

**Universidade da Beira Interior**

**Faculdade de Ciências da Saúde**



**Diferenças no perfil lipídico dos doentes com AVC  
isquémico, segundo o subtipo etiológico**

**Ana Isabel Machado Esteves**

---

**Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina**

**Covilhã, Junho de 2009**

**Universidade da Beira Interior**

**Faculdade de Ciências da Saúde**



**Diferenças no perfil lipídico dos doentes com AVC isquémico,  
segundo o subtipo etiológico**

Por:

Ana Isabel Machado Esteves

Orientador:

Dr. Francisco José Álvarez

---

**Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina**

Covilhã, Junho de 2009



***Título***

Diferenças no perfil lipídico dos doentes com AVC isquémico, segundo o subtipo etiológico.

***Autor***

Ana Isabel Machado Esteves

a16311@fcsaude.ubi.pt

***Natureza***

Trabalho de investigação realizado no âmbito de cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

***Docente***

Doutor Francisco José Álvarez, Assistente convidado da Faculdade de Ciências da Saúde, na Universidade da Beira Interior.

***Data***

Covilhã, Junho de 2009.

## *DECLARAÇÕES*

Declaro que este estudo é resultado da minha investigação pessoal, o seu conteúdo é original e que todas as fontes consultadas estão devidamente identificadas no texto e na bibliografia.

Declaro que a recolha dos dados em estudo foi realizada após aprovação do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E. e pela Comissão de Ética do mesmo hospital, estando garantida a confidencialidade das informações pessoais recolhidas.

Declaro ainda que este estudo não foi aceite em qualquer outra instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentado para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato

---

Covilhã, Junho de 2009

Declaro que, tanto que me foi possível verificar, este estudo é resultado da investigação pessoal do candidato.

O orientador

---

Covilhã, Junho de 2009

## ***DEDICATÓRIA***

*À minha família, que é o pilar que me sustenta*

*Aos meus amigos, por estarem sempre presentes*

*Ao Dr. Francisco, pela paciência e apoio incessantes*

*À Rita, Cecília e Diogo, que são uma fonte de apoio e inspiração*

## ***AGRADECIMENTOS***

À Faculdade de Ciências da Saúde e Universidade da Beira Interior por terem facultado todos os meios necessários a uma formação académica de qualidade e adequada à medicina dos nossos dias, e que me permitiu evoluir não só academicamente mas também pessoalmente.

Ao meu orientador, Dr. Francisco Álvarez, pela total disponibilidade em me ajudar na realização deste estudo, pelo estímulo e incentivo, que despertaram ainda mais o meu interesse por Neurologia; e pela amizade e confiança depositadas.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco pela prontidão em facultar-me a sua tese de doutoramento, em ajudar-me, em esclarecer-me qualquer dúvida e por partilhar o seu saber.

À Dr. Rosa Saraiva, pela orientação e conselhos nos aspectos legais do estudo, pelas explicações acerca de pesquisa bibliográfica e pela disponibilidade em pesquisar qualquer bibliografia necessária para o estudo à qual não tivesse acesso.

Ao Dr. Luís Grañeda, pela total disponibilidade em facultar-me toda a informação necessária à realização do meu estudo.

Ao Departamento de Informática da Faculdade de Ciências da Saúde, pela disponibilidade em resolver todos os problemas informáticos encontrados.

Aos meus amigos Tânia e Joel, pelo seu apoio e apreciação crítica na realização deste mestrado.

A todos aqueles que possibilitaram a realização deste trabalho.

# ÍNDICE

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vi
Lista de Tabelas .....	ix
Lista de Figuras .....	x
Lista de Gráficos .....	xi
Lista das Abreviaturas .....	xiii
Resumo .....	xiv
Abstract .....	xv
DIFERENÇAS NO PERFIL LIPÍDICO DOS DOENTES COM AVC ISQUÉMICO, SEGUNDO O SUBTIPO ETIOLÓGICO .....	
	1
Introdução.....	1
Doentes e métodos .....	10
Resultados .....	13
Discussão.....	26
• Discussão das variáveis secundárias.....	26
• Discussão da variáveis principais .....	30
• Novas perspectivas .....	38
	vii

Conclusão.....	39
• Implicações práticas.....	40
• Limitações.....	42
Bibliografia .....	43
Anexos .....	51

## ***LISTA DE TABELAS***

<b>Tabela 1:</b> Incidência ajustada à população europeia de novos casos de AVC, na região da Cova da Beira entre os anos 2004 e 2006 (por 100.000).....	2
<b>Tabela 2:</b> Factores de risco cardiovasculares modificáveis e não modificáveis.....	5
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos factores de risco segundo o subtipo etiológico do AVC isquémico.....	15
<b>Tabela 4:</b> Caracterização do AVC de Aterosclerose das grandes artérias, segundo os critérios de TOAST.....	52
<b>Tabela 5:</b> Caracterização do AVC lacunar, segundo os critérios de TOAST.....	53
<b>Tabela 6:</b> Caracterização do AVC cardioembólico, segundo os critérios de TOAST.....	53
<b>Tabela 7:</b> Classificação das fontes de cardioembolismo de alto e moderado risco, segundo os critérios de TOAST.....	54
<b>Tabela 8:</b> Caracterização do AVC de outra causa determinada, segundo os critérios de TOAST.....	55
<b>Tabela 9:</b> Caracterização do AVC de causa indeterminada, segundo os critérios de TOAST.....	55
<b>Tabela 10:</b> Classificação do Total-C, LDL-C e HDL-C, segundo a ATP III.....	57

<b>Tabela 11:</b> Principais factores de risco (exclusivos do LDL-C) que modificam as metas do LDL-C.....	58
<b>Tabela 12:</b> Metas e níveis de LDL-C recomendados para iniciar alteração nos estilos de vida e terapêutica medicamentosa nas diferentes categorias de risco...	59

## *LISTA DE FIGURAS*

<b>Figura 1:</b> Vista transversal de uma artéria, demonstração das várias etapas na formação da placa de ateroma.....	4
<b>Figura 2:</b> Gráfico adaptado do estudo de Tirschwell et al. Representação da relação dos valores de Total-C e AVC isquémico.....	31
<b>Figura 3:</b> Metabolismo do HDL-C e transporte reverso do colesterol.....	32

## *LISTA DE GRÁFICOS*

<b>Gráfico 1:</b> Percentagem de doentes com fibrilhação auricular segundo subtipos de AVC.....	17
<b>Gráfico 2:</b> Percentagem de doentes do sexo masculino segundo subtipos de AVC..	17
<b>Gráfico 3:</b> Percentagem de doentes que consomem álcool segundo os subtipos de AVC.....	18
<b>Gráfico 4:</b> Percentagem de doentes que consomem tabaco segundo os subtipos de AVC.....	18
<b>Gráfico 5:</b> Percentagem de doentes com Diabetes Mellitus segundo os subtipos de AVC.....	19
<b>Gráfico 6:</b> Percentagem de doentes com Hipertensão Arterial segundo os subtipos de AVC.....	19
<b>Gráfico 7:</b> Percentagem de doentes com cardiopatia isquémica segundo os subtipos de AVC.....	20
<b>Gráfico 8:</b> Percentagem de doentes previamente medicados com estatinas, segundo os subtipos de AVC.....	20
<b>Gráfico 9:</b> Percentagem de doentes que tiveram um episódio de AVC prévio, segundo os subtipos de AVC.....	21
<b>Gráfico 10:</b> Percentagem de doentes que têm história de claudicação intermitente, segundo os subtipos de AVC.....	21
<b>Gráfico 11:</b> Distribuição dos doentes segundo a idade e os subtipos de AVC.....	22
<b>Gráfico 12:</b> Distribuição dos doentes segundo o nível de Total-C e os subtipos de AVC.....	23

<b>Gráfico 13:</b> Distribuição dos doentes segundo o nível de LDL-C e os subtipos de AVC.....	23
<b>Gráfico 14:</b> Distribuição dos doentes segundo o nível de LDL-C e os subtipos de AVC.....	24
<b>Gráfico 15:</b> Distribuição dos doentes segundo o nível de triglicéridos e os subtipos de AVC.....	25

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

- **AIT** – Acidente Isquémico Transitório
- **AGM** – Ácidos Gordos Monoinsaturados
- **AGP** – Ácidos Gordos Polinsaturados
- **AGS** – Ácidos Gordos Saturados
- **Apo B** – Apolipoproteína B
- **ASCOT-LLA** – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm
- **AVC** – Acidente Vascular Cerebral
- **CHCB** – Centro hospitalar Cova da Beira
- **DAP** – Doença arterial periférica
- **DM** – Diabetes Mellitus
- **DCA** – Doença coronária aguda
- **EAM** – Enfarte Agudo do Miocárdio
- **ECG** – Electrocardiograma
- **EDTA** – Ácido etilendiamino tetra-acético
- **E.P.E.** – Entidade Pública Empresarial
- **FA** – Fibrilhação Auricular
- **HDL** – High Density Lipoproteins/Lipoproteínas de alta densidade
- **HDL-C** – Colesterol HDL
- **HMG-CoA** – inibidor da 3-hidroxi-3-metilgluatril coenzima A
- **HSJ** – Hospital São João
- **HTA** – Hipertensão Arterial
- **IC** – Intervalo de confiança
- **INR** – International Normalized Ratio
- **JNC VI** – The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
- **LDL** – Low Density Lipoproteins/Lipoproteínas de baixa densidade
- **LDL-C** – Colesterol LDL
- **Lp(a)** – Lipoproteína A
- **MRFIT** – Multiple Risk Factor Intervention Trial
- **NCEP** – National Cholesterol Education Program
- **NIH** – National Institutes of Health
- **NPC1L1** – Proteína Niemann-Pick-like C1
- **PA** – Pressão Arterial
- **PAd** – Pressão Arterial diastólica
- **PAs** – Pressão Arterial sistólica
- **RM** – Ressonância Magnética
- **RR** – Risco Relativo
- **SNC** – Sistema Nervoso Central
- **SPORTIF III** – Sroke Prevention using Oral Thrombin Inhibitor in atrial
- **SPVAC** – Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- **TC** – Tomografia Computorizada
- **TOAST** – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
- **Total-C** – Colesterol Total
- **UAVC** – Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
- **VLDL** – Very Low-Density Lipoproteins/Lipoproteínas de muita baixa densidade

## ***RESUMO***

**Introdução:** O Acidente Vascular Cerebral figura como a principal causa de morte e incapacidade em Portugal. Sendo uma doença mais incapacitante do que mortal, a diminuição da qualidade de vida e a necessidade de institucionalização a longo prazo são bastante frequentes. Com a Medicina Preventiva a assumir grande importância na medicina de hoje é fundamental conhecer os factores de risco para podermos actuar. O perfil lipídico como factor de risco de doença coronária aguda há muito que está estabelecido, mas a sua associação com AVC isquémico e particularmente com os seus subtipos, permanece controversa.

**Objectivo:** Discriminar pelos diferentes subtipos de AVC, as diferenças no perfil lipídico dos doentes internados na unidade de AVC (UAVC) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), com diagnóstico de AVC isquémico.

**Métodos:** Neste estudo retrospectivo foram analisados os processos clínicos dos doentes internados na UAVC durante o ano 2008 com o diagnóstico de AVC isquémico. Estes doentes foram classificados segundo os critérios de TOAST. Em cada subgrupo avaliou-se o perfil lipídico e outros factores de risco cardiovasculares.

**Resultados:** Durante o ano de 2008, estiveram 223 doentes internados na UAVC com o diagnóstico de AVC isquémico. Segundo os critérios de TOAST, 78 doentes foram classificados como AVC cardioembólicos (35%), 30 doentes como AVC aterotrombótico (14%), 32 doentes como AVC lacunar (14%), 74 doentes de causa indeterminada (33%) e 1 doente de causa invariável (4%). Relativamente à análise dos factores de risco segundo os subtipos de AVC, destaca-se a forte associação encontrada entre o AVC cardioembólico com a fibrilhação auricular ( $p < 0,001$ ) e cardiopatia isquémica ( $p = 0,023$ ); a associação do subtipo aterotrombótico com o sexo masculino ( $p = 0,001$ ), hipertensão (HTA) ( $p = 0,007$ ), diabetes mellitus (DM) ( $p = 0,014$ ), consumo de álcool ( $p < 0,001$ ) e de tabaco ( $p < 0,001$ ); e a relação do enfarte lacunar com a DM ( $p = 0,006$ ). Quanto às variáveis principais, verificou-se que os valores elevados de Total-C, LDL-C e triglicéridos estavam significativamente associados aos subtipos aterotrombótico e lacunar.

**Conclusão:** Este estudo sugere a existência de diferenças no perfil lipídico nos diferentes subtipos de AVC isquémico. Demonstrando uma maior associação da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia com o AVC aterotrombótico e enfarte lacunar.

**Palavras-Chave:** Acidente Vascular Cerebral, Acidente Cerebral Isquémico, subtipos, factores de risco cardiovascular, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos e critérios TOAST.

## ***ABSTRACT***

**Introduction:** Stroke appears as the main cause of death and disability in Portugal. Being a disease more disabling than fatal, the decline in quality of life and the need to institutionalize the long-term are quite frequent. With the Preventive Medicine taking on great importance in today's medicine, is essential to know the risk factors in order to act. The lipid profile as a risk factor for acute coronary disease is long time established, but its association with Ischemic Stroke and its subtypes in particular, remains controversial.

**Goal:** Discriminate between the different subtypes of stroke, the differences in lipid profile in patients hospitalized at the stroke unit of Cova da Beira Hospital Center with diagnosis of Ischemic stroke.

**Methods:** In this retrospective study were analyzed the clinical files of patients hospitalized in the stroke unit of Cova da Beira Hospital Center during the year of 2008, with the diagnosis of Ischemic stroke. These patients were classified according to TOAST criteria. In each subgroup was evaluated the lipid profile and other cardiovascular risk factors.

**Results:** During the year of 2008, there were 223 patients hospitalized in the stroke unit of Cova da Beira Hospital Center with the diagnosis of Ischemic stroke. According to TOAST criteria, 78 were classified as cardioembolic stroke (35%), 30 as atherothrombotic stroke (14%), 32 as lacunar infarct (14%), 74 of indetermined etiology (33%) and 1 of other etiology (4%). For the analysis of risk factors according to subtypes of stroke, there was a strong association between: cardioembolic stroke and atrial fibrillation ( $p < 0.001$ ) and ischemic heart disease ( $p = 0.023$ ); the association of the atherothrombotic subtype and the male sex ( $p = 0.001$ ), hypertension (HTA) ( $p = 0.007$ ), diabetes mellitus (DM) ( $p = 0.014$ ), alcohol consumption ( $p < 0.001$ ) and tobacco ( $p < 0.001$ ); Lacunar stroke and DM ( $p = 0.006$ ). As for the main variables, we found that the high value of Total-C, LDL-C and triglycerides, were significantly associated with Atherothrombotic and Lacunar subtypes.

