



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

AVC criptogénico
Estudo da prevalência e papel etiológico das fontes
cardioembólicas minor

Maria de Sousa Dinis Dias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

A todos os que, ao longo da minha vida, tiveram alguma influência no meu crescimento e percurso.

“Desistir...

Eu já pensei seriamente nisso,

Mas nunca me levei realmente a sério.

É que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas,

Mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros,

Mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça”

Cora Coralina

Agradecimentos

Ao Dr. Francisco Alvarez, pela orientação, imensa disponibilidade e ajuda na elaboração da tese.

À técnica de ecocardiografia Ana Sofia Rodrigues, pelo esclarecimento de dúvidas prestado em mais que um momento.

Ao Serviço de Gestão Documental e ao Gabinete de Investigação e Inovação do CHCB, em especial à Dr.^a Márcia, pelo auxílio no começo deste trabalho e no ultrapassar de certas barreiras com brevidade.

À minha mãe, Dulce Sousa, e ao meu irmão, Nuno Dias, que são os pilares da minha vida e o motor das minhas ações.

A toda a minha família, por serem o substrato de onde retiro tudo o que preciso para seguir.

À minha prima, Joana Moreno, pela bondade em disponibilizar o seu tempo, pelo perfeccionismo que coloca em tudo o que faz e pela ajuda imprescindível.

À minha melhor amiga e mais, Eugénia Pereira, pelo incentivo, apoio e valiosos conselhos ao longo deste trabalho e de todos os 6 anos de curso.

À minha amiga e belíssima tradutora, Joana Malta Gomes, por estar sempre presente e por ser exímia na execução de mil tarefas, nunca recusando ajudar um amigo.

À Celina, pela amizade verdadeira, companheirismo e bem-querer durante todos os anos em que vivemos juntas e que se mantém mesmo distantes.

À Daniela Alves, à Daniela Oliveira, à Patrícia Clara e ao Rui Vaz, por terem preenchido os meus dias de bons momentos e por saber que estarão sempre lá.

Resumo

Título: AVC criptogénico: Estudo da prevalência e papel etiológico das fontes cardioembólicas minor.

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) encontra-se entre as três principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo. Em Portugal, é a doença cardiovascular mais mortal. Em 30-40% dos casos, a causa do AVC isquémico não é claramente identificável, sendo estes eventos classificados de “criptogénicos”. O cardioembolismo é apontado como o mecanismo etiológico mais provável deste subtipo de AVC. Dada a importância da identificação causal na abordagem, tratamento e prevenção secundária destes doentes e tendo em conta que as taxas de mortalidade e recorrência não são diferentes daquelas dos AVC isquémicos de etiologia determinada, percebe-se a necessidade de melhor avaliar o papel etiológico de possíveis fontes cardioembólicas minor.

Objetivos: Caracterizar a amostra em estudo em termos de prevalência do AVC criptogénico e da relação deste subtipo de AVC isquémico com possíveis fontes cardioembólicas minor.

Material e métodos: Estudo observacional transversal de uma amostra de 662 doentes internados na unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira por diagnóstico de acidente isquémico transitório ou AVC isquémico, entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2010. Os dados referentes às variáveis de estudo foram recolhidos através da consulta de processos clínicos. Foi realizada análise descritiva e inferencial através dos testes estatísticos de correlação de Pearson, Qui-Quadrado e U de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Resultados: Dos 662 doentes da amostra, 350 eram homens (53%) e a idade média observada foi de 75 (± 12) anos. A hipertensão arterial, presente em 82% dos pacientes, mostrou-se o fator de risco cardiovascular predominante. O subtipo de AVC criptogénico foi o mais prevalente (35%) e o perfil sociodemográfico e de risco cardiovascular destes doentes mostrou-se semelhante ao da amostra total. Quanto aos achados ecocardiográficos e comparativamente ao AVC cardioembólico, o AVC criptogénico apresentou correlação estatisticamente significativa com: fração de ejeção; disfunção diastólica; dilatação da aurícula esquerda; dilatação do ventrículo esquerdo; fibrose da válvula mitral; regurgitação mitral; fibrose da válvula aórtica; acinesia; calcificação da válvula mitral. Destes achados, apenas a disfunção diastólica mostrou predomínio no subtipo de AVC criptogénico (65%) comparativamente ao cardioembólico (23%).

Conclusão: A subpopulação de doentes com AVC criptogénico do nosso estudo é constituída por homens idosos, com um perfil de risco cardiovascular caracterizado por alta prevalência de hipertensão arterial, eventos cardiovasculares prévios e diabetes *mellitus* e, à ecocardiografia, grande percentagem de disfunção diastólica ventricular esquerda. Este achado pode ser um importante marcador de dilatação auricular esquerda e fibrilação auricular paroxística, podendo ser útil na discriminação dos doentes a prosseguir investigação etiológica, quando classificados inicialmente como AVC sem causa estabelecida.

Palavras-chave

AVC criptogénico, ecocardiografia, cardioembolismo, fontes cardioembólicas minor, disfunção diastólica.

Abstract

Title: Cryptogenic stroke: Study of prevalence and etiological role of minor cardioembolic sources.

Introduction: Stroke is one of the three main causes of death and disability throughout the world. In Portugal, it is the deadliest of cardiovascular diseases. 30-40% of the ischemic stroke causes remain unclear. In those cases, the stroke is classified as “cryptogenic”. Cardioembolism is said to be the most likely etiological mechanism of this stroke subtype. Given the importance of etiological identification in the approach, treatment and secondary prevention of these patients and considering that mortality and recurrence rates of cryptogenic strokes are the same as mortality and recurrence rates of strokes of determined etiology, it is easy to understand the importance of a better assessment of the etiological role of potential minor cardioembolic sources.

