



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

**JOANA CLÁUDIA MONTENEGRO DOS SANTOS BARROSO
PENETRA**

***PERFIL CLÍNICO E HEMODINÂMICO DAS ESTENOSES
INTRACRANIANAS***
ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR ANTÓNIO FREIRE GONÇALVES
DR. JOÃO SARGENTO FREITAS**

SETEMBRO/2012

PERFIL CLÍNICO E HEMODINÂMICO DAS ESTENOSES INTRACRANIANAS

Investigadores:

Joana Cláudia Montenegro dos Santos Barroso Penetra
João Sargento Freitas
António Freire Gonçalves
Fernando Silva
Nuno Mendonça
Bruno Rodrigues
Carmo Macário
Argemiro Geraldo
Cristina Machado
Gustavo Cordeiro
Luís Cunha

**Unidade de AVC/Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Hospitais da Universidade de Coimbra**

E-mail: joanampenetra@gmail.com

Resumo

Introdução: A doença aterosclerótica intracraniana é uma causa progressivamente mais reconhecida de enfarte cerebral, estando presente de forma muito heterogénea nas diferentes populações e associada a elevadas taxas de recorrência. Os dados em Portugal são escassos, sendo crucial a identificação de factores de risco ligados ao prognóstico que possam ajudar a caracterizar os doentes de alto risco.

Objectivos: Determinar a prevalência da estenose intracraniana (EIC) nos doentes internados na UAVC/Serviço de Neurologia do CHUC-HUC, caracterizar clinicamente os AVCs resultantes e avaliar o seu prognóstico funcional e clínico, comparando-a com outras etiologias de AVC.

Métodos: Realizámos um estudo seccional cruzado por consulta de base de dados prospectiva de todos os doentes consecutivos internados na UAVC/Serviço de Neurologia do CHUC-HUC por doença cerebrovascular isquémica aguda (AVC/AIT) de Janeiro 2011 a Julho 2012. O diagnóstico foi feito por Doppler Transcraniano Codificado a Cores (DTCC). A avaliação prognóstica fez-se através de um estudo de coorte histórico de todos os doentes com pelo menos 6 meses de seguimento. A avaliação clínica compreendeu a limitação funcional sequelar medida pelas escalas Ranking modificada e National Insitute of Health Stroke Scale (NIHSS) ao 7º dia/data de alta, a taxa de reinternamento hospitalar e a taxa de recorrência de evento cerebrovascular no território da estenose por 100 doentes-ano.

Resultados: Incluímos 762 doentes com uma média de idades de 69,58 anos (DP: 13.38), 71.9% do sexo masculino. A prevalência de EIC sintomática foi de 7.5%, a de outras etiologias 93.5% e a de EIC assintomática 7.5%.

Encontrámos associação significativa entre EIC sintomática e antecedentes pessoais de AVC (34.5%; $p < 0.01$), coronariopatia (10.9%; $p = 0.031$), consumo exagerado de álcool (13%; $p = 0.030$) e idade jovem (70.32 (DP: 11.04); $p = 0.006$) e correlação inversa com fibrilhação auricular (7.4%; $p = 0.08$ com outras etiologias e $p = 0.002$ com EIC assintomática)

A taxa de recorrência para EIC sintomática foi de 12.86 por 100 doentes-ano e para EIC assintomática de 4.68 com período significativamente mais curto de recorrência nas EIC sintomáticas (0.23 meses (DP: 0.43); $p = 0.040$)

Discussão: A prevalência da EIC sintomática nos doentes do CHUC–HUC é inferior à população asiática e hispânica. Na Europa é superior à holandesa, semelhante à grega e inferior à espanhola. Principal Conclusão: É obrigatório tratar e vigiar os doentes com EIC sintomática dada a elevada taxa de recorrência de AVC isquémicos que apresentam e a precocidade com que esta pode ocorrer.

Palavras-Chave: Estenose intracraniana sintomática, coronariopatia, recorrência, Portugal

Abstract

Background: Intracranial atherosclerotic represents an increasingly more important cause of ischemic stroke, with its incidence changing significantly depending on the demographic population. It is associated with a high clinical recurrence rate, especially in the same arterial territory. Data in Portugal is limited; therefore it seems crucial to identify the prognostic factors that characterize high-risk patients.

Objectives: To determine the prevalence of intracranial stenosis among patients on UAVC/Serviço de Neurologia of CHUC-HUC, to clinically characterize this type of stroke and to evaluate its functional and clinical prognosis, comparing it to other causes of stroke.

Methods: We did a cross-sectional study by consulting prospective data of all consecutive hospitalized patients in UAVC/Serviço de Neurologia of CHUC-HUC with cerebrovascular ischemic disease (stroke or TIA) between January 2011 and July 2012. Diagnosis was made by Transcranial Color-Coded Duplex Sonography. Prognosis was evaluated by an historic cohort study of all patients with at least 6 months of follow-up. Clinical evaluation included function impairment by modified Ranking scale and neurological deficits by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) at discharge/7 days, hospitalization rate in any hospital service and recurrence rate of intracranial stenosis.

Results: We included 762 patients, mean age 69.58 (SD: 13.38), 71.9% male. The incidence of symptomatic intracranial stenosis (ICS) was 7.5%, other etiology 93.5% and asymptomatic intracranial stenosis 7.5%. We found a significant interaction between symptomatic ICS and history of previous stroke (34.5%; $p < 0.01$), coronary heart disease (10.9%; $p = 0.031$), exaggerated consumption of alcohol (13%; $p = 0.030$) and young age (70.32

(SD: 11.04); $p=0.006$) and an inverse correlation with atrial fibrillation (AF) (7.4%; $p=0.08$ with other causes and $p=0.002$ with asymptomatic ICS)

The recurrence of symptomatic ICS was 12.86 per 100 patients-year and the asymptomatic was of 4.68. Symptomatic ICS occurred significantly earlier than asymptomatic (0.23 (SD: 0.43); $p=0.040$)

Discussion: Incidence of symptomatic ICS in patients of CHUC– HUC is inferior to the one found in asiatic and hispanic populations. In Europe, portuguese incidence is superior to dutch, similar to greek and inferior to spanish. Main Conclusion: It's crucial to oversee and treat a patient with symptomatic ICS due to its high recurrence and a short time before a new episode.