**Conclusion:** This study suggests the existence of differences in lipid profile in the different subtypes of Ischemic stroke, Showing a greater association of Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia with Atherothrombotic stroke and Lacunar infarct.

**Keywords:** Stroke, Ischemic stroke subtypes, cardiovascular risk factors, Total-cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and TOAST classification.

## DIFERENÇAS NO PERFIL LIPÍDICO DOS DOENTES COM AVC ISQUÉMICO, SEGUNDO O SUBTIPO ETIOLÓGICO

### *INTRODUÇÃO*

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma patologia do sistema nervoso central, que figura como a 3.<sup>a</sup> causa de morte a nível mundial (1) e a 1.<sup>a</sup> causa de morte e incapacidade em Portugal. A Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral (SPAVC) refere que, em 1990, o AVC foi responsável por 4,4 milhões de mortes em todo mundo, sendo Portugal um dos países da Europa Ocidental com taxas de mortalidade mais elevadas (129 mortes por 100.000 habitantes, no sexo masculino; e 107 mortes por 100.000 habitantes, no sexo feminino).

Relativamente a dados referentes à população da Cova da Beira, foi realizado pelo Professor Doutor Miguel Castelo Branco, no âmbito da sua Tese de Doutoramento, um estudo de base hospitalar, com o propósito de conhecer os aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira. Durante a realização deste estudo (2004-2006), foram internados com o diagnóstico de primeiro episódio de AVC, 1032 doentes provenientes dos três concelhos que integram a Cova da Beira (**Belmonte, Covilhã, Fundão**). A incidência ajustada à população europeia encontrada no referido estudo, está representada na **tabela 1**. Neste estudo, também se verificou que mais de 80% dos doentes com doença isquémica apresentava factores de risco do tipo embólico, isquémico, ou de ambos (2).

CONSELHO \ GÉNERO	MASCULINO	FEMININO
	Covilhã	254
Belmonte	225,4	119,4
Fundão	250,6	176,7

**Tabela 1:** Incidência ajustada à população europeia de novos casos de AVC, na região da Cova da Beira entre os anos 2004 e 2006 (por 100.000)

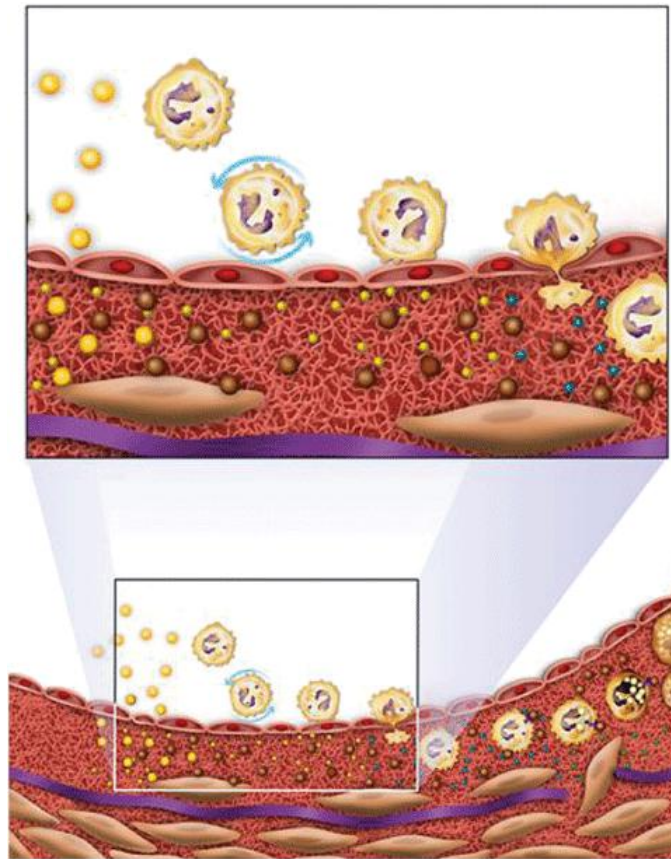
A aterosclerose é uma doença sistémica que afecta diferentes regiões da circulação arterial, e gera manifestações clínicas distintas de acordo com o território vascular afectado. Assim, pode causar EAM ou angina de peito se afectar as artérias coronárias, AVC e AIT se envolver as artérias que irrigam o SNC, claudicação intermitente e gangrena quando afecta a circulação periférica, isquemia mesentérica se envolve o território esplâncnico e hipertensão secundária se afecta as artérias renais.

É comum que as lesões ateroscleróticas se formem nos pontos de ramificação das artérias, também como consequência de alterações do fluxo sanguíneo.

Nos seres humanos, a formação de placa de ateroma envolve um período de muitos anos, apresentando um padrão descontínuo de intervalos de inactividade relativa intercalados por intervalos de evolução rápida. As manifestações clínicas podem ser

crônicas, como a angina de peito estável induzida pelo esforço ou claudicação intermitente; ou podem ser agudas, como EAM, AVC ou morte cardíaca súbita.

A aterosclerose é um processo iniciado com o aparecimento de lesões incipientes. Estas lesões parecem ser originadas pelo aumento focal do teor de lipoproteínas em algumas áreas da íntima, estando associado não só ao aumento da permeabilidade do endotélio subjacente, mas também, ao prolongamento do tempo de permanência das partículas ricas em lípidos no interior da parede arterial (que é causado pela ligação das lipoproteínas a componentes da matriz extracelular). Ao longo do tempo as lipoproteínas sofrem um processo oxidativo, que pode desencadear uma resposta inflamatória local e consequente disfunção endotelial. Com a libertação de mediadores químicos resultante dessa disfunção, a adesão de leucócitos na camada íntima das artérias e a absorção de LDL-C vai aumentar, verificando-se também a multiplicação e migração das células musculares lisas, através da membrana elástica interna para a íntima da artéria. Os mecanismos descritos formam um ciclo vicioso (*feedback* positivo) responsável pelo crescimento da placa de ateroma. Essa evolução pode ser estável, e crescer até ao ponto de obstruir grande parte do vaso e assim comprometer o suprimento de oxigénio dos tecidos que ele irriga; ou pode ser instável, quando há ruptura da placa, e consequente exposição do núcleo do ateroma aos factores de coagulação, accionando a cascata de coagulação e consequente formação de um trombo. Pensa-se que episódios repetidos de ruptura e cicatrização da placa de ateroma são responsáveis pela transição da placa de gordura para uma lesão fibrótica mais complexa (3).



Fonte: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison Medicina Interna*, 17ª edição: <http://accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.

**Figura 1:** Vista transversal de uma artéria, demonstração das várias etapas na formação da placa de ateroma

O compromisso da circulação no Sistema Nervoso torna-se mais perigoso do que em outros compartimentos do organismo, uma vez que este não possui reservas energéticas, necessitando do oxigênio e glicose oriundos da circulação exterior.

O AVC é uma doença mais incapacitante do que mortal, que requer institucionalizações a longo prazo, diminui a qualidade de vida dos doentes, concorrendo, por conseguinte, para elevados encargos a nível social e económico. Torna-se assim, cada vez mais importante apostar na Medicina Preventiva. Para que se

criem estratégias preventivas eficazes, é fundamental ir à raiz do problema, e conhecer os factores de risco cardiovascular, nomeadamente os passíveis de serem modificados.

<b>Factores de risco Modificáveis</b>	<b>Factores de risco não modificáveis</b>
Idade	Hipertensão
Sexo	Tabagismo
Raça/ etnia	Diabetes Mellitus
História familiar de AVC	Estenose carotídea assintomática
	Fibrilhação auricular
	Outras cardiopatias: miocardiopatia dilatada, valvulopatias, endocardite, malformações congénitas
	Drepanocitose
	Dislipidemia
	Obesidade
	Sedentarismo
	Dieta inadequada
	Álcool
	Hiperhomocistinémia
	Estados de hipercoagulabilidade
	Terapêutica hormonal de substituição
	Contraceptivos orais
	Processos inflamatórios

**Tabela 2:** Factores de risco cardiovasculares modificáveis e não modificáveis

Foram efectuados estudos que comprovam a distinta importância que os diferentes factores de risco assumem, consoante o subtipo de AVC. Baseado em dados recolhidos de estudos epidemiológicos prospectivos, nomeadamente o estudo de Framingham, a hipertensão (HTA), dislipidemia, diabetes mellitus (DM), obesidade, história familiar, níveis de fibrinogénio e outros factores de coagulação, níveis de homocisteína e doenças cardíacas [doença coronária, fibrilhação auricular (FA), hipertrofia ventricular esquerda, e anormalidades ecocardiográficas] são considerados os factores de risco aterogénicos major do hospedeiro.

A importância do perfil lipídico como factor de risco da doença coronária aguda (DCA) há muito que está descrita na literatura. A relação dos lípidos com o AVC já não é tão clara, não havendo concordância entre os vários estudos realizados. Apenas os estudos Honolulu Heart Study (4) e Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (5) encontraram alguma associação positiva entre os níveis séricos elevados de colesterol e morte por AVC isquémico ( $p=0,007$ ).

O ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) (6) foi um estudo desenvolvido para reportar a eficácia das estatinas na prevenção do AVC. Este estudo envolveu uma população de 19.342 doentes hipertensos de alto risco e sem doença coronária, tendo sido avaliado o efeito da atorvastatina 10mg/dia. Dos resultados obtidos, destaca-se a incidência de 89 AVC nos doentes que estavam medicados com atorvastatina, face à incidência de 121 AVC nos doentes que estavam a fazer tratamento placebo ( $p= 0,024$ ), concluindo-se que é indicado fazer estatinas na prevenção primária do AVC. Foi também sugerido neste estudo, que as estatinas actuam

na alteração da composição lipídica da placa, diminuindo assim a possibilidade de ruptura ou fissura, pensando-se ter propriedades anti-inflamatórias e anti-trombóticas.

Hisayma (7) é um estudo recentemente publicado (Dezembro de 2008), que foi desenvolvido durante dezanove anos. Este estudo envolveu 2351 habitantes de uma comunidade japonesa, com idade igual ou superior a 40 anos, e tinha como objectivo a demonstração de relação entre os níveis de LDL-C e os subtipos de AVC. Dos resultados obtidos destaca-se a associação entre os níveis elevados de LDL-C e o desenvolvimento de AVC aterotrombótico ( $p=0.003$ ) e enfarte lacunar ( $p=0.002$ ), não encontrando qualquer associação com AVC cardioembólico; após ajuste multivariado, a associação permanece significativa entre os níveis de LDL-C e o risco de desenvolver AVC aterotrombótico ( $p=0.003$ ) e AVC hemorrágico ( $p=0.002$ ), perdendo significância relativamente ao enfarte lacunar. Neste estudo foi também observado, o aumento significativo de risco de AVC aterotrombótico no quartil superior do LDL-C, comparativamente com o primeiro quartil (odds ratio=2.84; IC 95%,1.17 a 6,93,  $p<0.05$ ). Concluiu-se ainda que a relação anteriormente referida era independente do síndrome metabólico (7).

Foi realizado também um estudo no departamento de Medicina Interna, na Universidade de Palermo, que encontrou associação significativa entre o AVC aterotrombótico e o valor de hipercolesterolemia (RR=3,4; IC 95%= 1,6-7,2  $p<0,01$ ), assim como com o tabaco ( RR=2; IC 95% = 1-3,9;  $p<0,05$ ). Este estudo não encontrou qualquer associação entre os níveis de colesterol e os restantes subtipos de AVC (8).

Em Portugal, realizou-se um estudo caso-controlo que incluiu 297 indivíduos, de ambos os sexos, internados no Hospital São João (HSJ) com primeiro episódio de AVC

isquémico. Foi também incluído no estudo uma amostra controlo de 671 pessoas, de ambos os géneros, e que foram seleccionadas aleatoriamente pelo número de telefone; todos os pacientes residiam na área geográfica de influência do HSJ, eram de raça caucasiana, com idade igual ou superior a 40 anos, sem alterações cognitivas e sem alteração da dieta alimentar no último ano. A informação foi obtida através de um questionário estruturado, de administração indirecta, que abordava questões sócio-demográficas, antecedentes pessoais e familiares de doença e características comportamentais (hábitos tabágicos, alcoólicos e alimentares, realização de exercício físico); a ingestão alimentar foi avaliada pela aplicação de um questionário semi-quantitativo de frequência dos alimentos. Este estudo concluiu que a ingestão de ácidos gordos *trans* associa-se a maior risco de AVC isquémico, ao contrário de ácidos gordos AGS, AGM e AGP que estão associados a menor risco. Foi também sugerido neste estudo que poderá haver diferenças entre o mecanismo fisiopatológico do AVC isquémico e o mecanismo clássico da doença coronária (9).

Com o objectivo de encontrar associação entre os valores de colesterol e AVC, foi realizado em Washington, durante o período de 1989 e 2000, uma análise dos dados obtidos em dois estudos caso-controlo de enfarte agudo do miocárdio e AVC. Durante este estudo verificou-se haver uma associação entre os valores de Total-C e o AVC isquémico, sendo mais forte essa associação para os subtipos de AVC aterosclerótico e lacunar, e para os subgrupos de doentes com idade inferior a 66 anos ou com valor de HDL-C inferior a 50 mg/dL. Foi também demonstrado que valores elevados de HDL-C diminuem o risco de AVC isquémico, principalmente nos doentes com AVC aterotromótico ou sem comorbilidade de DM ou FA. Níveis baixos de Total-C foram associados ao aumento do risco de AVC hemorrágico (10).

Considerando a variabilidade relativa dos dados e a ausência dos mesmos na população da Beira Interior, o objectivo deste estudo é analisar os níveis de colesterol nos doentes internados na unidade de AVC do CHCB, com diagnóstico de AVC isquémico e discriminar pelos diferentes subtipos de AVC as diferenças no perfil lipídico dos doentes.

## ***DOENTES E MÉTODOS***

### **1. Desenho do estudo**

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, através da recolha de dados dos doentes internados na unidade de AVC no CHCB, E.P.E..

### **2. Objectivo**

Analisar os níveis de colesterol e triglicéridos nos doentes internados na unidade de AVC, com diagnóstico de AVC isquémico e discriminar pelos diferentes subtipos de AVC as diferenças no perfil lipídico dos doentes.

### **3. Critérios de inclusão e exclusão**

#### **3.1. Critérios de inclusão:**

- 3.1.1. Doentes internados na UAVC do CHCB durante o ano 2008;  
(de Janeiro a Dezembro) com diagnóstico de AVC isquémico.

#### **3.2. Critérios de exclusão:**

- 3.2.1. Doentes com diagnóstico de hemorragia cerebral;
- 3.2.2. Doentes com diagnóstico à alta clínica diferente do AVC.

### **4. Variáveis**

#### **4.1. Variáveis principais:**

- 4.1.1. Diagnóstico etiológico do AVC isquémico segundo os critérios TOAST  
(anexo 1);
- 4.1.2. Perfil lipídico dos doentes (Total-C, LDL-C, HDL-C, triglicéridos).

