-1 Em qual departamento o paciente foi tratado?**

1. Neurocirurgia/neurologia
 2. Departamento de emergência
 3. Enfermaria da Clínica Médica (quinto andar)
 4. Semi intensiva ou UTI
 5. Outro _____

M2-2 O paciente recebeu uma ou mais das seguintes medicações antes do AVC? (nome comercial ou genérico)

M2-3 Quais das seguintes medicações o paciente recebeu enquanto estava internado?(nome comercial ou genérico)

M2-4 O paciente recebeu uma ou mais das seguintes medicações na alta hospitalar? (nome comercial ou genérico)

Tipo de medicação (DI=dados insuficientes)	M2-2	M2-3	M2-4
0 Não estava tomando medicação			
1 Medicamentos para hipertensão arterial			
2 Antiagregantes plaquetários			
3 Anticoagulantes			
4 Medicamentos para diabetes mellitus			
5 Hipolipemiantes			
7 Outras			
8 Desconhecido			
9 Uso de contraceptivo			

M2-7 Escala de AVC do NIH (primeiras 48 horas)

Escala de AVC do NIH	Score parcial	Escala de AVC do NIH	Score parcial
Nível de consciência (alerta)		Função motora do membro inferior esquerdo	
Nível de consciência (perguntas)		Função motora do membro inferior direito	
Nível de consciência (ordens)		Ataxia de membros	
Movimentação ocular (somente movimento ocular horizontal)		Sensório	
Avaliação do campo ocular		Melhor Linguagem	
Paresia facial		Disartria	
Função motora do membro superior esquerdo		Extinção e desatenção	
Função motora do membro superior direito		Escore total (00 a 42)	

M2-7a Escala de Atividades Básicas de Vida Diária-28 dias

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para amarrar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim e 0 para não		

M2-8 Escala de Rankin modif. 28 dias após início do AVC:

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.
3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de constante cuidados de enfermagem.
6. Morte
8. Desconhecida

Sangue coletado 1. sim
2. não

Motivo: _____

M2-9 Acompanhamento da Escala de Rankin modificada:

1. Exame físico
2. Entrevista por telefone
7. Não se aplica
8. Outro
9. Desconhecido

MÓDULO 3: Tipo de AVC**M3-1 Qual dos seguintes métodos diagnósticos foram usados (múltiplas escolhas possíveis)**

1. Tomografia de crânio
2. Ressonância magnética
3. Angiografia
4. Punção lombar
5. Outro
7. Não se aplica
8. Desconhecido

M3-2 Tempo do primeiro exame de imagem após o início dos sintomas de AVC (selecione uma resposta)

1. Nas primeiras 24 horas
2. Entre 24 horas e 7 dias
3. Entre 8 e 14 dias
4. Mais de 14 dias
7. Não se aplica
9. Desconhecido

M3-3 Qual o tipo de AVC diagnosticado no prontuário?

1. AVC isquêmico
2. Hemorragia intraparenquimatosa
3. Hemorragia subaracnóideia
4. Outro (qual?) _____
9. Desconhecido

M3-4 Caso conste no prontuário, qual o código CID10-3C do tipo de AVC diagnosticado? _____

ANEXO 2

STEP 1: AVALIAÇÃO HOSPITALAR 180 dias**MÓDULO 1: Dados Fundamentais****M1-10 Qual a situação do paciente no 180º dia?**

1. Vivo
2. Morte relacionada ao AVC
3. Morte não relacionada ao AVC
4. Morte de causa desconhecida
5. Morte ocorrida antes do 180º dia

M1-11 Se o paciente NÃO se encontra vivo no 180º dia, indique momento da morte.

