



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Acidente Vascular Cerebral em Pacientes com Doença Oncológica - estudo retrospectivo no CHCB**

**Luciana Raquel Moreira Costa**

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

**Covilhã, abril de 2014**

# Dedicatória

*À minha família, pela educação, pela presença e porque acreditaram.*

*Aos meus amigos, pelo apoio, pelas gargalhadas e porque sonharam comigo.*

*“Não sou nada. À parte disso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.” Fernando Pessoa.*

## Agradecimentos

O meu maior e mais sentido agradecimento ao Doutor Francisco Álvarez, por ter feito parte deste trabalho com tanta disponibilidade, simpatia e dedicação. Cada uma das etapas que fui ultrapassando com o seu apoio, ao longo destes meses, fortaleceu a sensação de privilégio que reconheci desde o primeiro dia, pela oportunidade de ter a sua orientação. O incentivo e a motivação que me transmitiu, a paciência interminável e prontidão com que me conseguiu ajudar a responder a cada obstáculo, são apenas alguns dos motivos que me levam a expressar esta gratidão. A simplicidade e humildade com que consegue ensinar, paralelamente ao rigor científico e ao seu gosto pela medicina, são próprios de quem realmente sabe. Estas páginas têm escrita a minha aprendizagem, e nelas ficará para sempre o seu contributo. Muito obrigada, por tudo.

Agradeço a todos os profissionais da Faculdade Ciências da Saúde e do Hospital Cova da Beira que participaram na minha formação e que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta investigação.

Rosalina e Luciana, as guerreiras que vão conquistar comigo a batalha que é este curso. Pela felicidade que vivemos e pelas dificuldades que nos desafiaram, tornamo-nos cúmplices e confidentes. Obrigada pela força, sem a qual muitos dos meus dias teriam sido um desalento. Ganharam, cada uma à sua maneira, um cantinho permanente no meu coração.

Daniela e Beiana, pelo vosso apoio incondicional, pela integridade dos nossos valores e da nossa amizade, pela partilha de todas as histórias e momentos, que só nós conhecemos. Esta realização é minha, e isso faz dela vossa também.

Aos meus pais, por me darem tudo o que têm ao seu alcance, e mais. Obrigada por me ensinarem que o sucesso só resulta se houver empenho. Ao meu irmão, que mesmo sem saber, me faz querer ser mais e melhor, todos os dias. Fomos quatro a acreditar, por isso o orgulho é dos quatro, e para os quatro.

Muito obrigada aos meus amigos e à minha família, pela presença, pelos conselhos e pelos sorrisos. Às vezes os gestos mais simples são os mais importantes, os que marcam a diferença.

## Resumo

**Introdução:** A doença cerebrovascular é a segunda complicação neurológica mais comum que ocorre nos doentes com cancro, e o próprio Acidente Vascular Cerebral (AVC) pode ser a primeira manifestação de uma neoplasia oculta. Clinicamente, estes eventos vasculares cerebrais não diferem entre os pacientes oncológicos e a população em geral. Por outro lado, é difícil estabelecer-se, com clareza, se a relação entre estas duas patologias é causal, ou meramente casual. Existem estudos que indicam uma prevalência superior de AVC em pacientes com cancro. O envelhecimento da população e o avanço nas terapias antitumorais, com a melhoria na sobrevida destes doentes, faz prever um aumento de casos com ambos os distúrbios, o que torna imperativa a melhoria da sua compreensão.

**Objetivos:** Pretendeu-se determinar a prevalência de cancro nos doentes internados por AVC e identificar os principais tipos de neoplasia presentes. Colocou-se a hipótese de que o eventual contributo etiológico da doença maligna levasse à existência de um padrão típico nestes doentes, relativamente a dados demográficos, fatores de risco vascular, parâmetros analíticos e mecanismos de AVC. Do mesmo modo, previu-se que o cancro influenciaria negativamente o prognóstico destes doentes. O propósito final deste estudo reside no auxílio para o desenvolvimento de medidas preventivas e abordagens terapêuticas mais adaptadas às necessidades das populações.

**Métodos:** O presente estudo retrospectivo analisou os pacientes admitidos na Unidade de AVC, do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 2008 e 2011, e incluiu os que tinham diagnóstico de cancro no grupo de casos. O grupo controlo foi definido pelos doentes não oncológicos, cuja hospitalização decorreu no ano de 2008. Foram acedidas variáveis demográficas, fatores de risco vascular, parâmetros laboratoriais, escalas de avaliação funcional, dados de mortalidade, mecanismos de AVC, tipos de cancro, data do diagnóstico oncológico e tratamentos antitumorais já efetuados.

**Resultados:** Foram internados 1054 doentes, 48 dos quais com cancro (4,55%), sendo que os mais frequentes foram o cancro colorrectal (14), mama (8) e próstata (7). Os pacientes oncológicos tiveram maior proporção de AVC de mecanismo idiopático, comparativamente aos controlos. A análise estatística univariável revelou níveis mais elevados de Proteína C Reativa (em AVC hemorrágicos) e D-dímeros (em AVC isquémicos), e níveis mais baixos de HDL e hematócrito (em AVC isquémicos) nos pacientes com cancro. Contudo, apenas os D-dímeros apresentaram uma relação independente na análise multivariável. A dependência funcional parece ser influenciada negativamente pela idade, presença de fibrilhação auricular e AVC de tipo hemorrágico. Curiosamente, o cancro não influenciou o prognóstico.

**Conclusões:** A proporção aumentada de AVC por mecanismos não-convencionais alerta para o potencial contributo dos distúrbios de coagulação subjacentes à condição oncológica de base.

As neoplasias mais comuns são as mesmas que afetam a população portuguesa, ou seja, a sua ocorrência não pode contribuir para aumentar o grau de suspeição quanto a um eventual AVC. São necessários mais estudos para consolidar os achados laboratoriais e para esclarecer importância do cancro no prognóstico, através de um acompanhamento além do internamento. Até lá, uma vez que a triagem oncológica de todos os doentes com AVC não é exequível, recomenda-se a avaliação crítica destes quatro parâmetros (D-dímeros, proteína C reativa, HDL e hematócrito), com o intuito de se fazer a seleção dos pacientes que devem ser investigados quanto à possível existência de uma neoplasia oculta.

**Palavras-Chave:** Acidente Vascular Cerebral, Cancro, Coagulopatia, D-dímeros.

## Abstract

**Introduction:** Cerebrovascular disease is the second most common neurological complication that occurs in patients with cancer, and stroke may be the first manifestation of an occult malignancy. Clinically, these cerebrovascular events did not differ between the cancer patients and the general population. On the other hand, it is difficult to establish with clarity if the relationship between these two pathologies is causal, or merely casual. There are studies that indicate a higher prevalence of stroke in patients with cancer. Ageing of the population and advances in antitumour therapies, with improved survival in these patients, does provide an increase in cases with both disorders, which makes it imperative to improve their understanding.

**Goals:** The aim was to determine the prevalence of cancer in patients admitted for stroke and identify the major types of cancer present. It was considered the hypothesis that the possible contribution of malignant disease would lead to the existence of a typical pattern in these patients, for demographic data, vascular risk factors, analytic parameters and mechanisms of stroke. Similarly, it was predicted that cancer would adversely affect the prognosis of these patients. The ultimate purpose of this study is to aid in the development of preventive and therapeutic approaches better adapted to the population needs.

**Methods:** This retrospective study analysed patients admitted to the stroke unit, of Cova da Beira Hospital Centre between 2008 and 2011, and included those who had a diagnosis of cancer in the group of cases. The control group was defined by non-cancer patients whose hospitalization was held in 2008. We had accessed to demographic variables, vascular risk factors, laboratory parameters, functional assessment scales, mortality data, mechanisms of stroke, cancer types, the date of the cancer diagnosis and antitumour treatments already made.

**Results:** 1054 patients, 48 of whom had cancer (4.55%) were hospitalized, and the most common were colorectal cancer (14), breast (8) and prostate (7). The cancer patients had a higher rate of stroke of idiopathic mechanism, compared to controls. The univariate statistical analysis revealed higher levels of C-reactive protein (in hemorrhagic stroke) and D-dimers (in ischemic stroke), and lower HDL levels and haematocrit (in ischemic stroke) in patients with cancer. However, only the D-dimer showed an independent relationship in multivariate analysis. The functional dependence seems to be negatively influenced by age, presence of atrial fibrillation and stroke hemorrhagic type. Interestingly, the cancer did not influence prognosis.

**Conclusions:** Increased proportion of stroke by non-conventional mechanisms alert to the potential contribution of coagulation disorders underlying oncologic condition. The most common cancers are the same that affect the Portuguese population, i.e., their occurrence

cannot contribute to increase the level of suspicion regarding a possible stroke. More studies are needed to consolidate the laboratorial findings and to clarify the importance of cancer prognosis by monitoring beyond the hospital. Until then, once the cancer screening of all stroke patients is not feasible, critical evaluation of these four parameters (D-dimers, C-reactive protein, HDL and haematocrit) in patients with cancer, in order to make the selection of patients who should be investigated for the possible existence of a hidden malignancy is recommended.

**Keywords:** Stroke, Cancer, Coagulopathy, D-dimer.

# Índice

Dedicatória.....	i
Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iii
Abstract.....	v
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
Introdução.....	1
Métodos.....	3
Desenho do estudo .....	3
Pacientes e análise dos dados .....	3
Análise Estatística .....	5
Resultados.....	6
Grupo Neoplásico, AVC-Neo.....	7
Classe AVCi.....	7
Classe AVCh.....	10
Classe AVCv - Breve descrição de caso.....	13
Dependência funcional e Mortalidade.....	13
Regressão Logística.....	14
Grupo com GMSI, AVC-GMSI: Análise Descritiva .....	14
Discussão .....	16
Prevalência neoplásica, os tipos de AVC e os tipos de neoplasias .....	16
Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais .....	17
Dependência funcional e mortalidade durante o internamento.....	20
Série Clínica de GMSI.....	21
Limitações do estudo e sugestões .....	21
Conclusão e perspectivas futuras .....	23
Anexos .....	24
Bibliografia.....	28

# Lista de Figuras

Figura 1. Organização e agrupamento dos pacientes abrangidos pelo estudo.....	5
Figura 2. Mecanismo TOAST de AVCi.....	7
Figura 3. Tempo decorrido desde Neoplasia até AVCi .....	7
Figura 4. Neoplasias por mecanismo de AVCi.....	8
Figura 5. Modalidades terapêuticas, em AVCi .....	8
Figura 6. Atividade da Neoplasia, em AVCi .....	8
Figura 7. Mecanismo de AVCh .....	10
Figura 8. Tempo decorrido desde Neoplasia até AVCh .....	10
Figura 9. Neoplasias por mecanismo de AVCh .....	11
Figura 10. Modalidades terapêuticas, em AVCh .....	11
Figura 11. Atividade da Neoplasia, em AVCh .....	11
Figura 12. Mecanismo TOAST de AVC-GMSI .....	14

# Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis definidas para a recolha sistematizada dos dados .....	4
Tabela 2. Distribuição dos pacientes pelos grupos de estudo.....	6
Tabela 3. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, para os grupos AVCi-Cont, AVCi-Neo e AVCi-At .....	9
Tabela 4. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, para os grupos AVCh-Cont, AVCh-Neo e AVCh-At .....	12
Tabela 5. Comparação de dependência e mortalidade entre AVCi e AVCh.....	13
Tabela 6. Influência da idade e fatores de risco vascular na mortalidade e dependência funcional.....	14
Tabela 7. Bandas monoclonais nos pacientes com AVC-GMSI .....	15
Tabela 8. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, para o grupo AVCi-GMSI .....	15

## Lista de Acrónimos

AB	Artéria Basilar
ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACM	Artéria Cerebral Média
ACP	Artéria Cerebral Posterior
AV	Artéria Vertebral
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVC-At	Acidente Vascular Cerebral, com critérios de neoplasia ativa
AVC-Cont	Grupo Controlo, de pacientes com Acidente Vascular Cerebral sem neoplasia
AVC-GMSI	Grupo Gamopatia, de pacientes com Acidente Vascular Cerebral e GMSI
AVCh	Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquémico
AVC-Inat	Acidente Vascular Cerebral, com critérios de neoplasia inativa
AVC-Neo	Grupo Neoplásico, de pacientes com Acidente Vascular Cerebral e neoplasia
AVCv	Acidente Vascular Cerebral por trombose venosa
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilhação Auricular
GMSI	Gamopatias Monoclonais de Significado Indeterminado
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
IL1	Interleucina 1
IPO	Instituto Português de Oncologia

LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
OCSF	<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
PCR	Proteína C Reativa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SAM	Serviço de Apoio ao Médico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC	Tomografia Computorizada
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
TVP	Trombose Venosa Profunda
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VS	Velocidade de Sedimentação

# Introdução

A estreita relação entre cancro e eventos tromboembólicos foi divulgada pela primeira vez em 1865, por Armand Trousseau <sup>(1)</sup>, e tem sido alvo de inúmeras investigações científicas até à data. Estima-se que esses eventos tromboembólicos ocorram em cerca de 15% dos pacientes oncológicos, ao longo da história natural da sua doença <sup>(2)</sup>. Alguns estudos referem que a circulação venosa (trombose venosa profunda, TVP) é mais afetada que a arterial (Acidente Vascular Cerebral, AVC), no que concerne ao sintoma de apresentação da doença oncológica <sup>(3)</sup>. Ainda assim, a elevada prevalência, morbidade e mortalidade da doença cerebrovascular na população mundial, paralelamente às doenças malignas, torna imperativa a realização de estudos que contribuam para o melhor esclarecimento desta associação. Além disso, o envelhecimento progressivo da população e o desenvolvimento crescente de terapêuticas oncológicas inovadoras fazem prever um aumento no número de pacientes com o diagnóstico de cancro e de AVC <sup>(2)</sup>, o que torna esta temática ainda mais relevante.

