



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado Integrado em Medicina

VÍTOR HUGO TEIXEIRA PINHEIRO

***MARCADORES INFLAMATÓRIOS SISTÉMICOS EM
AVC ISQUÉMICOS DE ETIOLOGIA
ATEROTROMBÓTICA E POR DOENÇA DE PEQUENOS
VASOS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. FERNANDO ANTÓNIO ALVES SILVA
PROFESSOR DOUTOR LUÍS AUGUSTO SALGUEIRO E CUNHA**

SETEMBRO DE 2011

Título: Marcadores Inflamatórios Sistémicos em AVC Isquémicos de
Etiologia Aterotrombótica e por Doença de Pequenos Vasos

Autor: Vítor Hugo Teixeira Pinheiro

Afiliação: Estudante do Curso do Mestrado Integrado em Medicina da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua 29 de Agosto 1984, 4635-163 Marco de Canavezes

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre de Medicina sob orientação científica do Professor Doutor Luís Augusto Salgueiro e Cunha e co-orientação do Dr. Fernando Alves Silva.

Índice

Resumo -----	IV
Abstract -----	VII
Lista de acrónimos -----	X
Introdução -----	1
Doentes e Métodos -----	3
Resultados -----	6
Discussão -----	15
Agradecimentos -----	21
Bibliografia -----	22
Anexos -----	27

Resumo

Introdução

Cerca de 80 a 85 % dos acidentes vasculares cerebrais são isquêmicos; destes aproximadamente 25 a 30% são causados por doença de pequenos vasos. Apesar da sua elevada prevalência ainda muito se desconhece acerca do seu substrato fisiopatológico.

O papel do sistema imunológico no processo aterosclerótico subjacente ao acidente vascular cerebral aterotrombótico foi já extensamente demonstrado em estudos prévios, no entanto, não se encontra ainda bem estabelecido a sua contribuição na etiologia no acidente vascular cerebral por doença de pequenos vasos. Existe já evidência de que a inflamação na fase aguda do acidente vascular cerebral reflectirá o grau de lesão cerebral, sendo predictora da evolução clínica do paciente.

Objectivos

Este trabalho tem como objectivo clarificar a influência etiológica dos mecanismos inflamatórios sistémicos no acidente vascular cerebral por doença de pequenos vasos. Pretende, igualmente, avaliar o valor prognóstico destes mecanismos no acidente vascular cerebral isquémico por doença de pequenos vasos e aterotrombótico.

Doentes e Métodos

Foram estudados prospectivamente todos os doentes internados na Unidade de acidentes vasculares cerebrais e enfermaria de Neurologia A dos Hospitais da Universidade de Coimbra com o diagnóstico de acidente vascular cerebral isquémico, desde Agosto de 2010 a Agosto 2011. A etiologia dos eventos vasculares foi definida segundo os critérios Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment modificados. Analisaram-se os resultados laboratoriais de proteína c reactiva ultrasensível e contagem leucocitária na admissão hospitalar. O resultado clínico foi avaliado de acordo com duas escalas, a de Rankin modificada à data de alta e o National Institute of Health Stroke Scale à data de alta hospitalar ou 7º dia.

Resultados

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na avaliação dos parâmetros inflamatórios estudados entre o grupo de doentes com acidente vascular cerebral por doença de pequenos vasos e aterotrombótico.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre valores elevados de proteína c reactiva e o valor obtido nas escalas funcionais utilizadas.

Conclusões

Os marcadores inflamatórios comportam-se analiticamente da mesma forma no acidente vascular cerebral por doença de pequenos vasos e aterotrombótico, o que corrobora o papel do sistema imunológico na fisiopatologia do acidente vascular cerebral por doença de pequenos vasos.

Valores elevados de proteína c reactiva condicionam um pior prognóstico clínico em doentes com acidente vascular cerebral por doença de pequenos vasos e aterotrombótico.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquémico; proteína c reactiva; leucócitos; prognóstico;

Abstract

Introduction

From 80 to 85 % of strokes are ischemic; from those nearly 25 to 30% are brought about by small vessel disease. Despite of its high prevalence, still little is known about its physiopathological substract.

The role of the immune system in the atherosclerotic process underlying the atherotrombotic stroke was extensively shown in several previous studies, yet, its contribution to the etiology of the stroke caused by small vessel disease is still not well established. There is already evidence that the inflammation during the acute phase of the stroke will reflect the degree of the cerebral lesion, this predicting the clinic outcome of the patient.

Objectives

The aim of the present work is clarifying the etiological influence of the systemic inflammatory mechanism in stroke caused by small vessel disease. It also intends to assess the prognostic importance of these mechanisms in the atherotrombotic ischemic stroke and caused by small vessel disease.

Patients and Methods

All the patients admitted at the Stroke Unity and the nurse ward Neurologia A at the Coimbra's University Hospital, between August 2010 to August 2011, with the diagnose of acute ischemic stroke were prospectively studied. The stroke etiology was defined according to the criteria of a modified Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. An analysis of the ultra-sensitive reactive c protein's laboratorial results were made in addition to the leukocyte counting at the moment of hospital admission. The clinical results was accessed according to two different scales, Rankin's modified scale at the time of patient discharge, and the National Institute of Health Scale at the seventh day after being hospitalized or at the time of the patient's discharge.

Results

Statistically no significant differences have been found during the assessment of the studied inflammatory parameters among the stroke patients, atherotrombotic or caused by small vessel disease.

Statistically significant differences have been found among reactive c protein high levels and the levels obtained in the functional scales that have been used.

Conclusions

Analytically, the inflammatory markers behave the same way in the atherotrombotic stroke and in the one caused by small vessel disease, what asserts the role of the immune system in the physiopathology of the small vessel disease stroke.

The high levels of reactive c protein condition a less effective clinic prognosis in stroke patients, atherotrombotic and caused by small vessel disease.

Keywords: ischemic stroke; reactive c protein; leukocytes; prognosis.

Lista de acrónimos

- ARA – Antagonista dos receptores de angiotensina
- AVC – Acidente vascular cerebral
- AVCi – Acidente vascular cerebral isquémico
- BCC – Bloqueador dos canais de cálcio
- DM – Diabetes mellitus
- DPV – Doença de pequenos vasos
- HTA – Hipertensão arterial
- IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
- ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
- mRS – Escala de Rankin modificada
- NIHSS –National Institute of Health Stroke Scale
- PCR – Proteína c reactiva
- PCR-us – Proteína c reactiva ultrasensível
- SPSS – Predictive Analytics Software and Solutions
- TOAST – Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
- VD – Variável dependente

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade a nível mundial e representa um elevado encargo nos cuidados de saúde (Nilupul Perera, et al. 2006; Moustafa and Baron 2008; Lakhan, et al. 2009; Jin, et al. 2010; Jickling and Sharp 2011). Em Portugal o AVC é a primeira causa de morte e uma das principais responsáveis por incapacidade funcional permanente no adulto. Um estudo realizado em 2004 que incidiu sobre a região norte de Portugal mostrou uma incidência bruta de 279 casos de AVC por 100.000 por ano, o que corresponde a uma incidência ajustada à população padrão europeia de 181 por 100.000 (Correia, et al. 2004).