#### 4.2. Variáveis secundárias

4.2.1. Variáveis demográficas: idade, género, raça.

4.2.2. Factores de risco cardiovascular: HTA, DM, FA, cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca congestiva, tabagismo, consumo de álcool, AVC prévio, e tratamento hipolipemiante prévio ao evento (estatina ou fibrato).

### 5. Estudo dos doentes

Todos os doentes realizaram um protocolo de exames que inclui Triplex, Doppler transcraniano, ecocardiograma, ECG e análise sanguínea na urgência e na UAVC. Este estudo é importante para a classificação dos subtipos de AVC segundo os critérios de TOAST, a realizar no momento da alta hospitalar (em anexo). O método para determinar o Total-C, HDL-C, LDL-C e triglicéridos utilizado no laboratório do CHCB é o teste *in vitro* dos sistemas *Roche/Hitachi cobas c*, que é baseado num método colorimétrico enzimático do plasma. O doseamento do colesterol da Roche cumpre os requisitos do 1992 do National Institutes of Health (NIH), e os valores de referência estão de acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP) e com as recomendações da Sociedade Europeia de Aterosclerose.

### 6. Estatística

Os dados foram tratados numa base de dados elaborada no programa estatístico SPSS versão 15.0. As variáveis foram tratadas como dicotómicas (sexo, HTA, FA, DM, cardiopatia isquémica, tratamento prévio com estatinas, AVC prévio, consumo de álcool e tabaco), e quantitativas contínuas (idade, triglicéridos, Total-C, LDL-C e HDL-C). Comparou-se as médias dos parâmetros de laboratório mediante o teste T de Student e

U de Mann-Whitney depois de se ter verificado a sua distribuição. Para todas as comparações utilizou-se um valor de significância estatística de 0.05.

## ***RESULTADOS***

No período compreendido entre Janeiro e Dezembro de 2008, foram internados 223 doentes na UAVC com o diagnóstico de AVC isquémico. Segundo os critérios de TOAST, 78 doentes foram classificados como AVC cardioembólico, 30 doentes como AVC aterotrombótico, 32 doentes como AVC lacunar, 74 doentes como AVC de causa indeterminada e um 1 doente como AVC de outras causas. A idade dos doentes internados durante esse período esteve compreendida entre 37 e 95 anos, correspondendo a média da idade a 75 anos; o número de doentes do género feminino foi ligeiramente superior (52,6%).

No que toca a factores de risco cardiovascular, existe uma grande prevalência de doentes com HTA (77%); relativamente a outras comorbilidades, 31,9% dos doentes apresentavam FA, a DM estava presente em 22,9 % dos doentes, 21,9% dos doentes tinham história de AVC prévio, 13,5% dos doentes tinham antecedentes de cardiopatia isquémica e 4,8% de claudicação intermitente. Quanto aos factores de risco comportamentais, o consumo de álcool estava associado a 25,5% dos doentes e o consumo de tabaco a 23,4% dos doentes. É de realçar que apenas 20,8% dos doentes estavam a fazer tratamento com estatinas.

Na distribuição das variáveis principais quantitativas contínuas, os valores de Total-C estavam compreendidos entre 85 mg/dL e 365 mg/dL, sendo a média 177,97 mg/dL; os valores do LDL-C estavam compreendidos entre 36mg/dL e 242 mg/dL, com a média de 104,61 mg/dL; quanto aos valores do HDL-C o valor mínimo era de 18 mg/dL e valor máximo de 99 mg/dL, sendo a média 44,94md/dL; os valores dos triglicéridos estavam compreendidos entre 55 mg/dL e 455 mg/dL, com a média de

138,96 mg/dL. A distribuição das variáveis referidas, pelos subtipos de AVC segundo a classificação de TOAST, encontra-se resumida na **Tabela 3**.

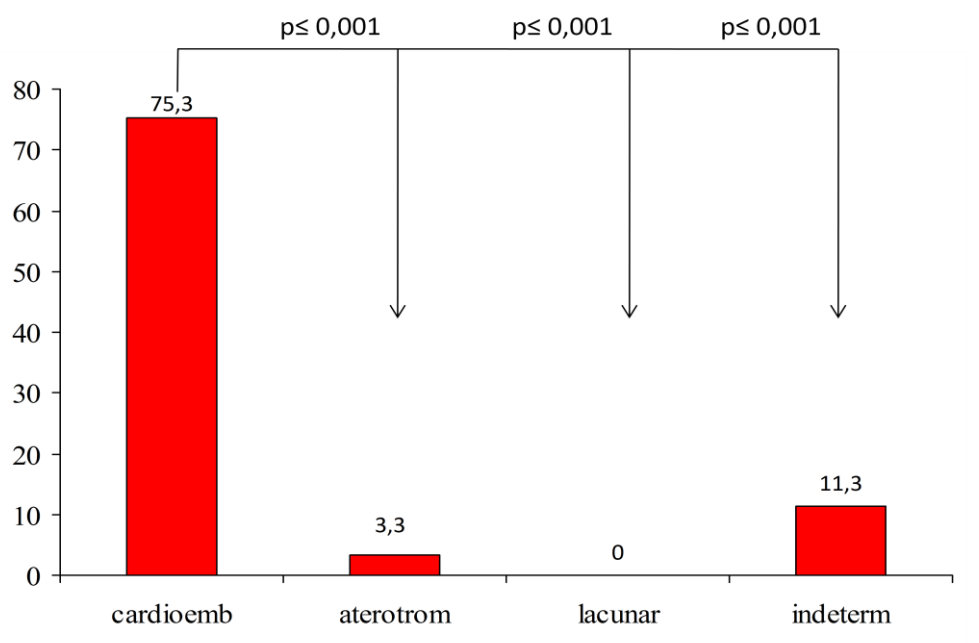
SUBTIPOS DE AVC	Total (n=222)	Cardioembólicos (n=78)	Aterotrombóticos (n=30)	Lacunares (n=32)	Indeterminados (n=74)
<b>FACTORES DE RISCO</b>					
Idade (anos), media±SD	74,45 ± 11,04	76,9 ± 9,06	68,60 ± 11,57	73,06 ± 11,79	74,41 ± 11,45
Homens, n (%)	102 (47,4%)	30 (38,5%)	22 (73,3%)	14 (43,8%)	35 (47,3%)
Consumo de álcool, n (%)	48 (25,5%)	9 (13,6%)	14 (53,8%)	9 (29%)	15 (23,4%)
Tabagismo, n (%)	44 ( 23,4%)	10 (15,2%)	14 (53,8%)	6 (19,4%)	13 (20,3%)
DM, n (%)	48 (22,9%)	8 (10,5%)	9 (30%)	10 (32,3%)	21 ( 29,2%)
HTA, n (%)	161 (77%)	62 (81,6%)	27 (93,1%)	20 (64,5%)	51 (70,8%)
Fibrilhação auricular, n (%)	67 (31,9%)	58 (75,3%)	1 (3,3%)	0	8 (11,3%)
Cardiopatia isquêmica, n (%)	28 (13,5%)	15 (20%)	4 (13,3%)	4 (12,9%)	5 (7%)
Tratamento estatina, n (%)	43 (20,8%)	20 (26,3%)	5 (17,2%)	2 (6,5%)	16 (22,9%)
Claudicação intermitente, n (%)	10 (4,8%)	3 (3,9%)	3 (10%)	1 (3,2%)	3 (4,2%)
AVC prévio, n (%)	46 (21,9%)	22 (28,9%)	7 (23,3%)	5 (16,1%)	12 (16,7%)
Colesterol total (mg/dl), media±SD	177,97 ± 44,23	169,64 ± 39,95	198,11 ± 52,49	191,07 ± 49,73	171,19 ± 38,51
LDL-colesterol (mg/dl), media±SD	104,61 ± 37,14	99,08 ± 33,879	116,36 ± 44,87	117,46 ± 41,16	98,17 ± 33,59
HDL-colesterol (mg/dl), media±SD	44,94 ± 12,09	45,90 ± 10,27	44,25 ± 12,23	41,93 ± 10,10	46,30 ± 13,79
Triglicéridos (mg/dl), media±SD	138,96 ± 68,25	111,82 ± 42,46	190,96 ± 90,69	160,21 ± 63,15	133,14 ± 65,65

**Tabela 3:** Distribuição dos factores de risco segundo o subtipo etiológico do AVC isquémico

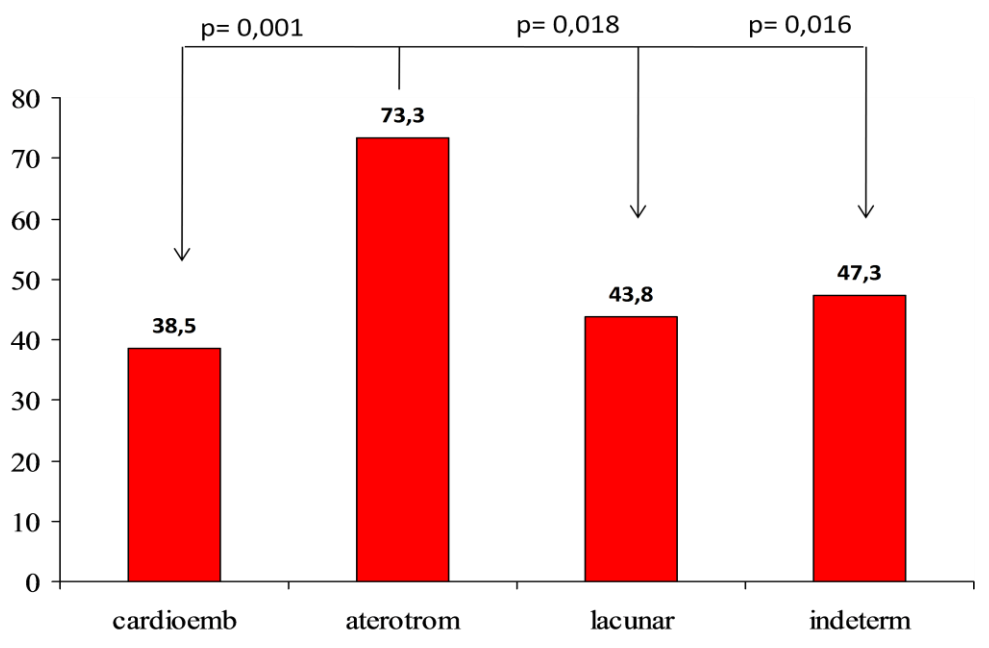
A análise da frequência dos factores de risco secundários, segundo os diferentes subtipos de AVC isquémico está representada nos gráficos de 1 a 11 . Está também representado em cada gráfico, quando presente, o valor da significância estatística (p).

Em detalhe, destaca-se a forte associação encontrada entre o AVC cardioembólico e FA ( presente em 75,3% dos doentes com AVC cardioembólico, com um  $p \leq 0,001$ ). Ainda nos doentes com AVC cardioembólico, 20% dos doentes apresentava cardiopatia isquémica e 26,3% dos doentes estava a fazer tratamento com estatinas. Relativamente ao AVC aterotrombótico, encontrou-se associação com o sexo masculino, HTA, DM, consumo de álcool e de tabaco. Foi também encontrada alguma associação entre a DM e, o AVC lacunar e de causa indeterminada. Quanto à idade dos doentes, verificou-se que os doentes com AVC cardioembólico e de causa indeterminada tinham idade superior à dos doentes com AVC aterotrombótico ( $p=0,001$  e  $p=0,027$ , respectivamente).

Não se encontrou qualquer associação entre a presença de AVC prévio e de claudicação intermitente, e qualquer subtipo de AVC.



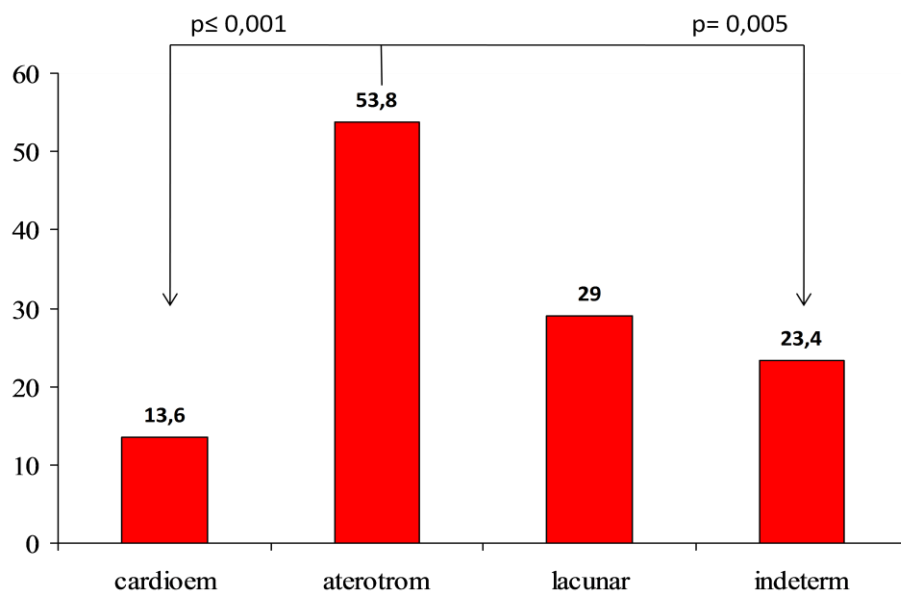
**Gráfico 1:** Percentagem de doentes com fibrilhação auricular segundo subtipos de AVC<sup>1</sup>



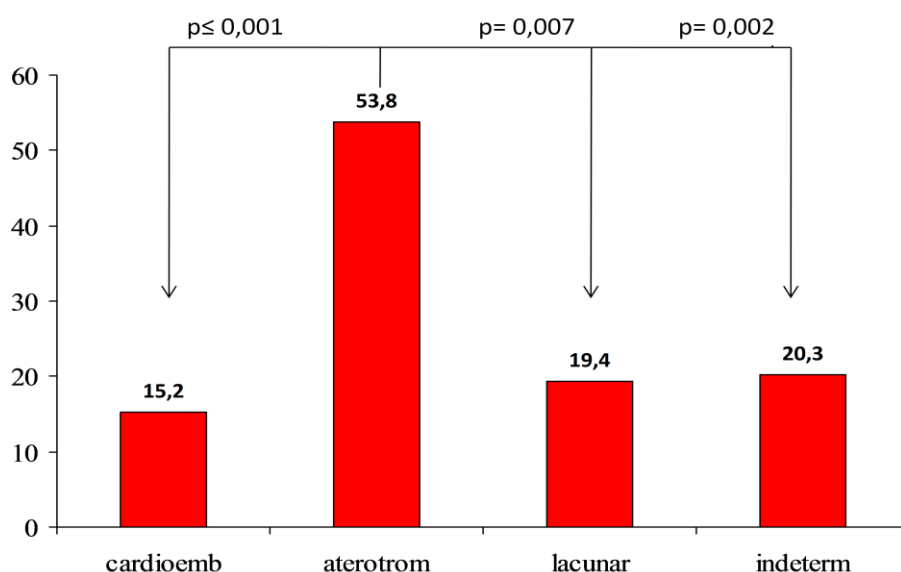
**Gráfico 2:** Percentagem de doentes do sexo masculino segundo subtipos de AVC<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC cardioembólico *versus* os outros subtipos; as outras comparações não são significativas, logo não se representam.

