



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

***Acidente Vascular Cerebral isquémico***  
***Complicações infecciosas segundo o volume e a***  
***localização de Enfarte***



***Marta Isabel da Fonseca Gravito Soares***

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

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco  
Co-orientador: Dr. José Francisco Alvarez

Covilhã, Maio de 2011



Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, Professor da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

Covilhã, Portugal 2011



# **Título da Dissertação**

*Acidente Vascular Cerebral isquémico: Complicações infecciosas segundo o volume e a localização de Enfarte*

## **Autor(a)**

Marta Isabel da Fonseca Gravito Soares  
[ms18498@fcsaude.ubi.pt](mailto:ms18498@fcsaude.ubi.pt)

## **Área Científica**

Doença cerebrovascular

## **Orientação Científica**

**Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa.** Professor Associado Convidado da Universidade da Beira Interior e Assistente Graduado Sénior do Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

**Dr. José Francisco Alvarez.** Docente Associado à Faculdade Ciências da Saúde. Médico Neurologista do Centro Hospitalar Cova da Beira, E. P. E.

## **Data**

Covilhã, Maio 2011



# Declaração

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, sendo o seu conteúdo original e que, todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no corpo da tese e nas referências bibliográficas.

Declaro que a obtenção dos dados em estudo foi realizada após a aprovação do Director do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Cova da Beira, Departamento de Emergência e Cuidados Intensivos, na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

Candidato (a),

---

(Marta Isabel da Fonseca Gravito Soares)

Covilhã, Maio 2011



# Agradecimentos

...à minha Família, por todo o tempo, empenho, dedicação, paciência, mas principalmente pelo apoio incondicional ao longo destes longos e intermináveis dois anos;

...em especial aos meus irmãos, pelo contributo mais directo e crucial em todas as etapas deste árduo projecto;

...aos Médicos, especialistas do Departamento de Medicina Intensiva, pela disponibilização de recursos humanos e técnicos, para a etapa de recolha dos dados;

...ao Dr. José Francisco Alvarez, pela orientação científica e conhecimentos na área da Neurologia;

...ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa, pelo suporte estrutural a todos os níveis, ao longo deste projecto, desde a sua concepção, esboço em bruto e por fim, a concretização final.



“A sabedoria é o trabalho incessante do espírito sobre a ciência.”

*Camilo Castelo Branco*



# Resumo

**Introdução.** Em Portugal, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a primeira causa de mortalidade e a segunda de morbilidade. As complicações infecciosas são comuns e afectam negativamente o prognóstico dos doentes. Já foram identificados vários factores de risco associados àquelas, mas a relação com o volume e a localização de enfarte ainda são alvo de controvérsia. Assim, este estudo pretende avaliar estes últimos como predictores independentes do risco de desenvolver infecção.

**Material e Métodos.** Estudo analítico caso-controlo retrospectivo de 358 doentes internados numa unidade especializada, por AVC isquémico. Determinaram-se os factores de risco associados ao desenvolvimento de infecção pós-AVC, particularmente Pneumonia, Infecção do Tracto Urinário (ITU) e Sépsis. O volume de enfarte foi determinado a partir das áreas de cada corte da Tomografia axial computadorizada das 24-48h após a admissão e, a localização segundo o OxfordShire Community Stroke Project. A análise estatística baseou-se na determinação dos *Odds Ratio* (OR) pelas análises univariável e multivariável e, da Curva ROC; para um valor de p de 0,05.

**Resultados.** Noventa e seis doentes desenvolveram infecções (26,8%), das quais aproximadamente metade foram do tracto urinário. Os volumes de enfarte grande e pequeno foram positiva e negativamente associados a quaisquer infecções, respectivamente. Os enfartes da circulação anterior parcial e/ou posterior foram associados à infecção e ITU, os da circulação anterior total à infecção e pneumonia e, os enfartes não lacunares a qualquer tipo de infecção. Após a análise multivariável, apenas os enfartes não pequenos foram associados à infecção (OR 4,5; valor de p <0,001) e os não lacunares à ITU (OR 12,5; valor de p <0,001). Não foi possível demonstrar uma associação entre a Sépsis e os factores volume ou localização de enfarte.

**Conclusão.** Ambos os factores, volume e localização de enfarte, foram estatisticamente associados ao desenvolvimento de infecção, sendo o primeiro, o principal predictor de infecção e o segundo, o principal predictor de ITU.

## Palavras-chave

Acidente vascular cerebral isquémico, infecção, pneumonia, infecção do tracto urinário, sépsis, volume, localização.



# Abstract

**Background.** In Portugal, Stroke is the leading mortality cause and the second morbidity cause. Poststroke infections are common and adversely affect the outcome. Several risk factors were identified in previous studies, but the evidences about stroke volume and stroke location are currently inconclusive. Therefore, this study aims to evaluate stroke size and location as independent predictors for poststroke infections.

**Materials and Methods.** Case-control study with retrospective design of 358 patients admitted in a Hospital Stroke Unit with an Ischemic Stroke diagnosis. The risk factors of poststroke infections were determined, particularly pneumonia, urinary-tract infection (UTI) and sepsis. Infarct volume was calculated by the ischemic areas of computerized tomography slices whithin the firstly 24-48 hours at admission. Infarct location was classified according to Oxfordshire Community Stroke Project definitions. Statistical analysis was based in a determination of *Odds Ratio* (OR) by single-one-factor and multivariate analysis and, the determination of ROC curve; to a 0.05 two-sided p value.

**Results.** Ninety-six patients developed poststroke infections (26.8%) and approximately 50% were of urinary-tract. The largest and smallest infarct volumes were positively and negatively associated with all infections, respectively. The partial anterior and posterior circulation territories were associated with all infections and UTI, the total anterior circulation territory with all infections and pneumonia and, non-lacunar stroke with any type of infection. After multivariate analysis, only non-smallest strokes were associated with all infections (OR 4.5; p-value <0,001) and non-lacunar strokes with UTI (OR 12.5; p-value <0.001). There were no association between volume or location of stroke and sepsis.

**Conclusion.** Both stroke volume and stroke location were significantly associated with infection. Infarct volume was the most significative predictor in all infections. Stroke location was the most significative predictor in UTI.

## Keywords

Ischemic stroke, all Infections, pneumonia, urinary-tract infection, sepsis, volume, location.



# Índice

1. Introdução	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Fisiopatologia	2
1.3 Infecção e AVC <sub>i</sub>	3
1.4 Volume e Localização do AVC <sub>i</sub>	5
1.5 Propósito do estudo	5
1.6 Objectivo geral/Finalidade	8
1.7 Objectivos específicos	8
2. Material e Metodologia	9
2.1 Caracterização do estudo	9
2.1.1 Tipo de estudo	9
2.1.2 Duração do estudo	9
2.2 Definição da amostra	9
2.2.1 População-alvo	9
2.2.2 Critérios de inclusão	9
2.2.3 Critérios de exclusão	9
2.2.3.1 Critérios clínicos	9
2.2.3.2 Critérios imagiológicos	9
2.2.4 Amostra	9
2.3 Definição das variáveis de estudo	10
2.3.1 Variável dependente	11
2.3.2 Variáveis independentes	11
2.3.2.1 Volume de enfarte	11
2.3.2.2 Localização de enfarte	17
2.3.3 Co-variáveis/Variáveis potenciais de confundimento	17
2.3.3.1 Características sócio-demográficas	18
2.3.3.2 História pessoal de factores de risco vascular	18
2.3.3.3 Mecanismo etiológico dos subtipos de enfarte	18
2.3.3.4 Gravidade de enfarte	18
2.3.3.5 Parâmetros bioquímicos na <i>baseline</i>	19
2.3.3.6 Factores de risco infeccioso	19
2.4 Recolha de informação/dados	19
2.5 Análise estatística	19
3. Resultados	21