O AVC é uma patologia heterogénea, com mais de 150 causas conhecidas. São várias as classificações usadas na subtipagem etiológica do AVC isquémico (AVCi). Estas devem reflectir a etiologia mais provável sem, no entanto, negligenciar as condições vasculares encontradas. Desde 1993, a maioria dos investigadores clínicos usam a classificação TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams, et al. 1993) que define cinco categorias etiológicas de AVCi (aterosclerose de grandes artérias, cardioembolismo, doença de pequenos vasos, outra causa conhecida e causa desconhecida). No Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra é utilizada, de forma sistemática, a classificação TOAST modificada descrita no ensaio PERFORM (Bousser, et al. 2009).

O AVCi resulta da redução transitória ou permanente do fluxo sanguíneo cerebral (Jin, et al. 2010), resultando num insuficiente aporte de oxigénio e glicose necessários à homeostasia celular. Consequentemente desenvolvem-se diversos mecanismos que conduzem à morte celular - excitotoxicidade, acidotoxicidade e desequilíbrio iónico, despolarização peri-

enfarte, stress-oxidativo, inflamação e apoptose (Gonzalez 2006; Doyle, et al. 2008; Drake, et al. 2011; Supanc, et al. 2011; Woodruff, et al. 2011).

Existe evidência na literatura de que a inflamação na fase aguda do AVC não apenas traduz a extensão da lesão cerebral como também desempenha um papel importante no agravamento dos danos no tecido cerebral (Elkind, et al. 2004; McColl, et al. 2007; Emsley and Hopkins 2008; McColl, et al. 2009; Shah, et al. 2009). Assim, para além de marcador prognóstico, poderá constituir um alvo terapêutico futuro (Chamorro, 2004; Doyle, et al. 2008; Jin, et al. 2010).

Cerca de 80 a 85 % dos AVCs são isquêmicos; destes aproximadamente 25 a 30% são causados por DPV. Apesar da sua elevada prevalência muito ainda se desconhece acerca do seu substrato fisiopatológico (Nakamura, et al. 1999; Castellanos, et al. 2002; Lastilla 2006; Fornage, et al. 2008).

O papel do sistema imunológico no processo aterosclerótico subjacente ao AVC aterotrombótico (correspondente a cerca de 20% dos AVCi) foi já demonstrado em estudos prévios. No entanto, para o AVC por DPV, essa contribuição não se encontra ainda claramente estabelecida (Castellanos, et al. 2002; van Dijk, et al. 2005; Lastilla 2006; Fornage, et al. 2008; Wada, et al. 2008; Ormstad, et al. 2011).

Assim pretende-se, por um lado, clarificar a influência etiológica dos mecanismos inflamatórios sistémicos no AVC por DPV e, por outro, avaliar o valor prognóstico destes mecanismos no AVCi por DPV e aterotrombótico.

Doentes e Métodos

Foram estudados prospectivamente todos os doentes admitidos na Unidade de AVC e enfermaria de Neurologia A dos Hospitais da Universidade de Coimbra, com o diagnóstico de AVCi, de Agosto de 2010 a Agosto 2011. Registaram-se variáveis clínicas e demográficas. O estudo efectuado foi de tipo observacional e caso controlo. A classificação etiológica do AVCi foi estabelecida pela equipa de Neurologistas da Unidade de AVC dos HUC, de acordo com os critérios TOAST modificados adoptados pelo serviço. Foi validado apenas na presença de estudo complementar constituído, no mínimo, por tomografia axial computadorizada crânio-encefálica, electrocardiograma e eco-doppler carotídeo-vertebral. Os doentes com AVCi aterotrombótico e aterotrombótico provável foram estudados em conjunto. Analisaram-se os resultados laboratoriais da proteína c reactiva ultrasensível (PCR-us) e contagem leucocitária na admissão hospitalar para os doentes com enfarte classificados como DPV e aterotrombóticos. As amostras sanguíneas, colhidas à data de admissão do doente, foram processadas de acordo com os protocolos habituais dos Laboratórios de Patologia Clínica (PCR-us) e Laboratório de Hematologia (leucócitos). Apenas foram incluídos os doentes cujas colheitas sanguíneas foram efectuadas com menos de 24 horas de evolução dos sintomas (AVCi agudo) e com menos de 12 de permanência em ambiente hospitalar. Foram utilizados os valores de referência dos respectivos laboratórios, em que, para a PCR-us e leucócitos o limite superior de normalidade é de 0,5mg/dl e de 10.000 células/ μ l, respectivamente. Na avaliação funcional, foram utilizadas as escalas mRS e NIHSS. O valor do mRS foi registado à data de alta. O valor NIHSS foi registado ao 7º dia de internamento, à excepção dos casos em que o período internamento foi inferior a sete dias. Nestes casos, o valor de NIHSS registado foi o da data de alta.

Excluíram-se todos os doentes com os critérios apresentados na tabela I.

Os factores de risco vascular: hipertensão arterial (HTA), dislipidémia, diabetes mellitus tipo I e II (DM), obesidade, insuficiência cardíaca (ICC) e tabagismo, foram identificados recorrendo aos registos clínicos. Foi igualmente recolhida informação sobre a terapêutica ambulatória prévia ao evento vascular.

Tabela I. Critérios de exclusão utilizados

Temperatura > 37,5° C à data de admissão ou história de infecção na semana anterior ao AVC

História de trauma ou cirurgia nos 3 meses que antecederam o AVC

Neoplasia conhecida

Doenças hematológicas que interfiram com a contagem ou a função plaquetar

História conhecida de doenças inflamatórias

Estadio final de falência renal (Taxa de filtração glomerular < 15ml/ min)

Evidencia analítica de disfunção hepática grave

Análise Estatística

A análise estatística foi efectuada com recurso ao software SPSS, v. 17.0.

Para a análise descritiva foram calculadas frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas e médias e respectivos desvios-padrão para as variáveis quantitativas.

Na análise comparativa foram utilizados os testes de qui-quadrado e exacto de Fisher (quando indicado) para variáveis nominais. Na comparação de variáveis quantitativas paramétricas foi utilizado o teste t de Student para variáveis independentes e o teste U de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas.