O AVC é definido como um síndrome agudo, e caracteriza-se pelo défice focal ou global da função cerebral, com o desenvolvimento de sintomas que persistem por um período superior a 24 horas, sem outra etiologia aparente além da vascular <sup>(4)</sup>. Hoje sabe-se que a doença cerebrovascular é a segunda complicação mais comum do sistema nervoso central nos pacientes com cancro, logo depois das metástases do tumor primário <sup>(1)</sup>. Clinicamente, estes eventos vasculares cerebrais que ocorrem nos pacientes com cancro são indistinguíveis daqueles que ocorrem na população em geral. É difícil estabelecer-se com clareza se o AVC constitui uma manifestação da doença maligna de base, ou se é apenas uma coincidência.

A trombose e a coagulação intravascular disseminada são duas complicações comuns das doenças oncológicas <sup>(5)</sup>. Os mecanismos oncológicos que podem estar envolvidos na fisiopatologia do AVC são múltiplos e complexos. Tanto os tumores sólidos como as neoplasias hematológicas afetam o sistema vascular, quer pelo efeito direto do tumor, quer pelas alterações que são provocadas na homeostasia da circulação <sup>(6)</sup>. De facto, cada um dos três componentes da tríade de Virchow está afetado nestes doentes (fluxo sanguíneo, constituintes celulares e parede dos vasos) <sup>(5)</sup>. Adicionalmente, a própria imunodepressão inerente a muitos destes doentes, leva ao aumento das taxas de infeção que elevam, por sua vez, o risco dos eventos cerebrovasculares isquémicos e hemorrágicos. <sup>(3)</sup> O mesmo foi verificado relativamente às abordagens antitumorais, sejam de intuito curativo ou paliativo, como é o caso da cirurgia, terapia hormonal, quimioterapia e radioterapia <sup>(7, 8)</sup>.

O conhecimento da quantidade de casos com diagnóstico concomitante de AVC e cancro, e o estabelecimento de um perfil típico, são importantes para avaliar a necessidade e a possibilidade de se desenvolverem medidas preventivas na população oncológica; protocolos de deteção precoce de neoplasia, até então oculta, em pacientes que desenvolvem AVC; e abordagens terapêuticas, devidamente adaptadas aos mecanismos etiológicos e apropriadas às duas patologias em simultâneo, de forma a melhorar os resultados globais das intervenções médicas nestes doentes.

O objetivo principal deste estudo é determinar a prevalência de cancro entre os pacientes com diagnóstico de AVC, internados no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Estes casos serão analisados com o propósito de identificar os tipos de cancro mais frequentes, em associação aos eventos cerebrovasculares. Posteriormente, serão feitas comparações entre estes pacientes e um grupo controlo, constituído por pacientes internados na Unidade de AVC (UAVC), mas sem doença neoplásica conhecida. O possível envolvimento do cancro na fisiopatologia do AVC faz com que se coloque a hipótese de existir um padrão característico, relativamente a dados demográficos, fatores de risco vascular, parâmetros laboratoriais, e/ou mecanismos etiológicos de AVC. Por fim, pretende-se avaliar a dependência funcional e mortalidade, de forma a aceder aos principais determinantes de mau prognóstico, prevendo piores resultados no grupo oncológico.

# Métodos

## Desenho do estudo

O presente estudo retrospectivo identificou os pacientes admitidos na UAVC do CHCB, durante um período de 4 anos, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2011. Para a consulta da informação recorreu-se ao Sistema de Apoio ao Médico (SAM), à base de dados da UAVC e aos processos clínicos arquivados no CHCB.

O grupo de casos englobou todos os pacientes com diagnóstico final de AVC no momento da alta médica (com evidências em neuro-imagem e parecer médico), assim como uma história confirmada de neoplasia maligna, ou cuja suspeita no internamento se veio a comprovar durante a investigação subsequente (com evidências histológicas e parecer médico). O grupo de controlo foi constituído por pacientes sem diagnóstico de doença neoplásica, que foram internados na UAVC entre janeiro e dezembro de 2008.

Excluíram-se deste estudo os pacientes cujos dados clínicos/radiológicos eram insuficientes para a correta confirmação do diagnóstico de AVC e a sua caracterização, além de todos os pacientes com um diagnóstico diferente, no momento da alta hospitalar. Os casos em que a investigação da patologia potencialmente neoplásica não foi concluída, ou cujos resultados essenciais ao diagnóstico não se encontravam disponíveis (por se tratarem de doentes acompanhados no Instituto Português de Oncologia (IPO)/outros hospitais, ou meramente falhas no registo com perdas de informação), foram igualmente excluídos.

Identificaram-se ainda alguns casos de Gamopatas Monoclonais de Significado Indeterminado (GMSI) entre os pacientes internados na UAVC durante esse período, tendo sido estes agrupados numa segunda categoria, com o intuito de se proceder à sua análise individual e específica, dado o carácter pré-neoplásico da patologia.

Este estudo foi desenvolvido entre setembro de 2013 e abril de 2014, contando com a aprovação do Conselho de Administração e do Conselho de Ética do CHCB, E.P.E.

## Pacientes e análise dos dados

Os processos clínicos foram consultados para se obter informação demográfica, antecedentes patológicos e farmacológicos, hábitos alcoólicos e tabágicos, parâmetros laboratoriais (colheitas realizadas durante o internamento), escalas de avaliação funcional (no momento de alta) e mortalidade (no internamento). Os exames complementares de diagnóstico, nomeadamente Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) crânio-encefálicas, ecocardiograma, eletrocardiograma (ECG), triplex carotídeo e doppler transcraniano, auxiliaram a caracterização dos AVC quanto à topografia e mecanismo etiológico. Relativamente ao grupo de casos, registaram-se essencialmente dados relativos ao tipo de neoplasia, tratamentos já efetuados, e tempo decorrido desde o diagnóstico de cancro até ao episódio de AVC. Por fim, a imunofixação permitiu identificar as bandas monoclonais envolvidas nos casos de GMSI.

VARIÁVEIS	
1. DEMOGRÁFICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Género</li> <li>b. Idade</li> </ul>
2. CLÍNICAS (fatores de risco vascular)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hipertensão arterial, HTA (diagnóstico prévio e/ou medicado)</li> <li>b. Diabetes mellitus, DM (diagnóstico prévio e/ou medicado)</li> <li>c. Fibrilhação auricular, FA (diagnóstico prévio)</li> <li>d. Cardiopatia isquémica (angina e enfarte)</li> <li>e. AVC prévio (isquémico ou hemorrágico)</li> <li>f. Tabaco (inclui fumador atual e ex-fumador)</li> <li>g. Álcool (inclui consumidor atual frequente e ex-alcoólico)</li> </ul>
3. LABORATORIAIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hemograma:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemoglobina</li> <li>- Leucócitos</li> <li>- Plaquetas</li> </ul> </li> <li>b. VS e PCR</li> <li>c. Fibrinogénio e D-Dímeros</li> <li>d. Perfil lipídico                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colesterol total</li> <li>- LDL</li> <li>- HDL</li> <li>- Triglicéridos</li> </ul> </li> <li>e. Parâmetros de coagulação                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- TP</li> <li>- TTPA</li> <li>- INR</li> </ul> </li> </ul>
4. RELATIVAS AO AVC	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Classe                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- AVC isquémico</li> <li>- AVC hemorrágico</li> <li>- AVC por trombose venosa</li> </ul> </li> <li>b. Mecanismo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- isquémicos: classificação TOAST (<a href="#">anexo 1</a>)</li> <li>- hemorrágicos: HTA, iatrogenia farmacológica, idiopático</li> </ul> </li> <li>c. Classificação clínica de isquémicos OCSP, (<a href="#">anexo 2</a>)</li> <li>d. Topografia de isquémicos (ACM; ACA; ACP; Outras: AV, AB, indeterminado)</li> <li>e. Escalas de avaliação funcional, Barthel (<a href="#">anexo 3</a>) e Rankin (<a href="#">anexo 4</a>):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- dependente se Barthel &lt; 65 e rankin &gt; 2</li> <li>- independente se Barthel ≥65 e rankin ≤ 2</li> </ul> </li> <li>f. Mortalidade no internamento.</li> </ul>
5. RELATIVAS À NEOPLASIA MALIGNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Tipo neoplasia/órgão envolvido</li> <li>b. Tratamentos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quimioterapia</li> <li>- Radioterapia</li> <li>- Terapia hormonal</li> <li>- Cirurgia</li> </ul> </li> <li>c. Tempo decorrido desde diagnóstico até o episódio de AVC</li> <li>d. Extensão da doença: localizada ou metastizada</li> </ul>
6. RELATIVAS À GMSI	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Banda monoclonal detetada à imunofixação.</li> </ul>

**Tabela 1.** Variáveis definidas para a recolha sistematizada dos dados.

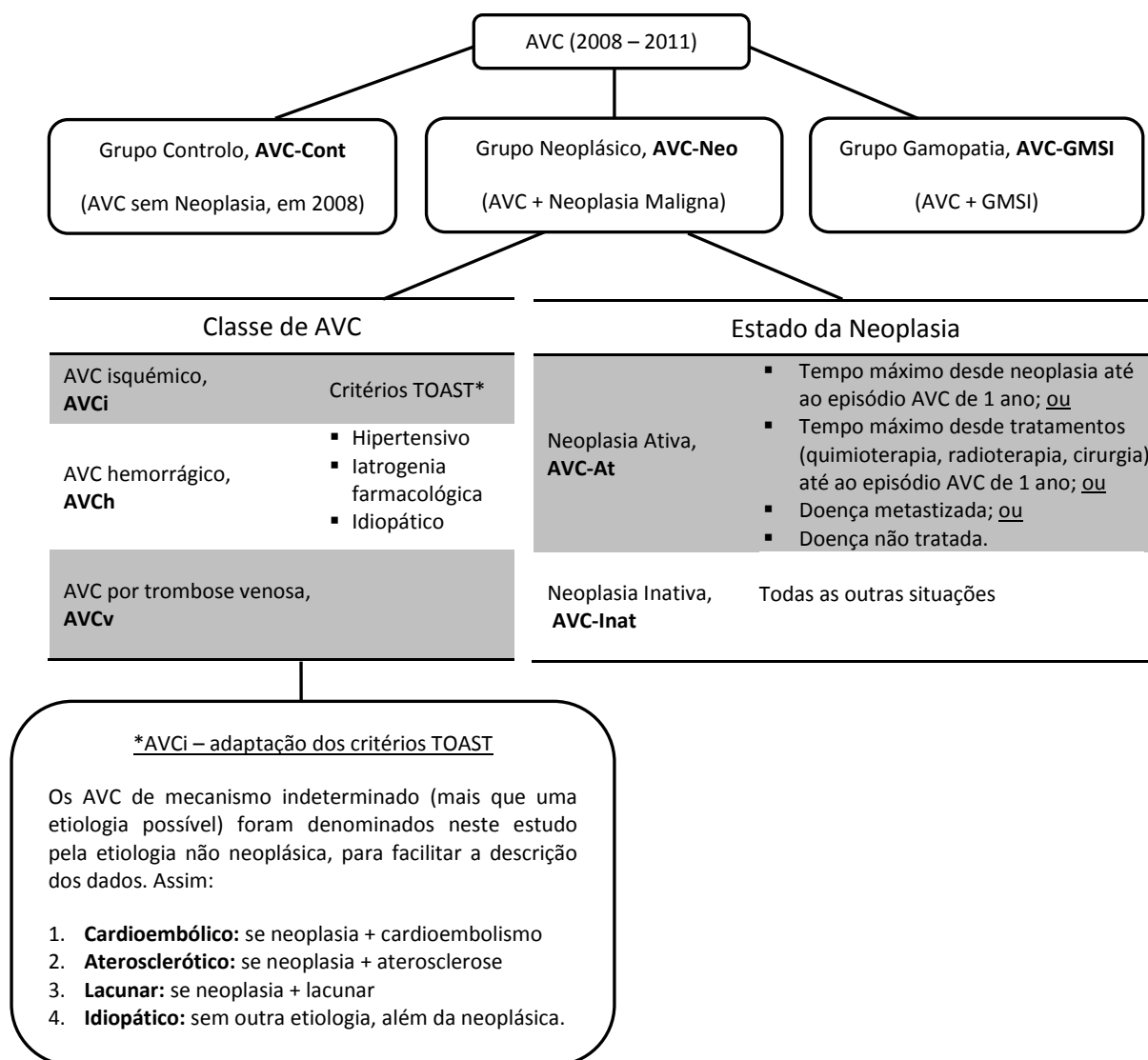


Figura 1. Esquema relativo à organização e agrupamento dos pacientes abrangidos pelo estudo.

