

AVC associado a Neoplasia Frequência, Patofisiologia, Diagnóstico e Terapêutica

Bruna Liliana Pereira da Silva

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

junho de 2023

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Bruna Liliana Pereira da Silva, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39071 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 6 / 6 /2023

Bruna Liliana PEREIRA da SILVA

Folha em branco

Dedicatória

Aos meus pais, por todo o esforço que fizeram ao longo destes anos para tornar o meu sonho possível e por sempre me fazerem acreditar em mim.

Aos meus avós, os meus anjos da guarda.

Folha em branco

Agradecimentos

Agradeço ao professor Francisco Álvarez por todo o acompanhamento e imensa disponibilidade ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço aos meus pais por permitirem que tudo isto seja possível, por sempre acreditarem em mim e pelo apoio incondicional em todos os momentos, não só na elaboração desta dissertação como ao longo de todo o meu percurso.

Agradeço a todas as minhas amigas, por me acompanharem nesta jornada, por todas as palavras de incentivo e por toda a força que sempre me transmitiram. Obrigada por terem tornado este percurso mais fácil e mais bonito.

Folha em branco

Resumo

O AVC e as neoplasias fazem parte das principais causas de morte e incapacidade em Portugal e no mundo. Ao longo dos últimos anos, a comunidade científica tem vindo a debruçar-se mais sobre a possibilidade de uma relação entre estas duas patologias, nomeadamente da existência do AVC associado a neoplasia como um subtipo importante de AVC.

Assim, o objetivo deste trabalho é alertar a comunidade médica para esta relação, identificando a frequência desta patologia e explorando os mecanismos pela qual se desenvolve. Além disso, pretende-se identificar o perfil clínico mais comum nestes doentes, bem como indicar as melhores abordagens diagnósticas e terapêuticas, à luz do conhecimento atual.

Com recurso à base de dados MedLine, foram selecionados os artigos em língua inglesa, com base no seu fator de impacto e na pertinência para a temática em estudo.

Concluiu-se que o AVC associado a neoplasia, apesar de não ser tão frequente como outros tipos de AVC, também não é raro. O tipo de AVC mais frequente é o isquémico e a hipercoagulabilidade mediada pelo cancro é a principal causa para o desenvolvimento desta patologia. O perfil clínico mais comum é de etiologia embólica, com défice focal máximo inicial e padrão imagiológico de lesões múltiplas em vários territórios arteriais. Por ser um tipo de AVC tão heterogéneo, não existem normas que possam guiar o diagnóstico, contudo deve pensar-se num cancro oculto como causa de AVC em doentes que, após excluídas as causas mais comuns de AVC, apresentem perfil clínico e imagiológico embólico, associado a aumento dos níveis de D-dímeros e marcadores inflamatórios, sem outras causas que os justifique. Nestes doentes, o tratamento do cancro é fundamental, sendo que a anticoagulação possui também efeitos benéficos na sobrevida destes pacientes.

Palavras-chave

AVC;Acidente Vascular Cerebral;Neoplasia;Cancro

Folha em branco

Abstract

Stroke and cancer are two of the main causes of death and disability in Portugal and worldwide. In the last decades, scientific community has been more focused on the possible association between these two pathologies, particularly the possibility of cancer associated stroke as an important subtype of stroke.

This work aims to identify the frequency of cancer associated stroke and explore the mechanisms by which it develops, alerting medical professionals to this association. In addition, it is intended to identify the most common clinical profile in these patients as well as indicate the best diagnostic and therapeutic approaches, based on current knowledge.

Using the Medline database, articles in English were selected based on their impact factor and relevance to the subject under study.

It is concluded that cancer associated stroke is not frequent but not rare either. The most common type of stroke is ischemic, and cancer mediated hypercoagulability is the main cause for the development of this pathology. The most common clinical profile is embolic with an initial maximum focal deficit and imaging pattern of multiple lesions in more than one arterial territory. Because it is such a heterogeneous type of stroke, there are no guidelines that can help with the diagnosis, however occult cancer should be considered as the cause of stroke in patients who after excluding the most common causes of stroke, present with an embolic clinical and imaging profile associated with increased levels of D-dimers and inflammatory markers, without any other causes that justify them. In cancer associated stroke, cancer treatment is essential and anticoagulation also has beneficial effects in improving these patients survival.

Keywords

Stroke, neoplasm, cancer.

Folha em branco

Índice

Capítulo 1	1
Introdução	1
Metodologia	2
Capítulo 2	3
AVC	3
1. Tipos de AVC	3
2. Classificação do AVC isquémico	3
3. ESUS	3
Frequência do AVC associado a neoplasia	4
Características clínicas diferenciais	5
Capítulo 3	6
Tipos de cancro associado ao AVC	6
Capítulo 4	7
Patofisiologia	7
1. Mecanismos de Isquemia	7
1.1 Mecanismos diretamente relacionados ao tumor	7
a) Hipercoagulabilidade mediada pelo cancro	7
b) Efeitos diretos do tumor	11
1.2 Mecanismos não diretamente relacionados ao tumor	12
a) Tratamentos	12
b) Procedimentos invasivos	14
c) Infecções	15
2. Mecanismos de Hemorragia	15
2.1 Sangramento intratumoral	15
2.2 Mecanismos diretamente relacionados ao tumor	16
2.3 Mecanismos não diretamente relacionados ao tumor	16
Capítulo 5	18
Diagnóstico	18
Tratamento	20
Capítulo 6	23
Discussão	23
Conclusão	25
Bibliografia	26

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Fatores que apontam para a existência de uma neoplasia oculta num paciente com AVC [adaptado de (21)].

Folha em branco

Lista de Acrónimos

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCs	Acidentes Vasculares Cerebrais
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
ESUS	AVC embólico de causa indeterminada (do inglês ‘Embolic Stroke of Undetermined Source’)
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
ETNB	Endocardite Trombótica Não Bacteriana
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FT	Fator Tecidual
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
IV	Via intravenosa
NETs	Rede extracelular de neutrófilos (do inglês ‘Neutrophil Extracellular Traps’)
NOACs	Novos Anticoagulantes Orais
PCR	Proteína C reativa
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia
rTPA	Ativador de Plasminogénio Tecidual recombinante
TOAST	Do inglês ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’
TVC	Trombose Venosa Cerebral
VE	Vesículas Extracelulares

Folha em branco

Capítulo 1

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) e as Neoplasias são duas das principais causas de morte no mundo e importantes causas de incapacidade (1). Em Portugal, dados de 2019 indicam que são os AVCs que estão na origem do maior número de óbitos (10 975 óbitos), representando 9,8% da mortalidade. Imediatamente a seguir às doenças do aparelho circulatório, encontram-se os tumores malignos (2). Apesar da elevada taxa de mortalidade das doenças cancerígenas, com o avanço das técnicas nos meios complementares de diagnóstico e nas terapêuticas, espera-se que os pacientes com cancro vivam cada vez mais anos com a doença. Contudo, assim sendo, maior é a possibilidade de ocorrerem complicações ligadas à neoplasia.

Nos últimos anos, a comunidade médica tem vindo a debruçar-se mais sobre a hipótese de o AVC ser uma complicação do cancro. Já há vários anos que é conhecido o aumento do risco de tromboembolismo venoso em pacientes com cancro, contudo a relação com o tromboembolismo arterial, permanecia desconhecida. Assim, a ligação entre o AVC e o cancro era subestimada, realizando-se poucos estudos e, principalmente, estudos de autópsias (3). Num amplo estudo, onde foram analisados os resultados de autopsias, foi demonstrado que 14,6% dos pacientes com cancro tinham evidência patológica de doença cerebrovascular (4).

