

Angiopatia Amilóide Cerebral: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Inês de Amorim Pereira

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez

maio de 2020

Dedicatória

Aos meus pais, à minha irmã, aos meus avós e ao Daniel.

Pelo amor e apoio constante e incondicional. Obrigada por terem estado sempre ao meu lado ao longo deste percurso e por me mostrarem que vale sempre a pena lutar por aquilo que queremos.

Um obrigada especial à minha mãe por ser incansável, por me apoiar em todos os momentos e decisões, e por me mostrar que com trabalho e dedicação tudo se consegue.

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Agradecimentos

À Covilhã, à Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde por tão bem me terem acolhido e pelo contributo tanto na minha formação profissional como também no meu desenvolvimento pessoal.

Ao Professor Doutor Francisco Alvarez pela disponibilidade para me orientar ao longo deste percurso, pela acessibilidade para discutir ideias e esclarecer dúvidas e por me fazer perceber a importância da investigação em saúde e da atualização do conhecimento.

À minha família por ter estado sempre disponível para me ouvir e por me dar alento para continuar.

Aos meus amigos por tornarem a Covilhã na minha casa longe de casa, por estarem sempre lá nos bons e nos maus momentos e por partilharem comigo as melhores aventuras.

Ao Daniel por me encorajar a ser sempre a melhor versão de mim mesma. Agradeço-lhe também pelos seus conselhos tecnológicos que permitiram a realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) hemorrágico é causado, maioritariamente, por duas etiologias: a Hipertensão Arterial (HTA) e a Angiopatia Amilóide Cerebral (AAC). Os Critérios de Boston foram desenvolvidos para auxiliar o diagnóstico de AAC, dividindo-o consoante o grau de certeza. Este estudo propõe-se a determinar o perfil clínico de um conjunto de doentes que foram internados por AVC hemorrágico, e a comparar as diferenças de apresentação clínica e imagiológica entre os perfis, de forma a identificar os casos que foram diagnosticados à alta consoante a aplicação dos critérios de Boston.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu todos os doentes internados por AVC hemorrágico na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB) entre outubro de 2014 e outubro de 2019, tendo-se excluído os que apresentaram etiologias diferentes de angiopatia hipertensiva ou amilóide. Para os 121 doentes da amostra foram analisadas as características clínicas e imagiológicas relacionadas com o episódio de urgência, a evolução durante o internamento e *follow up*.

Resultados: Ocorreu uma predominância do género feminino no perfil de possível AAC (57,9%) e a idade média dos doentes foi de 78,13 anos. Dos fatores de risco, apenas se observaram diferenças significativas para o alcoolismo ($p=0,035$), mais frequente no perfil hipertensivo. O perfil de possível AAC, apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas, foi associado a valores mais baixos de NIHSS e menos incapacidade funcional. Dos sintomas analisados, apenas a paresia facial ($p=0,001$) e a dos membros ($p<0,001$) apresentaram diferenças significativas, sendo mais frequentes no perfil hipertensivo. O número de plaquetas foi mais elevado no perfil de possível AAC ($p=0,020$). O edema foi mais frequente (48,2%) no perfil hipertensivo ($p=0,005$). Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas para as complicações ($p=0,018$) e para o seu tipo ($p=0,039$), sendo mais frequentes no perfil hipertensivo (65,1%). Observou-se que 75,7% dos doentes do perfil de possível AAC não tinham um diagnóstico etiológico estabelecido à data de alta.

Conclusão: A angiopatia hipertensiva é mais comum que a angiopatia amilóide, no entanto, os doentes com perfil de possível AAC neste estudo corresponderam a 31,4% do total de doentes da amostra, não sendo negligenciável a importância do seu reconhecimento. As características clínicas e neuroimagiológicas analisadas enquadraram-se na literatura atual. Concluiu-se que existe uma alta percentagem de doentes com perfil de

possível AAC que teve alta sem diagnóstico etiológico, o que nos alerta para a necessidade de insistir na aplicação dos critérios diagnósticos e no conhecimento da doença pelos médicos que assistem os doentes com AVC.

Palavras-chave

AVC Hemorrágico; Angiopatía Amilóide Cerebral; Características clínicas e neuroimagiológicas.

Abstract

Introduction: Hemorrhagic stroke is mainly caused by two etiologies: Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA). The Boston Criteria were developed to aid the diagnosis of AAC, dividing it according to the degree of certainty. This study aims to determine the clinical profile of a group of patients who were hospitalized for hemorrhagic stroke, and to compare the differences in clinical and imaging presentation between the profiles, in order to identify the cases that would benefit from the application of the Boston criteria during the differential diagnosis.

Materials and Methods: A retrospective study that included all patients hospitalized for hemorrhagic stroke in the stroke unit of the Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB) between October 2014 and October 2019 was carried out, those with etiologies different from hypertensive or amyloid angiopathy were excluded. For the 121 patients in the sample, clinical and imaging characteristics related to the emergency episode, evolution during hospitalization and follow up were analyzed.

Results: There was a predominance of females in the profile of possible CAA (57.9%) and the average age was 78.13 years. Of the risk factors, only significant differences were observed for alcoholism ($p=0.035$), more frequent in the hypertensive profile. The profile of possible CAA, although there were no statistically significant differences, was associated with lower NIHSS values and less functional disability. Of the symptoms analyzed, only facial paresis ($p=0.001$) and the limbs' one ($p<0.001$) showed significant differences, being more frequent in the hypertensive profile. The number of platelets was highest in the profile of possible CAA ($p=0.020$). Edema was more frequent (48.2%) within the hypertensive profile ($p=0.005$). There were statistically significant differences for complications ($p=0.018$) and for their type ($p=0.039$), they were more frequent in the hypertensive profile (65.1%). It was noticed that 75.7% of patients with a possible AAC profile did not have an etiological diagnosis established for discharge data.

Conclusion: Hypertensive angiopathy is more common than amyloid angiopathy, however, patients with a profile of possible CAA in this study corresponded to 31.4% of the total patients in the sample, and the importance of its recognition is not negligible. The clinical and neuroimaging characteristics analyzed were within the current literature. It was concluded that there is a high percentage of patients with a profile of possible AAC who were discharged without etiological diagnosis, which alerts us to the need to insist on

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

the application of diagnostic criteria and the knowledge of the disease by doctors who assist stroke patients.

Keywords

Hemorrhagic stroke; Cerebral Amyloid Angiopathy; Clinical and neuroimaging characteristics.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introdução..... | 1 |
| 2. Materiais e Métodos | 3 |
| 2.1. Tipo de estudo..... | 3 |
| 2.2. Critérios de inclusão | 3 |
| 2.3. Critérios de exclusão..... | 3 |
| 2.4. Recolha de dados | 3 |
| 2.5. Análise estatística dos dados | 4 |
| 3. Resultados | 7 |
| 3.1. Características da amostra..... | 7 |
| 3.2. Clínica na admissão | 10 |
| 3.3. Investigação imagiológica na admissão por TC-CE | 12 |
| 3.4. Evolução no internamento e <i>follow up</i> | 14 |
| 4. Discussão | 17 |
| 5. Limitações e Potencialidades..... | 25 |
| 6. Conclusão | 27 |
| 7. Referências Bibliográficas | 29 |
| Anexos | 33 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: Distribuição da localização das hemorragias pelos grupos, expresso em percentagem (%)..... | 12 |
| Figura 2: Distribuição dos diferentes tipos de hemorragia pelos grupos, expresso em percentagem (%)..... | 13 |
| Figura 3: Caracterização da evolução do edema nos diferentes perfis, expresso em percentagem (%)..... | 14 |

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Distribuição por sexo de cada um dos grupos. | 7 |
| Tabela 2: Caracterização dos fatores de risco da amostra. | 8 |
| Tabela 3: Diferenças na prevalência dos fatores de risco entre os grupos. | 8 |
| Tabela 4: Distribuição dos tipos de medicação habitual em cada perfil. | 10 |
| Tabela 5: Caracterização da apresentação clínica na admissão hospitalar. | 10 |
| Tabela 6: Caracterização dos parâmetros da coagulação. | 11 |
| Tabela 7: Caracterização do edema nos diferentes grupos. | 14 |
| Tabela 8: Distribuição dos tipos de complicações pelos perfis. | 15 |

Lista de Acrónimos e Siglas

| | |
|---------|---|
| AAC | Angiopatia Amilóide Cerebral |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CHUCB | Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira |
| INR | <i>International Normalised Ratio</i> |
| HTA | Hipertensão Arterial |
| NIHSS | <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> |
| RMN | Ressonância Magnética |
| SAM | Sistema de Apoio ao Médico |
| SPSS | <i>Statistical Analysis for Social Sciences</i> |
| TC-CE | Tomografia Computarizada Crânio-Encefálica |
| TCE | Traumatismo Crânio Encefálico |
| UAVC | Unidade de AVC |
| Valor-p | Valor de prova |

1. Introdução

O AVC hemorrágico é definido como uma lesão neurológica aguda que ocorre como resultado de uma hemorragia intracerebral, tornando-se responsável por 15% do total de AVC's (1,2). Apesar desta entidade ser menos frequente do que os AVC's isquémicos, acarreta consigo uma maior mortalidade e morbidade (3). As hemorragias intracerebrais espontâneas podem advir de múltiplas etiologias, sendo as duas principais: a Hipertensão Arterial (HTA) e a Angiopatia Amilóide Cerebral (AAC). Na investigação etiológica devem ser sempre consideradas outras possíveis causas como aneurismas, malformações arteriovenosas, trombose do seio venoso, neoplasias e abuso de drogas como cocaína e anfetaminas (4).