3.1 Incidência das complicações infecciosas pós-AVC <sub>i</sub>	21
3.2 Factores de risco para complicações infecciosas pós-AVC <sub>i</sub>	22
3.3 Volume e localização de enfarte como predictores do desenvolvimento de complicações infecciosas pós-AVC <sub>i</sub>	23
4. Discussão	31
4.1 Considerações metodológicas	33
4.1.1 Pontos fortes do estudo	33
4.1.2 Limitações do estudo	34
4.2 Contribuição do estudo e potenciais implicações práticas futuras, no âmbito clínico e de investigação	34
5. Conclusão	35
6. Referências bibliográficas	36
7. Anexos	40



# Lista de Figuras

Figura 1.1 - Mecanismo fisiopatológico do AVC<sub>i</sub>

Figura 1.2 - Representação esquemática da Síndrome de imunossupressão induzida pelo AVC<sub>i</sub> e, consequente aumento da susceptibilidade à infecção

Figura 1.3 - Desenho de estudo

Figura 1.4 - Imagem de apresentação do programa MATLAB®

Figura 1.5 - Doente-teste para exemplificação do programa. Parte 1

Figura 1.6 - Doente-teste para exemplificação do programa. Parte 2

Figura 1.7 - Escala de pixéis, determinada a partir do programa Visage™ PACS/CS®. Parte 3

Figura 1.8 - Frequência das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>

Figura 1.9 - Relação entre a localização de enfarte e as complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub> através da análise de Regressão Logística multivariável, *Odds Ratio* para um IC de 95%

Figura 1.10 - Relação entre o volume de enfarte e as complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub> através da análise de Regressão Logística multivariável, *Odds Ratio* para um IC de 95%

Figura 1.11 - Análise da Curva ROC das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>



# Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Epidemiologia do AVC

Tabela 1.2 - Factores de risco associados ao AVC<sub>i</sub>

Tabela 1.3 - Complicações infecciosas comuns pós-AVC<sub>i</sub>

Tabela 1.4 - Definição das infecções nosocomiais, segundo os critérios do CDC

Tabela 1.5 - Sistema de classificação dos subtipos de AVC<sub>i</sub>, segundo o Oxfordshire Community Stroke Project System (OCSP)

Tabela 1.6 - Complicações médicas pós-AVC<sub>i</sub>

Tabela 1.7 - Variáveis principais dos doentes com AVC<sub>i</sub>, com e sem infecção



## Lista de Acrónimos

AVC	Acidente Vascular Cerebral
OMS	Organização Mundial de Saúde
AVC <sub>i</sub>	Acidente Vascular Cerebral isquémico
HTA	Hipertensão Arterial
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
CID-9-MC	Codificação Internacional de Doenças - versão 9 - modificação clínica
AVC <sub>ii</sub>	Acidente Vascular Cerebral isquémico com complicação infecciosa
AVC <sub>isl</sub>	Acidente Vascular Cerebral isquémico sem complicação infecciosa
TAC CE	Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica
AIT	Acidente Isquémico Transitório
CDC	Center for Disease Control and Prevention
SU	Serviço de Urgência
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RX	Raios X
MATLAB	MATrix LABoratory
OCSF	Oxfordshire Community Stroke Project
IC	Intervalo de Confiança
SAM	Sistema de Apoio ao Médico
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
HbA1C	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Low Density Lipoprotein
TG	Triglicéridos
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
FA	Fibrilhação auricular
UMA	Unidades maço-ano
TOAST	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
CSS-TOAST ou CCS	Causative Classification of Stroke System
ECG	Electrocardiograma
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
VHS	Velocidade de hemossedimentação
PCR	Proteína C reactiva
ITU	Infecção do Tracto Urinário
DPOC	Doença Pulmonar Obstructiva Crónica
EOT	Entubação Orotraqueal
SNG	Sonda nasogástrica
CVC	Catéter Venoso Central
cOR	crude <i>Odds Ratio</i>
aOR	adjusted <i>Odds Ratio</i>



ROC	Receiver Operating Characteristic
FIV	Factor de inflação da variância
SPSS	Software Package for Social Sciences
OPA	Oclusão das Pequenas Artérias
ECAP	Enfarte da circulação anterior parcial
ECP	Enfarte da circulação posterior
ECAT	Enfarte da circulação anterior total
ELAC	Enfarte lacunar
Th	Células T helper





# Introdução

## Epidemiologia (Tabela 1.1)

De acordo com a American Heart Association, nas últimas duas décadas a prevalência do Acidente Vascular Cerebral (AVC) aumentou, apesar da taxa de mortalidade ter diminuído

Tabela 1.1 Epidemiologia do AVC

Local	Autor(es)	Ano de Publicação	População-alvo (n amostral)	Idade (anos)	Incidência (n/1000/a no)	Ranking de mortalidade [Taxa de mortalidade (nºmortes/100 000 habitantes)]	Ranking de morbidade/incapacidade prolongada
Europa	Bejot Y <i>et al</i>	2007	Itália (Aoste, Umbria), Inglaterra (Oxfordshire), França (Dijon), Dinamarca (Federicksberg), Suécia (Sodenham), Rússia (Novosibrisk)	<35->85	112,7	3ª causa, a seguir às DCVs e Neoplasias	1ª causa
Portugal	Correia M	2006	Portugal			1ª causa, dos países da Europa Ocidental [129(♂)/107(♀)]	
	WHO	2006	Portugal				2ª causa (a seguir às Doenças Neuropsiquiátricas; 18% do total de DALYs)
	Moon L <i>et al</i>	2003	Canadá, Austrália, Dinamarca, Grécia, Hungria, Itália, Japão, Coreia, México, Holanda, Noruega, Portugal, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido, Estados Unidos			1ª causa; Portugal e Hungria têm as maiores taxas de mortalidade	
Cova da Beira	Sousa M	2007	Cova da Beira	20->85	249,7 (♂)/172,9 (♀)	3ª causa (2005-06), a seguir à Insuficiência Cardíaca e Pneumonia	

Adaptado de <sup>(1-5)</sup>

DCV. Doença cardiovascular; WHO. World Health Organization; DALYs. Disability Adjusted Life Years



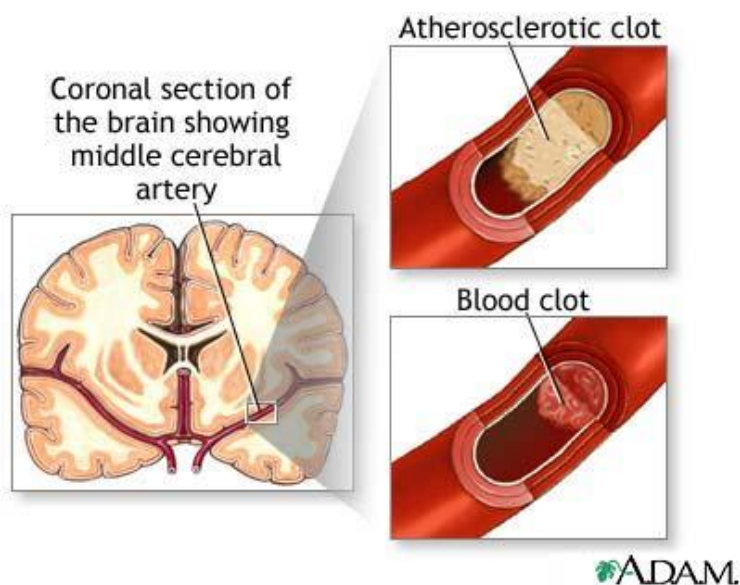
para 12%.<sup>(6)</sup> Portugal é um dos países da União Europeia com maior percentagem de idosos, estimando-se um aumento nas próximas cinco décadas, superior ao dobro da população idosa actual.<sup>(7)</sup> Segundo esta tendência populacional, espera-se um aumento da incidência das doenças crónicas nos próximos anos, incluindo o AVC, cuja prevalência aumenta exponencialmente com a idade, sobretudo no sexo masculino.<sup>(8)</sup>

## Fisiopatologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVC é definido como o desenvolvimento rápido de sintomas/sinais clínicos de um distúrbio focal (ocasionalmente global) da(s) função(ões) cerebral(ais), com duração superior a 24 horas ou que conduzam à morte, sem outra causa aparente para além da vascular.<sup>(9)</sup>