Mais recentemente, alguns estudos coorte de larga-escala demonstraram que o cancro está, também, associado a um aumento substancial do risco de tromboembolismo arterial, principalmente AVC (5). Alguns autores têm-se já debruçado sobre esta temática, ainda assim, continua a ser algo subestimada e para o qual a comunidade médica não está, ainda, muito alerta.

O AVC e o cancro são patologias que, já individualmente, preocupam devido às suas altas taxas de mortalidade e incapacidade. Quando estas coexistem, piora significativamente o prognóstico dos doentes e, como tal, a sua relação deve ser estudada (6).

Apesar de muito se conhecer acerca de cada uma das patologias individualmente, o AVC associado a neoplasia, enquanto um subtipo de AVC, é ainda alvo de pouca atenção. Desta feita, é de elevada relevância abordar este tema, a fim de alertar a comunidade

médica para a existência do mesmo, de modo que seja possível uma identificação atempada dos casos e, assim, se possa adotar a melhor abordagem.

Em suma, o objetivo desta dissertação é alertar para a existência desta patologia, atualizar e sumarizar o conhecimento acerca da relação entre o cancro e o AVC, abordando a sua frequência, explorando os mecanismos específicos da patofisiologia desta doença, bem como indicar as melhores estratégias diagnósticas e terapêuticas a adotar na prática clínica, perante estes casos.

Metodologia

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura com o objetivo de recolher, analisar e sistematizar os conhecimentos acerca do AVC associado a neoplasia.

No que diz respeito à metodologia, recorreu-se à base de dados MedLine, a partir do motor de busca PubMed e foram usados os termos “stroke”, “cancer”, “cerebral disease” e “neoplasm”. Foram selecionados artigos na língua inglesa, sem intervalo temporal, mas privilegiando os artigos mais pertinentes para a temática, bem como aqueles mais citados e com maior fator de impacto.

Recorreu-se, ainda, ao livro “Harrison's Principles of Internal Medicine”, na sua 20^a edição.

Para a realização desta monografia foram apenas considerados os AVCs isquémicos causados pelo tumor, sendo excluídos os casos em que, apesar de existir um tumor, outras possíveis causas de AVC estão presentes. No âmbito do diagnóstico e tratamento, só os doentes com AVC isquémico causado pelo tumor são considerados.

Dentro das hemorragias cerebrais relacionadas aos tumores, apenas são abordados nesta monografia os AVCs hemorrágicos causados por mecanismos que correspondem ao tumor, sendo descartados os sangramentos de metástases ou de tumores primários cerebrais, por fazerem parte do diagnóstico diferencial do AVC. Assim nesta monografia são diferenciados os conceitos de AVC hemorrágico e hemorragia secundária ao tumor (7). Os AVCs hemorrágicos provocados pelos mecanismos tumorais são diagnosticados e tratados de igual forma aos AVCs hemorrágicos por outras causas, pelo que não será abordado o seu diagnóstico e tratamento neste trabalho.

Capítulo 2

AVC

1. Tipos de AVC

O AVC é definido por um início abrupto de déficit neurológico atribuível a uma causa vascular focal e as suas manifestações variam em função da área cerebral afetada. Assim, a sua definição é clínica, fazendo-se uso dos exames complementares de diagnóstico para sustentar o seu diagnóstico (8). Existem 2 tipos de AVC: isquémico e hemorrágico.

2. Classificação do AVC isquémico

Os critérios mais usados para classificar os subtipos de AVC isquémico são os critérios TOAST (do inglês ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’). Estes, classificam o AVC isquémico em cinco categorias, com base na sua etiologia: 1) Aterosclerose de grandes artérias; 2) Cardioembolismo; 3) Oclusão de pequenos vasos (lacunar); 4) AVC de outra causa determinada; e 5) AVC de causa indeterminada (9).

São três as circunstâncias que podem ocorrer para que um AVC seja considerado de causa indeterminada: não foi feita pesquisa diagnóstica suficiente para encontrar uma causa; a causa não consegue ser estabelecida, porque mais do que uma causa possível foi encontrada; e, por último, apesar de extensa avaliação diagnóstica, nenhuma causa foi encontrada (9). Este último grupo é também denominado AVC criptogénico, ao qual corresponde um AVC em que nenhuma causa é atribuída, apesar de extensa avaliação e exclusão das causas mais comuns de AVC. O AVC criptogénico está presente em 23% a 40% dos pacientes com AVC isquémico (10).

3. ESUS

Dentro dos AVCs criptogénicos, um novo conceito clínico surgiu nos últimos anos: o AVC embólico de causa indeterminada [do inglês ‘Embolic Stroke of Undetermined Source’ (ESUS)]. Este conceito foi proposto em 2014 e surgiu de estudos que concluíram que uma significativa percentagem dos AVCs criptogénicos são de causa embólica. Assim, pacientes com AVC embólico de causa indeterminada constituem um subtipo de

pacientes com AVC criptogénico em que se sabe que a causa é embólica e a pesquisa diagnóstica permitiu excluir fontes cardioembólicas de alto risco, aterosclerose oclusiva e AVC lacunar (11).

Este conceito foi criado com o objetivo de ser um termo clinicamente mais específico e bem definido do que o termo “criptogénico”, a fim de ser usado em estudos randomizados que tinham como objetivo comparar o efeito da terapia dos novos anticoagulantes orais (NOACs) com os antiplaquetários na prevenção secundária de AVC (11). Esses estudos pretendiam demonstrar a superioridade dos NOACs, contudo falharam e com isso veio a necessidade da comunidade científica em subdividir os AVCs embólicos de causa indeterminada. Um desses subgrupos é constituído pelos pacientes com neoplasia ativa (6).

Frequência do AVC associado a neoplasia

O AVC associado a neoplasia tem demonstrado ser um subtipo emergente de AVC isquémico. Apesar de não ser uma causa muito frequente de AVC, também não deve ser considerada rara. Uma série clínica retrospectiva indicou que cerca de 6% dos AVCs isquémicos dos doentes da amostra analisada, tiveram o cancro como a única causa possível para o AVC (12).

Um estudo feito com a amostra nacional de pacientes internados nos Estados Unidos da América, entre os anos de 1997 e 2006, concluiu que 1 em cada 10 pacientes hospitalizados com AVC isquémico tinha o cancro como comorbilidade e essa percentagem tem demonstrado tendência para aumentar, já que se vive cada vez mais anos com cancro ativo (13). Além disso, o AVC surge aproximadamente 1,5 vezes mais em pacientes com cancro do que na população geral (14).

Nos pacientes com cancro, de forma semelhante ao que acontece na população em geral, o tipo de AVC mais frequente é o AVC isquémico, podendo corresponder a cerca de 89 a 93% da totalidade dos AVCs. Assim, apesar de poder ocorrer AVC hemorrágico em pacientes com cancro, a probabilidade é significativamente menor (5).

Estima-se que o risco de AVC seja mais elevado nos primeiros meses após o diagnóstico de cancro. Um estudo coorte retrospectivo avaliou a associação entre o diagnóstico de

cancro e o risco de ocorrência de AVC subsequente e concluiu que o risco era mais elevado nos primeiros 3 meses após o diagnóstico da doença oncológica, diminuindo progressivamente ao longo do tempo. O AVC hemorrágico, apesar da menor probabilidade de ocorrência, apresentou uma diminuição de risco mais lenta que o AVC isquémico, permanecendo elevada durante mais tempo (5).