Nas hemorragias intracerebrais hipertensivas considera-se que o fator desencadeante é o *stress* crónico provocado pela HTA. Este provoca hiperplasia e hialinização da íntima, e degeneração da média, o que alguns investigadores sugerem que predisponha à formação de microaneurismas de Charcot-Bouchard e consequente rutura (5).

A AAC é uma microangiopatia que se caracteriza pela deposição de amilóide β preferencialmente nas túnica íntima e média da microvasculatura cerebral (1), nomeadamente pequenas e médias artérias, arteríolas e capilares do córtex cerebral e das leptomeninges suprajacentes. Esta deposição condiciona a progressiva degeneração das túnica da microvasculatura e predispõe a eventos hemorrágicos intracerebrais (7).

Desde 1937, é reconhecida a associação da AAC com o envelhecimento. A sua relevância clínica tornou-se mais evidente quando Okazaki e os colegas, em 1979, reconheceram a associação com a demência e com as hemorragias lobares (2).

A AAC, por si só, é um dos principais contribuintes para o declínio cognitivo em indivíduos com idades superiores a 55 anos (7), no entanto, quando coexiste com a doença de Alzheimer este declínio torna-se ainda mais acentuado (8). A sua coexistência frequente justifica-se pelo facto de, apesar de serem entidades nosológicas distintas, partilharem vários processos fisiopatológicos.

Atualmente, reconhece-se que o diagnóstico de AAC deve ser considerado para um amplo espectro de manifestações clínicas neurológicas, uma vez que, as consequências patológicas da AAC podem-se manifestar sob a forma de hemorragias lobares

espontâneas, episódios focais transitórios ou como causa de um déficit cognitivo vascular (9).

O diagnóstico de AAC torna-se complexo porque a sua confirmação só é possível de forma definitiva no *post-mortem*. Com isto em consideração, em 1996 foram desenvolvidos os Critérios de Boston (Anexo 1), por Greenberg e os seus colaboradores, que nos permitem classificar a AAC consoante o grau de certeza do diagnóstico. Assim, surgiram 4 categorias: possível, provável, provável com patologia concordante e definitiva (10). Para o desenvolvimento destes critérios foram tidos em conta as características clínicas do doente, as características neuroimagiológicas e os achados patológicos.

Com base nas implicações clínicas desta patologia, a investigação etiológica durante o internamento por hemorragia intracerebral espontânea é importante por ter um papel prognóstico e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas. A AAC induz uma maior probabilidade de recorrência da hemorragia e a terapêutica antitrombótica deve ser evitada (11,12). Durante o processo diagnóstico, e tendo em conta que clinicamente não é possível distinguir os tipos de AVC nem a sua localização, realiza-se uma Tomografia Computarizada Crânio-Encefálica (TC-CE) a todos os doentes com essa suspeita. Se este exame não for esclarecedor da etiologia, dever-se-á realizar uma Ressonância Magnética (RMN) com vista a identificar marcadores neuroimagiológicos da patologia subjacente. No caso da AAC existem marcadores que são frequentemente identificados, como microhemorragias corticais lobares e siderose cortical superficial (7).

Tendo em conta que a AAC tem sido subdiagnosticada em todo o mundo (13), e que é a segunda principal causa de hemorragia intracerebral espontânea, os objetivos deste estudo são:

- Determinar o perfil clínico dos doentes que foram internados na Unidade de AVC do CHUCB, entre outubro de 2014 e outubro de 2019, com o diagnóstico de AVC hemorrágico;
- Comparar as diferenças de apresentação clínica e imagiológica entre os doentes com perfil hipertensivo e os doentes com perfil de possível AAC;
- Analisar a frequência de hemorragia intracerebral espontânea possivelmente secundária a AAC e identificar os casos que foram diagnosticados à alta consoante a aplicação dos critérios de Boston.

2. Materiais e Métodos

2.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo que englobou todos os doentes internados na UAVC do CHUCB desde outubro de 2014 a outubro de 2019 com diagnóstico de AVC hemorrágico. Este estudo foi iniciado após o parecer positivo da Comissão de ética para a Saúde e do Conselho de Administração do CHUCB, E.P.E. (Anexo 2). O projeto deste estudo foi aprovado, também, pela Diretora da Unidade de AVC do mesmo hospital.

2.2. Critérios de inclusão

Neste estudo foram incluídos todos os doentes com AVC hemorrágico.

2.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os doentes com hemorragia intracerebral espontânea de etiologia diferente de angiopatia hipertensiva ou amilóide.

2.4. Recolha de dados

Para a realização deste estudo procedeu-se à colheita de dados retrospectivamente através da consulta do processo clínico eletrónico de cada doente no programa de Sistema de Apoio ao Médico (SAM) e na plataforma Alert[®], entre o mês de dezembro de 2019 e março de 2020. Foi respeitado o anonimato de todos os pacientes dos quais foram recolhidos dados.

Foram recolhidos dados relacionados com o episódio de urgência como a clínica associada ao evento, os exames laboratoriais realizados e os exames imagiológicos. Recolheram-se ainda dados relacionados com as características epidemiológicas de cada doente e com a evolução dos mesmos na Unidade de AVC.

As variáveis recolhidas foram: idade aquando do último internamento; sexo; presença de fatores de risco (HTA, tabagismo, alcoolismo, distúrbios da coagulação, diabetes, dislipidemias, processos inflamatórios crónicos, doença coronária, traumatismo crânio-encefálico prévio); AVC prévio e a sua classificação em isquémico ou hemorrágico;

diagnóstico prévio de doença de Alzheimer; deterioração cognitiva prévia; medicação habitual: antiagregante, anticoagulante; investigação imagiológica por TC-CE: tipo de hemorragia, localização da hemorragia, atrofia cerebral, leucoencefalopatia isquémica crónica e edema; investigação imagiológica de *follow up* por TC-CE (novo foco hemorrágico, edema, hidrocefalia); investigação imagiológica por RMN (microhemorragias, siderose superficial, macrohemorragia prévia); clínica associada ao evento: alteração do estado de consciência, paresia facial, paresia dos membros, alterações da sensibilidade, alterações da linguagem, alteração do campo visual, NIHSS-*National Institutes of Health Stroke Scale* (Anexo 3); estudo da coagulação (número de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, razão normalizada internacional (INR)); evolução no internamento e *follow up* (complicações e a sua especificação, escala de Rankin modificada (Anexo 4), mortalidade no momento de alta e 6 meses após o episódio); diagnóstico etiológico no momento de alta; diagnóstico mais provável da hemorragia como hipertensiva ou AAC.

Esta última variável foi definida consoante os critérios de Boston para o perfil de possível AAC: mais de 55 anos, hemorragia intracerebral lobar e ausência de outra causa para a hemorragia e consoante a topografia e a exclusão de outras possíveis causas hemorragia intracerebral espontânea para o perfil hipertensivo.

2.5. Análise estatística dos dados

Os dados foram registados numa base de dados do programa SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versão 25.0 para o Microsoft Windows, para posteriormente se poder realizar a análise estatística dos mesmos.

De forma a descrever e sumarizar os dados de acordo com os objetivos procedeu-se à análise descritiva das variáveis qualitativas. Para isso, observou-se a distribuição de frequências e de modo a comparar as mesmas com a variável “Etiologia do AVC” foi utilizado o teste do Qui-Quadrado de Pearson quando menos de 20% das células tinham valor esperado < 5 unidades e o teste exato de Fisher nos restantes.

Para a análise das variáveis quantitativas e a sua comparação com a variável “Etiologia do AVC” primeiramente verificou-se o pressuposto da normalidade através da prova de Kolmogorov-Smirnov. Uma vez que o pressuposto foi verificado, utilizou-se o teste T para amostras independentes.

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Consideraram-se as diferenças significativas, quando o nível de significância foi inferior ou igual a 5% no valor de prova (valor- $p \leq 0,05$).

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

3. Resultados

3.1. Características da amostra

Inicialmente foram analisados 155 processos clínicos entre os quais apenas 121 cumpriam os critérios de inclusão e exclusão incorporando a base de dados para este estudo. Foram eliminados todos os casos que tinham etiologia de: malformações vasculares (angiomas cavernosos), rutura de aneurisma, natureza neoplásica, transformação hemorrágica de AVC isquémico e trombose do seio venoso.

Os doentes foram agrupados consoante o diagnóstico mais provável, entre perfil hipertensivo e perfil de possível AAC, para que fosse possível comparar as características de cada grupo. Dos 121 doentes, 83 (68,6%) enquadraram-se no perfil hipertensivo e 38 (31,4%) no perfil de possível AAC, segundo os critérios de Boston.