Data (____ / ____ / 200__) Horário (____ : ____)

MÓDULO 2: Tratamento e Incapacidade**M2-10 Escala de Atividades Básicas de Vida Diária**

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para arrumar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim e 0 para não		

M2-11 Escala de Rankin modif. 180 dias após início do AVC:

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.
3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de constante cuidados de enfermagem.
6. Morte
9. Desconhecido

M2-12 Acompanhamento da Escala de Rankin modificada:

1. Exame físico
2. Entrevista por telefone
7. Não se aplica
8. Outro
9. Desconhecido

FONOAUDIOLOGIA**21. Iniciou acompanhamento fonoaudiológico em algum serviço desde o período que teve alta do Hospital?**

a) sim 1. Público 2. Privado 3. Especifique o local: _____

b) não, devido a:

1. dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrei nenhum serviço de fonoaudiologia disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Outros (especifique) _____

22. Se a questão 21 for sim, qual a situação atual do acompanhamento fonoaudiológico?

a) já recebeu alta

b) em seguimento 1. Local: _____ 2. Periodicidade: _____ c) não realiza mais devido:

1. Dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrei nenhum serviço de fonoaudiologia disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Outros (especifique) _____

23. Há dificuldades para :

a) Deglutição b) Comunicação/Linguagem c) Fala d) Voz e) Nenhuma dificuldade

24. Durante este período quanto acredita ter melhorado após iniciar o acompanhamento fonoaudiológico? **FISIOTERAPIA****10. Iniciou acompanhamento de fisioterapia do 28º dia ao 180º dia?**

a) sim 1. público 2. Privado 3. Especifique o local: _____

b) não devido :

1. dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrei nenhum serviço de fisioterapia disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Outros (especifique) _____

11. Se a questão 10 for sim, qual a situação atual do acompanhamento de fisioterapia?

a) já recebeu alta

b) em seguimento 1. Local: _____ 2. Periodicidade: _____

c) não realiza mais devido:

1. dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrei nenhum serviço de fisioterapia disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Outros (especifique) _____

12. As dificuldades atuais

- a) movimentar lado direito do corpo
- b) movimentar lado esquerdo do corpo
- c) movimentar o braço
- d) movimentar a perna
- e) movimentar a mão
- f) movimentar o pé
- g) sem predomínio
- h) manter equilíbrio sentado
- i) manter equilíbrio em pé
- j) ombro dolorido
- k) alteração da sensibilidade (anestesia, formigamento dormência, etc)
- l) outros _____

13. As dificuldades relacionadas ao último AVC:

a) desapareceram b) melhoraram c) permaneceram iguais d) pioraram

ANEXO 3

STEP 1: AVALIAÇÃO HOSPITALAR Anual

Data do questionário: ____/____/____ Ano de referência: _____

MÓDULO 1 Dados Fundamentais**M1-1. Qual a situação atual do paciente**

1. Vivo
2. Morte relacionada ao AVC
3. Morte não relacionada ao AVC
4. Morte de causa desconhecida
5. Morte ocorrida antes de um ano (obs. para questionário de 2 anos: morte ocorrida antes de 2 anos, e assim sucessivamente)

M1-2. Se o paciente NÃO se encontra vivo, indique momento da morte.

Data (____/____/20____) Horário (____:____)

MÓDULO 2 Evolução do AVC

As perguntas que se seguem são referentes aos últimos 12 meses desde a data do AVC.

M2-3. Desde da data _____ (primeira entrada) o(a) Sr(a) teve outro Derrame?

1. Sim
2. Não – pule para questão 6
3. Não sabe

M2-4 Data Derrame	M2-5 Procurou atendimento médico?
1º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não
2º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não
3º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não
4º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não

M2-6. Fez ou ainda faz algum tratamento com profissional de saúde para as sequelas do derrame?

1. Sim e ainda faço- não pergunte a questão 9.
2. Sim, mas não faço mais
3. Nunca fiz – pule para questão 9

M2-7. De qual(is) profissional(is) de saúde o Sr (a) recebeu tratamento para as sequelas do derrame? Quanto tempo de tratamento?

1. Fisioterapia (____meses)
2. Fonoaudiologia (____meses)
3. Enfermagem (____meses)
4. Terapia Ocupacional (____meses)
5. Psicologia (____meses)
6. Assistência Social (____meses)
7. Outro (especifique) _____

M2-8. Qual o tipo de serviço?

1. Público
2. Privado
3. Especifique o local: _____

M2-9. Qual(is) motivo(s) para não receber ou ter parado de receber tratamento para as seqüelas do derrame?

1. Dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrou serviço disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Não houve seqüelas do derrame
9. Não foi encaminhado pelo médico
10. Outros (especifique) _____

M2-10. Preciou de alguém para ajudar a fazer as atividades do dia a dia?

1. Sim
2. Não – pule para a questão 12

M2-11. Teve alguém para cuidar e ajudar a fazer estas atividades?

1. Sim, familiar
2. Sim, amigo
3. Sim, serviço particular
4. Não

M2-12. Teve alguma das seguintes complicações?

1. Internação? Quantas vezes? _____ Causas _____
2. Pneumonia
3. Escaras (feridas por a pele ficar muito tempo em contato com o colchão, cadeira ou outro)
4. Infecção urinária.
5. Piora na memória.
6. Alterações de humor.
7. Outra (especifique) _____
8. Não

M2-13. Recebeu diagnóstico médico das seguintes doenças no último ano?

1. Hipertensão ()	9. Câncer () Tipo _____ ano _____
2. 1. DM sem complicações () 2. DM com lesão órgão alvo () 3. DM com IRC () 4. DM sem ref. a complicações ()	10. Outro _____
3. 1. IAM prévio () 2. ICC () 3. outras cardiopatias ()	11. DPOC ()
4. Dependência de Nicotina ()	12. Doença vascular perif. ()
5. Consumo de Alcool. Tipo _____	13. Demência ()
6. SIDA () 0	14. Depressão ()
7. Sífilis () ano _____	15. Doenças reumatológicas. ()
8. Tuberculose () ano _____	16. Úlcera gástrica/duodenal ()
	17. Doença fígado ()

M2-14. Medicamentos que esta tomando?

Classe terapêutica	Nome genérico/comercial	Dose diária	Data início
0. Não estava tomando medicação ()			
1. Medicamentos para hipertensão arterial ()			
2. Antiagregantes plaquetários ()			
3. Anticoagulantes ()			
4. Medicamentos para diabetes mellitus ()			
5. Hipolipemiantes ()			
6. Outros ()			
7. Desconhecido ()			

MÓDULO 3: Tratamento e Incapacidade**M3-15. Escala de Atividades Básicas de Vida Diária**

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para arrumar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim (verdadeiro) e 0 para não (falso)		

M3-16. Escala de Rankin modif. após AVC:

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.
3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de constante cuidados de enfermagem.
6. Morte
9. Desconhecido

M3-17. Acompanhamento da Escala de Rankin modificada:

1. Exame físico
2. Entrevista por telefone
7. Não se aplica
8. Outro
9. Desconhecido

M3-18. Costuma sair de casa?

1. Sim

Motivo:

- a) Passeio b) Compras c) Banco d) Igreja ou clube e) Todos f) Outros: _____

2. Não

Motivo:

- a) Dificuldade de locomoção nas ruas (barreiras); b) Dificuldade de transporte público; c) Dificuldades financeiras
d) Não dispõe de acompanhante; e) Desinteresse próprio f) Outros: _____

MÓDULO 4: Dados Sociais**M4-19. Qual o principal trabalho da pessoa nos últimos 12 meses?**

1. Funcionário público
2. Funcionário de empresa privada
3. Trabalhador liberal
4. Trabalhador informal
5. Estudante
6. Dona de casa
7. Aposentado por tempo de serviço
8. Aposentado por invalidez
9. Desempregado capaz de trabalhar
10. Não se aplica

M4-20. Qual a renda familiar média nos últimos 12 meses?

11. Por semana _____
12. Ou por mês _____
13. Ou por ano _____
14. Informação negada

M4-21. Quantas pessoas contribuem com a renda? _____**M4-22. Quantas pessoas moram na casa? _____**

ANEXO 4

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA CEREBROVASCULAR: ESTUDO DE MORTALIDADE E MORBIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (ESTUDO EMMA), SÃO PAULO-BRASIL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Projeto EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral) é uma pesquisa sobre a doença cerebrovascular, como o acidente vascular cerebral (derrame), que acomete a população adulta. É um estudo que é realizado no Hospital Universitário – USP e acompanhará os casos de acidente vascular cerebral que chegarem ao hospital para avaliação das condições de saúde dos pacientes.