Objectives: Characterizing the study sample in terms of prevalence of cryptogenic stroke and the correlation of this ischemic stroke subtype with potential minor cardioembolic sources.

Material and methods: Cross-sectional observational study of a sample of 662 patients, hospitalized at the stroke unit of Centro Hospitalar Cova da Beira after diagnosis of transient ischemic attack or ischemic stroke, between January 1st 2008 and December 31st 2010. The study variables were collected through patient records. Descriptive and inferential analyzes were performed using the Pearson, Chi-Square and U-Mann-Whitney correlation tests, with a significance level of 5% ($\alpha=0,05$).

Results: Out of the 662 patients studied, 350 were men (53%) and their mean age was 75 (± 12). It was found that hypertension, present in 82% of the patients, was the predominant cardiovascular risk factor. Cryptogenic stroke was the most prevalent (35%) of ischemic stroke subtypes and the sociodemographic and cardiovascular risk profile of these patients was similar to the sociodemographic and cardiovascular risk profile of the total sample. Regarding the echocardiographic findings and comparatively to cardioembolic stroke, cryptogenic stroke showed a statistically significant correlation with: ejection fraction; diastolic dysfunction; dilation of the left atrium; dilation of the left ventricle; mitral valve fibrosis; mitral regurgitation; aortic valve fibrosis; akinesia and calcification of the mitral valve. Of these findings, only diastolic dysfunction showed predominance in the cryptogenic subtype (65%) when compared to the cardioembolic (23%).

Conclusion: The subpopulation of cryptogenic stroke patients in our study consists of elderly men with a cardiovascular risk profile characterized by high prevalence of hypertension, previous cardiovascular events and diabetes *mellitus*, as well as a high percentage of left

ventricular diastolic dysfunction present in echocardiography. This abnormality may be an important marker of left atrial dilation and paroxysmal atrial fibrillation and it may also be useful to decide which patients with unestablished stroke cause should pursue etiological investigation.

Keywords

Cryptogenic stroke, echocardiography, cardioembolism, minor cardioembolic sources, diastolic dysfunction.

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos	xi
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	2
1.1.1. Objetivo geral	2
1.1.2. Objetivos específicos	2
2. Material e métodos	3
2.1. Desenho do estudo	3
2.2. Local e população de estudo	3
2.3. Amostra	3
2.4. Método de recolha de dados	4
2.5. Análise de dados e métodos estatísticos	5
3. Resultados.....	6
3.1. Caracterização da amostra	6
3.1.1. Sociodemográfica	6
3.1.2. Fatores de risco cardiovascular	6
3.1.3. Mecanismos de AVC isquémico	7
3.2. Correlação entre o AVC criptogénico, as variáveis sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular e achados ecocardiográficos	7
4. Discussão	10
4.1. Limitações do estudo	13
5. Conclusões e implicações.....	14
Referências bibliográficas.....	15
Anexos	17

Lista de Figuras

Figura 1. - Prevalência dos mecanismos de AVC isquêmico (n=662)	7
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1. - Descrição das variáveis de estudo	4
Tabela 2. - Frequências relativas dos fatores de risco cardiovascular na amostra total (n=662)	6
Tabela 3. - Relação entre as variáveis sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular e achados ecocardiográficos vs. mecanismos de AVC criptogénico e cardioembólico (aplicados o teste do Qui-Quadrado, para as variáveis dicotómicas, e o teste U de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas*)	8

Lista de Acrónimos

AE	Aurícula esquerda
AIT	Acidente isquémico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ETE	Ecocardiograma transesofágico
FA	Fibrilhação auricular
FE	Fração de ejeção
FOP	Forâmen ovale patente
HTA	Hipertensão arterial
OMS	Organização Mundial de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
UBI	Universidade da Beira Interior
VE	Ventrículo esquerdo

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico é causado pela interrupção do suprimento sanguíneo ao cérebro, o que leva à cessação do fornecimento de nutrientes e oxigénio, causando dano ao tecido cerebral.(1) A maioria das doenças vasculares cerebrais manifesta-se por um início abrupto de défice neurológico focal, cujas características clínicas dependerão da parte do cérebro danificada e da severidade do acontecimento.(2)

Segundo dados da OMS, de 2014, 15 milhões de pessoas sofrem um AVC anualmente. Esta doença vascular é a terceira principal causa de morte nos países desenvolvidos, apenas ultrapassada pelo enfarte agudo do miocárdio (EAM) e pelo cancro, e é a principal causa independente de incapacidade no Reino Unido. Mesmo nas sociedades com mais recursos e mais tecnologicamente avançadas, cerca de 60% das pessoas que sofrem um AVC morrem ou tornam-se dependentes.(3)

Estatísticas italianas, num estudo efetuado em 2001 em indivíduos com mais de 65 anos, mostraram que, de entre vários preditores de morte por AVC, como fibrilhação auricular (FA), hipertensão arterial (HTA), tolerância diminuída à glicose, tabagismo e doença cardíaca coronária, um acontecimento vascular cerebral prévio se destaca, com aumento da probabilidade de morte em 420%.(3)

Em Portugal, segundo dados da Direção-Geral da Saúde, de 2015, as doenças do aparelho circulatório são a principal causa de mortalidade, correspondendo a 29,5% do peso total. Dentro desta categoria, o AVC aparece como primeiro determinante.(4)