<sup>2</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico *versus* os outros subtipos; as outras comparações não são significativas, logo não se representam.



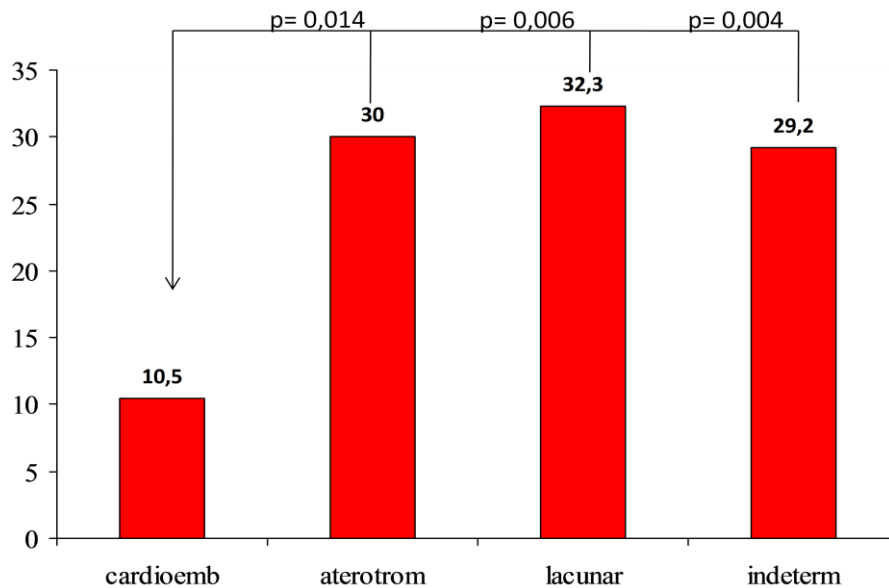
**Gráfico 3:** Percentagem de doentes que consomem álcool segundo os subtipos de AVC<sup>3</sup>



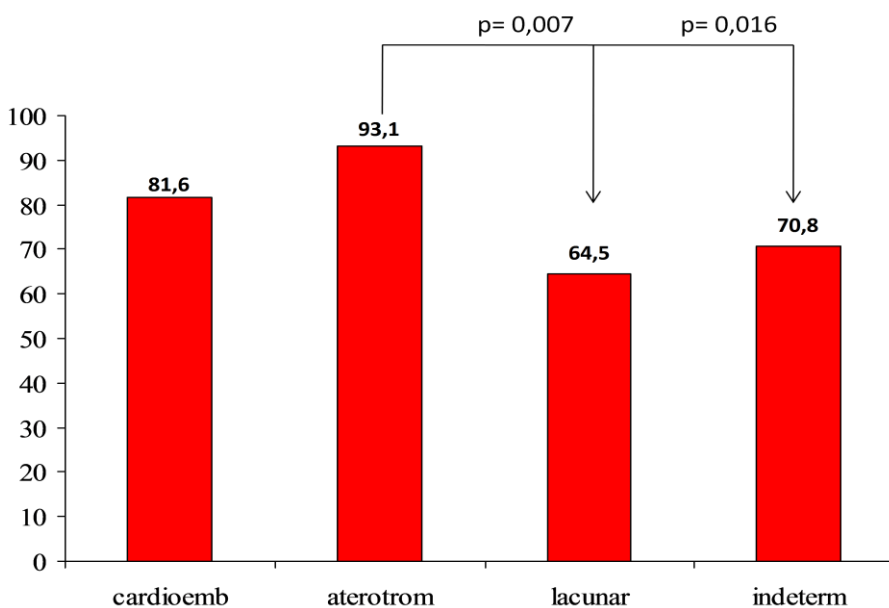
**Gráfico 4:** Percentagem de doentes que consomem tabaco segundo os subtipos de AVC<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico *versus* AVC cardioembólico e AVC de causa indeterminada; as outras comparações não são significativas, por isso não se representam.

<sup>4</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico *versus* os outros subtipos de AVC. As outras comparações não são significativas, por isso não se representam.



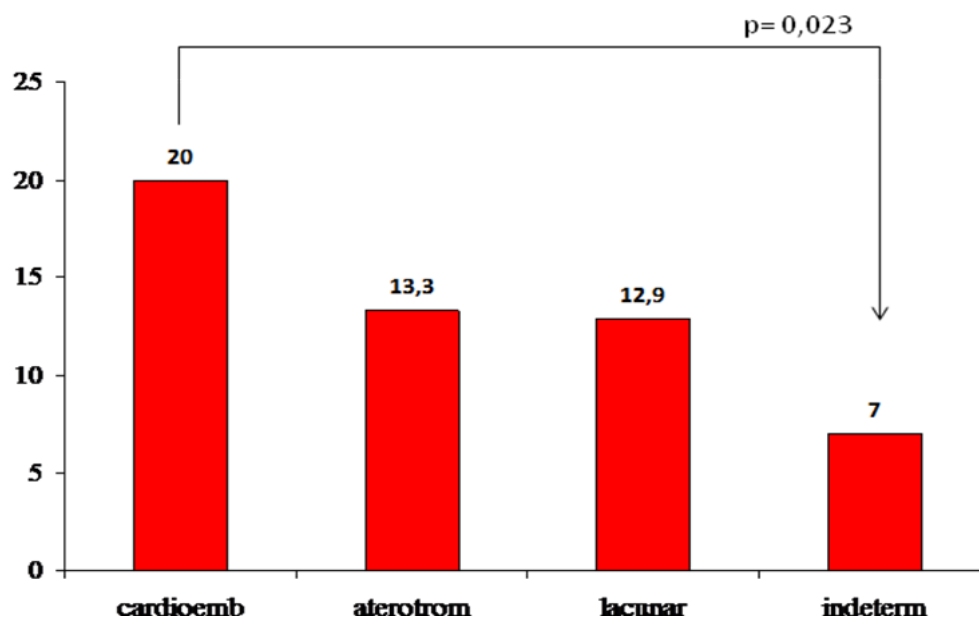
**Gráfico 5:** Percentagem de doentes com Diabetes Mellitus segundo os subtipos de AVC<sup>5</sup>



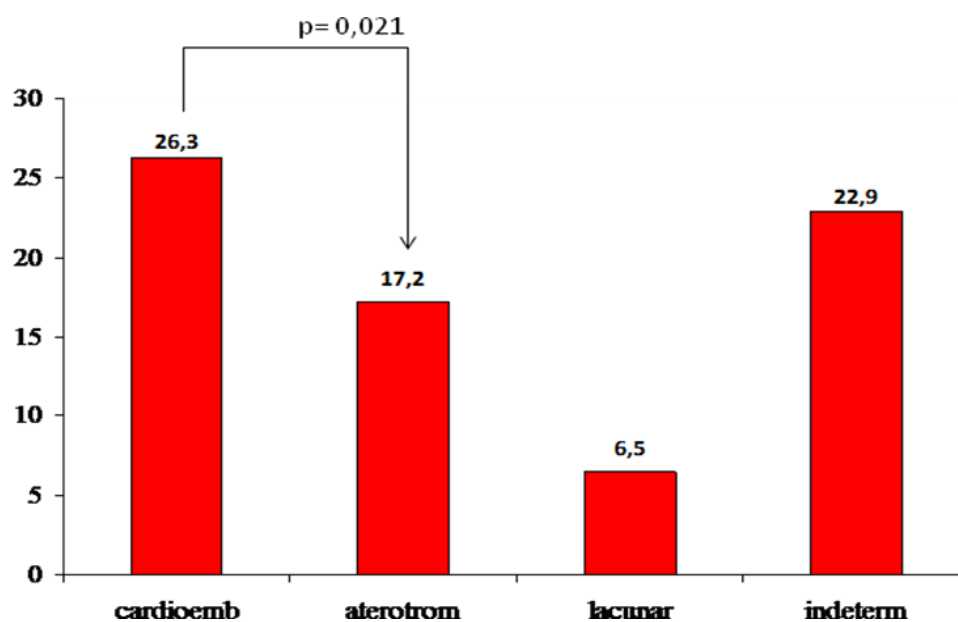
**Gráfico 6:** Percentagem de doentes com Hipertensão Arterial segundo os subtipos de AVC<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC cardioembólico *versus* os outros subtipos de AVC; as outras comparações não são significativas, pelo que não se representam.

<sup>6</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico *versus* AVC lacunar e de causa indeterminada; as outras comparações não são significativas, por isso não se representam.



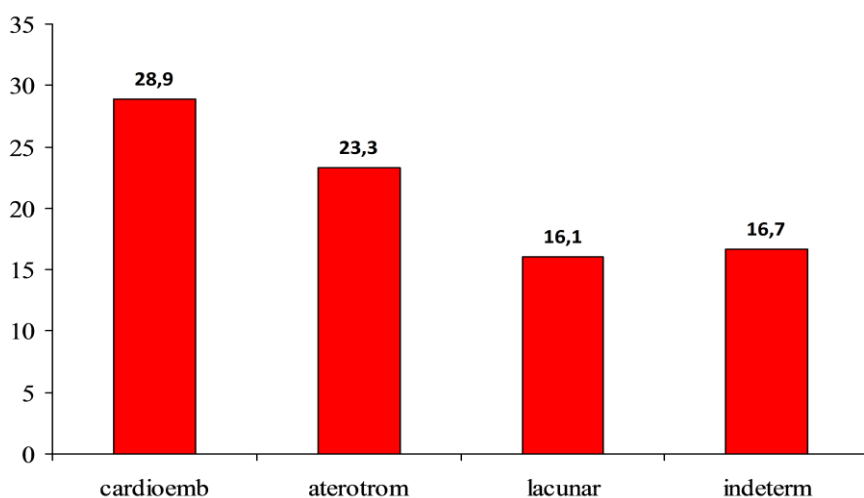
**Gráfico 7:** Percentagem de doentes com cardiopatia isquémica segundo os subtipos de AVC<sup>7</sup>



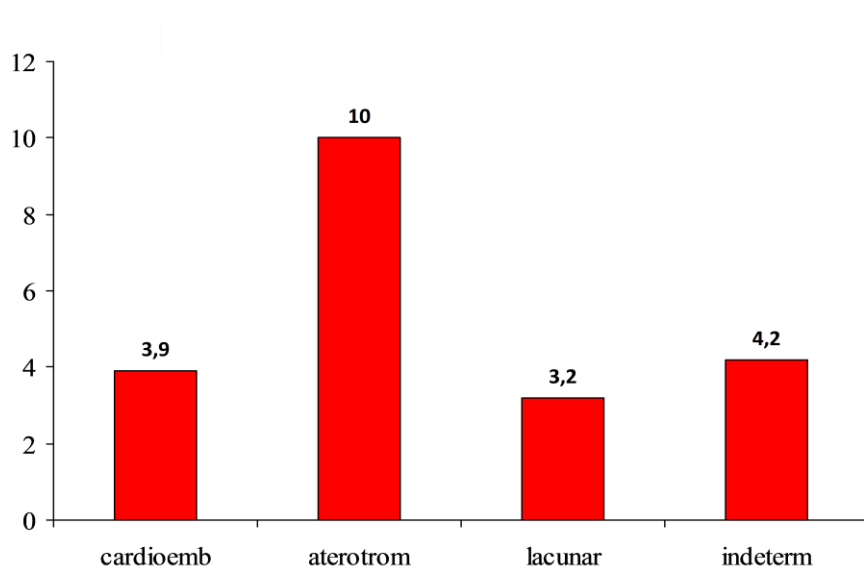
**Gráfico 8:** Percentagem de doentes previamente medicados com estatinas, segundo os subtipos de AVC<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC cardioembólico *versus* AVC de causa indeterminada; as outras comparações não são significativas, por isso não se representam.

<sup>8</sup> Os valores de p correspondem às comparações das frequências nos doentes com AVC cardioembólico *versus* AVC aterotrombótico; as outras comparações não são significativas, por isso não se representam.



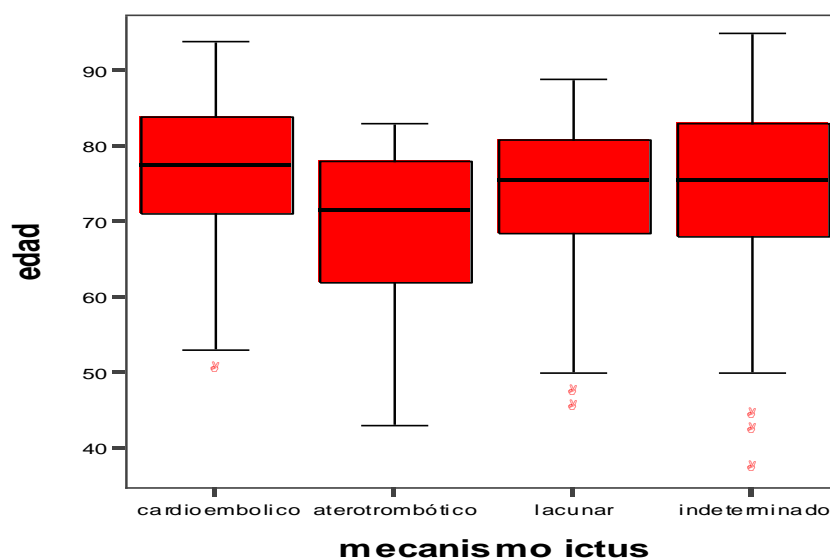
**Gráfico 9:** Percentagem de doentes que tiveram um episódio de AVC prévio, segundo os subtipos de AVC<sup>9</sup>



**Gráfico 10:** Percentagem de doentes que têm história de claudicação intermitente, segundo os subtipos de AVC<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Não foram encontradas comparações significativas entre os vários subtipos de AVC, por isso os valores de p não são representados.

<sup>10</sup> Não foram encontradas comparações significativas entre os vários subtipos de AVC, por isso os valores de p não são representados.