## Análise Estatística

O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21, foi usado para criar a base de dados que permitiu a análise e o tratamento estatístico.

Aplicou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para verificar a normalidade da distribuição. A análise das variáveis contínuas foi feita com o teste de *T-student* (parâmetros normais) e o teste *Mann-Whitney U* (parâmetros não normais). Para a análise das variáveis categóricas utilizou-se o teste *Chi-quadrado* e o teste de *Fisher*. O nível de significância estatística assumido no estudo foi de  $p \leq 0,05$ . Realizou-se também uma análise com Regressão Logística, para determinar a independência entre algumas variáveis selecionadas.

A descrição das variáveis categóricas foi efetuada sob a forma de frequências absolutas e relativas, e a descrição das variáveis contínuas sob a forma de frequências absolutas, média, desvio-padrão e percentis.

## Resultados

No período de análise, entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2011, foram internados 1054 pacientes com diagnóstico confirmado de AVC, no momento da alta hospitalar. Destes, 912 eram isquémicos (86,5%), 140 hemorrágicos (13,3%) e 2 por enfarte venoso (0,2%).

O grupo de pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão para os diagnósticos concomitantes de AVC e neoplasia maligna (AVC-Neo) perpez um total de 48 casos (4,55% dos AVC totais) - 38 AVCi (79%), 9 AVCh (19%) e 1 AVCv (2%). Em termos demográficos, a distribuição no sexo masculino predominou (66,7%) e a média de idades foi de  $74,38 \pm 11,94$ , tendo sido registada a idade mínima de 35 e máxima de 93 anos.

Durante o ano de 2008, foram internados 247 doentes (23,43% dos AVC totais) sem diagnóstico concomitante de neoplasia (AVC-Cont) - 216 AVCi, 31 AVCh e 1 AVCv. O sexo masculino predominou mais uma vez, embora com menor diferença (51,4%) relativamente ao feminino. A média de idades no grupo foi de  $73,87 \pm 11,68$ , com a idade mínima de 37 e máxima de 95 anos.

Por fim, a segunda categoria de casos, referentes às GMSI detetadas durante o internamento (AVC-GMSI), acumulou 11 pacientes (1,04% dos AVC totais), todos eles com diagnóstico de AVCi.

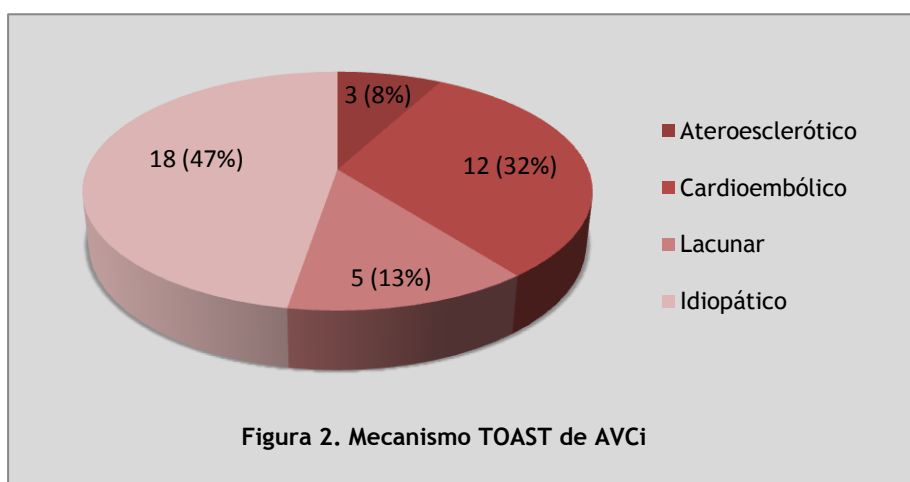
	AVC total	AVC-Neo	AVC-Cont	AVC-GMSI
AVCi	912	38	216	11
AVCh	140	9	31	0
AVCv	2	1	1	0
<b>Total classes</b>	<b>1054</b>	<b>48</b>	<b>247</b>	<b>11</b>

**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes pelos grupos de estudo, de acordo com a classe de AVC, em números absolutos.

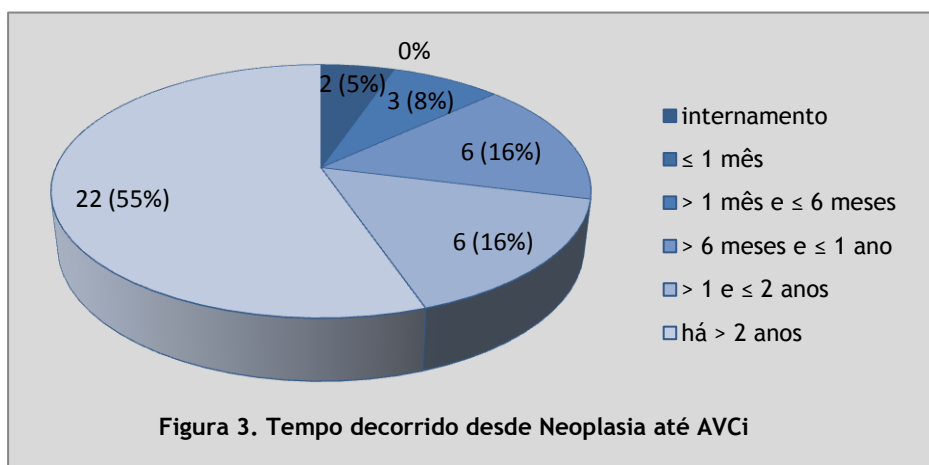
## Grupo Neoplásico, AVC-Neo

### Classe AVCi

Esta classe foi responsável por 38 dos 48 casos do grupo AVC-Neo (79%). A maioria destes pacientes era do sexo masculino (60,5%) e a média de idades foi de  $76,55 \pm 9,37$ . Topograficamente, a artéria cerebral média foi o vaso mais afetado, achado verificado em 23 pacientes (60,5%), seguida pela artéria cerebral posterior, em 6 pacientes (15,8%). Tendo em conta a classificação da OCSP, os síndromes clínicas mais comuns foram PACI e TACI, ocorrendo cada um deles em 13 pacientes. Quanto à natureza etiológica, 18 doentes permaneceram com mecanismo idiopático, correspondendo a 47,4% dos casos. Nos restantes predominou o mecanismo cardioembólico (12 pacientes) seguido pelo lacunar (5 pacientes) e aterosclerótico (3 pacientes).



Em dois pacientes, a suspeita de neoplasia oculta durante o internamento acabou por ser confirmada. Entre aqueles com neoplasia já conhecida: nove pacientes sofreram AVC nos primeiros 12 meses após diagnóstico de cancro; seis pacientes entre os primeiros 12 a 24 meses; e vinte e dois pacientes tinham história neoplásica mais antiga.



As localizações mais frequentes da doença neoplásica foram o cólon/reto (em 3 mulheres e 7 homens), a mama (8 mulheres) e a próstata (6 homens).

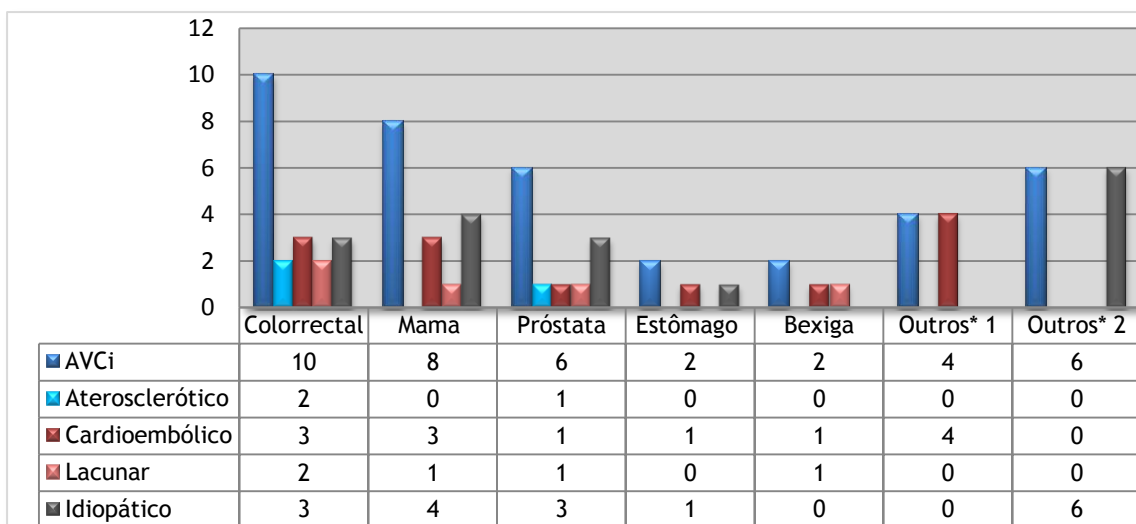


Figura 4. Neoplasias por mecanismo de AVCi.

(Outros\*1: neoplasias do pulmão, rim, linfoma de Hodgkin e mieloma múltiplo. Outros\*2: neoplasias do esôfago, laringe, seio maxilar, síndrome mielodisplásico, síndrome mieloproliferativo e leucemia linfocítica crônica.)

A modalidade terapêutica mais descrita para a abordagem da neoplasia de base foi a cirúrgica (26 dos 38 doentes). A quimioterapia foi a segunda opção mais adotada, seguida da terapia hormonal e da radioterapia. Em 2 doentes, de mecanismo idiopático, não foi possível obter informações relativas ao tratamento da neoplasia.

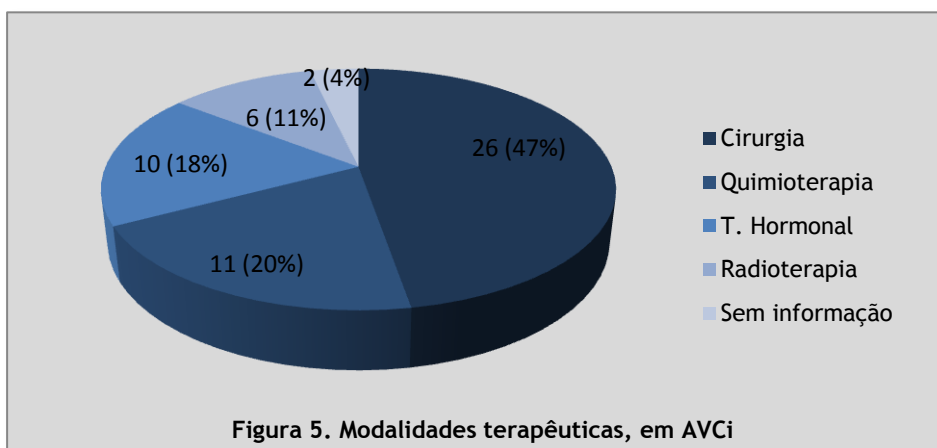


Figura 5. Modalidades terapêuticas, em AVCi

De acordo com os critérios definidos na secção dos métodos de estudo, 19 pacientes encontravam-se com neoplasia em estado ativo (50%). Destes, 10 eram idiopáticos (53%).