Quanto às causas do AVC, estima-se que 87% sejam isquémicas e 13% hemorrágicas.(5) De acordo com os critérios TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*), há 5 causas de AVC isquémico: aterosclerose de grandes artérias; cardioembolismo; oclusão de pequenos vasos; outra etiologia determinada; de etiologia não determinada.(6) O AVC criptogénico, definido, então, como aquele de causa não claramente identificável, corresponde a 30-40% dos AVC isquémicos, número que pode subir para 50% quando se fala de pacientes mais jovens. Tendo em conta que a taxa de mortalidade, aos 2 anos, neste subtipo de AVC isquémico é de 39% e que a taxa de recorrência não difere daquela dos AVC por aterosclerose de grandes artérias ou cardioembólicos, esta prevalência apresenta grande significado, dada a importância da identificação do mecanismo de doença para a elaboração do tratamento e prevenção secundária mais adequados.(7-9)

The Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group(10) propôs as seguintes causas para os eventos criptogénicos: fontes tromboembólicas arteriais ocultas; FA paroxística; forâmen ovale patente (FOP); anormalidades cardíacas estruturais minor. Segundo estudos genéticos, fontes cardioembólicas são a causa mais provável de AVC criptogénico e, como demonstrado por avaliações por ressonância magnética, grandes lesões subcorticais indicadoras de cardioembolismo estão presentes em igual percentagem nos AVC definidos como cardioembólicos e naqueles classificados como criptogénicos.(9, 11)

Algumas anormalidades cardíacas são já consideradas fontes cardioembólicas de alto-risco, permitindo classificar um AVC como provavelmente cardioembólico nos indivíduos que as possuem. Estas anormalidades são: FA; trombo intracardíaco; válvula mecânica protética; estenose mitral; EAM recente; cardiomiopatia dilatada; mixoma auricular; endocardite infecciosa.(6, 10, 12) Por outro lado, há ainda muitas anormalidades cardíacas consideradas apenas como fontes cardioembólicas de médio/baixo-risco, pela evidência da sua menor propensão relativa a embolismo.

Tendo em conta a relevância epidemiológica que já pode ser inferida ao AVC criptogénico, percebe-se, então, a necessidade e importância de melhor esclarecer o possível papel etiológico destas lesões estruturais cardíacas minor.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo geral

O objetivo principal do presente estudo consiste na determinação da prevalência do AVC criptogénico e na avaliação da relação deste subtipo de AVC com achados cardioembólicos minor à ecocardiografia.

1.1.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a população de estudo quanto às variáveis sociodemográficas e à presença de fatores de risco cardiovascular;
- Caracterizar os doentes diagnosticados com AVC criptogénico quanto aos achados ecocardiográficos, avaliando a significância estatística das anormalidades cardíacas encontradas;
- Avaliar a relação entre os achados ecocardiográficos das subpopulações de AVC criptogénico e AVC cardioembólico.

2. Material e métodos

2.1. Desenho do estudo

O presente trabalho corresponde a um estudo observacional transversal, no qual se procedeu à recolha e análise de dados já existentes, sem intervenção por parte do investigador, num único momento temporal, com o objetivo de caracterizar a amostra em termos epidemiológicos e etiológicos.(13)

O projeto de investigação foi proposto à Comissão de Ética para a Saúde e ao Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), tendo sido obtida aprovação em fevereiro de 2017, permitindo o desenvolvimento do estudo (anexo 1). A recolha dos dados aconteceu entre os meses de março e julho, de 2017.

2.2. Local e população de estudo

A população-alvo corresponde aos doentes internados na unidade de AVC do Hospital Pêro da Covilhã, parte do CHCB, com diagnóstico final de acidente isquémico transitório (AIT) ou AVC isquémico.

2.3. Amostra

A amostra em estudo é constituída pelos doentes internados entre 1 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010, por AIT ou AVC isquémico. Destes, excluíram-se os doentes que não realizaram ecocardiografia num período de ± 6 meses relativamente à data do internamento.

A amostra final corresponde a 662 doentes.

2.4. Método de recolha de dados

Para a recolha dos dados, foram analisados os processos clínicos de todos os doentes incluídos, nomeadamente os relatórios de alta, tomografia computadorizada crânio-encefálica e ecocardiograma.

As variáveis avaliadas dividiram-se em quatro grupos: sociodemográficas; fatores de risco cardiovascular; mecanismo do AVC; e achados ecocardiográficos.

Tendo em conta os objetivos propostos para esta investigação, e baseando-nos em Adams et al(6), Kapral et al(12) e Hart et al(10), consideramos estudar como fontes cardioembólicas: prolapso mitral; calcificação ou fibrose do anel mitral ou aórtico; regurgitação mitral; aneurisma septal auricular; FOP; válvula cardíaca bioprostética; disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE); acinesia; dilatação das câmaras cardíacas esquerdas.

Tabela 1. Descrição das variáveis de estudo.

	Variável	Definição	Categorias/ Valores
Sociodemográfica	Sexo	Identificação de género	Feminino; Masculino
	Idade	Anos de vida à data do internamento	Valor contínuo em anos
Fator de risco cardiovascular	FA	Diagnóstico de FA	Sim; Não
	HTA	Diagnóstico de HTA	Sim; Não
	Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	Diagnóstico de DM	Sim; Não
	Evento cardiovascular prévio	Inclui história de EAM, angina <i>pectoris</i> , insuficiência cardíaca ou AVC	Sim; Não
	História de tabagismo	Consumo tabágico descrito no relatório de alta	Sim; Não
	História de consumo frequente de álcool	Consumo alcoólico descrito no relatório de alta	Sim; Não
	Hipercolesterolemia	Valor analítico de colesterol	<190 mg/dL; ≥190 mg/dL

Tabela 1. Descrição das variáveis de estudo (continuação).