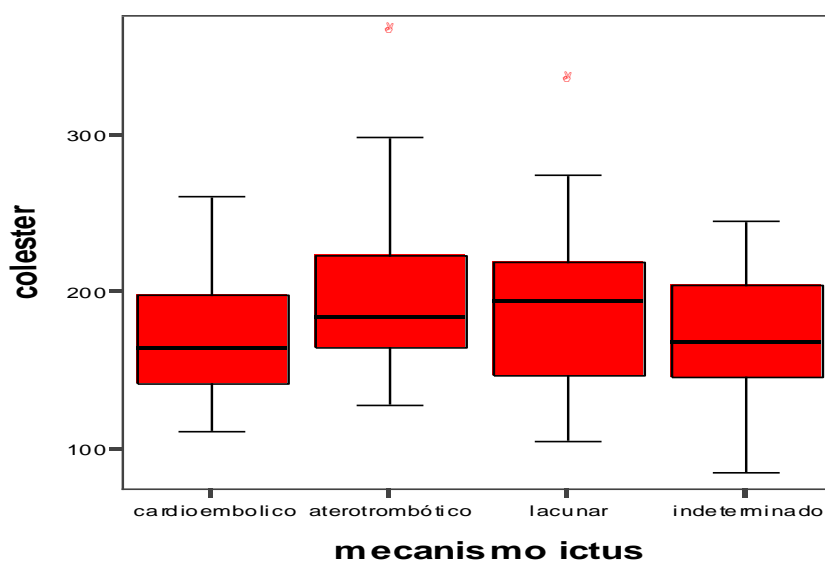


**Gráfico 11:** Distribuição dos doentes segundo a idade e os subtipos de AVC<sup>11</sup>

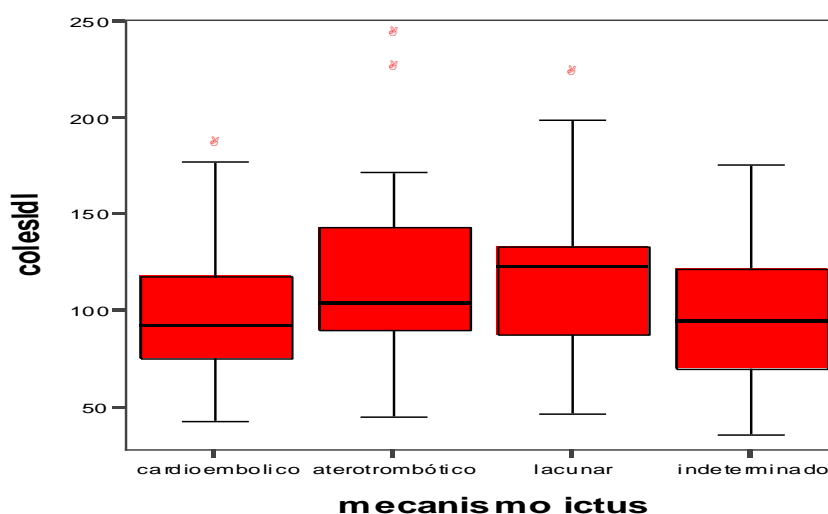
Relativamente ao estudo das variáveis principais quantitativas contínuas, destaca-se a forte associação encontrada entre os valores elevados de Total-C, LDL-C e triglicéridos, e o AVC aterotrombótico e lacunar.

Nos Gráficos 12 a 15, encontra-se representada a distribuição destas variáveis, segundo os diferentes subtipos de AVC isquémico.

<sup>11</sup> Existe significância estatística entre comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico *versus* AVC cardioembólico e de causa indeterminada ( $p = 0,001$  e  $p = 0,027$ , respectivamente). A linha central representa o valor da mediana para cada distribuição; a caixa representa os valores da amostra compreendidos entre o 1.º e 3.º quartis; as linhas horizontais extremas representam os extremos da amostra (1,5 vezes a amplitude inter-quartil); os círculos representam os *outliers* (valores que se distinguem dos outros, dando ideia que não pertencem ao mesmo conjunto de dados).



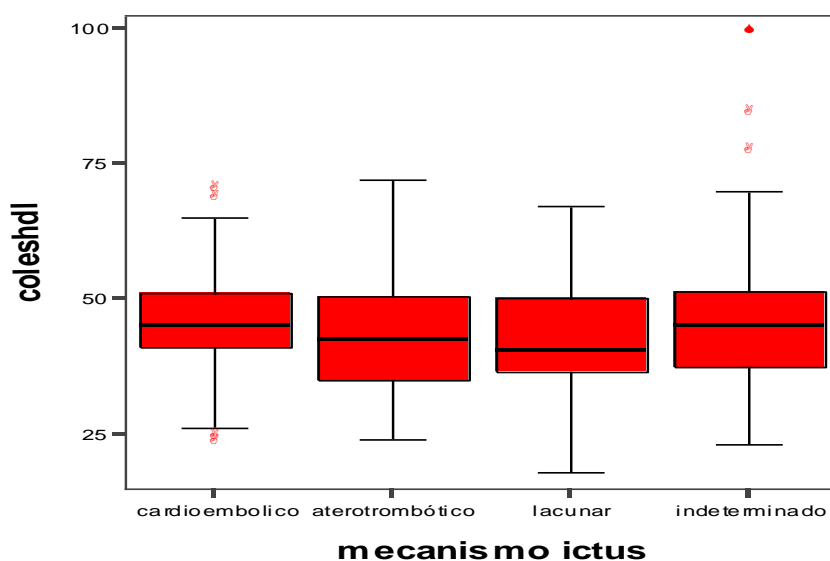
**Gráfico 12:** Distribuição dos doentes segundo o nível de Total-C e os subtipos de AVC<sup>12</sup>



**Gráfico 13:** Distribuição dos doentes segundo o nível de LDL-C e os subtipos de AVC<sup>13</sup>

<sup>12</sup> Existe significância estatística entre comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico *versus* AVC cardioembólico ( $p = 0,006$ ), e de causa indeterminada ( $p = 0,007$ ), e nos doentes com AVC lacunar *versus* AVC cardioembólico ( $p = 0,033$ ) e de causa indeterminada ( $p = 0,040$ ). A linha central representa o valor da mediana para cada distribuição; a caixa representa os valores da amostra compreendidos entre o 1.º e 3.º quartil; as linhas horizontais extremas representam os extremos da amostra (1,5 vezes a amplitude inter-quartil); os círculos representam os *outliers* (valores que se distinguem dos outros, dando ideia que não pertencem ao mesmo conjunto de dados).

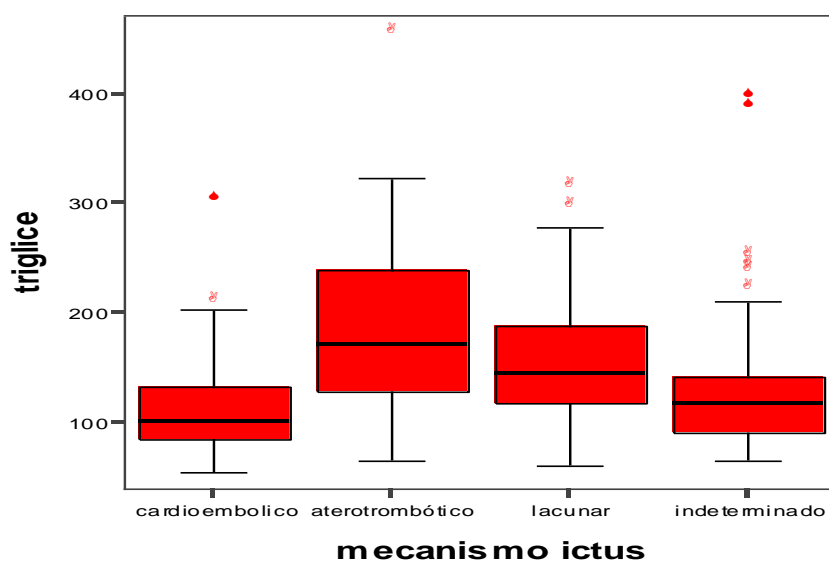
<sup>13</sup> Existe significância estatística entre comparações das frequências nos doentes com AVC



**Gráfico 14:** Distribuição dos doentes segundo o nível de LDL-C e os subtipos de AVC<sup>14</sup>

aterotrombótico *versus* AVC cardioembólico ( $p = 0,047$ ) e de causa indeterminada ( $p = 0,034$ ), e nos doentes com AVC lacunar *versus* AVC cardioembólico ( $p = 0,029$ ) e de causa indeterminada ( $p = 0,020$ ). A linha central representa o valor da mediana para cada distribuição; a caixa representa os valores da amostra compreendidos entre o 1.º e 3.º quartis; as linhas horizontais extremas representam os extremos da amostra (1,5 vezes a amplitude inter-quartil); os círculos representam os *outliers* (valores que se distinguem dos outros, dando ideia que não pertencem ao mesmo conjunto de dados).

<sup>14</sup> Não existe significância estatística entre comparações das frequências dos doentes nos vários subtipos de AVC. A linha central representa o valor da mediana para cada distribuição; a caixa representa os valores da amostra compreendidos entre o 1.º e 3.º quartis; as linhas horizontais extremas representam os extremos da amostra (1,5 vezes a amplitude inter-quartil); os círculos representam os *outliers* (valores que se distinguem dos outros, dando ideia que não pertencem ao mesmo conjunto de dados).



**Gráfico 15:** Distribuição dos doentes segundo o nível de triglicéridos e os subtipos de AVC<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Existe significância estatística entre comparações das frequências nos doentes com AVC aterotrombótico versus AVC cardioembólico ( $p < 0,001$ ) e de causa indeterminada ( $p = 0,001$ ), e nos doentes com AVC lacunar versus AVC cardioembólico ( $p < 0,001$ ) e de causa indeterminada ( $p = 0,012$ ).

## ***DISCUSSÃO***

Os resultados obtidos destacam, primeiramente o AVC cardioembólico como a principal etiologia do AVC isquémico (35%), seguido pelo enfarte lacunar (14,3%) e aterotrombótico (13,5%). Estes dados concordam com os valores descritos recentemente na literatura (11, 12), contrariando estudos mais antigos que usaram outros critérios de classificação de AVC e abrangeram mais grupos étnicos (13, 14).

### ***DISCUSSÃO DAS VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS:***

Em concordância com estudos publicados, observou-se também neste estudo, um aumento da incidência do AVC isquémico com a idade, principalmente o AVC cardioembólico e o AVC de causa indeterminada. A fibrilhação auricular é a principal etiologia conhecida do AVC cardioembólico: estima-se que 3,8% dos indivíduos com mais de 60 anos padeçam desta arritmia, sendo que 9% dos doentes afectados pertencem ao grupo etário com mais de 80 anos; suspeita-se que a incidência seja o dobro da anteriormente referida, devido à possibilidade de manifestação assintomática desta doença (15, 16).

A cardiopatia isquémica é outro factor de risco relevante para o AVC. Alguns estudos demonstram que história de EAM aumenta substancialmente o risco de desenvolver AVC isquémico (17). À semelhança dos nossos resultados, que apontam para uma maior associação com AVC cardioembólico, Harold et al (18) identificou a aterosclerose das artérias coronárias como causa indirecta desse subtipo de AVC.

Alguns estudos verificaram haver maior associação do AVC isquémico com EAM da parede anterior, apresentando a embolia cerebral como principal mecanismo. Consistente com este dado é a diminuição significativa de AVC nos doentes pós-EAM que fazem tratamento com aspirina ou varfarina (17, 19).

O tratamento com varfarina tem demonstrado reduzir a incidência de AVC em pessoas de qualquer grupo etário, principalmente nos idosos com antecedentes de DM, HTA, AVC prévio ou AIT. O seu uso requer ajustamento da dose e monitorização do INR regulares, pois apresenta uma janela terapêutica muito estreita e um mau controlo pode originar hemorragia (incluindo hemorragia intracerebral). Devido às complicações anteriormente referidas muitos médicos questionam o seu uso em doentes idosos, alcoólicos, com problemas hepáticos e em doentes que não aderem ao tratamento (20).

A Hipertensão Arterial, tal como descrito na literatura (20), constitui o factor de risco de maior prevalência em todos os subtipos de AVC. Contrariamente ao esperado, verificou-se uma maior associação com o subtipo aterotrombótico comparativamente ao enfarte lacunar. Fisher (21) inferiu que este factor de risco estava directamente relacionado com o enfarte lacunar. Outros estudos, à semelhança do nosso, não encontraram uma associação estatisticamente significativa da HTA com o subtipo lacunar (22, 23). Esta divergência nos resultados pode ser explicada pela hipótese da HTA estar mais associada ao enfarte lacunar assintomático (24). A ausência de manifestação clínica diminui a procura de serviços de saúde pelo doente.

O Estudo de Framingham verificou que a incidência de AVC (particularmente do subtipo arterotrombótico) era três vezes superior nas pessoas com pressão arterial sistólica (PAs) acima de 160 mmHg (estágio 2) ou de 180 mmHg (estágio 3) e que

havia 50% de maior probabilidade em ocorrer nas pessoas com PAs entre 140 e 159mmHg (estágio 1), comparativamente às pessoas com pressão arterial normal alta (PAs entre 130 e 139mmHg) ou normal (PAs  $\leq$  130mmHg). No mesmo estudo foi também demonstrado que metade dos eventos iniciais de AVC ocorre em pessoas com pressão arterial normal alta ou em doentes com hipertensão no estágio 1 (20).

Quanto à DM, em consonância com outros estudos (11, 25), também constatamos haver maior associação com o AVC aterotrombótico e lacunar do que com o subtipo cardioembólico. Segundo The Honolulu Heart Study of Japanese men living in Hawaii (26) a intolerância à glicose é um factor de risco independente para o AVC tromboembólico. No estudo de Framingham verificou-se que independentemente do género e da idade, os indivíduos com intolerância à glicose têm um risco 2 vezes superior de desenvolver AVC aterotrombótico do que as pessoas não diabéticas.

Relativamente ao género do doente, contrariamente ao esperado, detecta-se numa análise geral da amostra em estudo, um predomínio ligeiro de doentes do sexo feminino (52,6%). Este dado poderá dever-se ao facto da população desta região estar envelhecida, sendo a esperança média de vida das mulheres superior à dos homens.

Mas já numa análise por subtipos de AVC isquémico, verificamos que os doentes com AVC isquémico aterotrombótico, são maioritariamente do sexo masculino (73,3%), corroborando os estudos que demonstram que o AVC aterotrombótico ocorre maioritariamente em homens (11). Embora na actualidade as mulheres adoptem um estilo de vida semelhante ao do homem, os comportamentos de risco, como o consumo de álcool e tabaco, que representam por si só factores de risco cardiovasculares, estão frequentemente associados ao homem.

Abordando os comportamentos de risco, detectamos que em comparação com os outros subtipos, o AVC aterotrombótico apresenta uma maior associação com o consumo de álcool e tabaco. Relativamente ao consumo do tabaco, outros estudos obtiveram resultados semelhantes aos nossos e concluíram que o tabagismo estava associado principalmente ao subtipo aterotrombótico (27, 11, 8). Uma meta-análise de 32 estudos demonstrou que o risco de AVC isquémico, mais especificamente do subtipo aterotrombótico, aumenta com o aumento do número de cigarros fumados por dia (20).

