



SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO EM ADULTOS JOVENS**

Recife
2003

SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO EM ADULTOS JOVENS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof^o. Dr. Marcelo Moraes Valença

Recife

2003

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S111a Sá, Sidney Porfírio de.
Acidente vascular cerebral isquêmico em adultos jovens / Sidney
Porfírio de Sá. – 2003.
52 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Medicina interna. Recife, 2003.
Inclui referências e apêndices.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Isquemia encefálica. 3. Fatores de
risco. I. Valença, Marcelo Moraes (Orientador). II. Título.

612.8 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2017-341)

SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO EM ADULTOS JOVENS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Aprovada em: 10/09/2003.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Marcelo Moraes Valença (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Edgar Guimarães Victor (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Eduardo Maia Freeze de Carvalho (Examinador Externo)
Aggeu Magalhães

À minha mãe, **Elisabete** (*in memoriam*), que me ensinou uma grande virtude: ser simples.

À **Marli Valença**, minha mulher, e a **Eugênio e Henrique**, meus filhos, pela grandeza e paciência por compreender a minha ausência durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao **Corpo Docente** do Mestrado, pela grandeza de ter acreditado na conclusão deste trabalho;

À **Drª Maria de Fátima Militão**, Vice-Coordenadora do Mestrado de Medicina Interna, pela paciência e incentivo;

Ao **Dr. Marcelo Valença**, competente orientador, por ter me guiado nesta dissertação;

À **Drª. Ana Brito**, pela grande ajuda nos momentos difíceis;

Ao **Dr. Gerardo Mesquita**, que, de improviso, enriqueceu o conteúdo deste trabalho;

Aos **colegas** do Mestrado, pela alegria do retorno à vida de estudante;

Às funcionárias, **Esmeralda, Carita e Viviane**, pela agradável convivência;

À **Márcia e Mércia**, profissionais do mais alto padrão, sem elas, seria difícil a elaboração deste trabalho; e

A **todos os pacientes** deste estudo que, anonimamente, são os grandes autores desta tese.

Para tudo na vida há o momento certo: pode ser agora, pode ser depois.
O importante é que, quando esse momento chegar, você esteja pronto (W. Shakespeare).

RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) em jovens não é freqüente e, por esta razão, representa um desafio diagnóstico. O objetivo deste estudo é descrever a freqüência dos fatores de risco e as doenças classicamente relacionadas à doença cerebrovascular em uma população de pacientes com idade entre 15 e 45 anos. Foram revisados os protocolos de 130 pacientes com o diagnóstico de AVCI, admitidos em três hospitais de nível terciário da cidade de Recife, durante o período de junho de 1992 a dezembro de 2002. Dos 130 pacientes, 68 eram mulheres (52,3%). Quando distribuídos entre grupos de idade, 16,9% (n=22) pertenciam ao grupo 1 (15-29 anos) e 83,1% (n=108) ao grupo 2 (30-45 anos). Não ocorreu diferença significativa de distribuição entre os gêneros ($p=0,159$) e a proporção de pacientes foi significativamente maior na faixa etária de 30 a 45 anos em relação à de 15 a 29 anos ($p<0,001$). Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de AVCI confirmado pela tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética cerebral. Foram também, submetidos a avaliações neurológica, cardiológica e laboratorial. As freqüências dos fatores de risco, associados entre si ou não ao AVCI, foram: hipertensão arterial (55,4%), tabagismo (49,2%), hipercolesterolemia (28,5%) e diabetes mellitus (7,7%). As freqüências das possíveis doenças relacionadas com o AVCI foram: aterotrombóticas (30,0%), cardíacas (23,8%), auto-imunes (8,5%), hematológicas (3,1%) e outras condições menos comuns (8,5%). Prolapso de valva mitral, uso de contraceptivo oral e migrânea foram consideradas condições possivelmente associadas ao infarto cerebral, na ausência de outros fatores de risco e de outras doenças associadas ao AVCI. Causas indeterminadas corresponderam a 26,1% dos casos. Pacientes jovens e adultos jovens com AVCI necessitam de uma investigação extensa e minuciosa, que deve incluir estudos hematológicos, cardiológicos e arteriográficos. Usando estes critérios de avaliação um maior número de doenças relacionadas com o AVCI pode ser diagnosticado. Destaca-se como principal fator de risco a hipertensão arterial sistêmica e a doença aterotrombótica como principal condição associada ao AVCI.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral isquêmico em jovens. Doença cerebrovascular. Fatores de risco.

ABSTRACT

Ischemic cerebral vascular accident in young adults is not a frequent occurrence and for this reason represents a diagnostic challenge. The aim of the present study was to describe the frequency of risk factors, as well as illnesses classically related to cerebral vascular disease among a population of patients between the ages of 15 and 45 years. We reviewed the protocols of 130 patients with a diagnosis of ischemic stroke who were admitted to three tertiary level hospitals in the city of Recife, Pernambuco, Brazil, between June 1992 and December 2002. Of the 130 patients, 68 were women (52.3%). When distributed among age groups, 16.9% (n=22) pertained to Group 1 (15-29 years) and 83.1% (n=108) to Group 2 (30-45 years). No differences occurred regarding distribution between genders ($p=0.159$); and that the proportion of patients was significantly higher in the age group of 30 to 40 years age when compared to the 15 to 29-year age group ($p<0.001$). All patients had the diagnosis of ischemic stroke confirmed by computed tomography and/or cerebral magnetic resonance. The patients were also submitted to neurological, cardiologic and laboratorial assessment. The frequencies of risk factors, whether associated with stroke or not, were: arterial hypertension (55.4%), smoking (49.2%), hypercolesterolemia (28.5%) and diabetes mellitus (7.7%). The frequencies of possible diseases related to ischemic stroke were: atherotrombotic disease (30.0%), heart disease (23.8%), autoimmune disease (85%), hematological disease (3.1%), and other less common conditions (8.5%). Mitral valve prolapse, the use of oral contraceptives and migraines were considered to be possibly associated with cerebral infarction in the absence of other risk factors or other illnesses associated with stroke. Undetermined causes corresponded to 26.1% of the cases. Young patients and young adults with ischemic stroke require an extensive and detailed investigation, which should include hematological, cardiologic and arteriographic studies. Using these evaluation criteria, a greater number of diseases related to ischemic stroke can be diagnosed. In conclusion, systemic arterial hypertension stood out as the main risk factor for stroke and atherothrombosis was the principal condition associated with ischemic stroke.

Key words: Ischemic cerebral vascular in young adults. Cerebral vascular Disease. Risk factors.

LISTA DE QUADRO

| | | |
|-------------------|--|----|
| Quadro 1 - | População e óbitos por todas as causas e por doenças cérebro vasculares no Mundo, nas Américas, nos Estados Unidos e no Brasil | 15 |
|-------------------|--|----|

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabela 1 – | Distribuição das frequências de sexo e idade no grupo estudado com AVCI | 23 |
| Tabela 2 – | Freqüência dos fatores de risco para doença ateromatosa relacionada com o AVCI nos 130 pacientes | 23 |
| Tabela 3 – | Distribuição dos pacientes de acordo com a idade e fatores de risco | 24 |
| Tabela 4 – | Distribuição das prováveis causas de isquemia cerebral nos 130 pacientes | 24 |
| Tabela 5 – | Distribuição dos pacientes de acordo com as prováveis causas relacionadas com isquemia cerebral e faixa etária | 25 |
| Tabela 6 – | Freqüência das doenças cardíacas relacionadas com isquemia cerebral nos 31 pacientes | 25 |
| Tabela 7 – | Freqüência das lesões potencialmente emboligênicas em 19 pacientes com doença cardíaca | 26 |
| Tabela 8 – | Freqüência das doenças auto-imunes e vasculites nos pacientes com isquemia cerebral | 27 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------|--|
| ANCA | Anticorpo antineutrófilo citoplasmático |
| anti-DNA | Anticorpo anti-DNA |
| anti-SM | Anticorpo anti-Smith |
| APL | Anticorpos antifosfolípides |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| AVCI | Acidente vascular cerebral isquêmico |
| CT | Colesterol total |
| DCV | Doença cerebrovascular |
| DM | Diabetes mellitus |
| ETE | Ecocardiograma trans-esofágico |
| ETT | Ecocardiograma trans-torácico |
| FA | Fibrilação atrial |
| FAN | Fator antinúcleo |
| FTA-ABS | Fluorescent Treponemal Antibody Absorption |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HbsAg | Antígeno <i>Australian</i> , de superfície |
| HDL colesterol | Colesterol de alta densidade |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| IHS | International Headache Society |
| LES | Lúpus eritematoso sistêmico |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PAN | Poliarterite nodosa |
| PVM | Prolapso de valva mitral |
| RM | Ressonância magnética |
| SAF | Síndrome do anticorpo antifosfolípide |
| SNC | Sistema nervoso central |
| TTPA | Tempo de tromboplastina parcial ativado |
| VDRL | Venereal Disease Research Laborator |

SUMÁRIO

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 | Considerações gerais | 13 |
| 1.2 | Aspectos epidemiológicos | 14 |
| 2 | OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 | Objetivo geral | 18 |
| 2.2 | Objetivo específico | 18 |
| 3 | CASUÍSTICA E MÉTODOS | 19 |
| 3.1 | Desenho do estudo | 19 |
| 3.2 | Local, período e população do estudo | 19 |
| 3.3 | Definição de caso | 19 |
| 3.4 | Procedimento da coleta de dados | 19 |
| 3.5 | Característica da amostra | 20 |
| 3.6 | Avaliação laboratorial | 20 |
| 3.7 | Avaliação neurológica | 21 |
| 3.8 | Avaliação cardiológica | 21 |
| 3.9 | Análise estatística | 22 |
| 3.10 | Considerações éticas | 22 |
| 4 | RESULTADOS | 23 |
| 5 | DISCUSSÃO | 29 |
| 6 | CONCLUSÕES | 39 |
| | REFERÊNCIAS | 40 |
| APÊNDICE A – | Protocolo para estudo de AVCI em jovens | 46 |
| APÊNDICE B – | Dados gerais dos pacientes do sexo feminino com AVCI | 48 |
| APÊNDICE C – | Dados gerais dos pacientes do sexo masculino com AVCI | 50 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais

Acidente vascular cerebral (AVC) é o equivalente do termo genérico inglês *stroke*, que descreve apenas o comprometimento funcional neurológico¹.

As causas e, daí, as formas de AVC são anóxico-isquêmicas (resultado da falência vasogênica para suprir adequadamente o tecido cerebral de oxigênio e substratos) e hemorrágicas (resultado do extravasamento de sangue para dentro ou para o entorno das estruturas do sistema nervoso central). Os subtipos isquêmicos são ateroscleróticos e embólicos; e os hemorrágicos são intraparenquimatoso e subaracnóide².

A aterotrombose é a principal causa de AVC. Nos anos 30, um estudo de autópsias indicou que mais de 70% dos casos de AVC se deviam à aterosclerose e apenas 3% à embolia³. Nos anos 60 e 70, estudos prospectivos, como o Framingham, identificaram os infartos aterotrombóticos (aterotrombose de grandes vasos e infarto lacunar) também como a causa mais comum (44%), seguida de embolia cerebral (21%) e hemorragia intracraniana (12%)⁴. O *Harvard Cooperative Stroke Registry* também identificou infarto trombótico como a causa principal de AVC, com 36% atribuídos à estenose ou trombose de grandes vasos por aterosclerose⁵. Esta coorte foi a primeira a incluir lacuna como diagnóstico isolado, com incidência de 17%. Pela utilização de critérios mais modernos, 31% foram diagnosticados como embolia, 10% como hematoma intracraniano e 6% como hemorragia subaracnóide, mas ainda não continha uma categoria separada para infartos cujas causas permaneciam indeterminadas⁶.

Em 1968, um grupo francês relatou 28% de casos de infarto de causa indeterminada⁷. Esses estudos reforçaram a visão de que a embolia é forma comum de AVC. As exigências tradicionais de fibrilação atrial e doença cardíaca valvular para esse diagnóstico foram suplementadas por dados angiográficos, mostrando oclusão de ramos intracranianos em relação ao exame normal realizado antes do AVC. Mais recentemente, a incidência de estenose ou oclusão carotídea de alto grau, como causa de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), diminuiu ainda mais pelo uso de Doppler e Ressonância magnética (RM), aumentando a frequência relativa de embolia, especificamente cardíaca⁸.

Em muitas ocasiões, identificar a etiologia do AVCI torna-se uma tarefa difícil, principalmente no indivíduo jovem. Durante os últimos anos, tem havido um grande interesse na etiologia dos AVCI nestes grupos populacionais. O AVCI pode estar relacionado com diversos processos patogênicos, como as doenças cardiovasculares, os distúrbios da coagulação, as doenças de origem imunológica⁹, bem como ao uso de drogas ilícitas¹⁰.

Com a expansão das técnicas diagnósticas, a categoria de causa desconhecida, o chamado infarto criptogênico ou indeterminado foi melhor definido⁶. Ocorre que quando estudos convencionais de imagem cerebral não identificam infarto, mas o Doppler ou a angiografia não descarta estenose extra ou intracraniana, a avaliação cardíaca não mostra fonte nesse órgão, ou a procura por doenças sistêmicas não evidencia estados pró-trombóticos. O desfecho negativo da avaliação convencional não é incomum, e o AVC indeterminado pode contribuir com 30% ou mais dos casos^{6,7}.

Vários trabalhos sobre as possíveis causas de infarto cerebral em jovens têm sido descritos; a maioria deles inclui menos de 100 pacientes. Critérios para a inclusão como faixa etária têm diferido em alguns deles¹¹⁻¹³.

1.2 Aspectos epidemiológicos

O AVCI é classicamente considerado uma doença de idosos e, portanto, infreqüente em pessoas jovens. O AVC têm pico de incidência entre a 7ª e 8ª décadas de vida, quando se somam com as alterações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à idade^{14,15}.

O AVC é um problema de saúde pública mundial¹⁶. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde¹⁷, dentre as doenças cardiovasculares, o AVC e o infarto agudo do miocárdio (IAM) são as mais prevalentes. Na faixa etária de 30 a 69 anos, essas doenças foram responsáveis por 65% do total de óbitos, atingindo a população adulta em plena fase produtiva. Estas patologias são de grande importância epidemiológica, haja vista o seu caráter crônico e incapacitante, podendo deixar seqüelas para o resto da vida¹⁷.

Nos Estados Unidos, a doença cerebrovascular é a terceira causa de morte, somente superadas pelas doenças cardíacas e cancerígenas¹⁸. Há um grande impacto das doenças cerebrovasculares sobre a sociedade como um todo, tanto no

aspecto relativo às perdas econômicas quanto ao custo social gerado pela doença. O AVC é a principal determinante de incapacidade. A sociedade americana gasta por ano cerca de 43 bilhões de dólares em custos diretos (cuidados e tratamento) e indiretos (perda de produtividade) com os pacientes que foram acometidos de AVC¹⁹.

Dados do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) demonstram que 40% das aposentadorias precoces decorrem de uma evolução desfavorável do AVC. Na faixa etária de 30 a 60 anos, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 14% da totalidade de internações, sendo que, destas, 17,2% por AVC ou IAM, resultando em gastos da ordem de 25,7% do total¹⁷.

A incidência de AVC é elevada. Mundialmente, esta taxa varia, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), de, aproximadamente, 500.000 a 700.000 casos/ano, com uma taxa de mortalidade que chega a 200 casos em cada grupo de 100.000 habitantes¹⁷ (Quadro 1).

Quadro 1 - População e óbitos por todas as causas e por doenças cérebro vasculares no Mundo, nas Américas, nos Estados Unidos e no Brasil

| | Mundo+ | Américas++ | Estados Unidos# | Brasil* |
|--------------------------------------|---------------|-------------------|------------------------|----------------|
| População | 6.122.210.000 | 813.085.000 | 273.000.000 | 169.202.000 |
| Óbitos por todas as causas | 56.554.000 | 5.687.000 | 2.390.960 | 97.480 |
| Óbitos por doença cardiovascular | 16.585.000 | 1.942.000 | 958.775 | 261.172 |
| Óbitos por doença arterial coronária | 7.181.000 | 886.000 | 529.659 | 76.639 |
| Óbitos por doença cerebrovascular | 5.454.000 | 418.000 | 167.366 | 83.475 |

Fonte: Relatório Mundial da Saúde, 2002 (OMS); ++Estimativa para 1999, Relatório Mundial da Saúde – 2000, OMS; #Dados de 1999. Heart and Stroke Statistical Update 2002, AHA; +Dados de 1999. Sistema de Informações de Mortalidade, Funasa, Min. da Saúde, 2002

Nos Estados Unidos a incidência anual de AVC envolvendo todas as causas, em pessoas com menos de 55 anos, foi estimada em 113 por 100 mil habitantes⁹, enquanto para o AVCI foi de 73 por 100 mil pessoas. Outros estudos demonstram que 10% dos pacientes com AVC têm idade inferior a 55 anos¹⁸ e 4% quando se considera idade menor que 45 anos⁹.

No Brasil, são poucos os estudos que abordam os aspectos epidemiológicos das doenças cerebrovasculares, no que se refere à idade, tipo de AVC, suas causas e os fatores de riscos associados^{11,12}.

O estudo do AVC em pacientes jovens tem sido objeto de muitas pesquisas epidemiológicas, motivadas principalmente pelo considerável impacto individual e socioeconômico causado pela elevada taxa de morbimortalidade que pode ocorrer nesta população economicamente ativa^{11,12,20}.

A primeira dificuldade que se tem ao tratar este assunto é estabelecer o limite de idade para definir a pessoa como jovem. Na tentativa de estabelecer limites, encontra-se na literatura uma tendência em conceituar-se como limite inferior 15 anos e o limite superior 45 anos^{11-13,20}.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) se constitui como o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares, motivo pelo qual representa um agravamento de saúde pública, dos quais cerca de 60 a 80% dos casos podem ser tratados na rede básica. Em nosso meio, a HAS tem prevalência estimada em cerca de 20% da população adulta (maior ou igual a 20 anos) e forte relação com 80% dos casos de AVC¹⁷. Constitui, sem dúvida, o principal fator de risco para as doenças cerebrovasculares, cuja principal causa de morte, o AVC, tem como origem a hipertensão não-controlada.

O diabetes mellitus (DM) está associado com AVC, independentemente dos vários fatores de risco cardiovascular que usualmente acompanham esta doença (HAS, dislipidemia e obesidade). O DM acelera o processo aterosclerótico nas artérias de pequeno e grande calibres. Nos 12 anos de seguimento do *Honolulu Heart Program*, o risco relativo (RR) de AVC para diabéticos foi de 2,0 e no *Framingham Study* mais do que o dobro, para homens e mulheres²¹.

O fumo aumenta a incidência de AVC em torno de 40% para homens e 60% para mulheres. Dados do *Framingham Study* mostraram um RR de 1,5 a 2,9 ao de não fumantes²². O risco de AVC está relacionado com o número de cigarros fumados, independente da idade. Este risco diminui rapidamente e retorna ao nível de não fumantes aos cinco anos de suspensão do fumo²².

Ao contrário da doença coronariana, relações diretas entre risco de AVC e hipercolesterolemia, não estão ainda bem estabelecidas. Meta-análises dos ensaios de prevenção coronariana, inclusive para regressão de pequenos ateromas, indicam que a redução do colesterol diminui o risco global de AVC em torno de 30%, sem

reduzir a mortalidade do AVC^{23,24}. Ensaio clínico em indivíduos assintomáticos e com doença coronariana mostraram que a redução do LDL colesterol, com um pequeno aumento do HDL, preveniu progresso detectável de espessamento da parede da carótida e reduziu o desenvolvimento de lesões novas²⁵.

No Brasil, o AVC vem ocorrendo em idade precoce, com uma letalidade hospitalar, em um mês, em torno de 50%; dos sobreviventes, 50% ficam com algum grau de comprometimento¹⁷.

Considerando-se tal quadro, torna-se urgente implementar ações básicas de diagnóstico e controle destas condições, através dos seus clássicos fatores de risco, nos diferentes níveis de atendimento de saúde, especialmente no nível primário de atenção.

Baseado nestas observações, este estudo tem como objetivo determinar a frequência dos fatores de risco e as prováveis etiologias relacionadas ao AVCI, numa amostra populacional de indivíduos na faixa etária de 15 a 45 anos da cidade de Recife.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ◆ Determinar a frequência dos fatores de risco e as prováveis etiologias relacionadas com o AVCI numa amostra populacional de indivíduos na faixa etária de 15 a 45 anos, na cidade de Recife.

2.2 Objetivo específico

- ◆ Verificar a prevalência das possíveis causas de isquemia cerebral em dois subgrupos de pacientes adultos jovens: Grupo 1 (15 – 29 anos) e Grupo 2 (30 – 45 anos).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo série de casos, de pacientes com o diagnóstico de AVCI.

3.2 Local, período e população do estudo

A população do estudo foi constituída por 130 pacientes, com diagnóstico de AVCI, idades entre 15 e 45 anos, atendidos em três hospitais de nível terciário da cidade de Recife (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Hospital dos Servidores do Estado e Instituto de Neurologia e Neurocirurgia do Recife), no período de junho de 1992 a dezembro de 2002.

Os pacientes foram subdivididos em dois grupos de acordo com a idade em que ocorreu o AVCI. O grupo 1 foi constituído pelos pacientes com idade entre 15 e 29 anos e o grupo 2, pelos pacientes com idade entre 30 e 45 anos.

3.3 Definição de caso

O diagnóstico de AVCI foi estabelecido pela história súbita do aparecimento de um déficit neurológico, usualmente focal e a comprovação do insulto pela tomografia computadorizada (TCC) e/ou RM cerebral.

3.4 Procedimento da coleta de dados

Os dados foram coletados através de protocolo específico (Apêndice A), composto de:

- a) dados demográficos do paciente;
- b) anamnese e interrogatório sintomatológico;
- c) exame físico geral e neurológico e;
- d) resultados de exames complementares (hematológicos, bioquímicos, sorológicos e exames de imagem).

Os fatores de risco como: hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e hipercolesterolemia e as condições patológicas associadas ao AVCI também foram investigados.

Os dados individuais referentes às variáveis sexo, idade, presença de HAS, diabetes, tabagismo e hipercolesterolemia e outras condições associadas estão mostrados no Apêndice B.

3.5 Característica da amostra

Nos 130 pacientes com o diagnóstico de AVCI, a média de idade foi de 36 ± 8 anos (desvio padrão). Sessenta e dois (47,7%) pacientes eram do sexo masculino (38 ± 7 anos) e 68 (52,3%) eram do feminino (36 ± 8 anos).

Vinte e dois pacientes (26,9%) tinham idade entre 15 e 29 anos (grupo 1) e 108 (83,1%) pacientes tinham entre 30 e 45 anos de idade (grupo 2).

Setenta e oito por cento dos pacientes do gênero feminino e 88,7% do masculino encontravam-se na faixa etária de 30 a 45 anos, respectivamente.

3.6 Avaliação laboratorial

Todos os pacientes realizaram hemograma completo, dosagens de creatinina, glicemia de jejum, uréia, ionograma, colesterol total e frações, coagulograma completo e sorologia para sífilis (VDRL).

Considerou-se o valor máximo ideal de 200mg/dl para o nível sérico de colesterol total, de acordo com o Consenso Brasileiro de Cardiologia²⁶. Para o nível sérico da glicemia, foi considerado o valor máximo de 126 mg/dl, segundo a *American Diabetes Association*²⁷.

Em casos selecionados foram requisitados teste de falcização das hemácias, sorologia para doença de Chagas (reação de imunofluorescência), FTA-ABS, anti-HIV e exames para identificação de possível doença auto-imune (FAN, anti-DNA, anti-SM, fator reumatóide, tempo de tromboplastina parcial ativado -TTPA, anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, HBsAg, ANCA, entre outros). Testes específicos para a detecção de deficiência de anticoagulação natural, que incluem as medidas de proteína C, proteína S e antitrombina III, foram solicitados para os pacientes sem uma causa mórbida fortemente associada ao evento isquêmico e

quando existia uma história pessoal ou familiar de doença protrombótica.

3.7 Avaliação neurológica

- a) todos os pacientes foram avaliados por um neurologista;
- b) ecodoppler de artérias carótidas e vertebrais foram solicitados nos pacientes com sopro carotídeo, ataque isquêmico transitório de repetição ou doença coronariana e;
- c) angiografia cerebral e dos vasos cervicais foi indicada nos casos sem causa cardioembólica.

3.8 Avaliação cardiológica

O eletrocardiograma (ECG), de 12 derivações, e a radiografia de tórax foram realizados em todos os pacientes.

O ecocardiograma transtorácico (ETT) foi solicitado nos pacientes que apresentaram alterações eletrocardiográficas de sobrecarga de câmaras, arritmias e sinais de isquemia miocárdica, como também nos pacientes com suspeita de doença valvular e endocardite infecciosa.

O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi realizado em alguns casos para confirmação de achados sugestivos de cardioembolismo pelo ETT ou em casos de ETT normal com forte evidência clínica de cardioembolismo.

Foram considerados os valores máximos normais de 140 mmHg para a pressão arterial sistólica e de 90 mmHg para a pressão arterial diastólica²¹.

Provável AVC aterotrombótico foi considerado em todo paciente que apresentava mais do que dois dos seguintes fatores de risco: HAS, DM, hipercolesterolemia e tabagismo. Apesar de que indivíduos com apenas um dos quatro fatores de risco, possivelmente o AVCI poderia estar vinculado primariamente à doença aterosclerótica¹².

O AVC cardioembólico foi considerado nos pacientes com: fibrilação ou flutter atrial, miocardiopatia com área de hipocinesia regional em ventrículo esquerdo, presença de trombo intracavitário em câmaras esquerdas, prótese valvar e endocardite infecciosa.

Na ausência de critérios para definição de um possível diagnóstico, considerou-se o AVC como sem causa associada evidente.

Infarto migranoso foi definido segundo critérios da *International Headache Society (IHS)*²⁹.

3.9 Análise estatística

As distribuições dos casos de AVCI, segundo sexo e grupo etário (15-29 e 30-45 anos), foram comparados utilizando o teste exato de Fisher. Os testes de hipótese foram considerados significantes quando o valor p obtido foi inferior a 5%. A análise foi realizada utilizando-se o programa EPI-INFO 6.04d.

3.10 Considerações éticas

As informações médicas contidas nos prontuários dos pacientes foram disponibilizadas pelo Serviço Médico Estatístico (SAME) destas instituições com autorização dos diretores das mesmas.

4 RESULTADOS

Neste estudo, houve uma maior proporção de pacientes na faixa etária compreendida entre 30 e 45 anos (83,1%), quando comparados com o grupo de pacientes de 15 a 29 anos de idade ($p < 0,001$). Não houve diferença estatística significativa em relação ao sexo (tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das frequências de sexo e idade no grupo estudado com AVCI

| Faixa etária | Sexo | | | | | |
|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|------------|--------------|
| | Feminino | | Masculino | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| 15-29 | 15 | 22,0 | 7 | 11,3 | 22 | 16,9 |
| 30-45 | 53 | 78,0 | 55 | 88,7 | 108 | 83,1 |
| Total | 68 | 100,0 | 62 | 100,0 | 130 | 100,0 |

Fonte: o autor

A freqüência encontrada dos fatores de risco considerados para doença ateromatosa relacionada com o AVCI foi: hipertensão arterial (55,4%), tabagismo (49,2%), hipercolesterolemia (28,5%) e diabetes mellitus (7,7%) (tabela 2).

Tabela 2 - Freqüência dos fatores de risco para doença ateromatosa relacionada com o AVCI nos 130 pacientes

| Fatores de risco | n | % |
|----------------------|----|------|
| Hipertensão arterial | 72 | 55,4 |
| Diabetes mellitus | 10 | 7,7 |
| Tabagismo | 64 | 49,2 |
| Hipercolesterolemia | 37 | 28,5 |

Fonte: o autor

A tabela 3 mostra as freqüências dos fatores de risco de acordo com a faixa etária e os resultados do valor de p . Com exceção do diabetes mellitus, os demais fatores de risco foram significativamente mais prevalentes no grupo 2 em comparação com o grupo 1.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes de acordo com a idade e fatores de risco

| Fatores de risco | Idade (anos) | | | | Valor <i>p</i> |
|----------------------|----------------|------|-----------------|------|----------------|
| | Grupo 1 (n=22) | | Grupo 2 (n=108) | | |
| | 15-29 | | 30-45 | | |
| | n | % | n | % | |
| Hipertensão arterial | 5 | 22,7 | 67 | 62,0 | <0,001 |
| Diabetes mellitus | 1 | 4,5 | 9 | 8,3 | 1,000 |
| Tabagismo | 1 | 4,5 | 63 | 58,3 | <0,001 |
| Hipercolesterolemia | 0 | 0,0 | 37 | 34,3 | <0,001 |

Fonte: o autor

Na tabela 4, evidencia-se uma provável associação causal com o AVCI em 96 casos (73,9%), sendo o grupo constituído pelas doenças aterotrombóticas (30,0%) a principal condição relacionada com o AVCI. As doenças cardíacas foram a segunda maior causa (23,8%), seguidas pelas doenças auto-imunes (8,5%) e hematológicas (3,1%). As causas caracterizadas como indeterminadas foram estimadas em 26,1% dos casos.

Tabela 4 - Distribuição das prováveis causas de isquemia cerebral nos 130 pacientes

| Causas | n | % |
|---|------------|--------------|
| Doenças aterotrombóticas | 39 | 30,0 |
| Doenças cardíacas | 31 | 23,8 |
| Doenças auto-imunes e vasculites | 11 | 8,5 |
| Doenças hematológicas | 4 | 3,1 |
| Outras condições menos comuns* | 11 | 8,5 |
| Causas indeterminadas | 34 | 26,1 |
| Total | 130 | 100,0 |

*Neurocisticercose, neurosífilis, adenocarcinoma de pulmão com metástase cerebral, dissecação espontânea de artéria carótida, contraceptivo oral, infarto migranoso e pós-parto

Fonte: o autor

A tabela 5 mostra a distribuição dos pacientes por idade, possíveis associações de doenças relacionadas com o AVCI e o valor de *p* de cada associação. Doença de origem aterotrombótica foi a única que apresentou uma prevalência significativamente maior no grupo 2 em comparação ao grupo 1.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes de acordo com as prováveis causas relacionadas com isquemia cerebral e faixa etária

| Causas | Idade (anos) | | | | valor de <i>p</i> |
|--------------------------------|-------------------------|------|--------------------------|------|-------------------|
| | Grupo 1 (n=22) 15-29 | | Grupo 2 (n=108) 30-45 | | |
| | n | % | n | % | |
| Doença Aterotrombótica | 1 | 4,5 | 38 | 35,2 | 0,004 |
| Cardíacas | 4 | 18,2 | 27 | 25,0 | 0,592 |
| Auto-imunes | 3 | 13,6 | 8 | 7,4 | 0,396 |
| Hematológicas | 2 | 9,1 | 2 | 1,8 | 0,136 |
| Outras condições menos comuns* | 3 | 13,6 | 8 | 7,4 | 0,396 |
| Indeterminada | 9 | 40,9 | 25 | 23,2 | 0,110 |

*Neurocisticercose, neurosífilis, adenocarcinoma de pulmão com metástase cerebral, dissecação espontânea de artéria carótida, contraceptivo oral, infarto migranoso e pós-parto

Fonte: o autor

Doenças cardíacas foram detectadas em 31 (23,8%) pacientes, sendo a cardiomiopatia hipertensiva (38,7%) e a valvulopatia mitral (29,0%) as mais freqüentemente encontradas, seguidas pela cardiomiopatia chagásica (16,2%), prolapso de valva mitral (PVM), como única anormalidade, estava presente em dois (6,5%) pacientes e comunicação inter-atrial (CIA), cardiopatia isquêmica e endocardite infecciosa em 3,2% dos casos (tabela 6).

Tabela 6 - Freqüência das doenças cardíacas relacionadas com isquemia cerebral nos 31 pacientes

| Doenças cardíacas | n | % |
|---|----|------|
| Cardiomiopatia hipertensiva | 12 | 38,7 |
| Valvulopatia mitral | 9 | 29,0 |
| Cardiomiopatia chagásica | 5 | 16,2 |
| Prolapso de valva mitral "isolado" | 2 | 6,5 |
| Comunicação interatrial | 1 | 3,2 |
| Endocardite infecciosa | 1 | 3,2 |
| Cardiopatia isquêmica | 1 | 3,2 |

Fonte: o autor

Nos portadores de cardiomiopatia chagásica, dois pacientes apresentavam ao ETT, segmentos acinéticos (aneurisma apical) e dois tinham cardiomiopatia dilatada grave.

Fibrilação atrial foi evidenciado em oito pacientes, sendo três em portadores de miocardiopatia chagásica, quatro associadas com valvulopatia mitral e apenas um caso de FA em um paciente com miocardiopatia hipertensiva.

Lesões cardíacas potencialmente emboligênicas foram ecocardiograficamente demonstradas em 19 pacientes (14,6%). As prováveis fontes de embolia estão descritas na tabela 7.

Tabela 7 - Frequência das lesões potencialmente emboligênicas em 19 pacientes com doença cardíaca

| Doenças cardíacas potencialmente emboligênicas | n | % |
|--|----------|----------|
| Valvulopatia mitral de provável etiologia reumática | 9 | 47,5 |
| Cardiomiopatia | 5 | 26,3 |
| Prótese valvar | 1 | 5,3 |
| Reparo cirúrgico de comunicação interatrial | 1 | 5,3 |
| Endocardite infecciosa | 1 | 5,3 |
| Prolapso de valva mitral “isolado” | 2 | 10,3 |

Fonte: o autor

Prolapso de valva mitral foi diagnosticado pelo ETT em 11 pacientes, sendo nove (81%) em mulheres. Esta anormalidade valvular deve ser considerada como causa potencial de AVCI apenas quando outras possíveis causas tiverem sido afastadas. No presente estudo, PVM estava associado com: síndrome do anticorpo antifosfolípide (n=1), contraceptivo oral (n=2), lúpus eritematoso sistêmico (n=2), pós-parto (n=1), endocardite infecciosa (n=1) e duas pacientes apresentavam PVM sem nenhum fator de risco ou outra etiologia relacionada com o AVCI.

Doenças auto-imunes e vasculites estavam presentes em 11 pacientes (8,5%) dos quais 10 eram mulheres. Foram identificadas quatro enfermidades, distribuídas em: o lúpus eritematoso sistêmico (LES) em sete pacientes, a síndrome do anticorpo

antifosfolípide primária (SAF) em dois pacientes e a síndrome de Sjögren e a poliarterite nodosa (PAN), cada uma dessas ocorrendo em um paciente (tabela 8).

Tabela 8 - Frequência das doenças auto-imunes e vasculites nos pacientes com isquemia cerebral

| Doenças auto-imunes | n | % |
|--|----------|----------|
| Lúpus eritematoso sistêmico | 7 | 63,6 |
| Síndrome do anticorpo antifosfolípide | 2 | 18,2 |
| Síndrome de Sjögren | 1 | 9,1 |
| Poliarterite nodosa | 1 | 9,1 |

Fonte: o autor

Doenças hematológicas foram encontradas em quatro casos, sendo anemia falciforme em dois pacientes; deficiência de proteína S e leucemia linfóide aguda, cada uma em um paciente.

Outras possíveis associações de infarto cerebral foram encontradas: neurocisticercose; estava associada com dois casos; neurosífilis esteve associado com um paciente do gênero masculino, adenocarcinoma de pulmão com metástase cerebral encontrada em uma paciente com estado pró-trombótico e dissecção espontânea da artéria carótida em um paciente.

No presente estudo, oito (11,8%) pacientes faziam uso de contraceptivo oral até o surgimento do AVCI. Em uma paciente que não apresentava doenças de risco relacionadas, o uso de contraceptivo oral foi o único fator de risco. Nas outras sete pacientes, o uso de contraceptivo oral estava associado com PVM (n=2), hipertensão (n=3), diabetes (n=1), migrânea (n=1) e síndrome do anticorpo antifosfolípide (n=1).

Em nove pacientes (oito mulheres), havia história de migrânea, no entanto, foi atribuído um provável infarto migranoso em apenas duas pacientes, de acordo com os critérios da IHS. As outras condições associadas com migrânea foram: doença aterotrombótica (n=5), contraceptivo oral (n=1) e PVM (n=1).

Dois mulheres apresentaram AVCI no período pós-parto imediato. Na primeira, estava associado com PVM e HAS e, na segunda, com miocardiopatia hipertensiva, tabagismo e hipercolesterolemia.

A etiologia do AVCI foi indeterminada em 34 pacientes (26,1%). Deve ser enfatizado que em 18 (13,8%) destes pacientes, foi encontrado apenas um fator de risco para doença aterotrombótica.

5 DISCUSSÃO

A população analisada neste estudo foi composta por pacientes atendidos em três hospitais de nível terciário, com serviço especializado para acompanhamento e investigação etiológica de doenças cerebrovasculares.

Alguns estudos demonstraram predomínio do sexo masculino¹⁵ ou feminino³⁰, enquanto que neste estudo não houve uma diferença significativa entre os sexos. Quanto à faixa etária, alguns estudos clínicos¹⁰ demonstraram maior concentração de pacientes entre 21 e 30 anos, fato este não encontrado nesse estudo, em que predominou o grupo com faixa etária entre 30 e 45 anos.

Estudos conduzidos em hospitais de nível terciário podem sofrer bias de recrutamento³¹: estes podem recrutar os casos mais complicados, isto é, eles podem reunir pacientes com etiologias que necessitem de investigações mais específicas que muitas vezes não estão disponíveis em outros centros.

O AVCI pode, também, ocorrer em pacientes hospitalizados por outros problemas clínicos. Nesta casuística, foram observados alguns casos em que o AVCI foi à forma de apresentação clínica secundária. Por exemplo, embolia cerebral em paciente hospitalizado devido à endocardite infecciosa, ou como uma complicação do lúpus eritematoso sistêmico.

Novas tecnologias, como o ecocardiograma transesofágico (ETE), não estavam disponíveis durante a avaliação na maioria dos pacientes deste estudo. Este método de diagnóstico é mais sensível que o ETT, e a sua utilização talvez pudesse ter aumentado o número de AVCI decorrente de lesões cardíacas³². Como também, na fase inicial deste estudo, pode-se não ter sido reconhecido algumas das causas de AVCI mais recentemente descritas, tais como a síndrome do anticorpo antifosfolípide. Ainda assim, mesmo entre os casos mais recentes, este diagnóstico é infrequente.

Neste estudo, foram incluídos apenas pacientes com AVCI. Muitos outros estudos também incluíram pacientes com AVC hemorrágico¹⁵ e ataque isquêmico transitório (AIT)³⁰. Foram excluídos pacientes com AIT, porque alguns sintomas considerados fugazes não são freqüentemente decorrentes de doença vascular cerebral. Por exemplo, sintomas neurológicos transitórios de migrânea, convulsões ou esclerose múltipla podem ser confundidos com um AIT. A diferença entre o AIT e o AVC é que os sintomas no AIT são reversíveis num período de 24 horas.

Os fatores de risco relacionados com o AVCI foram frequentes nos pacientes do presente estudo, inclusive naqueles de etiologia indeterminada. Dos 34 pacientes sem etiologia definida, 15 estavam livres de qualquer fator de risco. Devido à idade relativamente jovem dos pacientes, a frequência de doença coronariana, insuficiência cardíaca e AVC prévio ou AIT foram baixas.

Pode-se abordar e discutir diversos fatores de risco para o AVCI, mas com o sentido de evitar uma demasiada extensão desta discussão, foram referidas: a HAS, a hipercolesterolemia, o tabagismo e o diabetes mellitus.

Em primeiro lugar no pódio dos fatores de risco das doenças cerebrovasculares (DCV), encontra-se a hipertensão arterial. No Brasil, a HAS é o fator de risco mais importante para DCV, cuja estimativa de prevalência está em torno de 11% a 20% acima dos 20 anos e 35% acima dos 50 anos. Em torno de 85% dos pacientes com AVC são hipertensos³⁹.

No presente estudo, a frequência de HAS encontrada nos 130 pacientes com AVCI foi de 55,8%. Com relação à faixa etária, 62% pertenciam ao grupo 2.

Globalmente, a HAS multiplica por três a cinco vezes os riscos de um acidente aterotrombótico, em ambos os sexos e em todas as faixas etárias³⁴. Se não forem tratados, cerca de 33% dos hipertensos morrerão de AVC³⁵. O risco aumenta cerca de 40% por cada variação de 5 a 10 mmHg da pressão arterial diastólica, mesmo em indivíduos normotensos, quer nos estudos epidemiológicos, quer nos ensaios de tratamento da HAS³⁶.

Diversas meta-análises verificaram que, para uma redução média da pressão diastólica de 5-6 mmHg e da pressão sistólica de 10-12 mmHg, o tratamento anti-hipertensivo diminuiu a incidência de AVC em 39 a 42%³⁷.

Similarmente, o papel do diabetes mellitus no desenvolvimento do AVC tem sido bem documentado na população geral, em particular nos idosos. Vários estudos têm apenas descrito uma taxa de prevalência de diabetes como uma possível causa ou fator de risco³⁸⁻³⁹. No presente estudo, dez (7,7%) pacientes eram diabéticos.

O diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cerebrovascular, especialmente infarto cerebral aterotromboembólico. Os mecanismos etiopatogênicos de AVC e AIT nos diabéticos se devem a alterações da hemodinâmica cerebral, à hiperglicemia e a outros fatores de risco associados⁴⁰. O diabetes constitui risco para AVCI por mecanismos aterogênicos diretos e por interagir com outros fatores de risco, como hipertensão e hiperlipidemia⁴¹.

Vários estudos de coorte identificaram hipertensão, doença cardíaca e sintomas e sinais de AVC mais frequentemente em diabéticos. O DM é considerado o segundo fator de risco mais importante para o AVC, após a hipertensão arterial, havendo potencialização de risco pela combinação de diabetes, hipertensão e dislipidemia⁴¹.

A mortalidade em relação à população geral é quatro vezes maior para homens e cinco para mulheres, com risco atribuível na população de 18% para homens e 22% para mulheres. Em um estudo sueco, em torno de 50 AVCs por 100 mil pessoas/ano, foram diretamente atribuídos ao diabetes⁴².

Em vista da alta prevalência de diabetes não diagnosticada entre pacientes com AVCI recomenda-se o rastreamento para DM em todos os indivíduos com AVCI desta faixa etária⁴³.

Outro fator de risco investigado foi o tabagismo. Dos 130 pacientes desta casuística, 64 (49,2%) eram fumantes. O fumo é considerado um importante fator de risco no desenvolvimento de DCV. O hábito de fumar é bastante freqüente na sociedade brasileira. Dados do Ministério da Saúde apontam que mais da metade dos homens e cerca de 33% das mulheres adultas fumam cigarro. Os pobres e aqueles com menores níveis de educação fumam mais que os de classes socioeconômica e de nível educacional mais elevados¹⁷.

Muitos estudos epidemiológicos têm estabelecido que o fumo é um fator de risco importante para AVC, sendo sinérgico à hipertensão, ao diabetes, à idade, à hipercolesterolemia e à doença cardiovascular preexistente⁴⁴.

O estudo *Framingham* foi um dos primeiros a demonstrar a associação entre fumo e tipo de AVC, número de cigarros fumados e o efeito de parar de fumar⁴⁵. Fumantes de mais que 40 cigarros/dia apresentaram risco relativo 2 vezes maior que fumantes de menos que 10 cigarros/dia. Parar de fumar reduz o risco de forma já significativa após 2 anos, atingindo o patamar de não-fumante em 5 anos. O fumo contribui independentemente para a incidência de AVC com maior risco para hemorragia subaracnóide, seguido por infarto cerebral⁴⁵. Os fumantes pesados mostram risco relativo de AVC 2 a 4 vezes maior que não fumantes⁴⁶.

A coexistência de fumo e hipertensão potencializa o risco de doença cerebrovascular. A redução do risco de AVC pelo tratamento farmacológico da hipertensão é muito maior em hipertensos leves não-fumantes que em fumantes com hipertensão leve, destacando a importância do fumo⁴⁶.

Todo fumante reduzirá o risco de AVC isquêmico ao parar de fumar, independente do tipo de exposição prévia⁴⁷.

O verdadeiro papel das dislipidemias nos AVC é um dos mais controversos⁴⁸. Habitualmente, considera-se que têm apenas um efeito mínimo no AVC em geral, e no AVC aterotrombótico, em particular. Efetivamente, as dislipidemias são um marcador de risco muito mais consistente para o AVCI.

Uma meta-análise recente, em que não é feita a distinção entre AVC isquêmico e hemorrágico, não encontrou nenhuma relação entre a DCV e a colesterolemia^{48,49}. Porém, a classificação dos AVC isquêmicos em aterotrombóticos e lacunares e a exclusão dos AVC cardioembólicos permitiu identificar novas diferenças nos fatores de risco³¹.

No estudo MRFIT, a hipercolesterolemia associou-se diretamente com a mortalidade por AVCI e inversamente com a mortalidade por AVC hemorrágico, mas esta última só para valores de colesterol total inferiores a 160 mg/dl, e só em doentes hipertensos⁵⁰.

Migrânea, outro fator de controvérsia na literatura, parece ter seu lugar como fator de risco, mas poucos casos de AVC podem ser atribuídos definitivamente a ela, variando entre 1,2 e 25%⁹. Em estudo de Kristensen et al.⁹ 35% pacientes tinham migrânea, e apenas um caso foi atribuído a infarto migranoso. No presente estudo, dois pacientes apresentaram quadro clínico sugestivo de infarto migranoso, segundo os critérios da IHS⁵¹.

Anticoncepcionais orais (ACO) são conhecidos como um fator de risco independente de AVC, particularmente em pacientes que fumam, que sejam hipertensos ou tenham mais de 35 anos⁵². O risco é menor em mulheres que usam ACO com baixas doses de estrógeno (<50 mcg)³⁹. Carolei et al.³⁰ foram mais taxativos ao afirmar em que 8,1% de sua série tiveram AVC, devido ao uso de ACO, embora estudos discordantes como o de Schwartz et al.⁵³ negam a associação de ACO com baixas doses hormonais. No presente estudo, 8 pacientes (11,7%) tiveram eventos isquêmicos sob uso de anticoncepcionais orais, mas devido à concomitância de outros fatores de risco para aterotrombose ou embolismo, em sete pacientes, não foi considerado relação causal. Somente em uma paciente, ACO pode ter sido o possível fator etiológico do AVCI. Portanto, contraceptivo oral deve ser um diagnóstico de exclusão.

O critério para doença aterosclerótica tem variado consideravelmente em estudos prévios, e vários estudos incluíram casos definidos apenas pela coexistência de fatores de risco para aterosclerose, que pode explicar porque a aterosclerose tem sido considerada a causa de AVCI em 5% a 50% de pacientes com idade inferior a 50 anos⁵⁴. No presente estudo foi detectado 30,0% de pacientes com um AVCI de provável etiologia aterosclerótica. Na grande maioria dos casos, a associação predominante foi hipertensão e tabagismo.

Considerou-se etiologia cardioembólica em 23,8% dos pacientes estudados neste trabalho. Em outros, contudo, foram encontrados 21%, conforme You et al.⁵⁵, e 23%, relatados por Adams et al.⁵⁴.

No grupo de AVCI cardioembólico, o subgrupo de valvulopatia mitral de provável etiologia reumática foi o mais freqüente. Na série de Adams et al.⁵⁴, este subgrupo foi também o mais numeroso, conjuntamente com o grupo de próteses valvares. Em contraste, entre os casos de Bogousslavsky & Pierre⁵⁶, próteses valvares sintéticas foram menos importante que PVM e forame oval patente.

Num estudo alemão, que envolveu 1564 pacientes com AVCI ou AIT⁵⁷, 17% dos casos foram atribuídos a causas cardiogênicas. Pacientes investigados pelo ETE, comparados àqueles sem esta investigação, tiveram freqüências mais elevadas de trombos cardíacos (11% vs 2,4%), prolapso de valva mitral (22% vs 0,6%) e forame oval patente (7,4% vs 0%), ainda assim, os autores concluíram que a investigação não contribuiu apreciavelmente em determinar a causa do AVCI⁵⁷.

No estudo de Kristensen et al.⁹, a etiologia cardioembólica foi detectada em 33% dos pacientes. A anormalidade mais freqüente foi *shunt* cardíaco da direita para esquerda consistente com forame oval patente, diagnosticado pelo ETE. Aneurisma septal atrial foi detectado em 9% dos pacientes.

Fibrilação atrial não reumática é a etiologia mais freqüente de AVCI embólico quando se considera AVC para todas as idades⁵⁸, um fato que não é observado nos pacientes mais jovens, onde existe uma predominância de doença cardíaca reumática com ou sem fibrilação atrial (FA), forame oval patente e PVM^{54,56}.

Nesta série, FA foi encontrada em oito pacientes. Cardiomiopatia chagásica foi diagnosticada em cinco pacientes. Em diversas séries de casos publicadas na literatura, este tipo de doença cardíaca foi citado apenas como uma fonte potencial de embolia^{54,56,58}.

Fenômenos tromboembólicos são freqüentes na cardiomiopatia chagásica crônica⁵⁹. Oliveira et al.⁶⁰ relataram uma grande incidência de trombos intramurais em pacientes chagásicos com aneurisma apical. Esta observação é importante porque pode explicar o AVCI em pacientes na ausência de formas graves de cardiomiopatia dilatada. No presente estudo, dois pacientes tiveram aneurisma apical e, um outro, miocardiopatia dilatada grave.

O prolapso de valva mitral (PVM) é uma anormalidade comum que pode ser encontrada em cerca de 5% dos adultos jovens⁶¹. Desde o advento da ecocardiografia bidimensional, PVM tem sido relativamente fácil de ser diagnosticado. Em 1976, Barnett et al.⁶² relataram os casos de 12 pacientes com AVCI cujos eventos foram atribuídos ao PVM. Em 1980, o mesmo grupo identificou PVM em 40% dos pacientes com idade inferior a 45 anos, com o diagnóstico de infarto cerebral. Desde então, vários relatos têm sugerido uma correlação entre PVM e infarto cerebral⁶².

Nesta casuística, PVM foi diagnosticado ecocardiograficamente em 11 (8,5%) pacientes. Nove desses pacientes tinham outros fatores de risco ou outras etiologias potenciais para o AVCI. Na série de Adams et al.⁵⁴, PVM parece ser uma causa infrequente de AVCI, devendo ser, portanto, um diagnóstico de exclusão. A detecção de PVM não deve impedir uma pesquisa de outras possíveis etiologias do AVCI.

O AVCI é a apresentação neurológica mais freqüentemente relacionada com os anticorpos antifosfolípidos. É mais habitual na síndrome do anticorpo antifosfolípide primária do que nas formas secundárias e alcança uma prevalência aproximada de 25%. A importância dos anticorpos antifosfolípidos, em pacientes jovens com AVCI, foi demonstrada no estudo de Brey et al.⁶³, que observaram AVCI em 46% dos casos em pacientes menores de 50 anos que apresentavam estes anticorpos positivos em comparação com 8% dos controles, por idade, afetados por outras doenças neurológicas. A diferença principal entre os pacientes com ictus e anticorpos antifosfolípidos positivos e o restante são a ausência nos primeiros dos clássicos fatores de risco para AVCI, aterosclerose e o maior índice de recorrência. A freqüente coexistência de lesões valvulares cardíacas (fundamentalmente mitrais) sugere, na maioria dos casos, uma origem cardioembólica. Em outros casos, o mecanismo patogênico mais provável parece ser a trombose *in situ* nos vasos carotídeos. No presente estudo, dois pacientes do sexo feminino apresentavam síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF). Nas duas pacientes, a doença se

manifestou através de um AVCI de provável etiologia embólica, associado com degeneração mixomatosa da valva mitral.

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren são doenças auto-imunes de patogênese não esclarecida. No LES, a manifestação neurológica é mais comum, ocorrendo em 20-75%⁶⁴. Achados neuropatológicos sugerem que as lesões são primariamente vasculares com degeneração fibrinóide do colágeno em pequenas artérias e arteríolas, ocasionando oclusão e isquemia. Com a progressão do processo oclusivo, desenvolvem-se microinfartos, ocasionalmente associados com hemorragia e edema. Estes são aspectos que podem não serem demonstrados pela TCC, e são geralmente reversíveis com o tratamento adequado. Entretanto, vasculite do SNC raramente ocorre na síndrome de Sjögren. Quando tal acontece, há similaridade clínico-patológica com a angeíte associada à poliarterite nodosa⁶⁵.

No presente estudo, foram encontrados sete pacientes com LES e um com síndrome de Sjögren. Vale ressaltar que o diagnóstico da doença do tecido conjuntivo já havia sido estabelecido previamente ao insulto cerebral. Nestes pacientes, o diagnóstico de AVCI foi baseado na clínica e nos achados de TCC e/ou RNM.

A ressonância cerebral é útil na avaliação de pacientes com evidências clínicas de LES e doença de Sjögren com envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Em muitos doentes, a RNM é anormal, como relatado na literatura⁶⁶. Na maioria dos nossos pacientes com doença do tecido conjuntivo, a RNM evidenciou lesões corticais e subcorticais sugestivas de vasculite de pequenos vasos. Estas alterações, embora não sejam específicas, indicam o envolvimento cerebral decorrente de isquemia secundária à vasculite, e quando associadas com os achados clínicos, sugerem fortemente uma doença do tecido conjuntivo.

Manifestações clínicas sugestivas de envolvimento do SNC nas vasculites sistêmicas, especialmente a poliarterite nodosa, são menos comuns que o envolvimento do sistema nervoso periférico, porém, as duas podem aparecer conjuntamente. Características sugestivas do envolvimento do SNC são convulsões e hemiparesia⁶⁷.

No presente estudo, em um paciente com poliarterite nodosa, as manifestações neurológicas periféricas foram a forma de apresentação inicial da doença. A mononeuropatia múltipla foi confirmada pelo estudo

eletroneuromiográfico, e a biópsia do nervo sural mostrou evidências inequívocas de vasculite.

Na população do presente estudo, deficiência hereditária de anticoagulantes naturais (proteína S, proteína C e antitrombina III) foi encontrada em um paciente (deficiência de proteína S), achados concordantes com os resultados de Adams et al.⁶⁸, porém, contrastando com outros estudos de série de casos^{69,70}. A avaliação dessas proteínas deve ser realizada depois que investigações iniciais forem negativas.

Aproximadamente, 5 a 17% dos pacientes com anemia falciforme desenvolvem AVC. Infarto cerebral tem sido documentado em todas as idades, da infância à fase adulta. AVC é a segunda causa de morte nos portadores de anemia falciforme, sendo superada apenas pela sepse⁷¹. Em um estudo de Plat et al.⁷², AVCI foi relatado como a segunda causa de morte nos adultos com anemia falciforme.

A etiologia do AVCI na anemia falciforme não está bem definida. O infarto cerebral pode resultar da oclusão de pequenos ou grandes vasos. O uso da angiografia tem demonstrado lesões oclusivas nas artérias intracerebrais. As lesões não são relacionadas à aterosclerose e, portanto, tratamento típico com anticoagulantes não tem sido utilizado⁷². Nesta série de casos, dois pacientes tinham anemia falciforme. Uma paciente não apresentava nenhum fator de risco associado, o que leva pensar na possível relação causal.

A associação entre cisticercose cerebral e AVC tem sido objeto de discussão na literatura mundial. A frequência de infarto cerebral relacionada a esta parasitose não é bem conhecida, variando entre 2 e 12%, de acordo com os estudos publicados até este momento⁷³. De acordo com séries publicadas, nas quais a associação de neurocisticercose e infarto cerebral foi confirmada, cerca de 3% dos pacientes com neurocisticercose desenvolvem doença cerebrovascular isquêmica, e cerca de 2,5% dos pacientes com infarto cerebral têm neurocisticercose⁷⁴. Barinagarmenteira & Del Brutto⁷⁵ relatam que numa série de 1000 casos de AVC, bem documentados, apenas 20 estavam comprovadamente associados à neurocisticercose⁷⁵. Obviamente, a proporção de pacientes com doença vascular cerebral, devida à neurocisticercose, deve variar conforme a prevalência desta parasitose na população à qual pertencem.

No presente estudo, dois pacientes com neurocisticercose desenvolveram áreas de infarto cerebral, evidenciados na tomografia cerebral. O estudo angiográfico normal, nos dois casos, leva a deduzir o comprometimento de vasos menores e corticais. Nenhum dos pacientes, aqui apresentados, estava em vigência de tratamento anti-parasitário por ocasião do infarto cerebral, o que descarta a possibilidade de processo inflamatório arterial desencadeado pela droga, cuja ação parasiticida responsável pela destruição dos cistos poderia aumentar a reação inflamatória local. Os pacientes referidos só possuíam um fator de risco para doença cerebrovascular. Também foram descartadas outras causas de arterite do sistema nervoso central que pudessem ocasionar os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos relatados. Desta forma, parece evidente a relação causal entre a neurocisticercose diagnosticada e os infartos cerebrais desenvolvidos por estes pacientes.

Aproximadamente, 7% dos pacientes não tratados com sífilis primária desenvolvem neurosífilis sintomática⁷⁶, uma conseqüência da inflamação crônica das meninges, causada pela invasão do treponema no sistema nervoso central. Sífilis cerebrovascular, um resultado da endarterite arterial cerebral difusa, pode apresentar-se com déficit focal resultante da oclusão de vasos específicos. A síndrome difere do AVC tromboembólico, devido à presença usual de encefalopatia, sintomas multifocais e uma evolução mais subaguda.

Embora uma causa rara de AVC, a neurosífilis deve ser considerada em pacientes com déficit neurológico focal inexplicado ou outras apresentações atípicas em um adulto relativamente jovem.

Nesta série, apenas um paciente do sexo masculino com AVCI teve o diagnóstico de neurosífilis, baseado nos achados clínicos e laboratoriais (VDRL e FTA-ABS positivo no líquido cefalorraquiano).

Numa série de seis casos de complicações cerebrovasculares na gravidez e puerpério, Fukujima et al.⁷⁷ descreveram três casos de AVC isquêmico, um caso de AVC hemorrágico e dois casos de trombose venosa. Hart et al.¹⁰ relataram cinco casos de AVCI ocorridos em 2 semanas pós-parto, e sugeriram, como possíveis mecanismos de oclusão arterial, o vasoespasma, alteração da coagulação ou o embolismo. Ainda assim, quadros infecciosos, síndromes de hiperviscosidade (anemia falciforme, leucemia e policitemia vera), neoplasia oculta, malformação arteriovenosa e anticoagulante lúpico devem ser investigados nesses pacientes⁷⁷.

Kittner et al.⁷⁸, em 1996, demonstraram a importância da valorização da hipertensão durante o período gestacional como fator de risco para AVC. Na presente série, foram observados dois casos de AVC isquêmico ocorridos no período puerperal.

Dissecção espontânea da artéria carótida interna não é incomum. Várias séries destes casos foram relatadas por Ojemann et al.⁷⁹ e por Mokri et al.⁸⁰. A patogenia da dissecção é desconhecida. Embora a lesão possa desenvolver-se espontaneamente, ela tem sido associada ao traumatismo da cabeça e pescoço e à punção da carótida. Sinais de isquemia cerebral podem ocorrer em 53% a 90% dos pacientes⁸¹. Dissecção da camada subíntima pode causar estreitamento do lúmen arterial e a exposição da membrana basal leva a agregação plaquetária com formação de trombos. O trombo pode ser clinicamente oculto, estender-se e ocluir o vaso ou embolizar⁸². Nesta série, foi encontrado um caso de dissecção espontânea da artéria carótida interna direita, confirmada pela arteriografia.

Em estudos prévios de AVC em pacientes jovens, a etiologia foi indeterminada em 23-50% dos casos⁵⁴. Nesta série, o número de pacientes, onde a etiologia não foi determinada (26,1%), correlacionou-se com a literatura⁵⁴, mas acredita-se que possa estar superestimado pelo desenho retrospectivo deste estudo e dificuldades na realização de exames complementares mais complexos durante a investigação diagnóstica.

6 CONCLUSÕES

Concluí-se que:

- a) houve diferença significativamente estatística desta distribuição entre os grupos etários estudados e;
- b) o principal fator de risco para o AVCI, em pacientes entre 15 e 45 anos no presente estudo foi a hipertensão arterial sistêmica e a doença aterotrombótica foi a principal condição etiopatogênica relacionada com a isquemia cerebral.

Acredita-se, todavia, ser particularmente importante a identificação e o controle dos fatores de risco precocemente para a diminuição da incidência de AVCI em indivíduos jovens.

REFERÊNCIAS¹

1. Caplan LR. Charles Foix: the first modern stroke neurologist. *Stroke* 1990;21:348-56.
2. Adams RD, Victor M, editores. Doenças cerebrovasculares. *Neurologia*. Rio de Janeiro: Leggos; 1996. p. 481-536.
3. Aring CD, Merrit HH. Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis. *Arch Intern Med*. 1935;56:435-54.
4. Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Occult impaired cardiac function, congestive heart failure, and risk of thrombotic stroke: the Framingham study. *Neurology* 1970;20:373-81.
5. Mohr JP, Caplan LR, Melsky JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-62.
6. Philip AW, Janet LC, Ralph BD. Epidemiology of stroke. In: Barret HMJ, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Churchil Livingstone; 1992. p. 3-27.
7. Lhermitte F, Gautier JC, Deroussne C, Guiraud B. Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory: a study in 122 cases. *Arch Neurol*. 1968;19:248-56.
8. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The stroke data bank: design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547-54.
9. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, et al. Epidemiology and etiology aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702-09.
10. Hart RG, Miller VT. Cerebral infarction in young adults: a practical approach. *Stroke* 1983;14:110-114.
11. Siqueira Neto JI, Santos AC, Fabio SRC, Sakamoto AC. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996;27:2016-19.
12. Zétola VHF, Novak EM, Camargo CHF, Carraro Júnior H, Coral P, Muzzio JA, et al. Acidente vascular cerebral em pacientes jovens. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 740-45.
13. Adams Jr HP, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol*. 1986;43:793-96.

¹ O formato dos elementos textuais e das referências desta dissertação seguiu as normas estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, que são denominadas Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomed Journals, e conhecidas como o Estilo de Vancouver.

14. Sacco RL, Hauser WA, Mohr JP. Hospitalized stroke in Blacks and Hispanics in Northern Manhattan. *Stroke* 1991;22:1491-96.
15. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 1993;24:792-95.
16. Lessa I, Bastos CAG. Epidemiologia dos acidentes vasculares encefálicos na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1984;95:404-16.
17. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Brasília: MS; 2001.
18. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke* 1988;19:977-81.
19. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update. Dallas: American Heart Association; 2002.
20. Maciel DR. Acidentes vasculares cerebrais em jovens: frequência, etiologia e prevenção. In: Gagliardi RJ. Doenças cerebrovasculares: condutas. São Paulo: Geo-Gráfica; 1996. p. 151-59.
21. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995;45:10-14.
22. Wolf PA. Contributions of epidemiology to the prevention of stroke. *Circulation* 1993;88:2471-78.
23. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997;278:313-21.
24. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins, and cholesterol. *Stroke* 1997;28:946-50.
25. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J. et al. Effects of lowering average or below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1998;97:1784-90.
26. Consenso brasileiro sobre dislipidemias; detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 1993;61:1-13.
27. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
28. World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:151-158.

29. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
30. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young: analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993;24:362-67.
31. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults: national research council study group on stroke in the young 1999;30:2320-25.
32. Roelandt JRTC, Pozzoli M. Usefulness of transthoracic, transesophageal, and contrast echocardiography in patients with suspected cardioembolic stroke. In: DiPasquale G, Pinelli G, editors. *Heart-Brain Interactions*. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 87-94.
33. Román GC, Gibbs CJ. Neuroepidemiology of stroke in Brazil: neuroepidemiology:an international perspective. *Neurosciences* 1991;3:448-51.
34. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. "The lausanne stroke registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke". *Stroke* 1988;19:1083-92.
35. Rossi GP, Rossi A, Sacchetto A, Pavan E, Pessina AC. "Hypertensive cerebrovascular disease and the reninangiotensin system". *Stroke* 1995;26: 1700-6.
36. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. "Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context". *Lancet* 1990;335:827-38.
37. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, et al. Neaton stroke, and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias". *Lancet* 1990;335:765-74.
38. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27:210-15.
39. Kuller LH, Dorman JS, Wolf PA. National Diabetes Data Group: diabetes in America, diabetes data compiled for 1984. Washington: Department of Health and Human Services; 1983.
40. Chukwuma CS, Tuomilehto J. Diabetes and the risk of stroke. *J Diabetes Complications* 1993;7:250-62.
41. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA, McClintic K. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J*. 1990;83:904-11.

42. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke: a population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061-8.
43. Lam KS, Ma JT, Woo E, Lam C, Yu YL. High prevalence of undiagnosed diabetes among Chinese patients with ischaemic stroke. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;14:133-7.
44. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle aged men. *JAMA* 1995;274:155-60.
45. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-9.
46. Medical Research Council Working Party. Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. *BMJ* 1988;296:1565-70.
47. Munther I, Aldoori MI, Rahman SH Smoking and stroke: a causative role: heavy smokers with hypertension benefit most from stopping. *BMJ* 1998;317:962-3.
48. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sørensen P, Boas J, Somnier F, Jensen G, Schnohr P. "Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark". *Stroke*, 1988;19:1345-53.
49. Menotti A, Jacobs D, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Nedeljkovic S, et al. "Twentyfive-year prediction of stroke deaths in the Seven Countries Study: the role of blood pressure and its changes". *Stroke* 1996;27:381-7.
50. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. "Influence of total cholesterol,high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study". *BMJ* 1994;3098:11-15.
51. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
52. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. A multinational study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives: description and validation of methods. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1513-47.
53. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth Jr WT, Psaty BM, Beverly RK, Raghunathan TE, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med.* 1997;127: 596-03.
54. Adams H Jr, Butler M, Biller J, Gilbert J. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol.* 1986;43:793-796.
55. You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-18.

56. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin.* 1992;10:113-124.
57. Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. *Neuroepidemiol.* 1994;318:318-323.
58. Cardiogenic brain embolism: cerebral embolism task force. *Arch Neurol.* 1986;43:71-84.
59. Oliveira JSM, Correa de Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;52:147-51.
60. Oliveira JSM, Mello de Oliveira JA, Frederique U Jr, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J.* 1981;46:432-37.
61. Jeresaty RM. Mitral valve prolapse: an update. *JAMA* 1985;254: 793-95.
62. Barnett HJM, Jones MW, Boughner DR, Kostuk WJ: Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. *Arch Neurol.* 1976;33:777-82.
63. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002 Oct; 33(10):2396-400.
64. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol.* 1983;14:155-167.
65. Sigal LH. The neurological presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes: a review. *Medicine* 1987;66:157-80.
66. Carette S, Urowitz MB, Grossman H, St. Louis EL. Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1982;9:855-9.
67. Ford RG, Siekert RG. Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa. *Neurology* 1965;15:114-22.
68. Adams HP Jr, Kapelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, et al. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients in the Iowa registry of stroke in young adults. *Arch Neurol.* 1995;52:491-95.
69. Martinez HR, Rangel-Guerra RA, Marfil LJ. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors: report of 10 young adults. *Stroke* 1993;24:19-25.
70. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, Aurora P, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke* 1994;25:287-290.
71. Duncan GW. Ischemic stroke in sickle cell disease: a review. *Tenn Med.* 1997;90:498-9.

72. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1994;330:1639-44.
73. Alarcón F, Hidalgo F, Moncayo J, Vinan I. Cerebral cysticercosis and stroke. *Stroke* 1992;23:1180-81.
74. Scharf D. Neurocysticercosis: two hundred thirty-eight cases from a California hospital. *Arch Neurol.* 1988;45:777-80.
75. Barinagarrementeira F, Del Brutto OH. Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol.* 1989;46:415-17.
76. Gir E, Duarte G, Martinez R, Moriya TM, Figueiredo JF, Costa JC et al. Expressão epidemiológica de outras doenças sexualmente transmissíveis entre portadores de AIDS. *Rev. Saúde Pública* 1994;28:93-99.
77. Fukujima MM, Oliveira RM, Shimazaki JC, Lima JG. Gravidez, puerpério e doença vascular cerebral. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54:212-15.
78. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 1996;335:768-74.
79. Ojemann RG, Fisher CM, Rich JC: Spontaneous dissecting of the internal carotid artery. *Stroke* 1972;3:434-37.
80. Mokri B, Sundt TM JR, Houser W, Piepgras DG. Spontaneous dissecting of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol.* 1986;19:126-29.
81. Ast G, Woimant F, Georges B, Laurian C, Haguenu M. Spontaneous dissection of the internal carotid artery in 68 patients. *Eur J Med.* 1993;2:466-72.
82. Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Stenzel C, Heiss WD. Stroke following internal carotid occlusion: a contraindication for intravenous thrombolysis? *Eur J Neurol.* 1999;6:51-55.

APÊNDICE A – Protocolo para estudantes de AVCI em jovens

| | | | |
|-------|--------|------|------------|
| Nome: | | | |
| Sexo: | Idade: | Cor: | Profissão: |

Queixa e duração:

História da doença atual:

ISDA:

Álcool: Sim () Não () Fumo: Sim () Não () TVP: Sim () Não ()
 Cardiopatia: Sim () Não () Enxaqueca: Sim () Não () Anovulatórios: Sim () Não ()
 Drogas: Sim () Não () Aborto rep: Sim () Não () Diabetes: Sim () Não ()
 Hipertensão: Sim () Não () Dislipidemia: Sim () Não ()
 D. Hematólog. Sim () Não () Qual _____ D. Reumatolog. Sim () Não () Qual _____

Exame Físico Geral:

Exame Neurológico:

Distúrbio de consciência:

Déficit Motor:

Déficit Sensitivo:

Distúrbio de Linguagem:

Distúrbios Visuais:

EXAMES COMPLEMENTARES**TC de Crânio:****Ecocardiograma Transtorácico:****Ecocardiograma Transesofágico:****Eco-Doppler de carótidas e vertebrais:****Líquido cefalorraquidiano:****ECG:****RX de tórax:****Angiografia Cerebral:****RMN Cerebral:****ESTUDO HEMATOLÓGICO****Hemograma:**

| | | | | |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|------------|--------------|
| VHS: | Mucoproteína: | Lipidograma: | | |
| Creatinina | Glicemia: | Anticorpos Antifosfolípide: | | |
| TPAE | TTP: | Sorologia Cerebral: | | |
| Plaquetas: | Uréia: | Proteínas: C | S | |
| Antitrombina III: | Fibrinogênio: | FAN: | | |
| Fator reumatóide: | VRDL: | C3: | C4: | CH50: |

APÊNDICE B – Dados gerais dos pacientes do sexo feminino com AVCI

| Paciente | Idade | HAS | DM | TAB | Hiperc. | Outras condições |
|----------|-------|-----|----|-----|---------|---|
| 1 | 15 | N | N | N | N | |
| 2 | 16 | N | N | N | N | |
| 3 | 17 | N | N | N | N | Estenose mitral |
| 4 | 21 | N | N | N | N | SAAF + ACO + PVM com degeneração mixomatosa mitral e IM |
| 5 | 21 | S | N | N | N | PVM + ACO |
| 6 | 21 | N | N | N | N | LES +PVM |
| 7 | 22 | N | N | N | N | Estenose mitral |
| 8 | 22 | N | S | S | N | |
| 9 | 23 | N | N | N | N | Deficiência de proteína S |
| 10 | 24 | N | N | N | N | Pós-cirurgia para CIA |
| 11 | 24 | N | N | N | N | PVM + ACO |
| 12 | 25 | N | N | N | N | ACO |
| 13 | 26 | S | N | N | N | LES |
| 14 | 27 | S | N | N | N | PVM + pós-parto |
| 15 | 29 | S | N | N | N | |
| 16 | 30 | N | N | N | N | Anemia falciforme |
| 17 | 30 | N | S | N | N | LES + Insuficiência renal crônica |
| 18 | 30 | S | N | N | N | |
| 19 | 33 | N | N | N | N | Durante crise de migrânea |
| 20 | 34 | N | N | N | N | |
| 21 | 34 | N | N | N | N | Durante crise de migrânea |
| 22 | 34 | S | N | N | S | Estenose mitral+FA |
| 23 | 35 | N | N | S | N | AIT + migrânea |
| 24 | 35 | N | N | N | N | Endocardite infecciosa + PVM |
| 25 | 35 | N | N | N | S | Insuficiência mitral + trombo atrial |
| 26 | 36 | S | S | N | N | Miocardiopatia hipertensiva+ ICC+ Cushing |
| 27 | 36 | N | N | S | S | Migrânea |
| 28 | 36 | S | N | S | N | |
| 29 | 36 | S | N | S | N | Síndrome de Sjögren |
| 30 | 37 | S | N | N | N | LES + Valvulopatia mitral e aórtica (IM + DLAO) |
| 31 | 37 | S | N | N | N | |
| 32 | 37 | S | N | S | S | |
| 33 | 38 | N | N | N | N | |
| 34 | 38 | N | N | N | N | PVM |
| 35 | 38 | S | N | N | N | Miocardiopatia hipertensiva |
| 36 | 38 | S | N | S | N | Migrânea |
| 37 | 38 | S | N | S | S | |
| 38 | 39 | S | N | N | N | LES |
| 39 | 40 | N | N | S | N | |
| 40 | 40 | S | N | S | S | Migrânea |
| 41 | 41 | S | N | S | N | |
| 42 | 41 | N | N | S | S | Migrânea |
| 43 | 41 | S | N | S | S | |
| 44 | 41 | S | N | N | N | |
| 45 | 42 | S | S | N | N | |

| | | | | | | |
|----|----|---|---|---|---|---|
| 46 | 42 | N | N | N | N | |
| 47 | 42 | N | N | S | N | Neurocisticercose |
| 48 | 42 | N | N | N | N | LES |
| 49 | 42 | S | N | S | S | |
| 50 | 42 | S | N | S | S | Pós-parto + miocardiopatia hipertensiva |
| 51 | 42 | S | N | S | S | |
| 52 | 43 | S | N | N | N | |
| 53 | 43 | S | N | S | S | Adenocarcinoma de pulmão com metástase cerebral |
| 54 | 43 | S | N | S | S | Angina pectoris |
| 55 | 43 | S | N | S | S | |
| 56 | 43 | S | S | S | S | |
| 57 | 44 | S | N | N | N | |
| 58 | 44 | S | N | N | N | Miocardiopatia hipertensiva + trombose de ACI |
| 59 | 44 | N | N | N | N | SAAF |
| 60 | 44 | N | N | N | S | Neurocisticercose |
| 61 | 44 | N | N | N | N | PVM |
| 62 | 45 | S | N | S | S | Esquizofrenia + 2 episódios de AVCI |
| 63 | 45 | S | S | N | S | |
| 64 | 45 | N | N | S | N | |
| 65 | 45 | N | N | N | N | |
| 66 | 45 | N | N | N | N | Pós-operatório de estenose mitral |
| 67 | 45 | S | N | N | N | Cardiopatia chagásica |
| 68 | 45 | S | N | S | S | LES + PVM |

Nota: N - não; S - sim

HAS - hipertensão arterial sistêmica;

DM - diabete mellitus;

TAB - tabagismo;

Hiperc. = Hipercolesterolemia: N <= 2NNmg/dl; 1 > 2NNmg/dl

LES - Lúpus eritematoso sistêmico;

PVM - Prolapso de valva mitral.

CIA = Comunicação inter-atrial

ACO - anticoncepcional oral

SAAF - Síndrome do anticorpo anti-fosfolipídico

AIT = Ataque isquêmico transitório

ACI = Artéria carótida interna

IM = Insuficiência mitral

DLAo =dupla lesão aórtica

APÊNDICE C – Dados gerais dos pacientes do sexo masculino com AVCI

| Paciente | Idade | HAS | DM | TAB | Hiperc. | Outras condições |
|----------|-------|-----|----|-----|---------|---|
| 1 | 15 | N | N | N | N | LLA |
| 2 | 16 | N | N | N | N | |
| 3 | 17 | N | N | N | N | |
| 4 | 18 | N | N | N | N | |
| 5 | 23 | S | N | N | N | |
| 6 | 23 | N | N | N | N | |
| 7 | 29 | N | N | N | N | |
| 8 | 30 | S | N | S | N | |
| 9 | 31 | N | N | N | N | |
| 10 | 32 | S | N | N | N | |
| 11 | 32 | N | N | N | N | |
| 12 | 32 | N | N | S | N | |
| 13 | 33 | N | N | S | N | Hipertireoidismo+FA |
| 14 | 33 | N | N | N | N | |
| 15 | 34 | S | N | S | S | AIT |
| 16 | 35 | N | N | S | N | |
| 17 | 35 | N | N | N | S | Migrânea + PVM |
| 18 | 35 | S | N | N | N | Poliarterite nodosa |
| 19 | 36 | N | N | S | N | |
| 20 | 36 | S | N | S | N | FA + Tromboangeíte obliterante + Aneurisma ACI não-rôto + miocardiopatia hipertensiva |
| 21 | 36 | N | N | S | N | |
| 22 | 37 | S | N | S | S | AIT (3) |
| 23 | 37 | S | S | S | N | Insuficiência renal crônica |
| 24 | 37 | N | N | S | N | |
| 25 | 37 | S | N | S | S | Prótese mitral+FA |
| 26 | 38 | S | N | S | S | |
| 27 | 38 | S | N | S | S | |
| 28 | 39 | N | N | N | S | |
| 29 | 40 | S | N | S | N | Miocardiopatia hipertensiva |
| 30 | 40 | S | N | N | N | |
| 31 | 40 | N | N | S | S | |
| 32 | 40 | S | N | S | S | |
| 33 | 40 | S | N | S | S | |
| 34 | 40 | N | N | S | S | |
| 35 | 41 | S | N | N | S | Obstrução de M2 |
| 36 | 41 | S | N | S | N | Miocardiopatia chagásica |
| 37 | 41 | S | S | S | N | Anemia falciforme |
| 38 | 41 | S | N | S | S | |
| 39 | 42 | N | N | N | N | |
| 40 | 42 | S | N | S | S | Miocardiopatia hipertensiva |
| 41 | 42 | N | N | N | N | |
| 42 | 42 | S | N | S | N | PVM |
| 43 | 42 | S | N | N | N | |
| 44 | 43 | S | N | S | N | |

| | | | | | | |
|----|----|---|---|---|---|--|
| 45 | 43 | S | N | S | S | Cardiopatía chagásica + embolia com oclusão ACM esquerda |
| 46 | 43 | S | N | S | N | Miocardíopatía hipertensiva |
| 47 | 43 | S | N | S | N | Miocardíopatía hipertensiva |
| 48 | 44 | S | N | S | N | Dissecção ACI direita |
| 49 | 44 | S | N | S | S | |
| 50 | 44 | N | N | S | N | |
| 51 | 44 | S | N | S | S | Neurosífilis |
| 52 | 44 | S | N | N | N | Miocardíopatía chagásica + FA |
| 53 | 44 | N | N | S | N | |
| 54 | 44 | S | N | S | N | Miocardíopatía hipertensiva |
| 55 | 44 | S | N | N | N | |
| 56 | 45 | S | N | S | N | Miocardíopatía hipertensiva + estenose ACIC esquerda |
| 57 | 45 | N | N | S | N | |
| 58 | 45 | S | N | N | N | Miocardíopatía chagásica + FA |
| 59 | 45 | S | S | S | N | |
| 60 | 45 | S | N | S | N | |
| 61 | 45 | S | S | N | N | Miocardíopatía hipertensiva |
| 62 | 45 | N | N | S | S | |

Nota: N - não; S - sim

HAS - hipertensão arterial sistêmica;

DM - diabete mellitus;

TAB - tabagismo;

Hiperc. = hipercolesterolemia: 0 > = 200mg/dl; 1 > 200mg/dl.

PVM - Prolapso de valva mitral.

FA = Fibrilação atrial

AIT = Ataque isquêmico transitório

LLA = Leucemia linfóide aguda

ACI = Artéria carótida interna