Mecanismo do AVC	Tipo	Classificação do AVC de acordo com a duração e achados imagiológicos	AIT; AVC isquémico
	TOAST	Subtipo do AVC isquémico	Cardioembólico; Aterotrombótico; Lacunar; Criptogénico; Inabitual
Achados ecocardiográficos	Fração de ejeção (FE)	FE do ventrículo esquerdo	Valor contínuo em %
	Disfunção diastólica	Disfunção diastólica do VE	Sim; Não
	Acinesia	Acinesia de paredes cardíacas	Sim; Não
	Dilatação da aurícula esquerda (AE)	Dilatação da AE	Sim; Não
	Dilatação do VE	Dilatação do VE	Sim; Não
	Abaulamento septal	Abaulamento do septo interauricular	Sim; Não
	FOP	FOP	Sim; Não
	Fibrose aórtica	Fibrose da válvula aórtica	Sim; Não
	Calcificação aórtica	Calcificação da válvula aórtica	Sim; Não
	Fibrose mitral	Fibrose da válvula mitral	Sim; Não
	Calcificação mitral	Calcificação da válvula mitral	Sim; Não
	Regurgitação mitral	Regurgitação da válvula mitral	Sim; Não
	Prolapso mitral	Prolapso da válvula mitral	Sim; Não
	Próteses valvulares	Próteses valvulares biológicas	Sim; Não

2.5. Análise de dados e métodos estatísticos

Os dados recolhidos foram diretamente inseridos no programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 24.0®, através do qual se realizou a análise estatística. Foi realizada análise descritiva e inferencial através dos testes estatísticos de Qui-Quadrado e U de Mann-Whitney, utilizando o nível de significância estatística de 5% ($\alpha=0,05$). De forma a avaliar a independência ou possível relação entre o subtipo de AVC criptogénico e as variáveis de estudo utilizar-se-á como comparador o subgrupo de AVC cardioembólico, pois, de acordo com a informação disponível na literatura e tal como já referido anteriormente, o cardioembolismo é considerado a causa mais provável de AVC criptogénico.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Sociodemográfica

A amostra em estudo é constituída por 662 doentes, que estiveram internados na unidade de AVC do CHCB por diagnóstico de AIT ou AVC isquémico, dos quais 350 (53%) são do género masculino e 312 (47%) do género feminino. A média de idades da população é de 75 (± 12) anos, tendo o indivíduo mais novo 27 anos e o mais velho 98 anos. Verifica-se, assim, predomínio da faixa etária idosa, sendo a idade mais prevalente para o diagnóstico de AVC isquémico neste estudo os 82 anos.

3.1.2. Fatores de risco cardiovascular

Relativamente à prevalência dos fatores de risco cardiovascular avaliados (tabela 2), verificamos que a HTA é o fator de risco mais prevalente na amostra em estudo, com uma frequência de 82%, com as restantes variáveis em análise a apresentarem prevalências inferiores a 50%. O tabagismo mostrou ser o fator de risco menos prevalente, presente em 18% da amostra.

Tabela 2. Frequências relativas dos fatores de risco cardiovascular na amostra total (n=662).

	Sím	Não
	n (%)	n (%)
HTA	540 (82%)	119 (18%)
Eventos cardiovasculares prévios	253 (38%)	396 (60%)
FA	213 (32%)	449 (68%)
DM	154 (23%)	504 (76%)
Hipercolesterolemia	153 (23%)	219 (33%)
História de consumo frequente de álcool	129 (20%)	344 (52%)
História de tabagismo	121 (18%)	352 (53%)

3.1.3. Mecanismos de AVC isquémico

De acordo com a análise realizada e como se pode verificar na figura 1, foi estabelecido o diagnóstico de AVC criptogénico em 229 (35%) dos 662 doentes da amostra, sendo este o subtipo de AVC isquémico mais frequente na população de estudo, logo seguido do subgrupo cardioembólico com 33% de prevalência.

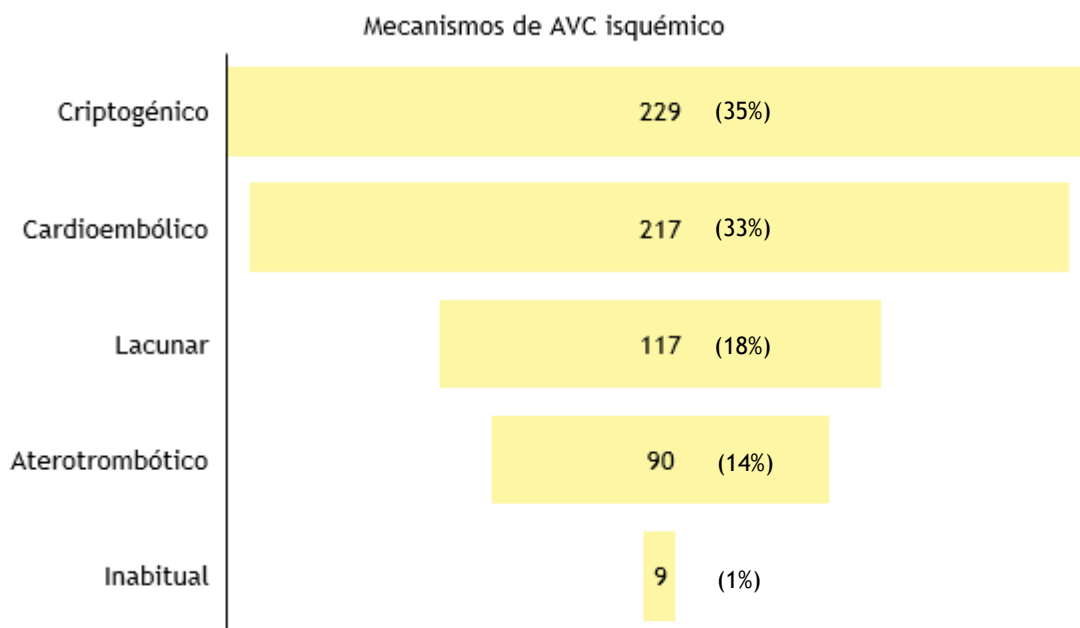


Figura 1. Prevalência dos mecanismos de AVC isquémico (n=662).