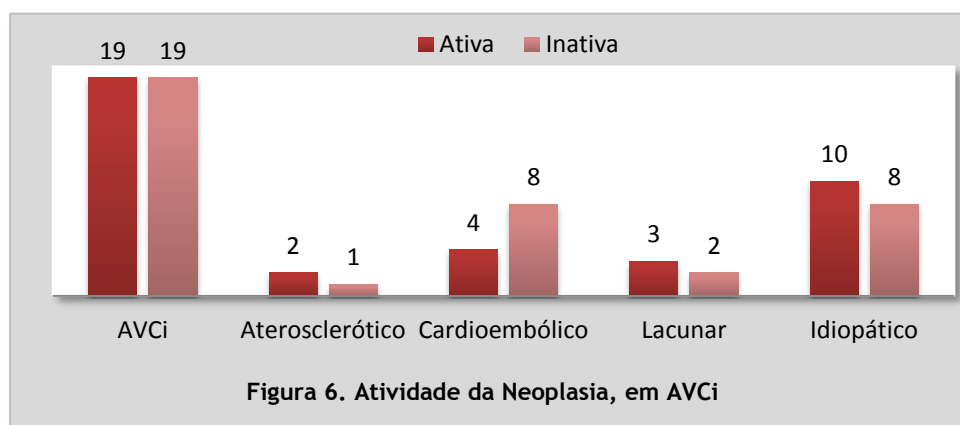


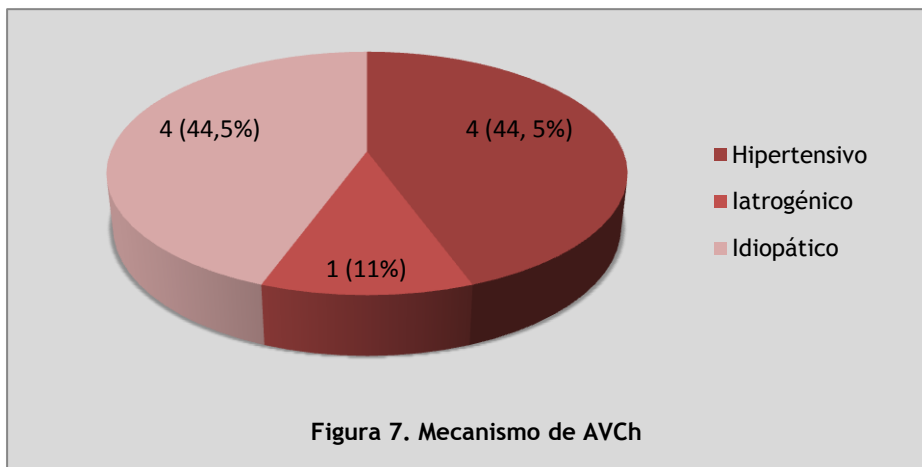
Figura 6. Atividade da Neoplasia, em AVCi

VARIÁVEIS	AVCi-Cont (n = 216)	AVCi-Neo (n = 38)	p (AVCi-Neo vs Cont)	AVCi-At (n = 19)	p (AVCi-At vs Cont)
<b>Demográficas</b>					
Sexo masculino	105 (48,6%)	23 (60,5%)	0,176	13 (68,4%)	0,098
Idade	76 (68,25; 83)	78 (69,75; 84)	0,343	80 (72; 84)	0,156
<b>Laboratoriais</b>					
Hematócrito	41 (38; 43)	39 (35,95; 42,33)	0,067	38 (34,8; 42,1)	<b>0,028</b>
Leucócitos	7900 (6300; 9900)	8250 (6750; 11125)	0,449	8300 (5700; 12100)	0,587
Plaquetas	218000 (182000; 272500)	206500 (175750; 262500)	0,409	196000 (142000; 294000)	0,366
Colesterol total	178,6 (44,4)	173,3 (52,79)	0,525	176,65 (60,1)	0,864
LDL	104,8 (37,1)	104,3 (39,1)	0,942	105,24 (42,31)	0,966
HDL	45 (37;51)	37 (32,25; 44)	<b>0,003</b>	37 (32,5; 45)	0,081
Triglicéridos	122 (91; 167)	115 (86; 170)	0,669	119 (82; 162)	0,576
VS	16 (8; 28)	17 (7; 35,5)	0,830	20 (11; 34)	0,584
PCR	0,41 (0,22; 1,02)	0,47 (0,21; 2,65)	0,342	0,74 (0,21; 4,04)	0,251
TP	14,4 (13,6; 15,6)	14,4 (13,6; 15,8)	0,779	14,65 (13,88; 16,08)	0,305
TTPA	25,7 (23,7; 28,4)	25,2 (23; 26,7)	0,213	25,2 (22,6; 27,5)	0,510
INR	1,11 (1,04; 1,2)	1,09 (1,02; 1,17)	0,187	1,10 (1,07; 1,14)	0,824
Fibrinogénio	323 (287; 390)	320 (251; 402)	0,761	343 (235; 400)	0,818
D-Dímeros	306 (198; 542)	568 (315; 923)	<b>0,004</b>	576 (462; 903)	<b>0,008</b>
<b>Clínicas</b>					
HTA	166 (77,9%)	30 (78,9%)	0,889	15 (78,9%)	1,000
FA	66 (30,8%)	12 (31,6%)	0,928	5 (26,3%)	0,681
DM	50 (23,3%)	8 (21,1%)	0,766	4 (21,1%)	1,000
Cardiopatia isquémica	29 (13,6%)	1 (2,6%)	0,059	1 (5,3%)	0,481
AVC prévio	48 (22,3%)	13 (34,2%)	0,114	7 (36,8%)	0,153
Tabaco	45 (23%)	9 (36%)	0,153	5 (50%)	0,052
Álcool	49 (24,9%)	10 (40%)	0,107	5 (50%)	0,078

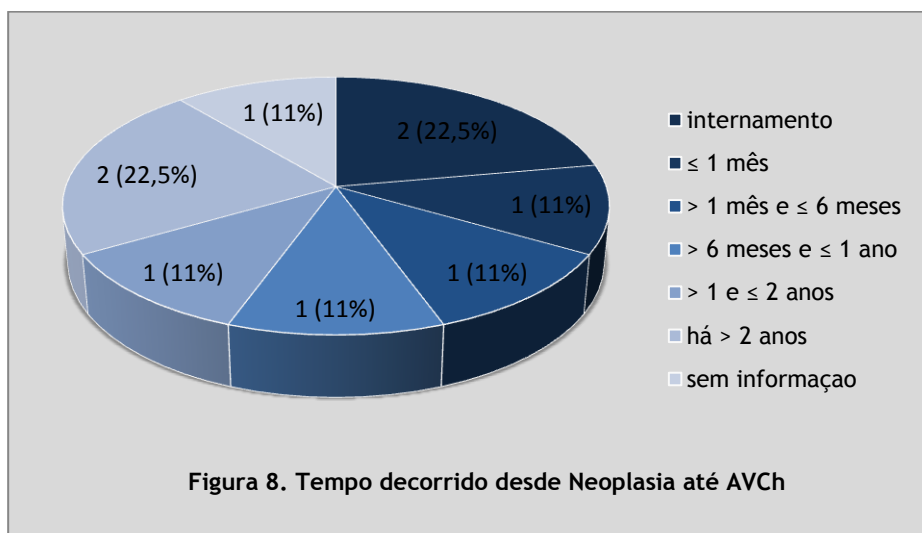
**Tabela 3. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, para os grupos AVCi-Cont, AVCi-Neo e AVCi-At.** Os parâmetros categóricos (género e variáveis clínicas) estão representados sob a forma de frequência absoluta e relativa. Os parâmetros contínuos com distribuição normal (Colesterol total e LDL) estão representados sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão, e os não normais (género e restantes variáveis clínicas) pelos percentis 50, 25 e 75, respetivamente. Fez-se a comparação entre grupos, assumindo-se o nível de significância estatística de  $p \leq 0,05$ .

### Classe AVCh

Esta classe engloba 9 casos: 1 de etiologia iatrogénica (varfarina), 4 por hipertensão mal controlada, e os restantes 4 de categoria idiopática. Todos os pacientes eram do sexo masculino e a média de idades foi de  $69,56 \pm 13,74$ .



Dois pacientes foram alvo de estudo, ainda durante o internamento na UAVC, por suspeita de uma neoplasia oculta que se veio a confirmar. Entre aqueles com neoplasia conhecida: três pacientes sofreram AVC nos primeiros 12 meses após diagnóstico de cancro; um paciente entre os primeiros 12 a 24 meses; e dois pacientes já tinham história neoplásica mais antiga. Não foi possível obter informação relativa à data de diagnóstico de AVC em 1 dos 9 pacientes com AVC.



O cancro colorrectal foi o mais frequente, tendo sido responsável por 4 casos (2 AVC de mecanismo hipertensivo e 2 AVC de mecanismo idiopático).

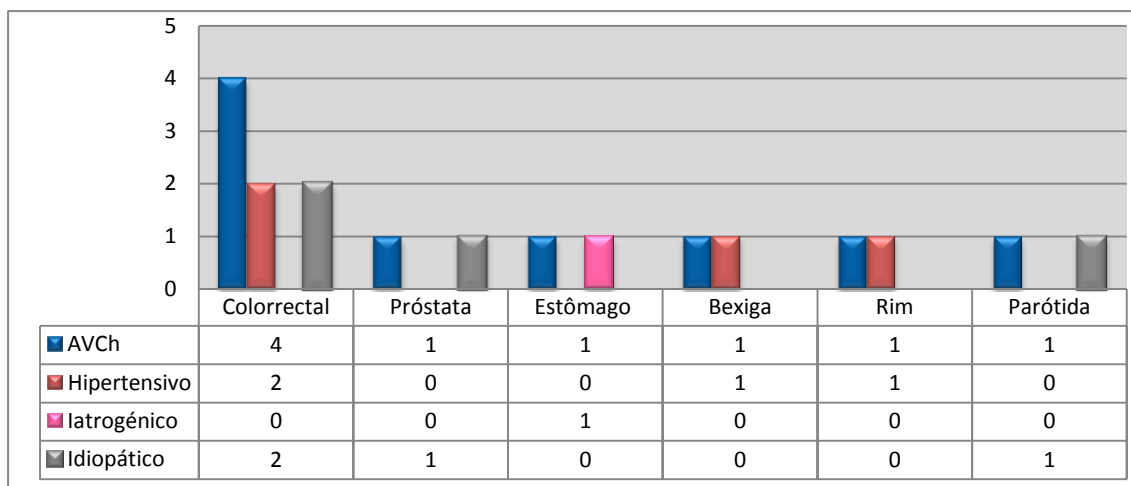


Figura 9. Neoplasias por mecanismo de AVCh.

A modalidade terapêutica mais descrita para a abordagem da neoplasia de base foi a cirúrgica (6 dos 10 doentes). A quimioterapia foi a segunda opção mais adotada, seguida da radioterapia. Estava ausente a informação de um paciente com AVC hemorrágico de mecanismo hipertensivo. Não estava descrita terapia hormonal nos pacientes desta classe.

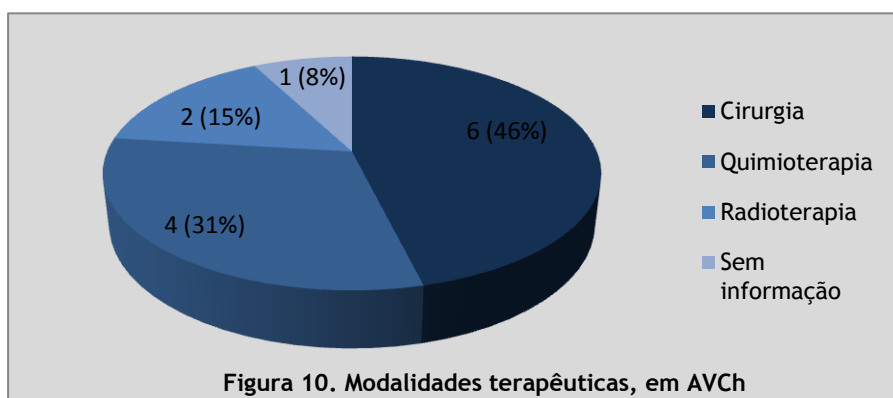


Figura 10. Modalidades terapêuticas, em AVCh

Relativamente à atividade da neoplasia, de acordo com os critérios definidos na secção dos métodos de estudo, verificou-se a existência de 5 pacientes com neoplasia ativa e 2 pacientes com neoplasia inativa. Não foi possível obter informações relativas à data do diagnóstico da neoplasia de 2 pacientes, pelo que não se procedeu à sua classificação.