Relativamente à análise das características gerais da amostra correspondente aos 121 doentes que estiveram internados por AVC hemorrágico hipertensivo ou com possível etiologia amilóide no CHUCB, auferiu-se que 75 eram homens (62%) e que 46 eram mulheres (38%). A distribuição por sexo de cada um dos grupos, perfil hipertensivo e perfil de possível AAC encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição por sexo de cada um dos grupos.

| Grupos | Sexo | | Valor-p |
|------------------------|------------|------------|---------|
| | Homens | Mulheres | |
| Perfil hipertensivo | 59 (71,1%) | 24 (28,9%) | 0,002 |
| Perfil de possível AAC | 16 (42,1%) | 22 (57,9%) | |

A média da faixa etária da amostra foi de 74,23±12,31 anos no grupo de perfil hipertensivo, sendo a idade mínima de 46 anos e a idade máxima de 94 anos. No grupo de perfil de possível AAC, a média foi de 78,13±7,92 anos com uma idade mínima de 55 anos e uma idade máxima de 90 anos (p=0,076).

Na caracterização da amostra segundo os fatores de risco, apresentada na Tabela 2, verificou-se que a HTA e as dislipidemias são os dois fatores de risco mais prevalentes nesta amostra sendo diagnosticados em 107 doentes (88,4%) e 60 doentes (49,6%) respetivamente.

Tabela 2: Caracterização dos fatores de risco da amostra.

| Fatores de Risco | % (n) |
|----------------------------------|------------|
| HTA | 88,4 (107) |
| Tabagismo | 9,1 (11) |
| Alcoolismo | 22,3 (27) |
| Distúrbios da coagulação | 5 (6) |
| Diabetes Mellitus | 28,9 (35) |
| Dislipidemias | 49,6 (60) |
| Processos inflamatórios crónicos | 21,5 (26) |
| Doença coronária | 10,7 (13) |
| TCE prévio | 5,8 (7) |

Como apresentado na Tabela 2, tendo em conta a distribuição por grupos, verificou-se que 73 doentes (88%) com perfil hipertensivo e 34 doentes (89,5%) com perfil de possível AAC tinham o diagnóstico prévio de HTA, não existindo uma diferença significativa entre grupos ($p=1,000$).

Tabela 3: Diferenças na prevalência dos fatores de risco entre os grupos.

| Fatores de Risco | % (n), Doentes com perfil hipertensivo que apresentavam o FR | % (n), Doentes com perfil de possível AAC que apresentavam o FR | Valor-p |
|----------------------------------|--|---|---------|
| HTA | 88 (73) | 89,5 (34) | 1,000 |
| Tabagismo | 12 (10) | 2,6 (1) | 0,170 |
| Alcoolismo | 27 (23) | 10,5 (4) | 0,035 |
| Distúrbios da coagulação | 6 (5) | 2,6 (1) | 0,664 |
| Diabetes <i>Mellitus</i> | 30,1 (25) | 26,3 (10) | 0,668 |
| Dislipidemias | 47 (39) | 55,3 (21) | 0,398 |
| Processos inflamatórios crónicos | 20,5 (17) | 23,7 (9) | 0,691 |
| Doença coronária | 10,8 (9) | 10,5 (4) | 1,000 |
| TCE prévio | 6 (5) | 5,3 (2) | 1,000 |

Em relação aos 60 doentes com dislipidemias, 39 doentes (65%) pertenciam ao perfil hipertensivo e os restantes ao perfil de possível AAC, sendo que 47% dos doentes com perfil hipertensivo e 55,3% dos doentes com perfil de possível AAC tinham dislipidemias como fator de risco presente ($p=0,398$).

Não existe evidência de diferenças significativas entre grupos nos restantes fatores de risco, exceto no alcoolismo, em que 23 dos doentes (27%) com perfil hipertensivo e 4 doentes (10,5%) com perfil de possível AAC apresentavam este fator de risco ($p=0,035$).

De toda a amostra, percebeu-se que 33 doentes já tinham sofrido previamente outro AVC, desses doentes 39,4% pertenciam ao perfil de possível AAC e os restantes ao perfil hipertensivo. Relativamente à sua classificação, 64,7% foram AVC's isquémicos e os restantes hemorrágicos. Dos doentes que tiveram um AVC isquémico prévio, 31,8% tiveram no último episódio um AVC hemorrágico de etiologia possível AAC e os restantes um AVC hemorrágico de etiologia hipertensiva. Observou-se que 6 (28,6%) dos doentes com perfil hipertensivo e 6 (46,2%) dos doentes com perfil de possível AAC tiveram um AVC hemorrágico recorrente. Para esta variável, o valor-p é de 0,462 pelo que não se encontram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao tipo de AVC prévio para os 2 grupos.

Nos três doentes em que se registou o diagnóstico prévio de doença de Alzheimer, um (33,3%) teve um AVC hemorrágico de etiologia hipertensiva e dois (66,7%) tiveram um AVC hemorrágico com possível etiologia de AAC. Dos doentes com AVC hemorrágico de possível etiologia de AAC apenas 5,3% tinham associação com doença de Alzheimer ($p=0,232$).

No que diz respeito aos 24 doentes com deterioração cognitiva prévia, 11 (45,8%) tiveram um AVC hemorrágico com perfil de possível AAC. No universo dos doentes com perfil de possível AAC, 28,9% apresentavam deterioração cognitiva prévia, ao passo que no perfil hipertensivo a percentagem destes doentes correspondia a 15,7% ($p=0,089$).

Dos resultados relativos à medicação habitual, expressos na Tabela 4, verificamos que apesar de não haver diferenças significativas entre os dois grupos, existe uma maior percentagem de doentes a fazer medicação antiagregante em ambos em comparação com a percentagem de doentes a fazer medicação anticoagulante. Verificamos ainda que a percentagem de doentes que não faz medicação antiagregante ou que não faz medicação anticoagulante, e teve um AVC hemorrágico, é superior à percentagem de doentes que faz este tipo de terapêutica.

Tabela 4: Distribuição dos tipos de medicação habitual em cada perfil.

| Medicação habitual | Doentes com perfil hipertensivo, % (n) | Doentes com perfil de possível AAC, % (n) | Valor-p |
|--------------------------|--|---|---------|
| Medicação antiagregante | 26,5% (22) | 23,7% (9) | 0,741 |
| Medicação anticoagulante | 19,3% (16) | 18,4% (7) | 0,911 |

3.2. Clínica na admissão

Quanto à clínica de apresentação foram registados dados acerca da alteração de consciência do total da amostra (121), da paresia facial de 118 doentes, da paresia de membros de 120 doentes, da alteração da sensibilidade de 118 doentes, da alteração da linguagem de 112 doentes, da ataxia/vertigem de 107 doentes e da alteração do campo visual de 118 doentes. Doentes que não apresentavam registo das referidas variáveis no momento de admissão foram considerados como *missings*.

Tabela 5: Caracterização da apresentação clínica na admissão hospitalar.

| Apresentação clínica | % (n) |
|----------------------------|-----------|
| Alteração da consciência | 49,6 (60) |
| Paresia facial | 65,3 (77) |
| Paresia dos membros | 24,2 (29) |
| Alteração da sensibilidade | 83,1 (98) |
| Alteração da linguagem | 33 (37) |
| Ataxia/vertigem | 85 (91) |
| Alteração do campo visual | 73,7 (87) |

Averiguou-se que não há diferenças significativas na percentagem de doentes com alteração da consciência, sendo que está presente em 49,4% dos doentes com perfil hipertensivo e em 52,6% dos doentes com perfil de possível AAC ($p=0,741$).

Na clínica de paresia facial, 44,4% dos doentes com perfil hipertensivo e 13,5% dos doentes com perfil de possível AAC apresentavam este sintoma manifestando uma diferença significativa entre os grupos ($p=0,001$).

Na clínica de paresia dos membros também se verifica uma diferença significativa entre os grupos sendo que 87,8% dos doentes com perfil hipertensivo e 50% dos doentes com perfil de possível AAC apresentaram este sintoma ($p<0,001$).

Em 69,3% dos doentes com perfil hipertensivo e em 62,2% dos doentes com perfil de possível AAC existiu alteração da linguagem ($p=0,448$). Em 15,5% dos doentes com perfil

hipertensivo e em 13,9% dos doentes com perfil de possível AAC houve manifestações de ataxia/vertigem ($p=0,826$). Ao passo que as alterações do campo visual foram verificadas em 28,8% dos doentes com perfil hipertensivo e em 21,1% dos doentes com perfil de possível AAC ($p=0,375$). Nestas últimas variáveis não se verificou diferenças significativas entre os grupos.

No que diz respeito ao NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) apenas se conseguiu apurar o seu valor para 10 doentes, por não se encontrar registado nem nos processos clínicos nem nos relatórios do ALERT[®] dos restantes. Dos registos dos 10 doentes, observamos que 7 se enquadram no perfil hipertensivo e 3 se enquadram no perfil de possível AAC. Nos doentes de perfil hipertensivo a média do valor de NIHSS foi de $11,29 \pm 9,27$, sendo o valor mínimo de 3 e o máximo de 28 o que corresponde a um AVC *minor* e a um AVC severo, respetivamente. Nos 3 doentes com perfil de possível AAC a média foi de $8,33 \pm 3,79$, sendo o valor mínimo de 4 e o valor máximo de 11 o que corresponde a um AVC *minor* e a um AVC moderado, respetivamente. O valor-p foi de 0,618 não se demonstrando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Relativamente aos parâmetros da coagulação estudámos o número de plaquetas, o tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial ativada e a razão normalizada internacional (INR).