3.2. Correlação entre o AVC criptogénico, as variáveis sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular e achados ecocardiográficos

De forma a estudar a relação entre o subtipo de AVC criptogénico e todas as variáveis de estudo (sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular e ecocardiográficas) recorreu-se ao teste do Qui-Quadrado e ao teste U de Mann-Whitney, utilizando-se como comparador o mecanismo cardioembólico de AVC isquémico.

Os resultados obtidos nestes testes estatísticos encontram-se resumidos na tabela 3.

Tabela 3. Relação entre as variáveis sociodemográficas, fatores de risco cardiovascular e achados ecocardiográficos vs. mecanismos de AVC criptogénico e cardioembólico (aplicados o teste do Qui-Quadrado, para as variáveis dicotómicas, e o teste U de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas*)

Variável	Mecanismo de AVC		
	Criptogénico (n=229)	Cardioembólico (n=217)	
Sociodemográfica	n (%)	n (%)	p-value
Sexo masculino	125 (55%)	92 (42%)	0,010
Idade*	75 ± 11 anos	78 ± 9 anos	<0,001
Fator de risco cardiovascular	n (%)	n (%)	p-value
HTA	178 (78%)	188 (87%)	0,017
Eventos cardiovasculares prévios	71 (31%)	107 (49%)	<0,001
DM	60 (26%)	38 (18%)	0,025
Hipercolesterolemia	41 (18%)	35 (16%)	0,524
História de consumo frequente de álcool	36 (16%)	30 (14%)	0,592
História de tabagismo	29 (13%)	29 (13%)	0,987
FA	14 (6%)	199 (92%)	<0,001
Achado ecocardiográfico	n (%)	n (%)	p-value
FE*	66 ± 1%	59 ± 1%	<0,001
Disfunção diastólica	148 (65%)	50 (23%)	<0,001
Dilatação AE	53 (23%)	133 (61%)	<0,001
Dilatação VE	12 (5%)	34 (16%)	<0,001
Fibrose da válvula mitral	44 (19%)	69 (32%)	<0,001
Regurgitação mitral	4 (2%)	41 (19%)	<0,001
Fibrose da válvula aórtica	51 (22%)	71 (33%)	0,001
Acinesia	7 (3%)	23 (11%)	0,001
Calcificação da válvula mitral	19 (8%)	30 (14%)	0,022
Prolapso mitral	6 (3%)	12 (6%)	0,081
FOP	3 (1%)	0 (0%)	0,104
Abaulamento septal	16 (7%)	7 (3%)	0,110
Próteses valvulares	0 (0%)	1 (1%)	0,284
Calcificação da válvula aórtica	13 (6%)	15 (7%)	0,420

Pela análise da tabela 3, podemos observar que, dos 229 doentes alocados ao subtipo de AVC criptogénico, 55% (n=125) são homens e a média de idades é de 75 (\pm 11) anos. Assim, tal como na amostra total, verifica-se predomínio deste diagnóstico em indivíduos do sexo masculino e da faixa etária idosa. Comparativamente ao mecanismo de AVC cardioembólico, subgrupo constituído, na sua maioria, por mulheres (58%; n=125) com uma média de idades de 78 (\pm 9) anos, este perfil sociodemográfico constitui-se como significativamente diferente ($p < 0,05$).

Quanto ao perfil de risco cardiovascular, verificamos que 78% dos doentes classificados como tendo sofrido AVC criptogénico apresentavam HTA, com as restantes variáveis estudadas a apresentarem prevalências entre os 6% a 31%. A FA foi o fator de risco menos prevalente, presente em 14 doentes deste subgrupo de AVC isquémico.

Comparativamente ao subgrupo de AVC cardioembólico, existem diferenças estatisticamente significativas para os seguintes fatores de risco: HTA; eventos cardiovasculares prévios; DM; FA. De entre estes quatro fatores, só a variável DM tem significância estatística por aumento da prevalência no subgrupo de AVC criptogénico, sendo que todos os outros apresentam maior prevalência no subgrupo de AVC cardioembólico.

Relativamente aos achados ecocardiográficos, tal como se pode observar ainda pela análise da tabela 3, encontramos uma relação estatisticamente significativa entre o mecanismo de AVC criptogénico e as seguintes variáveis: FE; disfunção diastólica; dilatação AE; dilatação VE; fibrose da válvula mitral; regurgitação mitral; fibrose da válvula aórtica; acinesia; calcificação da válvula mitral. De entre as variáveis ecocardiográficas com significância estatística, apenas a disfunção diastólica do VE mostrou claro predomínio no subtipo de AVC criptogénico (65%) comparativamente ao AVC cardioembólico (23%).

4. Discussão

Entre o período de 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2010, estiveram internados na Unidade de AVC do CHCB 662 doentes com diagnóstico de AIT ou AVC isquémico. A maioria (53%) era do sexo masculino e apresentavam uma média de idades de 75 (± 12) anos.

Quanto ao perfil de fatores de risco cardiovascular, verificamos que a grande maioria dos indivíduos tinha HTA (82%), com todas as outras comorbilidades estudadas a estarem presentes em menos de metade da amostra.

Estes perfis sociodemográfico e de risco cardiovascular vão, na sua maioria, ao encontro de outros estudos publicados, à exceção da menor prevalência de hipercolesterolemia (23%), que neste estudo se revelou mais baixa comparativamente à bibliografia, onde a prevalência ronda os 30-40%.(7, 14) Isto pode ser explicado pelo facto de este achado ser um fator de risco estabelecido de aterotrombose, mas não de AVC cardioembólico ou criptogénico, subtipos de AVC isquémico identificados em 68% da amostra em estudo.