O AVC pode ser hemorrágico ou isquémico. Este último foi alvo deste estudo, pois representa aproximadamente 80% do total de AVCs na Cova da Beira.<sup>(5)</sup>

O AVC isquémico (AVC<sub>i</sub>) é uma patologia complexa, cujos mecanismos fisiopatológicos, incluem a trombose e a embolia cerebral (**Figura 1.1**).<sup>(2,5)</sup> Na Cova da Beira, 8% e 27% são devidos a trombose dos grandes e pequenos vasos, respectivamente; 20% e 6% por embolia de origem cardíaca ou arterio-arterial, respectivamente e, 39% de etiologia desconhecida.<sup>(5)</sup>



**Figura 1.1** Mecanismo fisiopatológico do AVC<sub>i</sub>.

Quando um AVC<sub>i</sub> ocorre, o suprimento sanguíneo cerebral é interrompido e, os neurónios são privados do oxigénio e glicose, necessários à sua sobrevivência. A Trombose pode formar-se nas artérias intra ou extracranianas, aquando da lesão da íntima. A lesão endotelial permite a adesão e a agregação plaquetárias, com consequente activação da cascata de coagulação e formação do trombo ateromatoso. Este, reduz o fluxo sanguíneo e, se o mecanismo compensatório da circulação colateral estiver comprometido, ocorre diminuição da perfusão tecidual, com consequente morte celular. Na Embolia, os coágulos sanguíneos obstruem as artérias de calibre inferior ao local de origem.

Adaptado de <sup>(5,10,11)</sup>



Um factor de risco para  $AVC_i$  é uma característica presente num indivíduo, que quando comparada com um indivíduo sem a mesma, aumenta o risco de desenvolver esta patologia, sem contudo a causar directamente. Os factores de risco do  $AVC_i$  são bem conhecidos, sendo a Hipertensão Arterial (HTA) o factor de risco major (**Tabela 1.2**).

**Tabela 1.2** Factores de risco associados ao  $AVC_i$

Factores de Risco major	
Factores de Risco Não Modificáveis	Idade
	Sexo masculino
	Raça (mais comum a negra)
	Predisposição hereditária
Factores de Risco Modificáveis	HTA*
	Hipercolesterolemia*
	<i>Diabetes Mellitus</i> *
	Estenose carotídea*
	História de Doença isquémica coronária
	Tabagismo*
	História prévia de AIT/AVC
Factores de Risco cardiogénicos (cardio-embólicos)	Patologias cardíacas
	Valvulopatia*
	Fibrilhação auricular*
	Insuficiência cardíaca
	Hipertrofia ventricular esquerda
Novos Potenciais Factores de Risco**	
Factores de Risco aterotrombóticos	Razão Apo B-Apo A1 aumentada
	Obesidade
	Sedentarismo
	Stress psicossocial
	Baixa ingestão dietética de frutos e vegetais
	Hipocaliémia

Adaptado de <sup>(5,6,12,13)</sup>

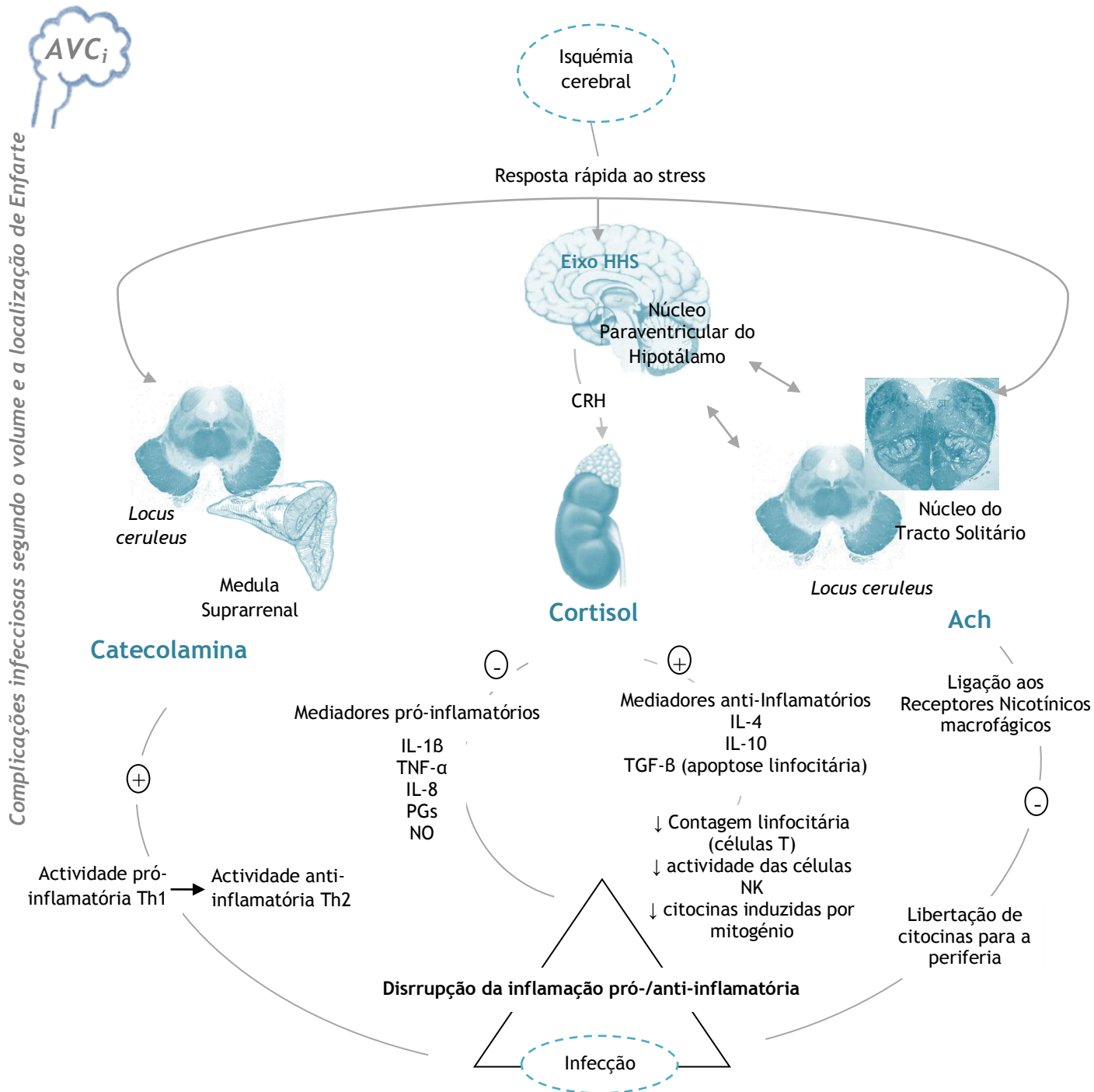
\* Contribuem para 60-80% de todos os  $AVC_i$ s

\*\* Podem contribuir para 10-20% dos  $AVC_i$ s Aterotrombóticos

HTA. Hipertensão Arterial; AIT. Acidente Isquémico Transitório; AVC. Acidente Vascular Cerebral; Apo. Apolipoproteína

## Infecção e $AVC_i$

A relação entre o  $AVC_i$  e a infecção é complexa, constituindo simultaneamente um desencadeante (1/10-1/3 dos  $AVC_i$ s) e uma complicação deste (1/3 dos casos).<sup>(14)</sup> As complicações médicas intra-hospitalares são comuns nos doentes com  $AVC_i$  (44-95% dos doentes apresentam pelo menos uma complicação pós- $AVC_i$ , dos quais 24% requerem



**Figura 1.2** Representação esquemática da Síndrome de imunossupressão induzida pelo AVC<sub>i</sub> e, conseqüente aumento da susceptibilidade à infecção

