

Acidente Vascular Cerebral isquémico em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio prévio

Incidência, preditores e prevenção de fenómenos cardioembólicos (estudo retrospectivo)

Versão final após defesa

Carina Sofia Rodrigues Ribeiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa

Julho de 2020

Folha em branco

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa, por me ter dado a oportunidade de realizar a dissertação com a sua orientação, pela constante disponibilidade, por tudo o que me ensinou, por todas as sugestões e ajuda prestada.

Aos profissionais do Gabinete de Investigação e Inovação (GII) do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), por toda a simpatia e ajuda no processo de entrega de documentos para a Comissão de Ética.

Aos profissionais do Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão (GPCG) do CHUCB, por toda a simpatia e esclarecimentos acerca dos dados dos processos dos pacientes fornecidos.

Aos profissionais de saúde da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do CHUCB, onde utilizei os computadores hospitalares para a coleta de dados no software SClínico Hospitalar, pela simpatia e disponibilidade.

Ao João Araújo, por toda a ajuda, apoio e conselhos dados.

E por fim, à minha família e amigos pelo encorajamento neste projeto, motivação diária e apoio constante no decorrer desta jornada.

Folha em branco

Resumo

Introdução: As doenças cardíacas e os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) constituem uns dos principais problemas de saúde pública e as principais causas de morbimortalidade no mundo. Este estudo visou investigar a incidência e potenciais fatores que podem atuar como preditores de AVC isquémico em doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM), ambicionando auxiliar na identificação de pacientes de elevado risco que possam beneficiar de um *follow-up* e redução de fatores de risco mais intensivos, atuando mais eficazmente na prevenção destes eventos cardioembólicos.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com base na informação clínica de doentes diagnosticados concomitantemente com EAM e posterior AVC isquémico, tendo como grupo controlo doentes diagnosticados com EAM sem posterior AVC isquémico, em diversos serviços do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016. O grupo de estudo incluiu 16 doentes e o grupo controlo 780, tendo sido analisada uma amostragem aleatória de 10% deste último. Os fatores analisados incluíram idade, sexo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo, acidente isquémico transitório (AIT) ou AVC prévios, trombos intraventriculares, qualificação do EAM, procedimento de revascularização no EAM e terapêutica antitrombótica no pós-alta do EAM.

Resultados: Dos 796 doentes com EAM, 16 (2%) desenvolveram posteriormente um AVC isquémico, tendo sido o intervalo mais curto entre os dois eventos de 48 dias e o mais longo de ≈ 4 anos. Os preditores significativos de AVC pós-EAM incluíram idade avançada e AIT ou AVC prévios (p -valor <0.05). A toma de antiagregantes plaquetários foi considerada um fator protetor significativo da ocorrência de AVC (p -valor <0.05).

Conclusões: Embora haja uma baixa incidência de AVC pós-EAM, este está associado a aumento da morbimortalidade e, além disso, o risco da sua ocorrência parece persistir por um longo período de tempo. A reperfusão precoce da lesão coronária, juntamente com a prevenção secundária com terapêutica antitrombótica apropriada, podem constituir importantes elos para a redução destes eventos cardioembólicos.

Palavras-chave

Enfarte agudo do miocárdio; acidente vascular cerebral isquémico; incidência; preditores; prevenção.

Folha em branco

Abstract

Introduction: Heart diseases and strokes are one of the main public health problems and the main causes of morbidity and mortality in the world. This study aimed to investigate the incidence and potential factors that may act as predictors of ischaemic stroke (IS) in patients with acute myocardial infarction (AMI), aiming to assist in the identification of high-risk patients who may benefit from more intensive follow-up and reduction of risk factors, acting more effectively in the prevention and consequent reduction of these cardioembolic events.

Materials and Methods: A retrospective observational study was conducted based on the clinical information of patients diagnosed concomitantly with AMI and subsequent IS, with a control group of patients diagnosed with AMI without subsequent IS, in several services of the Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), between January 2010 and December 2016. The study group included 16 patients and control group 780, and a random sampling of 10% of the last one was analysed. The factors analysed included age, gender, hypertension, dyslipidemia, diabetes *mellitus*, smoking, previous transient ischaemic accident (TIA) or stroke, intraventricular thrombi, qualification of AMI, revascularization procedure in AMI and antithrombotic therapy in post-discharge of AMI.

Results: Of the 796 patients with AMI, 16 (2%) later developed an IS, with the shortest interval between the two events of 48 days and the longest of ≈ 4 years. Significant predictors of post-AMI stroke included advanced age and previous TIA or stroke (p-value <0.05). Antiplatelet therapy was considered a significant protective factor of stroke (p-value <0.05).

Conclusions: Although there is a low incidence of post-AMI stroke, it is associated with increased morbidity and mortality and, in addition, the risk of its occurrence seems to persist for a long period. Early reperfusion of coronary lesion, along with secondary prevention with appropriate antithrombotic therapy, may constitute important links for the reduction of these cardioembolic events.

Keywords

Acute myocardial infarction; ischaemic stroke; incidence; predictors; prevention.

Folha em branco

Índice

Introdução	1
Materiais e Métodos	5
Metodologia, População de pacientes e Potenciais fatores de risco	5
Análise Estatística	6
Resultados	9
Incidência de AVC isquémico após EAM	9
Preditores de AVC isquémico após EAM	10
Discussão	13
Incidência de AVC isquémico após EAM	13
Preditores de AVC isquémico após EAM	14
Forças e limitações do estudo	21
Conclusões	23
Bibliografia	27
Apêndice	33
Resultados dos testes de hipóteses	33
Anexo	39
Autorização do estudo	39

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1. Intervalo de tempo entre o EAM e o AVC isquémico – Frequências absolutas e relativas.

Tabela 2. Caraterísticas – Frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e média \pm desvio padrão das variáveis contínuas.

Tabela 3. Caraterísticas – Resultados dos testes de hipóteses.

Folha em branco

Lista de Acrónimos

AVC	Acidente vascular cerebral
BES	Stent com eluição de fármaco antiproliferativo biolimus
BMS	<i>Bare-metal stent</i> (stent metálico)
CID-9-CM	Classificação Internacional de Doenças validada, Nona Revisão, Modificação Clínica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAAP	Dupla antiagregação plaquetária
DES	<i>Drug-eluting stent</i> (stent farmacológico/com eluição de fármaco)
DOACs	<i>Direct oral anticoagulants</i> (anticoagulantes orais diretos)
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EAMCSST	Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento ST
EAMSSST	Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento ST
EES	Stent com eluição de fármaco antiproliferativo everolimus
EM	Enfarte do miocárdio
FA	Fibrilhação auricular
GPCG	Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão
ICP	Intervenção coronária percutânea
SCA	Síndrome coronária aguda
SES	Stent com eluição de fármaco antiproliferativo sirolimus
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VE	Ventrículo esquerdo
ZES	Stent com eluição de fármaco antiproliferativo zotarolimus

Folha em branco

Introdução

As doenças cardíacas e os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) constituem uns dos principais problemas de saúde pública da população e as principais causas de morbimortalidade no mundo.¹⁻⁴

As síndromes coronárias agudas (SCAs) consistem numa patologia isquémica em que parte do miocárdio recebe uma quantidade insuficiente de sangue e oxigénio. As primárias são a forma mais comum e são causadas pela rotura de uma placa aterosclerótica, com formação de trombo intracoronário e obstrução do fluxo, sendo que na angina instável e no enfarte agudo do miocárdio (EAM) sem supradesnivelamento ST (EAMSSST) há normalmente oclusão subtotal, excetuando-se situações em que ocorre EAMSSST mesmo sob oclusão total do vaso pelo desenvolvimento de circulação colateral, e no EAM com supradesnivelamento ST (EAMCSST) há oclusão total. O AVC consiste numa alteração vascular focal com défice neurológico súbito, podendo ser classificado como isquémico ou hemorrágico. O AVC isquémico pode resultar de uma variedade de causas, como aterosclerose de grandes vasos, oclusão aterosclerótica ou lipoianilótica de pequenos vasos, cardioembolismo⁵ e embolismo arterio-arterial.

Aproximadamente dois terços dos AVCs são isquémicos⁵ e 20 a 30% dos AVCs isquémicos são de origem cardioembólica.⁶⁻⁸ A fibrilhação auricular (FA) não valvular representa 45% destes casos, a cardiopatia isquémica e as suas sequelas 25%, sendo seguidas das valvulopatias e de uma miscelânea de cardiopatias.^{1,2} A incidência de AVC aumenta acentuadamente após EAM, sendo o risco mais elevado na fase aguda após o mesmo, mas persistindo mesmo depois,^{3,9} estendendo-se para além da janela de tempo de 1 mês.⁵ Para além disso, o cardioembolismo está associado a uma alta taxa de recorrência.⁶

Os AVCs cardioembólicos tendem a ser mais graves que os não cardioembólicos e estão associados a uma maior taxa de incapacidade e mortalidade, tanto precoce como tardia.^{2,5-7,10} Para além deste aspeto, os pacientes que sofreram EAM recentemente não apenas apresentam uma maior incidência de AVC quando comparados à população em geral como também os que desenvolveram AVC pós-EAM permanecem associados a uma pior taxa de mortalidade quando comparados aos que não desenvolveram complicações cerebrovasculares.^{9,11}

A doença cardíaca coronária e alguns subtipos de AVC isquémico compartilham fisiopatologia semelhante, incluindo desenvolvimento de aterosclerose.¹² A aterosclerose é causada pela combinação de múltiplos fatores, entre os quais fatores genéticos,

hipertensão, dislipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo, obesidade e valores elevados de homocisteína e lipoproteína (a) no sangue. A ruptura da placa aterosclerótica expõe o sangue aos efeitos pró-trombóticos do colagênio e núcleo lipídico, com ativação e agregação plaquetária e ativação da cascata da coagulação, levando à formação de um trombo oclusivo e vasoconstrição, conduzindo a limitação do fluxo com isquemia.¹³ A tríade de Virchow, que inclui lesão endotelial, estase sanguínea e hipercoagulabilidade, demonstra a fisiologia subjacente que impulsiona a formação de um trombo, colocando o paciente em risco de eventos tromboembólicos.¹⁴