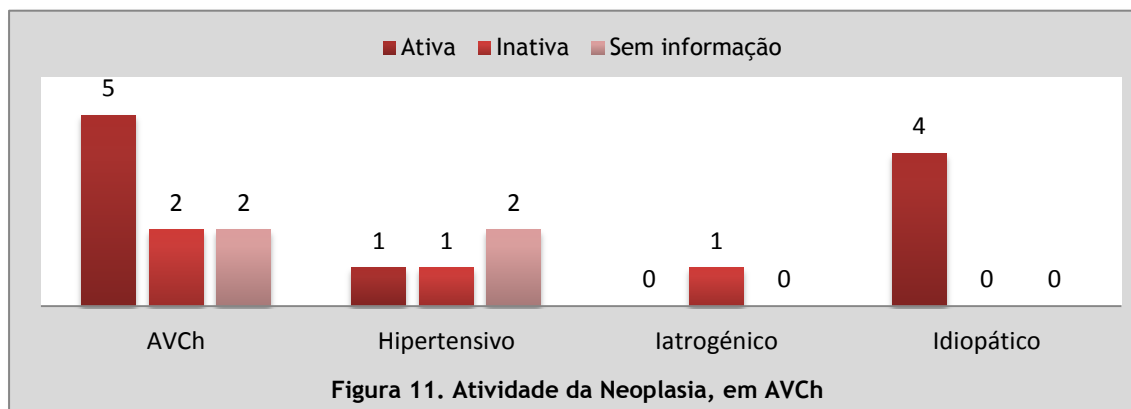


Figura 11. Atividade da Neoplasia, em AVCh

VARIÁVEIS	AVCh-Cont (n = 31)	AVCh-Neo (n = 9)	p (AVCh-Neo vs Cont)	AVCh-At (n = 5)	p (AVCh-At vs Cont)
<b>Demográficas</b>					
Sexo masculino	15 (48,4%)	9 (100%)	0,060	5 (100%)	0,053
Idade	74 (57; 82)	70 (62; 81)	0,824	68 (62; 86)	0,723
<b>Laboratoriais</b>					
Hematócrito	41 (39; 47)	38,3 (32,7; 47)	0,337	35 (32,65; 49,55)	0,448
Leucócitos	8000 (6700; 9600)	7800 (7200; 8950)	1,000	8800 (7850; 9500)	0,476
Plaquetas	225000 (159000; 270000)	190000 (142000; 232500)	0,291	159000 (117500; 224000)	0,122
Colesterol total	196,1 (35,7)	175,3 (21,7)	0,227	190 (19,8)	0,818
LDL	111,8 (36,2)	111,8 (15,5)	0,999	121,5 (16,3)	0,714
HDL	57 (49,5; 66,5)	40,5 (34; 43,3)	<b>0,001</b>	42,5 (41; 44)	0,320
Triglicéridos	99 (83,5; 129)	123 (110; 129,3)	0,262	127,5 (124; 131)	0,285
VS	8,5 (5,75; 15,25)	14,5 (4,75; 19)	0,429	16,5 (13; 20)	0,181
PCR	0,23 (0,12; 0,37)	0,96 (0,4; 7,44)	<b>0,004</b>	4,2 (0,54; 16,1)	<b>0,005</b>
TP	14,3 (13,7; 16,2)	15,6 (13,9; 19,6)	0,354	15,8 (14,6; 19,6)	0,243
TTPA	25,9 (23,1; 27,38)	25,75 (22,18; 29,25)	0,986	23,8 (20,6; 28,5)	0,453
INR	1,12 (1,03; 1,27)	1,17 (1,05; 1,41)	0,503	1,22 (1,12; 1,41)	0,243
Fibrinogénio	302 (279; 340)	357 (248; 446)	0,541	357 (357; 357)	0,500
D-Dímeros	533 (205; 1445)	291 (291; 291)	0,750	-	-
<b>Clínicas</b>					
HTA	25 (83,3%)	4 (44,4%)	<b>0,032</b>	1 (20%)	<b>0,010</b>
FA	7 (22,6%)	0 (0%)	0,175	0 (0%)	0,559
DM	0 (0%)	2 (22,2%)	<b>0,046</b>	1 (20%)	0,139
Cardiopatia isquémica	1 (3,2%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	1,000
AVC prévio	7 (22,6%)	1 (11,1%)	0,655	1 (20%)	1,000
Tabaco	11 (37,9 %)	3 (50%)	0,664	2 (66,7%)	0,552
Álcool	12 (34,3%)	6 (100%)	0,19	3 (100%)	0,092

**Tabela 4. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, para os grupos AVCh-Cont, AVCh-Neo e AVCh-At.** Os parâmetros categóricos (género e variáveis clínicas) estão representados sob a forma de frequência absoluta e relativa. Os parâmetros contínuos com distribuição normal (Colesterol total e LDL) estão representados sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão, e os não normais (género e restantes variáveis clínicas) pelos percentis 50, 25 e 75, respetivamente. Fez-se a comparação entre grupos, assumindo-se o nível de significância estatística de  $p \leq 0,05$ .

### Classe AVCv - Breve descrição de caso

Identificou-se apenas uma pessoa, do sexo feminino, com episódio de AVC por trombose venosa (ocorrido em outubro de 2010).

A doente tinha 35 anos e não apresentava quaisquer fatores de risco vascular. As informações relativas aos fármacos de uso habitual em ambulatório (nomeadamente contraceptivos orais) não se encontravam disponíveis. Como antecedentes pessoais, destacava-se um episódio de trombose venosa profunda, no membro inferior direito, que tinha ocorrido cerca de um ano e meio antes do AVC. Nessa altura a paciente aderiu à terapia antitrombótica recomendada, tendo concluído o tratamento com varfarina em maio de 2010. A doente foi submetida a uma biópsia de um nódulo no quadrante superior esquerdo da mama esquerda, em junho do mesmo ano, que revelou carcinoma invasivo. Todas as variáveis laboratoriais estudadas durante os oito dias de internamento na UAVC se encontravam dentro da normalidade, com exceção dos D-dímeros (863 ng/mL, 1º dia). A TC e a RM crânio-encefálicas excluíram a hipótese de metástases cerebrais, confirmando o enfarte venoso com evidência de lesão talâmica. A doente encontrava-se no 4º ciclo de quimioterapia. Teve alta com varfarina, apresentando independência funcional quase completa (Rakinal 1, Barthel 95).

### Dependência funcional e Mortalidade

Globalmente, os pacientes que sofrem de AVC hemorrágico têm níveis superiores de dependência funcional (no momento da alta hospitalar) e mortalidade (durante o internamento), comparativamente aos pacientes com AVC isquémico.

	AVCi (Neo + Cont), n = 238	AVCh (Neo + Cont), n = 38	p (AVCi vs AVCh)
<b>Dependentes</b>	156 (65,5%)	32 (84,2%)	0,057
<b>Mortalidade</b>	17 (7,1 %)	9 (23,7%)	<b>0,005</b>

**Tabela 5.** Comparação de dependência e mortalidade entre AVCi e AVCh.

Posteriormente, analisaram-se em separado as classes AVCi e AVCh. Não se encontraram diferenças significativas, quando se compararam AVC-Cont e AVC-Neo. Da mesma forma, a análise entre AVC-Cont e AVC-At não revelou resultados com significância.

Estudou-se a possibilidade destes indicadores de dependência e mortalidade serem influenciados pela idade dos pacientes, bem como pela presença de fatores de risco vascular. Verificou-se que a presença de FA aumenta a probabilidade do paciente apresentar dependência funcional no momento da alta hospitalar. Da mesma forma, pacientes com idades mais avançadas tiveram resultados funcionais mais comprometidos. Por outro lado, a presença de cardiopatia isquémica parece ser um “fator protetor”, uma vez que entre os 244 pacientes sem cardiopatia isquémica, 172 revelaram dependência funcional (70,5%) e entre os 30 pacientes com cardiopatia, apenas 15 tinham critérios de dependência (50%). A mortalidade não demonstrou relação significativa com nenhum dos parâmetros analisados.

VARIÁVEIS	Dependentes	Independentes	p	Mortalidade	Sobrevivência	p
Idade	77 (68, 84)	72 (66,25; 78)	<b>0,020</b>	77 (70,25; 83,25)	76 (68; 82)	0,331
HTA	141 (67,8%)	67 (32,2%)	0,828	17 (8,2%)	191 (91,8%)	0,313
FA	63 (77,8%)	18 (22,2%)	<b>0,025</b>	11 (13,6%)	70 (86,4%)	0,131
DM	34 (60,7%)	22 (39,3%)	0,183	4 (7,1%)	52 (92,9%)	0,513
Cardiopatia isquêmica	15 (50%)	15 (50%)	<b>0,023</b>	1 (3,3%)	29 (96,7%)	0,243
AVC prévio	44 (71,0%)	18 (29%)	0,584	9 (14,5%)	53 (85,5%)	0,119
Tabaco	42 (67,7%)	20 (32,3%)	0,962	6 (9,7%)	56 (90,3%)	0,764
Álcool	45 (64,3%)	25 (35,7%)	0,477	7 (10%)	63 (90%)	0,651

Tabela 6. Influência da idade e fatores de risco vascular na mortalidade e dependência funcional (incluíram-se os dados de AVC-Neo e AVC-Cont, quer isquêmicos, quer hemorrágicos).

### Regressão Logística

Além da análise univariável, utilizou-se a regressão logística multivariável de parâmetros avaliados nos AVCi, onde se incluiu a idade, hematócrito, D-dímeros, Colesterol HDL, cardiopatia isquêmica e tabaco. A escolha das variáveis incluídas no modelo foi feita de acordo com os resultados deste estudo, e dados com relação estatística significativa que foi estabelecida em outras investigações publicadas. Apenas os D-dímeros ficaram independentemente relacionados com o cancro, com *odds ratio* de 0,99 (95% intervalo confiança 0,998 - 0,999;  $p = 0,046$ ).

### Grupo com GMSI, AVC-GMSI: Análise Descritiva

Em termos demográficos, a média de idades destes pacientes foi de  $74,27 \pm 8,70$ , tendo sido registada a idade mínima de 64 e máxima de 92 anos. A distribuição no sexo masculino foi superior (72,7%), estando as mulheres implicadas em apenas 3 dos 11 casos.

Todos os pacientes apresentaram AVC de tipo isquémico, com o síndrome PACI a predominar (36,4%), sendo que o vaso mais atingido foi a ACM (36,4%). O principal mecanismo etiológico foi cardioembólico, embora se tenham registado também 4 casos idiopáticos. De acordo com o Índice de Barthel e a Escala de Rankin, 5 pacientes foram classificados como dependentes, no momento da alta hospitalar (3 cardioembólicos, 1 lacunar e 1 idiopático). Não se registaram óbitos durante o internamento.

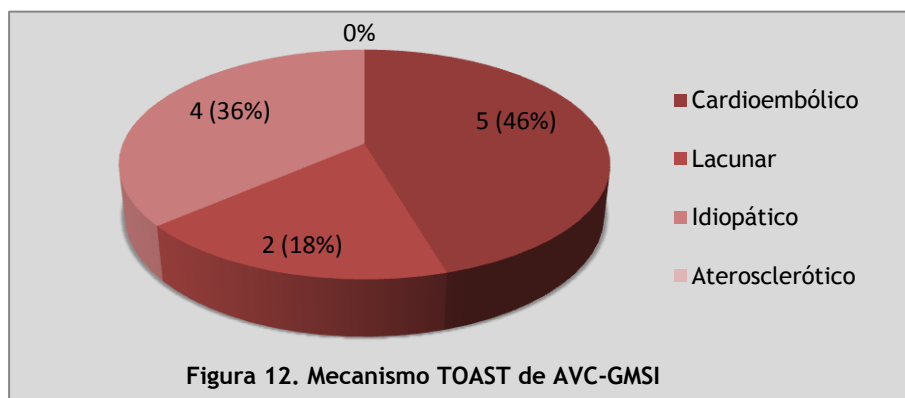


Figura 12. Mecanismo TOAST de AVC-GMSI

A banda monoclonal IgG kappa foi a mais encontrada na imunofixação sérica, estando presente em 5 dos 11 casos estudados, além de se ter sido a mais comum entre os pacientes com mecanismo de AVC idiopático (3 dos 4 casos).