A prevalência de AVC criptogénico na população estudada foi de 35%, verificando-se ser o subtipo de AVC isquémico dominante, seguido da etiologia cardioembólica (33%). As proporções encontradas vão ao encontro dos dados estatísticos publicados noutros estudos.(7, 15)

Dentro do subtipo de AVC criptogénico, o perfil sociodemográfico mostrou-se semelhante ao da amostra total, o que coincide com os resultados de outras pesquisas publicadas em que se verifica predomínio deste diagnóstico em indivíduos do sexo masculino e da faixa etária idosa. Está descrita na literatura uma maior prevalência de AVC de etiologia indeterminada em indivíduos jovens, nomeadamente com idade inferior a 55 anos, em que este subtipo de AVC perfaz cerca de 50% dos diagnósticos.(7) No nosso estudo, dos 50 doentes com menos de 55 anos, 14 (28%) foram agrupados no subtipo de AVC criptogénico, categoria só ultrapassada pelo AVC lacunar, que afetou 30% destes doentes.

Tal como já publicado noutros estudos, o perfil de risco cardiovascular do subgrupo de AVC criptogénico mostrou-se similar ao dos indivíduos que sofreram AVC isquémico em geral, à exceção da menor prevalência de FA, como esperado.(9, 15) A inclusão dos 14 doentes (6%) positivos para este fator de risco no grupo de AVC criptogénico deveu-se ao facto dos mesmos apresentarem também critérios de risco aterotrombótico, nomeadamente à avaliação por eco-doppler carotídeo e vertebral, entrando, assim, no subtipo de AVC criptogénico por duas ou mais potenciais causas.

Extrapolando um pouco os objetivos do estudo, importa, no entanto, referir a concordância entre as características demográficas e de risco cardiovascular encontradas para o subgrupo de AVC cardioembólico e aquelas descritas na literatura: predomínio deste diagnóstico em indivíduos do sexo feminino (58%) com idade média superior à da amostra total (78 ± 9 anos) e com perfil de risco cardiovascular dominado pela FA (92%), HTA (87%) e eventos cardiovasculares prévios (49%).(7) Isto permite-nos, com maior segurança, comparar os achados ecocardiográficos de ambas as etiologias de AVC isquémico, tendo em conta a descrição literária de que fontes cardioembólicas são a principal potencial causa de AVC criptogénico.

Comparativamente ao subgrupo de AVC cardioembólico, os pacientes classificados como tendo sofrido AVC criptogénico mostraram diferenças estatisticamente significativas para os seguintes fatores de risco cardiovascular: HTA ($p=0,017$); eventos cardiovasculares prévios ($p<0,001$); DM ($p=0,025$); FA ($p<0,001$).

A FA é um fator de risco inequivocamente estabelecido para AVC cardioembólico, o que apoia a diferença significativa encontrada neste estudo, estando explicada acima a razão da inclusão de alguns pacientes com diagnóstico de FA no subgrupo de AVC criptogénico.(2) Também os fatores de risco HTA e eventos cardiovasculares prévios se mostraram mais prevalentes em indivíduos que sofreram AVC cardioembólico, o que está de acordo com a literatura atual, uma vez que a história pessoal de EAM recente ou cardiomiopatia dilatada são já tidos em conta para o diagnóstico altamente provável de AVC cardioembólico.(6)

A DM mostrou-se o único dos fatores de risco cardiovascular estatisticamente significativos com maior prevalência nos pacientes classificados como tendo sofrido AVC criptogénico (26% vs 18%). A prevalência de DM nestes doentes foi consideravelmente superior àquela encontrada noutros estudos semelhantes e a diferença estatisticamente significativa encontrada comparativamente ao subtipo de AVC cardioembólico também não foi demonstrada noutras pesquisas.(7, 9)

Quanto aos achados ecocardiográficos, as variáveis que demonstraram diferença estatisticamente significativa comparativamente ao subgrupo de AVC cardioembólico foram: FE ($p<0,001$); disfunção diastólica ($p<0,001$); dilatação AE ($p<0,001$); dilatação VE ($p<0,001$); regurgitação mitral ($p<0,001$); fibrose da válvula mitral ($p<0,001$); fibrose da válvula aórtica ($p=0,001$); acinesia ($p=0,001$); calcificação da válvula mitral ($p=0,022$). A disfunção diastólica foi a única variável ecocardiográfica que mostrou ser mais prevalente no subtipo de AVC criptogénico (65% vs 23%), sendo que todos os outros achados estatisticamente significativos se mostraram mais prevalentes nos pacientes com AVC de etiologia cardioembólica.

Tal como já referido anteriormente, a cardiomiopatia dilatada e a acinesia são consideradas fontes embólicas de alto-risco que levam a diagnóstico altamente provável de AVC

cardioembólico, o que explica a sua significância estatística em prol desta etiologia de AVC.(6) O valor médio das FE também é significativamente mais baixo nos pacientes classificados no subgrupo de cardioembolismo, mas em nenhum dos subtipos é inferior ao *cut-off* tido como anormal ($\leq 52\%$) pela Associação Europeia de Imagiologia Cardíaca.(16)

A correlação de anormalidades valvulares cardíacas com a ocorrência de AVC cardioembólico tem vindo a ser hipotetizada há várias décadas, sem evidência inequívoca encontrada. No nosso estudo, mostraram significado estatístico, comparativamente ao subgrupo de AVC criptogénico, a fibrose e a calcificação da válvula mitral, a fibrose da válvula aórtica e a regurgitação mitral. O aumento da prevalência destes achados ecocardiográficos no subtipo de AVC cardioembólico não permite, no entanto, o estabelecimento de uma associação etiológica direta, podendo ser apenas coincidência por várias razões: anomalias valvulares são extremamente comuns na população idosa; estas anomalias podem ser marcadores de outras lesões cardíacas comprovadamente cardioembólicas; êmbolos espontâneos com origem em lesões valvulares são muito incomuns.(2, 17)