Adicionalmente, o enfarte do miocárdio (EM) pode por si só aumentar o risco de AVC isquêmico por múltiplos mecanismos, incluindo hipotensão, inflamação simultânea das placas coronarianas e carotídeas,^{7,10,15} formação de trombos intraventriculares devido à estase sanguínea em áreas de hipocinésia ventricular (função ventricular reduzida)^{7-10,12,15-18} ou até por níveis aumentados de fibrinogênio e ativação simpática pronunciada,^{7,10} a FA associada ao EAM^{8,9,12,15} ou a ruptura de uma placa aterosclerótica durante procedimentos invasivos, como cateterismo cardíaco, intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), que podem servir como fonte de êmbolos.^{10,12,16} Ademais, foi sugerido em diversos estudos que, após a fase aguda das síndromes coronárias, os pacientes tendem a permanecer num estado hipercoagulável, o que pode estar a contribuir para uma maior propensão para ataques isquêmicos recorrentes, incluindo EAM recorrente e AVC, continuando esta população de pacientes a sofrer complicações tromboembólicas a longo prazo. As mudanças fisiopatológicas precisas que ocorrem foram exploradas nas últimas duas décadas, tentando elucidar-se a relação entre aterosclerose, ruptura da placa aterosclerótica, a subsequente ativação da cascata de coagulação e o estado pró-trombótico persistente. Foi demonstrado que, após o evento agudo, muitos pacientes continuam a ter altos níveis de fragmentos séricos de protrombina 1 + 2 (marcadores da ativação da protrombina mediada pelo fator da coagulação Xa) por vários meses, apoiando a ideia de que os pacientes que sofrem uma SCA continuam a ter um estado hipercoagulável por longos períodos após o evento.¹³

Além disso, as duas doenças têm muito em comum no que concerne a fatores de risco e alguns fatores em doentes que sofreram EAM funcionam como fatores de risco adicionais para posterior AVC, embora o risco possa variar consideravelmente entre os pacientes.^{1,3,12,19,20} Neste sentido, fatores como idade, sexo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo e AIT ou AVC prévios podem estar associados ao risco de AVC e outros eventos cardiovasculares pós-EAM, nomeadamente após a alta.^{2,9,12}

Neste enquadramento, as terapêuticas antitrombóticas têm o intuito de redução da carga trombótica e evicção da formação e crescimento de trombos. Os antiagregantes plaquetários têm como alvo a inibição das vias da ativação, agregação e adesão das plaquetas à parede do vaso. Por outro lado, os anticoagulantes têm como alvo as reações sequenciais da cascata da coagulação.¹³

Ainda nesta sequência, não se deixa de fazer referência aos procedimentos de revascularização no EAM, ICP e CRM, dado estas duas abordagens se apresentarem atualmente como as mais satisfatórias alternativas terapêuticas para os doentes coronários, mas poderem, no entanto, servir como fonte de êmbolos. A CRM é definida como “cirurgia de coração aberto na qual uma secção de um vaso sanguíneo é enxertada da aorta para a artéria coronária com o objetivo de contornar a secção de vaso da artéria coronária que está ocluída e melhorar o aporte sanguíneo ao coração”, existindo várias técnicas procedimentais.²¹ A ICP é um procedimento minimamente invasivo que, através da inserção de um cateter com um balão na extremidade, permite dilatar a artéria obstruída, repondo o fluxo sanguíneo, sendo na grande maioria dos casos implantado um stent para evicção de reestenose.²² No que concerne a este procedimento, considera-se a angioplastia por balão e a colocação de stents metálicos (BMSs, de *bare-metal stents*) ou stents farmacológicos (DESs, de *drug-eluting stents*) com eluição de fármaco antiproliferativo, sendo que, destes últimos, existem DESs de primeira (como sirolimus [SES], paclitaxel), segunda (como everolimus [EES], zotarolimus [ZES]) e terceira (como biolimus [BES]) geração. Ainda no que diz respeito à ICP, considera-se a variação de outros aspetos procedimentais usados, de entre os quais o tipo de acesso, o uso de aterectomia por aspiração e de suporte circulatório mecânico.

Apesar das evidências de que o AVC isquémico e o EM provavelmente se apresentariam na mesma população, a literatura mostra que a incidência de AVC varia amplamente de estudo para estudo, gerando-se uma imagem pouco clara do risco de AVC após EM.¹²

O presente estudo, desenvolvido nos serviços de Cardiologia, Medicina Interna, Neurologia, Unidade de AVC, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD) do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), visou a investigação da incidência e potenciais fatores que podem atuar como preditores de AVC isquémico em doentes com EAM. Esta dissertação ambiciona, assim, auxiliar os médicos a identificar pacientes de elevado risco que possam beneficiar de um *follow-up* e redução de fatores de risco mais intensivos, atuando mais eficazmente na prevenção e conseqüente diminuição da taxa destes eventos cardioembólicos.

Folha em branco

Materiais e Métodos

Metodologia, População de pacientes e Potenciais fatores de risco

O projeto foi submetido para apreciação pela Comissão de Ética do CHUCB no mês de outubro de 2019, tendo sido obtida a aprovação nesse mesmo mês (Anexo).

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo através da recolha, análise e interpretação de informação clínica de doentes diagnosticados concomitantemente com EAM e posterior AVC isquémico, nos serviços de Cardiologia, Medicina Interna, Neurologia, Unidade de AVC, UCI e UCAD do CHUCB, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016. O grupo controlo consistiu em doentes diagnosticados com EAM sem posterior AVC isquémico, nos serviços mencionados, no mesmo período de tempo. Foram selecionados para análise potenciais fatores de risco clinicamente significativos, apoiados na literatura, confiáveis e de acessível coleta. Os fatores incluíram idade, sexo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, tabagismo, AIT ou AVC prévios, trombos intraventriculares, tendo ainda sido analisada a qualificação do EAM (com ou sem supradesnivelamento ST), o procedimento de revascularização no EAM (ICP e CRM) e a terapêutica antitrombótica no pós-alta do EAM (antiagregantes plaquetários e anticoagulantes).

O EAM e o AVC isquémico foram determinados usando a Classificação Internacional de Doenças validada, Nona Revisão, Modificação Clínica (CID-9-CM), tendo sido o EAM definido pelo código de diagnóstico 410.x1 (Enfarte agudo do miocárdio – episódio inicial) e o AVC isquémico pelos códigos de diagnóstico 433.x1 (Oclusão e estenose das artérias pré-cerebrais – com enfarte), 434.x1 (Oclusão das artérias cerebrais – com enfarte) e 436 (Inespecífico), tendo este último código sido usado com intuito de posterior verificação nos dados clínicos se incluiria um AVC com interesse para o estudo (isquémico). Os dados dos processos dos pacientes com os códigos mencionados foram fornecidos em Excel pelo Gabinete de Planeamento e Controlo de Gestão (GPCG) do CHUCB. Foram utilizados códigos identificadores exclusivos e anónimos vinculando cada paciente, permitindo uma análise abrangente e longitudinal dos dados do mesmo.

O grupo de estudo incluiu 16 doentes e o grupo controlo 780 doentes, tendo sido utilizada uma amostragem aleatória simples de 10% deste último para análise. Não foram

excluídos pacientes com base na idade. Não foram incluídos nos 10% do grupo controlo doentes que tenham falecido durante o evento do EAM ou logo após.

Os dados foram recolhidos através do software SClínico Hospitalar, tendo sido pesquisados dados em Diagnósticos, Notas de alta, Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT) (mais especificamente eletrocardiogramas e ecocardiogramas), Últimas Prescrições e registos de Internamento, Consulta Externa, Bloco Operatório e Urgências.

Análise Estatística

Recorreu-se ao software IBM SPSS Statistics® (versão 21.0; *IBM, Chicago, IL*) para o tratamento e análise estatística dos dados. Numa primeira abordagem, procedeu-se à análise das frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e à análise das estatísticas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão) das variáveis quantitativas contínuas para descrever a distribuição dos dados.

Recorreu-se ao teste t de Student para comparar a idade média no grupo de estudo e no grupo controlo.

O teste t de Student, sendo um teste paramétrico, requer que se verifique o pressuposto da Normalidade dos dados da variável contínua, nos dois grupos em estudo. Para tal, recorreu-se ao teste do Shapiro-Wilk, cuja hipótese nula é a de que a variável segue uma distribuição Normal. Para um $p\text{-valor} > \alpha$ ($\alpha=0.05$) não se rejeita a hipótese nula e o pressuposto da Normalidade está assegurado. No grupo com AVC ($n=16$), a idade segue uma distribuição Normal, dado que o teste do Shapiro-Wilk não aponta evidência estatística para rejeitar a hipótese nula da Normalidade da variável idade ($p=0.194$). No grupo sem AVC ($n=78$), dada a dimensão da amostra e o gráfico de quartil-quartil (Q-Q plot), assume-se que a variável idade também apresenta neste grupo uma distribuição aproximadamente Normal.

A hipótese nula do teste t de Student é a de que a média da variável contínua (idade) é igual nos dois grupos (com e sem AVC), enquanto a hipótese alternativa indica que as médias diferem. Para um $p\text{-valor} < \alpha$ ($\alpha=0.05$) rejeita-se a hipótese nula de igualdade da idade média e conclui-se a favor da hipótese alternativa de que a média de idade difere entre o grupo com e sem AVC.