Na análise multivariável fez-se regressão linear utilizando como método de entrada forçada o valor basal (mRS prévio para mRS e NIHSS de entrada para NIHSS) e em método stepwise as variáveis clínicas, demográficas e analíticas.

A significância foi definida para $p < 0,05$.

Resultados

Características demográficas dos doentes em estudo. Foram estudados 468 doentes com AVCi. Excluíram-se 53. A tabela II apresenta a distribuição dos doentes da amostra pelos diferentes subtipos de AVCi (Bousser, et al. 2009).

Tabela II. Caracterização etiológica dos AVCi encontrados na amostra de doentes

	Amostra
Classificação TOAST modificada para os subtipos de AVCi:	(n = 415)
	n (%)
Aterotrombótico e aterotrombótico provável	189 (45,5)
Cardioembólico	89 (21,4)
Lacunar (DPV)	116 (28,0)
Causas raras e causas coexistentes	10 (2,4)
Causa desconhecida	11 (1,4)

A tabela III mostra a distribuição das variáveis sexo e idade no grupos de doentes com AVC por DPV e aterotrombótico.

Tabela III. Comparação das variáveis demográficas Sexo n (%) e idade (média ± desvio - padrão) entre o grupo AVC por DPV e AVC aterotrombótico.

	Grupo de doentes com AVC por dpv	Grupo de doentes com AVC aterotrombótico	Valor de <i>p</i>
Homens (%)	70 (60,3%)	114 (60,3%)	0,996
Mulheres (%)	46 (39,7%)	75 (60,3%)	0,996
Idade (média ± desvio-padrão)	66,11 ± 12,22	72,70 ± 11,77	<0,001

p – significância

Prevalência de factores de risco vascular. A tabela IV mostra a prevalência de factores de risco vascular encontrados nos doentes com AVC por DPV e AVC aterotrombótico, comparando-os. Os doentes com AVC por DPV apresentaram uma maior prevalência de diabetes mellitus ($p < 0,05$; OR = 0,568 com intervalo de confiança a 95% de [0,349 ; 0,925]) e tabagismo ($p < 0,05$; OR= 0,335 com intervalo de confiança a 95% de [0,109 ; 1,025]). Na prevalência dos restantes factores de risco de AVC estudados não houve diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela IV. Comparação da prevalência de factores de risco vasculares entre o grupo AVC por DPV e AVC aterotrombótico

<i>Factores de risco vascular</i>	Grupo de doentes com AVC por DPV (n = 116) n (%)	Grupo de doentes com AVC aterotrombótico (n = 189) n (%)	Valor de p
Diabetes mellitus	49 (42,6)	54 (29,7)	0,022
Hipertensão arterial	102 (88,7)	150 (82,4)	0,142
Insuficiência cardíaca congestiva	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000
Tabagismo	9 (7,9)	5 (2,8)	0,045
Dislipidémia	69 (60,0)	102 (56,7)	0,572

Terapêutica prévia. Na tabela V apresenta-se a terapêutica ambulatoria prévia nos dois grupos de doentes. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas para qualquer grupos de fármacos.

Tabela V. Comparação da terapêutica ambulatoria prévia entre o grupo de doentes com AVC por dpv e AVC aterotrombótico

<i>Medicação prévia</i>	Grupo de doentes com AVC por DPV (n = 116) n (%)	Grupo de doentes com AVC aterotrombótico (n = 189) n (%)	Valor de p
Estatina	26 (22,7)	66 (34,8)	0,314
Antiagregante plaquetar	26 (22,7)	16 (8,7)	0,136
IECA	21 (18,2)	34 (17,8)	1,000
ARA	16 (13,6)	41 (21,7)	0,524
Diurético			
	16 (13,6)	33 (17,4)	1,000
Bloqueador Beta	16 (13,6)	12 (6,5)	0,380
BCC	37 (31,8)	25 (13,0)	0,098
Antidiabético Oral			
Insulina	28 (23,8)	22 (11,9)	0,280
	11 (9,1)	12 (6,4)	0,651

Estatina - Inibidores da HMG-CoA reductase; IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – Antagonista dos receptores da angiotensina; BCC - Bloqueadores dos canais de cálcio;

Parâmetros inflamatórios. A representação gráfica fig. 1 compara o valor de PCR-us em doentes com AVC por DPV e aterotrombóticos. A representação gráfica fig. 2 compara o valor de leucócitos em doentes com AVC por DPV e aterotrombóticos. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para os valores de PCR-us ($1.6 \text{ mg/dL} \pm 3,83$ em AVC por DPV vs. $1.06 \text{ mg/dL} \pm 2.13$ para aterotrombóticos, $p=0,516$) nem de leucócitos ($8.5 \times 10^3 \text{ células}/\mu\text{L} \pm 2.98$ em AVC por DPV vs. $8.77 \times 10^3 \text{ células}/\mu\text{L} \pm 2.81$ para aterotrombóticos, $p=0.279$) entre os dois grupos de doentes estudados.

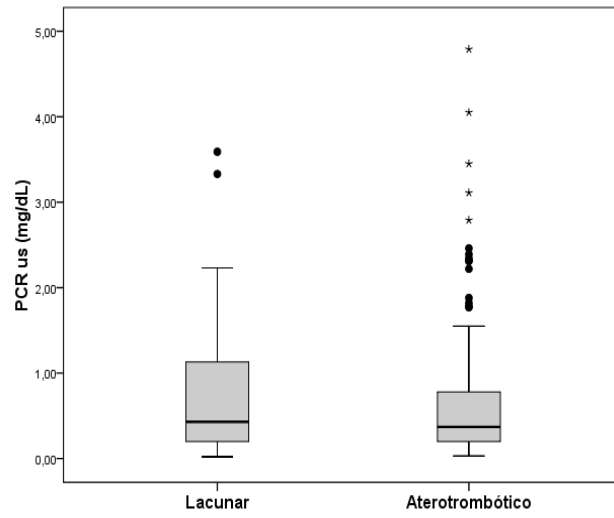


Fig. 1 - Valor PCR-us nos doentes com AVC por DPV e aterotrombótico

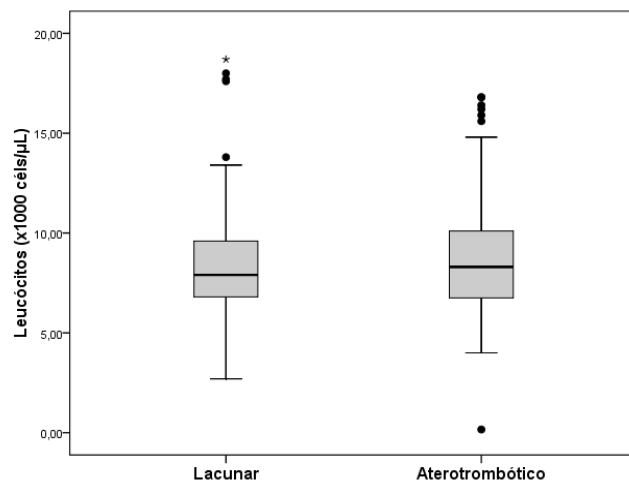


Fig. 2 - Valor de leucócitos nos doentes com AVC por DPV e aterotrombótico

Impacto dos marcadores inflamatórios sistémicos no prognóstico em AVCi.