Durante a isquemia cerebral aguda, elevados níveis de corticotropina e cortisol são observados nas 1<sup>as</sup> 12 horas, como resultado de uma resposta rápida ao stress do eixo HHS e liberação inicial de CRH, do núcleo Paraventricular do Hipotálamo. Os Glicocorticóides têm efeito supressor na produção de mediadores inflamatórios e facilitador da liberação de mediadores anti-inflamatórios. O núcleo Paraventricular está ligado aos centros autônomos *locus ceruleus* e núcleo do Tracto Solitário, mediando as respostas colinérgicas. Ach liga-se aos receptores nicotínicos macrófagos inibindo a liberação das citocinas periféricas. A activação do Locus ceruleus e Medula Suprarrenal induzem a sobreprodução de catecolaminas, resultando numa conversão da resposta pró-inflamatória Th1 para a anti-inflamatória Th2. Baseado em <sup>(15-19)</sup>

Eixo HHS. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal; CRH. Hormona Corticotrópica; Ach. Acetilcolina; IL. Interleucina; TNF. Factor de Necrose Tumoral; PG. Prostaglandina; NO. Óxido Nítrico; TGF. Factor de Crescimento de Transformação; Células NK. Células *Natural Killer*



tratamento imediato ou aumento do tempo de internamento, e mesmo morte)<sup>(20-22)</sup> e, embora a maioria sejam preveníveis/tratáveis, o seu impacto ainda não foi bem estudado.<sup>(23)</sup> Estas contribuem de modo independente e significativo para a institucionalização, morbimortalidade, aumento do tempo de internamento e atraso na reabilitação dos doentes.<sup>(14,20,21,24-26)</sup> As infecções representam a terceira complicação mais comum, a seguir às quedas e feridas cutâneas, sendo a maioria de origem respiratória e urinária.<sup>(22,24,25)</sup> Hoje, é já reconhecido que várias infecções (especialmente as respiratórias e as de etiologia bacteriana), aquando combinadas com os factores de risco de AVC<sub>i</sub> convencionais e a susceptibilidade genética,<sup>(16)</sup> podem predispor directa ou indirectamente ao AVC<sub>i</sub>. Este facto deve-se ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistémica, por activação das vias da coagulação e aceleração da aterosclerose, que afecta a estabilidade da placa aterosclerótica com consequente ruptura, mediante a activação das metaloproteinasas da matriz extracelular.<sup>(15)</sup>

As complicações infecciosas são classicamente explicadas como resultantes dos défices neurológicos (diminuição dos reflexos protectores, disfagia, diminuição do nível de consciência) e/ou procedimentos diagnóstico-terapêuticos (ventilação mecânica, cateterismo, entre outros).<sup>(14,26)</sup> No entanto, um corpo crescente de estudos, observacionais e experimentais, suportam a evidência de que a imunossupressão é induzida pela isquémia do Sistema Nervoso Central (SNC), com subsequente susceptibilidade aumentada à infecção.<sup>(19,27)</sup> O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, a via neuronal colinérgica e o Sistema Nervoso Simpático (SNS) constituem os três elementos-chave imunológicos, que interagem de modo complexo na desinibição do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) (**Figura 1.2**).

A prevalência, os factores de risco e o impacto da infecção no prognóstico do AVC<sub>i</sub> têm sido alvo de múltiplos estudos (**Tabela 1.3**).

### **Volume e Localização do AVC<sub>i</sub>**

A activação dos mecanismos imunológicos referidos inicia uma cascata de citocinas, a partir do tecido isquémico, envolvendo tanto o sistema imunitário inato como o adquirido.<sup>(27)</sup> Assim, o tamanho da lesão seria mais relevante para o desenvolvimento de um estado de imunossupressão, do que a localização desta. Este facto é apoiado por estudos recentes, que demonstram uma relação inversa entre o volume do AVC<sub>i</sub> e a contagem de células T citotóxicas (da *baseline* até ao segundo dia pós-AVC<sub>i</sub>), sendo considerado o predictor major no desenvolvimento de infecções.<sup>(27)</sup> No entanto, num outro estudo não houve associação significativa entre aquele (como variável dicotómica para um *cut-off* de 20 mL) e a contagem de células T (da *baseline* até ao sexto dia pós-AVC<sub>i</sub>).<sup>(18)</sup>

### **Propósito do estudo**

O AVC<sub>i</sub> é uma patologia extremamente comum, acarretando per si, uma morbimortalidade



Tabela 1.3 Complicações infecciosas comuns pós-AVC<sub>i</sub>

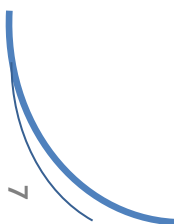
Tipo da infecção	Prevalência	Timing (tempo pós-AVC <sub>i</sub> )	Fatores de Risco	Mecanismo da infecção	Micro-organismos isolados	Prognóstico	Estratégias preventivas
Pneumonia	1-33%* 16-20% (UCI)	1 <sup>as</sup> 48h - 1 <sup>as</sup> semanas	Sexo masculino Idade ≥ 65 anos <i>Diabetes Mellitus</i> Gravidade do AVC <sub>i</sub> na <i>baseline</i> (NIHSS ≥ 10) Pontuação da Escala de Rankin ≥ 4 Pontuação do Teste Mini-mental abreviado < 8 Entubação nasogástrica por disfagia Disartria/Afasia Reflexo de deglutição diminuído (Paralisia facial e alteração da consciência) ECAP, sobretudo no território da ACM e ECAT FA História de doença coronária ou de prótese valvular ICC Admitidos na UCI ECP Ventilação mecânica RX anormal na <i>baseline</i>	Aspiração da flora oral ou das secreções exógenas (60%)	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus viridans(+)</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i>	Aumento dos défices neurológicos; 27% de mortalidade ao fim de 30 dias; Altos níveis de incapacidade (Pontuação da Escala de Rankin modificada maior e pontuação do Índice de Barthel menor, aquando comparado com um grupo controlo); Pior prognóstico funcional aos 3 meses pós-AVC <sub>i</sub> ; Aumento tempo de internamento; Aumento dos custos em cuidados médicos	Medidas anti-sépticas (Lavagem das mãos); Antibióticos profiláticos: Moxifloxacina (400mg ev/dia, 5 dias), Tetraciclina semisintética, Minocycline-a, Mezlocillin e Sulbactam (3*2 g/L ev, 4 dias); Enlimomab

ITU	<p>2-27%*</p> <p>33% (UCI)</p>	<p>Sexo feminino</p> <p>Idade ≥ 65 anos</p> <p>Gravidade do AVC<sub>i</sub> na <i>baseline</i></p> <p>História de AVCs prévios</p> <p>HTA</p> <p>Cateterismo vesical</p> <p>Função da extremidade superior diminuída</p> <p>Volume de urina residual pós-miccional &gt;50 mL</p>	<p><i>Escherichia coli</i>(+)</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p>	<p>Pior prognóstico funcional aos 3 meses pós-AVC<sub>i</sub></p>	<p>(Anticorpo murino para a molécula de adesão intracelular 1 humana);</p> <p>Bloqueadores das enzimas induzidas pela inflamação:</p> <p>Inibidores da Óxido nítrico sintetase e</p> <p>Ciclooxigenase</p>
Sépsis	<p>1<sup>os</sup> 3 dias</p>		<p><i>Staphylococcus coagulase negativos</i>(+)</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p> <p><i>Streptococcus viridans</i></p>		

Adaptado de <sup>(15,16,22,24-26,28)</sup>

\*Grande variabilidade dependendo do desenho de estudo, do tamanho da amostra, do viés de selecção, da definição das infecções, do intervalo de tempo considerado pós-AVC<sub>i</sub>, e da variabilidade interhospitalar

AVC<sub>i</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquémico; UCI. Unidade de Cuidados Intensivos; NIHSS. National Institute of Health Stroke Scale; ECAP(T). Enfarte da Circulação Anterior Parcial (Total); ACM. Artéria Cerebral Média; FA. Fibrilhação Auricular; ICC. Insuficiência cardíaca congestiva; ECP. Enfarte da circulação posterior; RX. Raios X; ITU. Infecção do Tracto Urinário; AVC. Acidente vascular Cerebral; HTA. Hipertensão Arterial





desmedida. Quando complicado por infecção, o prognóstico torna-se ainda mais reservado. Assim, o impacto destas complicações a nível dos cuidados de saúde, traduz-se em elevados custos sócio-económicos para a tríade contextual doente-família-sociedade.