A relação do AVC isquémico com o consumo de álcool, não se encontra tão bem esclarecida. Uma meta-análise de 62 estudos epidemiológicos, verificou que na população europeia esta associação está representada por uma curva em forma de J ou U; da interpretação dessa curva retiramos que a abstinência, o consumo mínimo e o consumo pesado de álcool estão associados a um maior risco de AVC isquémico, enquanto que o consumo moderado está associado a um baixo risco (28)

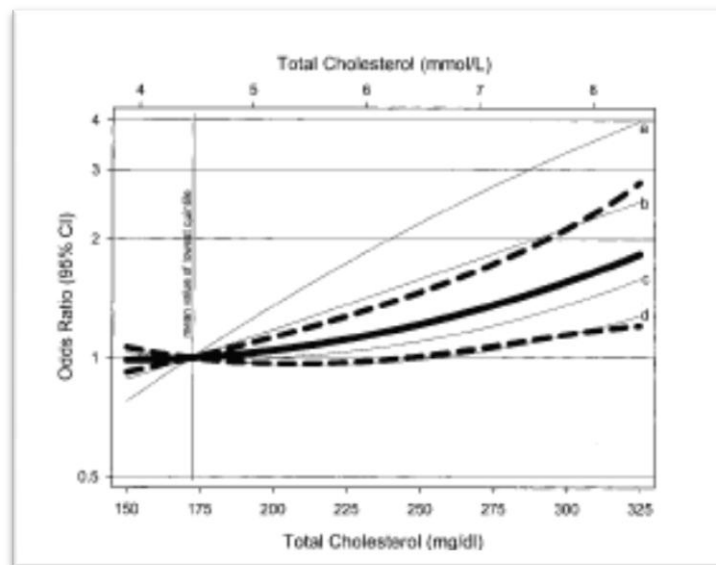
A história prévia de AVC foi comum a todos os subtipos de AVC, com maior prevalência no AVC cardioembólico e aterotrombótico, mas sem qualquer associação significativa a um subtipo. Existem poucos estudos que relatem a associação entre antecedentes de AVC e os subtipos de AVC isquémico. The German Stroke Data Bank (11) detectou alguma relação com os subtipos lacunar e cardioembólico, sugerindo que os resultados eram compatíveis com a hipótese da embolia cardíaca causar oclusão permanente do vaso.

À semelhança da história de AVC prévio, também não encontramos qualquer associação significativa entre a claudicação intermitente e um subtipo de AVC. O número reduzido de doentes com doença arterial periférica (DAP) diagnosticada

(apenas 4,8%) pode ter influenciado os nossos resultados. Este dado alerta para a possibilidade de muitos casos de DAP estarem subdiagnosticados. Está provado que o doente com DAP tem maior propensão para desenvolver doença cardíaca e cerebrovascular concomitante, apresentando um elevado risco de AVC isquémico (29).

### ***DISCUSSÃO DAS VARIÁVEIS PRINCIPAIS***

O papel da hipercolesterolemia como factor de risco do AVC isquémico ainda não está bem definido. Diversos estudos apontam para uma associação positiva entre os níveis elevados de colesterol sérico e a ocorrência de AVC isquémico (30, 31, 32, 33); contudo, nem todos os estudos reportam essa associação (34, 35, 36, 37). No presente estudo, numa primeira análise, podemos considerar que a hipercolesterolemia não é considerado um factor de risco, uma vez que os valores de colesterol (Total-C, LDL-C, HDL-C e triglicéridos) encontrados, estão dentro dos limites de normalidade. Mas, após a análise segundo o subtipo etiológico de AVC, verificou-se haver associação estatisticamente significativa entre os valores elevados de Total-C, LDL-C e triglicéridos; e o AVC aterotrombótico e lacunar. Embora sem significância estatística, existe uma tendência para os valores baixos de HDL-C estarem associados ao AVC isquémico.



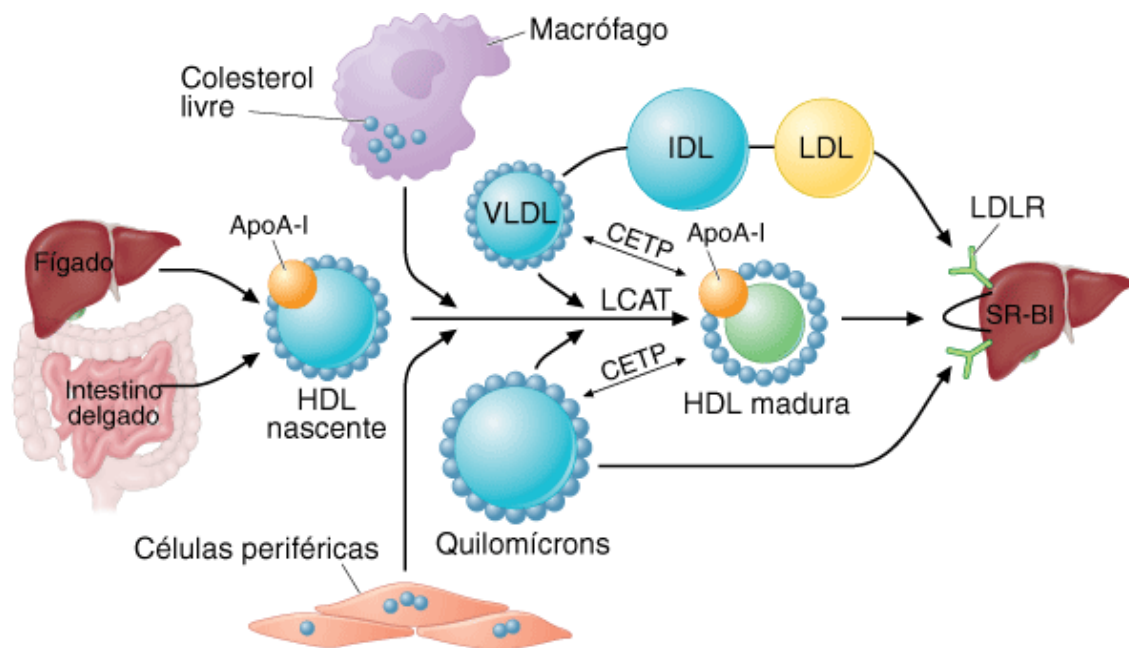
**Figura 2:** Gráfico adaptado do estudo de Tirschwell et al. Representação da relação dos valores de Total-C e AVC isquêmico<sup>16</sup>

À semelhança do nosso estudo, Inamura et al (7) concluiu recentemente que o nível elevado de LDL-C é um factor de risco significativo para o desenvolvimento de AVC aterotrombótico. Outros estudos demonstram que o AVC aterotrombótico está relacionado não só com valores elevados de LDL-C, mas também com níveis elevados de Total-C (38, 39, 30, 40) .

Alguns estudos relativos à doença aterosclerótica dos grandes vasos demonstram a associação presente entre o aumento do Total-C e do LDL-C com o espessamento da íntima da artéria carótida, assim como o efeito protector que o HDL-C assume no

<sup>16</sup> A relação contínua do Total-C e o RR de AVC isquêmico está representado pela linha contínua a negrito, indicado com IC a 95% pelas linhas tracejadas a negrito. O valor médio do quintil inferior (172 mg/dL) foi usado como valor de referência. As linhas contínuas mais finas representam a associação do Total-C com os subtipos de AVC isquêmico, sendo que a linha (a) representa a associação com o subtipo aterotrombótico, a linha (b) com o subtipo lacunar, a linha (c) com outras causas de AVC e a linha (d) com o subtipo cardioembólico. Os dados foram ajustados por idade, sexo, raça, HTA, índice ano, tempo de medição do níveis de colesterol, PAs e PAD, doença coronariana, FA, diabetes, tabaco e uso de estatinas

mesmo processo (41, 42, 43). A relação inversa existente entre HDL-C e AVC isquêmico é explicado essencialmente pelo mecanismo de transporte reverso de colesterol (**figura 3**). Este processo desempenhado pelo HDL-C, extrai colesterol da placa de ateroma e transporta-o para o fígado. Por outro lado, a apolipoproteína B presente no LDL-C está mais sujeita à oxidação, causando disfunção endotelial e favorecendo o processo inflamatório e proliferativo (3, 44, 45, 46). Diferentes estudos descrevem o papel pró-inflamatório da fosfolipase A2 associada às lipoproteínas (que é transportada pelo LDL-C), e a sua utilidade clínica como marcador de risco cardiovascular complementar do LDL-C na identificação de populações de risco vascular superior (47).



Fonte: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison Medicina Interna*, 17ª edição: <http://accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.

**Figura 3:** Metabolismo do HDL-C e transporte reverso do colesterol

A associação de hipercolesterolemia com enfarte lacunar permanece controversa. No estudo caso-controlo “GENIC study” (30), a hipercolesterolemia foi mais frequente nos doentes com enfarte lacunar do que nos doentes controlo (32,1% vs 6,3%). Alguns estudos não conseguiram demonstrar essa associação (48, 37), enquanto outros demonstraram relação com os valores baixos de HDL-C mas não com Total-C (49). Tirschwell et al (10) verificou que os valores elevados de Total-C estão presentes não só no AVC isquémico aterosclerótico, mas também no enfarte lacunar. E alguns investigadores demonstraram que o perfil lipídico do enfarte lacunar era semelhante ao do AVC aterotrombótico (30, 50, 49). Esta relação é também encontrada no presente estudo, sugerindo a hipótese de haver alguma semelhança no mecanismo fisiopatológico de ambos.

Fisher (24, 51, 21) sugeriu dois mecanismos responsáveis, reconhecendo a importância que a aterosclerose assume neste subtipo de AVC isquémico. Os seus estudos demonstraram que a maioria dos doentes com enfarte lacunar sintomático apresentava aterosclerose das artérias perfurantes mais largas (diâmetro de 200 a 800  $\mu\text{m}$ ). Por sua vez, a maioria dos enfartes lacunares assintomáticos foram associados à lipohialinose, demonstrando que os doentes com HTA crónica apresentavam espessamento lipohialinótico (fibrótico) das artérias perfurantes mais finas (diâmetro 40 a 200  $\mu\text{m}$ ); esta alteração, juntamente com eventual activação da cascata de coagulação, favorece o desenvolvimento de trombos. Mais recentemente, Pullicino (52) também reconheceu a doença vascular microateromatosa como a principal responsável pelo enfarte lacunar sintomático.

Um estudo desenvolvido em Torino (50) com objectivo de comparar o perfil lipídico entre AVC aterotrombótico e enfarte lacunar, concluiu que o único parâmetro

lipídico diferente é o valor da proteína Lp(a). O valor encontrado é duas vezes superior nos doentes com AVC aterotrombótico em relação ao enfarte lacunar.

O mecanismo através do qual a Lp(a) intervém no processo aterotrombótico ainda não é bem conhecido. No entanto a existência de interacção entre este e o sistema de coagulação é a hipótese mais aceite. Sendo a Lp(a) estruturalmente semelhante ao plasminogénio, pode competir com os seus locais de ligação, diminuindo a produção de plasmina e inibindo a fibrinólise (44).

Mas não podemos fazer uma análise isolada da hipercolesterolemia. É bastante comum a presença de outros factores de risco que intervêm na formação da placa de ateroma, interferirem com os valores de colesterol.

Alguns estudos demonstraram que a HTA para além de ser um factor de risco cardiovascular independente, a presença de valores elevados de pressão arterial diastólica aumenta o risco de desenvolver aterosclerose (53). Ainda não são muito bem conhecidos os mecanismos que expliquem essa interacção, mas existem estudos que apontam para um aumento do stress oxidativo da parede arterial. Alexander (54) sugeriu que o aumento do stress oxidativo causado pela HTA e aterosclerose, activa genes responsáveis pela resposta inflamatória; este mecanismo na presença de hipercolesterolemia, favorece o desenvolvimento da placa de ateroma,.

Quanto à DM, está descrito que a resistência à insulina associado à hiperinsulinemia agrava a HTA, diminui os valores de HDL-C e aumenta os níveis de triglicéridos (55). Outros estudos demonstraram que a insulina intervém na formação da placa aterosclerótica através de vários mecanismos: estimulando a proliferação da células musculares lisas arteriais, interferindo na síntese de colesterol e favorecendo a fixação do LDL-C aos macrófagos e células musculares lisas arteriais (56, 57, 58).

Relativamente aos comportamentos de risco, está descrito que o stress oxidativo causado pelo tabaco diminui a presença de antioxidantes naturais ( tocoferóis) nas camadas superficiais das lipoproteínas, diminuindo a resistência à oxidação das mesmas. Por outro lado acelera a aterogénese, através da diminuição do HDL-C e aumento da trombogénese das plaquetas (3). Quanto ao consumo de álcool, alguns estudos demonstram que o consumo leve a moderado de álcool ( 20 a 30 g de etanol, que corresponde a 2-3 dL de vinho por dia) é um factor protector de doenças cardiovasculares (59). Pensa-se que a protecção é adquirida através do aumento do HDL-C, redução da inflamação e pelo efeito anticoagulante conseguido pela inibição da agregação plaquetária e aumento da actividade fibrinolítica (59). Outros estudos demonstraram que o consumo regular de vinho pode estar associado ao aumento da síntese de lipoproteínas, à diminuição da degradação do HDL-C e aumento da metabolização hepática do LDL-C (60). Foram realizados alguns estudos radiológicos com objectivo de comprovar a associação entre consumo de álcool e a estenose da artéria carótida que não conseguiram demonstrar o pretendido (61) .

Tal como se esperava, verificou-se que apenas um número reduzido de doentes (20,8%) se encontrava previamente medicado com estatinas. Para além disso, o uso de estatinas foi significativamente mais elevado no subtipo cardioembólico. Este facto pode ser explicado pela presença concomitante de doença cardíaca, o que pressupõe um controlo médico mais rigoroso dos factores de risco cardiovasculares. Alguns estudos revelaram que a utilização de estatinas é muito baixa em doentes com AVC sem doença aterotrombótica concomitante (12). Isto poderá reflectir o facto de apesar de ter sido demonstrado uma redução de 20% no risco relativo de AVC para vários grupos de risco vascular (62), até recentemente não existem dados que demonstrem o efeito preventivo

das estatinas no AVC. A descoberta da diminuição de incidência de AVC encontrada nos dois principais ensaios de estatinas em pacientes com EAM, despertou bastante interesse na expectativa de prevenção do AVC (63, 64). A redução de incidência global de AVC foi recentemente demonstrada no ensaio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (65), verificando-se que a redução de recorrência é particularmente evidente para o subtipo aterotrombótico.

Amarenco et al (62) através de uma meta-análise que envolveu mais de 90,000 doentes seleccionados aleatoriamente, demonstrou a eficácia das estatinas na redução da incidência de AVC sem aumento significativo do risco de hemorragia cerebral. Neste estudo foi demonstrado que as estatinas diminuem a incidência de AVC nos doentes com hipercolesterolemia, normocolesterolemia, DM, idade avançada, HTA e EAM. Estas evidências sugerem que o tratamento hipolipemiante é eficaz na prevenção de AVC, não só nos doentes com hipercolesterolemia mas também nos que apresentam valores normais de colesterol sérico.