Características clínicas diferenciais

As manifestações clínicas do AVC isquémico associado a neoplasia são, de uma forma geral, as mesmas que ocorrem no AVC de outras causas, podendo ocorrer hemiparesia, distúrbios da fala, ataxia, bem como alterações do campo visual, dependendo do território afetado (15). Ainda assim, clinicamente, o AVC associado a neoplasia possui algumas características diferenciais:

1. Existem dados discordantes, contudo a maioria dos estudos demonstra que os pacientes com AVC associado ao cancro têm menos fatores de risco convencionais de AVC, excluindo o tabagismo, que os pacientes com AVC sem cancro (6,16);

2. Tem tendência a ser mais severo, ter mais recorrências e pior prognóstico, com maior taxa de mortalidade intra-hospitalar (3,6);

3. Acompanha-se mais frequentemente de episódios de tromboembolismo venoso (3,6,16);

4. Na maioria dos casos, os sintomas surgem de forma súbita e com máximo défice inicial. Menos frequentemente, um desenvolvimento mais lento e progressivo da sintomatologia também pode acontecer, dependendo do mecanismo predominante do AVC (10,17).

Para além destas características clínicas, também a nível analítico e imagiológico existem especificidades. Os doentes com AVC associado a neoplasia apresentam valores de D-dímeros e marcadores inflamatórios mais elevados e as lesões cerebrais são, frequentemente, múltiplas, bilaterais e envolvem vários territórios arteriais (6,14,16).

Capítulo 3

Tipos de cancro associados ao AVC

O risco de AVC em pacientes com cancro é influenciado pelo sítio, histologia e estadió do tumor (14).

AVC isquémico

O cancro que mais se associa à ocorrência de AVC isquémico é o cancro do pulmão, seguido, dos cancros do pâncreas e colorretal. Os cancros da mama, próstata e ovário também se associam a um risco aumentado de AVC, ainda que menor, comparativamente aos anteriores, já que, de uma forma geral, são diagnosticados em estádios mais precoces da doença e, por isso, com menor agressividade tumoral (5,14).

Em todos estes tipos de cancro, o adenocarcinoma é o tipo histológico responsável por um número muito maior de casos, face ao cancro não-adenocarcinoma (14).

AVC hemorrágico

No conjunto de neoplasias mais associadas a hemorragia intracerebral existe um padrão distinto do AVC isquémico, espelhando a diferente patofisiologia que lhes é característica.

As neoplasias hematológicas, nomeadamente as leucemias, e as doenças primárias ou metastáticas do fígado são causas conhecidas de AVC hemorrágico (18).

Capítulo 4

Patofisiologia

A classificação de um AVC como “criptogénico” surge mais frequentemente em pacientes com cancro, o que parece indicar que, nestes doentes, existem mecanismos próprios que conduzem ao AVC (19). Além disso, um estudo no qual foi avaliada a expressão genética do sangue periférico de vários grupos de pacientes com AVC, demonstrou que o grupo de pacientes com cancro e AVC possui uma assinatura molecular diferente dos grupos que tinham apenas AVC ou apenas cancro (20).

A patofisiologia do AVC associado ao cancro é ainda pouco conhecida, contudo sabe-se que os mecanismos que a explicam podem ser, por um lado, diretamente relacionados ao cancro ou, por outro, consequência de intervenções diagnósticas e/ou terapêuticas (21). Na maioria das vezes, acredita-se que o surgimento da doença advém da atuação de diversos mecanismos em simultâneo.

1. Mecanismos de Isquemia

1.1 Mecanismos diretamente relacionados ao tumor:

a) Hipercoagulabilidade mediada pelo cancro

Os distúrbios da coagulação são a principal causa de doença cerebrovascular em pacientes com cancro (21). As neoplasias contribuem para o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade adquirida que aumenta o risco de ocorrência de eventos trombóticos, quer venosos quer arteriais (6).

Diversos cancros secretam substâncias na corrente sanguínea. Os Adenocarcinomas, um tipo histológico de cancro amplamente relacionado à coagulopatia associada ao cancro, secretam mucinas na corrente sanguínea que, para além de contribuírem para um aumento da viscosidade do sangue, interagem com as moléculas de adesão celular das células endoteliais, plaquetas e linfócitos, induzindo a formação de microtrombos ricos em plaquetas (19).

As células tumorais também sintetizam fatores pró-coagulantes para a corrente sanguínea: o Fator Tecidual (FT) que, através da sua ligação ao fator VII, desencadeia a cascata da coagulação; e uma substância chamada “Cancer Procoagulant”, uma cisteíno-protease que cliva diretamente o fator X, ativando-o e conduzindo, assim, à ativação da Trombina (19).

Com origem também nas células cancerígenas, as Vesículas Extracelulares (VE) hematogênicas ou Micropartículas portadoras de Fator Tecidual (FT+) encontram-se aumentadas nos pacientes com AVC associado ao cancro. Estas VE são vesículas de membrana, que expressam FT na superfície, com origem em diversas células, como plaquetas, células endoteliais ou leucócitos e são libertadas durante os processos de ativação ou apoptose celular. Apesar de serem encontradas em pacientes saudáveis, estas partículas encontram-se em concentrações mais elevadas nos pacientes com cancro (22). Sabe-se também que os níveis de VE hematogênicas são bastante elevados no adenocarcinoma do pulmão, comparativamente com outros tipos celulares de cancro, o que permite corroborar a ligação destas vesículas à coagulopatia associada ao cancro (23).

Estudos envolvendo células tumorais do cancro do pulmão demonstraram que estas secretam, constitutivamente, micropartículas FT+ que aumentam o risco de AVC, através do aumento da formação de trombina (22). Um outro estudo, onde foram comparados grupos de pacientes com cancro e AVC e grupos só com AVC ou só cancro, concluiu que os níveis sanguíneos de VE eram mais elevados no grupo de AVC associado ao cancro e que se relacionavam com os níveis de D-dímeros (24). Contudo, contrariamente a outros estudos, chegaram à conclusão que as VE contribuíram para a ativação da cascata da coagulação através de vias independentes do FT (24).

Desta forma, e apesar de vários estudos concordarem que estas partículas estão aumentadas em pacientes com cancro e que isso se relaciona com alterações da coagulação, os mecanismos que as explicam necessitam de mais investigação.

Para além do papel das VE na cascata da coagulação, estas parecem ter, também, um importante papel na formação de NETs. As NETs (do inglês ‘Neutrophil Extracellular Traps’) são redes extracelulares formadas pelos neutrófilos e estão relacionadas à ocorrência de trombose. As NETs formam uma estrutura à qual aderem plaquetas, eritrócitos e moléculas de adesão plaquetária, como o fibrinogénio, e ativam as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação. Um estudo comparou os níveis de biomarcadores de formação de NETs em grupos de pacientes com AVC associado ao

cancro com grupos controlo e concluíram que os níveis desses biomarcadores, para além de serem mais elevados no grupo do AVC associado ao cancro, também se relacionavam com os níveis de D-dímeros, demonstrando assim a relação destas redes extracelulares de neutrófilos com a coagulopatia deste tipo de AVC (25).

Existem também alterações na parede endotelial e na atividade plaquetária. Alguns estudos indicam que o cancro, através do aumento da trombomodulina solúvel, reduz a trombomodulina na superfície do endotélio, reduzindo assim o efeito anticoagulante desta. Além disso, há aumento do Fator de von Willebrand, aumentando a adesão das plaquetas ao endotélio dos vasos (6).