A região da Cova da Beira tem uma elevada prevalência de AVCs,<sup>(5)</sup> no entanto não existem estudos que abordem o papel da infecção no AVC<sub>i</sub> agudo.

Para além da proximidade geográfica, a escolha da Unidade de AVCs (UAVC) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) reflecte a distribuição geográfica mais envelhecida, representativa do interior de Portugal, na qual a acessibilidade e disponibilidade de recursos de saúde são diminutas, sobretudo na fase inicial do AVC.

### **Objectivo geral/Finalidade**

Dada a inconsistência científica sobre a influência do volume/localização de enfarte no desenvolvimento de um status de imunossupressão pós-AVC,<sup>(14,22,27)</sup> com este estudo, proponho-me a investigar a possível relação entre aquelas variáveis e o desenvolvimento de complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>, tendo em vista a prevenção, detecção e tratamento precoces dos factores de risco para as mesmas e, a reorganização e optimização das equipas de intervenção na fase aguda/subaguda do pós-AVC<sub>i</sub>.

### **Objectivos específicos**

1. Determinar a incidência das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>
2. Determinar o perfil de elevado risco que prediz o desenvolvimento das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>
3. Avaliar a relação entre o volume e a localização da lesão isquémica e, a incidência das complicações pós-AVC<sub>i</sub>
4. Estimar as possíveis implicações práticas deste estudo



# Material e Metodologia

## Caracterização do estudo

Tipo de estudo. Analítico Caso-Controlo Retrospectivo<sup>(29)</sup>

Duração do estudo. Intervalo de tempo correspondente a dois anos civis, de 2008 a 2009

## Definição da amostra

População-alvo. Total de doentes internados na UAVC do CHCB, com o diagnóstico de AVC<sub>i</sub> [codificação associada ao diagnóstico principal da alta (**Anexo 1.1**)], segundo a Classificação Internacional de Doenças - versão 9 - modificação clínica [(CID-9-MC),<sup>(30)</sup> da OMS]. Aqueles, foram divididos em dois subgrupos: doentes com AVC<sub>i</sub> que não desenvolveram complicações infecciosas (AVC<sub>isi</sub>) e doentes com AVC<sub>i</sub> que desenvolveram complicações infecciosas (AVC<sub>ii</sub>), nos primeiros 3 meses consecutivos ao episódio agudo. Todos os doentes foram submetidos a avaliação diagnóstica e etiológica e, tratamento de acordo com os Protocolos standardizados do CHCB.<sup>(31)</sup>

**Crítérios de inclusão.** Diagnóstico de AVC<sub>i</sub> agudo durante o período de estudo; Realização do exame neuroimagiológico Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica (TAC CE) na *baseline* ou TAC CE de controlo, após 24-48 horas; idade  $\geq 18$  anos.

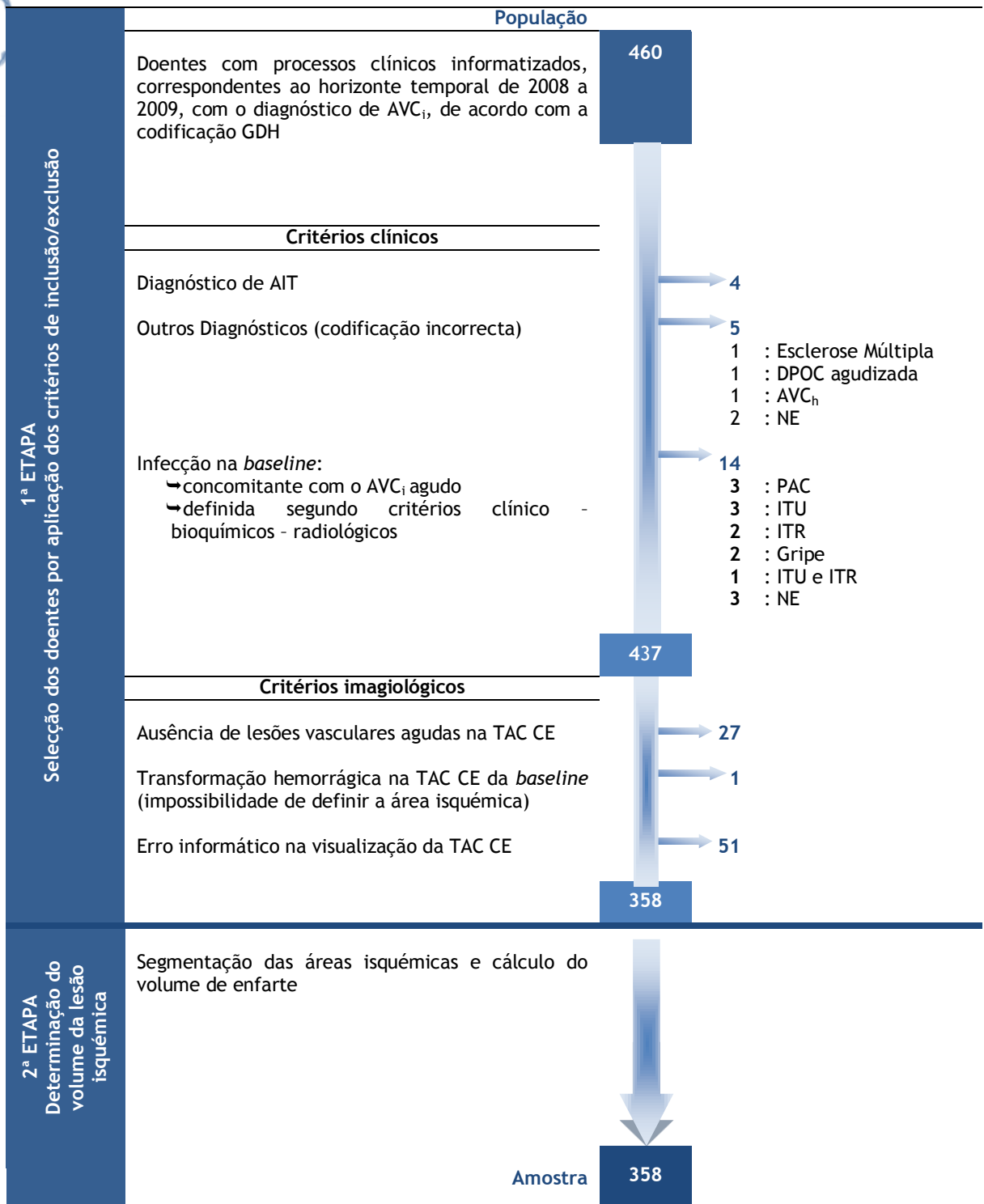
## Crítérios de exclusão

**Crítérios clínicos.** Diagnóstico de Acidente Isquémico Transitório (AIT) na *baseline*; outros diagnósticos, que não AVC<sub>i</sub>; diagnóstico de Infecção na *baseline*, concomitante ao AVC<sub>i</sub> agudo.

**Crítérios imagiológicos.** Ausência de lesões vasculares agudas em quaisquer TAC CEs realizadas (na admissão ou de controlo); transformação hemorrágica na TAC CE da *baseline*, por impossibilidade de definição rigorosa da área isquémica; erro informático na visualização das TAC CEs.

**Amostra.** População-alvo após aplicação dos Crítérios de Inclusão/Exclusão (**Figura 1.3**)

Para o cálculo do tamanho da amostra mínima necessária, para obter diferenças estatisticamente significativas no desenvolvimento de complicações infecciosas, foi considerada a prevalência estimada do AVC em Portugal de 8%,<sup>(2)</sup> dos quais 85% são isquémicos<sup>(5)</sup> e, a incidência de complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub> de 33%.<sup>(14)</sup> Assim, para uma margem de erro de 2% e um Intervalo de Confiança (IC) de 95%, seriam necessários 211 indivíduos com AVC<sub>i</sub>. Para tal, foram estudados os doentes com AVC<sub>i</sub> da Cova da Beira de dois anos consecutivos, dado o número de doentes num ano ser inferior ao tamanho amostral mínimo.