Analisando alguns estudos (66, 67) realizados com monitorização angiográfica das terapêuticas hipolipemiantes, verificamos que apesar de haver diminuição de eventos coronários, a diminuição dos lípidos não causa uma diminuição significativa das estenoses ateroscleróticas já estabelecidas. Concluindo que o benefício deste tratamento resulta provavelmente da estabilização da placa de ateroma. É assim importante apostarmos na Medicina Preventiva, pois mais eficaz do que estabilizar um processo é impedir que ele ocorra. E para isso, além da intervenção medicamentosa precoce, é essencial actuarmos nos estilos de vida das pessoas, promover hábitos de vida saudáveis, estimular o exercício físico, alimentação saudável, cessação de consumo de álcool e tabaco.

A hipertrigliceridemia é hoje considerada como um factor de risco independente para AVC isquémico e AIT (68). Alguns estudos (42, 69) revelaram uma forte associação com a aterosclerose arterial extracraniana. Lindgren et al (49) concluiu que os níveis elevados de triglicéridos estavam relacionados com enfarte lacunar e AVC cardioembólico. No estudo de Framingham and British Heart Study (70) não foi encontrada nenhuma associação e o estudo Finnmark (71) apenas encontrou uma fraca associação no género feminino. Já o nosso estudo, à semelhança da distribuição dos níveis de LDL-C e Total-C, demonstrou que a hipertrigliceridemia está significativamente associada ao enfarte lacunar e AVC aterotrombótico. Estas evidências suportam a hipótese da hipertrigliceridemia desempenhar um papel importante não só na doença dos grandes vasos mas também na doença dos pequenos vasos.

O mecanismo através do qual os triglicéridos intervêm na formação da placa de ateroma ainda permanece desconhecido. Uma vez que não é dos principais componentes da placa de ateroma, alguns estudos apontam para uma intervenção indirecta na sua fisiopatologia (72). Há evidências de que doentes com EAM apresentam alterações na metabolização das VLDL e quilomicrons ricos em triglicéridos (73). Alguns estudos têm demonstrado que a permanência prolongada dos quilomicrons remanescentes e VLDL (ou seus fragmentos) na circulação favorece a sua migração para o interior da parede arterial e conseqüente fagocitose pelos macrófagos, formando células espumosas (74, 75). Recentes investigações em ratinhos transgênicos demonstraram um grande potencial aterogénico de VLDL e quilomicrons remanescentes, mesmo no consumo de dietas normais (76). Pensa-se também que a hipertrigliceridemia é um possível marcador de outras alterações aterogénicas e pró-trombóticas. Os níveis elevados de

triglicéridos têm sido associados a alterações dos sistemas de coagulação e fibrinolíticos, reforçando ainda mais a sua associação com o AVC isquémico (77, 78).

### ***NOVAS PERSPECTIVAS:***

Para finalizar a discussão é importante abordar outros factores de risco ainda em estudo. A fosfolipase A2, a PCR, o fibrinogénio, são alguns dos biomarcadores que perspectivam modificar a história natural do AVC isquémico. A avaliação sistemática destes marcadores irá possibilitar a identificação da população de maior risco cardiovascular, permitindo um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais eficaz do AVC isquémico.

Não menos importante são as novas perspectivas no tratamento hipolimiante. Para além da HMG-CoA redutase (estatina), uma nova classe de medicamentos para reduzir os níveis de colesterol está em investigação: o inibidor de NPC1L1 ezetimiba. Este fármaco reduz a absorção do colesterol no intestino delgado proximal, coadjuvando as estatinas na redução dos níveis de LDL-C; contudo a sua eficácia ainda não foi comprovada. Ainda sobre terapêuticas hipolimiantes, estudos recentes estão mais direccionados em aumentar os níveis de HDL-C. A associação do ácido nicotínico com as estatinas demonstrou aumentar significativamente os níveis de HDL-C, evidenciando alguma eficácia na redução do risco cardiovascular; contudo os efeitos secundários continuam a ser um obstáculo para a aceitação do doente. Outros estudos estão a ser desenvolvidos, na perspectiva de encontrar um fármaco eficaz na redução do risco cardiovascular e com boa tolerância para o doente.

## *CONCLUSÃO*

O presente estudo conclui que o AVC isquémico é uma doença com múltiplas etiologias, existindo diferenças no perfil de factores de risco entre os vários subtipos de AVC isquémico.

Os níveis elevados de colesterol e triglicéridos estão francamente associados aos subtipos aterotrombótico e lacunar. Sugerindo que a hipercolesterolemia/ hipertrigliceridemia são factores de risco importantes para estes subtipos.

Os nossos resultados apoiam as hipóteses do consumo de álcool e tabaco estar mais associado ao subtipo aterotrombótico, e da DM estar relacionada com o enfarte lacunar. Pensa-se que estes factores de risco para além de actuarem directamente na formação da placa de ateroma, também interferem no perfil lipídico dos doentes.

Também foi detectado ao longo do estudo a existência de algumas lacunas na prevenção primária do AVC isquémico. Apenas um número restrito de doentes fazia tratamento com estatinas, e pensa-se que era efectuado mais por prevenção secundária de patologia cardíaca do que para prevenção primária do AVC.

Outro achado interessante do nosso trabalho e que merece alguma atenção é o número reduzido de doentes diagnosticados com DAP. É uma doença com queixas pouco específicas e que muitas vezes não é detectada. Mas tal não deve acontecer, pois está provado que a presença concomitante de DAP com o AVC isquémico é bastante frequente.

Apesar do ser um estudo retrospectivo, os nossos resultados podem abrir caminhos para futuros estudos prospectivos. Existem poucas investigações acerca da importância do perfil lipídico nos vários subtipos de AVC isquémico. É importante conhecermos a fundo os factores de risco do AVC e a sua distribuição pelos subtipos etiológicos, para assim podemos actuar eficazmente.

### ***IMPLICAÇÕES PRÁTICAS***

Este estudo levanta algumas questões pertinentes que exigem alguma reflexão, nomeadamente a nível da comunidade, do hospital, dos cuidados de saúde primários e da investigação.

Sendo o AVC uma das principais doenças do novo século, e a prevenção a única arma eficaz que temos para a combater, é fundamental intervir na comunidade. É importante consciencializar as pessoas de que a aterosclerose à semelhança de DM são doenças que matam silenciosamente; que apesar de permanecerem assintomáticas por períodos longos, têm repercussões graves a longo prazo, que podem ser permanentes. A prevenção deve ser iniciada precocemente, talvez na adolescência, promovendo uma alimentação equilibrada e informando os adolescentes do malefício do álcool, do tabaco, da inactividade física e outros factores de risco ou atitudes, em relação às doenças cardiovasculares. Os fumadores devem ser incentivados a deixar de fumar. Está provado que os benefícios começam a verificar-se ao fim de um ano de cessação tabágica com redução do número de AVCs (Stroke 1997;96:1089-1096), e que ao fim de 5 anos o risco é idêntico ao dos não fumadores. A realização de palestras, de

campanhas de sensibilização, de rastreio dos factores de risco e de programas culturais e desportivos, são algumas estratégias preventivas que podem ser eficazes na prevenção do AVC.

A nível hospitalar e dos cuidados de saúde primários verificamos algumas falhas na prevenção primária do AVC, nomeadamente no tratamento preventivo com estatinas e possivelmente na detecção de algumas doenças que podem indicar precocemente a presença concomitante de doença vascular cerebral. O papel do médico é fundamental na prevenção de AVC. O médico tem que criar estratégias para poder actuar em várias frentes. Por um lado tem que conversar com o doente, explicar a doença, possíveis consequências e estimular estilos de vida saudáveis. Por outro lado deve estar sensibilizado para a detecção precoce de algumas doenças e factores de risco cardiovasculares. E por último, quando necessário, deve iniciar medidas terapêuticas para um controlo mais rigoroso dos factores de risco. Direccionando para o tema do nosso estudo, e uma vez demonstrado a relação do perfil lipídico com o AVC isquémico, é essencial que na prática médica corrente as metas propostas pelas guidelines da ATP III sejam cumpridas (anexo 2).

No âmbito da investigação, detectamos alguma escassez de estudos relativos ao papel da hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia nos subtipos de AVC isquémico. É fundamental a realização de mais estudos prospectivos, na perspectiva de sensibilizar a população e principalmente os médicos de que os níveis de colesterol e triglicéridos elevados são um factor de risco importante da DCA, mas também do AVC. Seria também interessante desenvolver uma investigação mais profunda acerca do mecanismo

responsável pela influência de alguns factores de risco sobre o perfil lipídico dos doentes com AVC isquémico.

### ***LIMITAÇÕES***

A principal limitação deste trabalho é o facto de ser um estudo retrospectivo de base hospitalar sem grupo controlo. Este tipo de estudo permite perdas de informação, impossibilita a obtenção de exames complementares necessários ao diagnóstico que não foram realizados e facilita a desvalorização de algum factor de risco ou situação clínica. Todos estes factores anteriormente referidos podem interferir na classificação dos subtipos de AVC isquémico, segundo os critérios de TOAST.

Outra limitação encontrada foi a impossibilidade de consulta dos níveis de colesterolémia anteriores ao internamento, impedindo uma avaliação evolutiva do perfil lipídico (curva dos níveis do colesterol ao longo dos anos), que pode ser determinante para uma avaliação mais correcta do perfil lipídico e sua relação com aterosclerose.

A duração do estudo (apenas 1 ano) e conseqüente número limitado de doentes estudados podem ser apontados como limitações.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International Trends in Mortality From Stroke. *Stroke* 2000 Jul;31(7):1588-601.
2. Sousa MC-B, Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na cova da Beira – importância dos dados regionais para o planeamento de saúde. Tese de Doutoramento em Medicina. Universidade da Beira Interior;2007:47-96.
3. Libby P. Pathofisiology, prevention and treatment of atherosclerosis. em:Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, et al, editors.Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill, Health Professions Division;2008:1501-1509.
4. Kagan A, Rhoads GG, Zeegen PD, Nichaman MZ. Coronary heart disease among men of Japanese ancestry in Hawaii. The Honolulu Heart study. *Isr J Med Sci* 1971 Dec;7(12):1573-7.
5. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989 Apr 6;320(14):904-10.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR; Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
7. Inamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL Cholesterol and the Development of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease in a General Japanese Population. The Hisayama Study. *Stroke* 2009;40:382-388.
8. Pinto A, Tuttolomondo A, Raimondo Di D, Fernandez P, Licata G. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol* 2006 Sep;25(3):261-7.
9. Monteiro I, Almeida M D. Gordura alimentar e risco de acidente vascular cerebral isquémico no norte de Portugal. *Acta Med Port* 2007 Jul-Aug;20(4):307-18.

10. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology* 2004;63:1868-1875.
11. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001 Nov;32(11):2559-66.
12. Röther J, Alberts MJ, Touzé E, Mas JL, Hill MD, Michel P, et al. Risk Factor Profile and Management of Cerebrovascular Patients in the REACH Registry. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(4):366-74.
13. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978 Aug;28(8):754-62.
14. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988 Sep;19(9):1083-92.
15. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001 May 9;285(18):2370-5.
16. RG Hart .Atrial Fibrillation and Stroke Prevention. *N Engl J Med* 2003; 349:1015-1016.
17. Loh E, Sutton SJ, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251-257.
18. Harold P, Adams JR MD. Secondary Prevention of Atherothrombotic Events After Ischemic Stroke. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:43-51.
19. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after MI. *N Engl J Med* 1990; 323:147-152
20. Wolf PA. Epidemiology of stroke. em: Mohn JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PA, editors. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia (P): Churchill Livingstone; 2004. p.13-33.

21. Fischer CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965 Aug;15:774-84.
22. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 1990 Mar;21(3):375-81.
23. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999 Dec;30(12):2513-6.
24. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968 Dec 18;12(1):1-15.
25. Chamorro A, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Kase CS, Tatemichi TK, et al. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in the Stroke Data Bank. *Stroke* 1991 Feb;22(2):175-81.
26. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994 May;25(5):951-7.
27. Ingall TJ, Homer D, Baker HL Jr, Kottke BA, O'Fallon WM, Whisnant JP. Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis: duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* 1991 Jul;48(7):687-91.
28. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003 Feb 5;289(5):579-88.
29. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) [Online]. [Citação: 5 de Maio de 2009]. Available from: URL:<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/47/6/e1>.
30. Amarenco P, Elbaz A. Hypercholesterolemia as a risk factor for brain infarction : case control study from GENIC. *Cerebrovas. Dis* 1998; 8 : 2.

- 
31. Benfante R, Yano K, Hwang L, Curb Jd, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men. Implications of shared risk. *Stroke*, 1994;25:814-820.
  32. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989 Apr 6;320(14):904-10.
  33. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, Goldbourt U. Low-and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease : the bezafibrate infarction prevention registry. *Arch Intern Med* 2002 May 13;162(9):993-9.
  34. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke:13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective Studies Colaboration. *Lancet* 1995 Dec 23-30;346(8991-8992):1647-53.
  35. Patel A, Woodward M, Campbell DJ, Sullivan DR, Colman S, Chalmers J, et al. Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26(18):1910-1915.
  36. Noma A, Matsushita S, Komori T, Abe K, Okabe H, Kuramoto K, et al. High and low density lipoprotein cholesterol in myocardial and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1979 Mar;32(3):327-31.
  37. Iso H, Sato S, Umemura U, Kudo M, Koike K, Kitamura A, et al. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke* 2002 Aug;33(8):2086-93.
  38. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997 Aug 21;337(8):516-22.
  39. Fabris F, Zanochi M, Bo M, Fonte G, Poli L, Bergoglio I. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke* 1994 Jun;25(6):1133-40.
  40. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger A J, Kase CS, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994;44:1046-1050.

- 
41. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly ? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996 Feb;27(2):224-31.
  42. Palomaki H, Kaste M, Raininko R, Salonen O, Juvela S, Sarna S. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:970-975.
  43. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly : the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001 Jun 6;285(21):2729-35.
  44. Greenspan, S Francis, Gardner, D G. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6th. s.l. : McGraw-Hill; 2001.
  45. Zalewski A, Macphee C. Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis: Biology Epidemiology, and Possible Therapeutic Target. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25:923-931.
  46. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience* 2009 Feb 6;158(3):1049-61.
  47. Álvarez Pérez FJ, Verde I. Fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas y patología vascular cerebral: revisión. *Rev Neurol* (in press).
  48. Kazui S, Levi CR, Jones EF, Quang L, Calafiore P, Donnan GA. Risk factors for lacunar stroke: a case-control transesophageal echocardiographic study. *Neurology* 2000;54:1385-1387.
  49. Lindgren A, Nilsson-Ehle P, Norrving B, Johansson BB. Plasma lipids and lipoproteins in subtypes of stroke. *Acta Neurol Scand* 1992 Dec;86(6):572-8.
  50. Cerrato P, Imperiale D, Fornengo P, Bruno G, Cassader M, Maffei P. Higher lipoprotein (a) levels in atherothrombotic than lacunar ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 2002 Feb 26;58(4):653-5.
  51. Fisher CM. Bilateral occlusion of basilar artery branches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977 December; 40(12): 1182–1189.