O resultado mais interessante do nosso estudo foi o significado estatístico da variável ecocardiográfica disfunção diastólica em prol do subgrupo de AVC criptogénico. Na nossa pesquisa bibliográfica, encontramos um único estudo cujo objetivo era relacionar a presença deste achado com o diagnóstico de AVC criptogénico. Seo et al(18) estudaram 1334 pacientes que foram divididos em três grupos: aqueles diagnosticados com AVC criptogénico; os que sofreram AIT ou AVC isquémico e tinham FA; os que sofreram AIT ou AVC isquémico e não tinham FA. Neste estudo, encontrou-se elevada prevalência de disfunção diastólica do VE nos subgrupos de doentes com AVC criptogénico e AIT ou AVC isquémico com FA, contudo a frequência deste achado nos dois subgrupos não se mostrou significativamente diferente.

Embora só esta pesquisa tenha tentado relacionar a disfunção diastólica à etiologia dos AVC criptogénicos, muitos estudos foram já publicados acerca do potencial trombogénico desta anormalidade ecocardiográfica e da sua associação com a ocorrência de FA paroxística. A FA paroxística indetetada tem sido considerada a causa mais provável de AVC criptogénico, de entre todas as possíveis causas de cardioembolismo. Estudos conduzidos em pacientes diagnosticados com AVC criptogénico sem evidência de FA à abordagem etiológica usual, com o objetivo de estimar a prevalência deste achado, concluíram que 10-20% possuem FA paroxística à monitorização cardíaca mais prolongada.(10) Outros estudos tentaram encontrar fatores que pudessem estar associados à deteção de FA paroxística para uma seleção mais fácil dos indivíduos que beneficiariam da monitorização cardíaca mais alargada. A disfunção diastólica do VE mostrou ser um dos fatores mais importantes, estando associada à progressão e severidade da FA.(19) O processo patológico que parece levar ao potencial trombogénico da disfunção diastólica passa não só pelo fluxo sanguíneo anormal no VE como pelo favorecimento da dilatação da AE, com mudanças pró-arrítmicas do tecido auricular, que

seriam, então, as responsáveis pela associação deste achado ecocardiográfico à FA paroxística.(20)

A dilatação da AE foi também um dos achados ecocardiográficos que mostrou significância estatística, embora com maior prevalência no subgrupo de AVC cardioembólico (61%) comparativamente ao criptogénico (23%). Esta aparente inconsistência já tinha sido relatada noutro estudo, onde foi explicada pelo facto do diâmetro da AE ser considerado um marcador da cronicidade da disfunção diastólica e como resultado da idade significativamente menor dos pacientes com diagnóstico de AVC criptogénico.(18) Esta explicação pode ser extrapolada para a nossa pesquisa, onde também encontramos uma diferença de idades estatisticamente significativa entre os dois subtipos de AVC isquémico ($p < 0,001$). Tendo, novamente, em conta esta diferença de idades, ganha ainda mais importância o significado estatístico da disfunção diastólica do VE, cujo aumento de prevalência seria de esperar na população mais idosa e não naquela com idade média inferior.(18)

Para terminar este capítulo, importa, ainda, refletir brevemente acerca da implicação do diagnóstico de FA na prevenção secundária dos doentes que sofrem AVC. Embora haja alguma evidência que sugira que o tipo e carga de FA possam influenciar o risco de AVC por esta causa, o consenso atual é de que a FA intermitente não deve ser distinguida da FA persistente ou permanente em termos de risco tromboembólico.(2, 21) Assim, a escolha de um tratamento antitrombótico deve ser baseada no risco de tromboembolismo independentemente do padrão de FA ser paroxístico, persistente ou permanente.(21)

4.1. Limitações do estudo

Na realização de estudos nos quais os dados clínicos são obtidos através da consulta de ficheiros é necessário ponderar a possível ocorrência de vieses de informação. O tamanho da amostra relativamente reduzido, quando comparado com outros estudos semelhantes, e o facto de esta ter sido obtida num único hospital também constituem limitações e podem não permitir a reprodutibilidade dos resultados noutras populações. Para além disso, um estudo transversal permite apenas um levantamento de hipóteses relativamente a possíveis relações estatísticas, a serem posteriormente investigadas em estudos longitudinais e multicêntricos. Apenas 11 doentes (2%) realizaram ecocardiografia transesofágica (ETE), pelo que o peso das anormalidades cardíacas minor encontradas pode ter sido subestimado, uma vez que a ETE tem sensibilidade superior para a deteção de potenciais fontes cardíacas embólicas.(22) Outra limitação a ser apontada foi a não uniformidade no preenchimento dos relatórios ecocardiográficos e de alta, o que contribuiu para a falta de dados em algumas das variáveis estudadas.

5. Conclusões e implicações

A alta prevalência do AVC criptogénico, encimando os subtipos de AVC isquémico na maioria dos estudos publicados, incluindo o nosso, e a sua alta taxa de mortalidade e recorrência apoiam a necessidade de uma melhor definição dos mecanismos etiológicos subjacentes.

Várias lesões estruturais cardíacas são encontradas comumente em doentes cujo AVC é classificado como criptogénico e os resultados do nosso estudo mostraram-se concordantes com esta norma. Porém, embora estas anormalidades sejam documentadas de forma consistente numa perspetiva epidemiológica populacional, as mesmas têm baixo potencial embólico e não é possível estabelecer um nexo de causalidade convincente em pacientes individuais. Para além disso, não é infrequente a presença de mais do que uma lesão cardíaca no mesmo paciente. Assim, estas fontes cardioembólicas minor são tendencialmente consideradas incidentais, ao invés de causa real do evento isquémico.