**Figura 1.3** Desenho de estudo

AVC<sub>i</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquémico; GDH. Grupo de Diagnóstico Homogéneo; AIT. Acidente Isquémico Transitório; DPOC. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; AVC<sub>h</sub>. Acidente Vascular Cerebral hemorrágico; NE. Não Especificada; PAC. Pneumonia Adquirida na Comunidade; ITU. Infecção do Tracto Urinário; ITR. Infecção do Tracto Respiratório; TAC CE. Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica

## Definição das variáveis de estudo

Variável dependente. Foram determinadas as complicações médicas pós-AVC<sub>i</sub> (Anexo 1.2). Para o diagnóstico das complicações infecciosas, foram consideradas as definições das infecções nosocomiais do Center for Disease Control and Prevention (CDC), sendo que, infecção nosocomial é uma condição localizada ou sistêmica, resultante da reação adversa à presença de agente(s) infeccioso(s) ou da(s) sua(s) toxina(s) e, que não esteja presente no período de incubação no momento de admissão hospitalar, o que para a maioria das bactérias, corresponde às primeiras 48 horas.<sup>(32)</sup> Após a alta hospitalar, foram consideradas todas as infecções até 3 meses pós-AVC<sub>i</sub>, que resultaram em recurso ao Serviço de Urgência (SU), consulta externa ou internamento hospitalar (Tabela 1.4).

Variáveis independentes.

Volume de enfarte. Para a medição das áreas e dos volumes de lesão isquêmica, foi usada a 1ª TAC CE (da *baseline*), obtida no SU, excepto nos casos desta não apresentar lesões

**Tabela 1.4** Definição das infecções nosocomiais, segundo os critérios do CDC

Pneumonia	Presença de $\geq 3$ critérios seguintes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Radiografia do Tórax com infiltrados pulmonares</li> <li>2. Febre (<math>&gt; 38,0^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>3. Dispneia</li> <li>4. Exame respiratório anormal</li> <li>5. Leucocitose (Leucócitos <math>&gt; 12\ 000</math> células/ml)</li> </ol>
ITU	Presença de $\geq 3$ critérios seguintes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sintomas do tracto urinário inferior</li> <li>2. Urocultura positiva para um uropatógeno (<math>&gt; 10^5</math> unidades formadoras de colónias)</li> <li>3. Febre (<math>&gt; 38,0^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>4. Leucocitose (Leucócitos <math>&gt; 12\ 000</math> células/ml)</li> </ol>
Sépsis	Presença de $\geq 3$ critérios seguintes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultura positiva para um patógeno em <math>\geq 1</math> hemocultura(s)</li> <li>2. Patógeno positivo, não relacionado com a infecção noutra local</li> <li>3. Febre (<math>&gt; 38,0^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>4. Leucocitose (Leucócitos <math>&gt; 12\ 000</math> células/ml)</li> </ol>
Outra infecção	Presença dos seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Febre (<math>&gt; 38,0^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>2. Leucocitose (Leucócitos <math>&gt; 12\ 000</math> células/ml)</li> <li>3. Ausência dos critérios de definição de qualquer uma das infecções descritas acima</li> </ol>

Adaptado de <sup>(32)</sup>

CDC. Center for Disease Control and Prevention; ITU. Infecção do Tracto Urinário

vasculares agudas (fase isodensa do AVC) ou apresentar lesões de difícil visualização. Em tais casos recorreu-se à TAC CE de controlo 24-48h pós-AVC<sub>i</sub>. Apesar da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ter maior sensibilidade para as alterações isquémicas precoces (sobretudo no diagnóstico de AVCs da circulação posterior, de enfartes lacunares e de pequenos enfartes

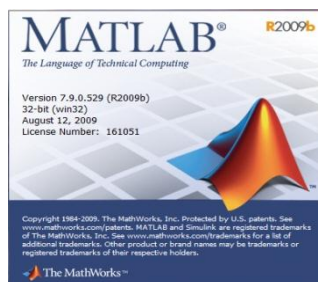


corticais<sup>(31)</sup>), a TAC CE sem contraste é um exame de imagem mais barato, permite o diagnóstico diferencial de forma confiável, distingue AVC agudo isquémico do hemorrágico nos primeiros 5-7 dias<sup>(31)</sup> e, encontra-se mais facilmente disponível em qualquer centro hospitalar; ao passo que a RMN só é acessível em alguns hospitais, o que não é o caso do CHCB. Assim, a TAC CE é a estratégia mais custo-efectiva para a avaliação por imagem de um doente com suspeita de AVC agudo<sup>(31)</sup> e para a tomada de decisão na aplicação do protocolo da Trombólise.

Já existem muitas aplicações informáticas de arquivo e análise das TAC CEs disponíveis para os hospitais e para investigação. No entanto, estas limitam-se ao cálculo de distâncias ou áreas geométricas, não sendo aplicáveis à maioria das lesões isquémicas, que dada a irregularidade que estas podem assumir, o erro seria enorme, como é o caso do Programa Visage<sup>TM</sup> PACS/CS<sup>®</sup>, adoptado pelo CHCB.

Todos os doentes incluídos no estudo foram submetidos à segmentação do cérebro em 21-23 cortes, consoante a dimensão individual do cérebro, pelo equipamento imagiológico *Toshiba Aquilion 16*, disponível no Serviço de Imagiologia do CHCB. Este equipamento apresenta como características um intervalo de varrimento de 180 cm; uma capacidade calórica e de dissipação do tubo de Raios X (RX) de 7,5 MHV e 1386 KHV/minuto, respectivamente; um gerador de RX com 60 KW de potência; 896 detectores no plano x-y e 40 no eixo z; um tempo de varrimento de 0,4 segundos; e, uma espessura mínima de corte de 0,5 mm. Os cortes da TAC CE de cada doente foram armazenados num arquivo imagiológico e posteriormente visualizados, recorrendo ao programa informático Visage<sup>TM</sup> PACS/CS<sup>®</sup> versão 6.0\_SP1 2000-2008, disponibilizado pelo CHCB. A partir deste, foram seleccionados os cortes axiais com lesão isquémica, de acordo com o descrito no relatório da TAC CE de cada doente e, em seguida convertidos em ficheiros de imagem do tipo \*.bmp e armazenados numa base de dados, no sentido distal para proximal, com início no mesencéfalo.

O volume de enfarte foi determinado, recorrendo a um programa semi-automatizado, elaborado para o efeito pretendido, denominado “VoMIS” (Volume Measuring of Ischemic Stroke), programado em MATrix LABoratory (MATLAB<sup>®</sup>), versão 7.9.0.529, de 2009 (Figura 1.4).