Os mecanismos acima mencionados explicam o desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade associado ao cancro, mas através de que processos esse estado de hipercoagulabilidade pode conduzir ao surgimento de AVC associado a neoplasia? O estado pró-trombótico mediado pelo cancro é responsável pelo desenvolvimento de trombos que podem surgir a nível arterial, cardíaco e/ou venoso e podem ocorrer na circulação sistémica, embolizando posteriormente para o cérebro, ou surgirem diretamente na circulação cerebral:

Cardíaco

Uma das manifestações da coagulopatia sistémica que parece relacionar o AVC e o cancro é a Endocardite Trombótica Não-Bacteriana (ETNB) ou Endocardite Marântica, em que há a formação de vegetações estéreis nas válvulas cardíacas (6). Num amplo estudo de autópsias, foi relatado que o principal mecanismo de enfarte cerebral sintomático nos pacientes com cancro, da amostra analisada, foi a ETNB (4). Um outro estudo avaliou, retrospectivamente, uma amostra de 24 pacientes com AVC e neoplasia subjacente, admitidos numa unidade de AVC, e identificaram a ETNB como a principal causa de AVC nesses mesmos pacientes (26). Para além disso, imagiologicamente, a ETNB apresenta-se com enfartes cerebrais múltiplos, de diversos tamanhos e amplamente distribuídos (27). Este padrão é condizente com o padrão típico do AVC associado a neoplasia, permitindo corroborar a hipótese de a ETNB ser um dos mecanismos que explicam este tipo de AVC (6).

O mecanismo pelo qual a ETNB se desenvolve ainda é pouco compreendido, contudo acredita-se que esteja relacionado com lesão endotelial no contexto do estado de hipercoagulabilidade (28). Pensa-se que ocorre através da ligação de fragmentos de fibrina às válvulas previamente sãs (áreas de alto fluxo sanguíneo), desenvolvendo-se, assim, uma rede à qual a trombina e as plaquetas aderem (19). As válvulas mais comumente afetadas são a mitral e a aórtica (28). Estes trombos, posteriormente, podem desprender-se e embolizar até ao cérebro, desenvolvendo enfartes cerebrais múltiplos.

Arterial

O estado de hipercoagulabilidade mediada pelo cancro pode, também, dar origem à oclusão de múltiplos pequenos vasos cerebrais com fibrina. Trata-se de uma forma de trombose in situ e denomina-se, na literatura, de trombose intracerebrovascular ou coagulopatia intravascular cerebral. Pensa-se que este mecanismo seja subdiagnosticado, pois devido à formação de múltiplos e dispersos microenfartes, a encefalopatia é o sinal predominante desta patologia, e é muitas vezes associada a outras causas, sendo que o diagnóstico definitivo só é feito na autópsia (29).

Para além de fenómenos in situ, o estado pró-trombótico pode ser responsável por fenómenos disseminados de coagulação – Coagulação intravascular disseminada (CID). Os fenómenos trombóticos disseminados podem conduzir à depleção de plaquetas e fatores de coagulação que, conseqüentemente, pode gerar hemorragias, como se irá abordar mais à frente na secção dos mecanismos de hemorragia (30). A CID é um mecanismo intermediário de doença e pode manifestar-se através de duas formas: aguda ou crónica, dependendo da patologia de base (31). A forma aguda, normalmente, manifesta-se com marcada hemorragia e associa-se, maioritariamente, a leucemias, enquanto a forma crónica é mais associada a tumores sólidos e surge, principalmente, no contexto de trombose (30). A leucemia promielocítica aguda e os adenocarcinomas apresentam elevado risco de desenvolver CID (31).

Venoso

A trombose intracerebrovascular também se desenvolve a nível da circulação venosa, podendo ocorrer em qualquer estrutura - sistema venoso profundo, veias corticais ou

seios venosos - sendo mais frequente no seio longitudinal superior. A trombose venosa cerebral (TVC), apesar de ser uma etiologia rara de AVC em pacientes com cancro, está descrita na literatura e existem séries clínicas de pacientes com doenças oncológicas e TVC (32).

A trombose venosa pode suceder-se, também, na circulação sistémica e o tromboembolismo venoso é uma complicação já conhecida em pacientes com cancro. Os coágulos formados na circulação venosa sistémica podem originar AVC isquémico em pacientes portadores de alterações anatómicas cardíacas que causem shunt direito-esquerdo, como por exemplo o forâmen ovale patente. Este fenómeno é conhecido como embolismo paradoxal (33).

b) Efeitos diretos do tumor

Compressão e infiltração

Quer os tumores cerebrais primários, quer as metástases cerebrais de outros tumores, podem provocar lesões cerebrais por fenómenos de compressão. Uma das causas apontadas está relacionada com um processo de invasão/infiltração das paredes dos vasos sanguíneos cerebrais por parte das células cancerígenas, culminando em estenose, ou, em determinados casos, em rutura dos vasos (19,30). Para além disso, o tumor e/ou o edema peri-tumoral podem exercer um efeito de massa nas estruturas adjacentes. Isto é capaz de gerar isquemia da região distal dos vasos afetados, com consequente enfarte cerebral (19).

Embolização tumoral

Outra causa apontada é a embolização tumoral. Esta, apesar de rara, associa-se principalmente a tumores primários ou metástases no coração e pulmão. Isto acontece porque os tumores pulmonares primários ou metástases pulmonares invadem a circulação pulmonar, atingindo as câmaras cardíacas e embolizando para o cérebro (6). Tumores primários do coração, como o mixoma, ou outros tumores com propensão para atingir o coração, como o melanoma, podem também causar embolização tumoral (19).

Alterações do fluxo sanguíneo

Determinadas neoplasias hematológicas são capazes de causar doença cerebrovascular através de alterações do fluxo sanguíneo. É exemplo desse fenômeno, o mieloma múltiplo, no qual o elevado número de proteínas em circulação contribui para a formação de um estado de hiperviscosidade sanguínea que pode causar AVC isquêmico (34).

1.2 Mecanismos não diretamente relacionados ao tumor

Os fatores que associam o cancro ao AVC são, não apenas relacionados ao próprio cancro, mas também a complicações resultantes dos seus tratamentos e de intervenções diagnósticas.

a) Tratamentos:

Quimioterapia

A quimioterapia (QT) tem sido muitas vezes associada à ocorrência de eventos trombóticos, quer arteriais quer venosos (21) e os estudos demonstram que existe uma relação entre o tratamento do cancro com QT e a ocorrência de AVC isquêmico (35). O risco destes eventos mostra-se especialmente elevado com determinados agentes terapêuticos.

Uma das associações mais bem definidas entre o tratamento do cancro e a ocorrência de AVC é o tratamento com L-Asparaginase (21). É muito associada a trombose cerebrovascular em crianças que estão em tratamento para a leucemia (30), e pode causar trombose cerebral tanto a nível arterial como venoso. O mecanismo é incerto, mas acredita-se que está associado a diminuição dos níveis de antitrombina (36). Além disso, pode associar-se a hemorragia, como será abordado mais à frente.

Os regimes de quimioterapia baseados em platina parecem ter um risco ainda maior de ocorrência de AVC (30). Um estudo, que avaliou o risco de AVC isquêmico em pacientes com cancro do ovário, identificou a terapêutica baseada em platina como um fator de risco independente para a ocorrência de AVC isquêmico, opondo-se à terapêutica não baseada em platina (37). Estes compostos, como a Cisplatina ou a Carboplatina, parecem

aumentar o risco de AVC, pois conduzem à libertação de substâncias pró-coagulantes (22).

Um dos exemplos dessas substâncias são as VE portadoras de FT. Como abordado anteriormente, estas micropartículas podem ser sintetizadas por qualquer célula e, apesar de se encontrarem em indivíduos saudáveis, encontram-se em níveis mais elevados em pacientes com cancro. A QT com compostos de platina parece aumentar a formação dessas VE portadoras de FT, que se originam a partir das células cancerígenas (22). Além disso, no cancro do pulmão, a QT tem mostrado induzir a atividade pró-coagulante do FT localizado na superfície das células, através da sua “descriptação”, iniciando, assim, a via extrínseca da cascata da coagulação (38).