Com recurso ao teste U de Mann-Whitney procurámos diferenças entre:

- valor de NIHSS ao 7º dia ou à data de alta e PCR-us ($\text{PCR-us} \geq 0,5 \text{mg/dl}$; $\text{PCR-us} < 0,5 \text{mg/dl}$);
- valor de NIHSS ao 7º dia ou da data de alta e leucócitos ($\text{leucócitos} \geq 10000 \text{ células}/\mu\text{l}$; $\text{leucócitos} < 10000 \text{ células}/\mu\text{l}$);
- valor de mRS à data de alta e PCR-us ($\text{PCR-us} \geq 0,5 \text{mg/dl}$; $\text{PCR-us} < 0,5 \text{mg/dl}$);
- valor de mRS à data de alta e leucócitos ($\text{leucócitos} \geq 10000 \text{ células}/\mu\text{l}$; $\text{leucócitos} < 10000 \text{ células}/\mu\text{l}$).

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre (tabela VI):

- valor de NIHSS ao 7º dia ou à data de alta e PCR-us ($\text{PCR-us} \geq 0,5 \text{mg/dl}$; $\text{PCR-us} < 0,5 \text{mg/dl}$)
- valor de mRS à data de alta e PCR-us ($\text{PCR-us} \geq 0,5 \text{mg/dl}$; $\text{PCR-us} < 0,5 \text{mg/dl}$)

Tabela VI. Diferença entre o valor e NIHSS ao 7º dia ou à data de alta e os grupos de PCR-us e leucócitos. Diferença entre o valor de mRS à data de alta e os grupos de PCR-us e leucócitos.

	PCR-us		<i>P</i>	Leucócitos		<i>p</i>
	<0,5mg/dl	≥0,5mg/dl		<10000 células/μl	≥10000 células/μl	
NIHSS do 7º dia ou à data de alta (média ± desvio padrão)	5,38 ± 8,38	9,69 ± 11,36	0,046	6,66 ± 9,04	9,95 ± 13,01	0,285
mRS à data de alta (mediana; VIQ)	3; 1-5	2; 1-5	0,038	2; 1-4	2; 1-4	0,441

VIQ- variação inter-quartis.

Em seguida são apresentadas a distribuição gráfica referente às diferenças estatisticamente significativas encontradas entre o valor de NIHSS ao 7º dia ou à data de alta e PCR-us (fig.3).

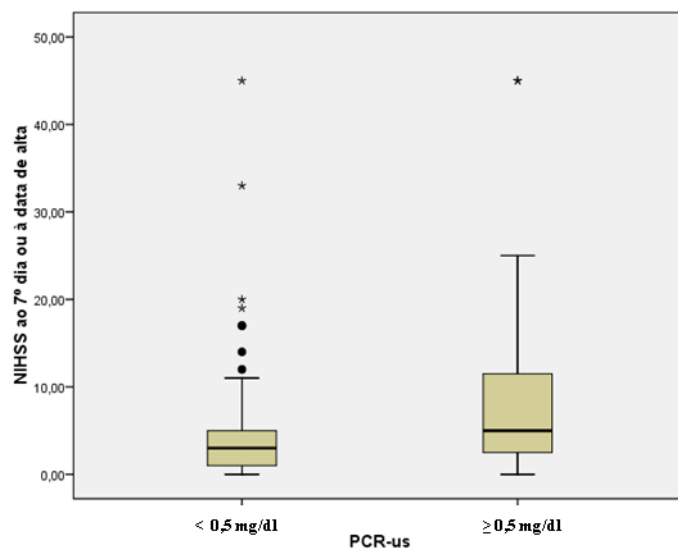


Fig. 3 – Valor de NIHSS ao 7º dia ou à data de alta e PCR-us.

Na fig.4 representamos graficamente as diferenças estatisticamente significativas entre o valor de mRS à data de alta e o valor de PCR-us.

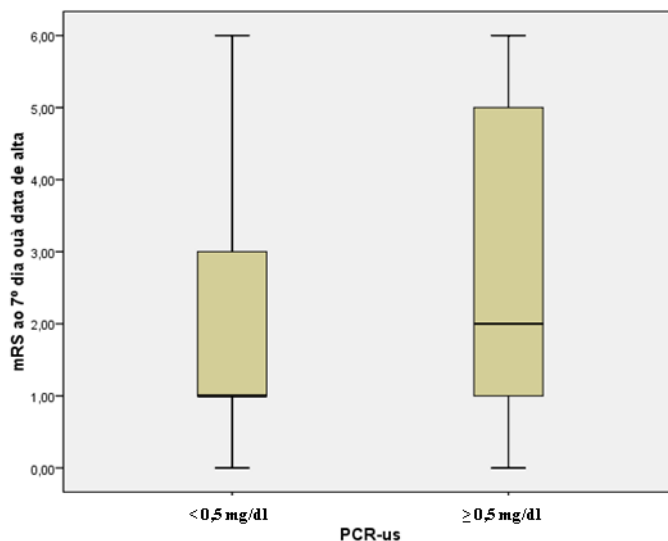


Fig. 4 – Valor de mRS à data de alta e PCR-us.

Após a análise univariável, realizou-se uma análise multivariável, através de regressão linear, controlando para factores de risco vascular, variáveis demográficas e valores analíticos referidos anteriormente.

Em análise multivariável apenas a idade e a PCR-us se revelaram como predictores independentes do valor à data de alta. (Tabela VII).

Tabela VII – Regressão linear: correlações encontradas

	B	Intervalo de confiança 95% para B	<i>p</i>
Idade	0,044	0,009 – 0,080	0,016
VD: mRS à data de alta			
PCR-us	0,949	0,126 – 1,772	0,024
VD: mRS à data de alta			

VD: variável dependente.