Recorreu-se ao teste de independência do Qui-quadrado para avaliar a relação estatística entre variáveis categóricas e a ocorrência de AVC, sob a hipótese nula de que as variáveis são independentes (não existe relação significativa entre as variáveis) contra a hipótese alternativa de que as variáveis não são independentes (existe relação significativa entre as variáveis). O resultado significativo, $p\text{-valor} < \alpha$ ($\alpha=0.05$), aponta evidência estatística para rejeitar a hipótese nula de independência e concluir a favor da hipótese alternativa, isto é, sobre a existência de uma relação significativa entre as variáveis em estudo.

O teste do Qui-quadrado pressupõe que nenhuma célula da tabela de contingência tenha frequência esperada inferior a 1 e que não mais de 20% das células tenha frequência esperada inferior a 5 unidades. Nos casos em que estes pressupostos não foram assegurados, recorreu-se ao teste Exato de Fisher, cujas hipóteses são as mesmas do teste do Qui-quadrado. Nos casos em que se verificou uma relação significativa, a análise dos Resíduos Ajustados (diferença entre os valores observados e os valores esperados) iguais ou superiores a 1.96 (para um Intervalo de Confiança [IC] de 95%) permitiu identificar os casos em que os valores observados são superiores aos valores esperados, a favor, portanto, da hipótese alternativa da não independência das variáveis (isto é, da relação significativa entre as variáveis).

Foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0.05$).

Folha em branco

Resultados

Incidência de AVC isquêmico após EAM

Dos 796 doentes com EAM, 16 (2%) desenvolveram posteriormente um AVC isquêmico. Todos os AVCs nestes pacientes ocorreram após 30 dias pós-EAM, tendo sido o intervalo de tempo mais curto entre o EAM e a ocorrência do AVC verificado nesta amostra de 48 dias e o mais longo de 1483 dias (≈ 4 anos). Dos 16 doentes com AVC isquêmico pós-EAM, 31,3% dos AVCs ocorreram até ao 1 ano após o EAM, 81,3% até aos 2 e 3 anos (0% entre os 2 e os 3 anos) e 100% até aos ≈ 4 anos, não se podendo constatar a ocorrência de AVCs após este período, dado este estudo ter abrangido dados até ao final de 2016 (Tabela 1). Deste modo, a incidência de AVC isquêmico pós-EAM ao 1 ano foi de $\approx 0,6\%$, aos 2 e 3 anos de $\approx 1,6\%$ e aos ≈ 4 anos de 2%.

Tabela 1. Intervalo de tempo entre o EAM e o AVC isquêmico – Frequências absolutas e relativas.

Com AVC isquêmico pós-EAM (n=16)	Intervalo de tempo entre o EAM e o AVC isquêmico			
	Até 365 dias (1 ano)	Entre 1 ano e 730 dias (2 anos)	Entre 2 anos e 1095 dias (3 anos)	Entre 3 anos e 1483 dias (≈ 4 anos)
Doentes [n (%)]	5 (31,3%)	8 (50,0%)	0 (0%)	3 (18,8%)

Preditores de AVC isquémico após EAM

Tabela 2. Caraterísticas – Frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e média ± desvio padrão das variáveis contínuas.

Caraterística	Com AVC isquémico pós-EAM (n=16)	Sem AVC isquémico pós-EAM (n=78*)
Idade [média±desvio padrão]	78.9±10.9	70.7±13.3
Sexo feminino [n (%)]	7 (43.8%)	26 (33.3%)
Hipertensão arterial [n (%)]	15 (93.8%)	58 (74.4%)
Dislipidemia [n (%)]	13 (81.3%)	49 (62.8%)
Diabetes <i>mellitus</i> [n (%)]	8 (50.0%)	27 (34.6%)
Tabagismo [n (%)]	4 (25.0%)	15 (19.2%)
AIT ou AVC prévios [n (%)]	8 (50.0%)	3 (3.8%)
Trombos intraventriculares [n (%)]	0 (0%)	0 (0%)
Qualificação do EAM		
Com supradesnivelamento ST [n (%)]	6 (37.5%)	33 (42.3%)
Procedimento de revascularização no EAM		
ICP [n (%)]	9 (56.3%)	42 (53.8%)
CRM [n (%)]	2 (12.5%)	10 (12.8%)
ICP + CRM [n (%)]	0 (0%)	2 (2.6%)
Terapêutica antitrombótica no pós-alta do EAM		
Antiagregantes plaquetários [n (%)]	13 (81.3%)	76 (97.4%)
Anticoagulantes [n (%)]	5 (31.3%)	15 (19.2%)
Antiagregantes plaquetários + Anticoagulantes [n (%)]	3 (18.8%)	13 (16.7%)

Acrónimos: ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio.

*O grupo controlo incluiu 780 doentes, tendo sido utilizada uma amostragem aleatória de 10% para análise.

Tabela 3. Caraterísticas – Resultados dos testes de hipóteses.

Caraterística	p-valor	IC 95%
Idade	.023 #1	[1.173 , 15.269]
Sexo feminino	.566 #2	
Hipertensão arterial	.110 #3	
Dislipidemia	.247 #2	
Diabetes <i>mellitus</i>	.268 #2	
Tabagismo	.733 #3	
AIT ou AVC prévios	.000 #3	
Trombos intraventriculares	-	
Qualificação do EAM		
Com supradesnivelamento ST	1.000 #2	
Procedimento de revascularização no EAM		
ICP	1.000 #2	
CRM	1.000 #3	
ICP + CRM	1.000 #3	
Terapêutica antitrombótica no pós-alta do EAM		
Antiagregantes plaquetários	.033 #3	
Anticoagulantes	.320 #3	
Antiagregantes plaquetários + Anticoagulantes	1.000 #3	

Acrónimos: ICP, intervenção coronária percutânea; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio.

#1: Teste t de Student; #2: Teste Qui-quadrado de Pearson; #3: Teste Exato de Fisher.

A análise descritiva das características e os resultados dos testes de hipóteses (análise inferencial) encontram-se nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. Encontram-se em Apêndice as Tabelas dos resultados dos testes de hipóteses detalhadas, para cada variável. Os doentes com AVC pós-EAM apresentavam idade mais elevada com uma diferença de ≈ 8 anos entre os dois grupos (média de 78.9 anos no grupo de doentes com AVC pós-EAM vs média de 70.7 anos no grupo controle de doentes sem AVC pós-EAM) e eram mais frequentemente do sexo masculino (56.2%), apesar de esse grupo ter abrangido mais doentes do sexo feminino quando em comparação com o grupo de doentes sem AVC pós-EAM (43.8% dos doentes com AVC pós-EAM vs 33.3% dos doentes sem AVC pós-EAM eram do sexo feminino). Esses doentes apresentavam mais frequentemente hipertensão arterial (93.8% dos doentes com AVC pós-EAM vs 74.4% dos doentes sem AVC pós-EAM), dislipidemia (81.3% dos doentes com AVC pós-EAM vs 62.8% dos doentes sem AVC pós-EAM) e diabetes *mellitus* (50.0% dos doentes com AVC pós-EAM vs 34.6% dos doentes sem AVC pós-EAM), eram mais frequentemente fumadores ativos ou com história de tabagismo (25.0% dos doentes com AVC pós-EAM vs 19.2% dos doentes sem AVC pós-EAM) e apresentavam mais frequentemente AIT ou AVC prévios (50.0% dos doentes com AVC pós-EAM vs 3.8% dos doentes sem AVC pós-EAM). Em nenhum dos doentes deste estudo, quer do grupo de estudo quer do grupo controle, foram detetados trombos intraventriculares. Os preditores significativos de AVC pós-EAM incluíram idade avançada (p -valor <0.05) e AIT ou AVC prévios (p -valor <0.05). Dos doentes com AITs ou AVCs prévios do total da amostra, a maioria registou AVC pós-EAM, $n=8$ (72.7%). Não foi obtida relação com significância estatística entre hipertensão, dislipidemia, diabetes *mellitus* e tabagismo e o risco de AVC pós-EAM, apesar de estes se apresentarem mais frequentemente nos doentes com posterior AVC, com as três primeiras variáveis com diferenças percentuais consideráveis entre os dois grupos. Do mesmo modo, o sexo não mostrou associação consistente com o risco de AVC pós-EAM. As comorbilidades mais comuns foram hipertensão arterial e dislipidemia.

No que respeita à qualificação do EAM em EAMCSST ou EAMSSST, tanto o grupo de doentes que desenvolveu como o que não desenvolveu AVC após o EAM apresentaram uma maior percentagem de EAMSSST. No entanto, os doentes com AVC pós-EAM apresentaram mais frequentemente EAMSSST quando em comparação com os doentes sem AVC pós-EAM (62.5% dos doentes com AVC pós-EAM vs 57.7% dos doentes sem AVC pós-EAM), embora não se tenha obtido evidência estatística que apontasse a variável como um fator preditor de AVC.

No que concerne a procedimentos de revascularização utilizados no EAM, o uso de ICP foi um pouco mais frequente em doentes que posteriormente desenvolveram AVC

(56.3% dos doentes com AVC pós-EAM vs 53.8% dos doentes sem AVC pós-EAM), mas sem significância estatística, e o uso de CRM foi idêntico nos dois grupos de doentes (12.5% dos doentes com AVC pós-EAM vs 12.8% dos doentes sem AVC pós-EAM), igualmente sem significância estatística. Nestas percentagens, estão incluídos 2 (2.6%) doentes sem AVC que foram submetidos a ambos os procedimentos, não tendo este aspeto ocorrido em nenhum dos doentes que desenvolveram AVC. Dos 51 doentes submetidos a ICP e dos 12 doentes submetidos a CRM da amostra total, 17,6% e 16,7%, respetivamente, tiveram um AVC isquêmico no período de seguimento. Entre os pacientes com AVC que foram submetidos a ICP ou CRM no evento agudo do EAM, o AVC não ocorreu predominantemente pouco tempo após o procedimento, tendo sido o intervalo de tempo mais curto entre o EAM e a ocorrência do AVC verificado nos doentes deste estudo de 48 dias.