A QT também se tem mostrado responsável pelo aumento da libertação de DNA pelos neutrófilos. Este DNA livre (“cell-free DNA”), para além de ativar a via intrínseca da cascata da coagulação, parece dificultar a ocorrência de fibrinólise, contribuindo assim para a formação do estado pró-trombótico (22). O estado pró-coagulante abre portas para eventos tromboembólicos.

Apesar disto, há estudos que entram em conflito com estas conclusões e, por vezes, torna-se difícil distinguir se os níveis destas partículas se encontram aumentados pela atividade cancerígena em si ou fruto da QT. Ademais, a patofisiologia é ainda pouco compreendida, carecendo de mais investigação em humanos.

Radioterapia

A radioterapia (RT) tem sido apontada como outra possível causa de AVC associado ao cancro, uma vez que é responsável pelo desenvolvimento de uma vasculopatia oclusiva, facilitadora de eventos tromboembólicos (30).

No passado, esta possibilidade não despertava um grande interesse na comunidade científica, uma vez que os pacientes com cancro sobreviviam pouco tempo após os tratamentos e, desta feita, os efeitos tardios da RT não se faziam notar. Com os avanços nas terapias do cancro, os pacientes vivem agora mais anos, pelo que há um aumento na ocorrência de complicações tardias da RT, especialmente em crianças e jovens sobreviventes de tumores, despertando mais interesse e necessidade de investigar esta temática (39).

A RT pode afetar qualquer vaso, quer sejam intra ou extracranianos, contudo as maiores complicações reportadas têm envolvido os vasos de médio e grande calibre (30). A artéria mais comumente afetada é a artéria carótida, em pacientes com neoplasias da cabeça e pescoço, contudo os grandes vasos do tórax podem, de igual modo, ser afetados nos tratamentos de neoplasias como a da mama ou pulmão (3,40).

Sabe-se que a radiação conduz ao surgimento de uma vasculopatia oclusiva, contudo os mecanismos que a explicam ainda carecem de esclarecimentos (40). Tem sido demonstrado que a RT tem um papel fundamental na lesão dos *vasa vasorum*, vasos especialmente suscetíveis à radiação, conduzindo a fenômenos que alteram as paredes dos vasos, ficando progressivamente mais espessas e menos elásticas. Além disso, a RT parece acelerar a aterosclerose e funcionar como desestabilizadora de placas, pois lesiona o endotélio dos vasos com consequente disrupção nuclear, agregação plaquetária e deposição de fibrina (40,41).

No fundo, a vasculopatia induzida pela RT envolve uma combinação de lesão da íntima-média (endotélio) e dos *vasa vasorum* (adventícia), com consecutivo aumento do risco de ocorrência de eventos cerebrovasculares, como o AVC (41).

Apesar de haver estudos que relatam que a vasculopatia induzida pela RT é fruto de uma combinação entre os efeitos da radiação e os fatores de risco cardiovasculares tradicionais (como a hipertensão, obesidade e diabetes), outros estudos referem que uma característica distintiva desta vasculopatia é desenvolver-se mesmo em pacientes que não possuem esses fatores de risco, demonstrando um papel importante da RT no desenvolvimento da mesma (40,41).

b) Procedimentos invasivos

Os pacientes com doenças oncológicas são submetidos a um amplo espectro de procedimentos, muitos dos quais podem contribuir para o desenvolvimento de AVC. As cirurgias promovem a libertação de êmbolos, que aumentam o risco de AVC embólico (30).

c) Infecções

Os pacientes com neoplasias encontram-se num estado de imunossupressão resultante dos efeitos do próprio cancro e dos tratamentos. Além disso, muitos deles possuem cateteres de longa duração e são submetidos a vários procedimentos invasivos, o que facilita a entrada de agentes infecciosos na corrente sanguínea.

Qualquer infecção pode ocorrer em pacientes com cancro, sendo que as mais comumente relatadas são as bacterianas e fúngicas (21). As infecções podem acompanhar-se da formação de êmbolos sépticos ou micóticos que são capazes de atingir os vasos sanguíneos cerebrais. O êmbolo pode originar isquemia e conseqüente enfarte ou, ainda, destruir o endotélio dos vasos, invadir e enfraquecer as paredes, formando aneurismas que, se romperem, levam ao desenvolvimento de hemorragia intracraniana. O *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus B-hemolítico* são alguns dos agentes bacterianos mais envolvidos, já o *Aspergillus* e a *Candida*, são os fungos mais comuns (42).

2. Mecanismos de hemorragia

A hemorragia intracerebral associada ao cancro também pode ocorrer. Os mecanismos que explicam o seu desenvolvimento nos pacientes com neoplasias são distintos das hemorragias por causas “convencionais”, sendo a hipertensão arterial, nestes doentes, uma causa rara (43).

2.1 Sangramento intratumoral

O sangramento intratumoral é um mecanismo de hemorragia que pode ocorrer na presença de tumores cerebrais primários ou metástases cerebrais de determinados tumores sólidos sistêmicos. Estes tumores têm a capacidade de desenvolver hemorragia já que possuem elevada capacidade de invasão das estruturas adjacentes. A hemorragia pode ocorrer por: rotura dos novos vasos intratumorais, cujas paredes são finas e

dilatadas e, por isso, mais frágeis; por rotura de vasos pré-existentes invadidos pelas células tumorais; ou através de necrose tumoral (18).

Dos tumores cerebrais primários, são os malignos, nomeadamente o glioblastoma, que mais possui tendência para sangrar e dentro dos tumores sólidos sistémicos, é o melanoma que apresenta maior risco de hemorragia intracerebral (43).

2.2 Mecanismos diretamente relacionados ao tumor

a) Coagulopatia

As hemorragias intracerebrais podem também ser consequência de coagulopatia causada pelas neoplasias já que alguns tumores, como as leucemias ou as doenças primárias ou metastáticas do fígado, são responsáveis pela depleção de elementos essenciais para a normal hemóstase e coagulação. As neoplasias hematológicas, em especial as leucemias, acompanham-se, inúmeras vezes, de trombocitopenia. Além disso, podem ocorrer distúrbios na cascata da coagulação, por depleção dos fatores de coagulação, quando existem neoplasias primárias ou metastáticas do fígado, por CID ou, até mesmo, por défice de vitamina K, já que nos doentes oncológicos a alimentação é muitas vezes escassa (44).

b) Alteração do fluxo sanguíneo

Em determinadas neoplasias, como é o caso da leucemia aguda, pode desenvolver-se hiperleucocitose que demonstrou ser responsável por hemorragias intracranianas (21).

2.3 Mecanismos não diretamente relacionados ao tumor

a) Tratamentos

De uma forma geral, a QT, nomeadamente a usada para tratar as neoplasias hematológicas, tem efeitos mielossupressores e constitui uma causa importante de

trombocitopenia nestes doentes. No caso particular da L-Asparaginase, além dos efeitos trombóticos anteriormente abordados, esta possui um efeito paradoxal e pode ser causa de hemorragia intracerebral. O mecanismo permanece pouco esclarecido, mas a hemorragia acontece acompanhada de níveis baixos de fibrinogénio (45).

b) Infecções

Como foi abordado anteriormente na secção do AVC isquémico, as infeções por bactérias e fungos podem, também, originar hemorragias intracerebrais (42).