Discussão

Influência etiológica dos mecanismos inflamatórios sistémicos no AVC por DPV

No estudo apresentado é demonstrado, num número significativo de doentes, que os marcadores sistémicos de inflamação avaliados, PCR-us e leucócitos, se comportam de igual forma em doentes com AVCi por DPV e aterotrombótico. O valor médio de PCR-us nos dois grupos de doentes, é superior ao limite superior de normalidade definido pelo laboratório, não se encontrando diferenças estatisticamente significativas entre os dois. Este valor evidencia a importância deste marcador biológico de inflamação como tradutor de um fenómeno fisiopatológico subjacente ao AVCi, já demonstrado em estudos prévios (Fisher and Meiselman 1994; Danton and Dietrich 2003; Chamorro 2004; Marquardt, et al. 2005; Afshar-Kharghan and Thiagarajan 2006; Jensen, et al. 2009; Elkind 2010; Tsai, et al. 2010). Desta forma, o comportamento analítico similar da PCR-us no grupo de doentes com AVC por DPV e aterotrombótico parece corroborar o papel do sistema imunológico na fisiopatologia do AVC por DPV, pouco reconhecido e alvo de discussão em estudos recentes (Di Napoli and Papa 2005; van Dijk, et al. 2005; Lastilla 2006; Fornage, et al. 2008; Wada, et al. 2008; Arboix and Marti-Vilalta 2009). Num estudo publicado por van Dijk, et al. 2005, os doentes com níveis mais elevados de PCR tendem a apresentar uma maior incidência e prevalência de AVC por DPV. É válido questionar se a PCR é, de facto, um marcador no AVC por DPV, como o é claramente na doença de grandes vasos. De um ponto de vista teórico, também os fenómenos de arterioesclerose podem estar na génese de AVC por DPV, mediante a oclusão de vasos de pequeno calibre. Apesar de, na maioria dos estudos anatomopatológicos, não se identificar células inflamatórias na parede dos vasos, a activação inflamatória endotelial pode ter um papel também na DPV (inequívoco para os AVC aterotrombóticos). Níveis elevados de marcadores inflamatórios endoteliais foram

identificados em pessoas com AVC por DPV (Hassan, et al. 2003). Além disso, a PCR é activamente envolvida na activação celular endotelial (Khreiss, et al. 2004).

Apesar desta observação ainda não se poderão concluir sobre quais os mecanismos envolvidos nesta activação imune, presumivelmente diferentes dos presentes no AVC aterotrombótico.

Vários estudos atribuem aos leucócitos um papel importante na fisiopatologia do AVCi uma vez que são capazes de libertar citocinas inflamatórias e outras neurotoxinas no cérebro isquémico promovendo a oclusão microvascular na área de penumbra isquémica (Gonzalez, et al. 2002; Chamorro 2004; Tsai, et al. 2010). O trabalho de Tsai, et al. 2009 mostra que a actividade leucocitária está significativamente aumentada nos doentes após AVCi e os níveis de moléculas de adesão leucocitária podem reflectir a severidade do AVC. Do 1º ao 90º dia após o AVCi os níveis de moléculas de adesão leucocitária permaneceram significativamente aumentadas nos doentes com AVCi quando comparadas com o grupo controlo ($p < 0,05$). No estudo por nós realizado, o valor médio de leucócitos, não foi superior ao limite da normalidade definido pelo laboratório, não tendo sido, no entanto, feito grupo controlo específico.

Neste trabalho, não houve diferenças estatisticamente significativas, entre os dois grupos de doentes, na variável demográfica sexo (tabela III). O mesmo resultado foi obtido relativamente à medicação prévia (tabela V), não condicionando desta forma os resultados apresentados. Verificou-se que a população de doentes com AVC aterotrombótico era mais idosa ($p < 0,01$). Quanto aos factores de risco vascular, os doentes com AVC por DPV apresentaram uma maior prevalência de diabetes mellitus ($p = 0,022$) e de tabagismo ($p = 0,045$) (tabela IV). Reconhecem-se, no entanto, algumas limitações na recolha dos dados, para afirmar com segurança tais factos. Por um lado não se analisaram em separado os diferentes tipos de tabagismo (fumador activo; ex-fumador) e diabetes (pré-diabetes, diabetes mellitus I

e diabetes mellitus II), e por outro lado o número de doentes fumadores é muito baixo. Da mesma forma factores de risco vascular como obesidade, coronáriopatia prévia, alcoolismo e doença arterial periférica, não entraram no estudo por não haver registo sistemático dos mesmos. É importante salientar a elevada prevalência de hipertensão arterial, dislipidémia e, numa menor percentagem, diabetes mellitus em ambos os grupos de doentes, o que tem sido recorrente em inúmeros estudos acerca destes dois tipos de AVC (Castellanos, et al. 2002; Marquardt, et al. 2005; van Dijk, et al. 2005; Fornage, et al. 2008; Wada, et al. 2008; Beer, et al. 2010)

Impacto dos marcadores inflamatórios sistémicos no prognóstico em AVCi.

A PCR é a proteína chave da fase aguda do evento vascular. Constitui parte da resposta não específica do organismo à lesão tecidual, infecção e neoplasia. Tem sido recorrentemente utilizada como marcador de inflamação sistémica. Concentrações plasmáticas elevadas de PCR têm sido associadas a fenómenos de aterosclerose e são predictoras de doença cardiovascular e cerebrovascular (van Dijk, et al. 2005). No entanto esta relação entre a PCR e o risco de AVC ainda é alvo de discussão, dado que existe evidência que a PCR não só se associa a um risco de AVC fatal mas também a um risco de morte de todas as causas (Gusseklou, et al. 2000; Kaptoge, et al. 2010).

A hipótese de que níveis elevados de PCR-us podem ser predictoras da extensão e da severidade do AVCi, tem sido testada e discutida em vários trabalhos. Alguns mostraram a associação entre níveis elevados de PCR-us, a severidade do evento vascular cerebral e a incapacidade neurológica daí resultante (Whiteley, et al. 2009; Rothenburg, et al. 2010). Whiteley, et al. 2009 demonstraram que níveis elevados de PCR-us e de leucócitos são predictores independentes e significativamente associados a pior prognóstico aos 6 meses após AVCi.