Contudo, há cada vez mais certeza de que há um mecanismo embólico comum à maioria dos AVC criptogénicos, pelo que os nossos achados têm potencial implicação prática tanto na investigação diagnóstica do AVC, principalmente daquele cuja causa não é claramente identificável através dos exames iniciais, como na prevenção secundária.

No nosso estudo, a população de doentes classificada como tendo sofrido AVC criptogénico compreende, na sua maioria, homens idosos com um perfil de risco cardiovascular caracterizado por alta prevalência de HTA, eventos cardiovasculares prévios e DM, em percentagens semelhantes às obtidas para a amostra total e significativamente diferentes das encontradas no subgrupo de AVC cardioembólico. Ecocardiograficamente constatamos uma prevalência elevadíssima e estatisticamente significativa de disfunção diastólica do VE nos corações dos pacientes que sofreram AVC criptogénico e discutimos a sua possível importância como marcador de dilatação auricular esquerda e FA paroxística. Este achado ecocardiográfico tem potencial utilidade na discriminação dos doentes a prosseguir investigação etiológica, quando classificados inicialmente como tendo sofrido AVC sem causa estabelecida.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Stroke, Cerebrovascular accident [Internet]. 2018. Available from: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
2. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2015.
3. Mackay J, Mensah GA. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Ferreira RC, das Neves RC. Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números - 2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2016.
5. American Heart Association/ American Stroke Association's Cryptogenic Stroke Initiative. Understanding diagnosis and treatment of cryptogenic stroke - a healthcare professional guide. Dallas: American Heart Association/ American Stroke Association; 2015.
6. Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35-41.
7. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. Lancet Neurol. 2015;14:903-13.
8. Yaghi S, Elkind MSV. Cryptogenic stroke: a diagnostic challenge. Neurol Clin Pract. 2014;386-93.
9. Jickling GC, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Liu D, Sison SM, Verro P, Sharp FR. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. Stroke. 2012;43:2036-41.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13:429-38.
11. Wessels T, Wessels C, Ellsiepen A, Reuter I, Trittmacher S, Stolz E, Jaus M. Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27:35-9.
12. Kapral MK, Silver FL. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ. 1999;161(8):989-96.
13. Hochman B, Nahas FX, de Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. Acta Cir Bras. 2005;20(2):2-9.
14. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, Walde T, Dreger H, Raab V, Yuerek M, Baumann G, Borges AC. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. Cardiovascular Ultrasound. 2009;7:15.

15. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Manios E, Spengos K, Michel P, Vemmos K. Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke*. 2015;46:176-81.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
17. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46:727-43.
18. Seo JY, Lee KB, Lee JG, Kim JS, Roh H, Ahn MY, Park BW, Hyon MS. Implication of left ventricular diastolic dysfunction in cryptogenic ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2757-61.
19. Kosiuk J, van Belle Y, Bode K, Kornej J, Arya A, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation: predictors and relation with symptom severity. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1073-7.
20. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012;126:2353-62.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.
22. de Bruijn SFTM, Agema WRP, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen ELEM, Bax JJ. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke*. 2006;37:2531-34.

Anexos

Anexo 1. Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHCB



Exmo(a) Sr(a). Dr.(a)
Maria de Sousa Dinis Dias

Data: 09/02/2017

Assunto: Parecer da CES relativo ao estudo "AVC criptogénico - estudo da prevalência e papel etiológico das fontes cardioembólicas minor"

Exmos(as). Senhores(as),

Em resposta ao V. pedido de parecer para realização do estudo supramencionado, a Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, ao abrigo do disposto na Lei nº 21/2014, de 16 de Abril, e em sessão plenária no dia 09/02/2017 deliberou emitir parecer, conforme documento em anexo.

A CES do CHCB opera dentro do exigido pelas boas práticas clínicas.

Na execução deste estudo qualquer informação/comunicação relevante para a segurança dos participantes tem de ser imediatamente comunicada à CES do CHCB.

Com os melhores cumprimentos,

Pela Comissão de Ética para a Saúde
do Centro Hospitalar Cova da Beira


(Prof. Doutor Manuel Morgado – Presidente da CES)



Deliberação n.º: 11/2017	Data: 09/02/2017	Órgão: Reunião plenária
Título: "AVC criptogénico - estudo da prevalência e papel etiológico das fontes cardioembólicas minor"		N.º. EudraCT: -----
Versão da documentação aprovada: 03/02/2017	Promotor: -----	Investigadores principais: Maria de Sousa Dinis Dias

Membros da CES do CHCB:

Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
(Presidente,
Farmacêutico)

Dr.ª Ana Paula Torgal Carreira
(Vice-Presidente,
Assistente Social)

Enf.ª Maria Gabriela Ramalhinho
(Enfermeira)

Dr.ª Maria Fátima Jesus Simões
(Psicóloga)

Dr. Luis Manuel Almeida Alves Ribeiro
(Médico)

Dr. Luis Manuel Carreira Fiadeiro
(Jurista)

Dr. António Luciano
(Teólogo)

A Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira, em reunião realizada na data 09/02/2017, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do estudo acima referenciado.

Ouvido o relator, o processo foi votado pelos membros da CES do CHCB presentes:

Presidente: Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
Dr. Luís Manuel Almeida Alves Ribeiro
Dr. António Luciano
Enf.ª Maria Gabriela Ramalhinho

Resultado da votação:

Apreciado o projecto, concluiu esta Comissão de Ética nada ter a opor à realização do mesmo.

Data: 09/02/2017

O Presidente da CES do CHCB:


(Prof. Doutor Manuel Morgado)

CHCB.IMP.COMET.01

Ed.1

Rev.0