Capítulo 5

Diagnóstico

Como já anteriormente mencionado, os pacientes com cancro têm, muitas vezes, os AVCs classificados como criptogénicos (19). A não determinação da causa do AVC tem implicações para os doentes já que, desconhecendo o mecanismo, não se atua a fim de evitar recorrências. Desta forma, afigura-se fundamental realizar um diagnóstico atempado a estes doentes, para que seja possível atuar ao nível da prevenção secundária. Contudo, fazer o diagnóstico de AVC associado a neoplasia é uma tarefa complexa, já que este se trata, no fundo, de um diagnóstico de exclusão.

Numa primeira abordagem a um doente com AVC, o primeiro passo deve ser excluir as causas mais convencionais de AVC. Para isso, o estudo habitual deve compreender uma história clínica detalhada e exame físico completo, o qual deve incluir auscultação das carótidas, bem como do coração - para avaliar quanto à presença de arritmias ou sopros - e dos membros - avaliando a possibilidade de existência de êmbolos periféricos (8).

Depois do exame físico completo, são necessários exames de imagem que permitam complementar o diagnóstico. É imperiosa a realização de Tomografia Computorizada do crânio, com o objetivo de excluir hemorragia intracraniana. Para a avaliação cardíaca deve ser realizado um Eletrocardiograma de 12 derivações, a fim de descartar arritmias ou mesmo enfartes, bem como monitorização cardíaca por 24 horas ou, até, por um período mais prolongado. O Ecocardiograma transtorácico (ETT) deve ser realizado com o intuito de excluir a presença de trombos, vegetações valvulares, massas ou shunt cardíaco. Quando não existem contraindicações à sua realização, o ecocardiograma transesofágico (ETE) também deve ser realizado, uma vez que se demonstrou mais eficaz que o ETT na identificação de mecanismos cardioembólicos. A avaliação dos vasos da cabeça e pescoço, para excluir estenose ou oclusão, é também de elevada importância e, por isso, a realização de exames de ultrassonografia das carótidas e dos vasos intracranianos também deve ser feita, podendo-se recorrer à angiografia para complementar o estudo (10).

Nos casos em que tal é possível, é de grande utilidade a realização de Ressonância Magnética (RM) (10). Como anteriormente abordado, o AVC associado a neoplasia possui padrões característicos de imagem: as lesões são, normalmente, múltiplas, bilaterais e em vários territórios vasculares (14).

Uma vez realizado o estudo inicial do AVC, que permite excluir causas habituais, e antes de considerar que o AVC é criptogénico, vale a pena ponderar causas incomuns, como a presença de um distúrbio de hipercoagulabilidade. Nesta fase, a história clínica e o exame físico podem guiar a melhor abordagem caso se suspeite de causas hereditárias ou adquiridas, ainda assim, pela sua importância clínica, o estudo de uma neoplasia revela-se pertinente. Os estudos demonstram que, nesta fase, existem alguns biomarcadores que, quando elevados, podem fazer suspeitar da existência de neoplasia e que, por isso, devem ser analisados. São esses: os D-dímeros, o fibrinogénio e determinados componentes pró-inflamatórios, como a PCR (16,46).

Apesar destes marcadores não serem específicos para neoplasia, na ausência de outras causas que os possam justificar, como por exemplo infeções, indicam a presença de um estado pró-trombótico. Assim, perante pacientes com clínica sugestiva de AVC, cuja causa permanece indeterminada apesar de extensa pesquisa, com padrão imagiológico multifocal à RM e valores analíticos de D-dímeros, fibrinogénio e PCR aumentados, sem outra causa que os justifique, deve ponderar-se a existência de um cancro oculto e proceder-se à sua investigação (14,16,46). A figura 1 apresenta um resumo esquemático dos fatores que indiciam a presença de uma neoplasia oculta.

Para o futuro, o doseamento de novos biomarcadores, como as microvesículas portadoras de FT, pode vir a ter grande utilidade (10).



Figura 1. Fatores que apontam para a existência de uma neoplasia oculta num paciente com AVC [adaptado de (21)].

Tratamento

Uma vez diagnosticado, o AVC associado a neoplasia necessita de ser tratado, quer na sua fase aguda, quer atuando na prevenção secundária, a fim de evitar recorrência de eventos.

Este é um tipo de AVC bastante heterogéneo, pois são vários os mecanismos pelo qual se pode desenvolver, por isso o tratamento de cada doente deve ser individualizado e pensado caso a caso. Ainda assim, existem algumas considerações gerais para este tipo de pacientes.

1. Tratamento agudo:

As recomendações para o tratamento agudo do AVC isquémico em pacientes com cancro são semelhantes às dos outros subtipos de AVC.

É recomendado efetuar Trombólise intravenosa com Ativador de Plasminogénio Tecidual recombinante (rTPA), na ausência de contraindicações. Os pacientes com cancro têm, frequentemente, contraindicações para a terapêutica com rTPA devido às comorbilidades que possuem, contudo, estudos observacionais indicam que a presença de cancro ativo, por si só, não constitui uma contraindicação para o uso de rTPA, nem aumenta o risco de hemorragia cerebral em pacientes com cancro não metastizado e, portanto, pode ser utilizado. Um estudo que avaliou uma amostra significativa de pacientes tratados com trombólise IV, comparou os resultados de um grupo com cancro versus os de outro grupo sem neoplasia e verificou que as taxas de hemorragia intracerebral foram semelhantes nos dois grupos (47). No que diz respeito ao tratamento endovascular, estudos de caso demonstram que também pode ser realizado (48).

De uma forma geral, e à luz do conhecimento atual, o tratamento agudo do AVC associado a neoplasia não apresenta diferenças face aos outros subtipos de AVC. Ainda assim, é relevante salientar que os estudos são escassos e são, essencialmente, estudos observacionais retrospectivos e estudos de caso.

2. Prevenção secundária:

No que concerne à prevenção secundária, o objetivo é reduzir a probabilidade de ocorrência de eventos trombóticos e tromboembólicos.

Sendo o cancro ativo o responsável pelo desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade presente no AVC isquémico associado a neoplasia, e sendo este estado diretamente relacionado com a extensão e atividade do tumor, o tratamento do cancro afigura-se fundamental. Contudo, como anteriormente abordado, sistemas terapêuticos como a RT e a QT podem ser fatores de risco importantes para a ocorrência de fenómenos cerebrovasculares, bem como outros procedimentos invasivos, sendo necessário avaliar individual e multidisciplinarmente cada caso. Por vezes, tendo em conta o estado clínico do doente e após ponderação do risco-benefício para o mesmo, o tratamento do cancro não é recomendado. Além disso, determinadas neoplasias, quer pelo seu tipo histológico quer pelo estadió em que se encontram, não apresentam qualquer tratamento efetivo (6)

Uma estratégia consensual para estes doentes é o tratamento com anticoagulação. A hipercoagulabilidade mediada pelo cancro é um dos principais mecanismos conhecidos para o desenvolvimento do AVC associado a neoplasia e, neste sentido, a sua correção tem um papel fundamental na sobrevida destes pacientes (49). Estudos demonstram que a toma prolongada de anticoagulantes permite diminuir os valores analíticos de D-Dímeros e está associada ao aumento da sobrevida (50) e redução de recorrências a curto-prazo (49).

A escolha do anticoagulante mais eficaz para os pacientes com cancro ativo é complexa, contudo os estudos parecem ser consensuais quando indicam que a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), nomeadamente a enoxaparina, é mais eficaz que os antagonistas da vitamina K na redução do valor dos D-dímeros, contribuindo em maior escala para a redução do risco de recorrências e sem diferença significativa na taxa de hemorragias. Pensa-se que essa diferença se deve ao facto de a Heparina conduzir à libertação do inibidor da via do fator tecidual (do inglês 'tissue factor pathway inhibitor - TFPI') que bloqueia a produção do fator Xa, impedindo a ativação dessa via da coagulação (49).