52. Pullicino P M.Pathogenesis of lacunar infarcts and small deep infarcts. *Adv Neurol.* 1993;62:125-40.
53. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986 Oct;112(4):825-36.
54. Alexander RW.Hypertension and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Hypertension.* 1995;25:155-161.
55. Laws A, Reaven GM.Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations.*J Intern Med* 1992;231:25-30.
56. Pfeifle B, Ditschuneit H. Two separate receptors for insulin and insulinlike growth factors on arterial smooth muscle cells. *Exp Clin Endocrinol* 1983 May;81(3):280-6.
57. Stout RW.The effect of insulin and glucose on sterol synthesis in cultured rat arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1977 Jul;27(3):271-8.
58. Oppenheimer MJ, Sundquist K, Bierman EL. Downregulation of high-density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-I. *Diabetes* 1989 Jan;38(1):117-22.
59. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a First Stroke - A review of Guidelines and Multidisciplinary Statement from the National Stroke Association.*JAMA* 1999 Mar 24-31;281(12):1112-20.
60. MJ Savolainen, YA Kesaniemi.Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 243-250.
61. Demirovic J, Nabulsi A, Folsom AR, Carpenter MA, Szklo M, Barnes RW, et al.Alcohol consumption and ultrasonographically assessed carotid artery wall thickness and distensibility. The atherosclerosis risk in communities (aric) study investigators. *Circulation* 1993;88:2787-2793.

- 
62. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke* 2004 Dec;35(12):2902-9.
63. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomised trial. *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
64. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
65. Sabina Ms, Murphy A, Gibson MD. 2006, American College of Cardiology..Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). American College of Cardiology 2006.
66. Effect of simvastatin on coronary atheroma : the multicentre anti-atheroma study (MAAS). *Lancet* 1994 Sep 3;344(8923):633-8.
67. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994 Mar;89(3):959-68.
68. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood Lipids and First-Ever Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: High Triglycerides Constitute an Independent Risk Factor. *Circulation* 2001 Dec 11;104(24):2892-7.
69. Sharret AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence : the Risk in Communities Study. *American Journal of Epidemiology* 1999; 149(9):843-852.
70. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981 Aug;141(9):1128-31.

71. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women: a 14-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;94:2877-2882.
72. Packard CJ. Understanding coronary heart disease as a consequence of defective regulation of apolipoprotein B metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1999 Jun;10(3):237-44.
73. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary heart disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992 Nov;12(11):1336-45.
74. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedle-Hardman J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-1774.
75. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention and clues for atheroma regression. *Arterioscler Thromb* 2005 Aug;25(8):1536-40.
76. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 199;272:685-8.
77. Byberg L, Siegbah A, Berglund L, Mckeigue P, Reneland R, Lithell H. Plasminogen activator inhibitor-1 activity is independently related to both insulin sensitivity and serum triglycerides in 70-year-old men. *Arterioscler Thromb* 1998;18:258-264.
78. Hamsten A. Hypertriglyceridemia, triglyceride-rich lipoproteins and coronary heart disease. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990;4: 895-922.

## *ANEXOS*

### **Anexo 1: Critérios de TOAST**

Os critérios de diagnóstico TOAST incluem 5 categorias.

A sua classificação é baseada nas manifestações clínicas e nos dados obtidos através dos exames complementares de diagnóstico. Pertence ao protocolo realizar os exames imagiológicos do cérebro (TC/RM) e do coração (ecocardiografia), o triplex das artérias extracranianas, a arteriografia e as análises de avaliação do estado protrombótico.

Quanto às categorias podem ser classificadas em:

- Provável - quando os dados clínicos, radiológicos e dos exames adicionais são concordantes com um subtipo e houve exclusão dos outros
- Possível - quando os dados clínicos e radiológicos são sugestivos de um subtipo, mas sem realização de mais exames.

Os subtipos definidos pelos critérios de TOAST são:

- Aterosclerose de grandes artérias
- Lacunar: oclusão de artérias de pequeno diâmetro
- Cardioembólico.
- Outras etiologias determinadas.
- Etiologia indeterminada

## ATEROSCLEROSE DE GRANDES ARTÉRIAS

Evidência clínica e imagiológica de oclusão ou estenose >50% duma artéria cerebral principal ou dum ramo cortical, presumivelmente de causa aterosclerótica

Clínica: afectação cortical (afasia, negligência, afectação motora circunscrita), disfunção do tronco cerebral ou do cerebelo

Apoio clínico: história de claudicação intermitente, de AITs no mesmo território vascular, de sopro carotídeo ou diminuição de pulsos

Apoio imagiológico: Imagem na TC/RM de enfarte > 1,5 cm, localizado no córtex ou cerebelo

Evidência de estenose >50% ou oclusão extra/intracraniana em imagem triplex ou em arteriografia

Exclusão de fontes cardíacas de embolismo

**Tabela 4:** Caracterização do AVC de Aterosclerose das grandes artérias, segundo os critérios de TOAST

**LACUNAR: OCLUSÃO DE ARTÉRIAS DE PEQUENO DIÂMETRO**

O doente apresenta um síndrome lacunar tradicional sem evidência de disfunção cortical

Apoio clínico: história de diabetes mellitus ou de hipertensão arterial

Apoio imagiológico: A TC/RM é normal ou apresenta uma lesão de diâmetro inferior a 1,5 cm, com localização subcortical hemisférica ou no tronco

Deve-se excluir a existência duma fonte cardíaca de êmbolos e de estenose >50% num vaso proximal à oclusão

**Tabela 5:** Caracterização do AVC lacunar, segundo os critérios de TOAST

**CARDIOEMBÓLICO**

As manifestações clínicas e de imagem são similares ao subtipo de AVC associado a aterosclerose de grandes artérias

Apoio clínico: evidência de AIT ou AVC prévios em territórios diferentes; ou de embolismo sistémico

Deve-se excluir a aterosclerose em grandes artérias

Deve-se identificar pelo menos uma fonte cardíaca de alto risco (AVC cardioembólico provável) ou de risco moderado (AVC cardioembólico possível) de embolismo

**Tabela 6:** Caracterização do AVC cardioembólico, segundo os critérios de TOAST

<b>FONTES DE CARDIOEMBOLISMO DE ALTO E MODERADO RISCO</b>	
<b>Fontes de alto risco</b>	<b>Fontes de risco moderado</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prótese valvular mecânica</li> <li>- Estenose mitral com fibrilhação auricular</li> <li>- Fibrilhação auricular não isolada</li> <li>- Trombo na aurícula/apêndice esquerdo</li> <li>- Doença do seio</li> <li>- Enfarte agudo do miocárdio recente (&lt; 4 semanas)</li> <li>- Trombo no ventrículo esquerdo</li> <li>- Miocardiopatia dilatada</li> <li>- Segmento acinético no Ventrículo esquerdo</li> <li>- Mixoma auricular</li> <li>- Endocardite infecciosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolapso da válvula mitral</li> <li>- Calcificação do anel mitral</li> <li>- Turbulência auricular esquerda (“smoke”)</li> <li>- Aneurisma do septo auricular</li> <li>- Foramen oval patente</li> <li>- Flutter auricular</li> <li>- Fibrilhação auricular isolada</li> <li>- Prótese valvular biológica</li> <li>- Endocardite trombótica não bacteriana</li> <li>- Insuficiência cardíaca congestiva</li> <li>- Segmento hipocinético no ventrículo esquerdo</li> <li>- Enfarte agudo do miocárdio &gt;4semanas e &lt; 6 meses</li> </ul>

**Tabela 7:** Classificação das fontes de cardioembolismo de alto e moderado risco, segundo os critérios de TOAST

### AVC DE OUTRAS CAUSAS

Esta categoria inclui doentes com causas raras de AVC: vasculopatias não ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidade e anormalidades hematológicas

Independentemente do tamanho e localização, os doentes devem apresentar imagem de AVC agudo na TC/RM

As causas raras devem ser confirmadas com arteriografia ou análises

Devem ser excluídas causas cardíacas de embolismo e aterosclerose das grandes artérias

**Tabela 8:** Caracterização do AVC de outras causas, segundo os critérios de TOAST

### AVC DE CAUSA INDETERMINADA

Este subtipo inclui doentes em que não foi possível determinar a causa devido:

- à falta de exames
- por resultados negativos dos exames
- pela coexistência de duas ou mais causas

**Tabela 9:** Caracterização do AVC de causa indeterminada, segundo os critérios de TOAST

## **Anexo 2: Valores de referência dos níveis de Total-C, HDL-C, LDL-C e triglicéridos, de acordo com as recomendações NCEP (ATP III)**

A ATP III são recomendações que escalam os níveis de colesterol (Total-C, HDL-C, LDL-C e triglicéridos) consoante o risco de doença coronária aguda. Os níveis elevados de LDL-C continuam a ser a primeira meta do tratamento hipolimiante nas novas recomendações da ATP III

No âmbito de prevenção primária, as actuais directrizes da ATP III recomendam a avaliação adequada do perfil lipídico em todos os adultos com idade superior a 20 anos, considerando que as análises devem incluir o lipidograma em jejum (Total-C, HDL-C, LDL-C e triglicéridos) e que devem ser repetidas em cada 5 anos. No caso das análises não serem realizadas em jejum, apenas os valores de Total-C e LDL-C devem ser considerados; se os níveis de Total-C  $\geq 200$  mg/dL e de HDL-C  $< 40$  mg/dL devemos analisar o perfil das lipoproteínas.

Na **Tabela 10** está representada a classificação dos valores de Total-C, LDL-C e HDL-C, segundo a ATP III.

Um dos objectivos propostos pela ATP III é a adequação da intensidade do tratamento ao risco cardiovascular. A primeira etapa é a identificação dos factores de risco do individuo (**Tabela 11**). Com base nos factores de risco descritos na tabela 11, a ATP III estratifica o risco em três categorias; para cada categoria são propostas metas de níveis de LDL-C a atingir e medidas terapêuticas aconselhadas. (**Tabela 12**).

COLESTEROL	CLASSIFICAÇÃO
<b>LDL – C</b>	
< 100mg/dL	Nível de colesterol ótimo
100 – 129 md/dL	Nível de colesterol bom
130 – 159 mg/dL	Nível de colesterol no limiar alto
160 – 189 mg/dL	Nível de colesterol muito alto
≥ 190 mg/dL	Nível de colesterol alto
<b>HDL-C</b>	
>60 mg/dL	Nível de colesterol baixo – factor de risco
< 40 mg/Dl	Nível de colesterol alto – efeito protector
<b>Total – C</b>	
<200mg/dL	Nível de colesterol desejável
200-239 mg/dL	Nível de colesterol no limite superior (borderline)
≥240 mg/Dl	Nível de colesterol elevado

**Tabela 10:** Classificação do Total-C, LDL-C e HDL-C, segundo a ATP III <sup>17</sup>

<sup>17</sup> Adaptado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486,2001.

PRINCIPAIS FACTORES DE RISCO QUE MODIFICAM AS METAS DO LDL-C <sup>18</sup>
Consumo de Tabaco
Hipertensão (PA $\geq$ 140/90 mmHg ou sob medicamento anti-hipertensivo)
HDL-C baixo <sup>19</sup> (< 40 mg/dL)
Diabetes Mellitus
História familiar de DCA prematura:
<ul style="list-style-type: none"><li>• DCA em familiar de primeiro grau do sexo masculino &lt; 55 anos de idade</li><li>• DCA em familiar de primeiro grau do sexo feminino &lt; 65 anos de idade</li></ul>
Idade:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Homens <math>\geq</math> 45 anos de idade</li><li>• Mulheres <math>\geq</math> 55 anos</li></ul>

**Tabela 11:** Principais factores de risco (exclusivos do LDL-C) que modificam as metas do LDL-C.

<sup>18</sup> Modificado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486,2001.

<sup>19</sup> HDL-C  $\geq$  60 mg/dL é considerado com factor de risco “negativo”; a sua presença remove um factor de risco da contagem total.

<b>Categoria do risco</b>	<b>Meta LDL-C</b>	<b>Nível de LDL-C em que deve iniciar mudança do estilo de vida</b>	<b>Nível de LDL-C em que deve ser considerado terapêutica medicamentosa</b>
DCA ou risco equivalente de DCA Risco de 10 anos > 20%	< 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 130 mg/dL 100 – 130 mg/dL : prescrição de fármaco opcional <sup>20</sup>
2 ou mais factores de risco Risco de 10 anos ≤ 20%	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	Risco de 10 anos 10-20%: ≥ 139 mg/dL Risco de 10 anos < 10%: ≥ 160 mg/dL
0 a 1 factor de risco	< 160 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/Dl Prescrição de fármaco opcional para reduzir níveis de LDL-C


**Tabela 12:** Metas e níveis de LDL-C recomendados para iniciar alteração nos estilos de vida e terapêutica medicamentosa nas diferentes categorias de risco<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> Alguns estudos recomendam o uso de fármacos para baixar LDL-C nesta categoria, se consideram a mudança de estilos de vida ineficaz para atingir níveis de LDL-C inferiores a 100 mg/dL. Outros preferem o uso de fármacos que modificam principalmente os triglicéridos e HDL-C, por exemplo: ácido nicotínico ou fibratos.

<sup>21</sup> Modificado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486,2001

## Anexo 3:

15 JAN. 2009  
V. de N. de C.

 Centro Hospitalar  
Cova da Beira, E.P.E.

ENVIADO A  
LUCAS  
PARQUE EAST  
27 JAN 2009

Parecer:	Despacho: <i>CA</i> <i>autorizado</i> <i>fb fb</i> 21.01.2009
<b>ASSUNTO:</b> Projecto de Investigação n.º 03/2009 - "Diferenças no perfil lipídico dos doentes com AVC isquémico, segundo o subtipo etiológico"	
<b>PARA:</b> Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	<b>N.º</b> 15/NI
<b>DE:</b> Núcleo de Investigação	<b>Data</b> 12/01/2009
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Ana Isabel Machado Esteves, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Diferenças no perfil lipídico dos doentes com AVC isquémico", segundo o subtipo etiológico a realizar nos Serviços de Pediatria e Medicina deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda em anexo, o parecer favorável n.º 12/2009 emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, <i>pevos</i></p> <p style="text-align: center;">P.º Núcleo de Investigação</p> <p style="text-align: center;"><i>Rosa Saraiva</i></p> <p style="text-align: center;">(D.ª Rosa Saraiva)</p>	

Pág. 1 / 1