Observamos, assim, que apenas na variável “número de plaquetas” existe diferenças significativas entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6: Caracterização dos parâmetros da coagulação.

| Parâmetros da coagulação | | Média \pm Desvio padrão | Valor-p |
|--|------------------------|---------------------------|---------|
| Número de plaquetas | Perfil hipertensivo | 172,40 \pm 59,58 | 0,020 |
| | Perfil de possível AAC | 199,11 \pm 53,28 | |
| Tempo de protrombina, em segundos | Perfil hipertensivo | 14,49 \pm 6,48 | 0,951 |
| | Perfil de possível AAC | 14,46 \pm 9,13 | |
| Tempo de tromboplastina parcial ativada, em segundos | Perfil hipertensivo | 28,58 \pm 6,08 | 0,703 |
| | Perfil de possível AAC | 28,13 \pm 5,95 | |
| INR | Perfil hipertensivo | 1,21 \pm 0,52 | 0,892 |
| | Perfil de possível AAC | 1,22 \pm 0,74 | |

3.3. Investigação imagiológica na admissão por TC-CE

Na análise das características imagiológicas foram registados dados relativos à localização da hemorragia e aos tipos de hemorragia que se encontram expressos consoante o grupo na figura 1 e 2 respetivamente. Quer para a variável localização quer para a variável tipo de hemorragias houve diferenças significativas entre os 2 perfis sendo o valor-p < 0,001 e 0,001, respetivamente.

Dos 83 doentes com perfil hipertensivo, 76 (91,6%) apresentaram uma hemorragia profunda e 7 (8,4%) apresentaram uma hemorragia cerebelosa. Nos doentes com perfil de possível AAC, e uma vez que foram aplicados os critérios de Boston para a inclusão dos doentes neste grupo, 38 doentes (100%) apresentaram uma hemorragia lobar.

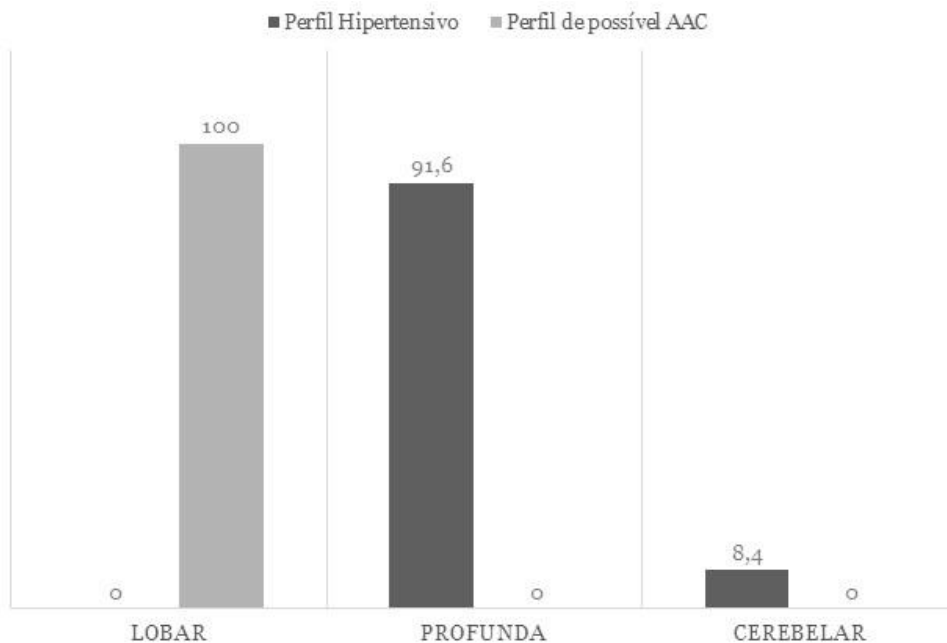
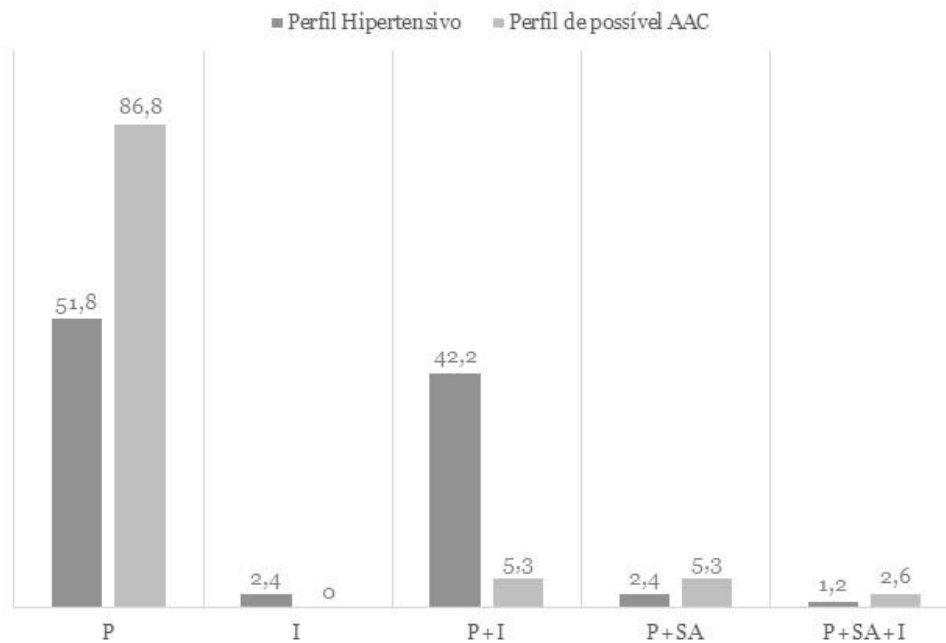


Figura 1: Distribuição da localização das hemorragias pelos grupos, expresso em percentagem (%).

Para o tipo de hemorragia, a maioria dos doentes com perfil hipertensivo teve uma hemorragia intraparenquimatosa (43 doentes, 51,8%) ou intraparenquimatosa e intraventricular (35 doentes, 42,2%).



Legenda: P-Parênquima; I-Intraventricular; P+I- Parênquima+ Intraventricular; P+SA- Parênquima+Subaracnoide; P+SA+I- Parênquima+Subaracnoide+Intraventricular

Figura 2: Distribuição dos diferentes tipos de hemorragia pelos grupos, expresso em percentagem (%).

Ao passo que os doentes com perfil de possível AAC manifestaram uma predominância do tipo de hemorragia intraparenquimatosa (33 doentes, 86,8%) sendo a distribuição mais uniforme. A Figura 2 reflete a restante distribuição do tipo de hemorragia pelos perfis. Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa ($p=0,463$) entre a atrofia cerebral e os diferentes perfis. De entre o total de doentes com perfil de possível AAC, 14 doentes (36,8%) tinham sinais de atrofia cerebral na TC-CE, o mesmo se verificou em 25 (30,1%) dos doentes com perfil hipertensivo.

Constatou-se que também não existia uma associação estatisticamente significativa ($p=0,363$) entre os sinais de leucoencefalopatia isquémica crónica e os diferentes grupos uma vez que 30 (78,9%) dos doentes com perfil de possível AAC e 59 (71,1%) dos doentes com perfil hipertensivo apresentavam sinais destas áreas hipodensas na TC-CE.

Quando se analisou a variável edema, constatou-se uma proporção significativamente mais alta de doentes sem a presença de edema no perfil de possível AAC (Tabela 7).

Tabela 7: Caracterização do edema nos diferentes grupos.

| Edema | Doentes do perfil hipertensivo, % (n) | Doentes do perfil de possível AAC, % (n) | Valor-p |
|----------|---------------------------------------|--|---------|
| Ausente | 51,8 (43) | 78,9 (30) | 0,005 |
| Presente | 48,2 (40) | 21,1 (8) | |

3.4. Evolução no internamento e *follow up*

Relativamente à TC-CE de *follow up*, foram registados dados acerca da existência de um novo foco hemorrágico, da evolução do edema e da existência de hidrocefalia.

Apesar de não existir diferenças estatisticamente significativas ($p=0,593$) nos diferentes grupos em relação à existência de novos focos hemorrágicos na TC-CE de *follow up*, observámos que a percentagem de doentes do perfil de possível AAC com esta característica era ligeiramente superior (5,6%) à de doentes com perfil hipertensivo (2,6%).

Em relação à evolução do edema, sabemos que na maioria este manteve ou aumentou quer nos doentes com perfil hipertensivo ($p=0,405$) quer nos doentes com perfil de possível AAC não existindo uma diferença significativa entre os diferentes perfis (Figura 3).