Apesar da eficácia da HBPM, o facto de ser injetável acarreta desconforto e aumenta a probabilidade de abandono da terapêutica. Neste sentido, a anticoagulação oral com NOACs tem vindo a ser pensada como uma alternativa. Um estudo que comparou os

resultados obtidos em dois grupos, um grupo tratado com HBPM e outro com NOACs, demonstrou resultados clínicos semelhantes e sem diferença significativa no risco de hemorragia para ambos os grupos. Ainda assim, estudos prospetivos de maior escala são necessários para confirmar estes resultados e provar a segurança dos NOACs no tratamento do AVC associado ao cancro (51).

Um aspeto negativo da anticoagulação é o facto de aumentar o risco de hemorragia, especialmente em doentes com cancro, cujo risco basal está já aumentado devido à própria doença oncológica e às comorbilidades que possuem estes doentes. Não existe nenhum 'score' que permita calcular o risco de hemorragia em pacientes com cancro que estejam propostos para fazer anticoagulação, pelo que essa avaliação deve ser feita individualmente a cada caso, ponderando os riscos e os benefícios (52).

É importante notar que, tanto no âmbito do tratamento agudo como da prevenção secundária do AVC associado a neoplasia, os estudos realizados são, essencialmente, estudos observacionais retrospectivos, sendo fulcral o desenvolvimento futuro de ensaios clínicos randomizados para melhor compreender a segurança e eficácia destes fármacos, nestes pacientes. A realização desses estudos é dificultada pelo tempo de sobrevida dos pacientes com cancro, contudo com os avanços nas terapêuticas oncológicas e com o aumento da esperança de vida nestes doentes, poderão vir a ser realizados.

Capítulo 6

Discussão

O risco de AVC está aumentado em pacientes com cancro (14). Apesar do AVC associado a neoplasia não ser considerado uma patologia muito frequente, também não é rara e associa-se a pior prognóstico e maiores taxas de mortalidade e morbidade (6).

De forma semelhante ao que acontece na população em geral, o AVC que ocorre mais frequentemente nos pacientes com cancro é o AVC isquémico (5). Ainda assim, e apesar de a probabilidade ser mais reduzida, o AVC hemorrágico também pode ocorrer e está associado a neoplasias que prejudicam o normal funcionamento dos processos de hemóstase e coagulação, como as leucemias e as neoplasias do fígado, bem como pode estar associado a tratamentos e infeções (44).

Os mecanismos pelo qual a isquemia se pode desenvolver podem ser categorizados em dois grupos: os diretamente relacionados com o cancro; e os não diretamente relacionados com o cancro, que envolvem consequências de intervenções diagnósticas ou terapêuticas e, também, infeções. Os primeiros compreendem os fenómenos que decorrem em consequência do estado de hipercoagulabilidade gerado pela neoplasia, e os efeitos diretos do tumor, nomeadamente compressão vascular, embolização tumoral ou alterações no fluxo sanguíneo.

Nos estudos retrospectivos realizados, a hipercoagulabilidade é indicada como a principal causa de AVC isquémico em pacientes com cancro (12,16,53). Esta pode manifestar-se a nível cardíaco, arterial e venoso, sendo que a identificação desses mecanismos específicos é difícil de determinar em vida. Os estudos de autópsias apontam a ETNB como o mecanismo mais frequente para AVC sintomático nestes doentes (4,17), mas estudos retrospectivos mais recentes determinaram uma prevalência mais reduzida de ETNB (15,53).

Apesar de fenómenos de trombose in situ (arterial e venosa) poderem ocorrer, este AVC tem um perfil predominantemente embólico. Uma série clínica realizada por Cestari *et al.* identificou a etiologia embólica em 54% dos casos de AVC associado ao cancro, face a 46% de etiologia não embólica (15). Ademais, à RM estes pacientes surgem com imagens de enfartes bilaterais, multifocais, e em vários territórios arteriais, sugerindo fonte embólica (16).

Clinicamente, o AVC associado a neoplasia apresenta sintomas semelhantes a outras causas de AVC. Sendo a etiologia embólica a mais comum, os pacientes surgem, frequentemente, com desenvolvimento agudo de défices neurológicos focais, que variam consoante o território afetado (15,17). Tanto a circulação anterior como a posterior pode ser afetada. Apesar de menos frequente, casos de sintomatologia mais subtil e difusa, com desenvolvimento lento e progressivo, também estão descritos em séries de autópsias e são atribuídos a fenómenos de microcoagulação cerebral. A isquemia causada por fenómenos microcoagulação pode manifestar-se isoladamente ou acompanhar os défices focais mais abruptos (17).

Por se tratar de uma patologia tão particular e com mecanismos tão heterogéneos, é bastante difícil desenvolver normas e algoritmos diagnósticos passíveis de aplicar a todos os doentes com AVC. Nesse sentido, a estratégia diagnóstica recomendada passa por excluir as causas, ditas, 'convencionais' de AVC e, uma vez excluídas, ponderar a presença de causas incomuns (10). Nessa fase, mostra-se relevante avaliar os níveis dos D-dímeros, bem como de determinados marcadores inflamatórios, como a PCR, pois são marcadores baratos e que podem fornecer bastante informação adicional (46). Quando estes biomarcadores se apresentarem elevados, e conjugados com o padrão imagiológico característico desta patologia - lesões cerebrais múltiplas, bilaterais e em vários territórios arteriais - deve proceder-se à investigação analítica e radiológica de neoplasia oculta. Um diagnóstico atempado desta causa de AVC permite tratá-lo, prevenindo recorrência de episódios e aumentando a sobrevida dos doentes (49,50).

O tratamento agudo do AVC associado a neoplasia não apresenta diferenças relativamente ao AVC por outras causas. No âmbito da prevenção secundária, deve-se ponderar e avaliar caso a caso, já que, de forma semelhante ao que acontece no diagnóstico desta patologia, não existem normas que guiem a melhor abordagem. Ainda assim, tratar a neoplasia é fundamental e, nos casos em que é possível, deve ser efetuado. Quando não é possível ou os riscos superam os benefícios, a terapêutica com anticoagulantes é a estratégia mais eficaz. Estudos revelam a superioridade da HBPM face aos antagonistas da vitamina k (49). Os NOACs podem ser uma alternativa mais cómoda à HBPM, contudo são necessários mais estudos para confirmar a sua segurança e eficácia em pacientes com cancro (51).

Conclusão

Em suma, o AVC associado a neoplasia, apesar de não ser uma patologia frequente, também não deve ser desvalorizado, já que não é raro e está associado a pior prognóstico e maior mortalidade. Tem demonstrado tendência para ser uma patologia com cada vez mais casos, possivelmente fruto de os doentes oncológicos viverem mais anos com a doença (3). Assim sendo, é uma patologia que deve ser considerada e para a qual a comunidade médica deve estar alerta.

O AVC isquémico é o que ocorre na maioria dos casos (12) e os adenocarcinomas são o tipo histológico de cancro que mais frequentemente se associa a esta patologia (14).

A coagulação intracerebrovascular pode ocorrer, ainda assim, a causa embólica é a que surge relatada com mais frequência nos pacientes com cancro (15).

Assim sendo, deve-se suspeitar de um AVC associado a neoplasia, essencialmente, em pacientes que possuam um perfil embólico, com défice máximo inicial de sintomas, que apresentem múltiplas lesões em vários territórios arteriais nos exames de imagem, e cujos valores analíticos dos D-dímeros e marcadores inflamatórios estejam elevados, sem outra causa que os justifique.