Banda	IgG kappa	IgG lamba	IgM kappa	IgM lambda	Não registada
Pacientes	5 (46%)	2 (18%)	1 (9%)	2 (18%)	1 (9%)

Tabela 7. Bandas monoclonais nos pacientes com AVC-GMSI

Quase todos os pacientes apresentaram pelo menos um fator de risco vascular, com exceção de apenas 2 dos 11 casos, ambos de mecanismo idiopático (50% do total de casos idiopáticos). Relativamente às variáveis laboratoriais, três pacientes com AVC de mecanismo cardioembólico revelaram anormalidades no hemograma, cada um deles com alterações de uma série celular diferente (anemia, leucocitose, trombocitopenia). A VS e a PCR estavam elevadas em três pacientes, um de cada subgrupo. Os valores de fibrinogénio eram normais em todos, ao contrário dos níveis de D-Dímeros (elevados em 4 dos cardioembólicos, 1 dos lacunares e 2 dos idiopáticos). Registaram-se valores compatíveis com dislipidémia em 5 pacientes. Por fim, os tempos de coagulação ultrapassavam ligeiramente o limite superior em 4 pacientes do subgrupo cardioembólico e 1 paciente do subgrupo lacunar.

VARIÁVEIS	AVC-GMSI
Sexo, masculino	8 (72,7%)
Idade	71 (68; 81)
Hipertensão	8 (72,7%)
Diabetes mellitus	2 (18,2%)
Fibrilhação auricular	5 (45,5%)
Cardiopatía isquémica	2 (18,2%)
AVC prévio	3 (27,3%)
Tabaco	1 (12,5%)
Álcool	3 (37,5%)
Hematócrito	43 (38; 45)
Leucócitos	7600 (6900; 7600)
Plaquetas	203000 (158000; 258000)
VS	11,5 (5,5; 34,5)
PCR	0,34 (0,18; 1,43)
Fibrinogénio	306 (293; 371)
D-Dímeros	279 (135; 463)
Colesterol Total	191,6 (35,4)
HDL	41 (38; 44)
LDL	124 (31,8)
Triglicéridos	115 (93; 164)
TP	14,6 (13,9; 16,4)
TTPA	25 (24,4; 33,8)
INR	1,11 (1,05; 1,26)

Tabela 8. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais, para o grupo AVCi-GMSI. As variáveis categóricas estão representadas por frequências absolutas e relativas; as contínuas pelos percentis 50, 25 e 75, respetivamente, com exceção do Colesterol total e LDL, representados por média e desvio padrão.

## Discussão

### Prevalência neoplásica, os tipos de AVC e os tipos de neoplasias

A ocorrência de AVC é mais comum nos pacientes com cancro, comparativamente à população em geral <sup>(7, 9)</sup>. Neste estudo, a prevalência de cancro entre os pacientes que desenvolveram AVC foi de 4,55%, o que corrobora resultados já descritos em investigações clínicas igualmente retrospectivas: 4,1% em estudo de 2006 <sup>(7)</sup>; 5,9% em estudo de 2012 <sup>(10)</sup>; 4,8% em estudo de 2013 <sup>(11)</sup>. Existem algumas referências com valores na ordem dos 15% <sup>(6, 12)</sup>, mas essa discrepância pode ser explicada pela diferença nos desenhos dos estudos, já que estes últimos utilizaram resultados de autópsias, ou metodologias prospetivas em hospitais com um sistema implementado de notificação obrigatória de doenças oncológicas.

Verificou-se uma proporção superior de AVC do tipo hemorrágico entre os pacientes com neoplasia, comparativamente aos pacientes do grupo controlo (com 18,75% de AVCh nos doentes oncológicos, versus 12,55% no grupo controlo). A hemorragia cerebral pode ser atribuída a vários fatores, nomeadamente a trombocitopenia induzida pela quimioterapia e pelas metástases, ocorrência de coagulação intravascular disseminada, e iatrogenia resultante do uso de fármacos anticoagulantes <sup>(7)</sup>.

A quantidade de AVC cujo mecanismo ficou por determinar foi superior nos pacientes com cancro, demonstrando um menor envolvimento relativo das etiologias convencionais (47,4% AVCi de mecanismo idiopático nos pacientes oncológicos versus 34,3% nos pacientes sem neoplasia; 44,4% AVCh de mecanismo idiopático nos pacientes oncológicos versus 16,1% nos pacientes sem neoplasia). Esta proporção aumentada de AVC idiopáticos entre a população oncológica já está descrita em outras investigações clínicas <sup>(2, 13, 14)</sup>. Por outro lado, existe uma grande variabilidade de resultados nos estudos que tentam caracterizar os AVC na população oncológica, o que se deve, primariamente, à ausência de critérios universais que estabeleçam com clareza se a relação entre as duas patologias é causal, ou meramente casual. Além disto, existem situações em que ambos os mecanismos, relacionados e não relacionados com o cancro, podem assumir um papel importante no desenvolvimento do AVC, distorcendo ainda mais os resultados.

Nos pacientes sem os mecanismos convencionais (AVCi aterosclerótico, lacunar e cardioembólico; AVCh hipertensivo e iatrogénico) pode considerar-se provável um mecanismo cancro-específico, como causa major de AVC. No presente estudo, é menos provável o envolvimento etiológico do cancro nos pacientes cujo mecanismo de AVC foi classificado como convencional, uma vez que a distribuição destas etiologias foi semelhante entre os grupos de casos e controlos. Ou seja, entre aqueles com mecanismos convencionais conhecidos, os AVCi foram predominantemente cardioembólicos e os AVCh foram predominantemente hipertensivos, independentemente dos pacientes se apresentarem com ou sem neoplasia de base.

As neoplasias de localização colorrectal, mama e próstata foram as mais frequentes. De notar a ausência de neoplasia da mama no grupo de doentes com AVCh, achado facilmente justificado pela totalidade destes casos ter ocorrido em pacientes do sexo masculino. Estes resultados são totalmente compatíveis com o enquadramento geográfico, uma vez que constituem os três tipos de cancro encontrados mais frequentemente na população portuguesa.<sup>(15)</sup> Outros estudos identificam vários tipos de neoplasias comuns nos pacientes com AVC, além destas, como pulmonar<sup>(2, 13, 16-18)</sup>, gástrica<sup>(2, 13, 14, 17, 18)</sup>, linfoma<sup>(7)</sup>, pancreática<sup>(13)</sup>, cerebral<sup>(16)</sup> e melanoma<sup>(7)</sup>. Alguns autores introduziram o conceito de “cancros tromboembólicos” para se referirem às neoplasias de pulmão, estômago e pâncreas, uma vez que foram descritas prevalências superiores nos pacientes que desenvolviam AVCi, comparativamente à população oncológica em geral, além de estarem associados a níveis mais elevados de D-dímeros<sup>(13)</sup>.

Detetou-se a presença de neoplasia oculta durante o internamento na UAVC em dois doentes com AVCi e dois com AVCh (8,3% de todos os casos do grupo oncológico). O objetivo de identificar os tipos de cancro que tornam os indivíduos mais propensos a AVC seria útil para sensibilizar os profissionais a considerarem a presença de neoplasia oculta, aquando do diagnóstico de AVC. Contudo, estas conclusões não são lineares, porque são facilmente influenciadas por questões geográficas, pelo prognóstico de cada tipo de neoplasia, pela organização interna da instituição de saúde e respetivas redes de referência, assim como pela metodologia dos estudos.

## Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais

Não se verificou uma diferença de idades estatisticamente significativa entre grupos de casos e controlos. Os pacientes com neoplasia têm maior tendência a ser do género masculino, especialmente aqueles cuja neoplasia está ativa no momento do AVC ( $p\text{-AVCi} = 0,098$  e  $p\text{-AVCh} = 0,053$ ). Ainda assim, este resultado também não é significativo.

Os fatores de risco vascular são globalmente semelhantes. No caso específico dos AVCi, a presença de cardiopatia isquémica tende a ser menos comum nos pacientes com neoplasia ( $p = 0,059$ ), mas esta diferença diminui quando se analisam apenas os pacientes cuja neoplasia está ativa. Uma história prévia e/ou consumo atual de tabaco ( $p = 0,052$ ) e álcool ( $p = 0,078$ ) tende a ser mais comum nos pacientes com neoplasia em atividade, comparativamente aos não oncológicos, porém nenhum destes resultados do grupo de AVCi chega a ser estatisticamente significativo. No que diz respeito aos AVCh, a hipertensão arterial é um fator de risco menos frequente nos pacientes oncológicos, especialmente se a neoplasia estiver ativa ( $p = 0,010$ ). A diabetes mellitus ocorre com maior frequência nos pacientes com cancro ( $p = 0,046$ ), mas esta diferença deixa de ser estatisticamente significativa quando comparados AVCh-At com AVCh-Cont.

Existem estudos que defendem a ausência relativa dos fatores de risco tradicionais no paciente oncológico<sup>(3, 11, 13, 17)</sup>, que é tipicamente mais velho e do sexo masculino<sup>(7)</sup>. Contudo, estas conclusões entram em conflito com várias investigações já publicadas, cujos

resultados se assemelham aos do presente estudo. Com base nesta análise, conclui-se que não é possível o estabelecimento de um perfil demográfico e clínico que auxilie, com alguma segurança, a suspeição e detecção precoce de neoplasia oculta em pacientes que desenvolvem AVC.

Analiticamente, registaram-se níveis inferiores de HDL ( $p$  de AVCi = 0,003;  $p$  de AVCh = 0,001) e de hematócrito ( $p$  de AVCi-At = 0,028), assim como níveis superiores de PCR ( $p$  de AVCh = 0,004;  $p$  de AVCh-At = 0,005) nos pacientes oncológicos, comparativamente ao grupo controlo. Apesar de existir uma tendência semelhante nos AVCh relativamente ao hematócrito, e nos AVCi relativamente à PCR, os resultados não chegam a ser significativos. Esta discrepância pode dever-se à diferença no número de pacientes encontrados entre os grupos de AVCi e AVCh, e necessita de um estudo que inclua mais pacientes oncológicos, para ser possível avaliar a consistência das variáveis. Por fim, os valores de D-Dímeros são significativamente superiores nos pacientes oncológicos que desenvolvem AVCi ( $p$  = 0,001).

A HDL, além de ter uma função antiaterogénica, possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, pró-fibrinolíticas e antiangiogénicas <sup>(19)</sup>. Está descrito que pacientes com níveis baixos desta lipoproteína têm maior risco de desenvolver sépsis e doenças neoplásicas <sup>(20)</sup>, conhecendo-se já algumas associações com o cancro da próstata <sup>(21)</sup>, pulmão, mama e linfoma não-Hodgkin <sup>(19)</sup>. Os valores mais baixos de hematócrito podem estar relacionados com o estado de caquexia oncológica, ou com as próprias intercorrências hemorrágicas das neoplasias gastrointestinais <sup>(22)</sup>, refletindo um componente sistémico subjacente. A PCR é um marcador bioquímico inespecífico de inflamação. Não é de surpreender o seu aumento nos pacientes oncológicos que desenvolveram AVC, uma vez que as próprias células tumorais são capazes de produzir esta e outras proteínas inflamatórias <sup>(17)</sup>.

Os D-dímeros refletem o *turnover* da fibrina associado à ativação do sistema de coagulação, sendo marcadores sensíveis, embora inespecíficos, da formação de trombos. Têm sido utilizados em muitos estudos como marcadores de hipercoaguabilidade <sup>(13, 14, 16, 17)</sup>. A diferença estatística encontrada neste estudo permite supor que a hipercoagulação relacionada com o cancro, já muito descrita no estado de arte, possa ter, de facto, um papel importante no desenvolvimento de AVCi, além dos já conhecidos eventos tromboembólicos na circulação venosa. Todavia, deve avaliar-se com cautela cada paciente, tendo em conta que o próprio AVCi pode elevar (embora em menor grau) estes reagentes de fase aguda, e isso reflete apenas a maior gravidade do evento, não a sua etiologia oncológica específica <sup>(3)</sup>. Ainda assim, a regressão logística multivariável confirmou o carácter independente da relação dos D-Dímeros elevados com o estado neoplásico dos pacientes que desenvolveram AVCi, tal como já havia sido descrito em estudos recentes <sup>(2, 10, 18)</sup>.

As complicações cerebrovasculares nos pacientes oncológicos podem ser causadas diretamente pela infiltração ou compressão tumoral, ou indiretamente via infeções, distúrbios de coagulação, terapêuticas antitumorais ou síndromes paraneoplásicas <sup>(3)</sup>.