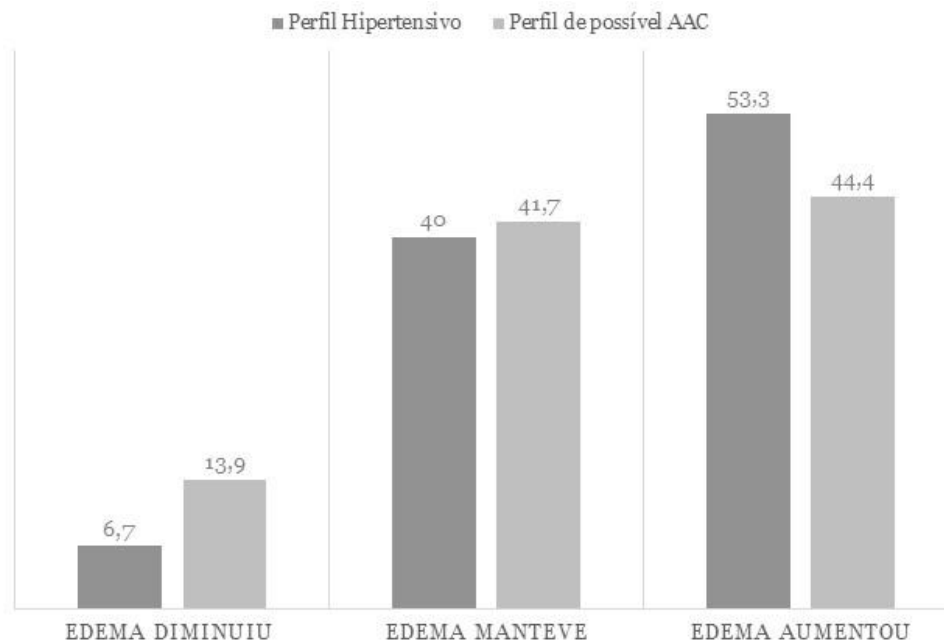


Figura 3: Caracterização da evolução do edema nos diferentes perfis, expresso em percentagem (%).

Apenas 11 dos 121 doentes da amostra apresentaram hidrocefalia, 8 destes doentes enquadravam-se no perfil hipertensivo e 3 no perfil de possível AAC o que revela que 10,7% dos doentes com perfil hipertensivo e que 8,3% dos doentes com possível AAC apresentaram hidrocefalia não existindo uma diferença estatisticamente significativa ($p=1,000$).

Em 5 dos doentes da amostra foi realizada uma RMN no internamento para possível estudo etiológico. Foram recolhidos dados relativos a microhemorragias, siderose superficial e macrohemorragia anterior destes doentes sendo que nenhum dos doentes com perfil hipertensivo apresentou qualquer um destes achados na RMN. Dos doentes com perfil de possível AAC 3 apresentaram microhemorragias, 2 siderose superficial e 1 apresentou macrohemorragia anterior.

Na análise das complicações, verificou-se que 54 (65,1%) dos doentes com perfil hipertensivo e que 16 (42,1%) dos doentes com perfil de possível AAC tiveram algum tipo de complicação durante o internamento existindo, portanto, uma diferença estatisticamente significativa entre perfis ($p=0,018$).

Durante a análise foi também possível enquadrar estas complicações em categorias, refletidas na Tabela 8, e observar uma diferença estatisticamente significativa entre os perfis ($p=0,039$). Ressalva-se que, 31,3% dos doentes com perfil hipertensivo e 57,9% dos doentes com perfil de possível AAC não manifestaram complicações. Além disso, 21,7% dos doentes com perfil hipertensivo e 23,7% do perfil de possível AAC faleceram durante o internamento.

Tabela 8: Distribuição dos tipos de complicações pelos perfis.

| Complicações | Doentes com perfil hipertensivo, % (n) | Doentes com perfil de possível AAC, % (n) |
|--|---|--|
| Infeção respiratória | 22,9 (19) | 5,3 (2) |
| Infeção do trato urinário | 13,3 (11) | 10,5 (4) |
| Infeção respiratória e infeção do trato urinário | 3,6 (3) | 2,6 (1) |
| Complicações que não infeção respiratória ou do trato urinário | 7,2 (6) | 0 (0) |

Tendo em conta as percentagens de mortalidade expressas anteriormente, verificamos que não existe uma diferença significativa entre a mortalidade durante o internamento e o perfil dos doentes ($p=0,807$).

Foram também recolhidos dados da escala de Rankin de incapacidade modificada tendo sido registados consoante fossem iguais ou inferiores a 2, ou superiores. Para os doentes com perfil hipertensivo registou-se que 68 doentes (81,9%) apresentava um grau superior a 2, ao passo que 27 doentes (71,7%) com perfil de possível AAC apresentavam também um grau superior a 2. Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os perfis ($p=0,176$).

Quando cruzadas as variáveis “mortalidade aos 6 meses” e “etiologia do AVC” observou-se que 32,5% dos doentes com perfil hipertensivo e 26,3% dos doentes com perfil AAC tinham falecido passado 6 meses da alta. Não se obteve um resultado estatisticamente significativo ($p=0,491$).

Por fim, quando foram analisadas as diferenças entre o diagnóstico etiológico à alta e o diagnóstico mais provável de perfil hipertensivo ou perfil de possível AAC obteve-se uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) sendo que 25 doentes (30,1%) do perfil hipertensivo e 28 doentes (75,7%) com perfil de possível AAC não tinham uma proposta de diagnóstico etiológico à data de alta.

4. Discussão

A Angiopatia Amilóide Cerebral começou a ser investigada no início do século XX, tendo sido descoberta como um achado patológico indeterminado, em autópsias de doentes com o diagnóstico de demência (2,14).

Existem variados estudos acerca das hemorragias intracerebrais em geral. Outros estudos focam-se essencialmente na Angiopatia Amilóide Cerebral, uma patologia de difícil diagnóstico e que este pode ter implicações no tratamento. A elevada taxa de recorrência das hemorragias intracerebrais com esta etiologia (15), principalmente em doentes sob terapêutica anticoagulante, demonstra-nos a importância de a considerarmos no processo diagnóstico. No presente estudo com o objetivo de compreender a realidade do CHUCB, no que diz respeito à investigação etiológica dos AVC's hemorrágicos, procedeu-se à interpretação dos resultados.

Podemos observar que a amostra é constituída maioritariamente por doentes com perfil hipertensivo. Na literatura atual, também se considera a HTA como a causa mais comum de hemorragia intracerebral espontânea (3), seguida da AAC que se apresenta como etiologia de cerca de 15 a 40% das hemorragias (16).

Enquanto que no perfil hipertensivo a percentagem de homens (71,1%) foi muito superior à de mulheres (28,9%), o mesmo não se observou para o perfil de possível AAC. Neste último, 42,1% eram homens e 57,9% mulheres, o que demonstra uma ligeira predominância do género feminino e que vai de encontro aos resultados apresentados no estudo de Sakai *et al* (17).

Neste estudo, observou-se que a média da idade nos doentes com perfil de possível AAC foi de 78,13 anos. Todos os doentes tinham uma idade superior a 55 anos, com base nos critérios de Boston, e a idade máxima apresentada foi de 90 anos. Estes resultados enquadram-se com o descrito na literatura, sendo conhecido que a AAC é uma patologia com predileção pela idade avançada e com uma incidência progressivamente aumentada após os 65 anos (3,15,16,18).

Mehndiratta *et al* (2) revelou aquilo que muitos estudos já evidenciavam, 42% dos pacientes com hemorragia intracerebral associada a AAC tinham antecedentes de HTA. No presente estudo, esta percentagem foi mais elevada (89,5%). Por conseguinte, não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre este e o grupo de doentes

com perfil hipertensivo, o mesmo ocorreu noutros estudos (19). A prevalência elevada de HTA da população acima dos 60 anos serve de suporte aos resultados apresentados (20).

No que diz respeito às dislipidemias, também não foi verificada uma diferença significativa entre os grupos, o que é corroborado pela bibliografia consultada, uma vez que as hiperlipidemias são consideradas como fator de risco para hemorragias intracerebrais quer lobares quer profundas. Sabemos ainda que, a hipolipidemia também pode ser considerada como um fator de risco para as hemorragias intracerebrais profundas, bem como para a leucoencefalopatia isquémica crónica (1).

Considerando o fator de risco alcoolismo, a literatura refere que existe uma relação bem estabelecida entre o consumo crónico de álcool e a incidência de hemorragia intracerebral de natureza hipertensiva (21). A mesma relação verificou-se no presente estudo uma vez que, a percentagem de doentes com consumo crónico de álcool é superior no perfil hipertensivo quando comparado com o perfil de possível AAC.

Verifica-se a concordância com a literatura no que diz respeito à recorrência de hemorragias intracerebrais em pacientes com AAC, sendo que neste estudo verificamos que 46,2% dos doentes com perfil de possível AAC já tinham tido previamente outro AVC hemorrágico (2,15,17). A Angiopatia Amilóide Cerebral associa-se a um risco 5 vezes maior de recorrência de hemorragias intracerebrais quando comparada com a angiopatia hipertensiva (18).

Atualmente sabe-se que a AAC e a doença de Alzheimer têm em comum vários processos fisiopatológicos, desde os mecanismos genéticos que levam à formação da proteína A β , o compromisso da integridade dos vasos mais pequenos, alterações na drenagem linfática perivascular cerebral e a deposição de amilóide (10). Com isto, facilmente se compreende o porquê da AAC estar presente em cerca de 80-90% dos doentes com Alzheimer (2,18). Neste estudo, embora não se tenham verificado diferenças estatisticamente significativas entre grupos, observou-se uma predominância da etiologia de possível AAC (66,7%) entre os pacientes com diagnóstico de Alzheimer.