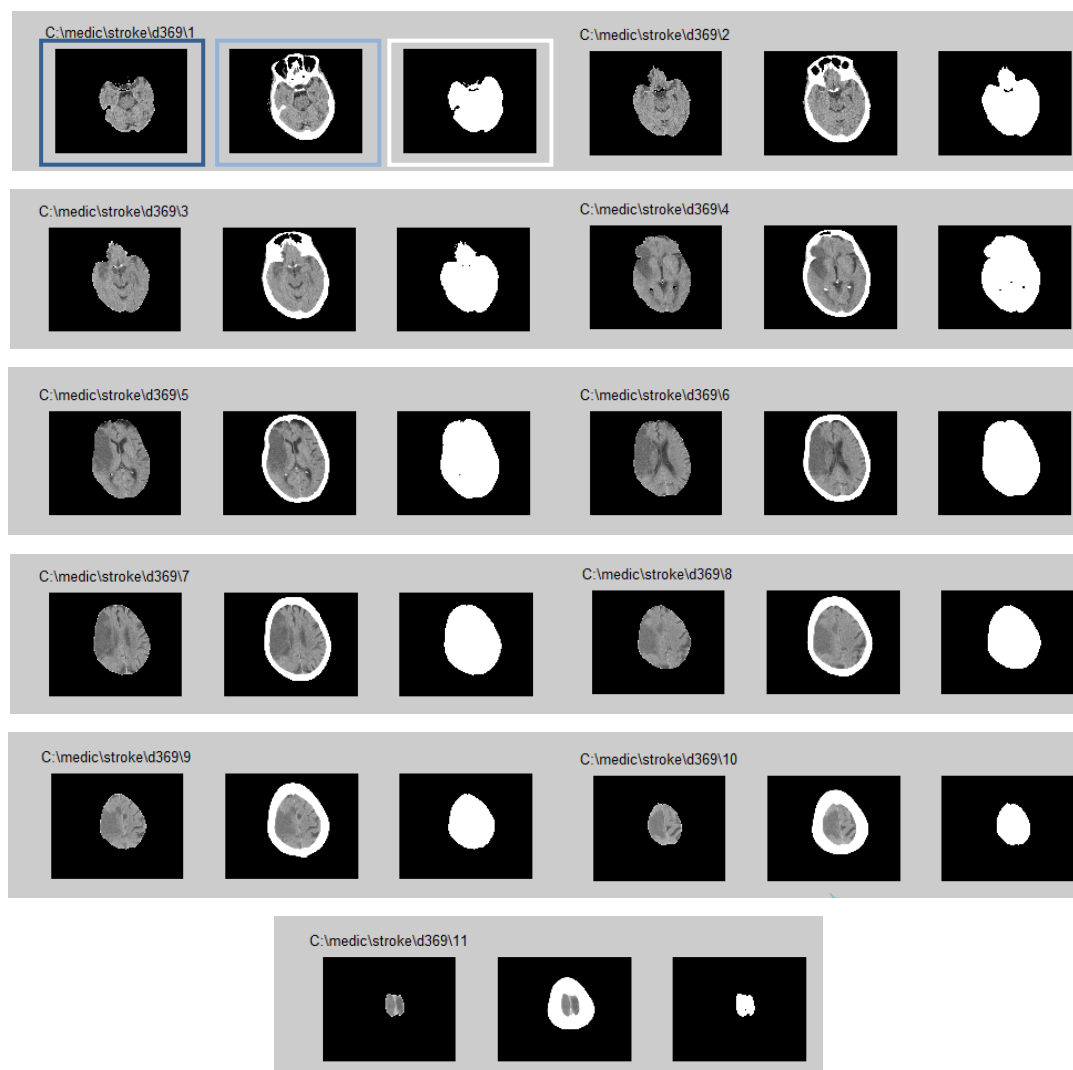


**Figura 1.4** Imagem de apresentação do programa MATLAB<sup>®</sup>

Este, é constituído por 3 partes, sendo a primeira e a terceira automatizadas.

A primeira parte, “**Brain Segmentation**”, efectua a segmentação de cada corte do cérebro, retirando à imagem toda a componente óssea. Esta etapa é automatizada, no entanto pode ser manual, para corrigir qualquer área cerebral excluída no modo automático (Figura 1.5).

Em cada corte da TAC CE, a imagem a azul claro corresponde à imagem original; a imagem a azul escuro corresponde à imagem anterior, após exclusão da área craniana; e, a imagem



**Figura 1.5** Doente-teste para exemplificação do programa. Parte 1

Doente do sexo feminino, de 83 anos de idade, com Hipertensão Arterial não controlada, Fibrilhação auricular, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Cardiopatia hipertensiva e uso prolongado de Anticoagulantes. Pode-se observar um Enfarte isquémico extenso do território da Artéria cerebral média direita (frontoinsular e lenticulo-capsular), de provável mecanismo cardio-embólico.

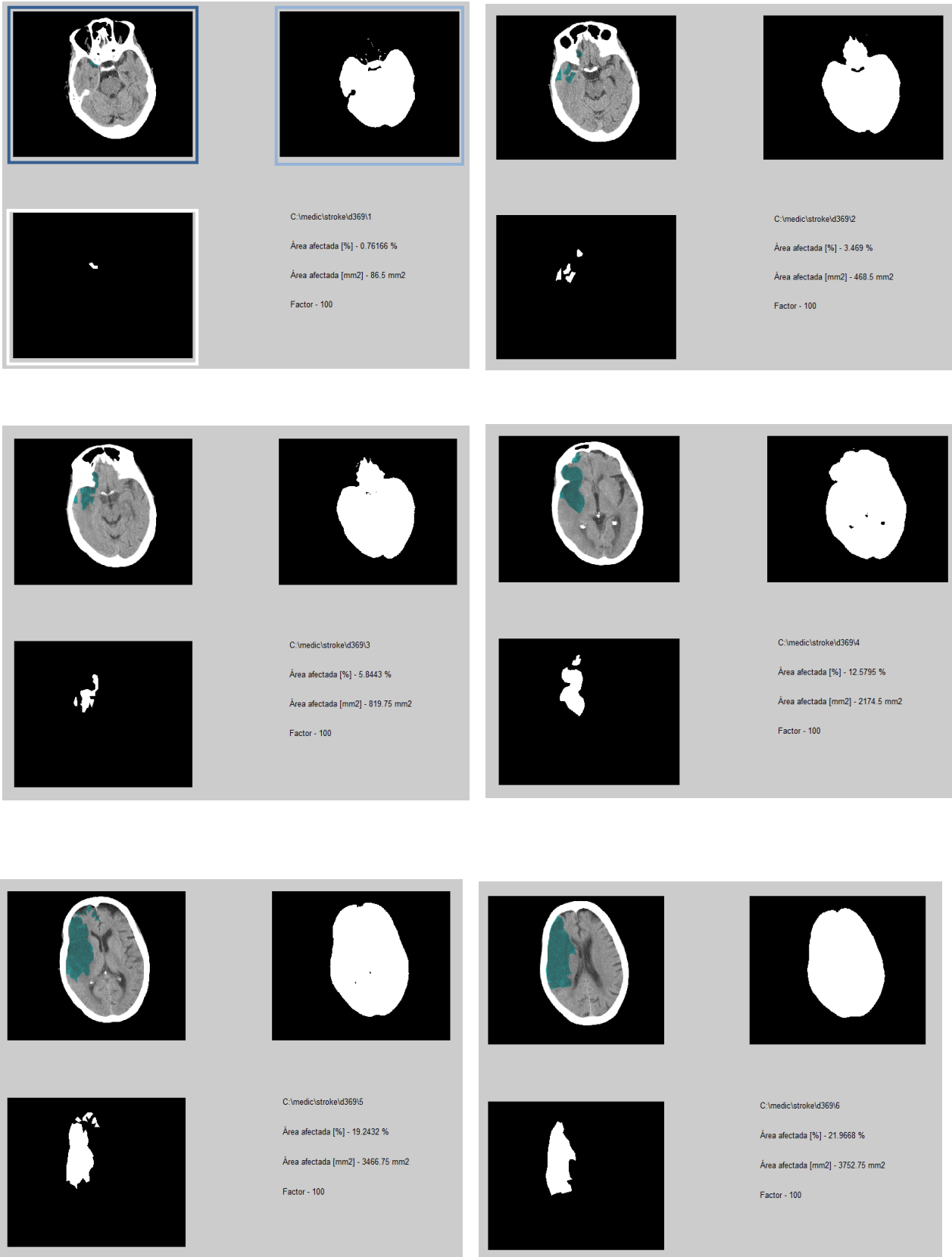
seleccionada a branco corresponde à imagem anterior, após conversão para o modo *black and white*.