Relativamente à terapêutica antitrombótica no pós-alta do EAM, a taxa de uso de antiagregantes plaquetários foi maior nos pacientes que não desenvolveram AVC após o EAM (81.3% dos doentes com AVC pós-EAM vs 97.4% dos doentes sem AVC pós-EAM), tendo-se verificado uma relação significativa entre a não ocorrência de AVC isquêmico pós-EAM e a toma de antiagregantes plaquetários (p -valor <0.05), sendo este um fator protetor da ocorrência de AVC. Entre os doentes do total da amostra a fazer este tipo de prescrição, a não ocorrência de AVC foi significativamente mais frequente, $n=76$ (85.4%). O uso de anticoagulantes foi maior nos pacientes que desenvolveram AVC após o EAM (31.3% dos doentes com AVC pós-EAM vs 19.2% dos doentes sem AVC pós-EAM), sem significância estatística, não se podendo associar o seu uso à redução da ocorrência de AVC isquêmico. Nestas percentagens, estão incluídos os doentes que foram submetidos a ambas as terapêuticas. A associação de antiagregação plaquetária com anticoagulação ocorreu em 3 (18.8%) doentes com posterior AVC e 13 (16.7%) doentes sem posterior AVC, igualmente sem significância estatística. Todos os doentes que se encontravam sob anticoagulação pós-alta mantiveram a medicação por mais de 8 dias; para além deste aspeto, alguns dos doentes que não foram revascularizados não estão descritos como tendo feito anticoagulação pós-alta.

Discussão

Incidência de AVC isquêmico após EAM

O AVC é uma complicação grave após o EAM e está intimamente associado a um aumento da morbidade e diminuição da sobrevida.²³ Ademais, a melhora na sobrevida após o EAM aumentou o número de pacientes em risco de AVC pós-EAM.⁸

Neste estudo, entre os 796 doentes com EAM, o AVC isquêmico ocorreu posteriormente em 2% dos mesmos. Todos os AVCs nos pacientes deste estudo ocorreram após 30 dias pós-EAM, tendo sido o intervalo de tempo mais baixo entre o EAM e a ocorrência do AVC verificado nesta amostra de 48 dias e o mais longo de 1483 dias (\approx 4 anos). A incidência de AVC isquêmico pós-EAM ao 1 ano foi de \approx 0,6%, aos 2 e 3 anos de \approx 1,6% e aos \approx 4 anos de 2%. Estudos anteriores demonstraram que o EAM está associado a um risco absoluto de AVC isquêmico de 1 a 2% na fase aguda e até ao 1 ano^{9,12,15,20,23} e mesmo a longo prazo,⁷ referindo alguns autores uma incidência de AVC isquêmico pós-EAM de \approx 2% num seguimento médio de 5 anos, sendo a maioria de origem cardioembólica,²⁴ indo de encontro ao observado nestes resultados. Outros autores demonstraram anteriormente que, embora o risco de AVC diminua progressivamente nos meses após o EAM,^{8,9,18,24} este mantém-se por um período de no mínimo 10 anos,^{9,23} não devendo, mesmo na fase estável após o EAM, o risco de evento cerebrovascular ser subestimado.²⁴ Um estudo relatou ainda que, após 30 anos de seguimento, o risco cumulativo de AVC isquêmico foi de 12,6% em pacientes com EAM prévio em comparação com 11,9% da população em geral (sem EAM prévio).⁸ A heterogeneidade observada nas taxas de AVCs em diferentes estudos poderá estar relacionada com os tamanhos das amostras e restrições impostas na seleção das mesmas, com a variação geográfica das populações sob investigação (e as respetivas prevalências dos fatores de risco), com o período em que o estudo foi realizado (variação temporal nos métodos de diagnóstico, tendências temporais no tratamento do EAM, variação das prevalências dos fatores de risco ao longo do tempo) e com a duração do mesmo. Apesar da baixa incidência, o AVC representa um evento devastador em doentes com EAM, com risco significativo de morbidade e mortalidade.¹⁶

Preditores de AVC isquêmico após EAM

Os doentes com AVC pós-EAM apresentavam idade mais elevada e eram mais frequentemente do sexo masculino, apesar de esse grupo ter abrangido mais doentes do sexo feminino quando em comparação com o grupo de doentes sem AVC pós-EAM, apresentavam mais frequentemente hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes *mellitus*, eram mais frequentemente fumadores ativos ou com história de tabagismo e apresentavam mais frequentemente AIT ou AVC prévios. Os preditores significativos de AVC pós-EAM incluíram idade avançada e AIT ou AVC prévios. Apesar da relação entre hipertensão arterial e AVC descrita pela literatura, este estudo não demonstrou significância estatística para esta relação (tendo ficado próximo de atingir uma significância de 10%), apesar da maior frequência da mesma no grupo que desenvolveu AVC pós-EAM, com diferença percentual considerável entre os dois grupos, sendo que a justificação para tal poderá passar possivelmente pelo número de doentes com AVC (grupo de estudo) de 16, com a existência de uma célula com uma frequência observada de apenas 1 (doentes com posterior AVC sem hipertensão) (Apêndice). Não foi obtida neste estudo, do mesmo modo, significância estatística entre dislipidemia, diabetes *mellitus* e tabagismo e o risco de AVC pós-EAM. As comorbilidades mais comuns foram hipertensão arterial e dislipidemia. Estudos publicados anteriormente corroboram estes resultados, tendo identificado a idade avançada^{10,12,16,18-20,23-27} e AIT ou AVC prévios^{10,12,16,20,23,24,26,28} como fatores de risco de AVC isquêmico pós-EAM e Wang Y. e colaboradores identificaram, do mesmo modo, a hipertensão arterial e a dislipidemia como sendo as comorbilidades mais comuns.¹⁹ Alguns autores descreveram ainda que a hipertensão, dislipidemia e tabagismo não foram associados a aumento do risco significativo de AVC isquêmico.¹⁸ No entanto, vários estudos encontraram relação significativa entre hipertensão^{10,12,16,19,20,23} e diabetes^{10,12,16,18,20,24,27} e o risco de ocorrência de AVC isquêmico pós-EAM. É ainda de levar em consideração que, dada a associação positiva entre cada um dos fatores idade avançada, hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo e o risco de EAM e AVC isoladamente,¹² era de esperar que estes mesmos fatores estejam associados ao aumento do risco de AVC após um EAM, ainda que uns mais que outros. Do mesmo modo, indivíduos com AVC são mais propensos a sofrer um segundo AVC,¹² sendo este achado também esperado em doentes pós-EAM, o que se confirmou. Estudos anteriores revelaram inclusive que, à medida que a população envelhece e mais pessoas sofrem de EAM, o número absoluto de pessoas que sofrem AVC após o EAM também aumenta.¹² Neste estudo, o sexo não mostrou relação significativa com o risco de AVC pós-EAM. Estudos progressos apresentam resultados conflitantes entre eles no que concerne a esta variável, sendo que uns relataram um risco aumentado de AVC entre mulheres em

comparação com homens,^{12,16,18,23,25} mencionando que este achado provavelmente reflete a colinearidade do sexo feminino com a idade mais avançada e com mais comorbilidades,^{16,29} e outros um efeito protetor do sexo feminino.¹² Alguns autores obtiveram os mesmos resultados que o presente estudo, tendo os grupos de doentes com e sem AVC isquémico sido ambos maioritariamente do sexo masculino, mas com o grupo de doentes com AVC isquémico a apresentar mais doentes do sexo feminino comparativamente com o de doentes sem AVC isquémico.²⁴ É de referir que, na maioria dos estudos que relatam um risco aumentado de AVC entre mulheres, a idade média dos pacientes é de >70 anos e os estudos que relatam um aumento do risco entre homens incluem pacientes mais jovens,¹² pelo que os resultados conflitantes ao analisar o sexo como risco de AVC se podem dever a essa diferença na distribuição de idades.

Neste enquadramento, deve ter-se em consideração a possibilidade de falha no registo de algumas das patologias do doente, dado o mesmo muitas vezes não as mencionar quando questionado, eventualmente por achar que, por se encontrar controlado com a medicação, já não se poder considerar que tem a patologia. Ainda neste âmbito, alguns autores defendem que, durante o período inicial, o risco de AVC isquémico possa ser mais influenciado por alterações cardíacas induzidas pela SCA do que por fatores de risco crónicos pré-existentes, sendo que, ademais, a SCA pode induzir um estado pró-trombótico persistente que predispõe ao AVC isquémico,^{10,20,23} e que os AVCs pós-alta deverão estar mais relacionados ao risco cardiovascular global do que à apresentação clínica do EAM,²³ referindo outros autores que a presença de lesão cardíaca na SCA pode causar disfunção cardíaca que, por sua vez, pode aumentar o risco de AVC isquémico a longo prazo.¹⁸