No estudo de Banerjee *et al*, observou-se que o défice cognitivo não se associava apenas aos danos cerebrais provocados pela hemorragia intracerebral, mas também de forma independente com os danos provocados pela AAC nos pequenos vasos (8). O estudo reforçou ainda, que o défice cognitivo prévio a hemorragias lobares tem uma prevalência de aproximadamente o dobro quando comparado com o défice cognitivo prévio a hemorragias profundas. No presente estudo, apesar de não se observarem diferenças estatisticamente significativas, verifica-se que a percentagem de doentes do perfil de

possível AAC com défice cognitivo prévio era superior à percentagem de doentes do perfil hipertensivo. Um outro estudo também verificou que os marcadores neuroimagiológicos de AAC constituem um fator preditivo da incidência de défice cognitivo prévio à hemorragia intracerebral (22).

Foi possível constatar que as diferenças encontradas, entre os diferentes perfis, para a medicação antiagregante e para a medicação anticoagulante não foram estatisticamente significativas.

Estes resultados vão de encontro à literatura atual que evidencia o aumento do risco de hemorragia intracerebral, independentemente da localização, em doentes sob terapêutica antitrombótica (5,18). Existem ainda estudos que compararam fármacos anticoagulantes (apixaban) com fármacos antiagregantes (ácido acetilsalicílico) e concluíram que o número de novas microhemorragias não difere consoante o fármaco (23).

Classicamente a hemorragia intracerebral é descrita como um processo gradual, com agravamento dos sintomas em minutos a horas (3). A diferenciação clínica entre AAC e as outras possíveis etiologias não é possível devido à sobreposição de doenças que podem causar os mesmos défices neurológicos agudos (14). No que diz respeito à apresentação clínica dos doentes do presente estudo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das variáveis correspondentes, exceto para a paresia facial e para a paresia dos membros que foram predominantes nos doentes do perfil hipertensivo. Tal como no estudo de Hirohata *et al*, as alterações de consciência e as alterações visuais foram muito frequentes na nossa amostra (15). No caso das alterações de sensibilidade, estas também foram muito frequentes no estudo de Vales-Montero *et al*, em que se analisaram as características clínicas dos doentes com episódios transitórios neurológicos focais associados a AAC (24).

Como parte da avaliação inicial dos doentes com suspeita de hemorragia intracerebral são utilizadas várias escalas. Entre elas, a escala do NIH para avaliar a gravidade do AVC tendo por base o exame físico (5). Na construção da base de dados do presente estudo, por não se encontrarem registados, apenas foi possível recolher o valor do NIHSS de 10 doentes. Analisaram-se ainda os sinais clínicos apresentados pelo doente no episódio de urgência. O NIHSS tem um importante valor prognóstico na mortalidade e na incapacidade funcional dos doentes (25).

No que diz respeito à média do NIHSS notou-se que nos doentes com perfil hipertensivo (11,29) esta era superior à média do NIHSS nos doentes com perfil de possível AAC (8,33).

Na literatura atual também existem divergências, no estudo de Roh *et al* o mesmo pressuposto é verificado, sendo a média do NIHSS superior nas hemorragias profundas (26) e noutros estudos verificou-se o inverso (25).

Apesar de não se ter verificado uma diferença significativa entre grupos para os Tempo de Protrombina e de Tromboplastina parcial ativada, os seus valores são ligeiramente superiores nos doentes com perfil hipertensivo, tal como se verifica na literatura (26). No presente estudo, foi verificada uma diferença estatisticamente significativa entre grupos para o número de plaquetas, e este mostrou-se superior nos doentes com perfil de possível AAC.

Por estar facilmente disponível e por ser relativamente rápida, a tomografia computadorizada é usada como a modalidade de primeira linha quando se suspeita de hemorragia intracerebral (4). Através deste exame complementar de diagnóstico avaliamos a localização e a tipologia da hemorragia, e a existência ou não de sinais de atrofia cerebral, leucoencefalopatia isquémica crónica e edema.

Os doentes foram agrupados consoante os Critérios de Boston e assim todos os doentes do perfil de possível AAC apresentam uma hemorragia com localização lobar (7). No que diz respeito ao perfil hipertensivo, que corresponde aos restantes doentes da amostra, verificou-se que a localização era preferencialmente profunda, existindo ainda alguns casos de hemorragia cerebelosa. Estes resultados são suportados pela bibliografia atual em que se descreve que as hemorragias hipertensivas ocorrem nos gânglios da base e noutras estruturas profundas do parênquima como tálamo, ponte e cerebelo (3,5).

Os doentes do perfil hipertensivo apresentaram hemorragias predominantemente intraparenquimatosas (51,8%) ou intraparenquimatosas e intraventriculares (42,2%) o que está de acordo com a bibliografia uma vez que as hemorragias hipertensivas com origem nos gânglios da base e no tronco têm mais propensão para progredir até ao sistema intraventricular (3).

No presente estudo, verifica-se que os doentes com AAC apresentam maioritariamente uma hemorragia intraparenquimatosa, em muitos casos acompanhada de componente subaracnóideo. Isto ocorre devido à acumulação de amiloide β nos pequenos e médios vasos das leptomeninges e do córtex, com consequente degeneração fibrinóide, necrose, formação de microaneurismas e rutura do vaso.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que diz respeito à atrofia e à leucoencefalopatia isquémica crónica. No entanto, estas são

ligeiramente mais prevalentes no perfil de possível AAC. Segundo a literatura, estes dois sinais fazem parte dos marcadores de doença dos pequenos vasos cerebrais (27). A leucoencefalopatia isquêmica crônica está fortemente associada à recorrência de hemorragias intracerebrais (2) e a deposição de amilóide contribui de forma independente para a atrofia cortical (28).

No que diz respeito ao edema, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa, existe uma maior percentagem de doentes do perfil de possível AAC que não apresentaram edema na primeira TC-CE realizada no episódio de urgência. Quanto à evolução do edema até à primeira TC-CE de *follow up* verificou-se que na maioria dos doentes o edema manteve ou aumentou, não existindo uma diferença significativa entre os grupos. Estes dados vão de encontro ao estudo de Grunwald *et al*, no qual se verificou que a magnitude do edema nas primeiras 72 horas não é significativamente diferente nas duas etiologias (29).

Na TC-CE de *follow up* foi também avaliada a presença de novos focos hemorrágicos e a existência de hidrocefalia. Apesar de não existirem diferenças significativas entre os grupos, os novos focos hemorrágicos foram mais frequentes nos doentes com perfil de possível AAC e a hidrocefalia mais frequente nos doentes com perfil hipertensivo. Estes resultados estão de acordo com a literatura atual uma vez que, 40-50% dos pacientes com hemorragias intraventriculares desenvolvem hidrocefalia e as hemorragias intraventriculares estão mais associadas à etiologia hipertensiva (9).

No que diz respeito à investigação etiológica, tendo por base a Ressonância Magnética, apenas foram encontrados sinais de microhemorragias, siderose cortical superficial e macrohemorragia anterior em doentes com perfil de possível AAC. Estes sinais enquadram-se nos marcadores neuroimagiológicos característicos de AAC, a par das hiperintensidades da substância branca, dos microenfartes corticais e do alargamento dos espaços perivasculares, como apresentado por Greenberg *et al* (30). A RMN tem especial importância uma vez que, permite a identificação de marcadores que não seriam visíveis na TC-CE, como a siderose cortical superficial. Adquire ainda maior relevância, visto que, atualmente já se encontram aprovados os critérios de Boston modificados que incluem a siderose cortical superficial. Os doentes com apenas este marcador imagiológico, não seriam considerados nos critérios de Boston originais, o que teria implicações clínicas.

No estudo de Lindner *et al* (31), que analisou as complicações infecciosas durante o internamento por hemorragia intracerebral, foi descrita uma maior prevalência da infeção respiratória seguida da infeção do trato urinário. Estas associaram-se a maior duração do

internamento e pior prognóstico. No presente estudo encontraram-se diferenças significativas entre perfis no que diz respeito às complicações durante o internamento hospitalar e ao seu tipo. Nos doentes com perfil hipertensivo as infeções respiratórias foram mais frequentes e em segundo lugar ficaram as infeções do trato urinário. Pelo contrário, nos doentes com perfil de possível AAC verificou-se o inverso.

Para avaliarmos a incapacidade funcional dos doentes, usamos a Escala de Rankin Modificada e verificamos que apesar de não existir uma diferença estatisticamente significativa entre os perfis, a percentagem de doentes com perfil hipertensivo que apresentavam maior grau de incapacidade era superior à dos doentes com perfil de possível AAC. Apesar de outros estudos também descreverem pior prognóstico das hemorragias profundas em comparação com as hemorragias lobares, temos que ter em atenção que a localização da hemorragia não é o único fator preditor do prognóstico (32).

Atualmente está descrito que a hemorragia intracerebral tem o pior prognóstico das doenças cerebrovasculares agudas (33). Foi verificada uma taxa de mortalidade durante o internamento de 39% e uma taxa de mortalidade aos 3 meses de 33,5% (34), sendo que menos de 40% dos doentes mantêm a sua independência funcional (4).

