

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	2
Resumo	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e métodos.....	10
Resultados.....	12
1. Impacto da terapêutica prévia anti-hipertensiva prévia – ARAs, IECAs e outros.....	12
2. Relação entre a terapêutica anti-hipertensiva e a terapêutica fibrinolítica e.v.	18
Discussão dos resultados	21
Conclusão	28
Agradecimentos	29
Bibliografia.....	30
Anexos.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ADO – antidiabético oral

AIT – acidente isquémico transitório

ARA – antagonista do receptor da angiotensina II

AVC – acidente vascular cerebral

AVCh - acidente vascular cerebral hemorrágico

AVCi – acidente vascular cerebral isquémico

BEC – bloqueador dos canais de cálcio

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DM – diabetes mellitus

ECA – enzima conversora de angiotensina

ESO - European Stroke Organization

FA – fibrilhação auricular

Hb - hemoglobina

HTA – hipertensão arterial

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

mRS – *modified Rankin Scale*

NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*

LACI – enfarte lacunar

OCSP – *Oxfordshire Community Stroke Project*

OR – *odds ratio*

PACI – enfarte parcial da circulação anterior

PAI-1 – inibidor do activador do plasminogénio tipo 1

PCR – proteína C-reativa

POCI – enfarte da circulação posterior

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SRA – sistema renina-angiotensina

Receptores AT1 – receptores tipo 1 da angiotensina II

Receptores AT2 – receptores tipo 2 da angiotensina II

Receptores AT4 – receptores tipo 4 da angiotensina II

Receptores Ang-(1-7)/Mas – receptores da angiotensina (1-7) ou receptores Mas

rt-PA – activador recombinante do plasminogénio tecidual

t-PA – activador do plasminogénio tecidual

TA – tensão arterial

TACI – enfarte total da circulação anterior

TAD – tensão arterial diastólica

TAS - tensão arterial sistólica

TOAST - *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*

UAVC – unidade de acidentes vasculares cerebrais

RESUMO

Introdução

Os Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs) e os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAs) são fármacos efectivos na prevenção primária e secundária do Acidente Vascular Cerebral isquémico (AVCi). Postula-se que a protecção vascular resultará não apenas das propriedades anti-hipertensoras mas também de um potencial efeito vasoprotector e modulador do sistema fibrinolítico destas classes de fármacos.

Este trabalho tem como objectivo avaliar o impacto da terapêutica prévia com IECAs vs ARAs no prognóstico funcional após AVCi agudo, e possível relação com a terapêutica fibrinolítica endovenosa.

Métodos

Estudo observacional, de coorte histórica, que incluiu os doentes admitidos consecutivamente na UAVC do serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2011 a 31 de Dezembro de 2012, com o diagnóstico de AVCi e história prévia de hipertensão arterial medicada. Recolheram-se dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos por consulta de instrumento de registo específico da UAVC dos CHUC. O diagnóstico final foi confirmado por consulta de carta de alta. O estado funcional do doente foi avaliado três meses após o AVCi utilizando a mRS (*modified Rankin Scale*). Consideraram-se dois grupos, um designado de “bom prognóstico”, (mRS ≤ 2) e outro de “mau prognóstico” (mRS > 2).

Resultados

Foram incluídos 234 doentes, 87 (37.2%) sob terapêutica prévia com ARAs, 85 (36.3%) com IECAs e 62 (26.5%) com outros fármacos anti hipertensores, constituindo estes os nossos grupos de estudo. Nos doentes sob ARAs identificou-se menor frequência de diabetes mellitus e AVC prévio. A severidade inicial do AVCi foi menor nos doentes sob ARAs (severidade ligeira

a moderada à admissão/ NIHSS < 14: ARAs = 65.1%; IECAs = 45.0%; e outros anti-hipertensores = 58.1%) e a evolução às 48 horas favorece o mesmo grupo de doentes (média da diferença entre o valor da escala NIHSS à admissão e às 48h: ARAs = 2.828; IECAs = 1.459; e outros anti-hipertensores, $p=0.081$). Nas restantes variáveis não encontramos diferenças significativas entre os três grupos, nomeadamente no que se refere á idade, forma de apresentação clínica, etiologia do AVCi e realização de terapêutica de fase aguda.

Na análise multivariável verificámos que a terapêutica prévia com ARAs é um factor independente de bom prognóstico (OR ajustado = 3.145; 95% IC= 1.407 – 7.038).

Ao estratificar a amostra, de acordo com a realização ou não de terapêutica fibrinolítica, apenas no grupo submetido a fibrinólise se manteve a relação entre a terapêutica prévia com ARAs e o bom prognóstico (OR ajustado = 3.974; 95% IC= 1.208 – 13.066). Na amostra de doentes submetidos a fibrinólise os três grupos são de uma forma geral semelhantes entre si, excepto na severidade à admissão, avaliada pela escala NIHSS, que favorece os doentes sob ARAs, comparativamente aos restantes grupos (NIHSS < 14 em 62.5% dos doentes sob ARAs, 28.0% sob IECAs e 36.7% sob outros antihipertensores). O grupo de doentes sob terapêutica prévia com ARAs foi o único a apresentar uma evolução favorável às 48h ($p = 0.002$; média da diferença entre o valor da escala NIHSS à admissão e às 48h = 3.646).

Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem que a terapêutica prévia com ARAs associa-se a um melhor prognóstico do AVCi, mas este benefício parece estar presente apenas nos doentes submetidos a fibrinólise endovenosa e pode resultar de uma menor severidade inicial do evento vascular.

PALAVRAS-CHAVE: antagonistas dos receptores da angiotensina; inibidores da enzima conversora da angiotensina; fármacos anti-hipertensivos; AVC isquémico; factores de prognóstico; fibrinólise endovenosa.

ABSTRACT

Introduction

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARBs) are effective drugs in primary and secondary prevention of ischemic stroke. The vascular protective effect may not result only of anti-hypertensive properties but also from a potential vasoprotective effect due to modulation of the fibrinolytic system by these classes of drugs.

This study aims to assess the impact of prior therapy with ACE inhibitors vs ARBs in functional outcome after acute ischemic stroke, and possible links with intravenous fibrinolytic therapy.

Methods

This is an observational, historical cohort study, that included patients consecutively admitted to the Neurology Service of Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), between January 1st of 2011 to December 31st of 2012, with ischemic stroke diagnosis and history of medicated hypertension. Clinical, laboratory, and imaging data were collected consulting a specific registry instrument used in the Neurology Service of CHUC, which was completed by a vascular neurologist during patient admission. The final diagnosis was confirmed by discharge notes. The functional status of the patient was evaluated 3 months after acute ischemic stroke episode, using the mRS (*modified Rankin Scale*). Two distinct groups were considered: "good outcome", (mRS \leq 2), and another called the "poor outcome", (mRS > 2).

Results

The study included a total of 234 patients, 87 (37.2 %) with previous therapy with ARBs, 85 (36.3 %) with ACE inhibitors and 62 (26.5 %) with other anti-hypertensive agents, that constituted our study groups. Patients with a prior therapy with ARB had a lower incidence

of diabetes mellitus and previous stroke. The initial severity of ischemic stroke was lower in patients on ARBs (mild to moderate in severity at admission/ NIHSS < 14: ARBs = 65.1 %, ACEI = 45.0 % and other antihypertensive = 58.1 %) and at 48 hours the evolution favored the same group of patients (mean difference between the value of the NIHSS scale at admission and at 48h: ARBs = 2.828; ACEI = 1.459; and other antihypertensives, $p = 0.081$). There were no significant differences among the three groups for other variables, such as age, specific clinical presentation and etiology of ischemic stroke and production of acute phase therapy.

In multivariate analysis we found that prior therapy with ARBs is an independent factor of good prognosis (adjusted OR = 3.145; 95% CI = 1.407 - 7.038).

After stratifying for fibrinolytic therapy, only the group undergoing fibrinolysis was associated with prior ARBs therapy and good prognosis (adjusted OR = 3.974; 95% CI = 1.208 - 13.066). In the sample of patients undergoing fibrinolysis the three groups were similar among themselves, except for severity at admission as assessed by NIHSS scale, that favored patients receiving ARBs compared to the other groups (NIHSS < 14 in 62.5 % of patients under ARBs, 28.0 % under ACE inhibitors and 36.7 % in other antihypertensives). The group of patients receiving prior therapy with ARBs was the only with a favorable evolution at 48h ($p = 0.002$, mean difference between the value of the NIHSS scale at admission and at 48h = 3.646).

Conclusion

The results of this study suggest that previous therapy with ARBs is associated with a better prognosis of ischemic stroke, but this benefit appears to be present only in patients undergoing intravenous fibrinolysis and may result in a lower initial severity of vascular event.