Na avaliação da presença de trombos intraventriculares, apesar de estes não terem sido detetados em nenhum dos doentes deste estudo, dada a presença de hipocinésia ou acinésia da parede e função reduzida do ventrículo esquerdo (VE), não se pode afirmar a não presença de trombos a posteriori da realização do ecocardiograma na altura do evento do EAM. O EAM, principalmente da parede anterior, está associado a anormalidades regionais do movimento da parede e a fração de ejeção diminuída, sendo que a disfunção ventricular esquerda permite estase relativa de sangue dentro do ventrículo e, juntamente com lesão e inflamação endocárdica, predispõe à formação de trombos e subsequente embolização.⁶ Resultados de estudos progressos demonstram que a maioria dos trombos intraventriculares ocorre dentro das 2 primeiras semanas de um enfarte do miocárdio anterior,^{9,10,15,17,18} com incidência de 12%^{9,15} a 25%¹⁷, dependendo esta incidência do tipo de EAM,^{17,18} e quase todos num cenário de um grande enfarte que resulta em função reduzida do ventrículo esquerdo e/ou acinésia ou discinesia apical.¹⁵ Para além disso, várias linhas

de evidência indicam que, embora o ecocardiograma transtorácico padrão seja comumente usado para o diagnóstico, ele é limitado pela baixa sensibilidade para a detecção de trombos no VE, exigindo a adição de contraste (a menos que este seja contraindicado) e/ou o uso de ressonância magnética cardíaca quando a probabilidade pré-teste for alta.^{5,17} Estudos anteriores referem ainda que a incidência de trombos parece ser menor quando é feita terapêutica de reperfusão,^{9,10,18} mas permanecendo ainda substancial;⁹ a reperfusão atempada leva a um EAM menos extenso e menor disfunção do VE, com conseqüente menor risco de formação de trombo mural, reduzindo, deste modo, o risco de tromboembolismo. Se um trombo no VE for detetado, a anticoagulação é essencial para evitar tromboembolismo sistêmico,^{10,17} sendo que as diretrizes orientativas referem a administração de anticoagulação durante 6 meses.²⁹ Outros autores referem que a anticoagulação é razoável para pacientes com EAMCSST e evidência de trombo mural ventricular esquerdo, mas apenas uma recomendação fraca é dada para a anticoagulação em pacientes com acinesia apical anterior ou discinesia sem evidência de trombo.⁵ Relativamente à incidência de AVC em pacientes pós-EAM que desenvolveram trombo ventricular esquerdo, é relatado em estudos prévios que, sem anticoagulação, o risco de embolização nos primeiros 3 meses após um EAM complicado por um trombo ventricular esquerdo é de 10% a 20%⁶ e outros autores demonstram que o subtipo de AVC cardioembólico foi identificado em 76,5% desses AVCs.³⁰ Após os primeiros 4 meses, o risco de embolia é controverso, sendo sugerido por alguns autores ser raro e por outros não.¹⁵

No que se refere à qualificação do EAM, doentes com AVC pós-EAM apresentaram mais frequentemente EAMSSST quando em comparação com os doentes sem AVC pós-EAM, embora não se tenha obtido evidência estatística que apontasse a variável como um fator preditor de AVC. Estudos anteriores vão de encontro ao observado nestes resultados, relatando que, em pacientes com AVC isquêmico pós-SCA, se relata uma maior percentagem de EAMSSST do que EAMCSST^{18,26} e que, enquanto os AVCs hemorrágicos constituem uma proporção significativa de AVCs após EAM com supradesnivelamento do segmento ST, AVCs isquêmicos são o tipo predominante nas populações com EAM sem supradesnivelamento do segmento ST.^{16,26} É ainda mencionado por alguns autores que EAMCSST e EAMSSST conferem um risco igualmente aumentado de AVC isquêmico.^{18,26}

No que concerne a procedimentos de revascularização utilizados no EAM, o uso de ICP foi um pouco mais frequente em doentes que posteriormente desenvolveram AVC, mas sem significância estatística, e o uso de CRM foi idêntico nos dois grupos de doentes, igualmente sem significância estatística, sendo que, nestas percentagens, estão incluídos 2 (2.6%) doentes sem AVC que foram submetidos a ambos os procedimentos, não tendo este

aspecto ocorrido em nenhum dos doentes que desenvolveram AVC. A incidência de AVC no seguimento de doentes submetidos a ICP foi de 17,6% e CRM de 16,7%. Estudos progressos mencionam que procedimentos invasivos, como cateterismo cardíaco, ICP e CRM, podem originar rotura de placa aterosclerótica ou embolização de trombo derivado de coronária ou cateter,^{12,16,31} sendo ainda mencionado que a maioria dos AVCs pós-ICP é de natureza isquémica e embólica, sendo a incidência relatada por diversos estudos variante de 0,10% a 0,56%.^{9,31,32} Podemos analisar esta questão dos procedimentos ICP e CRM sob diversos prismas, como sendo o tempo decorrido entre o procedimento e o AVC, a comparação entre os dois procedimentos e a exploração de possíveis fatores interferentes.

Analisando o primeiro prisma, foi verificado no presente estudo que, entre os pacientes com AVC que foram submetidos a ICP ou CRM no evento agudo do EAM, o AVC não ocorreu predominantemente pouco tempo após a intervenção, tendo sido o intervalo mínimo entre os dois de 48 dias, sendo que não se pode confirmar que os AVCs ocorridos nestes doentes tenham sido ocasionados por estes procedimentos. Estudos anteriores revelam que entre os pacientes com AVC submetidos a procedimentos intervencionistas, como cateterismo cardíaco, ICP e CRM, o AVC ocorre predominantemente com um tempo médio entre o procedimento e o AVC de ≈ 6 dias,^{16,33} referindo ainda alguns autores que o AVC relacionado à ICP geralmente se apresenta 24h após o procedimento³¹ e outros que o risco é maior nas primeiras semanas após ICP com colocação de stent.²² No entanto, outros estudos referem que o risco de AVC após estes procedimentos se verifica mesmo em seguimentos mais longos.³⁴⁻⁴¹ Para além disso, dadas as limitações do reconhecimento do AVC com possíveis atrasos no diagnóstico e documentação, mesmo os AVCs mais tardios podem ter sido relacionados ao procedimento.¹⁶

No que tange a analisar comparativamente a ICP e a CRM e explorar possíveis fatores interferentes, os diversos estudos variam entre si. Head S. e colaboradores mencionam que as taxas de AVC são mais baixas após a ICP em comparação com a CRM, mas que isto é impulsionado por um risco reduzido de AVC após a ICP no período de 30 dias pós-procedimento, mas um risco semelhante de AVC entre os dois procedimentos entre 31 dias e 5 anos,³⁸ tendo outro estudo corroborado este achado, relatando que a ICP está associada a uma taxa mais baixa de AVC precoce (aos 30 dias) em comparação à CRM, mas que, num seguimento de médio prazo (12-24 meses) e de longo prazo (>36 meses), os grupos ICP e CRM foram associados a taxas comparáveis de AVC.³⁵ Analisando outros estudos com um seguimento pós-procedimento de longo prazo, uns relatam que o risco de AVC é semelhante na ICP e CRM, ou seja, que a CRM não aumenta o risco de AVC comparativamente com a ICP (um artigo de revisão que incluiu estudos com o seguimento

mínimo de 1 ano, um artigo de investigação com seguimento bastante superior a 1 ano sem especificação da duração e outros dois de investigação com seguimento de ≈ 5 anos),^{34,36,40,41} outros referem que a ICP está associada a um menor risco de AVC comparativamente com a CRM (um artigo de investigação que inferiu este achado para apenas até aos 30 dias e um artigo de revisão que incluiu vários estudos com um seguimento médio de 39,7 meses: de 1 ano, em 2 estudos, a 5 anos, em 3 estudos)^{35,39} e ainda outros que a CRM é um preditor de AVC isquémico hospitalar,^{10,26} especulando-se que estes possam ir de encontro ao mencionado por Head S. e colaboradores. Outro estudo (com a revisão de vários artigos) relata que a CRM em comparação com a ICP está associada a um risco aumentado de AVC em 30 dias e no seguimento a médio prazo (1 ano), referindo como limitação a restrição do acompanhamento a 1 ano, desconhecendo se as diferenças observadas permaneceriam constantes.³⁷ Foi alegado por alguns destes autores que muitos dos estudos com evidência oposta, isto é, sugerindo que a CRM oferece menor risco que a ICP, se possam ter baseado em estratégias de ICP obsoletas, o que poderia ter contribuído para uma maior taxa de trombose do stent.³⁹ Assim, é de levar em conta que as próprias características procedimentais da ICP e CRM podem ter impacto nesta tendência, sendo que, a respeito da ICP, a variação se considera tanto ao nível do uso de angioplastia por balão, BMSs ou de uma das 3 gerações de DESs, como ao nível de outros aspetos procedimentais. As gerações mais recentes de DESs demonstram um risco mais baixo de complicações trombóticas.³⁹ Estudos anteriores relatam que, durante o período do seu estudo, vários aspetos procedimentais da ICP mudaram, incluindo a adoção mais ampla do acesso radial, o uso de aterectomia por aspiração e de suporte circulatório mecânico, podendo o acesso radial estar³² e a aterectomia por aspiração e o uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico estão associados a AVC pós-ICP, não estando ainda claro se essa é uma relação causal ou se o uso desses dispositivos é uma mera representação de uma coorte mais doente com um risco inerentemente maior de AVC.^{31,32} É igualmente de ter em consideração que, apesar da baixa incidência geral de AVC isquémico pós-ICP, as tendências parecem ser crescentes, não se podendo descartar o facto de este aspeto poder ser atribuído a perfis de maior risco de pacientes submetidos a ICP na prática contemporânea, incluindo idade avançada, sexo feminino e maior prevalência de comorbilidades importantes (hipertensão, diabetes, AIT ou AVC prévios, tabagismo, doença carotídea, choque cardiogénico, fibrilhação auricular, doença vascular, doença renal crónica, coagulopatia, anemia), conforme relatado por alguns autores.^{31,32,42} É ainda referido que doença cerebrovascular prévia é o preditor mais forte para AVC pós-ICP,⁴² e que a incidência de AVC pós-ICP é maior na apresentação com supradesnivelamento ST do EAM do que sem supradesnivelamento ST.^{32,42} No entanto, uma metanálise anteriormente publicada refere não ter encontrado relação significativa

ente ICP, CRM e o risco de AVC isquémico após EAM, tendo a CRM mostrado um risco aumentado não significativo, enquanto a ICP teve tendência a exibir um efeito protetor não significativo¹² e outros autores referem que a ICP foi realizada com maior frequência em pacientes que não sofreram posterior AVC do que nos que sofreram, considerando tanto AVCs hospitalares como pós-alta (seguimento mínimo de 1 ano) e baseando-se tanto em AVCs isquémicos como hemorrágicos mas com uma percentagem muito mais elevada dos primeiros (num dos estudos, 86,2% dos AVCs hospitalares e 95,6% dos pós-alta eram isquémicos e, noutro, 72,8% de todos os AVCs eram isquémicos), não tendo avaliado a CRM.^{23,25}

Nesta sequência, denota-se que as tendências dos resultados desta comparação poderão ser influenciadas por diversos fatores, como os períodos de acompanhamento mais ou menos longos, as próprias características procedimentais da ICP e CRM, o perfil dos pacientes submetidos a estes procedimentos e até mesmo os anos em que é realizado o estudo, pela aplicabilidade à prática atual poder ser questionável devido aos dois últimos pontos (mudanças temporais do perfil de risco dos pacientes tratados e crescente complexidade dos próprios procedimentos). Estudos anteriores revelam que a apresentação clínica e comorbilidades dos pacientes são preditores mais poderosos que as características procedimentais.³² Deve ainda ter-se em consideração que a investigação clínica de eventos raros, como o AVC pós-ICP e CRM, requer um grande tamanho da amostra para tirar conclusões significativas,³⁵ podendo o tamanho da amostra ter limitado uma conclusão robusta no que concerne a este fator. Ressalva-se que as tendências comparativas entre ICP e CRM aqui mencionadas se referem ao *outcome* AVC e não a outros *outcomes* ou sobrevida.