No nosso estudo procurámos diferenças estatisticamente significativas entre o valor do mRS e NIHSS registados nas datas atrás referidas, e o valor dos marcadores inflamatórios utilizados. Definimos dois grupos de doentes com AVCi com valores de PCR-us $\geq 0,5$ mg/dl e PCR-us $< 0,5$ mg/dl. Fizemos o mesmo com os leucócitos, criando dois grupo de doentes com valores de leucócitos ≥ 10000 células/ μ l e leucócitos < 10000 células/ μ l. Verificou-se que para valores de PCR-us $\geq 0,5$ mg/dl há um agravamento do prognóstico funcional do doente, traduzido pelo valor do mRS ($p= 0,038$) à data de alta e pelo valor de NIHSS ($p=0,046$) ao 7º dia ou à data de alta. No nosso estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o valor obtido nas duas escalas utilizadas e o valor dos leucócitos superior ou inferior ao limite da normalidade definido pelo laboratório.

Com a realização de uma análise multivariável verificou-se que das variáveis utilizadas a PCR-us ($p=0,024$) e a idade ($p=0,016$) são predictores independentes do valor de mRS ao 7º dia ou à data de alta, estando, por si só, associados a um pior prognóstico.

Na recolha de dados processuais não se conseguiu obter o valor do mRS aos 3 meses, o que limita as conclusões obtidas relativamente à relevância da PCR-us no prognóstico clínico a médio prazo.

Podemos igualmente questionar a utilização do valor de mRS apenas à data de alta, em função da dispersão dos tempos de internamento. No entanto não nos parece que condicione os resultados obtidos – o doente com alta precoce terá, salvo raras exceções, um mRS baixo, enquanto que o oposto se verifica para os doentes com internamentos prolongados, sem grandes flutuações dos mesmos a curto prazo.

O nosso estudo assegura uma eliminação de variáveis confundentes, presentes noutros trabalhos mencionados. Foram eliminados todos os doentes em que era teoricamente possível outra possibilidade etiológica que não a aterotrombótica e a DPV. Excluíram-se igualmente todos os doentes em que foram identificados outros factores promotores de inflamação, de

forma a avaliar o verdadeiro papel dos marcadores inflamatórios sistémicos no AVC por DPV e aterotrombótico. Também na medicação prévia não houve diferenças significativas entre os dois grupos. Todos estes factores sedimentam os resultados obtidos. Salienta-se apenas, como variável confundente não controlada, a idade dos doentes (significativamente maior nos doentes com AVCi aterotrombótico). Na avaliação do potencial impacto da PCR-us e leucócitos, à admissão, no prognóstico funcional foram considerados os dois grupos de AVCi conjuntamente. Considerou-se que, por um lado o número relativamente discreto de doentes nos dois grupos, e por outro a inexistência de diferenças com significância estatística nos valores destes marcadores entre AVCi por DPV e aterotrombóticos, justificasse a sua avaliação individual.

Em conclusão, este estudo, do nosso conhecimento único em Portugal, sublinha a importância dos marcadores inflamatórios sistémicos no AVCi. Verificou-se que em AVCi por DPV e aterotrombótico os marcadores inflamatórios comportam-se analiticamente da mesma forma, o que corrobora o papel do sistema imunológico na fisiopatologia do AVC por DPV. Valores superiores a 0,5mg/dl de PCR-us condicionam um pior prognóstico clínico em doentes com AVCi, avaliado pela escala de mRS à data de alta e NIHSS ao 7º dia ou à data de alta.

Ficou também demonstrado que a idade e a PCR-us são preditores independentes do valor de mRS à data de alta.

Com este estudo, e à semelhança de outros realizados na mesma área, surgem algumas questões que poderão ser respondidas num futuro próximo com desenvolvimento de novas investigações.

Será importante definir, se a medição de PCR-us poderá ser usada na prática clínica na avaliação do AVC como forma de prevenção primária e secundária. Por outro lado, sabendo que níveis elevados de PCR agravam o prognóstico clínico do doente com AVCi, deverão ser

criadas terapêuticas eficazes com o objectivo de diminuição deste parâmetro inflamatório sistémico. Para além disso, será necessário avaliar se a redução específica de PCR se acompanha de verdadeiros benefícios no risco e prognóstico da doença cérebro vascular.

Agradecimentos

A todos os médicos do Serviço de Neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, nomeadamente os Neurologistas da UAVC e Neurologia A, que avaliaram clinicamente os doentes e procederam ao registo sistemático das suas observações, contribuindo assim para a realização da base de dados sem a qual não teria sido possível a realização do trabalho.

Ao Professor Doutor Luís Cunha pela orientação dada, pelo exemplo e pela oportunidade de realizar um estudo intelectualmente estimulante e também pela possibilidade única de contribuir para o conhecimento e caracterização do Acidente Vascular cerebral em Portugal.

Ao Dr. Fernando Silva pela importantíssima orientação dada, pelo apoio prestado e pela disponibilidade. A forma metódica e paciente com que lidou com os obstáculos que foram surgindo, permitiu encarar este trabalho não só como uma questão de avaliação curricular mas também como um meio de aprendizagem e de enriquecimento pessoal.

Ao Prof. Doutor A. Freire Gonçalves pela amabilidade, prontidão, compreensão, e apoio prestado.

Ao Dr. João Sargento pela ideia do trabalho, pela orientação dada, pelo apoio prestado e pela excelência no tratamento estatístico dos dados.

Ao Dr. Gustavo Cordeiro pela disponibilidade e apoio prestado.

Ao Dr. João Casalta pela prontidão, disponibilidade e excelência no tratamento estatístico dos dados.

Ao grupo de alunos e amigos que comigo partilham o gosto pela Neurologia, e que comigo elaboraram a base de dados essencial a trabalho.

Bibliografia

Adams, H. P., Jr., B. H. Bendixen, et al. (1993). "Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment." *Stroke* 24(1): 35-41.

Afshar-Kharghan, V. and P. Thiagarajan (2006). "Leukocyte adhesion and thrombosis." *Curr Opin Hematol* 13(1): 34-39.

Alvaro-Gonzalez, L. C., M. M. Freijo-Guerrero, et al. (2002). "Inflammatory mechanisms, arteriosclerosis and ischemic stroke: clinical data and perspectives." *Rev Neurol* 35(5): 452-462.

Arboix, A. and J. L. Marti-Vilalta (2009). "Lacunar stroke." *Expert Rev Neurother* 9(2): 179-196.

Beer, C., D. Blacker, et al. (2010). "Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke." *J Neuroinflammation* 7: 71.

Bousser, M. G., P. Amarenco, et al. (2009). "Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study." *Cerebrovasc Dis* 27(5): 509-518.

Castellanos, M., J. Castillo, et al. (2002). "Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target." *Stroke* 33(4): 982-987.

Chamorro, A. (2004). "Role of inflammation in stroke and atherothrombosis." *Cerebrovasc Dis* 17 Suppl 3: 1-5.

Correia, M., M. R. Silva, et al. (2004). "Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations." *Stroke* 35(9): 2048-2053.

Danton, G. H. and W. D. Dietrich (2003). "Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke." *J Neuropathol Exp Neurol* 62(2): 127-136.

Di Napoli, M. and F. Papa (2005). "C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: an opportunity to reassess small-vessel disease physiopathology?" *Circulation* 112(6): 781-785.

Doyle, K. P., R. P. Simon, et al. (2008). "Mechanisms of ischemic brain damage." *Neuropharmacology* 55(3): 310-318.

Drake, C., H. Boutin, et al. (2011). "Brain inflammation is induced by co-morbidities and risk factors for stroke." *Brain Behav Immun* 25(6): 1113-1122.

Elkind, M. S. (2010). "Impact of innate inflammation in population studies." *Ann N Y Acad Sci* 1207: 97-106.

Elkind, M. S., J. Cheng, et al. (2004). "Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study." *J Stroke Cerebrovasc Dis* 13(5): 220-227.

Emsley, H. C. and S. J. Hopkins (2008). "Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts." *Lancet Neurol* 7(4): 341-353.

Fisher, T. C. and H. J. Meiselman (1994). "Polymorphonuclear leukocytes in ischemic vascular disease." *Thromb Res* 74 Suppl 1: S21-34.

Fornage, M., Y. A. Chiang, et al. (2008). "Biomarkers of Inflammation and MRI-Defined Small Vessel Disease of the Brain: The Cardiovascular Health Study." *Stroke* 39(7): 1952-1959.

Gonzalez, R. G. (2006). "Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain"." *AJNR Am J Neuroradiol* 27(4): 728-735.

Gussekloo, J., M. C. Schaap, et al. (2000). "C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(4): 1047-1051.

Hassan, A., B. J. Hunt, et al. (2003). "Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis." *Brain* 126(Pt 2): 424-432.

Jensen, M. B., M. R. Chacon, et al. (2009). "Potential biomarkers for the diagnosis of stroke." *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7(4): 389-393.

Jickling, G. C. and F. R. Sharp (2011). "Blood biomarkers of ischemic stroke." *Neurotherapeutics* 8(3): 349-360.

Jin, R., G. Yang, et al. (2010). "Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells." *J Leukoc Biol* 87(5): 779-789.

Kaptoge, S., E. Di Angelantonio, et al. (2010). "C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis." *Lancet* 375(9709): 132-140.

Khreiss, T., L. Jozsef, et al. (2004). "Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells." *Circulation* 109(16): 2016-2022.

Lakhan, S. E., A. Kirchgessner, et al. (2009). "Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches." *J Transl Med* 7: 97.

Lastilla, M. (2006). "Lacunar infarct." *Clin Exp Hypertens* 28(3-4): 205-215.

Marquardt, L., A. Ruf, et al. (2005). "Inflammatory response after acute ischemic stroke." *J Neurol Sci* 236(1-2): 65-71.

McColl, B. W., S. M. Allan, et al. (2009). "Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke." *Neuroscience* 158(3): 1049-1061.

McColl, B. W., N. J. Rothwell, et al. (2007). "Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and

exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms." *J Neurosci* 27(16): 4403-4412.

Moustafa, R. R. and J. C. Baron (2008). "Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery." *Br J Pharmacol* 153 Suppl 1: S44-54.

Nakamura, K., Y. Saku, et al. (1999). "Progressive motor deficits in lacunar infarction." *Neurology* 52(1): 29-33.

Nilupul Perera, M., H. K. Ma, et al. (2006). "Inflammation following stroke." *J Clin Neurosci* 13(1): 1-8.

Ormstad, H., H. C. Aass, et al. (2011). "Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume." *J Neurol* 258(4): 677-685.

Rothenburg, L. S., N. Herrmann, et al. (2010). "The relationship between inflammatory markers and post stroke cognitive impairment." *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23(3): 199-205.

Shah, I. M., I. M. Macrae, et al. (2009). "Neuroinflammation and neuroprotective strategies in acute ischaemic stroke - from bench to bedside." *Curr Mol Med* 9(3): 336-354.

Supanc, V., Z. Biloglav, et al. (2011). "Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke." *Ann Saudi Med* 31(4): 365-370.

Tsai, N. W., W. N. Chang, et al. (2010). "Leucocyte apoptosis in patients with acute ischaemic stroke." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37(9): 884-888.

van Dijk, E. J., N. D. Prins, et al. (2005). "C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study." *Circulation* 112(6): 900-905.

Wada, M., H. Nagasawa, et al. (2008). "Cerebral small vessel disease and C-reactive protein: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly." *J Neurol Sci* 264(1-2): 43-49.

Whiteley, W., C. Jackson, et al. (2009). "Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6." *PLoS Med* 6(9): e1000145.

Woodruff, T. M., J. Thundyil, et al. (2011). "Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke." *Mol Neurodegener* 6(1): 11.

A- Folha de registo dos dados clínicos, de utilização sistemática na UAVC e enfermaria de Neurologia A

Nota de Entrada	Nome: _____
	PU: _____
AP / Factores de Risco	<input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Dislipidémia <input type="checkbox"/> ICC
	<input type="checkbox"/> Pré-DM <input type="checkbox"/> DM Tipo 1 <input type="checkbox"/> DM Tipo 2 <input type="checkbox"/> Alcoolismo_____
	<input type="checkbox"/> Tabagismo <u>Activo/Prévio</u> (UMA:_____)
	<input type="checkbox"/> FA Persistente <input type="checkbox"/> FA Paroxística Espec.Méd.Assist._____
	<input type="checkbox"/> Dç coronária_____ <input type="checkbox"/> Dç Art. Periférica_____
	<input type="checkbox"/> Outros/AP:_____

Medicação habitual	Condição prévia
_____	mRS:_____
_____	Social:_____
_____	_____
_____	HFam (incluindo AVC/EAM)

A - Folha de registo dos dados clínicos, de utilização sistemática na UAVC e enfermaria de Neurologia A (cont.)

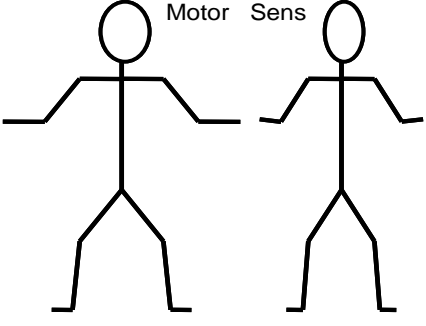
Instalação: ___/___/___; ___:___ Proveniência/activação: _____

HDA

Ensaio:

Classific. Oxford/TOAST/Sind Vascular:

Motor Sens



EO

Glasgow Inicial: E__M__V__ NIHSS Inicial: _____

ECD **ECD Pedidos**



TC-CE: ASPECTS: _____

Análises:

ECG:

Anexo B

B - Escala NIHSS

NOME			 																
PU																			
		DATA																	
1a Nível de consciência	0	Alerta																	
	1	Sonolento (mínima estimulação)																	
	2	Sonolento (estimulação repetida)																	
	3	Coma																	
1b. Pergunte ao doente o mês e a idade	0	Responde a ambas as questões																	
	1	Responde a uma questão correctamente																	
	2	Ambas as respostas são incorrectas																	
1c. Peça ao doente para abrir/fechar os olhos e abrir/fechar a mão	0	Obedece a ambas as ordens																	
	1	Obedece a uma ordem correctamente																	
	2	Ambas incorrectas																	
2. Melhor movimento ocular	0	Normal																	
	1	Limitação parcial dos movimentos oculares																	
	2	Desvio forçado dos olhos																	
3. Campos visuais	0	Sem déficits campimétricos																	
	1	Hemianópsia parcial																	
	2	Hemianópsia completa																	
	3	Hemianópsia bilateral																	
4. Parésia facial	0	Movimentos simétricos e normais																	
	1	Parésia menor																	
	2	Parésia parcial																	
	3	Parésia total de um ou ambos os lados																	
5a Força muscular — Membro superior direito	0	Normal																	
	1	Membro começa a cair antes dos 10 sec																	
	2	Alguma força contra a gravidade																	
	3	Sem força para vencer a gravidade																	
	4	Sem movimento																	
	9	Não testável																	
5b Força muscular — Membro superior esquerdo	0	Normal																	
	1	Membro começa a cair antes dos 10 sec																	
	2	Alguma força contra a gravidade																	
	3	Sem força para vencer a gravidade																	
	4	Sem movimento																	
	9	Não testável																	
6a Força muscular — Membro inferior direito	0	Normal																	
	1	Membro começa a cair antes dos 5 sec																	
	2	Alguma força contra a gravidade																	
	3	Sem força para vencer a gravidade																	
	4	Sem movimento																	
	9	Não testável																	
6b Força muscular — Membro inferior esquerdo	0	Normal																	
	1	Membro começa a cair antes dos 5 sec																	
	2	Alguma força contra a gravidade																	
	3	Sem força para vencer a gravidade																	
	4	Sem movimento																	
	9	Não testável																	
7. Ataxia dos membros	0	Sem ataxia																	
	1	Presente em um membro																	
	2	Presente em dois membros																	
8. Sensibilidade	0	Normal																	
	1	Diminuição ligeira a moderada																	
	2	Perda de sensibilidade severa ou total																	
9. Linguagem	0	Sem afasia																	
	1	Afasia ligeira a moderada																	
	2	Afasia severa																	
	3	Mutismo, afasia global																	
10. Disartria (lendo palavras)	0	Articulação normal																	
	1	Disartria ligeira a moderada																	
	2	Palavra ininteligíveis ou incapaz falar																	
	9	Não testável																	
11. Inatenção	0	Normal																	
	1	Inatenção para estímulo simultâneo bilateral numa modalidade sensorial																	
	2	Hemi-inatenção severa ou em mais do que uma modalidade sensorial																	
TOTAL																			

C- Classificação TOAST modificada adoptada pelo serviço de Neurologia

Classificação TOAST modificada do AVC isquémico



Classificação do Acidente Vascular Cerebral Isquémico - TOAST modificada

1. AVC isquémico Aterotrombótico
2. AVC isquémico Aterotrombótico provável
3. AVC isquémico Cardioembólico
4. AVC isquémico Lacunar
5. AVC isquémico por causas raras
6. AVC isquémico por causas coexistentes
7. AVC isquémico de causa desconhecida
 - a. Estudo completo
 - b. Estudo incompleto

AVC ISQUÉMICO ATEROTROMBÓTICO

- Estenose ipsilateral da ACI \geq 50% ou
- Estenose ipsilateral \geq 50% de outra artéria extra ou intracraniana ou
- Trombo móvel do arco aórtico.

AVC ISQUÉMICO ATEROTROMBÓTICO PROVÁVEL

- Não reúne critérios para outra classificação e
- Estenose ipsilateral da ACI $<$ 50% ou
- Estenose ipsilateral $<$ 50% de outra artéria extra ou intracraniana ou
- Placas \geq 4 mm de espessura no arco aórtico, sem componente móvel ou
- História pessoal de EAM ou cirurgia de revascularização cardíaca ou
- Presença de $>$ 2 factores risco para doença cerebrovascular (HTA, DM, Tabagismo, Hipercolesterolemia)

AVC ISQUÉMICO CARDIOEMBÓLICO

- FA ou Flutter Auricular acompanhados, ou não, de ecocontraste espontâneo ou trombos AE ou
- Estenose mitral ou
- Prótese valvular cardíacas ou
- EAM nas últimas 4 semanas ou

1

Unidade de AVC – Serviço de Neurologia, HUC

Versão 1.0

Dezembro de 2010

C- Classificação TOAST modificada adoptada pelo serviço de Neurologia (cont.)

Classificação TOAST modificada do AVC isquémico

- Trombo mural nas cavidades cardíacas esquerdas
- Aneurisma do VE
- Síndrome do nódulo sinusal
- Cardiomiopatia dilatada
- Endocardite
- Massas intracardíacas

AVC ISQUÉMICO LACUNAR

- Enfarte cerebral profundo com < de 15 mm (TC ou RMN CE) em território correspondente aos sintomas, em doente com síndrome clínica compatível e
- Sem outra evidência que favoreça as hipóteses aterotrombótica ou cardioembólica.

AVC ISQUÉMICO POR CAUSAS RARAS

- Presença bem documentada de causas raras de AVC.

AVC ISQUÉMICO POR CAUSAS COEXISTENTES

- Coexistência de 2 ou mais causas para o AVC isquémico.

AVC ISQUÉMICO DE CAUSA DESCONHECIDA

- Doentes que não cumprem critérios para a inclusão nos subgrupos referidos.
- Indicar sempre se o estudo realizado foi completo ou não.

Adaptado de "Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study." *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):509-18

Anexo D



Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Neurologia

modified Rankin Scale

SCORE DESCRIPTION

- 0** No symptoms at all
- 1** No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
- 2** Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
- 3** Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
- 4** Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
- 5** Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
- 6** Dead

TOTAL (0-6): _____

References

Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60."
Scott Med J 1957;2:200-15.

Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke."
Stroke 1988 Dec;19(12):1497-1500.

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients."
Stroke 1988;19(5):604-7.