Participação no estudo:

Prezado (a) Sr. (a)

A equipe de pesquisadores responsável pelo desenvolvimento do projeto “VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA CEREBROVASCULAR: ESTUDO DE MORTALIDADE E MORBIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (ESTUDO EMMA), SÃO PAULO-BRASIL” aplicado no Distrito Escola do Butantã, São Paulo (SP), Brasil, solicita a participação de V. Sa. na resposta do questionário que será apresentado agora e, depois da alta do Hospital Universitário com a realização de entrevistas por telefone ou presencial no Hospital Universitário-USP no décimo dia, ao final do primeiro mês após o derrame, nos primeiros 6 meses e depois anualmente.

Essa pesquisa está sendo aplicada neste hospital desde abril 2006. O objetivo dessa pesquisa é verificar os fatores que influenciam o atendimento médico e hospitalar dos pacientes que tenham suspeita de um derrame cerebral também chamado de acidente vascular cerebral. Esse conhecimento é importante para planejar o atendimento para esse tipo de paciente. Além disso, será feita coleta de sangue para análises futuros de marcadores bioquímicos e genéticos, por exemplo. O total de sangue coletado não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Esse sangue guardado é fundamental para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo.

A equipe esclarece que V.Sa. ou o seu parente terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Informamos que não estamos alterando em nada a conduta médica, simplesmente anotando o ocorrido.

A equipe se compromete a salvaguardar a confidencialidade, o sigilo e a privacidade das respostas de V.Sa. as perguntas do questionário, ficando V.Sa. desobrigado de participar no futuro sem qualquer prejuízo de atendimento no Hospital Universitário.

Qualquer dúvida adicional, favor entrar em contato com o responsável pela pesquisa: Dr. Alessandra Carvalho Goulart, Hospital Universitário, Av. Prof. Lineu Prestes, 2565-Cidade Universitária – 05508-900 – São Paulo-SP, telefone: 3091-9241 e-mail: agoulart@hu.usp.br.

Após esta primeira etapa do estudo, como o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou entrevista presencial para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial ter acesso ao seu prontuário médico caso o Sr(a) apresente algum problema de saúde depois da alta.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética da instituição incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária. Todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Todos os resultados dos exames realizados serão entregues ao Sr(a).

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar Dra Alessandra Carvalho Goulart, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, coordenadores do projeto no CPC (Centro de Pesquisa Clínica) localizado no Hospital Universitário – USP na Av. Lineu Prestes 2565, telefone (11) 3091-9241. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento, dei meu consentimento para participação no estudo e recebi uma cópia deste documento.

Autorizo os pesquisadores do estudo a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura

Local Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Assinatura:

ANEXO 5

Validação Médica

Número de ordem: _____ Registro Hospitalar: _____

Nome: _____

Diagnóstico de saída _____

Tomografia	Encaminhado HC ou outro	Internação
Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()

Avaliação Médica

Data do AVC: ____/____/____

- Preenche critérios para acidente vascular cerebral: Sim () Não () Dados insuficientes ()
- Preenche critérios para episódio isquêmico transitório: Sim () Não () Dados insuficientes ()
- Em caso de AIT, trata-se de 1º evento? : Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- Em caso negativo, qual o diagnóstico mais provável: _____
- Em caso de AVC confirmado, trata-se de primeiro evento? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- O laudo da tomografia comprova AVC? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- O laudo da tomografia exclui AVC? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- No caso de AVC, qual o diagnóstico a ser considerado como principal (CID 10 – I60 a I69)? [veja o quadro]
- No caso de I 67.8, qual seria a etiologia provável? Isquêmica () Hemorrágica () Dados Insuficientes () Não se aplica ()

Observações atualizadas pelo médico com dados do prontuário ou sistema HU:

1. Data do AVC ____/____/____ Hora: ____:____ Período: Manhã ____ Tarde ____ Noite ____

2. Antecedentes pessoais prévios ao AVC (só anotar os recentes): _____

3. Presença de FA: Sim () Crônica ____ Aguda ____ Sem dados ____ Não () Dados insuficientes ()

4. Paciente evoluiu a óbito? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()

5. Causa óbito (se aplicável descrever Parte I): _____

CID 10 – Doenças cerebrovasculares		
G45 AVCs Isquêmicos Transitórios	I63.9 Infarto cerebral não especificado	I68. Transtornos cerebrovasculares em doenças classificadas em outra parte
I60 Hemorragia subaracnóide	I64 AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico	I69. Sequelas de doenças cerebrovasculares
I61 Hemorragia intracerebral	I67 Outras doenças cerebrovasculares	I69.3 Sequelas de infarto cerebral
I62 Outras hemorragias intracranianas não traumáticas	I67.8 Outras doenças cerebrovasculares especificadas: insuficiência cerebrovascular aguda ou crônica	I69.4 Sequelas de AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico
I63 Infarto cerebral	I67.9 Doenças cerebrovasculares não especificadas	I69.8 Sequelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas

9. REFERÊNCIAS

- Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. *Stroke*. 2014;45(9):2670-6.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39 (Suppl. 1): S13-S22.
- Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2806-12.
- Andrade FC, Guevara PE, Lebrão ML, Duarte YA. Correlates of the incidence of disability and mortality among older adult Brazilians with and without diabetes mellitus and stroke. *BMC Public Health*. 2012;12:361.
- Arnold M, Halpern M, Meier N, Fischer U, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Mattle HP, Nedeltchev K. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J Neurol* 2008; 255(10):1503-7.
- Baccaro A, Segre A, Wang YP, Brunoni AR, Santos IS, Lotufo PA, Benseñor IM, Goulart AC. Validation of the Brazilian-Portuguese version of the Modified Telephone Interview for cognitive status among stroke patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(9):1118-26.

- Bar B, Hemphill JC 3rd. Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(10):2944-6.
- Barros JB, Goulart AC, Alencar AP, Lotufo PA, Bensenor IM. The influence of the day of the week of hospital admission on the prognosis of stroke patients. *Cad. Saúde Pública*. 2013;29(4):769-77.
- Berlowitz DR, Hoenig H, Cowper DC, Duncan PW, Vogel WB. Impact of comorbidities on stroke rehabilitation outcomes: does the method matter? *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(10):1903-6.
- Bocchi EA, Marcondes Braga FG, Ayub Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Vieira Moreira MC, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS., Ferraz A, Cruz FD, Guimarães GV, Pereira Montera VS., Albuquerque DC, Bacal F, Conceição Souza GE, Rossi Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza-Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck da Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simões MV, Pereira de Castro RB, Cury Salemi VM, Junior HV, Vila JH, Simões R, Albanesi F, Montera MW. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq. Bras. Cardiol*. 2009;93(1 supl.1):1-71.
- Bushnell CD, Lee J, Duncan PW, Newby LK, Goldstein LB. Impact of comorbidities on ischemic stroke outcomes in women. *Stroke*. 2008;39(7):2138-40.

- Cabral NL, Gonçalves AR, Longo AL, Moro CH, Costa G, Amaral CH, Fonseca LA, Eluf-Neto J. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(7):755-61.
- Cabral NL, Muller M, Franco SC, Longo A, Moro C, Nagel V, Liberato RB, Garcia AC, Venancio VG, Gonçalves AR. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol*. 2015;15:70.
- Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Diseases*. 1987;40:373–383.
- Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, Zhang C, Lu M, Katakowski M, Feldkamp CS, Chopp M. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*. 2003;53(6):743-51.
- Chen HF, Li CY, Lee SP, Kwok YT, Chu YT. Improving the one-year mortality of stroke patients: an 18-year observation in a teaching hospital. *Tohoku J Exp Med*. 2014;(1) 232(1):47-54.
- Denti L, Artoni A, Casella M, Giambanco F, Scoditti U, Ceda GP. Validity of the modified Charlson Comorbidity Index as predictor of short-term outcome in older stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24(2):330-6.

Elihimas Júnior UF, Santos Elihimas HC, Lemos VM, Albuquerque LM, Barros de Oliveira Sá MP, Tenório França EE, Lemos A, Valente LM, Filho BM. Tabagismo como fator de risco para a doença renal crônica: revisão sistemática. *J. Bras. Nefrol.* 2014;36(4):519-528.