Relativamente à terapêutica antitrombótica no pós-alta do EAM, a taxa de uso de antiagregantes plaquetários foi maior nos pacientes que não desenvolveram AVC após o EAM, tendo-se demonstrado um efeito protetor significativo de AVC isquémico. Este resultado vai de encontro à lógica mecanicista do benefício da terapêutica de prevenção com antiagregação plaquetária já declarado noutros estudos.^{8,10,13,22,24,28,43} O uso de anticoagulantes foi maior nos pacientes que desenvolveram AVC isquémico após o EAM, sem significância estatística, não se podendo associar o seu uso à redução da ocorrência de AVC isquémico. Estudos anteriores indicaram, do mesmo modo, que a anticoagulação oral isolada não demonstrou efeito positivo em termos de menor taxa de AVC isquémico.⁹ Para além disso, dado todos os doentes que se encontravam sob anticoagulação pós-alta terem mantido a medicação por mais de 8 dias, infere-se não se tratarem de casos em que a anticoagulação possa ter sido prescrita apenas para 8 dias pós-alta preconizados para quem não foi revascularizado, mas sim serem casos de utilização contínua de

anticoagulação por outra patologia concomitante. A associação de antiagregação plaquetária com anticoagulação ocorreu em 3 (18.8%) doentes com posterior AVC e 13 (16.7%) doentes sem posterior AVC. Atualmente, está indicada terapêutica antiagregante plaquetária com aspirina vitalícia em todos os doentes com EAM, sendo a dupla antiagregação plaquetária (DAAP) combinando aspirina e um inibidor de P2Y₁₂ (ticagrelor, prasugrel ou clopidogrel) recomendada após ICP e considerada mesmo nos doentes que não se submeteram a ICP, durante 1 ano, a não ser que haja contraindicações como o risco excessivo de hemorragia,^{8,13,22,29,44} dado a DAAP estar associada a redução de eventos isquêmicos mas, em contrapartida, ter risco acrescido de hemorragia face à monoterapia.²² Nos doentes de alto risco isquêmico que toleraram a DAAP sem complicações hemorrágicas, o tratamento pode ser considerado durante mais de 1 ano e até 3 anos.^{29,44} Existem evidências crescentes de que a DAAP é necessária por períodos cada vez mais curtos com o DES contemporâneo e vários ensaios clínicos que se encontram em andamento estão a avaliar o impacto de períodos mais curtos desta terapêutica após implantação de DES.²² Nos doentes com indicação para anticoagulação, é indicada anticoagulação oral associada à DAAP (aspirina e clopidogrel), sendo esta terapêutica tripla efetuada durante 6 meses, devendo seguidamente ser considerada anticoagulação oral associada a aspirina ou clopidogrel durante 6 meses e, após 1 ano, manter-se apenas a anticoagulação oral.^{29,44} A anticoagulação está indicada em casos de FA persistente ou paroxística (de acordo com o seu *score* CHA₂DS₂-VASc), tromboembolismo venoso (TEV), incluindo tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP), devendo ainda ser considerada preventivamente nos doentes com alto risco de TEV após EAM com fração de ejeção reduzida e em caso de deteção de trombos intraventriculares no VE.^{22,28,44} No entanto, é descrito em alguns estudos recentes que, devido à ativação persistente da cascata da coagulação, os pacientes podem continuar a apresentar isquemia recorrente apesar da adesão à DAAP, tendo sido desenvolvidas pesquisas para estabelecer novas modalidades de tratamento para prevenção secundária pós-SCA (mesmo considerando a ausência de FA ou outra das indicações para anticoagulação descritas), incluindo o uso dos “novos” anticoagulantes orais diretos (DOACs, de *direct oral anticoagulants*).^{13,43} Estudos sugerem que, no que concerne à intensificação de estratégias antitrombóticas para prevenção secundária de eventos trombóticos pós-SCA com terapêutica antitrombótica tripla, embora esta possa reduzir a alta carga trombótica e a recorrência de eventos isquêmicos,^{13,22,43} parece que as altas taxas de complicações hemorrágicas associadas podem superar os benefícios em grande parte dos cenários clínicos.^{5,13,22,24,27,43} No entanto, evidências recentes apoiam a anticoagulação em baixa dose (2,5 mg duas vezes ao dia) a longo prazo com rivaroxabano além da antiagregação plaquetária,^{13,27-29,43,44} mencionando ser uma opção razoável para

certos pacientes de alto risco isquémico mas com baixo risco de hemorragia, alcançando-se um resultado favorável,^{13,28,29,44} mas sendo, portanto, necessário adaptar individualmente as decisões sobre a terapêutica antitrombótica com base no perfil risco-benefício do paciente.^{22,43} Evidências sugerem que a variação do benefício pode ser atribuída às diferentes populações de pacientes, podendo as diferenças étnicas, de género e de massa corporal, os perfis de comorbilidades, bem como a diferente abordagem de tratamento utilizada para cada condição, afetar o risco de hemorragia.^{13,24} Além disso, um estudo recente mostrou que o benefício da anticoagulação após SCA depende principalmente do tipo de SCA experienciado, EAMCSST ou EAMSSST, sugerindo um maior benefício após o primeiro.¹³ Neste enquadramento, é de mencionar a fulcral necessidade de uma monitorização cuidadosa de complicações hemorrágicas em pacientes sob DAAP ou terapêutica antitrombótica tripla.⁵

Neste âmbito, devem levar-se em consideração possíveis problemas de adesão ao tratamento, que podem ser transversais a diferentes grupos etários e a diferentes regiões. Trabalhos anteriores sugerem que os pacientes são mais aderentes à terapêutica antitrombótica no período agudo após o EM;¹¹ deste modo, este aspeto pode justificar o facto de a associação entre EAM e AVC isquémico poder ser mais prolongada do que a descrita em alguns estudos. Ademais, deve ter-se igualmente em consideração que a evolução da própria terapêutica antitrombótica ao longo do tempo pode ter influência nos resultados dos estudos.

Forças e limitações do estudo

Os pontos fortes deste estudo incluem a generalização do desenho de estudo de base populacional, não tendo excluído nenhum paciente com base na idade. Além disso, a recolha dos dados no histórico clínico foi pormenorizada, tendo abrangido a pesquisa em diversos setores do software SClínico Hospitalar, tendo, deste modo, transposto possíveis inexistências ou atrasos de codificação de algum dos fatores avaliados. Os resultados deste estudo devem ser interpretados à luz das suas limitações, dado não terem sido usados para o mesmo dados referentes à gravidade ou localização do EAM, ao tempo entre o início dos sintomas e a admissão, a complicações hospitalares ou à diferenciação entre o período agudo ou o período pós-alta. Não foram igualmente diferenciadas as características procedimentais da ICP e CRM utilizadas ou especificados os antiagregantes plaquetários e anticoagulantes feitos. De igual modo, não foram usados dados referentes à gravidade, distribuição e mecanismo do AVC isquémico. Ademais, é incerto se os achados gerais deste estudo podem ser aplicados a outros grupos étnicos ou da sociedade que diferem em

termos de características dos pacientes e se a dimensão do grupo de doentes com AVC pós-EAM poderá ter restrito a identificação de mais fatores de risco, embora o rácio de 2% destes doentes face à amostra total verificado neste estudo seja coerente e corroborado pela literatura. É ainda reconhecido que o estudo de outros fatores, como obesidade e alcoolismo, poderia ter valor. No entanto, este estudo levanta questões interessantes para futuras investigações na prevenção de AVCs isquémicos pós-EAM.

Conclusões

Em pacientes com EAM, o cérebro merece atenção. O EAM é um fator de risco para AVC isquêmico há muito tempo estabelecido,⁵ demonstrando os estudos uma maior incidência de AVC isquêmico em pacientes com EAM do que na população em geral.²³ Embora a percentagem de pessoas com AVC isquêmico pós-EAM seja relativamente pequena, a ocorrência do mesmo está associada a aumento da morbidade e mortalidade e as implicações para a saúde pública são importantes, pelo que a prevenção desta complicação devastadora se torna crucial. Ademais, apesar de o risco de AVC diminuir progressivamente nos meses após o EAM, este parece persistir durante um longo período de tempo. Nos últimos anos, tem havido um progresso na compreensão e capacidade de prevenir o AVC cardioembólico.