O tratamento destes doentes deve ser iniciado o mais atempadamente possível a fim de evitar recorrências. O tratamento agudo é igual ao dos AVCs de outras causas e a prevenção secundária pode englobar o tratamento da neoplasia de base, bem como anticoagulação, quando o primeiro não é possível ou não é eficaz. Com base nos estudos publicados até à data, a HBPM é o anticoagulante de eleição (49). Ainda assim, pelos riscos de hemorragia associados à terapêutica, cada caso deve ser avaliado individualmente.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
2. Instituto Nacional de Estatística. Mortes por enfarte agudo do miocárdio diminuíram 7,5% [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=458514604&DESTAQUESmodo=2
3. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018 May 1;83(5):873–83.
4. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicina (Baltimore)*. 1985;64:16–35.
5. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MSV, Panageas KS, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol*. 2015 Feb 1;77(2):291–300.
6. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, Deangelis LM. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2021;1121–30.
7. Zuber M. Stroke and cancer. *Rev Neurol (Paris)*. 2023;179(5):417–24.
8. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo D, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. New York: McGraw Hill Education; 2018.
9. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle ; L Jaap, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke: Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
10. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014;45(4):1186–94.

11. Hart RG, Diener HC, Coutts SBJ, Easton D, Granger CB, O'donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):429–38.
12. Álvarez-Pérez FJ, Verde I, Usón-Martín M, Figuerola-Roig A, Ballabriga-Planas J, Espino-Ibañez A. Frequency and mechanism of ischemic stroke associated with malignancy: A retrospective series. *Eur Neurol.* 2012 Oct;68(4):209–13.
13. Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, Ovbiagele B. Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(7):1146–50.
14. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, et al. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Apr 1;3(4):280–7.
15. Cestari D, Weine D, Panageas K, Segal A, DeAngelis L. Stroke in patients with cancer Incidence and etiology. *Neurology.* 2004;62(11):2025–30.
16. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology. *Stroke.* 2012;43(11):3029–34.
17. Reagan TJ, Okazaki H. The Thrombotic Syndrome Associated With Carcinoma A Clinical and Neuropathologic Study. *Arch Neurol.* 1974 Dec 31;31(6):390–5.
18. Lieu AS, Hwang SL, Howng SL, Chai CY. Brain tumors with hemorrhage. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(5):365–7.
19. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and Cancer-A Complicated Relationship. *J Neurol Transl Neurosci.* 2014;2(1):1039.
20. Navi BB, Mathias R, Sherman CP, Wolfe J, Kamel H, Tagawa ST, et al. Cancer-Related Ischemic Stroke Has a Distinct Blood mRNA Expression Profile. *Stroke.* 2019 Nov 1;50(11):3259–64.
21. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol.* 2019 Mar 1;54(3):779–96.

22. Lysov Z, Dwivedi DJ, Gould TJ, Liaw PC. Procoagulant effects of lung cancer chemotherapy: Impact on microparticles and cell-free DNA. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017;28(1):72–82.
23. Chung JW, Cho YH, Ahn MJ, Lee MJ, Kim GM, Chung CS, et al. Association of cancer cell type and extracellular vesicles with coagulopathy in patients with lung cancer and stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1282–5.
24. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Kim SJ, Cho YH, Kim GM, et al. Cancer cell-derived extracellular vesicles are associated with coagulopathy causing ischemic stroke via tissue factor-independent way: The OASIS-CANCER study. *PLoS One*. 2016 Jul 1;11(7):e0159170.
25. Bang OY, Chung JW, Cho YH, Oh MJ, Seo WK, Kim GM, et al. Circulating DNAs, a marker of neutrophil extracellular traposis and cancer-related stroke the Oasis-cancer study. *Stroke*. 2019 Oct 1;50(10):2944–7.
26. Taccone FS, Jeanette SM, Bleic SA. First-Ever Stroke as Initial Presentation of Systemic Cancer. *J Stroke Cerebrovas Dis*. 2008 Jul;17(4):169–74.
27. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2002;33(5):1267–73.
28. Liu J, Frishman WH. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev*. 2016 Sep 1;24(5):244–7.
29. Collins RC, Al-Mondhiry H, Chernik NL, Posner JB. Neurologic manifestations of intravascular coagulation in patients with cancer. A clinicopathologic analysis of 12 cases. *Neurology*. 1975;25(9):795–806.
30. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: A review. *Acta Neurol Scand*. 2009 Jan;119(1):1–16.
31. Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr 1;13(4):671–5.
32. Raizer JJ, Deangelis LM. Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. *Neurology*. 2000;54(6):1222–6.

33. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Inoue T. Ischaemic stroke with malignancy may often be caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Dec;77(12):1336–9.
34. Park M, Kim B, Kim IK, Lee S, Choi S, Kim M, et al. Cerebral infarction in IgG multiple myeloma with hyperviscosity. *J Korean Med Sci*. 2005;20:699–701.
35. Li SH, Chen WH, Tang Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: A retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(2):150–6.
36. Mazzucconi M -G, Leone G, Mattioli-Belmonte M, Defazio D, Annino L, Tura S, et al. Incidence of thrombotic complications in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving L-asparaginase during induction therapy: A retrospective study. *Eur J Haematol*. 1992;49(2):63–6.
37. Kuan AS, Teng CJ, Wu HH, Yi-Fong Su V, Chen YT, Chien SH, et al. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: a nationwide population-based study. *BMC Med*. 2014;12:53.
38. Lysov Z, Swystun LL, Kuruvilla S, Arnold A, Liaw PC. Lung cancer chemotherapy agents increase procoagulant activity via protein disulfide isomerase-dependent tissue factor decryption. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Jan 13;26(1):36–45.
39. Campen CJ, Kranick SM, Kasner SE, Kessler SK, Zimmerman RA, Lustig R, et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3035–40.
40. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: A review. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2410–8.
41. Xu J, Cao Y. Radiation-Induced Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Interv Neurol*. 2013;2(4):183–92.
42. Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, Smith BR, Hedley-Whyte ET, Mateen FJ. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):869–80.

43. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, Reiner AS, Panageas MKS, Segal DAZ, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology*. 2010;74(6):494–501.
44. Velandar AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial Hemorrhage in patients with cancer. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Aug;14(4):373–81.
45. Urban C, Sager WD. Pediatrics Intracranial Bleeding During Therapy with L-Asparaginase in Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Eur J Pediatr*. 1981;137(3):323–7.
46. Cocho D, Gendre J, Boltes A, Espinosa J, Ricciardi AC, Pons J, et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun 1;24(6):1324–8.
47. Murthy SB, Karanth S, Shah S, Shastri A, Rao CPV, Bershad EM, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: A population study. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3573–6.
48. Merkler AE, Marcus JR, Leifer D, Deangelis LM, Navi BB, Gupta A, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke in Patients With Cancer. *Neurohospitalist*. 2014;4(3):133–5.
49. Jang H, Lee JJ, Lee MJ, Ryoo S, Yoon CH, Kim GM, et al. Comparison of Enoxaparin and Warfarin for Secondary Prevention of Cancer-Associated Stroke. *J Oncol*. 2015;2015.
50. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, Kim S, Seok JM, Jang HM, et al. Hypercoagulability and mortality of patients with stroke and active cancer: The OASIS-CANCER study. *J Stroke*. 2017 Jan 1;19(1):77–87.
51. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, An SJ, Oh K, Ko SB, et al. Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Dec 1;26(12):2976–80.
52. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res*. 2014;133:49–55.
53. Ha J, Lee MJ, Kim SJ, Park B yong, Park H, Cho S, et al. Prevalence and Impact of Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Embolic Stroke of

Undetermined Source With or Without Active Cancer. J Am Heart Assoc. 2019 Nov 5;8(21).