No presente estudo, verificou-se que 23,7% dos doentes com perfil de possível AAC faleceram durante o internamento e que 26,3% tinham falecido 6 meses após a hemorragia, o que se assemelha às taxas de mortalidade descritas na literatura (12). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os perfis no que diz respeito à mortalidade tal como sucedeu no estudo de Flaherty *et al* (35).

Por último, verificou-se que a percentagem de doentes com perfil de possível AAC sem diagnóstico etiológico no momento da alta hospitalar era superior à percentagem de doentes do perfil hipertensivo nas mesmas condições. Este aspeto pode dever-se ao facto do diagnóstico definitivo ser apenas realizado por análise histopatológica a partir de biópsia ou autópsia cerebral (7,19). Levanta-se assim a hipótese de que a ausência de registo da etiologia no processo clínico à alta, se poderá dever a um maior grau de incerteza implícito no diagnóstico de possível AAC. Não obstante, esta etiologia pode ter sido considerada na decisão terapêutica.

Atualmente, os critérios de Boston são amplamente utilizados para o diagnóstico não invasivo de AAC, em pacientes que sofreram uma hemorragia lobar, por serem de extrema importância na decisão terapêutica e na investigação neste campo. Estes servem de base para a pesquisa de novos biomarcadores e potenciais terapêuticas dirigidas à AAC (7).

Com o aumento da frequência de comorbilidades à medida que a idade avança, muitas destas que requerem terapêutica antitrombótica, e com os vários tipos de apresentações que os doentes com AAC podem manifestar, é de extrema importância a identificação desses doentes e do seu risco hemorrágico (10).

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

5. Limitações e Potencialidades

Este estudo, por ser retrospectivo, tem algumas limitações inerentes. O primeiro ponto a enunciar diz respeito à representatividade da população uma vez que a amostra é limitada apenas a um hospital (CHUCB), e ao período de tempo compreendido entre outubro de 2014 e outubro de 2019, além de ser uma amostra de tamanho reduzido (n=121).

Face à necessidade de recolher dados do passado, verificou-se que existia informação em falta, particularmente no que diz respeito ao valor do NIHSS. A descrição dos sintomas e avaliação física por cada profissional de saúde também constitui um fator passível de introduzir viés no estudo, tendo em conta que os doentes foram observados por profissionais de saúde distintos.

No que concerne à investigação imagiológica, o facto da RMN não ser um exame efetuado por rotina a todos os doentes, também constitui uma das principais limitações.

Tendo em conta a pesquisa efetuada podemos constatar que existem múltiplos trabalhos que analisam as características de apresentação clínica e imagiológica da AAC, mas são escassos aqueles que a comparam com a principal causa de hemorragia intracerebral espontânea, a angiopatia hipertensiva. Deste modo e apesar das limitações supracitadas, este estudo procura incentivar o surgimento de novas investigações. Desta forma comprovando os resultados obtidos, e assim tornar mais comum a hipótese de etiologia amilóide aquando do diagnóstico diferencial.

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

6. Conclusão

Embora os AVC's hemorrágicos sejam uma patologia menos frequente do que os isquêmicos, fazem-se acompanhar de uma morbidade e mortalidade superiores.

A angiopatia hipertensiva é mais comum que a angiopatia amilóide, no entanto, os doentes com perfil de possível AAC neste estudo corresponderam a 31,4% do total de doentes da amostra, não sendo negligenciável a importância do seu reconhecimento.

No que concerne a este perfil, as mulheres foram ligeiramente mais afetadas do que os homens. A média de idades dos doentes com perfil hipertensivo foi inferior à média de idades dos doentes com perfil de possível AAC.

Na nossa amostra os fatores de risco mais frequentes foram a HTA e as dislipidemias para ambos os perfis. O alcoolismo foi mais frequente no perfil hipertensivo.

Conclui-se também, que os doentes do perfil de possível AAC têm maior probabilidade de ter um diagnóstico prévio de Alzheimer e de défice cognitivo prévio, além de um risco mais elevado de recorrência da hemorragia.

Da análise da medicação antiagregante e anticoagulante, não se pôde concluir que nenhuma esteja mais ou menos associada aos diferentes perfis, portanto não se deve considerar como fator de diferenciação durante o diagnóstico etiológico.

Quando a paresia facial e a paresia dos membros se incluem nos sintomas de apresentação inicial, aumenta a probabilidade de estarmos perante um perfil hipertensivo. Isto porque são mais frequentes neste perfil, apesar destes sintomas também ocorrerem no perfil de possível AAC.

Apesar da falta de informação no que concerne ao valor do NIHSS de muitos doentes, verificou-se que a média do valor de NIHSS era superior no perfil hipertensivo concluindo-se, comparativamente, que os AVC's no perfil de possível AAC foram menos graves.

O perfil hipertensivo associou-se maioritariamente a hemorragias profundas e uma ligeira percentagem teve uma hemorragia cerebelosa. A totalidade dos doentes com perfil de possível AAC, tendo em conta os critérios de Boston, teve uma hemorragia lobar. O perfil hipertensivo manifestou uma percentagem superior no que diz respeito ao tipo intraparenquimatoso e intraventricular.

As percentagens de doentes com atrofia cerebral e com leucoencefalopatia isquémica crónica foram superiores nos doentes com perfil de possível AAC. A formação de edema foi mais associada aos doentes com perfil hipertensivo.

Na TC-CE de *follow up*, não se observaram evidências da associação de nenhuma das variáveis a algum dos perfis. Apesar disso, os doentes com perfil de possível AAC apresentaram uma percentagem ligeiramente superior de novos focos hemorrágicos e inferior de hidrocefalia.

Na investigação etiológica através da RMN, só os doentes com perfil de possível AAC apresentavam as variáveis estudadas: microhemorragias, siderose superficial e macrohemorragia anterior, o que está de acordo com a literatura onde estes sinais são classificados como marcadores neuroimagiológicos de AAC.

Conclui-se ainda, que existe uma alta percentagem de doentes com perfil de possível AAC que tem alta sem diagnóstico etiológico, o que nos alerta para a necessidade de insistir na aplicação dos critérios diagnósticos e no conhecimento da doença pelos médicos que assistem os doentes com AVC porque esta patologia está associada a aumento do risco de hemorragia intracerebral principalmente na população mais idosa e sob terapêutica antitrombótica.

Por último importa lembrar que este estudo foi realizado apenas no CHUCB, e no futuro poderia ser alargado a outros hospitais com o intuito de aumentar a representatividade da população. Além disso, poder-se-ia realizar um estudo mais pormenorizado de algumas variáveis como os fatores de risco e os tipos de medicação antitrombótica de forma a confirmar os resultados encontrados ou a encontrar novas associações.

7. Referências Bibliográficas

1. Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, Ayres AM, Schwab K, Gilson AJ, et al. Body mass index and etiology of intracerebral hemorrhage. *Stroke* AHA. 2011;42(9):2526–30.
2. Mehndiratta P, Manjila S, Ostergard T, Eisele S, Cohen ML, Sila C, et al. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: Pathology and management. *Neurosurg Focus*. 2012;32(4):1–14.
3. Smith SD, Eskey CJ. Hemorrhagic stroke. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(1):27–45.
4. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: A contemporary review. *Crit Care*. 2016;20(1):272–301.
5. Alerhand S, Lay C. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):825–45.
6. Silva F. *Angiopatia Amilóide Cerebral: Revisão Clínica e Desafios de Diagnóstico*. Covilhã, Universidade da Beira Interior; 2014.
7. Charidimou A, Frosch MP, Salman RAS, Baron JC, Cordonnier C, Hernandez-Guillamon M, et al. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke*. 2019;0(0):1–16.
8. Banerjee G, Wilson D, Ambler G, Appiah KOB, Shakeshaft C, Lunawat S, et al. Cognitive impairment before intracerebral hemorrhage is associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* AHA. 2018;49(1):40–5.
9. Charidimou A. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation Biomarkers: Where are we Now? *J Alzheimer's Dis*. 2016;50(1):9–11.
10. Caetano A, Ladeira F, Barbosa R, Calado S, Viana-Baptista M. Cerebral amyloid angiopathy – The modified Boston criteria in clinical practice. *J Neurol Sci*. 2018;384:55–7.
11. Akers C, Acosta LMY, Considine C, Claassen D, Kirshner H, Schrag M. Atypical Clinical Manifestations of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(9).
12. Thanvi B, Robinson T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy - An important

- cause of cerebral haemorrhage in older people. *Age Ageing Oxford Journals*. 2006;35(6):565–71.
13. Fakan B, Reisz Z, Zadori D, Vecsei L, Klivenyi P, Szalardy L. Predictors of localization, outcome, and etiology of spontaneous intracerebral hemorrhages: focus on cerebral amyloid angiopathy. *J Neural Transm*. 2020;
 14. Weber SA, Patel RK, Lutsep HL. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(6):503–13.
 15. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda SI, Tamaoka A, Kuzuhara S, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):823–9.
 16. Qi X mei, Ma J fang. The role of amyloid beta clearance in cerebral amyloid angiopathy: More potential therapeutic targets. *Transl Neurodegener*. 2017;6(1):1–12.
 17. Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. *Eur J Neurol*. 2019;26(12):1487–93.
 18. DeSimone C V., Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1173–82.
 19. Doden T, Sato H, Sasahara E, Murata T, Yako T, Kitazawa K, et al. Clinico-Radiological Characteristics and Pathological Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(7):1736–45.
 20. Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH, et al. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population. *Medicine Journal [Internet]*. 2015 [cited 2020 Feb 17]; 94(22):e952. Available from: <https://bit.ly/3cnUfX5>
 21. Peng J, Wang H, Rong X, He L, Xiangpen L, Shen Q, et al. Cerebral hemorrhage and alcohol exposure: A review. *Alcohol Alcohol*. 2020;55(1):20–7.
 22. Donnellan C, Werring D. Cognitive impairment before and after intracerebral haemorrhage: a systematic review. *Neurol Sci*.

- 2020;41(3):509–27.
23. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, Diener HC, Hart RG, Smith EE, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J.* 2016;178:145–50.
 24. Vales-Montero M, García-Pastor A, Iglesias-Mohedano AM, Esteban-de Antonio E, Salgado-Cámara P, García-Domínguez JM, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes: A transient ischemic attack mimic with an increased risk of intracranial hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2019;406(January):116452.
 25. Mantero V, Scaccabarozzi C, Aliprandi A, Sangalli D, Rifino N, Filizzolo M, et al. NIHSS as predictor of clinical outcome at 6 months in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci.* 2020;41(3):717–9.
 26. Roh D, Torres GL, Cai C, Zammit C, Reynolds AS, Mitchell A, et al. Coagulation Differences Detectable in Deep and Lobar Primary Intracerebral Hemorrhage Using Thromboelastography. *Neurosurgery.* 2020;0(0):1–7.
 27. Xu M, Cheng Y, Song Q, Yuan R, Zhang S, Hao Z, et al. Total Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Recurrent ICH versus First-ever ICH. *Aging Dis.* 2019;10(3):570–7.
 28. Schultz A, Martinez-ramirez S, Auriel E, Reijmer Y, Neuroimaging D, Hedden T, et al. Cortical Atrophy in Hereditary and Sporadic Forms of Cerebral Amyloid Angiopathy: an observational case-control study. *Lancet Neurol.* 2017;15(8):811–9.
 29. Grunwald Z, Beslow LA, Urday S, Vashkevich A, Ayres A, Greenberg SM, et al. Perihematoma Edema Expansion Rates and Patient Outcomes in Deep and Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):205–12.
 30. Steven M. Greenberg, Salman Rustam Al-Shahi, Geert Jan Biessels M, van Buchem, Charlotte Cordonnier, Jin-Moo Lee JM, Julie A. Schneider, Eric E Smith, Meike Vernooij and DJW. Outcome Markers for Clinical Trials in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Lancet Neurol.* 2011;23(1):1–7.
 31. Lindner A, Kofler M, Rass V, Ianosi B, Gaasch M, Schiefecker AJ, et al. Early predictors for infectious complications in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and their impact on outcome. *Front Neurol.* 2019;10(JUL):1–9.
 32. Delcourt C, Sato S, Zhang S, Sandset EC, Zheng D, Chen X, et al.

- Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. *Neurology*. 2017;88(15):1408–14.
33. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693–8.
 34. Al-Khaled M, Eggers J. Prognosis of intracerebral hemorrhage after conservative treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):230–4.
 35. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66(8):1182–6.

Anexos

Anexo 1-Critérios de Boston

| | |
|--|--|
| AAC Definitiva | Exame <i>post-mortem</i> com evidência de: -Hemorragia córtico-subcortical, lobar ou cortical; -AAC severa com vasculopatia; -Ausência de outra lesão cerebral. |
| AAC Provável com patologia concordante | Dados clínicos compatíveis e tecido patológico (hematoma evacuado ou biópsia cortical) que evidenciem: -Hemorragia córtico-subcortical, lobar ou cortical; -Algum grau de AAC no tecido; -Ausência de outra lesão cerebral. |
| AAC Provável | Dados clínicos compatíveis e TC ou RMN com: -Hemorragias múltiplas restritas às regiões córtico-subcortical, lobar ou cortical; -Idade \geq a 55 anos; -Ausência de outra causa de hemorragia. |
| AAC Possível | Dados clínicos compatíveis e TC ou RMN com evidência de: -Hemorragia única na região córtico-subcortical, lobar ou cortical; -Idade \geq a 55 anos; -Ausência de outra causa de hemorragia. |

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Anexo 2-Aprovação da Comissão de Ética para a saúde do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira

REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE

Dr. Carlos Gomes
Diretor Clínico Adjunto

Recebido 04 DEZ 2019

Para a C.A. e reunião com a C.A.

| | |
|---|------------------|
| Assunto: Projecto de Investigação n.º 63/2019 - "Angiopatia Amilóide Cerebral: revisão dos critérios" | |
| Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração | Nº: 83/2019 |
| De: Gabinete de Investigação e Inovação | Data: 04-12-2019 |

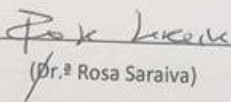
Cc: Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de inclusão do Serviço/Unidade de AVC's no estudo subordinado ao tema "Angiopatia Amilóide Cerebral: revisão dos critérios diagnósticos", a realizar no serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, pela aluna de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, Inês de Amorim Pereira.

Informo que o estudo já foi autorizado pelo Conselho de Administração que V. Exª preside em 21 de Novembro de 2019 e se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

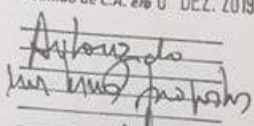
Com os melhores cumprimentos,

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,


(Dr.ª Rosa Saraiva)

RS/MA

C.H.U.C.B., EPE
Reunião de C.A. em 04 DEZ. 2019


Presidente e Diretor Clínico:

Dr. João Castelhano

Vogais Executivas:

Dr. Vítor Mota

Dña. Sandra Dyarte

Enf. Paula Rodrigo

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Anexo 3-NIHSS

| Category | Score/Description | Date/Time | Date/Time | Date/Time | Date/Time | Date/Time |
|--|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | Initials | Initials | Initials | Initials | Initials |
| 1a. Level of Consciousness (Alert, drowsy, etc.) | 0 = Alert 1 = Drowsy 2 = Stuporous 3 = Coma | | | | | |
| 1b. LOC Questions (Month, age) | 0 = Answers both correctly 1 = Answers one correctly 2 = Incorrect | | | | | |
| 1c. LOC Commands (Open/close eyes, make fist/let go) | 0 = Obeys both correctly 1 = Obeys one correctly 2 = Incorrect | | | | | |
| 2. Best Gaze (Eyes open - patient follows examiner's finger or face) | 0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation | | | | | |
| 3. Visual Fields (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants) | 0 = No visual loss 1 = Partial Hemianopia 2 = Complete Hemianopia 3 = Bilateral Hemianopia (Blind) | | | | | |
| 4. Facial Paresis (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes shut) | 0 = Normal 1 = Minor 2 = Partial 3 = Complete | | | | | |
| 5a. Motor Arm - Left 5b. Motor Arm - Right (Elevate arm to 90° if patient is sitting, 45° if supine) | 0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp) | Left | | | | |
| | | Right | | | | |
| 6a. Motor Leg - Left 6b. Motor Leg - Right (Elevate leg 30° with patient supine) | 0 = No drift 1 = Drift 2 = Can't resist gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement X = Untestable (Joint fusion or limb amp) | Left | | | | |
| | | Right | | | | |
| 7. Limb Ataxia (Finger-nose, heel down shin) | 0 = No ataxia 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs | | | | | |
| 8. Sensory (Pin prick to face, arm, trunk, and leg - compare side to side) | 0 = Normal 1 = Partial loss 2 = Severe loss | | | | | |
| 9. Best Language (Name item, describe a picture and read sentences) | 0 = No aphasia 1 = Mild to moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute | | | | | |
| 10. Dysarthria (Evaluate speech clarity by patient repeating listed words) | 0 = Normal articulation 1 = Mild to moderate slurring of words 2 = Near to unintelligible or worse X = Intubated or other physical barrier | | | | | |
| 11. Extinction and Inattention (Use information from prior testing to identify neglect or double simultaneous stimuli testing) | 0 = No neglect 1 = Partial neglect 2 = Complete neglect | | | | | |
| TOTAL SCORE | | | | | | |

AAC: estudo da aplicação dos critérios diagnósticos na prática clínica

Anexo 4-Escala de Rankin modificada

| | |
|--------|--|
| Grau 0 | Sem sintomas. |
| Grau 1 | Sem incapacidade significativa; capaz de realizar todas as atividades habituais. |
| Grau 2 | Incapacidade leve; incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio. |
| Grau 3 | Incapacidade moderada; necessita de alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência. |
| Grau 4 | Incapacidade moderadamente grave; incapaz de caminhar sem assistência e atender às suas necessidades. |
| Grau 5 | Incapacidade grave; acamado, incontinente, requer constante assistência de terceiros. |
| Grau 6 | Óbito. |