KEY-WORDS: angiotensin receptor blockers; angiotensin-converting enzyme inhibitors; antihypertensive drugs; ischemic stroke; prognostic factors, intravenous fibrinolysis.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a terceira causa de morte e a principal causa de incapacidade nos países desenvolvidos.^(1, 2) Entre os factores de risco vascular modificáveis, a hipertensão arterial (HTA) assume especial importância e o seu tratamento adequado está associado a uma redução da morbilidade/mortalidade de aproximadamente 38%.⁽¹⁾

A maioria dos estudos que comparam diferentes fármacos anti-hipertensores não apontam superioridade de qualquer classe, quer em prevenção primária ou secundária de AVC.⁽³⁾ Porém, o bloqueio do Sistema Renina Angiotensina (SRA) tem sido apontado como favorável em alguns ensaios clínicos, postulando-se que a protecção vascular conferida resultará não apenas das propriedades anti-hipertensoras mas também de um potencial efeito vasoprotector e modulador do sistema fibrinolítico associado a classes de fármacos: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs) e Antagonistas dos Receptores tipo 1 da Angiotensina II (ARAs).^(2, 4-6)

Estes são, actualmente, os fármacos anti-hipertensores mais utilizados na prática clínica. Em Portugal, em 2011 representavam 31,0% (IECAs) e 30,5% (ARAs) dos anti-hipertensores utilizados.⁽⁷⁾ Têm sido descritos efeitos vasodilatadores, antioxidantes, anti-inflamatórios e antiproliferativos em ambas as classes de fármacos⁽²⁾ e o efeito protector vascular parece ser semelhante.^(1, 4, 8)

No entanto, o facto de actuarem em diferentes níveis do SRA e sobre receptores distintos, torna-os fármacos diferentes. Em modelos animais de AVCi, a inibição dos receptores tipo 1 da angiotensina II (receptores AT1), específicos dos ARAs, parece aumentar a interacção da angiotensina II com os receptores tipo 2 da angiotensina II (receptores AT2), os quais estão associados a uma vasodilatação e regeneração neuronal na penumbra isquémica.⁽⁹⁾ Por outro lado, os IECAs estão associados a uma diminuição

da concentração plasmática do inibidor do activador do plasminogénio tipo I (PAI-1), que inibe a fibrinólise ^(1, 2, 10, 11). Resultados contrastantes têm sido observados^(10, 12) para os ARAs: a maioria dos estudos descreve um efeito nulo ^(13, 14), enquanto outros relatam uma redução das concentrações desta proteína^(11, 15).

Assim, e de um ponto de vista teórico, a terapêutica prévia com estas classes de fármacos poderá conferir ao doente com AVCi, um potencial efeito neuroprotector com conseqüente melhor prognóstico funcional. No entanto, esta tem sido uma questão pouco explorada. Miyamoto et al ⁽⁴⁾ verificaram, num estudo retrospectivo, que a terapêutica prévia com ARAs estava associada a um melhor prognóstico do AVCi avaliado pela “*modified Rankin Scale*” (mRS) e pelo índice de Barthel à data da alta. Selim et al ⁽¹⁶⁾ observaram, também num estudo retrospectivo, uma redução da severidade do AVCi avaliada pela “*National Institutes of Health Stroke*” (NIHSS), e da mortalidade aos 28 dias em doentes sob terapêutica prévia com IECAs.

As propriedades moduladoras do sistema fibrinolítico associadas a IECAs e ARASs (possivelmente diferentes entre si) e descritas sobretudo em modelos animais, levantam outra questão: poderá a terapêutica prévia com estes fármacos influenciar a eficácia da fibrinólise com alteplase (activador recombinante do plasminogénio tecidual – rt-PA), actualmente o único medicamento aprovado na de fase aguda do AVCi?

Este estudo tem como objectivo principal avaliar o impacto da terapêutica prévia com IECAs e ARAS no prognóstico funcional após AVCi, reflectido na mRS aos 3 meses. Como objectivo secundário pretende-se avaliar o possível efeito entre a terapêutica fibrinolítica e estes fármacos no prognóstico do doente com AVCi.

MATERIAL E MÉTODOS

Participantes, definição e desenho do estudo

Este é um estudo observacional, de coorte histórica, que incluiu os doentes com o diagnóstico de AVC consecutivamente admitidos na UAVC do serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2011 a 31 de Dezembro de 2012. Foram excluídos os doentes com AVC hemorrágico (AVCh) e com acidente isquémico transitório (AIT) definido pela presença de sintomas neurológicos focais transitórios com uma duração inferior a 24h e sem tradução imagiológica⁽¹⁷⁾, na ausência de terapêutica de recanalização de fase aguda.

Os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos foram recolhidos por consulta de instrumento de registo específico da UAVC dos CHUC, preenchido aquando da admissão do doente por neurologista vascular (**Anexo A**). Recorreu-se, sempre que necessário, a registos de episódios de urgência e, a registos de consultas anteriores, com o intuito de completar a informação sobre a medicação prévia. O diagnóstico final foi confirmado por consulta da carta de alta.

Dados demográficos, factores de risco e características clínicas

Foram analisados, para cada doente, os seguintes dados: 1) demográficos; 2) presença de factores de risco vascular, nomeadamente hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, coronariopatia, fibrilhação auricular (FA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença arterial periférica, história prévia de AVC, hábitos tabágicos e alcoólicos; definiu-se HTA, DM e dislipidemia a partir da história médica prévia, ou toma anterior de fármacos (anti-hipertensores, antidiabéticos orais ou insulina e hipolipemiantes, respectivamente); o diagnóstico de dislipidemia foi

também definido de acordo com o aumento da concentração de LDL ($> 130\text{mg/dl}$), o aumento da concentração de triglicéridos ($>150\text{mg/dl}$), ou a diminuição da concentração de HDL ($<40\text{mg/dl}$) ⁽¹⁸⁾; 3) sinais vitais à entrada (pressão arterial e temperatura); 4) glicémia, ficha lipídica e hemograma à admissão; 5) medicação à admissão com particular atenção para os anti-hipertensores (ARAs, IECAS, diuréticos, beta bloqueantes e bloqueadores dos canais de cálcio), antiagregantes plaquetares, anticoagulantes, antidiabéticos e estatinas; 6) classificação OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*) ^(19, 20); 7) classificação TOAST modificada (Trial of ORG 10172 in *Acute Stroke Treatment*) ⁽²¹⁾; 8) grau de severidade do AVCi, avaliado à admissão e às 48h, aplicando a escala NIHSS (severidade ligeira = 0 - 7; severidade moderada = 8 – 13; severidade grave= 14 – 45) - **Anexo B**; 9) terapêutica de fase aguda realizada; 10) *status* funcional do doente, avaliado à admissão e aos 3 meses, aplicando a escala mRS (**Anexo C**).

De forma a avaliar o impacto da terapêutica prévia com as diferentes classes de anti-hipertensores no prognóstico funcional aos 3 meses foram excluídos do estudo todos os doentes sem história de HTA, HTA não medicada, terapêutica com IECAs e ARAs em associação, medicação desconhecida, doentes com um mRS prévio > 2 e ainda aqueles sem registo do “*status*” funcional aos 3 meses.

Medidas de avaliação de prognóstico

Consideraram-se dois grupos distintos de doentes de acordo com os valores de mRS aos três meses: um designado de “bom prognóstico funcional”, para valores de mRS ≤ 2 ; e um outro denominado de “mau prognóstico funcional”, contemplando os doentes com mRS > 2 . Os valores do mRS foram recolhidos a partir do registo das observações de seguimento na consulta de Risco Vascular.

Análise estatística

Na análise estatística foi utilizado o *software* SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 20.0 para Windows®.

Utilizaram-se testes do Qui-quadrado (χ^2) para as variáveis categóricas, resultados expressos em frequência (%), e testes *t-student* independentes ou testes ANOVA para as variáveis contínuas, consoante se pretendeu comparar médias entre 2 ou 3 grupos, respectivamente. Os resultados foram expressos sob a forma de média \pm desvio-padrão. Aplicaram-se testes ANOVA de medidas repetidas a dois factores para avaliar a evolução da severidade às 48h (média da diferença entre o NIHSS à admissão e às 48h). Sempre que no teste de ANOVA se obteve um valor de $p < 0.05$, foi aplicado o teste de Tukey, o qual permite comparações múltiplas controlando simultaneamente o nível de significância global. Nas variáveis contínuas não normais foram aplicados testes Mann-Whitney ou testes Kruskal-Wallis.

Utilizámos uma regressão logística multivariável para ajustar o efeito da terapêutica prévia com os fármacos anti-hipertensores sobre o prognóstico do AVCi. A análise multivariável foi ajustada de acordo com os factores que apresentaram uma diferença significativa na regressão logística univariada ($p < 0.05$). Resultados expressos em: *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Consideraram-se resultados significativos a obtenção de um valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante o período do estudo foram admitidos 521 doentes na UAVC do CHUC com o diagnóstico de AVC. Foram excluídos 287: 35 por AVCh; 43 por AIT; 133 por não terem antecedentes de HTA; 40 por HTA não medicada; 9 por terapêutica concomitante com IECAs e ARAs; 1 por medicação prévia desconhecida; 23 por apresentarem mRS prévio > 2 e 3 com mRS desconhecido (**Figura 1**).

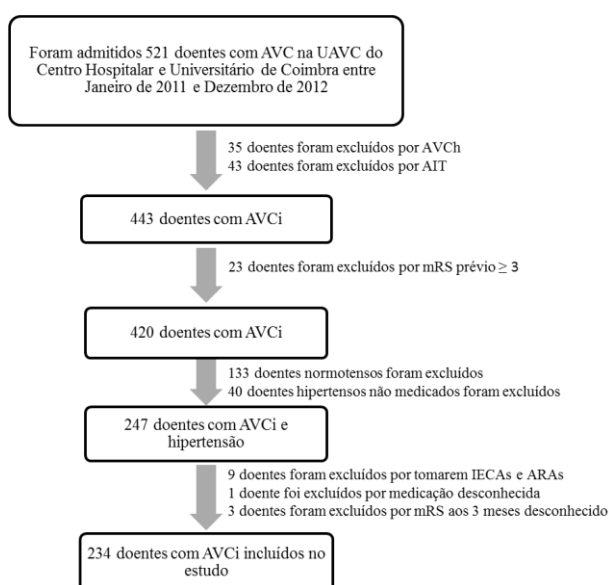


Figura 1. Número de doentes admitidos na UAVC de 1 de Janeiro de 2011 a 31 de Dezembro de 2012 e selecção para inclusão no estudo.

1. Impacto da terapêutica anti-hipertensiva prévia – ARAs, IECAs e outros

Dos 234 doentes incluídos no estudo, 87 (37.2%) estavam previamente medicados com ARAs, 85 (36.3%) com IECAs e 62 (26.5%) com outros fármacos anti-hipertensores, constituindo estes os nossos três grupos de estudo. Na **tabela I** são apresentadas as suas características demográficas e clínicas.

De uma forma geral, os três grupos são bastante homogéneos entre si, diferindo estatisticamente apenas na presença de DM (menos representados no grupo de doentes sob ARAs), AVC prévio (8.0%, 28.2% e 16.1% para os grupos de doentes sob ARAs,

IECAs e outros, respectivamente), toma prévia de antiagregantes plaquetares (favorecendo os doentes sob IECAs em relação aos medicados com ARAs) e no grau de severidade à admissão. Observámos que o grupo sob terapêutica com IECAs apresenta uma maior proporção de casos com severidade grave (46.4%), apresentando igualmente uma grande proporção com severidade ligeira (41.7%). O grupo sob terapêutica com ARAs tem uma distribuição relativamente homogénea entre os três graus de severidade (31.4%, 33.7% e 34.9% para os graus de severidade ligeira, moderada e grave, respectivamente). Ao agrupar a severidade em ligeira a moderada (NIHSS < 14) verificamos a seguinte distribuição: ARAs = 65.1%; IECAs = 45.0%; e outros anti-hipertensores = 58.1%.

Observámos também a existência de uma evolução favorável significativa às 48h nos grupos sob terapêutica prévia com: ARAs ($p < 0.001$; média da diferença = 2.828) e IECAs ($p = 0.028$; média da diferença = 1.459) – **Anexo G, tabela VII**.

Não encontramos diferenças em relação à presença de outros factores de risco ou à terapêutica prévia com outros fármacos, nomeadamente estatinas. O grupo de doentes sob ARAs e outros anti-hipertensores mostra uma tendência a apresentar-se clinicamente sob a forma de TACI quando comparado com os doentes a fazer IECAs (49,9% e 43,5% Vs 29,0%) embora sem significado estatístico.

A severidade às 48 horas é semelhante nos três grupos, bem como os valores de TA à entrada. Apesar de não ser estatisticamente significativo, o grupo referente à toma prévia de ARAs parece estar associado a valores de PCR à admissão mais baixos, comparativamente com os restantes grupos. A percentagem de doentes submetidos a fibrinólise é semelhante nos três grupos, assim como a taxa de transformação hemorrágica.

Tabela I. Características demográficas e clínicas dos doentes com AVCi sob terapêutica prévia com ARAs, IECAs e outros anti-hipertensores que não IECAs ou ARAs

Variáveis	ARAs	IECAs	Outros anti-hipertensores	Valor de p
N	87	85	62	----
Características demográficas				
Sexo (masculino)	48 (55.2%)	53 (62.4%)	34 (54.8%)	0.552
Idade	74.0 (±10.2)	74,1 (±10.1)	74,7 (±9.5)	0.908
Factores de risco vascular				
AVC prévio	7 (8.0%)	24 (28.2%)	10 (16.1%)	0.002
DM	19 (21.8%)	33 (38.8%)	24 (38.7%)	0.028
Dislipidemia	31 (35.6%)	43 (50.6%)	29 (46.8%)	0.125
ICC	5 (5.7%)	11 (12.9%)	6 (9.7%)	0.270
FA	32 (36.8%)	21 (24.7%)	26 (41.9%)	0.070
Coronariopatia	7 (8.0%)	15 (17.6%)	5 (8.1%)	0.087
Doença arterial periférica	0 (0.0%)	4 (4.7%)	4 (6.5%)	0.073
Tabagismo	8 (9.2%)	14 (16.5%)	10 (16.1%)	0.308
Alcoolismo	6 (6.9%)	8 (9.4%)	7 (11.3%)	0.642
Medicação prévia				
Estatinas	32 (36.6%)	39 (45.9%)	19 (30.6%)	0.159
Antiagregantes plaquetares	26 (29.9%)	46 (54.1%)	27 (43.5%)	0.006
Anticoagulantes	7 (8.0%)	13 (15.3%)	6 (9.7%)	0.292
ADO	14 (16.1%)	19 (22.4%)	10 (16.1%)	0.495
Insulina	6 (6.9%)	8 (9.4%)	6 (9.7%)	0.784
Diuréticos	52 (59.8%)	36 (42.4%)	30 (48.4%)	0.069
β-Bloq	18 (20.7%)	18 (21.2%)	26 (41.9%)	0.006
BEC	29 (33.3%)	25 (29.4%)	23 (37.1%)	0.616
Classificação OCSF				
TACI	43 (49.9%)	39 (29.0%)	27 (43.5%)	
PACI	23 (26.9%)	21 (24.7%)	18 (29.0%)	
POCI	13 (14.9%)	14 (16.5%)	9 (14.5%)	0.972
LACI	8 (9.2%)	11 (12.9%)	8 (12.9%)	
TAD entrada (mmHg)	87 (± 19)	86 (± 17)	85 (± 17)	0.774
TAS entrada (mmHg)	163 (± 30)	167 (± 26)	170 (± 23)	0.344
Temperatura entrada (°C)	36.4 (± 0.6)	36.3 (± 0.5)	36.3 (± 0.5)	0.454
Grau de severidade à admissão				
Ligeira (NIHSS=0 - 7)	27 (31.0%)	35 (41.7%)	24 (38.7%)	
Moderada (NIHSS=8 - 13)	29 (33.7%)	10 (11.9%)	12 (19.4%)	0.016
Grave (NIHSS=14 - 45)	30 (34.9%)	39 (46.4%)	26 (41.9%)	
Grau de severidade às 48h				
Ligeira (NIHSS=0 - 7)	49 (57.0%)	40 (47.6%)	32 (51.6%)	
Moderada (NIHSS=8 - 13)	15 (17.4%)	12 (14.3%)	10 (16.1%)	0.545
Grave (NIHSS=14 - 45)	22 (25.6%)	32 (38.1%)	20 (32.3%)	
Parâmetros analíticos				
PCR (mg/dl)	1.11 (± 1.77)	1.57 (± 3.34)	2.20 (± 4.89)	0.175
Glicemia à entrada (mg/dl)	130.0 (± 42.3)	137.3 (± 56.4)	135.3 (± 57.8)	0.639
Leucócitos à entrada (x10 ⁹ /L)	8.3 (± 2.6)	8.6 (± 3.1)	8.7 (± 3.2)	0.585
Dados imagiológicos				
Transformação hemorrágica	15 (17.2%)	19 (22.6%)	15 (24.2%)	0.534
Classificação TOAST				
Aterotrombótico	27 (31.0%)	19 (22.4%)	10 (16.1%)	
Cardioembólico	40 (46.0%)	38 (44.7%)	32 (51.6%)	
Lacunar	5 (5.7%)	11 (12.9%)	8 (12.9%)	0.499
Indeterminado	11 (12.6%)	14 (16.5%)	10 (16.1%)	
Outro	4 (4.6%)	3 (3.5%)	2 (3.2%)	
Fibrinólise e.v.	48 (55.2%)	42 (49.9%)	30 (48.4%)	0.652
Fibrinólise i.a.	2 (2.3%)	1 (1.2%)	3 (4.8%)	0.375

Abreviaturas: ADO – antidiabético oral; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; AVC – acidente vascular cerebral; β-Bloq – beta-bloqueante; BEC – bloqueador dos canais de cálcio; DM – diabetes mellitus; FA – fibrilação auricular; mRS - *modified Rankin Scale*; Hb – hemoglobina; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; LACI – enfarte lacunar; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; PCR – proteína C-reativa; PACI – enfarte parcial da circulação anterior; POCI – enfarte da circulação posterior; TACI – enfarte total da circulação anterior; TAS/TAD - tensão arterial sistólica/diastólica.

A **Figura 2** mostra a relação entre as classes de anti-hipertensores em estudo e a *modified Rankin Scale* aos três meses após a ocorrência do AVCi. Observámos que a toma prévia de ARAs está associada a uma maior proporção de casos de bom prognóstico ($mRS \leq 2$), em relação às restantes classes. O **Anexo D (Tabela II)** mostra a análise univariada de características demográficas e clínicas segundo os grupos de bom e mau prognóstico aos três meses.

Na regressão logística multivariável (**Tabela III**) verificámos que a terapêutica prévia com ARAs é um factor independente de bom prognóstico. Constatámos que esta terapêutica está associada a uma maior probabilidade de bom prognóstico (OR ajustado = 3.145; 95% IC= 1.407 – 7.038) em relação aos IECAs e outros anti-hipertensores. Verificámos também que a severidade à entrada apresenta uma grande influência no prognóstico: quanto menor a severidade melhor o prognóstico. A idade, porém, apresentou-se como um preditor multivariável de mau prognóstico (OR ajustado = 0.950; 95% IC= 0.916 – 0.985).

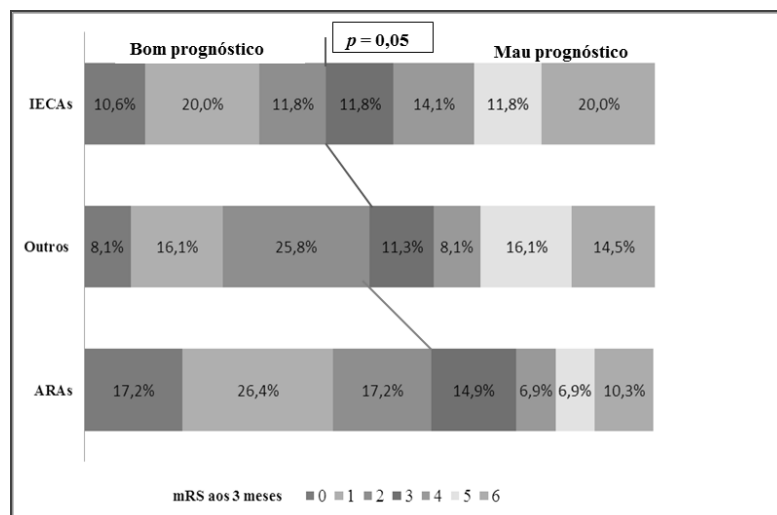


Figura 2. Relação entre as classes de anti-hipertensores em estudo e a *modified Rankin Scale* aos três meses

Tabela III. Resultados da regressão logística. Factores associados a um bom prognóstico, três meses após o AVCi (mRS ≤ 2)

Variáveis	Regressão logística univariada		Regressão logística multivariável	
	OR absoluto ¹ (IC 95%)	p1	OR ajustado ¹ (IC 95%)	p2
<u>Características demográficas</u>				
Sexo (Masculino)	1.996 (1.179 - 3.378)	0.010	----	----
Idade	0.940 (0.912 - 0.968)	<0.001	0.950 (0.950 - 0.985)	0.005
<u>Factores de risco vascular</u>				
AVC prévio	1.122 (0.571 - 2.206)	0.738	----	----
DM	0.793 (0.458 - 1.372)	0.407	----	----
Dislipidemia	1.247 (0.744 - 2.093)	0.402	----	----
ICC	0.409 (0.160 - 1.043)	0.061	----	----
FA	0.442 (0.254 - 0.770)	0.004	----	----
Coronariopatia	1.026 (0.460 - 2.290)	0.950	----	----
<u>Classificação OCSF</u>				
TACI	Referência		----	----
PACI	5.284 (2.688 - 10.386)	<0.001		
POCI	5.718 (2.513 - 13.013)	<0.001		
LACI	11.071 (3.849 - 31.841)	<0.001		
<u>Anti-hipertensores em estudo</u>				
IECAs	Referência		Referência	
Outros	1.361 (0.705 - 2.628)	0.358	1.623 (0.692 - 3.805)	0.265
ARAs	2.122 (1.154 - 3.900)	0.015	3.145 (1.405 - 7.038)	0.005
<u>Medicação prévia</u>				
Estatinas	0.796 (0.470 - 1.349)	0.397	----	----
Antiagregantes plaquetares	0.621 (0.368 - 1.047)	0.074	----	----
Anticoagulantes	1.926 (0.821 - 4.516)	0.132	----	----
ADO	1.250 (0.643 - 2.431)	0.511	----	----
Insulina	0.945 (0.378 - 2.364)	0.905	----	----
<u>Grau de severidade à admissão</u>				
Grave (NIHSS=14 - 45)	Referência		Referência	
Moderada (NIHSS=8 - 13)	5.273 (2.495 - 11.142)	<0.001	4.374 (1.993 - 9.600)	<0.001
Ligeira (NIHSS=0 - 7)	20.571 (9.602 - 44.070)	<0.001	20.552 (9.127 - 46.280)	<0.001
<u>Classificação TOAST</u>				
Aterotrombótico	Referência		----	----
Cardioembólico	0.518 (0.270 - 0.993)	0.048		
Lacunar	5.645 (1.509 - 21.121)	0.010		
Indeterminado	0.958 (0.410 - 2.237)	0.920		
Outro	1.613 (0.366 - 7.104)	0.527		

¹OR absoluto refere-se a um Odds Ratio não ajustado. OR ajustado refere-se a um Odds Ratio ajustado para as outras variáveis.

Abreviaturas: ADO – antidiabético oral; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; DM – diabetes mellitus; FA – fibrilação auricular; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; IC – intervalo de confiança; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; LACI – enfarte lacunar; mRS - *modified Rankin Scale*; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; OR – Odds Ratio; p1- valor de p referente ao OR bruto; p2 – valor de p referente ao OR ajustado; PACI – enfarte parcial da circulação anterior; POCI – enfarte da circulação posterior; TACI – enfarte total da circulação anterior.

2. Relação entre a terapêutica anti-hipertensiva e a terapêutica fibrinolítica e.v.

Cerca de 50% dos doentes incluídos no estudo foram submetidos a terapêutica fibrinolítica endovenosa aguda – 48 (55.2%) no grupo de doentes medicados com ARAs, 42 (49.9%) nos doentes sob IECAs e 30 (48,4%) nos doentes sob terapêutica anti-hipertensiva com outros fármacos. Todos os doentes submetidos a fibrinólise intra-arterial fizeram-na como terapêutica de resgate após rt-PA ev.

Neste subgrupo, verificámos que os grupos de anti hipertensores são semelhantes no que respeita ao sexo, factores de risco vascular, medicação prévia, TA à admissão, classificação OCSP, classificação TOAST e transformação hemorrágica. Embora não difiram de forma significativa em termos de idade e tempo decorrido entre o início dos sintomas e a terapêutica fibrinolítica, os doentes sob terapêutica com ARAs apresentaram uma média de idades ligeiramente inferior (74.1 ± 9.6) e uma média de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a terapêutica fibrinolítica menor (147.8 ± 53.1).

Os três grupos diferem estatisticamente apenas na toma prévia de antiagregantes plaquetares ($p = 0.007$) e no grau de severidade à admissão e às 48h ($p = 0.015$). O grupo sob terapêutica prévia com ARAs apresentou uma menor percentagem de toma de antiagregantes plaquetares (31.3%) e está associado a uma maior proporção de casos com severidade ligeira a moderada à admissão (62.5%) e às 48h (72.9%). Os IECAs apresentaram uma severidade ligeira a moderada à admissão de 28.0% e às 48h de 38.1%, enquanto os outros anti-hipertensores apresentaram 36.7% e 50.0%, respectivamente (**Anexo E, tabela IV**).

Verificámos também a existência de uma evolução favorável significativa às 48h apenas no grupo sob terapêutica prévia com ARAs ($p = 0.002$; média da diferença= 3.646) – **Anexo G, tabela VIII**.

Ao estratificar os grupos em estudo de acordo com a realização ou não de terapêutica fibrinolítica, observámos que apenas no grupo submetido a esta terapêutica se manteve uma associação da terapêutica anti-hipertensiva prévia com o prognóstico funcional (**Tabela V**).

A regressão logística multivariável demonstrou que a terapêutica prévia com ARAs é um factor independente de bom prognóstico e está associada a uma maior probabilidade de bom prognóstico (OR ajustado = 3.974; 95% IC= 1.208 – 13.066) em relação à terapêutica prévia com IECAs e outros anti-hipertensores. Ajustou-se o Odds Ratio (OR) de acordo com as seguintes variáveis: idade, classificação OCSP, grau de severidade à entrada e transformação hemorrágica (variáveis com um ponto de corte $p < 0.05$ na regressão logística univariada). Verificámos que a severidade, avaliada pela escala NIHSS, é um factor independente e que quanto menor a severidade maior a probabilidade de bom prognóstico (grau leve de severidade: OR ajustado = 30.637; 95% IC = 6.818 - 137.659). No **Anexo F** encontra-se a tabela detalhada com os resultados da regressão logística.

Na **Figura 3** pode observar-se que a terapêutica prévia com ARAs, no subgrupo submetido a fibrinólise, apresentou uma maior proporção de casos de bom prognóstico aos três meses após o AVCi (mRS ≤ 2) em relação às restantes classes.

Tabela V. Classes de anti-hipertensores em estudo, submetidos e não submetidos a terapêutica fibrinolítica endovenosa, e a sua correlação com um bom prognóstico aos três meses após o AVCi (mRS ≤ 2).

Variáveis	Regressão logística univariada		Regressão logística multivariável	
	OR absoluto ¹ (IC 95%)	p1	OR ajustado ¹ (IC 95%)	p2
Terapêutica fibrinolítica				
IECAs	Referência		Referência	
Outros	1.833 (0.636 – 5.281)	0.262	2.368 (0.641 – 8.753)	0.196
ARAs	4.333 (1.709 – 10.987)	0.002	3.974 (1.208 – 13.066)	0.023
Sem terapêutica fibrinolítica				
IECAs	Referência			
Outros	1.131 (0.435 – 2.944)	0.800	----	----
ARAs	1.333 (0.532 – 3.343)	0.540		

¹OR absoluto refere-se a um Odds Ratio não ajustado. OR ajustado refere-se a um Odds Ratio ajustado para as outras variáveis (sexo, idade, FA, antecedentes de AVC, toma prévia de anticoagulantes, classificação OCSP, classificação TOAST, NIHSS à entrada, tempo decorrido entre os sintomas e o início da terapêutica fibrinolítica e transformação hemorrágica).

Abreviaturas: ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; IC – intervalo de confiança; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; mRS - *modified Rankin Scale*; OR – Odds Ratio; p1- valor de p referente ao OR bruto; p2 – valor de p referente ao OR ajustado.

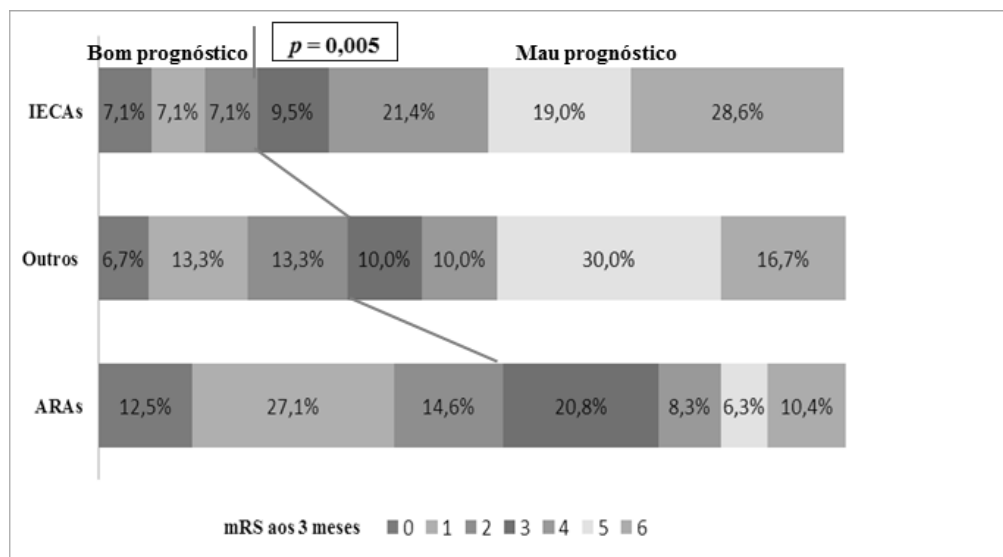


Figura 3. Relação entre as classes de anti-hipertensores em estudo submetidas a terapêutica fibrinolítica e.v. e a *modified Rankin Scale* três meses após o AVCi.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

É importante referir que os doentes sob terapêutica prévia quer com ARAs, quer com IECAs, ou com outros anti-hipertensores não apresentaram uma diferença significativa ($p > 0.05$) nos valores de TA à admissão, independentemente da população em estudo. Tal significa que os benefícios verificados nos grupos sob determinada terapêutica anti-hipertensiva não estão relacionados apenas com a regulação da TA, mas também com possíveis mecanismos neuroprotectores adicionais.

São poucos os estudos disponíveis na literatura que avaliaram o impacto da terapêutica prévia com ARAs e com IECAs no prognóstico do AVCi, e mais raros ainda são aqueles que os comparam directamente. Neste trabalho verificámos que a terapêutica prévia com ARAs está associada a uma maior probabilidade de bom prognóstico funcional (OR ajustado = 3.145; 95% IC= 1.407 – 7.038) quando comparado com a terapêutica prévia com IECAs ou outros anti-hipertensores.

Os três grupos de doentes analisados no presente trabalho são de uma forma geral estatisticamente semelhantes. Observámos no entanto, que o grupo sob terapêutica prévia com IECAs apresentou uma maior proporção de doentes com toma prévia de antiagregantes plaquetares. Porém, este facto parece não interferir com o prognóstico: no presente estudo, verificou-se que a toma prévia de antiagregantes plaquetares não é um preditor de bom prognóstico; também Hassan et al,⁽¹⁸⁾ reportaram que a toma prévia de IECAs em combinação com antiagregantes plaquetares e/ou estatinas não difere estatisticamente da monoterapia no prognóstico do AVCi. Neste estudo, a terapêutica prévia com ARAs parece estar associada a uma menor incidência de AVC prévio e DM. Reboldi et al,⁽²²⁾ verificaram numa meta-análise, que os ARAs apresentam um efeito protector ligeiramente superior aos IECAs no risco de AVC. Quanto à menor incidência

da DM, alguns estudos descrevem um possível efeito no atraso no início da DM em doentes hipertensos.⁽⁴⁾

No nosso estudo observámos ainda que o grupo sob terapêutica prévia com ARAs apresentou uma maior proporção de casos com severidade ligeira a moderada à admissão (65.1%), enquanto o grupo sob terapêutica prévia com IECAs apresentou uma menor proporção (45.0%). Miyamoto et al⁽⁴⁾ referem, no seu estudo retrospectivo, que o grupo tratado previamente com ARAs apresenta valores mais baixos de NIHSS à entrada, em comparação com os doentes não tratados com ARAs ($p = 0,075$).

De salientar igualmente a existência de uma evolução favorável da severidade às 48h, para a população total, significativa nos grupos sob terapêutica prévia com ARAs e com IECAs. Estes resultados são apoiados por estudos que demonstraram uma diminuição da severidade do AVCi com a terapêutica prévia com IECAs^(6, 16, 17) e com ARAs^(4, 23).

Tem sido sugerido que a terapêutica prévia com ARAs é um factor independente de bom prognóstico^(4, 13), em linha com os resultados obtidos no nosso trabalho. Ambos, IECAs e ARAs, exercem efeitos no bloqueio da acção da angiotensina II. No entanto, estas duas classes de fármacos actuam no sistema renina angiotensina a diferentes níveis, sendo por isso esperado que exerçam efeitos farmacologicamente distintos.⁽²⁴⁾

Os IECAs não bloqueiam completamente o SRA porque a angiotensina II é produzida também pela via não mediada pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Assim, esta classe de anti-hipertensores reduz parcialmente os níveis circulantes de angiotensina II, inibindo os receptores AT1, AT2 e AT4 e estimulando os receptores Ang-(1-7)/Mas.^(2, 24) Os ARAs bloqueiam apenas os receptores AT1, observando-se

consequentemente uma estimulação dos receptores AT2, AT4, e Ang-(1-7)/Mas pela angiotensina II.⁽²⁾

A inibição dos receptores AT1 pode resultar numa melhoria da função endotelial e supressão da inflamação.⁽⁴⁾ Recentemente, componentes de protecção do SRA como a estimulação dos receptores AT2 e do eixo ACE2/Ang-(1-7)/Mas, têm demonstrado acções terapêuticas no AVC em modelos animais. O mecanismo destes efeitos protectores no AVC não foi ainda completamente esclarecido, mas pensa-se que os receptores AT2 estão relacionados com efeitos neurotróficos e anti-inflamatórios, enquanto que os receptores Ang-(1-7)/Mas estão relacionados com mecanismos anti-inflamatórios, aumento da oxido nítrico endotelial sintetase e um possível aumento regional do fluxo sanguíneo cerebrovascular.^(25, 26)

Num estudo com ratos pré-tratados com candesartan ou ramipril, em doses subhipotensivas, verificou-se uma redução da área de enfarte apenas nos ratos tratados com ARAs. De facto, tem sido demonstrado em modelos animais que o tratamento prévio com ARAs reduz a área de enfarte em 40 a 50%, atenua os défices neurológicos e melhora a recuperação.⁽²⁵⁾ Noutros estudos observou-se que o dano neurológico induzido pela isquemia, assim como a redução do fluxo sanguíneo ao redor da área necrótica, foi mais severo nos ratinhos sem receptores AT2 do que em ratinhos de controlo.^(1, 4, 9) Adicionalmente, trabalhos recentes demonstram, em ratos, que a administração de um agonista selectivo dos receptores AT2 (Compound 21) após a indução da oclusão da artéria cerebral média, resulta numa acção benéfica significativa⁽²⁷⁾, diminuindo a mortalidade, os défices neurológicos e a apoptose neuronal.^(25, 26)

A estimulação dos receptores AT2 parece, assim, estar associada a uma regeneração neuronal na penumbra isquémica^(4, 9, 26), o que é a favor da hipótese de os ARAs, devido à estimulação indirecta que exercem nos receptores AT2, serem mais

efectivos na diminuição da severidade e na melhoria do prognóstico no doente com AVCi, em relação aos IECAs. Estes dados podem ajudar a explicar os resultados obtidos neste estudo.

Teoricamente, com base nos mecanismos fisiopatológicos anti-inflamatórios exercidos não só pela inibição dos receptores AT1 mas também pela estimulação dos receptores AT2 e Ang-(1-7)/Mas, seria de esperar um diferente efeito na inflamação exercido pelos diferentes anti-hipertensores. Apesar de não ser significativa, os dados do nosso estudo sugerem que a toma prévia de ARAs está associada a uma média de níveis séricos de PCR ligeiramente mais baixos, seguida pela toma prévia de IECAs, sendo o grupo referente aos outros anti-hipertensores o que apresenta uma média mais elevada.

O outro objectivo deste estudo era avaliar a relação entre estas classes anti-hipertensivas e a terapêutica fibrinolítica com alteplase (activador recombinante do plasminogénio tecidual – rt-PA) no prognóstico do AVCi. Do nosso conhecimento, esta questão não foi ainda abordada na literatura. Dos estudos que concluem por um potencial benefício da terapêutica prévia com ARAs ou IECAs no prognóstico após AVCi, nenhum estratifica a amostra de acordo com a realização ou não de terapêutica fibrinolítica. O primeiro dado relevante deste estudo é a elevada percentagem de doentes submetida a terapêutica fibrinolítica e.v. (cerca de 50%), o que poderá eventualmente ser justificado por uma melhor educação para o AVC resultante do contacto prévio com os cuidados de saúde (em comum têm apenas o facto de serem hipertensos crónicos).

Ao estratificar a amostra, verificámos que apenas os doentes submetidos a fibrinólise apresentaram uma relação significativa entre a terapêutica prévia com os diferentes anti-hipertensores e o prognóstico funcional, estando o tratamento prévio com

ARAs associado a um melhor *outcome* (OR ajustado = 3.974; 95% IC= 1.208 – 13.066). Verificámos ainda que apenas o grupo sob terapêutica prévia com ARAs apresentou uma diminuição significativa da severidade às 48h ($p = 0.002$; média da diferença= 3.646).

Comparámos os 3 grupos submetidos a terapêutica fibrinolítica e verificámos que estes diferem apenas de forma significativa no grau de severidade à admissão e às 48h, sendo o grupo sob terapêutica prévia com ARAs, aquele que se associa mais frequentemente a uma severidade ligeira a moderada. Este facto pode ter influenciado os resultados obtidos. Porém, tentou-se controlar este possível viés ao incluir o grau de severidade à admissão na regressão logística multivariável, ajustando o valor de OR. Deste modo, verificámos que a severidade ligeira a moderada é um importante factor independente de bom prognóstico (OR ajustado = 30.637; 95% IC= 6.818 – 137.659 e OR ajustado = 5.725; 95% IC= 2.130 – 15.384, respectivamente), mas verificámos também que a terapêutica prévia com ARAs é um factor independente de bom prognóstico, embora apresente um menor impacto comparativamente com o grau de severidade.

Na literatura, está descrita acções diferentes dos ARAs e dos IECAs sobre o sistema fibrinolítico. Na verdade, o aumento da concentração plasmática do PAI-1, um inibidor da fibrinólise, parece ser mediado pelos receptores AT4, enquanto o aumento da concentração plasmática do t-PA (activador do plasminogénio tecidual), um activador da fibrinólise, parece ser estimulado pelo aumento dos níveis plasmáticos da bradicinina.^(10, 12) Os ARAs, contrariamente aos IECAs, não inibem os receptores AT4. Pensa-se que o possível efeito dos ARAs na concentração do PAI-1 possa estar relacionado com um tratamento de longa duração, o qual induz, para além da regulação da TA, uma regressão da disfunção endotelial resultando indirectamente numa

subregulação da expressão do PAI-1.⁽¹⁵⁾ Contudo, esta diferente interação dos ARAs e dos IECAs com o sistema fibrinolítico não esclarece totalmente o porquê de, nos doentes submetido a terapêutica fibrinolítica, os ARAs apresentarem uma superioridade significativa em relação às restantes classe de anti-hipertensores no bom prognóstico. Estará relacionado com um possível efeito sinérgico entre o rt-PA e os ARAs, devido à acção que estes exercem nos receptores AT2? Haverá outro mecanismo fisiopatológico subjacente? Embora não se compreenda totalmente os resultados observados, encontra-se descrito que a terapêutica prévia com ARAs pode ser vantajosa comparativamente com a terapêutica prévia com IECAs em doentes submetidos a fibrinólise, uma vez que os IECAs são considerados um factor de risco acrescido de angioedema-orolínquial.⁽²⁸⁾

Em ambas as populações, total e submetida a terapêutica fibrinolítica, verificámos a existência de uma diferença significativa entre os 3 grupos no grau de severidade à admissão. Em ambas, observou-se que a terapêutica prévia com ARAs está associada a uma maior frequência de casos com severidade ligeira a moderada (global = 65.1%; sob terapêutica fibrinolítica = 72.9%), seguindo-se os outros anti-hipertensores (global = 58.1%; sob terapêutica fibrinolítica = 50.1%), e por último os IECAs (global = 45.0%; sob terapêutica fibrinolítica = 38.1%). Na população total, embora este dado não tenha obtido significado estatístico, para um mesmo grau de severidade os doentes sob terapêutica prévia com ARAs tendem a apresentar, à admissão, síndromes clínicas associados a uma maior gravidade (49.9% AVC TACI). No subgrupo submetido a terapêutica fibrinolítica verificámos que comparativamente com a população total, o grupo com toma prévia de ARAs apresentou uma maior proporção de doentes com severidade ligeira a moderada, contrariamente aos grupos sob terapêutica prévia com IECAs e com outros anti-hipertensores, cuja proporção de doentes com severidade grave é maior. O que talvez possa justificar este facto, apesar de não ser significativo

são a idade, preditor univariado de mau prognóstico, a qual apresentou uma média superior nos grupos com terapêutica prévia com IECAs e com outros anti-hipertensores e a média de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a terapêutica fibrinolítica, que foi menor nos doentes sob terapêutica prévia com ARAs.

São várias as limitações inerentes ao nosso estudo. O facto de ser unicêntrico e retrospectivo, o tamanho da amostra (sobretudo no que se refere ao segundo objectivo do trabalho), a ausência de informação sobre a duração, dose e adesão terapêutica e ainda a ausência de informação sobre a terapêutica anti-hipertensora efectuada nas primeiras horas/dias após o AVCi. Foram usados pontos de corte para os valores de NIHSS de forma arbitrária, baseados na literatura ⁽⁶⁾. É possível que pontos de corte diferentes pudessem conduzir a conclusões diferentes sobre a relação entre os anti-hipertensores e a severidade do AVCi.

Seria interessante, em primeiro lugar, confirmar estes dados exploratórios numa amostra de maior dimensão e tentar perceber quais os mecanismos fisiopatológicos associados a esta diferença de prognóstico, analisando, para este feito, taxas e tempos de recanalização, activação de colaterais, volumes de enfarte ou volume de edema e taxas de transformação hemorrágica, entre outros factores.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a terapêutica prévia com ARAs pode, nos doentes com AVCi, estar associada a um melhor prognóstico funcional, quando comparado com outros fármacos anti-hipertensores. Este benefício, no entanto, parece estar apenas presente nos doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica.

Em prevenção vascular, em doente com HTA, pode ser útil escolher a administração de ARAs em detrimento das restantes classes anti-hipertensivas, uma vez que estes fármacos poderão estar associados a um efeito neuroprotector.

No entanto, deve ser enfatizado que este estudo é de natureza exploratória e, como tal, é apropriado para a geração de hipóteses, em vez de testes de hipóteses.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Luís Cunha, pela oportunidade que me deu e pela prontidão em aceitar o meu pedido para desenvolver este projecto no serviço de Neurologia.

Ao meu orientador, o Professor Doutor António Freire, pela orientação, prontidão e correcção científica.

Ao Dr. Fernando Silva, meu co-orientador, por empreender comigo este trabalho, por todas as palavras de incentivo, todo o empenho, orientação e correcção científica.

De um modo geral, a todos os profissionais que trabalham na enfermaria de Neurologia C e na UAVC dos CHUC, médicos (internos e especialistas), equipa de enfermagem e secretário do serviço, por permitirem a minha presença ao longo deste tempo e por acederem sempre que necessário aos meus pedidos de colaboração. A todos os meus colegas de curso que colaboraram na recolha de dados para a concretização de trabalhos de investigação como este.

Um agradecimento especial aos meus pais e ao meu irmão, pelo carinho e incentivo ao longo de todo o meu percurso, por me ajudarem diariamente a construir o meu projecto de vida.

Aos meus amigos, especialmente à Vanessa e à Maria, agradeço o carinho, a compreensão e o apoio com que me auxiliam diariamente. Ao Pedro pela amizade e disponibilidade. E claro aos meus queridos amigos que me aturam há 14 anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Angeli F, Gentile G, Reboldi G, Verdecchia P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and protection from stroke. Expert review of cardiovascular therapy. 2008 Oct;6(9):1171-4.
2. Schrader J, Kulschewski A, Dendorfer A. Inhibition of the renin-angiotensin system and the prevention of stroke. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. 2007;7(1):25-37.
3. European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular diseases. 2008;25(5):457-507.
4. Miyamoto N, Tanaka Y, Ueno Y, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Benefits of prestroke use of angiotensin type 1 receptor blockers on ischemic stroke severity. Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2012 Jul;21(5):363-8.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
6. Selim M, Savitz S, Linfante I, Caplan L, Schlaug G. Effect of pre-stroke use of ACE inhibitors on ischemic stroke severity. BMC neurology. 2005;5(1):10.
7. Furtado C. Medicamentos do aparelho cardiovascular: uma análise dos padrões de utilização e despesa em Poertugal Continental entre 2000 e 2011. Infarmed. 2012.
8. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The New England journal of medicine. 2008 Apr 10;358(15):1547-59.

9. Miyamoto N, Zhang N, Tanaka R, Liu M, Hattori N, Urabe T. Neuroprotective role of angiotensin II type 2 receptor after transient focal ischemia in mice brain. *Neuroscience research*. 2008 Jul;61(3):249-56.
10. Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *American journal of hypertension*. 2006 Dec;19(12):1293-9.
11. Erdem Y, Usalan C, Haznedaroglu IC, Altun B, Arici M, Yasavul U, et al. Effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin II receptor inhibition on impaired fibrinolysis in systemic hypertension. *American journal of hypertension*. 1999 Nov;12(11 Pt 1):1071-6.
12. Lottermoser K, Weisser B, Hertfelder HJ, Wostmann B, Vetter H, Dusing R. Antihypertensive drug treatment and fibrinolytic function. *American journal of hypertension*. 1998 Mar;11(3 Pt 1):378-84.
13. Billings FTt, Balaguer JM, C Y, Wright P, Petracek MR, Byrne JG, et al. Comparative effects of angiotensin receptor blockade and ACE inhibition on the fibrinolytic and inflammatory responses to cardiopulmonary bypass. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012 Jun;91(6):1065-73.
14. Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension*. 1999 Aug;34(2):285-90.
15. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Triposkiadis FK, Tsoukala CG, et al. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol. *American journal of hypertension*. 2000 Jul;13(7):783-8.

16. Chitravas N, Dewey HM, Nicol MB, Harding DL, Pearce DC, Thrift AG. Is prestroke use of angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with better outcome? *Neurology*. 2007 May 15;68(20):1687-93.
17. Hassan Y, Aziz NA, Al-Jabi SW, Looi I, Zyoud SH. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors administration prior to acute ischemic stroke onset on in-hospital mortality. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2010 Sep;15(3):274-81.
18. Hassan Y, Al-Jabi SW, Aziz NA, Looi I, Zyoud SH. Impact of the additive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and /or statins with antiplatelet medication on mortality after acute ischaemic stroke. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2012 Apr;110(4):370-7.
19. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
20. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005 Apr;36(4):891-901.
21. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 May;32(5):1091-8.
22. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2008 Jul;26(7):1282-9.

23. Fuentes B, Fernandez-Dominguez J, Ortega-Casarrubios MA, SanJose B, Martinez-Sanchez P, Diez-Tejedor E. Treatment with angiotensin receptor blockers before stroke could exert a favourable effect in acute cerebral infarction. *Journal of hypertension*. 2010 Mar;28(3):575-81.
24. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Reboldi G. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2012 Apr;6(2):81-91.
25. Regenhardt RW, Bennion DM, Sumners C. Cerebroprotective action of angiotensin peptides in stroke. *Clinical science*. 2014 Feb;126(3):195-205.
26. Namsolleck P, Recarti C, Foulquier S, Steckelings UM, Unger T. AT(2) receptor and tissue injury: therapeutic implications. *Current hypertension reports*. 2014 Feb;16(2):416.
27. Joseph JP, Mecca AP, Regenhardt RW, Bennion DM, Rodriguez V, Desland F, et al. The angiotensin type 2 receptor agonist Compound 21 elicits cerebroprotection in endothelin-1 induced ischemic stroke. *Neuropharmacology*. 2014 Feb 6;81C:134-41.

ANEXOS

Anexo A: Folha de entrada

Nota de Entrada	Nome: _____
	PU: _____

AP / Factores de Risco	<input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Dislipidemia <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:_____

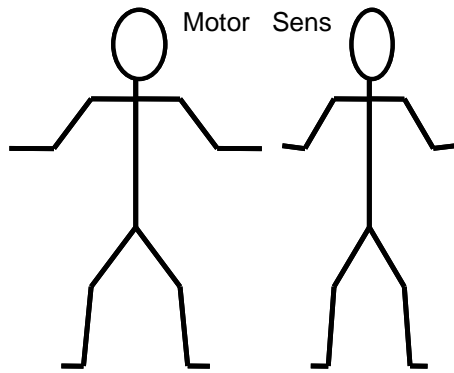
Medicação habitual	Condição prévia
_____	mRS:_____
_____	Social:_____
_____	_____
_____	HFam (incluindo AVC/EAM)

Instalação: ___/___/___; ___:___ Proveniência/ativação: _____

HDA

Ensaio:

Classific. Oxford/TOAST/Sind Vascular:



EO

Glasgow Inicial: E__M__V__ NIHSS Inicial: _____

ECD

ECD Pedidos

TC-CE:

ASPECTS: _____


Análises:

ECG:

Anexo B: NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 300px;">NOME</div>					
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 150px;">PU</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 100px;">DATA</div>			
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 ou dem 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			
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			
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			
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			
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	Palavras ininteligíveis ou incapaz falar			
	3	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					

Anexo C: mRS – *modified Rankin Scale*

	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." <i>Scott Med J</i> 1957;2:200-15.	
Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." <i>Stroke</i> 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." <i>Stroke</i> 1988;19(5):604-7.	
<i>Unidade de AVC – Serviço de Neurologia, HUC</i>	<i>Dezembro de 2010</i>

Anexo D

Tabela II. Características demográficas e clínicas segundo os valores da *modified Rankin Scale*, três meses após AVCi

Variáveis	Bom prognóstico (mRS 0-2)	Mau prognóstico (mRS 3-6)	Valor de <i>p</i>
N	120	114	----
<u>Características demográficas</u>			
Sexo (masculino)	79 (65.8%)	56 (49.1%)	0.010
Idade	70.4 (± 11.2)	77.2 (± 8.8)	<0.001
<u>Factores de risco vascular</u>			
AVC prévio	22 (18.3%)	19 (16.7%)	0.737
DM	36 (30.0%)	40 (35.1%)	0.406
Dislipidemia	56 (46.7%)	47 (41.2%)	0.402
ICC	7 (5.8%)	15 (13.2%)	0.055
FA	30 (25.0%)	49 (43.0%)	0.004
Coronariopatia	14 (11.7%)	13 (11.4%)	0.950
<u>Classificação OCSP</u>			
TACI	31 (25.8%)	78 (68.4%)	<0.001
PACI	42 (35.0%)	20 (17.5%)	
POCI	25 (20.8%)	11 (9.6%)	
LACI	22 (18.3%)	5 (4.4%)	
<u>Anti hipertensores em estudo</u>			
IECAs	36 (30.0%)	49 (43.0%)	0.050
ARAs	53 (44.2%)	34 (29.8%)	
Outros anti-hipertensores	31 (25.8%)	31 (27.2%)	
<u>Medicação prévia</u>			
Estatinas	43 (35.8%)	47 (41.2%)	0.397
Antiagregantes plaquetares	44 (36.7%)	55 (48.2%)	0.073
Anticoagulantes	17 (14.2%)	9 (7.9%)	0.127
ADO	24 (20.0%)	19 (16.7%)	0.510
Insulina	10 (8.3%)	10 (8.8%)	0.905
NIHSS à admissão (mediana)	6.0	18.0	<0.001
<u>Classificação TOAST</u>			
Aterotrombótico	31 (25.8%)	25 (21.9%)	<0.001
Cardioembólico	43 (35.8%)	67 (58.6%)	
Lacunar	21 (17.5%)	3 (2.6%)	
Indeterminado	19 (15.8%)	16 (14.0%)	
Outro	6 (5.0%)	3 (2.6%)	

Abreviaturas: ADO – antidiabético oral; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; AVC – acidente vascular cerebral; DM – diabetes mellitus; FA – fibrilação auricular; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; LACI – enfarte lacunar; mRS - *modified Rankin Scale*; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; PACI – enfarte parcial da circulação anterior; POCI – enfarte da circulação posterior; TACI – enfarte total da circulação anterior.

Anexo E: Tabela IV. Características demográficas e clínicas dos doentes com AVCi submetidos a terapêutica fibrinolítica endovenosa sob terapêutica prévia com ARAs, IECAs e outros anti-hipertensores que não IECAs ou ARAs

Variáveis	ARAs	IECAs	Outros anti-hipertensores	Valor de p
N	48	42	30	----
Características demográficas				
Sexo (masculino)	27 (56.3%)	22 (52.4%)	16 (53.2%)	0.929
Idade	74.1 (±9.6)	77.4 (±9.0)	77.2 (±5.9)	0.140
Fatores de risco vasculares				
AVC prévio	4 (8.3%)	9 (21.4%)	2 (6.7%)	0.093
DM	14 (29.2%)	14 (33.3%)	9 (30.0%)	0.907
Dislipidemia	15 (31.5%)	19 (45.2%)	10 (33.3%)	0.354
ICC	4 (8.3%)	7 (16.7%)	4 (13.3%)	0.485
FA	21 (36.8%)	13 (24.7%)	17 (41.9%)	0.091
Coronariopatia	4 (8.3%)	7 (16.7%)	4 (13.3%)	0.485
Doença arterial periférica	0 (0.0%)	1 (2.4%)	2 (6.7%)	0.185
Tabagismo	3 (6.3%)	3 (7.1%)	3 (10.0%)	0.824
Alcoolismo	2 (4.2%)	3 (7.1%)	2 (6.7%)	0.814
Medicação prévia				
Estatinas	19 (39.6%)	21 (50.0%)	9 (30.0%)	0.229
Antiagregantes plaquetares	26 (29.9%)	46 (54.1%)	27 (43.5%)	0.006
Anticoagulantes	5 (10.4%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	0.069
ADO	9 (18.8%)	8 (19.0%)	4 (13.3%)	0.786
Insulina	5 (10.4%)	3 (7.1%)	2 (6.7%)	0.795
Diuréticos	28 (58.3%)	22 (52.4%)	14 (46.7%)	0.597
B-bloq.	9 (18.8%)	10 (23.8%)	14 (46.7%)	0.022
BEC	10 (20.8%)	12 (28.6%)	10 (33.3%)	0.450
Classificação OCSF				
TACI	31 (64.6%)	30 (71.4%)	20 (66.7%)	0.958
PACI	10 (20.8%)	7 (16.7%)	7 (23.3%)	
POCI	4 (8.3%)	2 (4.8%)	1 (3.3%)	
LACI	3 (6.3%)	3 (7.1%)	2 (6.7%)	
TAS entrada (mmHg)	169 (± 28)	171 (± 26)	171 (± 28)	0.925
TAD entrada (mmHg)	88 (± 19)	84 (± 19)	82 (± 15)	0.133
Temperatura entrada (°C)	36.3 (± 0.4)	36.2 (± 0.4)	36.4 (± 0.4)	0.251
Grau de severidade à admissão				
Ligeira (NIHSS=0 - 7)	7 (14.6%)	7 (16.1%)	3 (10.0%)	0.004
Moderada (NIHSS=8 - 13)	23 (47.9%)	5 (11.9%)	8 (26.7%)	
Grave (NIHSS=14 - 45)	18 (37.5%)	30 (71.4%)	19 (63.3%)	
Grau de severidade às 48h				
Ligeira (NIHSS=0 - 7)	24 (50.0%)	10 (23.8%)	12 (40.0%)	0.015
Moderada (NIHSS=8 - 13)	11 (22.9%)	6 (14.3%)	3 (10.0%)	
Grave (NIHSS=14 - 45)	13 (27.1%)	26 (61.9%)	15 (50.0%)	
Parâmetros analíticos				
PCR (mg/dl)	0.94 (± 1.21)	1.14 (± 2.23)	2.21 (± 3.60)	0.069
Glicémia à entrada(mg/dl)	130.8 (± 37.3)	133.9 (± 37.9)	126.0 (± 47.1)	0.718
Leucócitos à entrada (x10 ⁹ /L)	8.2 (± 2.8)	8.6 (± 2.6)	8.3 (± 2.9)	0.729
Dados imagiológicos				
Transformação hemorrágica	12 (25.0%)	16 (38.1%)	12 (40.0%)	0.282
Classificação TOAST				
Aterotrombótico	12 (25.0%)	9 (21.4%)	4 (13.3%)	0.876
Cardioembólico	27 (56.3%)	23 (54.8%)	19 (63.3%)	
Lacunar	2 (4.2%)	2 (4.8%)	2 (6.7%)	
Indeterminado	5 (10.4%)	7 (16.7%)	5 (16.7%)	
Outro	2 (4.2%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	
Sintomas – agulha: horas de evolução	147.8 (± 53.1)	190.3(± 140.5)	161.4 (± 57.2)	0.102

Abreviaturas: IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; β-Bloq – beta-bloqueante; BEC – bloqueador dos canais de cálcio; ADO – antidiabético oral; AVC – acidente vascular cerebral; DM – diabetes mellitus; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; FA – fibrilação auricular; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; PCR – proteína C-reativa; TAS/TAD - tensão arterial sistólica/diastólica; POCI – enfarte da circulação posterior; TACI – enfarte total da circulação anterior; PACI – enfarte parcial da circulação anterior; LACI – enfarte lacunar.

Anexo F

Tabela VI. Resultados da regressão logística. Factores associados a um bom prognóstico, 3 meses após o AVCi (mRS \leq 2) em doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica

Variáveis	Regressão logística univariada		Regressão logística multivariável	
	OR absoluto ¹ (IC 95%)	p1	OR ajustado ¹ (IC 95%)	p2
<u>Características demográficas</u>				
Sexo (Masculino)	1.964 (0.918 – 4.199)	0.082	----	----
Idade	0.947 (0.905 – 0.991)	0.019	----	----
<u>Factores de risco vascular</u>				
AVC prévio	0.375 (0.100 – 0.147)	0.147	----	----
DM	0.727 (0.321 -1.645)	0.445	----	----
Dislipidemia	0.928 (0.429 – 1.998)	0.845	----	----
ICC	0.568 (0.169 - 1.903)	0.359	----	----
FA	0.732 (0.344 – 1.558)	0.418	----	----
Coronariopatia	0.813 (0.259 - 2.549)	0.722	----	----
<u>Classificação OCSP</u>				
TACI	Referência		----	----
PACI	2.857 (1.114 – 7.328)	0.029		
POCI	7.143 (1.287 – 39.630)	0.025		
LACI	20.000 (2.322 – 172.284)	0.006		
<u>Anti-hipertensores em estudo</u>				
IECAs	Referência		Referência	
Outros	1.833 (0.636 – 5.281)	0.262	2.368 (0.641 – 8.753)	0.196
ARAs	4.333 (1.709 – 10.987)	0.002	3.974 (1.208 – 13.066)	0.023
<u>Medicação prévia</u>				
Estatinas	0.702 (0.328 – 1.504)	0.363	----	----
Antiagregantes plaquetares	0.483 (0.226 – 1.033)	0.061	----	----
Anticoagulantes	1.714 (0.331 – 8.881)	0.521	----	----
ADO	1.312 (0.504 – 3.415)	0.577	----	----
Insulina	1.750 (0.477 – 6.415)	0.398	----	----
<u>Grau de severidade à admissão</u>				
Grave (NIHSS=14 - 45)	Referência		Referência	
Moderada (NIHSS=8 - 13)	7.980 (3.106 – 20.504)	<0.001	5.725 (2.130 – 15.384)	<0.001
Ligeira (NIHSS=0 - 7)	26.600 (6.452 – 109.661)	<0.001	30.637 (6.818 – 137.659)	<0.001
<u>Classificação TOAST</u>				
Aterotrombótico	Referência		----	----
Cardioembólico	0.557 (0.217 – 1.428)	0.223		
Lacunar	6.364 (0.646 – 62.693)	0.113		
Indeterminado	0.891(0.256 – 3.102)	0.726		
Outro	0.636 (0.051 – 7.965)	0.076		
Sintomas agulha: horas de evolução	0.994 (0.987 – 1.001)	0.076	----	----
Transformação hemorrágica	0.291 (0.119 – 0.708)	0.007	----	----

¹OR absoluto refere-se a um Odds Ratio não ajustado. OR ajustado refere-se a um Odds Ratio ajustado para as outras variáveis.

Abreviaturas: ADO – antidiabético oral; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; DM – diabetes mellitus; FA – fibrilação auricular; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; IC – intervalo de confiança; IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; LACI – enfarte lacunar; mRS - *modified Rankin Scale*; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; OR – Odds Ratio; p1- valor de p referente ao OR bruto; p2 – valor de p referente ao OR ajustado; PACI – enfarte parcial da circulação anterior; POCI – enfarte da circulação posterior; TACI – enfarte total da circulação anterior.

Anexo G

Tabela VII. *Evolução às 48h após admissão, população total*

Anti-hipertensores	Média da diferença entre o NIHSS à admissão e às 48h	P
ARAs	2.828	<0.001
IECAs	1.459	0.028
Outros anti-hipertensores	1.355	0.081

Abreviaturas: IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*.

Tabela VIII. *Evolução às 48h após admissão, subgrupo submetido a terapêutica fibrinolítica*

Anti-hipertensores	Média da diferença entre o NIHSS à admissão e às 48h	P
ARAs	3.646	0.002
IECAs	1.119	0.351
Outros anti-hipertensores	2.633	0.065

Abreviaturas: IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – antagonista do receptor da angiotensina II; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*.