Ellis RP, Pope GC, Iezzoni L, Ayanian JZ, Bates DW, Burstin H, Ash AS. Diagnosis-based risk adjustment for Medicare capitation payments. *Health Care Financ Rev.* 1996;17(3):101-28.

Feigin VL, Lawes CM., Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; (8):355-369.

Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245-54. Review. Erratum in: *Lancet.* 2014 ;383(9913):218.

Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJ, Forouzanfar MH; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke

Experts Writing Group Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.

Lancet Neurol. 2016;15(9):913-24.

Fernandes TG, Goulart AC, Santos-Junior WR, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA.

Educational levels and the functional dependence of ischemic stroke survivors. *Cad Saúde Pública.* 2012a; 28(8):1581-90.

Fernandes TG, Goulart AC, Campos TF, Lucena NM, Freitas KL, Trevisan CM, Benseñor IM, Lotufo PA. Early stroke case-fatality rates in three hospital registries in the Northeast and Southeast of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012b; 70(11):869-73.

Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Schoenenberger RA, Kappeler L, Höllinger P, Schroth G, Ballinari P, Mattle HP. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(2):108-13.

Frost L, Vukelic-Andersen L, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS: Trend in mortality after stroke with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2007;120(1):47–53.

Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM. Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(4):370-82.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.

Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004;35(8):1941-5.

Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol*. 2002;1(3):149-56.

Goulart AC, Bustos IR, Abe IM, Pereira AC, Fedeli LM, Benseñor IM, Lotufo PA. A stepwise approach to stroke surveillance in Brasil: the EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral) study. *International Journal of Stroke*. 2010;5(4):284-89.

Goulart AC, Bensenor IM, Fernandes TG, Alencar AP, Fedeli LM, Lotufo PA. Early and one-year stroke case fatality in Sao Paulo, Brazil: applying the World Health Organization's stroke STEPS. *J Stroke Cerebrovascular Dis*. 2012a; 21(8):832-38.

Goulart AC, Fernandes TG, Alencar AP, Fedeli LM, Benseñor IM, Lotufo PA. Low education as a predictor of poor one-year stroke survival in the EMMA Study (Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults), Brazil. *Int J Stroke*. 2012b;7(7):E4.

- Goulart AC, Fernandes TG, Santos IS, Alencar AP, Bensenor IM, Lotufo PA. Predictors of long-term survival among first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a Brazilian stroke cohort. *BMC Neurol.* 2013;24;13(1):51.
- Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, Kyne L, Duggan J, Moroney J, McCormack PME, Daly L, Fitz-Simon N, Harris D, Horgan G, Williams EB, Furie PL, Kelly PJ: Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(1):43-9.
- Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2004;35(3):731-5.
- Jiménez Caballero PE, López Espuela F, Portilla Cuenca JC, Ramírez Moreno JM, Pedrera Zamorano JD, Casado Naranjo. Charlson comorbidity index in ischemic stroke and intracerebral hemorrhage as predictor of mortality and functional outcome after 6 months. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 ;22(7):e214-8.
- Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling. *Lancet Neurol.* 2009; 8:345-54.
- Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27(7-8):387-404.

- Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereios S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. In press 2016.
- Kesarwani M, Perez A, Lopez VA, Wong ND, Franklin SS. Cardiovascular comorbidities and blood pressure control in stroke survivors. *J Hypertens*. 2009;27(5):1056-63.
- Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T: Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):679-83.
- Kirsztajn GM, Filho NS, Draibe SA, Netto MV, Thomé FS, Souza E, Bastos MG. [Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice]. *J Bras Nefrol*. 2014; 36(1):63-73.
- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-

2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):e259-81.

Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, Taylor S, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Murray CJ, Roth GA. GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202.

Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*. 1952;47(260): 583-621.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

Lotufo PA, Bensenor IM. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Lancet Neurol*. 2007;6:387-88.

- Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, Benseñor IM. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979-2009). *Int J Stroke*. 2013;8(3):155-63.
- Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *São Paulo Med J*. 2005;123:34.
- Luepker RV, Arnett DK, Jacobs DR Jr, Duval SJ, Folsom AR, Armstrong C, Blackburn H. Trends in blood pressure, hypertension control, and stroke mortality: the Minnesota Heart Survey. *Am J Med*. 2006;119(1):42-9.
- Mallmann AB, Fuchs SC, Gus M, Fuchs FD, Moreira LB. Population-attributable risks for ischemic stroke in a community in South Brazil: a case-control study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35680.
- Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke*. 2007;38(11):2906-11.
- Ní Chróinín D, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Díez-Tejedor E, Di Napoli M, Engelter ST, Furie KL, Giannopoulos S, Gotto AM Jr, Hannon N, Jonsson F, Kapral MK, Martí-Fàbregas J, Martínez-Sánchez P, Millionis HJ, Montaner J, Muscari A, Pikijsa S, Probstfield J, Rost NS, Thrift AG, Vemmos K, Kelly PJ. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke*. 2013;44(2):448-56.

O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf ; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388 (10046):761-75.

Olsen TS. Stroke recurrence and prognosis after stroke. *Handb Clin Neurol*. 2009;92:407-21.

Organização Mundial da Saúde, CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças. *Edusp*. 2009.

Pedeltz L, Gorelick PB. Chronic management of blood pressure after stroke. *Hypertension*. 2004;44(1):1-5.

Plackett RL. Karl Pearson and the Chi-Squared Test. *International Statistical Review*. 1983;51(1):59-72.

- Ray BK, Hazra A, Ghosal M, Banerjee T, Chaudhuri A, Singh V, Das SK. Early and delayed fatality of stroke in Kolkata, India: results from a 7-year longitudinal population-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(4):281-9.
- Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
- Schmidt M, Jacobsen JB, Johnsen SP, Botker HE, Sorensen HT. Eighteen-year trends in stroke mortality and the prognostic influence of comorbidity. *Neurology*. 2014; 82(4):340-50.
- Solberg OG, Dahl M, Mowinckel P, Stavem K. Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke. *J Neurol*. 2007; 254(10):1376-83.
- Steger C, Pratter A, Marinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, Stollberger C: Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke Registry. *Eur Heart J*. 2004;25(19):1734–1740.
- Truelsen T, Bonita R. Surveillance of stroke: the WHO STEPwise approach. Summary. Geneva: World Health Organization, 2003.
- Thygesen SK, Frost L, Eagle KA, Johnsen SP. Atrial fibrillation in patients with ischemic stroke: A population-based study. *Clin Epidemiol*. 2009;1:55-65.

U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. [acessado 2013 out 9]. Disponível em: <http://www.usrds.org/reference.aspx>

World Health Organization. WHO STEPS Stroke manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance/noncommunicable diseases and mental health. (World Health Organization. Available at: World Health Organization) <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/>. (Accessado 2016 out 29).

Yeramaneni S, Kleindorfer DO, Sucharew H, Alwell K, Moomaw CJ, Flaherty ML, Wood D, Adeoye O, Ferioli S, de Los Rios La Rosa F, Martini S, Mackey J, Khatri P, Kissela BM, Khoury JC. Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: A population-based study. *Int J Stroke*. In press 2016.

Yusuf S, Rangarajan S, Teo K. Cardiovascular risk and events in 17 low-middle, and income countries. *N Engl J Med*. 2014; 371(9):818-27.

APENDICES

APÊNDICE A

São Paulo, 07 de outubro de 2013.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Subprojeto de Pesquisa** “Aplicação do índice de comorbidade de Charlson na sobrevida em pacientes acometidos por acidente vascular cerebral no Estudo EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral)”

Pesquisador Responsável: Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Pesquisador Executante: Herbert Halley Gomes de Castro

Registro CEP-HU/USP: 593/05C

SISNEP CAAE: --.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 04 de outubro de 2013, analisou o Subprojeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Trata-se o referido Subprojeto de proposta de continuidade do Projeto de Pesquisa “*Vigilância epidemiológica da doença cerebrovascular: estudo de mortalidade e morbidade do acidente vascular cerebral (Estudo EMMA), São Paulo - Brasil*”.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, inciso XI.2, letra “d”.

O primeiro relatório está previsto para 04 de abril de 2014.

Atenciosamente,

Simone dos Reis Brandão da Silveira
Dra. Simone dos Reis Brandão da Silveira
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP