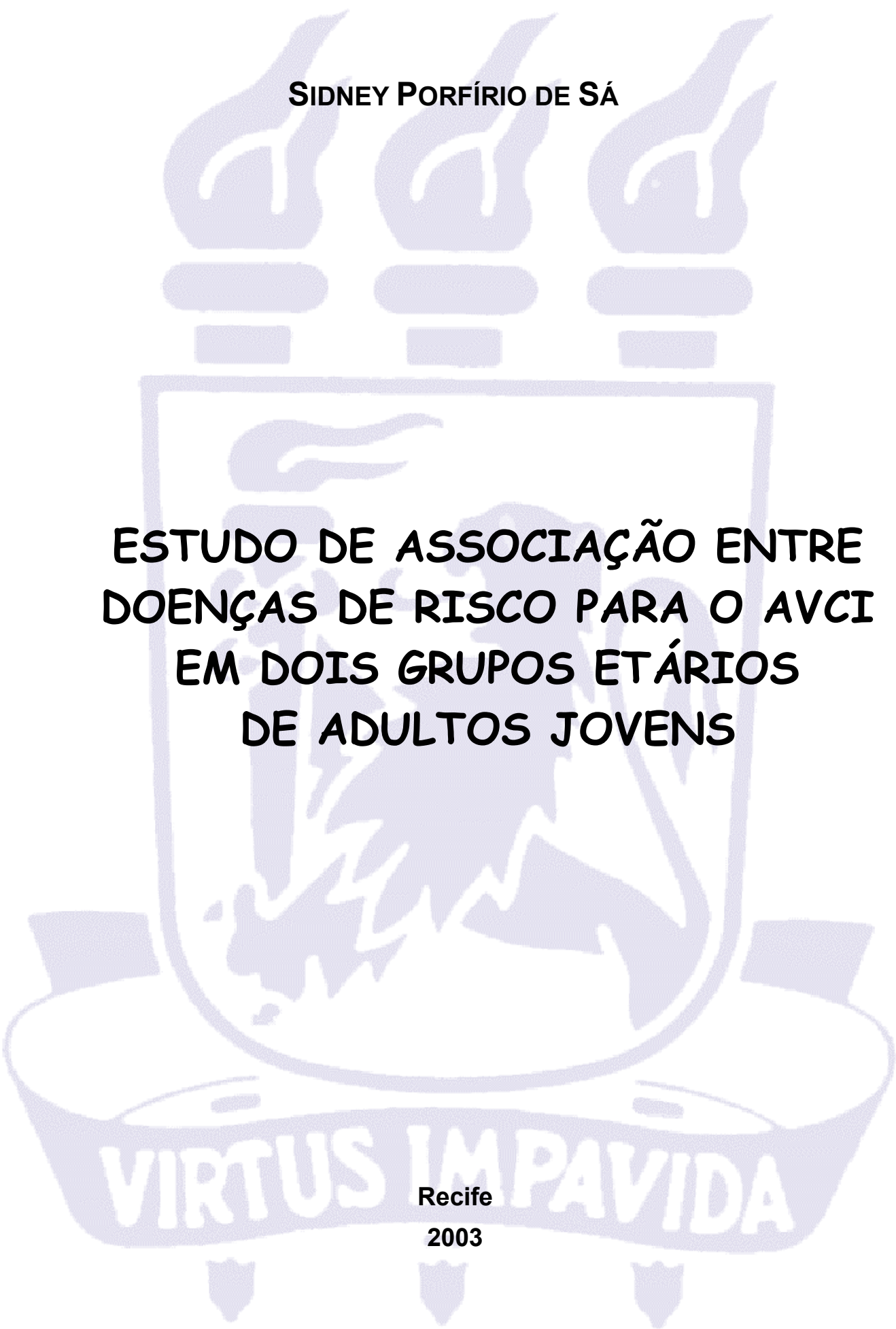




SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE
DOENÇAS DE RISCO PARA O AVCI
EM DOIS GRUPOS ETÁRIOS
DE ADULTOS JOVENS**

**Recife
2003**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA

SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS DE RISCO PARA O AVCI EM DOIS GRUPOS ETÁRIOS DE ADULTOS JOVENS

Dissertação apresentada ao Mestrado em Medicina Interna, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do Grau de Mestre.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

PROFESSOR ADJUNTO DO DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

RECIFE
2003

Sá, Sidney Porfírio de

Estudo de associação entre doenças de risco para o AVCI em dois grupos etários de adultos jovens / Sidney Porfírio de Sá. – Recife: O Autor, 2003.

xv, 53 folhas : il., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Interna, 2003.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Acidente vascular cerebral – Fatores de risco. 2. Cerebro – Doenças. 3. Vasos sanguíneos – Doenças. 4. Isquemia cerebral – Infância e Juventude. I. Título.

611.1

CDU (1.ed.)

UFPE

616.81

CDD(20.ed.)

CCS2006-001

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS DE RISCO PARA O AVCI EM DOIS GRUPOS ETÁRIOS DE ADULTOS JOVENS

SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ

RECIFE, 10 DE SETEMBRO DE 2003

BANCA EXAMINADORA:

PROF. DR. EDGAR GUIMARÃES VICTOR

PROF. DR. EDUARDO MAIA FREEZE DE CARVALHO

PROF. DR. GILSON EDMAR GONÇALVES E SILVA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO DR. SIDNEY PORFÍRIO DE SÁ, ALUNO DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA INICIADA EM 2001 (DOIS MIL E HUM)

Às nove horas, do dia dez de setembro de dois mil e três, na Sala Murilo La Grecca - CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Edgar Guimarães Victor, os trabalhos de Defesa de Dissertação, do mestrando Sidney Porfírio de Sá, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora, eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação, foi formada pelos professores: **Dr. Edgar Guimarães Victor**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Eduardo Maia Freeze de Carvalho**, Departamento de Saúde Coletiva – Aggeu Magalhães e **Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva**, do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **“Acidentes Vascular Cerebral Isquêmico em Adultos Jovens”**, tendo como orientador o Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondidos pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADO. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 10 de setembro de 2003.

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor (Presidente)

Prof. Dr. Eduardo Maia Freeze de Carvalho

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**REITOR**

Prof. Geraldo José Marques Pereira

PRO-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Paulo Roberto Freire da Cunha

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**DIRETOR**

Prof. Gílson Edmar Gonçalves e Silva

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**CHEFE**

Prof. Ênio Torreão Soares Castellar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA**COORDENADOR**

Prof. Edgar Guimarães Victor

VICE-COORDENADOR

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Luiz Bezerra de Carvalho Jr.

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof^a. Magdala de Araújo Novaes

Prof^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^a. Marília de Carvalho Lima

Prof. Nelson Antônio Moura de Araújo

Prof^a. Norma Lucena Licínio da Silva

Prof^a. Sandra Tereza de Souza Neiva Coelho

Prof^a. Vera Magalhães da Silveira

*"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

DEDICATÓRIA

*A 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 tese.

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 impossível a elaboração deste trabalho.

E a **todos os pacientes** deste estudo que anonimamente são os grandes autores desta tese.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Considerações gerais.....	1
1.2 Aspectos epidemiológicos.....	3
2. OBJETIVOS.....	8
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
3.1 Desenho do estudo.....	9
3.2 Local, período e população do estudo.....	9
3.3 Definição de caso.....	10
3.4 Procedimento da coleta de dados.....	10
3.5 Característica da amostra.....	11
3.6 Avaliação laboratorial.....	11
3.7 Avaliação neurológica.....	12
3.8 Avaliação cardiológica.....	12
3.9 Análise estatística.....	14
3.10 Considerações Éticas.....	14
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSSÃO.....	25
6. CONCLUSÕES.....	39
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
8. ANEXOS.....	47

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 Laboratory”

LISTA DE TABELAS

Tabela 1

Distribuição das freqüências de gênero e idade no grupo estudado com AVCI..... 14

Tabela 2

Freqüência dos fatores de risco para doença ateromatosa relacionada com o AVCI nos 130 pacientes..... 15

Tabela 3

Distribuição dos pacientes de acordo com a idade e fatores de risco..... 15

Tabela 4

Distribuição das prováveis causas de isquemia cerebral nos 130 pacientes. 16

Tabela 5

Distribuição dos pacientes de acordo com as prováveis causas relacionadas com isquemia cerebral e faixa etária..... 17

Tabela 6

Freqüência das doenças cardíacas relacionadas com isquemia cerebral nos 31 pacientes..... 18

Tabela 7 19

Frequência das lesões potencialmente emboligênicas em 19 pacientes com
doença cardíaca.....

Tabela 8

Frequência das doenças auto-imunes e vasculites nos pacientes com
isquemia cerebral..... 20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1

Paciente, sexo feminino, 43 anos, portadora de adenocarcinoma de pulmão. RM - seqüência flair: A) Área de hipersinal no território da artéria cerebral média direita (lesão isquêmica) e outras pequenas lesões lacunares. B) Múltiplas pequenas lesões com realce anelar periférico predominando na fossa posterior, sugerindo lesões metastáticas. C) Angiorressonância: segmento da artéria cerebral média direita com redução do calibre.....

22

Figura 2

Paciente, sexo feminino, 21 anos, portadora de síndrome do anticorpo antifosfolípide primária. A) RM – Flair – mostra hipersinal no território da artéria cerebral média esquerda (ACME), devendo corresponder a lesão isquêmica. B) Angiografia digital mostra oclusão em M1 à esquerda com pobreza da vascularização no território da ACME.....

23

Figura 3

RM, corte coronal: área de hipersinal periventricular sugestiva de lesões isquêmicas, em uma paciente portadora de lúpus eritematoso sistêmico.....

23

Figura 4

Paciente, sexo masculino, portador de leucemia linfóide aguda. RM evidencia extensa área de isquemia no território da artéria cerebral média à direita.....

23

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 faixa etária 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%); autoimunes (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 pôde ser diagnosticada. Destaca-se como principal fator de risco para o AVCI a hipertensão arterial sistêmica e 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 (ICVA) in young adults is not a frequent occurrence and, therefore, often represents a diagnostic challenge. The aim of the present study was to describe the frequency of risk factors as established in the medical literature, 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 ICVA who were admitted to three tertiary level hospitals in the city of Recife, Pernambuco, Brazil, between June 1992 and December 2002. Among 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) pertained to Group 2 (30-45 years). All patients had the diagnosis of ICVA confirmed by computerized tomography and/or cerebral magnetic resonance. The patients were also subjected to neurological, cardiologic and laboratorial evaluation. The frequencies of risk factors, whether associated with ICVA or not, were: arterial hypertension (55.4%), smoking (49.2%), hypercolesterolemia (28.5%) and mellitus diabetes (7.7%). The frequencies of possible diseases related to ICVA 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 ICVA. Undetermined causes corresponded to 26.1% of the cases. Young patients and young adults with ICVA 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 ICVA can be diagnosed. In this study we concluded that no differences occurred regarding distribution between genders ($p=0.159$); and that the proportion of patients was significantly higher in the 30 to 40-year age group when compared to the 15 to 29-year age group ($p<0.001$). Systemic arterial hypertension stood out as the main risk factor for ICVA; and atherothrombosis was the principal condition associated with ICVA.

KEY WORDS: Ischemic cerebral vascular in young adults; Cerebral Vascular Disease; Risk Factors.

Capítulo 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 lacunares, 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 trombotico 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 com o uso do Doppler e Ressonância magnética (RM), aumentando a frequência relativa de embolia, especificamente cardíaca⁸.

Em algumas 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 neste grupo populacional. 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 definido. Ocorre quando estudos convencionais de imagem cerebral não identificam a área de infarto. Portanto, nem o Doppler, nem a angiografia evidenciam estenose extra ou intracraniana e a avaliação cardiológica não exhibe fonte de embolia, como também a procura por doenças sistêmicas de estados

pró-trombóticos. O desfecho negativo da avaliação convencional não é incomum, e o AVCI indeterminado pode contribuir com 30% ou mais dos casos⁶.

Vários trabalhos sobre as possíveis causas de infarto cerebral em jovens e adultos 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, pouco freqüente em pessoas jovens. O AVC tem pico de incidência entre a 7^a e 8^a décadas de vida, quando se somam com as alterações cardiovasculares e metabólicas relacionadas à idade.

O AVC é um problema de saúde pública mundial. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, 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 vida¹⁴.

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.

Nos Estados Unidos, a doença cerebrovascular é a terceira causa de morte, somente superadas pelas doenças cardíacas e cancerígenas. 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 AVC¹⁵.

Segundo Maciel, os 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.¹⁶

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

+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 por todas as causas, em pessoas com menos de 55 anos foi estimada em 113 por 100 mil habitantes, enquanto para o AVCI foi de 73 por 100 mil pessoas¹⁵. Outros estudos demonstram que 10% dos pacientes com AVC têm idade inferior a 55 anos e 4% quando se considera idade menor que 45 anos¹⁸.

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 morbi-mortalidade que pode ocorrer nesta população economicamente ativa^{11,12,16}.

A primeira dificuldade que se tem ao tratar deste 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 a 18 anos, e como limite superior 40 a 45 anos^{11,16}.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui-se como o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares, motivo pelo qual representa um agravo 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 AVC¹⁸. 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 mulheres¹⁹.

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 em relação ao de não fumantes. 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 fumo²⁰.

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^{20,21}. Ensaios clínicos 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 novas^{22,23}.

No Brasil, o AVC vem ocorrendo em idade precoce, com uma letalidade hospitalar, em torno de 50%. Dos sobreviventes, cerca de 50% ficam com algum grau de comprometimento²⁴. 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.

Capítulo 2

OBJETIVOS

2.1. Gerais

- 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. Específicos

- 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).

CAPÍTULO 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, baseados em informações de prontuários médicos, com diagnóstico de AVCI com idade 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 Ressonância Magnética (RM) cerebral.

3.4. Procedimento da coleta de dados

Os dados foram coletados através de protocolo específico (anexo1), composto de:

- Dados demográficos do paciente
- Anamnese e interrogatório sintomatológico
- Exame físico geral e neurológico
- 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 gênero, idade, presença de HAS, diabetes, tabagismo e hipercolestrolémia estão mostrados no anexo 2.

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 tinham realizado hemograma completo, dosagens de creatinina, glicemia de jejum, uréia, ionograma, colesterol total e frações, coagulograma completo e sorologia para sífilis (VDRL).

Para os níveis séricos de colesterol total, considerou-se o valor máximo ideal até 199 mg/dl, de 200 a 239 mg/dl, como limítrofe e igual ou superior a 240 mg/dl, como elevado, de acordo com as III Diretrizes sobre Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia²⁵. Para o nível sérico da glicemia foi considerado o valor máximo de 126 mg/dl, segundo a American Diabetes Association²⁶.

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, etc.). 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 fortemente associada ao evento isquêmico e quando existisse uma história pessoal ou familiar de doença protrombótica.

3.7. Avaliação neurológica

- Todos os pacientes foram avaliados por um neurologista;
- O ecoDoppler de artérias carótidas e vertebrais foi solicitado nos pacientes com sopro carotídeo, ataque isquêmico transitório de repetição ou doença coronariana;
- Angiografia cerebral e dos vasos cervicais foi indicada em alguns casos sem causa cardioembólica.

3.8. Avaliação cardiológica

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e a radiografia de tórax foi realizado 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 diastólica, para os adultos com mais de 18 anos de idade, enquanto os níveis pressóricos de jovens com idade entre 15 e 17 anos foram considerados os valores iguais ou superiores ao percentil 95, de acordo com as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2002²⁷.

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 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 esquerda, prótese valvar e endocardite infecciosa.

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

Infarto migranoso foi definido segundo critérios da International Headache Society (IHS)²⁸.

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.

CAPÍTULO 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 gênero (Tabela 1).

Tabela 1.

Distribuição das freqüências de gênero e idade no grupo estudado com AVCI.

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

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.

Frequência 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

A tabela 3 mostra as frequências 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 ao 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

Na tabela 4 evidencia-se uma provável associação causal com o AVCI em 96 casos (73,8%), 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, dissecção espontânea de artéria carótida, contraceptivo oral, infarto migranoso e pós-parto.

A tabela 5 mostra a distribuição dos pacientes por idade e 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)		Grupo 2 (n=108)		
	15-29		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.

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.

Frequência das doenças cardíacas relacionadas com isquemia cerebral nos 31 pacientes.

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

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 inter-atrial	1	5,3
Endocardite infecciosa	1	5,3
Prolapso de valva mitral “isolado”	2	10,3

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 ao AVCI.

Doenças auto-imunes e vasculites estavam presentes em 11 pacientes (8,5%), dos quais dez eram mulheres. Foram identificadas quatro enfermidades distribuídas em: lúpus eritematoso sistêmico (LES) em sete pacientes, síndrome do anticorpo antifosfolípide primária (SAF) em dois pacientes e síndrome de Sjögren e a poliarterite nodosa (PAN), cada uma dessas ocorrendo em um paciente (Tabela 8).

Tabela 8.

Frequência das doenças auto-munes 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

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 dissecação 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 associada 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).

Duas mulheres apresentaram AVCI no período pós-parto imediato. Na primeira, o AVCI estava associado com PVM e HAS e a 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.

As figuras a seguir, mostram as imagens referentes aos exames de ressonância magnética, angioressonância e angiografia digital cerebral de alguns pacientes deste estudo (Figuras 1 a 4).

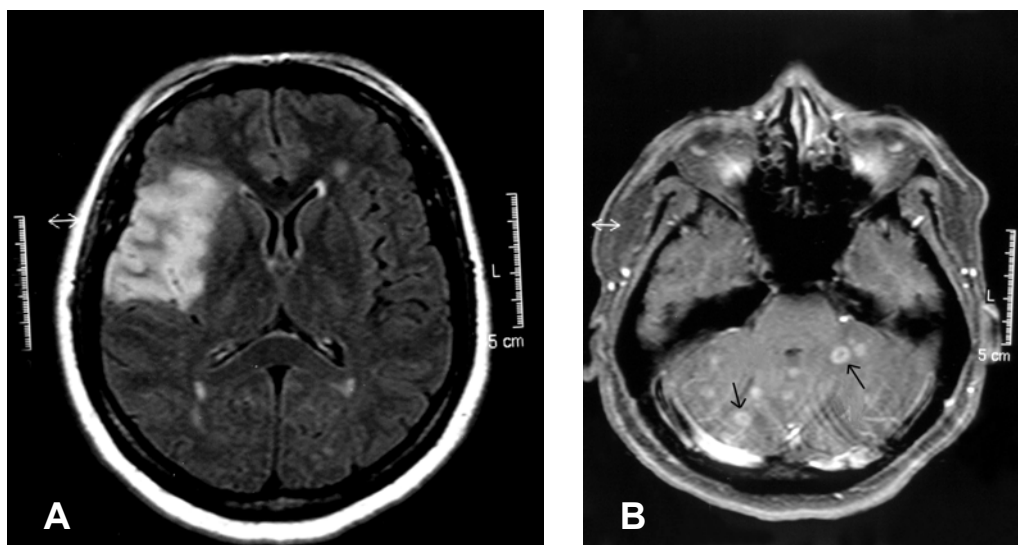
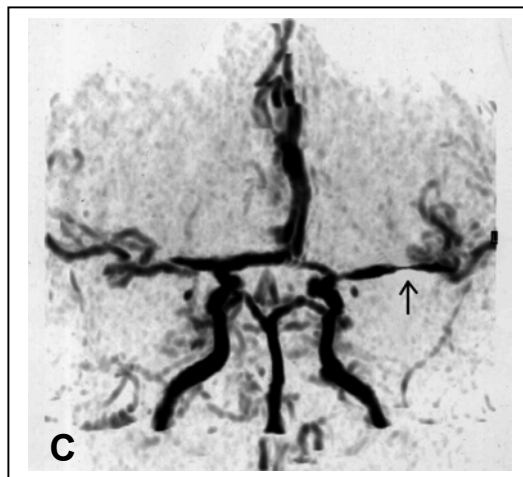


Fig 1 - PACIENTE, SEXO FEMININO, 43 ANOS, PORTADORA DE ADENOCARCINOMA DE PULMÃO. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - SEQUÊNCIA FLAIR: **A)** ÁREA DE HIPERSINAL NO TERRITÓRIO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA DIREITA (LESÃO ISQUÊMICA) E OUTRAS PEQUENAS LESÕES LACUNARES. **B)** MÚLTIPLAS PEQUENAS LESÕES COM REALCE ANELAR PERIFÉRICO PREDOMINANDO NA FOSSA POSTERIOR, SUGERINDO LESÕES METASTÁTICAS.



*C) Angio Ressonância:
segmento da artéria cerebral
média direita com redução
do calibre.*

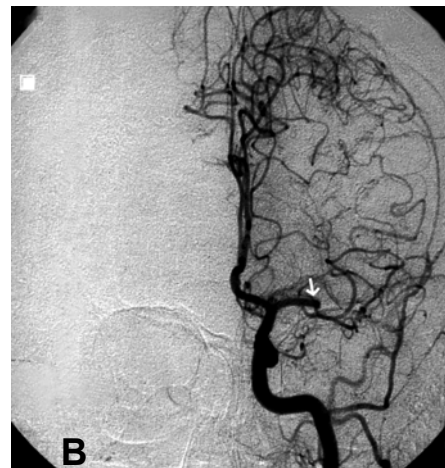
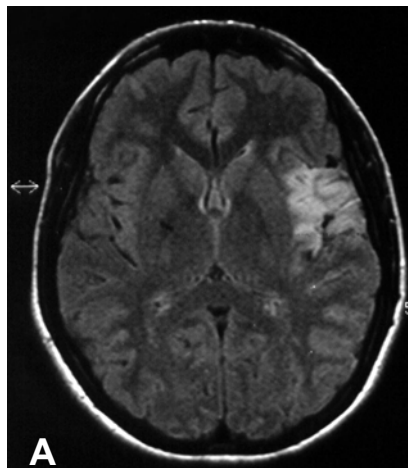


FIG 2 –PACIENTE, SEXO FEMININO, 21 ANOS, PORTADORA DE SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA. **A)** RM – FLAIR – MOSTRA HIPERSINAL NO TERRITÓRIO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA ESQUERDA (ACME), DEVENDO CORRESPONDER A LESÃO ISQUÊMICA. **B)** ANGIOGRAFIA DIGITAL MOSTRA OCLUSÃO EM M1 À ESQUERDA COM POBREZA DA VASCULARIZAÇÃO NO TERRITÓRIO DA ACME.

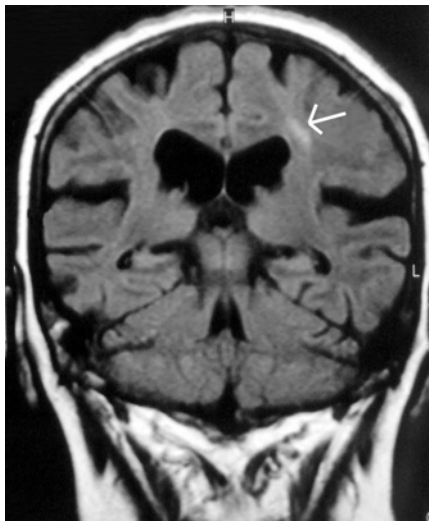


FIG 3 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, CORTE CORONAL: ÁREA DE HIPERSINAL PERIVENTRI-CULARES SUGESTIVAS DE LESÕES ISQUÊMICAS, EM UMA PACIENTE PORTADORA DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

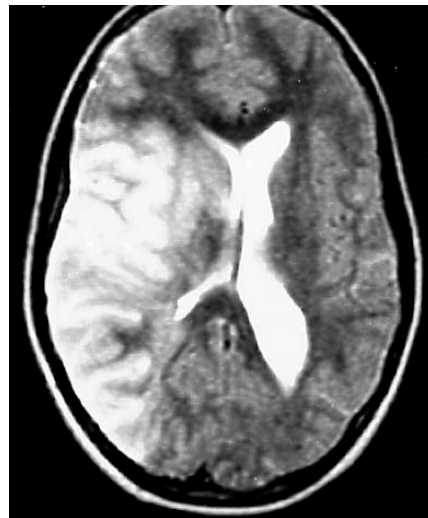


FIG 4 – PACIENTE, SEXO MASCULINO, PORTADOR DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EVIDENCIA EXTENSA ÁREA DE ISQUEMIA NO TERRITÓRIO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA À DIREITA.

CAPÍTULO 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 analisados demonstraram predomínio do gênero masculino, enquanto outros evidenciaram preponderância do sexo feminino. No presente estudo, não houve uma diferença significativa entre os gêneros. Quanto à faixa etária, vários estudos clínicos^{10,11,12} demonstraram maior concentração de pacientes entre 21 e 30 anos, fato este não encontrado nessa casuística, em que predominou o grupo com faixa etária entre 30 e 45 anos.

Vale salientar que estudos conduzidos em hospitais de nível terciário podem sofrer viés de recrutamento, ou seja, pode haver o recrutamento de casos mais complicados, reunindo pacientes com etiologias menos comuns e que necessitem de investigações mais específicas, que muitas vezes não estão disponíveis em outros centros.

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

Ressalta-se que alguns recursos tecnológicos, como o ETE, não estiveram disponíveis durante a avaliação na maioria dos pacientes deste estudo.

Este método de diagnóstico é mais sensível que o ETT, e talvez, o uso do ETE pudesse ter aumentado o número de AVCI decorrente de lesões cardíacas²⁹. 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 pouco freqüente.

Os diagnósticos foram baseados em estudos de casos individuais, avaliação utilizada pela maioria dos serviços médicos. É difícil justificar a realização de um ETE em um paciente com dissecção de artéria carótida decorrente de um trauma cervical.

Neste trabalho, foram incluídos apenas pacientes com AVCI. Outros estudos também incluíram pacientes com AVC hemorrágico e ataque isquêmico transitório (AIT)³⁰. Foram excluídos pacientes com AIT, porque alguns sintomas considerados momentâneos não são necessariamente associados com doença vascular cerebral. Por exemplo, sintomas neurológicos transitórios decorrentes de migrânea, convulsões ou esclerose múltipla podem ser confundidos com um AIT.

Os fatores de risco relacionados com o AVCI foram freqüentes 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 freqüência 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 Hipertensão arterial sistêmica (HAS), a hipercolesterolemia, o tabagismo e o diabetes mellitus.

Inicialmente, entre os fatores de risco das doenças cerebrovasculares (DCV), encontra-se a hipertensão arterial sistêmica. No Brasil, a HAS é o fator de risco mais importante para DCV, cuja estimativa de prevalência está em torno de 11 a 20 % da população adulta com mais de 20 anos. Cerca de 80% dos pacientes com AVC, apresentam hipertensão associada³¹. Nesta casuística 55,4% dos pacientes eram hipertensos, principalmente no grupo com idade acima de 30 anos, onde a prevalência de hipertensão foi três vezes maior em relação ao grupo com menor idade. Na maioria dos casos, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica estavam elevadas, achados semelhantes com outros estudos.

A HAS multiplica por três a cinco vezes os riscos de um acidente aterotrombótico, em ambos os sexos e em todas as faixas etárias. Se não forem tratados, cerca de 33% dos hipertensos morrerão de AVC³¹.

Pôde-se observar em diversas meta-análises 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%^{31, 32}.

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 risco³³.

O diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cerebrovascular, especialmente infarto cerebral aterotrombótico. Os mecanismos etiopatogênicos de AVC e AIT nos diabéticos se devem a alterações da hemodinâmica cerebral, à hiperglicemia e a outros fatores de risco associados³³. O diabetes constitui um fator de risco para AVCI por mecanismos aterogênicos diretos e por interagir com outros fatores de risco, como hipertensão e hiperlipidemia. No presente estudo, dez (7,7%) pacientes eram diabéticos.

Vários estudos de coorte identificaram hipertensão, doença cardíaca e sintomas e sinais de AVC mais freqüentemente em diabéticos. O DM parece ser o segundo fator de risco mais importante para AVC, após a hipertensão arterial, havendo potencialização de risco pela combinação de diabetes, hipertensão e dislipidemia³³.

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 diabetes³⁴.

Em vista da alta prevalência de diabetes não diagnosticada entre pacientes com AVCI, recomenda-se o rastreamento para DM em todos os indivíduos da faixa etária deste estudo, no sentido preventivo.

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 elevados³⁵.

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 preexistente³⁶.

O estudo *Framingham* foi um dos primeiros a demonstrar a associação entre fumo e AVC, número de cigarros fumados e o efeito de parar de fumar³⁶. 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 cerebral. Os fumantes pesados mostram risco relativo de AVC 2 a 4 vezes maior que não fumantes³⁶.

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 fumo³⁷.

Todo fumante reduzirá o risco de AVC isquêmico ao parar de fumar, independente do tipo de exposição prévia³⁸.

O verdadeiro papel das dislipidemias nos AVC é um dos mais controversos³⁹. Habitualmente, considera-se que têm apenas um efeito mínimo no AVC em geral. Efetivamente, as dislipidemias são um marcador de risco mais consistente para o AVCI, tendo peso menos significativo comparativamente às

doenças cardiovasculares. No presente estudo, 28,5% dos casos de AVCI apresentavam hipercolesterolemia.

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%. 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 IHS⁴⁰.

Anticoncepcionais orais (ACO) são conhecidos como um fator de risco independente de AVC, particularmente em pacientes que fumam, hipertensos ou tenham mais de 35 anos⁴¹. O risco é menor em mulheres que usam ACO com baixas doses de estrógeno. Carolei et al³⁰ foram mais taxativos ao afirmar que 8,1% de sua série tiveram AVC, devido ao uso de ACO, embora estudos discordantes como o de Schwartz et al⁴², negam a associação de ACO com baixas doses hormonais. No presente estudo, oito 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, onde não havia nenhum outro fator de risco, nem doença associada, o 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 anos⁴³. 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.

Foi observada etiologia cardioembólica em 14,6% dos pacientes estudados neste trabalho. Em outros estudos, contudo, foram encontrados 23%, conforme Adams et al.⁴³, e 21%, relatados por You et al⁴⁴.

No grupo de AVCI cardioembólico, o subgrupo constituído por pacientes com doença valvular mitral foi o mais freqüente. Na série de Adams et al⁴³, este subgrupo foi também o mais numeroso, conjuntamente com o grupo de próteses valvares. Em contraste, entre os casos de Bogousslavsky e Pierre⁴⁵, próteses valvares sintéticas foram menos importante que PVM e forame oval patente.

Num estudo alemão, que envolveu 1564 pacientes com AVCI ou AIT⁴⁶, 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 AVCI.

No estudo de Kristensen et al⁹, 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 idades⁴⁷, 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^{43, 45}.

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^{43, 45, 47}.

Fenômenos tromboembólicos são freqüentes na cardiomiopatia chagásica crônica. Oliveira et al^{48, 49}, 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 válvula mitral é uma anormalidade comum que pode ser encontrada em cerca de 5% dos adultos jovens⁵⁰. Desde o advento da ecocardiografia bidimensional, PVM tem sido relativamente fácil de ser diagnosticado. Em 1976, Barnett et al⁵¹ 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 cerebral⁵¹.

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 al⁴³, PVM parece ser uma causa pouco freqüente 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 antifosfolípides (AAF). É mais habitual na síndrome do anticorpo anti-fosfolípide primária do que nas formas secundárias e alcança uma prevalência aproximada de 25%. A importância dos AAF, em pacientes jovens com AVCI, foi demonstrada no estudo de Brey et al⁵², que observaram AVCI em 46% dos casos em pacientes menores de 50 anos que apresentavam AAF positivos, em comparação com 8% dos controles, por idade, afetados por outras doenças neurológicas. A diferença principal entre os pacientes com ictus e AAF 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 apresentaram síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF). Nas duas pacientes, a doença se manifestou como 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%⁵³. 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 não podem ser 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 angéite associada à poliarterite nodosa⁵⁴.

Neste 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 RM.

A ressonância 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 RM é anormal, como relatado na literatura⁵⁵. Na maioria dos pacientes, estudados, com doença do tecido conjuntivo, a RM 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 hemiparesia⁵⁶.

Nesta casuística, 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 estudada, deficiência hereditária de anticoagulantes naturais (proteína S, proteína C e antitrombina III) foi raramente encontrada (um paciente com deficiência de proteína S). Estes achados foram concordantes com os resultados de Adams et al⁵⁷, porém, contrastando com outros estudos de série de casos^{58, 59}. A avaliação dessas proteínas deve ser realizada depois que as investigações iniciais forem negativas.

Aproximadamente, 5 a 17% dos pacientes com anemia falciforme desenvolvem AVCI⁶⁰. 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 sepse. Em um estudo de Plat et al⁶¹, 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 utilizado⁶¹. Nesta série de casos, dois pacientes tinham anemia falciforme. Uma paciente não apresentava nenhum fator de risco associado, o que leva a 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 momento⁶². 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 neurocisticercose⁶³. Barinagarmenteira & Brutu⁶⁴ relatam que numa série de 1000 casos de AVC, bem documentados, apenas 20 estavam comprovadamente associados à neurocisticercose. 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 sintomática⁶⁵, uma consequência 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 gênero 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 al⁶⁶ descreveram três casos de AVCI, um caso de AVC hemorrágico e dois casos de trombose venosa. Hart et al¹⁰ 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 pacientes.

Kittner et al⁶⁷, 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 Ojemann⁶⁸ e por Mokri⁶⁹. 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 pacientes⁷⁰. Dissecção da camada sub-íntima 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 embolizar⁷¹. 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 aproximadamente 23-50% dos casos⁴³. Nesta série, o número de pacientes, onde a etiologia não foi determinada (26,1%), correlacionou-se com a literatura⁴³, 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.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÕES

Conclui-se que:

- Houve diferença significativamente estatística desta distribuição entre os grupos etários estudados;
- O principal fator de risco para o AVCI, em pacientes entre 15 e 45 anos, foi hipertensão arterial sistêmica; e a doença aterotrombótica foi a principal condição etiopatogênica relacionada à 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.

CAPÍTULO 7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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, 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 (eds.), *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. 2. edition. New York: Churchill 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 et al. The Stroke Data Bank: design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19:547-54.
9. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, 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.
14. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: 2001.
15. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update. Dallas, Texas: American Heart Association, 2002.
16. Maciel DR. Acidentes vasculares cerebrais em jovens: frequência, etiologia e prevenção. In: Gagliardi RJ. Doenças cerebrovasculares: condutas. São Paulo: Geo-Gráfica e Editora. 1996; 11: 151-59.
17. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. Departamento de Ações programáticas Estratégicas. Brasília:2001.
18. Brasil, Ministério da Saúde – Sistema de informações sobre mortalidade – Indicadores e dados básicos, 1997. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/1999>.
19. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995;45;10-14
20. Wolf PA. Contributions of epidemiology to the prevention of stroke. *Circulation*, 1993; 88:2471-78.
21. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997; 278: 313-21.
22. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins, and cholesterol. *Stroke* 1997; 28: 946-50.

23. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Effects of lowering average or below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 1784-90.
24. Brasil, Ministério da Saúde - Sistema de informações sobre mortalidade. DATASUS - TABNET. Indicadores e dados básicos. Brasil, 1997. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/1999>.
25. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Data final de elaboração da versão 23 de Agosto de 2001.
26. American Diabetes Association (ADA). Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197
27. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão SBH - Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC. 1 a 3 de fevereiro de 2002 – Campos do Jordão – SP.
28. 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.
29. Roelandt JRTC, Pozzoli M. Usefulness of transthoracic, transesophageal, and contrast echocardiography in patients with suspected cardioembolic stroke. In: DiPasquale G, Pinelli G, eds. *Heart-Brain Interactions*. New York, NY: Springer-Verlag NY Inc; 1992. p.87-94.
30. Carolei A, Marini C, Ferranti E, et al. A prospective study of cerebral ischemia in the young: analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993; 24:362-67.
31. Lessa, I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Rev Soc Cardiol Estado S Paulo* 1999;4:509-518.
32. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, 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.

33. Mortel KF, Meyer JS, Sims PA, McClintic K. Diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *South Med J* 1990; 83: 904-11.
34. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38: 1061-8.
35. Ministério da Saúde . Plano de reorganização 'a hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. Departamento de Ações programáticas Estratégicas, Brasília: 2001.
36. 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.
37. MRC Working Party. Stroke and coronary heart disease in mild hypertension: risk factors and the value of treatment. *BMJ* 1988; 296:1565-70.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth Jr WT et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997; 127: 596-03.

43. Adams H Jr, Butler M, Biller J, Gilbert J. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol*. 1986; 43:793-796.
44. 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.
45. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin*. 1992;10:113-124
46. Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. *Neuroepidemiol* 1994;318:318-323.
47. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol*. 1986; 43:71-84
48. 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.
49. 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.
50. Jeresaty RM. Mitral valve prolapse: An update. *JAMA* 1985;254: 793-95.
51. Barnett HJM, Boughner DR et al: Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. *Arch Neurol* 1976; 33:777-82.
52. Brey et al. Antiphospholipid Antibodies and Stroke in Young Women. *Stroke* October 2002; 2396-400.
53. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol* 1983; 14:155-167.
54. Sigal LH. The neurological presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes. A review. *Medicine* 1987;66:157-80.
55. Carette S, Urowitz MB, Grossman H, St. Louis EL. Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1982; 9:855-9.

56. Ford RG, Siekert RG. Central nervous system manifestations of periarteritis nodosa. *Neurology*. 1965; 15:114–22.
57. Adams HP Jr, Kapelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, Heffner RN. Ischemic stroke in young adults: experience in 329 patients in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Arch Neurol*. 1995;52:491-495.
58. 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.
59. Barinagarrementeria F, Cantu-Brito C, Aurora P, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. *Stroke*. 1994; 25:287-290.
60. Duncan GW. Ischemic stroke in sickle cell disease: a review. *Tenn Med* 1997; 90:498-9.
61. 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.
62. Alarcón F, Hidalgo F, Moncayo J, Vinan I. Cerebral cysticercosis and stroke. *Stroke* 1992;23:1180-81.
63. Scharf D. Neurocysticercosis: two hundred thirty-eight cases from a California hospital. *Arch Neurol* 1988; 45:777-80.
64. Barinagarmenteira F, Del Brutto OH. Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol* 1989; 46:415-417.
65. 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. *Revista de Saúde Pública* 1994; 28:93-99.
66. Fukujima MM, Oliveira RM, Shimazaki JC, Lima JG. Gravidez, puerpério e doença vascular cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54: 212-15.
67. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-74.
68. Ojemann RG, Fisher CM, Rich JC: Spontaneous dissecting of the internal carotid artery. *Stroke* 1972; 3:434-37.

69. Mokri B, Sundt TM JR, Houser W, Piepgras DG: Spontaneous dissecting of the cervical internal carotid artery. *Ann Neurol* 1986; 19:126-29.
70. Ast G, Woimant F, Georges B, et al. Spontaneous dissection of the internal carotid artery in 68 patients. *Eur J Med* 1993; 2:466-472.
71. Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, et al. Stroke following internal carotid occlusion - a contraindication for intravenous thrombolysis? *Eur J Neurol* 1999; 6:51-55.

CAPÍTULO 8 ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO PARA ESTUDO DE AVCI EM JOVENS

Nº _____

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. Hematológ. 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:

ANEXO 2

A) 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 - diabetes mellitus;

TAB - tabagismo;

Hiperc. = Hipercolesterolemia: N $\leq$ 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

B) 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	Miocardíopatia hipertensiva
47	43	S	N	S	N	Miocardíopatia 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	Miocardíopatia chagásica + FA
53	44	N	N	S	N	
54	44	S	N	S	N	Miocardíopatia hipertensiva
55	44	S	N	N	N	
56	45	S	N	S	N	Miocardíopatia hipertensiva + estenose ACIC esquerda
57	45	N	N	S	N	
58	45	S	N	N	N	Miocardíopatia chagásica + FA
59	45	S	S	S	N	
60	45	S	N	S	N	
61	45	S	S	N	N	Miocardíopatia hipertensiva
62	45	N	N	S	S	

Nota: N - não; S - sim

HAS - hipertensão arterial sistêmica;

DM - diabetes 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