Investigações verificaram que o AVCh é mais comum nos pacientes cuja doença neoplásica é do foro hematológico <sup>(23)</sup>. As metástases hepáticas, quando presentes, afetam

secundariamente a produção dos fatores de coagulação, aumentando a suscetibilidade à hemorragia cerebral. Adicionalmente, a produção plaquetária diminuída é um achado frequente nestes pacientes, quer por mielossupressão secundária à radio/quimioterapia, quer por infiltração tumoral direta da medula óssea. O sequestro esplênico em pacientes com esplenomegalia devido às metástases, e o consumo aumentado de plaquetas em pacientes com CID, são outras etiologias possíveis de trombocitopenia, embora menos comuns <sup>(23, 24)</sup>. Neste estudo, apenas foram incluídos nove doentes com AVCh e doença neoplásica concomitante, o que pode estar na base da ausência de neoplasias hematológicas, além da relação estatística sem significado, quanto à trombocitopenia.

No que diz respeito aos AVCi, os mecanismos envolvidos no estado protrombótico dos doentes neoplásicos são complexos. Em primeiro lugar, as células tumorais produzem, elas próprias, substâncias pró-coagulantes (fator tecidual que inicia a via extrínseca da coagulação; pró-coagulante cancerígeno que ativa diretamente o fator X; citocinas inflamatórias como TNF, IL1 e VEGF), estimulam a agregação e ativação plaquetária, e participam na supressão da atividade fibrinolítica, além de contribuírem para a diminuição dos fatores anticoagulantes. Em segundo lugar, a resposta fisiológica do organismo aos antigénios tumorais é caracterizada pela libertação de mediadores inflamatórios, que assumem um papel adicional na promoção desta atividade coagulante. <sup>(25)</sup>.

A cirurgia, modalidade terapêutica mais frequentemente encontrada nos pacientes deste estudo, pode facilitar a libertação de êmbolos, além de implicar um período subsequente de imobilização, fatores que contribuem para o AVCi. A radioterapia pode causar vasculites das artérias intra/extracranianas (risco de AVCi), ou necrose local (risco AVCh). A terapia hormonal também está associada ao desenvolvimento de AVC, bem como a quimioterapia, especialmente quando são utilizados determinados fármacos, como metotrexato, cisplatina e l-asparaginase <sup>(9)</sup>. Não é possível tirar conclusões fiáveis deste estudo relativamente à influência dos tratamentos antineoplásicos, uma vez que os registos médicos nos processos clínicos consultados estavam globalmente pobres e incompletos: não constam pormenores da classe de fármacos/modalidades radioterapêuticas utilizados; dos períodos em que foram realizados os tratamentos; e da história terapêutica, isto é, não se pode extrapolar com certeza que determinado paciente realizou apenas cirurgia, conforme consta no processo, porque ele pode ter realizado radioterapia noutra hospital e haver um lapso no registo da amnésia.

Por último, no que diz respeito à avaliação da atividade da neoplasia no grupo de casos, verificou-se que 50% dos pacientes com AVCi e 56% dos com AVCh reuniram as características de doença oncológica em atividade, no momento do episódio cerebrovascular. Todos os AVCh de mecanismo idiopático ocorreram em pacientes com neoplasia ativa; já nos pacientes com AVCi de mecanismo idiopático, apenas 56% tinham doença em atividade. Relativamente à análise das variáveis em estudo, esta organização metodológica apenas permitiu descobrir a importância estatisticamente significativa dos níveis mais baixos de hematócrito nos pacientes com AVCi, comparativamente ao grupo controlo. Ainda assim, não

se pode concluir com certeza que o espectro de atividade da neoplasia não tem influência no desfecho e apresentação dos eventos cerebrovasculares. O número reduzido de pacientes com cancro ativo, neste estudo, evidencia a necessidade de se desenvolverem investigações de maiores dimensões. Além disso, os parâmetros escolhidos para a subdivisão em cancro ativo e inativo, descritos na secção dos métodos, podem ter que ser alvo de aperfeiçoamento em futuros estudos.

## **Dependência funcional e mortalidade durante o internamento**

Como seria de esperar, o grau de dependência funcional avaliado no momento da alta e a mortalidade durante o internamento são superiores nos pacientes com AVCh, comparativamente aos AVCi. A dependência parece ser influenciada globalmente pela idade avançada e por fatores de risco vascular: os pacientes com FA são mais afetados ( $p=0,025$ ) e aqueles com cardiopatia isquémica têm menor probabilidade de apresentar dependência, comparativamente aos que não têm esta patologia ( $p=0,023$ ). Já existem estudos a alertar para a associação entre FA e AVC de pior prognóstico, destacando até a elevada frequência e gravidade da transformação hemorrágica dos AVCi, nestes pacientes <sup>(26)</sup>. É provável que estes achados também estejam relacionados com o mecanismo de AVCi, já que a interrupção súbita do fluxo sanguíneo cerebral por um êmbolo, não é acompanhada de circulação colateral compensatória típica da doença aterosclerótica crónica, por exemplo <sup>(27)</sup>. Quanto ao efeito aparentemente protetor da cardiopatia isquémica, não parece haver explicação fisiopatológica que suporte esta evidência. Estes doentes são integrados num acompanhamento regular em consultas de seguimento devido à sua patologia cardíaca, sendo alvos de aconselhamentos preventivos e abordagens farmacológicas, com vista ao controlo das comorbilidades e fatores de risco subjacentes, o que pode explicar valores inferiores de dependência funcional.

Hoje sabe-se que o AVC que ocorre em pacientes com doença neoplásica de base, independentemente da etiologia, tem pior prognóstico. Isto é especialmente significativo nos casos de doença neoplásica ativa, metastizada, que ocorre em determinados órgãos com uma evolução tipicamente mais agressiva, como é o caso do cancro de pulmão <sup>(16)</sup>. Desta forma, o estado de malignidade é considerado um dos principais preditores de mortalidade nos pacientes vítimas de AVC <sup>(11)</sup>, podendo mesmo ser responsável pela duplicação desse risco de morte <sup>(6)</sup>.

Curiosamente, neste estudo não se detetaram diferenças significativas de mortalidade e dependência, entre os pacientes com e sem neoplasia de base. A aparente controvérsia desta investigação com os estudos já publicados, deve-se ao facto da aplicação das escalas funcionais ter sido feita apenas no momento da alta, e do número de mortes remeter unicamente para o tempo de hospitalização destes pacientes na UAVC. Seria necessário alargar o estudo para um período pós-alta, a estabelecer, de forma a conseguir uma avaliação mais real da recuperação funcional e da taxa de mortalidade entre os pacientes com cancro, comparativamente ao grupo controlo.

## Série Clínica de GMSI

A série clínica de doentes internados na UAVC cuja investigação revelou a existência de GMSI foi apenas alvo de uma análise descritiva. A apresentação típica destes casos ocorre em pacientes do sexo masculino, entre a 7ª e 8ª década de vida, com o desenvolvimento de AVC do tipo isquémico, e cuja investigação laboratorial por imunofixação revela, maioritariamente, bandas monoclonais IgG kappa. Analiticamente, podem encontrar-se alterações no hemograma, tempos de coagulação, VS e PCR, além de níveis elevados de D-dímeros. Os fatores de risco vascular tradicionais estão presentes na maioria dos casos, especialmente a HTA, FA e história de AVC prévio. Nesta série clínica, os únicos pacientes sem qualquer fator de risco conhecido pertencem à classe cujo mecanismo de AVC é idiopático, representando 2 dos 4 casos incluídos nessa classe (36,36% AVC foram idiopáticos).

A GMSI é um distúrbio benigno que afeta cerca de 3% da população (5% dos indivíduos com mais de 70 anos), e comporta um risco de 1%/ano de progressão para mieloma múltiplo ou distúrbios linfoproliferativos <sup>(28)</sup>. Incluiu-se a patologia neste estudo pelo seu caráter pré-neoplásico, colocando-se a hipótese de existir também alguma associação com o desenvolvimento de AVC. Aparentemente, a análise não revela resultados muito diferentes daqueles encontrados no grupo de controlo. Destacam-se apenas a unanimidade de AVC do tipo isquémico e a alta proporção de casos de mecanismo idiopático.

Já existem alguns estudos que referem um risco superior de tromboembolismo venoso nos pacientes com GMSI <sup>(29)</sup>. Há um estudo, inclusive, em que pacientes com GMSI de classe IgG e IgA apresentaram um risco significativamente acrescido de desenvolver trombose arterial, além da venosa <sup>(30)</sup>. Todavia, ainda existe bastante controvérsia nesta questão, já que alguns autores negam diferenças na incidência destes eventos, comparativamente à população em geral <sup>(28)</sup>. São necessárias novas investigações para clarificar estas associações e os seus mecanismos subjacentes, além de um estudo mais dirigido à ocorrência de AVC nestes doentes.

## Limitações do estudo e sugestões

O caráter retrospectivo do estudo limitou o acesso a muitos dados que tinham sido previamente definidos na metodologia do trabalho. As variáveis analíticas não foram todas testadas, em todos os pacientes. Por outro lado, alguns dados oncológicos e fatores de risco podem ter sido considerados nulos apenas pela falta de registo nos processos clínicos (exemplo: hábitos tabágicos/alcoólicos não referidos no processo podem ter sido uma falha na anamnese, além de que a subjetividade do conceito “consumidor frequente” possa englobar na mesma categoria pacientes muito diferentes, se analisados por médicos diferentes).

Esta análise foi conduzida apenas num hospital, o que limita a generalização da proporção encontrada de AVC com cancro. A escassez de dados relativamente ao estado da neoplasia (metastizada/localizada, em atividade/remissão) e tratamentos efetuados (data e

modalidades) deve-se, em parte, à referência para outros hospitais com as valências necessárias (exemplo: disponibilidade de radioterapia).

Os pacientes considerados controlos não foram todos submetidos a pesquisa de doença neoplásica, pelo que podem ter havido erros no seu agrupamento. Além disso, não se procedeu à devida padronização com os casos.

Por fim, não há critérios universais que permitam distinguir os cancros que participam no desenvolvimento do AVC, daqueles que ocorrem em simultâneo sem qualquer envolvimento etiológico. Da mesma maneira, o espectro de atividade do cancro não pode ser dicotomizado de maneira tão simples. Tal organização permitiu apenas uma avaliação aproximada dessa atividade, ao mesmo tempo que conseguiu ultrapassar falhas de informação (o conhecimento da existência de metastização à data de internamento na UAVC, por exemplo, permite classificar a doença como ativa, apesar de não se ter conhecimento da data do último ciclo de quimioterapia).

Por tudo o que foi dito, salienta-se a necessidade da realização de um estudo de carácter prospetivo com o intuito de ultrapassar muitos dos obstáculos encontrados. Isto permitiria a definição prévia dos exames complementares a realizar em todos os pacientes, bem como a uniformização do momento de internamento em que estes seriam realizados. Podia incluir-se, adicionalmente, uma análise de eventos da circulação venosa, como a TVP, além do AVC. Uma investigação clínica realizada no contexto de um hospital oncológico poderia ser enriquecedora, uma vez que tornaria possível o seguimento dos pacientes desde o momento de diagnóstico, com monitorização periódica de D-dímeros e outros parâmetros considerados relevantes; calcular-se-ia a incidência de AVC neste grupo de doentes, a comparar com um grupo controlo da mesma região geográfica e devidamente padronizado. O acompanhamento subsequente ao internamento por AVC é necessário para fazer a avaliação da morbidade e mortalidade destes doentes. Adicionalmente, além do AVC, podia avaliar-se também a incidência de TVP nesse mesmo grupo.

## Conclusão e perspetivas futuras

Os doentes oncológicos têm maior tendência de desenvolver AVC de mecanismo não convencional, o que alerta para o potencial contributo dos distúrbios de coagulação, subjacentes à sua condição sistémica de base.

O perfil demográfico e os fatores de risco vascular não diferem globalmente entre pacientes com e sem cancro. Contudo, pode suspeitar-se de um risco acrescido de desenvolver AVC em pacientes oncológicos com níveis elevados de PCR e níveis baixos de hematócrito e HDL. Ainda assim, o único valor laboratorial associado de forma independente à possível existência de um mecanismo etiológico cancro-específico foi o valor de D-dímeros, no caso dos AVC do tipo isquémico.

São necessários mais estudos, preferencialmente de maiores dimensões e de caráter prospetivo, para a consolidação destes resultados. O mesmo se aplica ao aperfeiçoamento dos parâmetros que definem a atividade da neoplasia. Até lá, e dada a impossibilidade de se aplicar testes de rastreio oncológico a todos os pacientes com AVC, aconselha-se a avaliação crítica destes quatro parâmetros, de forma auxiliar a seleção dos pacientes que devem ser investigados quanto à eventual presença de uma neoplasia oculta.

Paralelamente, torna-se necessário o desenvolvimento de recomendações específicas para a abordagem preventiva e terapêutica aguda dos AVC nesta população, que se encontra em constante crescimento. Isso implica a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que interligam estas duas doenças, ainda pouco estudados. Para já, aqueles que se apresentam com mecanismos convencionais devem ser tratados de acordo com o respetivo subtipo.