Os preditores significativos de AVC isquêmico pós-EAM incluíram idade avançada e AIT ou AVC prévios, tendo, no entanto, se verificado que os doentes com AVC pós-EAM apresentavam mais frequentemente hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes *mellitus* e eram mais frequentemente fumadores ativos ou com história de tabagismo que os pacientes que não desenvolveram AVC, com as três primeiras variáveis apresentando diferenças percentuais consideráveis entre os dois grupos, apesar da não obtenção de significância estatística destas variáveis neste estudo. Estudos futuros nesta população poderão considerar uma amostra de maior dimensão no sentido de verificar se os achados se revelariam diferentes, embora, para isso, se deva ter que, em princípio, aumentar substancialmente o número de anos de estudo, dado possivelmente se ir manter o rácio de 2% de doentes com AVC pós-EAM face à amostra total encontrado neste estudo e já descrito anteriormente na literatura. Depreende-se, ademais, que, no que respeita a trombos intraventriculares, permanecem incertezas quanto à via ideal de deteção dos mesmos e frequência com que devem serem feitas imagens de *follow-up* e à seleção de candidatos para tromboprolifaxia.¹⁷ No entanto, se um trombo no VE for detetado, deve ser realizada anticoagulação durante 6 meses.²⁹ Mais estudos são necessários neste âmbito. Doentes com AVC pós-EAM apresentaram mais frequentemente EAMSSST quando em comparação com os doentes sem AVC pós-EAM, embora não se tenha obtido evidência estatística no que concerne a esta variável.

Neste enquadramento, a reperfusão precoce da lesão coronária, método importante tanto em relação ao tratamento agudo do EAM como na prevenção secundária de AVC, juntamente com a prevenção secundária com terapêutica antitrombótica apropriada e um adequado controle dos fatores de risco modificáveis com anti-

hipertensores e antilipídicos e mudanças no estilo de vida (incluindo alimentação saudável, com redução do consumo de sal e açúcar; início de programa de atividade física após convalescença; controlo de peso e cessação tabágica), de acordo com diretrizes após o EAM, podem constituir importantes elos para a redução do risco de ocorrência destes eventos cardioembólicos.^{2,9,19} Neste âmbito, é igualmente crucial a educação para a saúde e a estimulação de estratégias que promovam a adesão ao tratamento.

No que concerne especificamente aos procedimentos de revascularização, o AVC está entre as complicações mais temidas dos mesmos, embora com baixa incidência. Neste estudo, não há evidência estatística para dizer que existe uma associação significativa entre o procedimento de revascularização no EAM (ICP, CRM ou ambos os procedimentos) e a ocorrência de AVC isquémico. Até à presente data, há falta de evidências conclusivas sobre a incidência exata de AVC após ICP ou CRM. Pela análise de outros estudos, o risco acrescido de AVC em pacientes submetidos a estes procedimentos parece manter-se por longos períodos de tempo. Neste âmbito, depreende-se a relevância de estudos futuros no sentido da inclusão de um grande número de doentes (dada a baixa frequência desta complicação) e de procedimentos de ICP e CRM apenas de última linha para análise comparativa, do desenvolvimento de abordagens inovadoras para a prevenção de AVC pós-procedimento e da identificação de preditores de AVC pós-procedimentais (quer imediatos quer a longo prazo, se aplicável), sendo que, mesmo não sendo alguns modificáveis, o seu reconhecimento poderá ser essencial para a estratificação de risco dos pacientes encaminhados para os procedimentos. Para além disso, destaca-se ainda a relevância da terapêutica antitrombótica periprocedimento.

No que se refere à terapêutica antitrombótica preventiva no pós-EAM, este estudo demonstrou um efeito protetor significativo de AVC isquémico da antiagregação plaquetária, não tendo revelado associação estatística significativa entre a anticoagulação ou a associação desta com antiagregação plaquetária e a ocorrência de AVC isquémico. Mais estudos são necessários acerca do papel da anticoagulação após o EAM, sendo apropriado que estes estudos adicionais estratifiquem os doentes com base no risco de hemorragia e no status isquémico, tendo ainda em consideração o perfil dos mesmos, o tipo de SCA e o tipo de revascularização coronariana, sendo que o benefício clínico do tratamento oferecido pode diferir de um paciente para outro, devendo a decisão de iniciar a terapêutica de anticoagulação preventiva pós-SCA ser individualizada. Nos doentes sob DAAP ou terapêutica antitrombótica tripla, é fulcral uma monitorização cuidadosa de complicações hemorrágicas.

Nesta sequência, e fazendo referência ao *score* CHA₂DS₂-VASc como ferramenta de predição de risco de AVC validada e amplamente aplicada entre pacientes com FA, fomenta-se a importância do desenvolvimento de *scores* de risco clínico no sentido de melhorar a previsão do risco em doentes com EAM, tendo ainda em conta que os *scores* podem precisar de ser adaptados levando em consideração as populações locais.

Este estudo sugere, deste modo, que pacientes com risco aumentado de AVC isquêmico podem ser identificados com antecedência, podendo fazer-se um *follow-up* e redução de fatores de risco mais intensivos, no sentido de prevenir e, assim, reduzir substancialmente, o AVC isquêmico como uma complicação do EM. É ainda de destacar que a relação risco-benefício é diferente em pacientes com diferentes perfis de fatores de risco e, dadas as opções de tratamento recentes e futuras para esses mesmos fatores, existe o potencial de melhorar ainda mais os resultados a longo prazo em pacientes com EM com o uso de um tratamento personalizado. Constata-se ainda a extrema relevância de uma abordagem multidisciplinar destes doentes de risco, sendo crucial a promoção de colaborações mais estreitas entre cardiologistas e neurologistas, para além do envolvimento dos internistas.

Folha em branco

Bibliografia

1. Berge E, Dahl T. Heart disease and stroke. *Tidsskr den Nor Laegeforening*. 2007;127(7):897–9.
2. Díaz Guzmán J. Ictus cardioembólico: Epidemiología. *Neurologia*. 2012;27(SUPPL. 1):4–9.
3. Kral M, Skoloudik D, Sanak D, Veverka T, Bartkova A, Dornak T, et al. Assessment of relationship between acute ischemic stroke and heart disease- protocol of a prospective observational trial. *Biomed Pap*. 2012;156(SUPPL. 3):284–9.
4. Vizzari G, Versaci F, Nicosia A. Percutaneous treatments of acute myocardial infarction and major stroke: Two parallel roads. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:204800401986916.
5. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139–48.
6. O’Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic Stroke. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(1):111–32.
7. A. Cervera, S. Amaro, V. Obach, A. Chamorro. Prevention of Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy in Cardiac Embolism. *Curr Drug Targets*. 2007;8(7):824–31.
8. Sundbøll J, Horváth-Puhó E, Schmidt M, Pedersen L, Henderson VW, Bøtker HE, et al. Long-term risk of stroke in myocardial infarction survivors: Thirty-year population-based cohort study. *Stroke*. 2016;47(7):1727–33.
9. Hornung M, Franke J, Gafoor S, Sievert H. Cardioembolic Stroke and Postmyocardial Infarction Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):207–14.
10. Dutta M, Hanna E, Das P, Steinhubl SR. Incidence and prevention of ischemic stroke following myocardial infarction: Review of current literature. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(5–6):331–9.
11. Merkler AE, Diaz I, Wu X, Murthy SB, Gialdini G, Navi BB, et al. Duration of heightened ischemic stroke risk after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):1–6.

12. Witt BJ, Ballman K V., Brown RD, Meverden RA, Jacobsen SJ, Roger VL. The incidence of stroke after myocardial infarction: A meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(4):7–10.
13. Khalil P, Kabbach G. Direct Oral Anticoagulants in Addition to Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention after Acute Coronary Syndromes: a Review. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(1).
14. Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad Definition / Introduction. *StatPearls Publ LLC.* 2020;2–4.
15. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J.* 2008;84(989):133–42.
16. Kassem-Moussa H, Mahaffey KW, Graffagnino C, Tasissa G, Sila CA, Simes RJ, et al. Incidence and characteristics of stroke during 90-day follow-up in patients stabilized after an acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2004;148(3):439–46.
17. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL, Bhatt DL, McEvoy JW. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: Screening, prevention, and treatment. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):642–9.
18. Yaghi S, Pilot M, Song C, Blum CA, Yakhkind A, Silver B, et al. Ischemic Stroke Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):1–8.
19. Wang Y, Li J, Zheng X, Jiang Z, Hu S, Wadhera RK, et al. Risk Factors Associated With Major Cardiovascular Events 1 Year After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Netw open.* 2018;1(4):e181079.
20. Smith EE, Cannon CP, Murphy S, Feske SK, Schwamm LH. Risk factors for stroke after acute coronary syndromes in the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J.* 2006;151(2):338–44.
21. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Past, Present, and Future of Myocardial Revascularisation. *Surg Res Pract.* 2014;2014:1–6.
22. Shlofmitz E, Shlofmitz R, Lee MS. The role of novel oral anticoagulants and antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Individualizing therapy to optimize outcomes. *Korean Circ J.* 2019;49(8):645–56.

23. Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, Daubail B, Richard C, Béjot Y, et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: Specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke*. 2014;45(12):3514–20.
24. Cordonnier C, Lemesle G, Casolla B, Bic M, Caparros F, Lamblin N, et al. Incidence and determinants of cerebrovascular events in outpatients with stable coronary artery disease. *Eur Stroke J*. 2018;3(3):272–80.
25. Saczynski JS, Spencer FA, Gore JM, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, et al. Twenty-year trends in the incidence of stroke complicating acute myocardial infarction: Worcester heart attack study. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2104–10.
26. Budaj A, Flasińska K, Gore JM, Anderson FA, Dabbous OH, Spencer FA, et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: Findings from a global registry of acute coronary events. *Circulation*. 2005;111(24):3242–7.
27. Lindholm D, Sarno G, Erlinge D, Svennblad B, Hasvold LP, Janzon M, et al. Combined association of key risk factors on ischaemic outcomes and bleeding in patients with myocardial infarction. *Heart*. 2019;117:5–81.
28. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: The COMMANDER HF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3592–3601A.
29. Agewall S, et al. Recomendações de 2017 da ESC para o tratamento do enfarte agudo do miocárdio em doentes com elevação do segmento-ST. 2017.
30. Leow AST, Sia CH, Tan BYQ, Kaur R, Yeo TC, Chan MYY, et al. Characterisation of acute ischemic stroke in patients with left ventricular thrombi after myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(1):158–66.
31. Abdel-Latif A, Misumida N. Ischemic Stroke After Percutaneous Coronary Intervention: Rare, But Devastating. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(15):1507–9.
32. Alkhouli M, Alqahtani F, Tarabishy A, Sandhu G, Rihal CS. Incidence, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Following Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2019;12(15):1497–506. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.015>

33. Guptill JT, Mehta RH, Armstrong PW, Horton J, Laskowitz D, James S, et al. Stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction timing, characteristics, and clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):176–83.
34. Park H, Ahn JM, Yoon YH, Kwon O, Lee K, Kang DY, et al. Effect of Age and Sex on Outcomes After Stenting or Bypass Surgery in Left Main Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2019;124(5):678–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.061>
35. Khan MR, Kayani WT, Ahmad W, Manan M, Hira RS, Hamzeh I, et al. Effect of increasing age on percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in older adults with unprotected left main coronary artery disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clin Cardiol.* 2019;42(11):1071–8.
36. Sá MPBO, Perazzo AM, Saragiotto FAS, Cavalcanti LRP, Neto ACEA, Campos JCS, et al. Coronary artery bypass graft surgery improves survival without increasing the risk of stroke in patients with ischemic heart failure in comparison to percutaneous coronary intervention: A meta-analysis with 54,173 patients. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2019;34(4):396–405.
37. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Reggiani LB, Sangiorgi D, Alessi L, De Servi S, et al. Risk of stroke with coronary artery bypass graft surgery compared with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(9):798–805.
38. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Stroke Rates Following Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):386–98.
39. Verdoia M, Barbieri L, Kedhi E, Suryapranata H, De Luca G. Percutaneous Versus Surgical Revascularization for Left Main or Multivessel Coronary Artery Disease: Results From a Large-Scale Meta-Analysis in the Era of Drug-Eluting Stents. *Angiology.* 2018;69(9):812–24.
40. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med.* 2015;372(13):1204–12.

41. Watanabe H, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary arterial bypass grafting in patients with multi-vessel coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry/cohort-2). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;(November 2018):1–10.
42. Chandiramani R, Chen H, Aoi S, Giustino G, Claessen B, Sartori S, et al. Incidence, predictors and impact of stroke on mortality among patients with acute coronary syndromes following percutaneous coronary intervention—Results from the PROMETHEUS registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(5):885–92.
43. Shanker A, Bhupathi V. Secondary Prevention with Antithrombotic Therapies in Stable Ischemic Heart Disease Patients: a Review. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7).
44. Collet JP, et al. Recomendações de 2015 da ESC para o tratamento das síndromes coronárias agudas em doentes que não apresentam elevação persistente do segmento-ST. 2015.

Folha em branco

Apêndice

Resultados dos testes de hipóteses

Tabela de resultados do teste t de Student para a variável contínua idade comparada entre grupo de estudo e grupo controle:

	Grupo	n	Média	Desvio padrão	t(df)	p-valor	Diferença média	IC 95%
Idade	Com AVC	16	78.88	10.899	2.317(92)	.023	8.221	[1.173, 15.269]
	Sem AVC	78	70.65	13.291				

Tabelas de resultados do teste de independência do Qui-quadrado (ou Teste Exato de Fisher, quando indicado) para as variáveis categóricas comparadas entre grupo de estudo e grupo controle:

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor	
		Com AVC	Sem AVC			
Sexo	Masculino	Freq.	9	52	61	X ² (1)=.632 p-valor=.566
		% de Sexo	14.8%	85.2%	100.0%	
		% de Grupo	56.2%	66.7%	64.9%	
	Feminino	Freq.	7	26	33	
		% de Sexo	21.2%	78.8%	100.0%	
		% de Grupo	43.8%	33.3%	35.1%	
Total	Freq.	16	78	94		
	% de Sexo	17.0%	83.0%	100.0%		
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%		

Acidente Vascular Cerebral isquémico em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio prévio

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Hipertensão arterial	Sem	Freq.	1	20	21
		% de Hipertensão arterial	4.8%	95.2%	100.0%
		% de Grupo	6.2%	25.6%	22.3%
	Com	Freq.	15	58	73
		% de Hipertensão arterial	20.5%	79.5%	100.0%
		% de Grupo	93.8%	74.4%	77.7%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Hipertensão arterial	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

p-valor=.110 #

#Teste Exato de Fisher

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Dislipidemia	Sem	Freq.	3	29	32
		% de Dislipidemia	9.4%	90,6%	100.0%
		% de Grupo	18.8%	37.2%	34.0%
	Com	Freq.	13	49	62
		% de Dislipidemia	21.0%	79.0%	100.0%
		% de Grupo	81.2%	62.8%	66.0%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Dislipidemia	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

X²(1)=2.008
p-valor=.247

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Diabetes mellitus	Sem	Freq.	8	51	59
		% de Diabetes mellitus	13.6%	86.4%	100.0%
		% de Grupo	50.0%	65.4%	62.8%
	Com	Freq.	8	27	35
		% de Diabetes mellitus	22.9%	77.1%	100.0%
		% de Grupo	50.0%	34.6%	37.2%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Diabetes mellitus	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

X²(1)=1.345
p-valor=.268

Acidente Vascular Cerebral isquémico em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio prévio

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Tabagismo	Sem	Freq.	12	63	75
		% de Tabagismo	16.0%	84.0%	100.0%
		% de Grupo	75.0%	80.8%	79.8%
	Com	Freq.	4	15	19
		% de Tabagismo	21.1%	78.9%	100.0%
		% de Grupo	25.0%	19.2%	20.2%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Tabagismo	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

#Teste Exato de Fisher

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
AIT ou AVC prévios	Sem	Freq.	8	75	83
		% de AIT ou AVC prévios	9.6%	90.4%	100.0%
		% de Grupo	50.0%	96.2%	88.3%
	Com	Freq.	8	3	11
		% de AIT ou AVC prévios	72.7%	27.3%	100.0%
		% de Grupo	50.0%	3.8%	11.7%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de AIT ou AVC prévios	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

#Teste Exato de Fisher

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Supra ST	Sem	Freq.	10	45	55
		% de Supra ST	18.2%	81.8%	100.0%
		% de Grupo	62.5%	57.7%	58.5%
	Com	Freq.	6	33	39
		% de Supra ST	15.4%	84.6%	100.0%
		% de Grupo	37.5%	42.3%	41.5%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Supra ST	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

Acidente Vascular Cerebral isquémico em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio prévio

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor	
		Com AVC	Sem AVC			
ICP	Sem	Freq.	7	36	43	X ² (1)=.031 p-valor=1.000
		% de ICP	16.3%	83.7%	100.0%	
		% de Grupo	43.8%	46.2%	45.7%	
	Com	Freq.	9	42	51	
		% de ICP	17.6%	82.4%	100.0%	
		% de Grupo	56.2%	53.8%	54.3%	
Total	Freq.	16	78	94		
	% de ICP	17.0%	83.0%	100.0%		
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%		

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor	
		Com AVC	Sem AVC			
CRM	Sem	Freq.	14	68	82	- p-valor=1.000 #
		% de CRM	17.1%	82.9%	100.0%	
		% de Grupo	87.5%	87.2%	87.2%	
	Com	Freq.	2	10	12	
		% de CRM	16.7%	83.3%	100.0%	
		% de Grupo	12.5%	12.8%	12.8%	
Total	Freq.	16	78	94		
	% de CRM	17.0%	83.0%	100.0%		
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%		

#Teste Exato de Fisher

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor	
		Com AVC	Sem AVC			
ICP+CRM	Sem	Freq.	16	76	92	- p-valor=1.000 #
		% de ICP+CRM	17.4%	82.6%	100.0%	
		% de Grupo	100.0%	97.4%	97.9%	
	Com	Freq.	0	2	2	
		% de ICP+CRM	0.0%	100.0%	100.0%	
		% de Grupo	0.0%	2.6%	2.1%	
Total	Freq.	16	78	94		
	% de ICP+CRM	17.0%	83.0%	100.0%		
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%		

#Teste Exato de Fisher

Acidente Vascular Cerebral isquémico em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio prévio

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Antiagregantes plaquetários	Sem	Freq.	3	2	5
		% de Antiagregantes	60.0%	40.0%	100.0%
		% de Grupo	18.8%	2.6%	5.3%
	Com	Freq.	13	76	89
		% de Antiagregantes	14.6%	85.4%	100.0%
		% de Grupo	81.2%	97.4%	94.7%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Antiagregantes	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

#Teste Exato de Fisher

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Anticoagulantes	Sem	Freq.	11	63	74
		% de Anticoagulantes	14.9%	85.1%	100.0%
		% de Grupo	68.8%	80.8%	78.7%
	Com	Freq.	5	15	20
		% de Anticoagulantes	25.0%	75.0%	100.0%
		% de Grupo	31.2%	19.2%	21.3%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Anticoagulantes	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

#Teste Exato de Fisher

		Grupo		Total	X ² (df) p-valor
		Com AVC	Sem AVC		
Antiagregantes + Anticoagulantes	Sem	Freq.	13	65	78
		% de Antiagregantes + Anticoagulantes	16.7%	83.3%	100.0%
		% de Grupo	81.2%	83.3%	83.0%
	Com	Freq.	3	13	16
		% de Antiagregantes + Anticoagulantes	18.8%	81.2%	100.0%
		% de Grupo	18.8%	16.7%	17.0%
Total	Freq.	16	78	94	
	% de Antiagregantes + Anticoagulantes	17.0%	83.0%	100.0%	
	% de Grupo	100.0%	100.0%	100.0%	

#Teste Exato de Fisher

Folha em branco

Folha em branco