Palavras-Chave: symptomatic intracranial stenosis, coronary heart disease, recurrence, Portugal

Índice

Lista de Abreviaturas.....	8
Introdução	10
Metodologia	12
1. População e métodos.....	12
2. Factores de risco vascular.....	13
3. Avaliação clínica.....	13
4. Análise Estatística.....	14
Resultados	15
1. População.....	15
2. Factores de risco vascular.....	16
3. Avaliação clínica.....	18
Discussão	21
1. População.....	21
2. Factores de Risco Vascular.....	22
3. Avaliação clínica	24
Conclusões	28
Agradecimentos	29
Referências	30

Abreviaturas

AA – Antiagregação

AB – Artéria Basilar

ACA – Artéria Cerebral Anterior

ACO – Anticoagulação oral

ACM – Artéria Cerebral Média

ACP P1/ P2 – Artéria Cerebral Posterior (segmentos P1 e P2)

AV – Artéria Vertebral

Angio-TC – Angiografia por Tomografia Computorizada

AVCi – Acidente Vascular Cerebral Isquémico

AIT – Acidente Isquémico Transitório

CHUC – HUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospitais da Universidade de Coimbra

DM – Diabetes Mellitus

DP – Desvio Padrão

DTCC – Doppler Transcraniano Codificado a Cores

EIC – Estenose Intracraniana

EICA – Estenose Intracraniana Assintomática

EICS – Estenose Intracraniana Sintomática

FA – Fibrilhação Auricular

HDL – *High-density lipoprotein*

HTA – Hipertensão Arterial

HbA1c – Hemoglobina glicosilada A1c

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

LDL – *Low-density lipoprotein*

mRS – *modified Ranking scale* (escala de Ranking modificada)

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

SCPo – Síndrome da Circulação Posterior

SLCA – Síndrome Lacunar da Circulação Anterior

SPCA – Síndrome Parcial da Circulação Anterior

STCA – Síndrome Total da Circulação Anterior

TAT – Terapêutica anti-trombótica

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral Isquémico (AVCi), patologia compreendida nas doenças cerebrovasculares, é actualmente considerado a principal causa de morbilidade e a segunda maior entidade causadora de morte em todo o mundo[1-3], assumindo o primeiro lugar em Portugal[4].

Aproximadamente 15% dos AVC são de causa hemorrágica e 85% são isquémicos. O AVC de causa isquémica consiste num grupo heterogéneo de patologia vascular cuja etiologia inclui a aterosclerose de grandes artérias, doença de pequenos vasos, embolismo cardiogénico, etiologia desconhecida e outras causas determinadas[5]. A estenose vascular poderá localizar-se a nível intra ou extracraniana.

A doença aterosclerótica intracraniana é uma etiologia cada vez mais reconhecida de enfarte isquémico, sendo caracterizada pela presença, progressão e complicação de lesões ateroscleróticas que afectam as grandes artérias intracranianas [6].

A probabilidade de enfartes de repetição num doente com patologia intracraniana sintomática é alta[6], mesmo na presença de terapêutica médica e com modificação de factores de risco vascular[7], sendo considerada mais alta que a da estenose extracraniana [8].

A prevalência da estenose intracraniana (EIC) é muito heterogénea consoante a região demográfica e património genético estudados, sendo esta disparidade apenas parcialmente explicada pela diferente distribuição de factores de risco vascular nas diversas populações.[9] Assim, a população asiática (Chinesa e Japonesa), a hispânica e a afro-americana são geralmente as mais afetadas [10-12], ao contrário da estenose extracraniana que é mais comum na raça caucasiana. [13]

A EIC pode manifestar-se clinicamente ou manter-se assintomática, havendo escassos dados referentes à prevalência e prognóstico da última. Diabetes Mellitus (DM), dislipidémia,

hipertensão (HTA) e tabagismo são alguns dos factores de risco vascular actualmente reconhecidos como possíveis precipitantes deste tipo de AVCi [14].

O objectivo principal deste trabalho é determinar a prevalência da estenose intracraniana nos doentes da Unidade de AVC/Serviço de Neurologia do CHUC-HUC, caracterizar clinicamente os AVCs resultantes deste tipo de estenose e avaliar o seu prognóstico funcional e clínico.

Metodologia

1. População e métodos

Incluimos no estudo todos os doentes submetidos a avaliação ultrassonográfica cerebrovascular pelo laboratório de hemodinâmica cerebral da UAVC/Serviço de Neurologia do CHUC-HUC por doença cerebrovascular isquémica aguda (AVC/AIT) durante o período de Janeiro de 2011 a Julho de 2012. A caracterização hemodinâmica das artérias intracranianas foi realizada por neurosonologistas através de um aparelho Doppler Transcraniano Codificado a Cores (DTCC) em ecógrafo *General Electrics*®, modelo Logiq 7. Para estudo intracraniano foi utilizada uma sonda de 2,0 MHz.

Excluimos todos os doentes submetidos a avaliação ultrassonográfica por síndrome clínico diferente de AVC/AIT e todos aqueles sem janela transtemporal.

Na avaliação ultrassonográfica foram avaliadas as artérias intracranianas por janela transtemporal bilateralmente (Sifão carotídeo, artéria cerebral média proximal e distal, artéria cerebral anterior e artéria cerebral posterior segmentos P1 e P2), e por janela suboccipital (artéria vertebral, segmento V4 bilateralmente e artéria basilar) tendo-se registado a presença ou ausência de EIC. Assinalámos os doentes que foram sujeitos a confirmação diagnóstica por angiografia por Tomografia Computorizada (angio-TC).

Foi definida a presença de estenose intracraniana por DTCC por aceleração focal de fluxo de acordo com os critérios de Baumgartner[15]. A etiologia do AVC foi definida de acordo com a classificação TOAST modificada[16]. Considerámos uma EIC como sintomática quando foi possível relacionar a artéria estenosada com os sintomas do doente ou com alterações imagiológicas correspondentes ao território dessa artéria. As restantes foram consideradas assintomáticas. Após análise individualizada do perfil clínico e estudo da etiologia do respectivo AVC, agrupámos todos os doentes com uma EIC sintomática (EICS),

quer coexistissem ou não estenoses assintomáticas. Agrupámos ainda todos os doentes cujo AVC não foi por EIC sintomática (outras etiologias).

2. Factores de Risco Vascular

Com o intuito de caracterizar a população recorreremos aos registos clínicos e assinalámos a presença de factores de risco vascular e antecedentes pessoais. Obtivemos os valores analíticos à data da realização do DTCC (admitindo o limite máximo de um mês de diferença, antes ou depois do exame).

3. Avaliação Clínica

Classificámos os acidentes cerebrovasculares isquémicos consoante o seu síndrome clínico, segundo Bamford[17], em Síndrome Lacunar da Circulação Anterior (SLCA), Síndrome Total da Circulação Anterior (STCA), Síndrome Parcial da Circulação Anterior (SPCA) e Síndrome da Circulação Posterior (SCPo) e ainda em Acidente Isquémico Transitório (AIT) se a duração dos sintomas foi inferior a 24h. A limitação funcional sequelar aos 7 dias (ou na alta se esta ocorreu antes de 7 dias) foi medida pela escala de Ranking modificada (mRS) [18] e os défices neurológicos residuais após 7 dias (ou na alta se esta ocorreu antes de 7 dias) pela escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [19], ambas aplicadas por neurologistas certificados na sua aplicação.

Obtivemos através dos registos clínicos a terapêutica anti-trombótica (TAT) prescrita à data de alta nos doentes com estenose intracraniana e a eventual colocação de stent intracraniano.

Considerando apenas os doentes com EIC que foi possível seguir durante pelo menos 6 meses (i.e., cujo episódio cerebrovascular agudo decorreu entre início de Janeiro de 2011 e

fim de Janeiro de 2012 e cuja morte não ocorreu durante o internamento), calculámos o reinternamento hospitalar em qualquer serviço do CHUC-HUC e a recorrência de evento cerebrovascular, ambas por 100 doentes-ano, no mesmo território (EICS) ou numa estenose intracraniana previamente assintomática (EICA) e o intervalo entre os dois eventos. A recorrência foi calculada com a seguinte fórmula: (frequência absoluta de recorrência/número absoluto de doentes)/média de anos de seguimento.

4. Análise Estatística

Para variáveis nominais são apresentados os valores de frequência absoluta e relativa. Para variáveis ordinais apresentamos o valor de mediana e amplitude inter-quartil e para variáveis contínuas a respectiva média e desvio-padrão. Utilizámos o teste de Chi² (ou teste de Fischer se apropriado) para comparar a prevalência do sexo masculino, factores de risco vascular e antecedentes pessoais nos diversos grupos de doentes. Recorremos ao teste t de Student para analisar as variáveis contínuas excepto a escala de Ranking modificada (mRS) que analisámos segundo o teste Mann-Whitney U.

Definimos como significância $p < 0.05$.

Resultados

1. População

Na Figura 1 encontram-se os critérios de exclusão deste estudo.

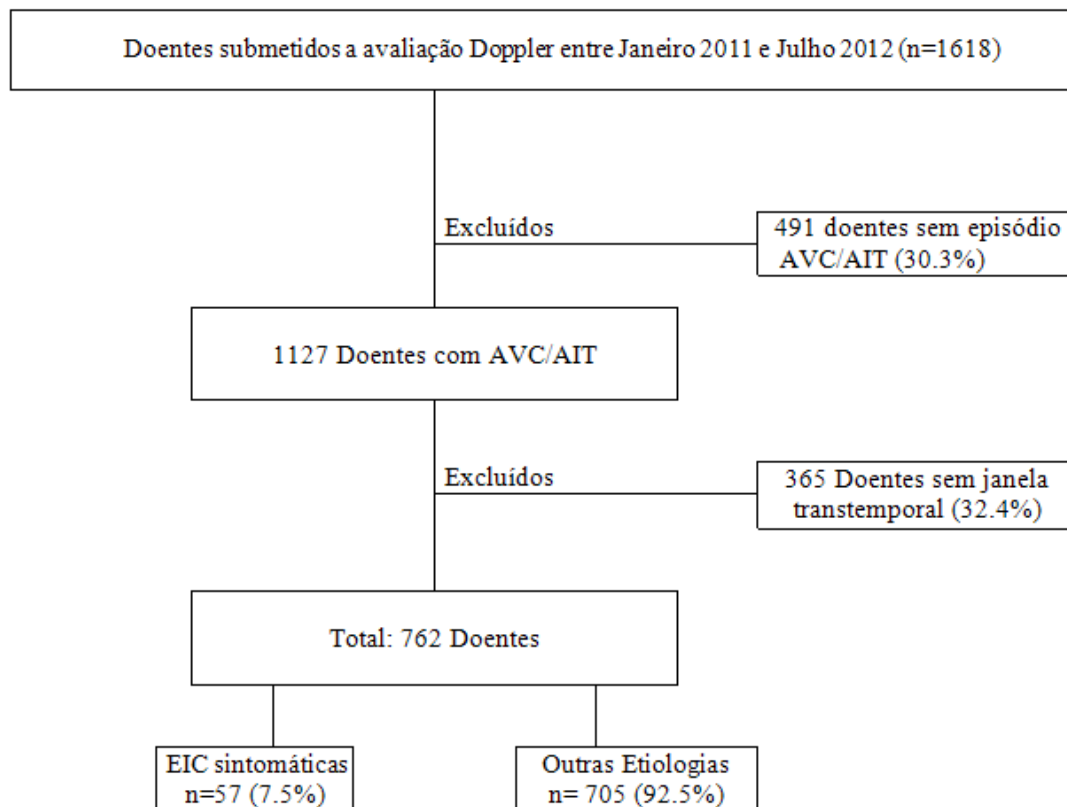


Figura 1. Critérios de inclusão e exclusão e caracterização populacional.

O estudo demográfico da população está incluído na Tabela 1.

A avaliação por DTCC detectou 114 doentes com EIC, dos quais 23 (21.9%) foram submetidos a angio-TAC que as confirmou. Na Figura 2 (A) encontram-se os 3 grandes grupos de doentes analisados neste estudo: EICS, EICA e Outras etiologias. Dos doentes com EIC, 50% manifestaram sintomas em território arterial vascularizado pela artéria em causa (EICS) e 50% estavam assintomáticos nesse território na altura do exame diagnóstico (EICA). Foram encontrados 20 doentes (17.5%) que para além da EIC sintomática tinham pelo menos uma assintomática (Figura 2 - B).

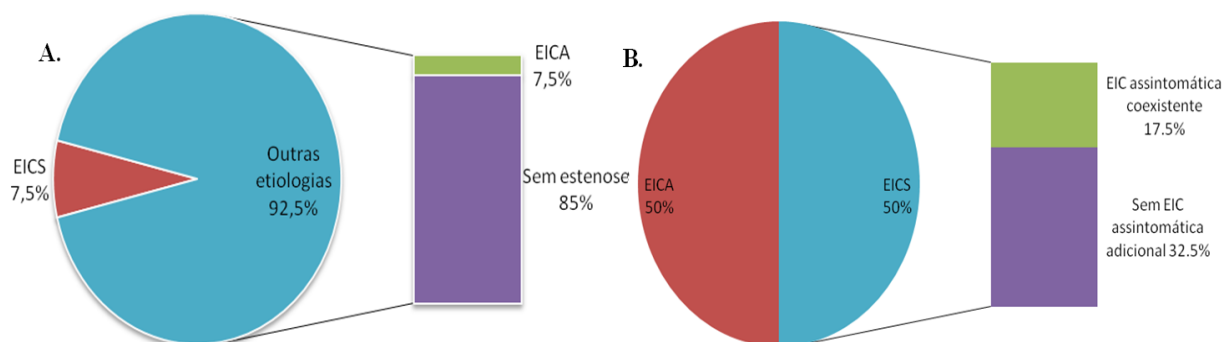


Figura 2. A. Distribuição da população por presença de estenose intracraniana sintomática. B. Classificação clínica dos doentes com estenose intracraniana; EICS: estenose intracraniana sintomática; EICA: estenose intracraniana assintomática

2. Factores de Risco Vascular

A comparação da prevalência de factores de risco nos doentes com EICS e outras etiologias e entre os doentes com EIC sintomática e assintomática está presente na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização populacional dos vários grupos por n (%) ou média (DP).

	Total (n=762)	Outra etiologia (n=705)	EICS (n=57)	P^1	EICA (n=57)	P^2
Sexo Masculino	548 (71.9%)	510 (72.3%)	38 (66.7%)	0.359	41 (71.9%)	0.542
Idade	69.58 (13.38)	69.52 (13.56)	70.32 (11.04)	0.608	75.66 (9.30)	0.006
HTA	529 (72.9%)	488 (72.7%)	41 (74.5%)	0.771	45 (78.9%)	0.581
Dislipidemia	321 (43%)	296 (42.7%)	25 (46.3%)	0.608	27 (47.4%)	0.910
Tabagismo	76 (10.6%)	70 (10.6%)	6 (11.1%)	0.905	4 (7.1%)	0.523
Diabetes Mellitus	187 (25%)	169 (24.4%)	18 (32.7%)	0.169	19 (33.3%)	0.946
Obesidade	67 (12.3%)	62 (12.2%)	5 (13.9%)	0.792	5 (11.9%)	1
ICC	67 (9.4%)	62 (9.4%)	5 (9.3%)	0.974	8 (14.3%)	0.414
FA	155 (21.8%)	151 (22.9%)	4 (7.4%)	0.008	17 (30.4%)	0.002
Alcoolismo	44 (6.1%)	37 (5.6%)	7 (13%)	0.030	4 (7.1%)	0.309
AP AVC	115 (16%)	96 (14.5%)	19 (34.5%)	0.000	13 (23.2%)	0.188
AP DAP	8 (1.1%)	8 (1.2%)	0 (0%)	1	3 (5.4%)	0.243
AP Coronariopatia	33 (4.5%)	27 (4%)	6 (10.9%)	0.031	5 (8.8%)	0.704
Colesterol total	192.15 (46.78)	191.45 (46.06)	201.00 (54.87)	0.183	199.69 (46.33)	0.900
Colesterol LDL	126.10 (37.65)	125.47 (37.16)	134.00 (42.98)	0.139	132.82 (38.12)	0.888
Colesterol HDL	44.49 (11.71)	44.59 (11.69)	43.19 (11.98)	0.455	43.22 (12.84)	0.991
Triglicédeos	137.40 (77.43)	136.79 (77.23)	145.00 (80.36)	0.490	142.44 (70.69)	0.870
Acido Úrico	6.05 (1.93)	6.06 (1.96)	5.88 (1.63)	0.562	6.58 (2.36)	0.115
HbA1c	6.47 (1.53)	6.47 (1.52)	6.82 (1.68)	0.204	6.68 (1.39)	0.732

P^1 : significado estatístico para a comparação univariada dos doentes com AVC por EICS e outras etiologias analisadas em conjunto; P^2 : significado estatístico para a comparação univariada dos doentes com EIC sintomática e EIC assintomática; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; FA: fibrilhação auricular; DAP: doença arterial periférica; AP: antecedentes pessoais, HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c

3. Avaliação clínica

A distribuição do síndrome clínico por cada um dos grupos está presente na figura 3 (A), assim como a escada de Ranking (B) e a NIHSS (C).

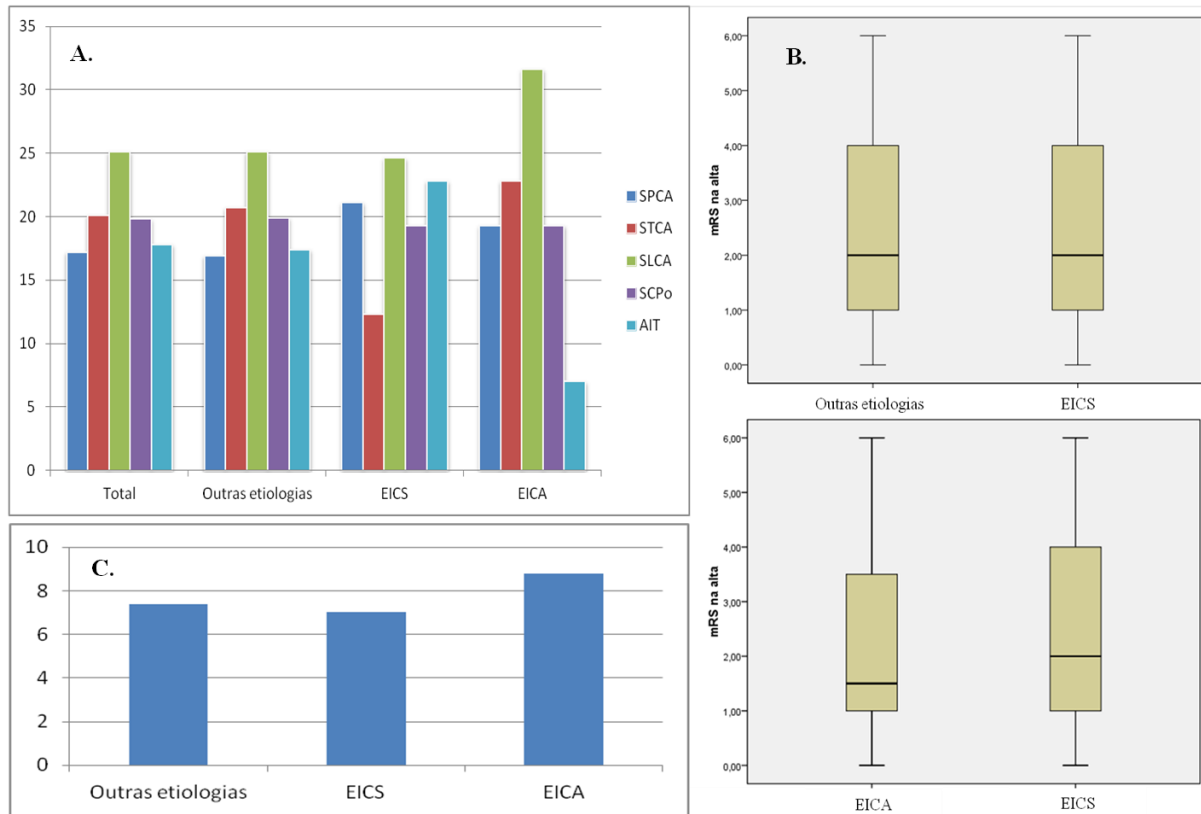


Figura 3 – A. Distribuição de síndrome clínico pelos vários grupos populacionais. p^1 : (significado estatístico para a comparação univariada dos doentes com AVC por EICS e outras etiologias analisadas em conjunto): 0.515; p^2 : significado estatístico para a comparação univariada dos doentes com EIC sintomática e EIC assintomática: 0.130. SLCA: Síndrome Lacunar da Circulação Anterior; STCA: Síndrome Total da Circulação Anterior, SPCA: Síndrome Parcial da Circulação Anterior; SCPo: Síndrome da Circulação Posterior; AIT: Acidente Isquémico Transitório

B. Limitação funcional sequelar na alta medida pela escala de Ranking modificada (mediana e amplitude inter-quartil) entre doentes com estenose intracraniana sintomática (EICS) e outras etiologias (em cima) $p^1=0.852$; e entre doentes com estenose intracraniana sintomática e assintomática (em baixo) $p^2=0.979$.

C. Défices neurológicos residuais após 7 dias ou na alta por NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; Média e (desvio-padrão) de outras etiologias: 7.40 (11.49); Estenose intracraniana sintomática (EICS): 7.00 (13.07), $p^1 = 0.853$; Estenose intracraniana assintomática (EICA): 8.78 (13.08); $p^2 = 0.585$.

Na figura 4 encontra-se a distribuição da terapêutica anti-trombótica (TAT) prescrita à data da alta nos doentes com EICS (A) e EICA (B). Dos doentes submetidos a ACO, 71% tinham antecedentes de FA e ICC, tendo os restantes sido anticoagulados devido à estenose. Foi colocado apenas um stent num doente com EICS. Na tabela 2 encontra-se a taxa de reinternamento em qualquer serviço hospitalar e a taxa de recorrência, ambas (por 100 doentes-ano) de AVC para cada EIC, agrupando-se as estenoses ao invés dos doentes, como até aqui. O tempo médio de seguimento foi de 9.77 meses (DP: 5.20). Na figura 4 (C) está a média e (DP) do número de meses entre o primeiro episódio e o segundo nos doentes que recorreram. (Doentes com EIC com pelo menos 6 meses de seguimento).

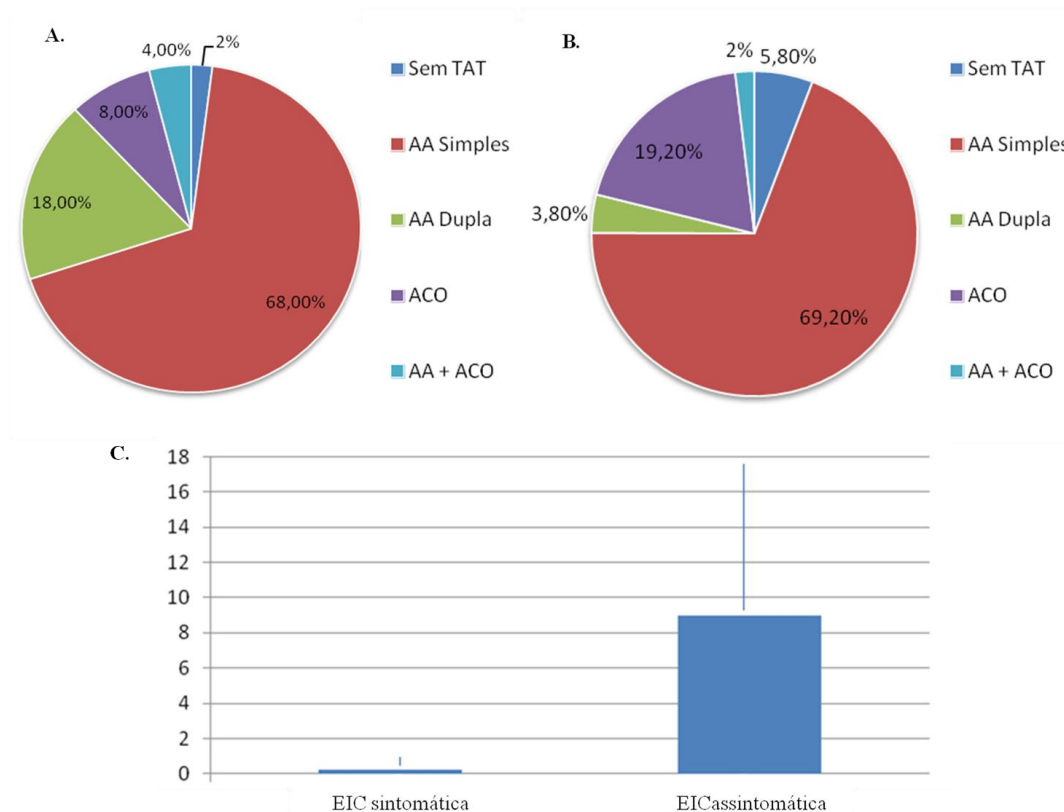


Figura 4. % dos vários tipos de terapêutica anti-trombótica (TAT) prescrita na alta em doentes com estenose intracraniana sintomática (A) e assintomática (B). TAT: terapêutica anti-trombótica; AA: antiagregação; ACO: anticoagulação oral. **C. Média e (DP) do número de meses entre os 2 episódios (Doentes com EIC com pelo menos 6 meses de seguimento).** Estenose intracraniana (EIC) sintomática: 0.23 (DP: 0.43); Estenose intracraniana (EIC) assintomática: 9 (DP: 8,49) $p=0.040$.

Tabela 2 – Frequência absoluta e taxa por 100 doentes-ano do reinternamento e da recorrência das EIC nos doentes seguidos durante 6 meses (entre Janeiro 2011 e Janeiro 2012).

	EIC (n=90)	EIC sintomática (n=45)	EIC assintomática (n=45)	<i>P</i>
Reinternamento	34 (37.8%)	16 (41.19%)	18 (42.14%)	0.828
Recorrência*	7 (7.8)	5 (12.86)	2 (4.68)	0.434

EIC: Estenose intracraniana; Sendo incorrectamente aplicado o termo recorrência no que diz respeito às estenoses intracranianas assintomáticas, considera-se neste parâmetro uma estenose intracraniana que previamente era assintomática e neste episódio originou sintomas.

Discussão

1. População

Os resultados deste estudo mostram que 7,5% dos doentes internados na UAVC do CHUC-HUC com um acidente cerebrovascular isquémico têm como origem do evento uma estenose intracraniana sintomática. Este resultado é ligeiramente inferior ao encontrado noutros estudos, nomeadamente os realizados nos Estados Unidos da América [11],[20], que referem a presença desta etiologia entre os 8 e 10% dos doentes com AVC agudo. Um destes estudos, realizado em Manhattan, mostrou que a EICS foi responsável por 8% dos AVCi numa população heterogénea, constituída maioritariamente por hispânicos (46%). Nesse estudo, as EICS foram significativamente mais prevalentes na raça hispânica (11.1%), seguindo-se a raça negra (6%). A prevalência da EICS em negros é estimada entre 6 e 29% [11].

Estudos realizados na Europa mostram que a prevalência de EIC sintomática pode variar entre valores de 2.3% como acontece na Holanda [21] e de 12.4% referidos em Espanha [22], muito afastados, assim, dos encontrados na nossa amostra. É de sublinhar que a elevada prevalência de EICS nesta população espanhola se aproxima da descrita em hispânicos residentes nos EUA, chamando a atenção para uma possível importância de factores genéticos. Na Grécia, com uma população maioritariamente caucasiana, a prevalência foi de 9.3%, percentagem um pouco superior à obtida na nossa análise [10]. Este estudo foi realizado em circunstâncias muito semelhantes às nossas uma vez que incluiu doentes com AVCi secundários a EIC submetidos a avaliação com doppler e investigados isoladamente durante um período de 2 anos. No entanto, esta amostra (n= 467) é inferior à nossa. Neste estudo foi encontrada uma relação significativa de vários factores de risco com as EICS, nomeadamente hipertensão e DM, facto que não ocorreu na nossa população, o que nos faz

questionar se aquela maior incidência de EICS nesta amostra não poderá resultar de uma maior prevalência de factores de risco vascular entre os gregos [10].

Estudos realizados na Ásia revelam que a EICS é responsável por 33 [23] a 50% dos eventos cerebrovasculares em chineses, 47% em tailandeses, 48% nos habitantes de Singapura e 10 a 25% em coreanos [24, 25], valores, todos eles, bastante superiores aos encontrados nas séries anteriores.

2. Factores de Risco Vascular

Os factores de risco vascular desempenham um papel determinante na etiologia da EIC. Para explicar a etiopatogenia dos AVC secundários à EIC foram propostos 4 mecanismos: 1) hipoperfusão; 2) trombose no local da estenose por rotura da placa, hemorragia intra-placa ou crescimento oclusivo da placa; 3) tromboembolise distal à placa; 4) oclusão directa das artérias perforantes no local da placa [26]. As placas de aterosclerose intracraniana sintomática são caracterizadas pelo seu elevado conteúdo lipídico, frequência de hemorragia intra-placa e infiltração de células inflamatórias. Estes factores para além de contribuírem para um elevado grau de estenose do lúmen, são reconhecidos como factores determinantes da instabilidade das placas dos vasos extracranianos [6].

Há resultados contraditórios nos estudos dirigidos aos factores de risco e a sua hipotética relação com a EIC. No que respeita à idade, por exemplo, alguns estudos concluíram que a prevalência de estenose intracraniana aumenta com o envelhecimento [10, 27]. No entanto, um outro estudo realizado numa população maioritariamente composta por negros e hispânicos, mostrou que os doentes com EIC sintomática eram significativamente mais novos do que os que apresentavam outras etiologias [11]. Na nossa população, a relação entre EICS e a idade comparativamente com outras etiologias não foi significativa (Tabela 1). No entanto, os doentes com EICA apresentaram uma média de idades significativamente

superior aos doentes com EICS. É sabido que o AVCi cardioembólico, muito associado à FA, está relacionado com uma idade mais avançada [28]. No grupo de doentes com EICA, a FA foi significativamente mais prevalente que nos outros grupos. Estes factos levam-nos a pensar que comparativamente com a FA, a aterosclerose poderá originar menos episódios sintomáticos à medida que a população envelhece.

Quanto à coronariopatia, encontramos significância estatística entre os antecedentes pessoais desta patologia e a presença de EIC sintomática. Estes resultados são a favor da ideia de que a aterosclerose é uma patologia sistémica [29] que afecta não só os vasos cerebrais como a restante circulação, neste caso, os vasos coronários [30]. Pensa-se que uma proporção significativa de doentes com EICS pode desenvolver doença coronária nos anos que se seguem ao episódio de AVCi [31, 32]. Alguns estudos que procuraram caracterizar esta relação concluíram que uma elevada percentagem de doentes com AVCi/AIT por EIC (52%) apresenta perfusão miocárdica anormal (avaliada por SPECT - *Single Photon Emission Computed Tomography*), sugerindo doença coronária oculta [31]. Outro estudo em doentes com EICS concluiu, tal como na nossa análise, que a coronariopatia se encontra significativamente relacionada com este tipo de estenose [10].

No que diz respeito ao alcoolismo, o consumo exagerado foi significativamente superior nos doentes com EICS comparativamente com os AVCi de diferente etiologia. Os dados referentes à prevalência de EICS em doentes que consomem álcool em excesso são escassos. Num estudo foi encontrada uma relação inversa entre o consumo de álcool e a estenose extracraniana, estando esta mais elevada em não consumidores [33]. Noutra análise, os doentes com consumo diário de álcool tinham uma maior prevalência de estenose extracraniana [34]. No que diz respeito à EIC, estes estudos não encontravam relação significativa. O facto de o nosso estudo não classificar mais detalhadamente a frequência de consumo e o tipo de bebida alcoólica torna difícil inferir conclusões destes resultados.

Obtivemos neste estudo uma associação significativa entre a FA e os AVCi de outras etiologias. Este resultado está de acordo com outros estudos que encontram na etiologia cardioembólica uma importante causa (25%) de AVCi [35]. Um estudo realizado no Serviço de Neurologia do CHUC-HUC estimou a prevalência desta doença em 34.5% dos doentes com AVCi [36].

Apesar de não termos encontrado significância estatística entre a EICS e variáveis como HTA, dislipidemia (hipercolesterolemia) e DM [11, 37], vários estudos apontam a relação entre estes factores. Quanto à DM, num desses estudos a raça caucasiana encontrava-se em pequeno número (população maioritariamente hispânica e negra) e a significância encontrada foi com DM insulino-dependente. Esses factos podem ajudar a justificar a disparidade com os nossos resultados, uma vez que a raça caucasiana é a mais prevalente e não foi diferenciado o tipo de DM. Adicionalmente, o mesmo estudo concluía que a DM era mais frequente em hispânicos, o que pode ser um factor relevante para a relação significativa encontrada [11].

3. Avaliação Clínica

O síndrome clínico mais frequente nos AVCi por EIC sintomática foi o SLCA (Síndrome Lacunar da Circulação Anterior), sendo a sua prevalência igualmente alta nos outros grupos (Figura 3 - A). A etiologia dos síndromes lacunares inclui a doença de pequenos vasos nas lacunas <2cm e a aterosclerose ou oclusão embólica das perfurantes nas lacunas >2cm [16]. Num estudo de doentes com EICS e AVCi do tipo lacunar foi avaliada a recorrência, tendo-se concluído que no segundo episódio a maioria dos doentes apresentou uma sintomatologia tipicamente não lacunar o que sugere que a fisiopatologia dos AVCi lacunares esteja mais relacionada com estenose intracraniana do que com doença de pequenos

vasos [38]. Este facto está de acordo com os resultados obtidos no nosso estudo. Outro estudo relacionou doentes com AVC lacunar aterosclerótico com uma maior prevalência de aterosclerose quer a nível cerebral quer a nível das coronárias [39]. Considerando a aterosclerose como principal etiologia das EIC, a presente análise vai de encontro a esses resultados uma vez que foi obtida uma prevalência significativamente superior de coronariopatia nos doentes com EIC sintomática.

Outro dado interessante do nosso estudo é a pequena prevalência de STCA nas EICS comparativamente com os outros grupos. Para melhor compreendermos este dado era importante conhecer quais as artérias que originaram os sintomas dos nossos doentes e clarificar a sua prevalência, nomeadamente no caso da ACM uma vez que está provado que 50% dos STCA apresentam anomalias nesta artéria [40]. Por outro lado, sabe-se que uma estenose grave da carótida origina frequentemente este tipo de síndrome [40], o que nos leva a inferir que os AVCi de outra etiologia terão uma prevalência acrescida de STCA.

Análises relacionadas com o prognóstico funcional em doentes com diversas causas de AVC concluíram que os AVCi mais incapacitantes se relacionam com uma etiologia cardioembólica em que a FA é um factor de risco vascular frequente [36],[41]. No nosso estudo não se obteve significância estatística nas escalas aplicadas (mRS e NIHSS) (Figura 3 - B e C). É no entanto de referir que se desconhece a percentagem de doentes com fontes cardioembólicas no grupo “outras etiologias”, o que limita esta comparação. Ainda assim, estes resultados parecem sugerir uma incapacidade importante nos doentes com EICS da nossa população, que necessita de estudos mais detalhados.

Os estudos realizados até à actualidade são discordantes no que diz respeito à TAT preventiva ideal. Nesta análise a AA simples foi a TAT de eleição (68%) nos doentes com EICS (Figura 4 - A). Estudos recentes têm evidenciado uma maior eficácia da AA dupla na

EICS mas nada foi concluído no que diz respeito à alteração da taxa de recorrência nestes doentes [42]. Os trabalhos existentes na actualidade são dúbios e contraditórios no que diz respeito à utilização de stent intracraniano em doentes com EIC. Alguns estudos sugerem a possível eficácia da colocação de stent nos doentes com EICS em que a terapêutica médica não é suficiente para prevenir novos episódios [26]. Outros realçam a frequência de reestenoses após stent [43], demonstrando uma taxa de recorrência elevada imediatamente após a colocação do mesmo, sendo esta superior à taxa de recorrência nos doentes tratados com terapêutica médica [44]. Nesta análise a dimensão da amostra foi insuficiente para inferir conclusões. No entanto, o número de doentes com stent intracraniano poderá estar subestimado por dificuldade em aceder a informação relativa à colocação do mesmo posteriormente ao internamento.

A taxa de recorrência das EICS foi de 12.86 por 100 doentes-ano (Tabela 2). A literatura actual associa a EICS a um elevado risco anual de recorrência, entre 11 e 15 por 100 doentes-ano. [7, 45], facto que acontece também nos doentes com AVCi cardioembólicos secundários a FA, não anticoagulados, em que a taxa de recorrência é de 1 a 15 por 100 doentes-ano. [46]. Um estudo mostrou que o risco de recorrência após FA era de 4.4 [47] e outro realizado no CHUC-HUC refere este valor na ordem dos 11.5 por 100 doentes-ano [36]. Confrontando com estes estudos, verificamos que a recorrência de evento cerebrovascular isquémico por 100 doentes-ano em doentes com EICS é superior.

Análises demonstram que o segundo evento no mesmo território de uma EICS ocorre normalmente apenas alguns dias após o primeiro evento [48], e que a probabilidade de recorrência diminui com o decorrer do tempo; i.e., o risco de recorrência nos primeiros dias é máximo, diminuindo substancialmente após 30 dias e drasticamente após um ano [49]. Um outro estudo realizado na China refere que os doentes com AVC secundário a EIC têm elevada probabilidade de apresentar uma recorrência nos primeiros 6 meses [50]. Tais

resultados estão em total concordância com esta análise (Figura 4 - C), tendo a média dos meses de intervalo entre os 2 episódios sido significativamente inferior nas EIC sintomáticas. Outro dado que obtivemos nesta análise foi a relação estatisticamente significativa entre as EICS e os antecedentes pessoais de AVC. Apesar de os AVCi anteriores não estarem devidamente classificados e não ser possível inferir se se referem a uma etiologia aterotrombótica, este resultado parece reforçar os estudos que realçam o carácter recorrente das EICS. Nos doentes com EIC assintomáticas a taxa de recorrência foi de 4.68 por 100 doentes-ano. Os estudos semelhantes existentes dizem respeito a doentes em que coexistem os dois tipos de estenose, não abarcando um grupo apenas com EIC assintomática. Nesses, o risco de novo AVCi no território da EICA está calculado em 3.5 por 100 doentes-ano [51], valor que se enquadra no nosso estudo. Uma análise em doentes apenas com EIC assintomáticas (sem qualquer episódio isquémico prévio) referiu um risco de 1.4 por 100 doentes-ano no território da EICA [52], o que nos leva a pensar na relevância de um episódio prévio como indicador da progressão das estenoses intracranianas.

Limitações: Apesar de a vasta maioria dos doentes da nossa população ser de raça caucasiana, a raça não foi um parâmetro tido em conta no nosso estudo, o que dificulta uma análise comparativa com muitos dos estudos que existem sobre este tema. Não foram classificadas as estenoses extracranianas presentes em cada doente nem feita a distinção dos diferentes graus de estenose das EIC, facto que poderá ter limitado os resultados. Foram consideradas EICS todas aquelas cujo AVCi ocorreu no território da EIC. No entanto, foi demonstrado que 20% dos AVCi no território de uma EICS (estenose de 70 a 99%) podem ser causados por doença cardioembólica ou de pequenos vasos [41]. O facto de serem excluídos do estudo doentes sem janela intracraniana transtemporal também poderá ter alterado os resultados obtidos neste estudo.

Conclusões

Actualmente existem dados limitados no que diz respeito à prevalência das EICS em Portugal. Neste estudo realizado em doentes do CHUC-HUC com AVCi/AIT durante o período de Janeiro de 2011 a Julho de 2012, foi obtida uma prevalência de 7.5% desta patologia. Estes resultados encontram-se em conformidade com a literatura actualizada que refere que a prevalência desta entidade na raça caucasiana é muito inferior à dos povos asiáticos e ligeiramente inferior à dos povos hispânicos, podendo ser superior ou inferior à raça negra, conforme os estudos. Quanto ao contexto Europeu, a incidência em Portugal é substancialmente superior à dos holandeses, inferior à incidência da EICS em espanhóis e aproximadamente a mesma que na população grega.

Existem algumas conclusões díspares e por vezes até contraditórias no que diz respeito aos factores de risco vascular associados à EICS, o que vem demonstrar não só o carácter multifactorial desta entidade como também a importância das características populacionais da amostra estudada. No nosso estudo as variáveis preditivas de estenose intracraniana sintomática foram a idade jovem, a presença de antecedentes de coronariopatia e de AVC e o consumo em excesso de álcool, estando a FA relacionada inversamente.

Ao contrário dos factores de risco, é consensual que a presença de EICS acarreta elevados riscos de recorrência em pouco tempo. No nosso estudo, foi encontrada uma taxa de recorrência elevada, facto que está de acordo com a restante literatura. Adicionalmente, a média de tempo de recorrência das EIC foi muito curta, alertando para a necessidade de uma vigilância redobrada nestes doentes e realçando a importância de uma terapêutica imediata e adequada após um episódio recente.

Agradecimentos

Ao Prof. António Freire pelo apoio na realização deste estudo.

Ao Dr. João Sargento, porque sem ele este projecto não podia existir.

Aos colegas que participaram na organização da base de dados comum.

A todos os médicos, enfermeiros e secretário da Unidade de AVC/Serviço de Neurologia.

Aos meus pais e irmão pelo apoio incondicional.

À Sofia, à Joana e à Inês.

Bibliografia

1. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. Lancet, 1997. **349**(9061): p. 1269-76.
2. Ferro, J.M., *Brain embolism - Answers to practical questions*. J Neurol, 2003. **250**(2): p. 139-47.
3. Weir, N.U., *An update on cardioembolic stroke*. Postgrad Med J, 2008. **84**(989): p. 133-42; quiz 139-40.
4. Correia, M., et al., *Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations*. Stroke, 2004. **35**(9): p. 2048-53.
5. Adams, H.P., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
6. Arenillas, J.F., *Intracranial Atherosclerosis*. Stroke, 2011. **42**(1 suppl 1): p. S20-S23.
7. Kasner, S.E., et al., *Predictors of Ischemic Stroke in the Territory of a Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis*. Circulation, 2006. **113**(4): p. 555-563.
8. Sacco, R.L., et al., *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke, 2006. **37**(2): p. 577-617.
9. Sacco, R.L., et al., *Race-Ethnicity and Determinants of Carotid Atherosclerosis in a Multiethnic Population*. Stroke, 1997. **28**(5): p. 929-935.

10. Tsivgoulis, G., et al., *Prevalence of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis in Caucasians: A Prospective, Multicenter, Transcranial Doppler Study*. Journal of Neuroimaging, 2012: p. no-no.
11. Sacco, R.L., et al., *Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study*. Stroke, 1995. **26**(1): p. 14-20.
12. Gorelick, P.B., et al., *Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease*. Stroke, 1985. **16**(5): p. 785-90.
13. the, C.S.I., *The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study*. Int J Stroke, 2012.
14. Ingall, T.J., et al., *Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels*. Arch Neurol, 1991. **48**(7): p. 687-91.
15. Baumgartner, R.W., H.P. Mattle, and G. Schroth, *Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography*. Stroke, 1999. **30**(1): p. 87-92.
16. Han, S.W., et al., *Frequency and significance of cardiac sources of embolism in the TOAST classification*. Cerebrovasc Dis, 2007. **24**(5): p. 463-8.
17. Bamford, J., et al., *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet, 1991. **337**(8756): p. 1521-6.
18. van Swieten, J.C., et al., *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients*. Stroke, 1988. **19**(5): p. 604-7.
19. Wityk, R.J., et al., *Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale*. Stroke, 1994. **25**(2): p. 362-5.

20. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, I., *Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis*. Neuroepidemiology, 2003. **22**(2): p. 106-17.
21. Homburg, P.J., et al., *Prevalence and calcification of intracranial arterial stenotic lesions as assessed with multidetector computed tomography angiography*. Stroke, 2011. **42**(5): p. 1244-50.
22. Arenillas, J.F., et al., *High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis*. Neurology, 2004. **63**(1): p. 27-32.
23. Wong, K.S., et al., *Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke*. Neurology, 1998. **50**(3): p. 812-3.
24. Suwanwela, N.C. and A. Chutinetr, *Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: intracranial versus extracranial*. Neuroepidemiology, 2003. **22**(1): p. 37-40.
25. Wong, L.K., *Global burden of intracranial atherosclerosis*. Int J Stroke, 2006. **1**(3): p. 158-9.
26. *Intracranial Angioplasty & Stenting for Cerebral Atherosclerosis: A Position Statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology*. American Journal of Neuroradiology, 2005. **26**(9): p. 2323-2327.
27. Gorelick, P.B., *Distribution of atherosclerotic cerebrovascular lesions. Effects of age, race, and sex*. Vol. 24. 1993. I16-9; discussion I20-1.
28. Petty, G.W., et al., *Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2513-6.
29. Drouet L: Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis 2002; 13: 1–6.

30. Gallego, J. and E. Martinez-Vila, *Asymptomatic cerebrovascular disease and systemic diagnosis in stroke, atherothrombosis as a disease of the vascular tree*. *Cerebrovasc Dis*, 2005. **20 Suppl 2**: p. 1-10.
31. Arenillas, J.F., et al., *Silent myocardial ischemia in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: associated factors*. *Stroke*, 2005. **36**(6): p. 1201-6.
32. Arenillas, J.F., et al., *Progression and Clinical Recurrence of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis*. *Stroke*, 2001. **32**(12): p. 2898-2904.
33. Palomaki, H., et al., *Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke*. *Stroke*, 1993. **24**(7): p. 970-5.
34. Grau, A.J., et al., *Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank*. *Stroke*, 2001. **32**(11): p. 2559-66.
35. Diaz Guzman, J., [*Cardioembolic stroke: epidemiology*]. *Neurologia*, 2012. **27 Suppl 1**: p. 4-9.
36. Sargento-Freitas J. et al. *Fibrilhação auricular na doença cerebrovascular, a perspectiva neurológica nacional*, submetido.
37. Mendes, I., et al., [*Diabetes mellitus and intracranial stenosis*]. *Rev Neurol*, 1999. **28**(11): p. 1030-3.
38. Khan, A., et al., *Risk Factors and Outcome of Patients With Symptomatic Intracranial Stenosis Presenting With Lacunar Stroke*. *Stroke*, 2012. **43**(5): p. 1230-1233.
39. Baumgartner, R.W., et al., *Ischemic Lacunar Stroke in Patients With and Without Potential Mechanism Other Than Small-Artery Disease*. *Stroke*, 2003. **34**(3): p. 653-659.
40. Mead, G.E., et al., *Relationship Between Pattern of Intracranial Artery Abnormalities on Transcranial Doppler and Oxfordshire Community Stroke Project Clinical Classification of Ischemic Stroke*. *Stroke*, 2000. **31**(3): p. 714-719.

41. Barnett, H.J., et al., *Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis*. JAMA, 2000. **283**(11): p. 1429-36.
42. Wong, K.S., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial*. Lancet Neurol, 2010. **9**(5): p. 489-97.
43. Groschel, K., et al., *A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis*. Stroke, 2009. **40**(5): p. e340-7.
44. Chimowitz, M.I., et al., *Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 993-1003.
45. Chimowitz, M.I., et al., *Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(13): p. 1305-1316.
46. Lip, G.Y. and J.L. Halperin, *Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation*. Am J Med, 2010. **123**(6): p. 484-8.
47. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. JAMA, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
48. Ovbiagele, B., et al., *Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 733-7.
49. Fiorella, D., et al., *Current status of the management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease: the rationale for a randomized trial of medical therapy and intracranial stenting*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2009.

50. Wong, K.S. and H. Li, *Long-Term Mortality and Recurrent Stroke Risk Among Chinese Stroke Patients With Predominant Intracranial Atherosclerosis*. *Stroke*, 2003. **34**(10): p. 2361-2366.
51. Nahab, F., et al., *Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis*. *Stroke*, 2008. **39**(3): p. 1039-41.
52. Taylor, R.A. and S.E. Kasner, *Natural history of asymptomatic intracranial arterial stenosis*. *J Neuroimaging*, 2009. **19 Suppl 1**: p. 17S-9S.