Os pacientes com neoplasias colorrectal, da mama e da próstata foram os mais afetados pelos eventos cerebrovasculares. Os resultados não permitem estabelecer um perfil característico, comparativamente à população oncológica em geral, uma vez que estes também constituem os três cancros mais prevalentes em Portugal.

AS GMSI identificadas na UAVC durante o período de estudo, ainda que em número demasiado pequeno para permitir comparações com o grupo controlo, foram incluídas no estudo pelo seu carácter pré-neoplásico. A hipótese de condicionarem um risco tromboembólico acrescido, na circulação venosa e arterial, é suportada pelos achados de AVC do tipo isquémico em todos os pacientes, bem como pela proporção significativa de mecanismos etiológicos não-convencionais. Alerta-se, assim, para a necessidade de estudos que relacionem este distúrbio com a ocorrência de AVC.

O prognóstico funcional parece ser negativamente determinado pela idade, presença de FA e tipo de AVC, sendo que o tipo hemorrágico demonstrou maiores níveis de morbidade e mortalidade. Curiosamente, a presença de cancro não parece influenciar o grau de dependência no momento da alta, e a taxa de mortalidade durante o internamento. Todavia, estes resultados devem ser interpretados com cautela, e sustentados por estudos que procedam ao acompanhamento dos doentes nos meses seguintes à hospitalização.

# Anexos

## 1. Classificação Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST

SUBTIPOS DE AVCI	CARACTERÍSTICAS																						
Aterosclerose – grandes artérias	Evidência clínica e imagiológica de oclusão ou estenose >50% de uma artéria cerebral principal ou de um ramo cortical, presumivelmente de causa aterosclerótica: TC/RM com imagem de enfarte > 1,5cm no córtex ou cerebelo; triplex ou arteriografia com oclusão ou estenose extra ou intracraniana.																						
Cardioembólico	<p>Manifestações clínicas e imagiológicas semelhantes aos casos de aterosclerose de grandes artérias, com a identificação de pelo menos uma fonte cardíaca de alto ou moderado risco de embolismo*:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risco alto*</th> <th>Risco moderado*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prótese valvular mecânica</td> <td>Prolapso da válvula mitral</td> </tr> <tr> <td>Estenose mitral com fibrilhação auricular</td> <td>Calcificação do anel mitral</td> </tr> <tr> <td>Fibrilhação auricular não isolada</td> <td>Turbulência auricular esquerda</td> </tr> <tr> <td>Trombo na aurícula/apêndice esquerdo</td> <td>Aneurisma do septo auricular</td> </tr> <tr> <td>Doença do seio</td> <td>Foramen oval patente</td> </tr> <tr> <td>Enfarte agudo do miocárdio recente (&lt;4 semanas)</td> <td>Flutter auricular</td> </tr> <tr> <td>Trombo no ventrículo esquerdo</td> <td>Fibrilhação auricular isolada</td> </tr> <tr> <td>Miocardopatia dilatada</td> <td>Prótese valvular biológica</td> </tr> <tr> <td>Segmento acinético no ventrículo esquerdo</td> <td>Endocardite trombótica não bacteriana</td> </tr> <tr> <td>Mixoma auricular</td> <td>Insuficiência cardíaca congestiva</td> </tr> </tbody> </table>	Risco alto*	Risco moderado*	Prótese valvular mecânica	Prolapso da válvula mitral	Estenose mitral com fibrilhação auricular	Calcificação do anel mitral	Fibrilhação auricular não isolada	Turbulência auricular esquerda	Trombo na aurícula/apêndice esquerdo	Aneurisma do septo auricular	Doença do seio	Foramen oval patente	Enfarte agudo do miocárdio recente (<4 semanas)	Flutter auricular	Trombo no ventrículo esquerdo	Fibrilhação auricular isolada	Miocardopatia dilatada	Prótese valvular biológica	Segmento acinético no ventrículo esquerdo	Endocardite trombótica não bacteriana	Mixoma auricular	Insuficiência cardíaca congestiva
Risco alto*	Risco moderado*																						
Prótese valvular mecânica	Prolapso da válvula mitral																						
Estenose mitral com fibrilhação auricular	Calcificação do anel mitral																						
Fibrilhação auricular não isolada	Turbulência auricular esquerda																						
Trombo na aurícula/apêndice esquerdo	Aneurisma do septo auricular																						
Doença do seio	Foramen oval patente																						
Enfarte agudo do miocárdio recente (<4 semanas)	Flutter auricular																						
Trombo no ventrículo esquerdo	Fibrilhação auricular isolada																						
Miocardopatia dilatada	Prótese valvular biológica																						
Segmento acinético no ventrículo esquerdo	Endocardite trombótica não bacteriana																						
Mixoma auricular	Insuficiência cardíaca congestiva																						
Lacunar - pequenas artérias	Síndrome lacunar sem disfunção cortical, com TC/RM normal ou lesão de diâmetro < 1,5cm, de localização subcortical hemisférica ou no tronco.																						
AVC de outras causas	Causas raras: vasculopatias não ateroscleróticas, estados de hipercoaguabilidade e anormalidades hematológicas.																						
AVC causa indeterminada	Não se conseguiu apurar a causa (dados insuficientes, ou resultados de exames normais), ou existem duas ou mais causas possíveis.																						

## 2. Classificação da Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
<b>TACI</b> Total Anterior Circulation Infarct	<u>Déficite neurológico intenso:</u> - Alteração das funções corticais (afasia, agnosia, alterações visuo-espaciais, disgrafia, discalculia); - Hemianópsia homónima; - Déficite motor e/ou sensitivo ipsilateral 2 ou mais segmentos corporais (face, membro superior, membro inferior).
<b>PACI</b> Partial Anterior Circulation Infarct	<u>Déficite neurológico moderado:</u> - Alteração isolada das funções corticais, ou - Déficite motor e/ou sensitivo restrito (2 dos 3 critérios de TACI).
<b>LACI</b> Lacunar Infarct	<u>Enfarte menor, sem alteração das funções corticais ou hemianopsia:</u> - Síndrome motor, sensitivo ou sensório-motor, ou - Hemiparesia atáxica
<b>POCI</b> Posterior Circulation Infarct	- Hemianópsia homónima isolada, ou - Disfunção cerebelosa sem déficite das vias longas ipsilaterais, ou - Alteração dos movimentos oculares conjugados, ou - Alteração ipsilateral de nervos cranianos com déficite motor e/ou sensitivo contralateral, ou - Déficite motor e/ou sensitivo bilateral.

### 3. Índice de Barthel

ATIVIDADES	PONTUAÇÃO (0 A 100)	
<b>Alimentação</b>	0	Incapacitado
	5	Precisa de ajuda para cortar/barrar; dieta modificada
	10	Independente
<b>Banho</b>	0	Dependente
	5	Independente
<b>Atividades rotineiras</b>	0	Necessita de auxílio na higiene pessoal
	5	Independente (rosto/cabelos/dentes/barba)
<b>Vestir-se</b>	0	Dependente
	5	Necessita de auxílio, mas consegue algumas tarefas sozinho
	10	Independente (botões, laços, fechos)
<b>Intestino</b>	0	Incontinente (ou necessita de enemas)
	5	Acidente ocasional
	10	Continente
<b>Sistema urinário</b>	0	Incontinente (ou com cateter vesical)
	5	Acidente ocasional
	10	Continente
<b>Uso do WC</b>	0	Dependente
	5	Necessita de ajuda parcial
	10	Independente
<b>Tranferência (cama – cadeira)</b>	0	Incapacitado, sem equilíbrio para permanecer sentado
	5	Muita ajuda (física)
	10	Pouca ajuda (física ou verbal)
	15	Independente
<b>Mobilidade (superfícies planas)</b>	0	Imóvel ou < 50 metros
	5	Cadeira de rodas
	10	Auxílio de outra pessoa (verbal ou físico)
	15	Independente (pode usar apoio de bengala)
<b>Escadas (subir e descer)</b>	0	Dependente
	5	Necessita de auxílio (verbal, físico, de ser carregado)
	10	Independente

## 4. Escala de Rankin modificada

Grau (0 a 6)	Descrição	
0	Sem sintomas	
1	Nenhuma incapacidade significativa	Capaz de realizar todos os deveres e AVD.
2	Incapacidade leve	Não consegue realizar todas AVD como anteriormente, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio.
3	Incapacidade moderada	Necessita de ajuda, mas consegue caminhar sozinho (pode usar apoios de marcha, como bengala).
4	Incapacidade moderadamente grave	Incapaz de caminhar e responde às necessidades fisiológicas básicas.
5	Incapacidade grave	Acamado, incontinente, com necessidade constante de atenção e cuidados de enfermagem.
6	Óbito	

## Bibliografia

1. Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Journal of the American Heart Association*. 1994;25(6):1215-8.
2. Bang OY, Seok JM, Kim SG, Hong JM, Kim HY, Lee J, et al. Ischemic Stroke and Cancer: Stroke Severely Impacts Cancer Patients, While Cancer Increases the Number of Strokes. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):53-9.
3. Joyce DE. The Contribution of Prothrombotic States to cancer related strokes. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*. 2002;2(2):151-8.
4. Taccone FS, Jeanette SM, Bleicic SA. First-Ever Stroke as Initial Presentation of Systemic Cancer. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2008; 17(4):169-74.
5. Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *The Lancet Oncology*. 2002;3:27 - 34.
6. Selvik HA, Thomassen L, Logallo N, Næss H. Prior Cancer in Patients with Ischemic Stroke: The Bergen NORSTROKE Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013(0):1-7.
7. Zhang YY, Chan DK, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(6):378-86.
8. Nguyen T, DeAngelis LM. Stroke in Cancer Patients. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2003;6(3):187-92.
9. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;119:1 - 16.
10. Álvarez FJP, Verde I, Martín MU, Roig AF, Planas JB, Ibañez AE. Frequency and Mechanism of Ischemic Stroke Associated with Malignancy: a retrospective series. *European Neurology*. 2012;68:209-13.
11. Sheng B, Fong KM, Chu YP, Teng APYY, Chu JPSC, Yip WM, et al. Stroke and cancer: misfortunes never come singularly. *International Journal of Stroke*. 2013.
12. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer: incidence and etiology. *Medicine*. 1985;64:16-35.

13. 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. *Journal of American Heart Association*. 2012;43:3029 - 34.
14. Kim SG, Hong JM, Kim HY, Lee J, Chung PW, Park KY, et al. Ischemic Stroke in Cancer Patients With and Without Conventional Mechanisms: a multicenter study in Korea. *Journal of American Heart Association*. 2010;41(4):798-801.
15. WHO. The Globocan Project <http://globocan.iarc.fr/>. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.].
16. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62:2025 - 30.
17. Lee E, Nah HW, Kwon JY, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Ischemic stroke in patients with cancer: is it different from usual strokes? *International Journal of Stroke*. 2013.
18. Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, et al. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated D-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer. *Japan Geriatrics Society*. 2012;12:468 - 74.
19. McGrowder DR, C., Morrison EYA, Gordon L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurodegenerative Disorders, and Cancer. *Cholesterol*. 2011:1 - 9.
20. Shor R, Wainstein J, Boaz M, Matas Z, Fux A, Halabe A. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. *Clinical Research in Cardiology*. 2008;97(4):227 - 33.
21. Kotani K, Sekine Y, Ishikawa S, Ikpot IZ, Suzuki K, Remaley AT. High-density lipoprotein and prostate cancer: an overview. *Journal of Epidemiology*. 2013;23(5):313 - 9.
22. Kim JM, Jung KH, Park KH, Lee ST, Chu K, Roh JK. Clinical manifestation of cancer related stroke: retrospective case-control study. *Journal Neurooncology*. 2013;111:295 - 301.
23. Haller S, Lyrer P. Malignancy and Stroke. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke*. 2005;5:47-54.
24. Avvisati G, Tirindelli MC, Annibali O. Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;48:13 - 6.
25. Cicco MD. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;50:187 - 96.

26. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, Desmond PM, De Silva DA, Parsons MW, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *International Journal of Stroke*. 2013;1 - 7.
27. Lin HJ, Wolf PA, Kelly M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760 - 4.
28. Za T, De Stefano V, Rossi E, Petrucci MT, Andriani A, Annino L, et al. Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *British Journal of Haematology*. 2013;160:673 - 9.
29. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *The American Society of Hematology*. 2008;112(9):3582 - 6.
30. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *The American Society of Hematology*. 2010;115(24):4991 - 8.