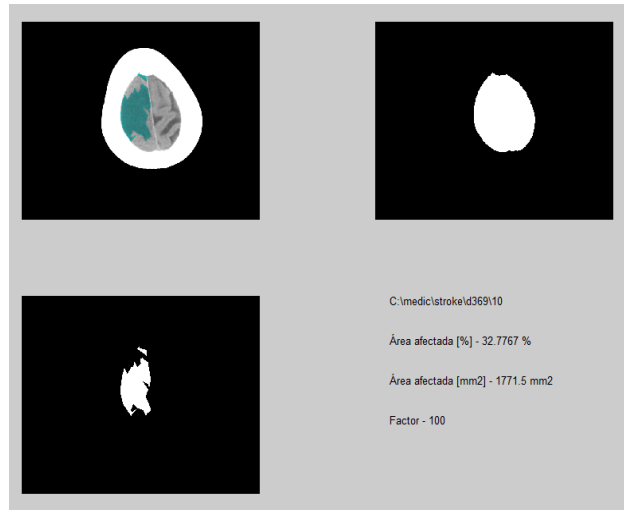
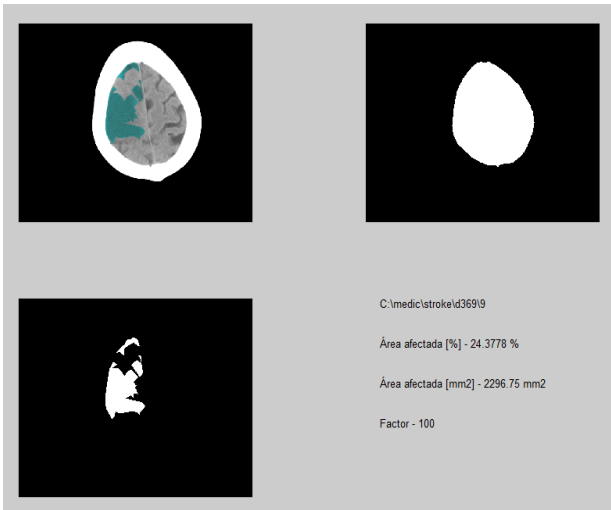
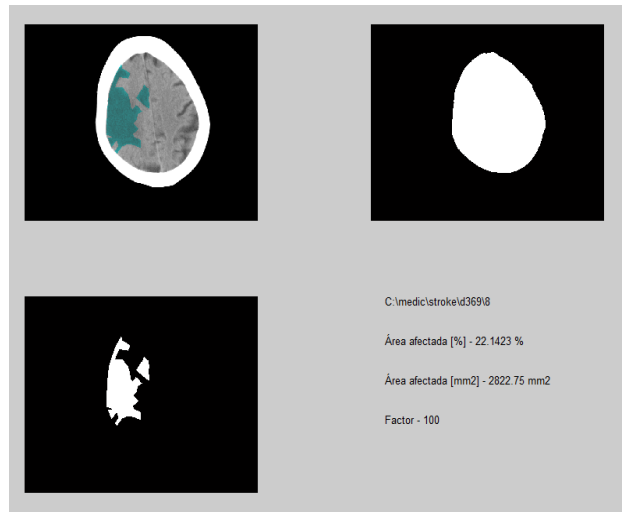
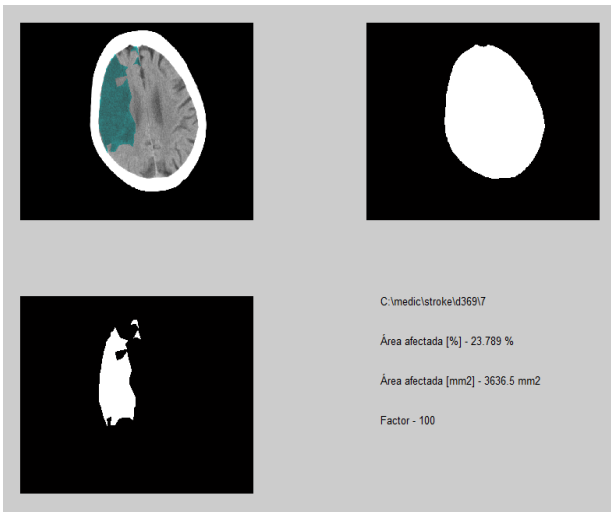
A segunda parte, “**Area Segmentation**”, demarca a região de interesse à volta da área considerada anormal. O tecido isquémico foi definido como uma lesão hipodensa anormal “de



novos” quando comparado com a área cerebral adjacente.<sup>(33)</sup> A seleção da área de tecido isquémico é dependente do observador, e como tal, manual. O resultado da área de cada corte é apresentado sobre a forma de percentagem e em mm<sup>2</sup> (Figura 1.6).

Em cada corte da TAC CE, a imagem seleccionada a azul escuro corresponde à imagem original com a área isquémica sombreada a azul. A imagem seleccionada a azul claro corresponde à imagem original sem a área craniana, em modo *black and white* e, a imagem delimitada a branco corresponde à área isquémica seleccionada, em modo *black and white*.





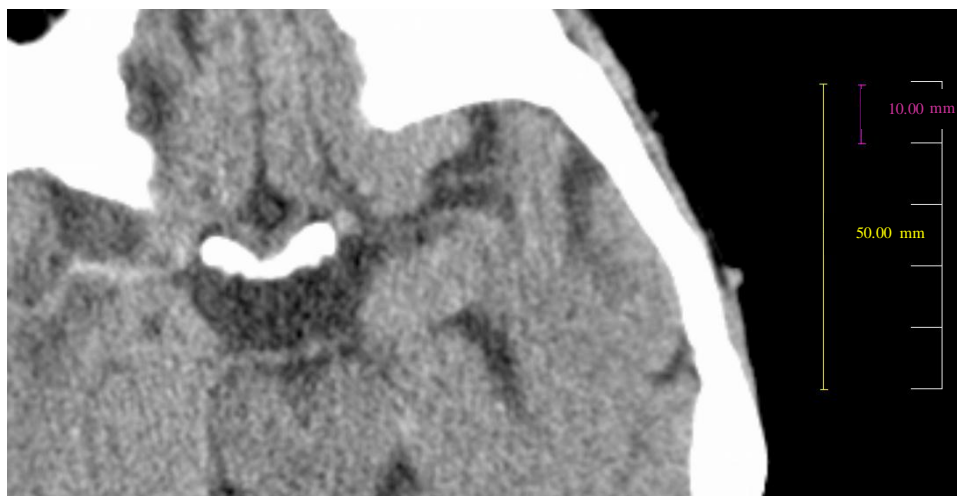
Complicaciones infecciosas segundo o volume e a localización de Enfarte



**Figura 1.6** Doente-teste para exemplificação do programa. Parte 2

Doente do sexo feminino, de 83 anos de idade, com Hipertensão Arterial não controlada, Fibrilhação auricular, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Cardiopatia hipertensiva e uso prolongado de Anticoagulantes. Pode-se observar um Enfarte isquémico extenso do território da Artéria cerebral média direita (frontoinsular e lenticulo-capsular), de provável mecanismo cardio-embólico. O volume, calculado pelo programa VoMIS, foi de 3 774 065 mm<sup>3</sup> (3 774,06 cm<sup>3</sup>).

A terceira parte do programa, “Factor scale”, efectua a correcção das áreas medidas para o tamanho do campo de visão do ecrã, onde a imagem foi adquirida e para o tamanho da matriz de pixéis, de forma a obter o cálculo absoluto dos volumes medidos, tendo em conta a escala definida no programa Visage, correspondente a uma distância de 50,00 mm (Figura 1.7).



**Figura 1.7** Escala de pixéis, determinada a partir do programa Visage™ PACS/CS®. Parte 3

A fórmula aplicada para o cálculo dos volumes é definida por:  $(\text{Área 1} + \text{Área 2} + \text{Área n}) \times [(E \times n) + (IIC \times (n - 1))]$ , em mm<sup>3</sup>, em que n representa o nº de cortes da TAC CE com lesão isquémica, E, a Espessura do corte da TAC CE e IIC, o Intervalo Intercorte).<sup>(33,34)</sup> A espessura de corte/intervalo intercorte protocolizada para a abordagem de um doente com suspeita de AVC<sub>i</sub> foi de 4/4 mm, se infratentorial e 8/8 mm, se supratentorial ou 3/3 mm se infratentorial e 10/10 mm, se supratentorial.

Este programa tem a vantagem de permitir o cálculo de qualquer tipo de configuração de áreas e volumes, através do desenho manual do perímetro das áreas isquémicas, considerado o método de medição de volumes com maior reprodutibilidade, rapidez, e fiabilidade para uso em grandes ensaios multicêntricos.<sup>(35)</sup>

Como não existe um *cut-off* para definir volumes pequenos e grandes,<sup>(27)</sup> o volume das lesões isquémicas foi dividido em 3 categorias (pequeno, médio e grande) e em 2 categorias. A primeira divisão baseou-se nos percentis 33 e 67 da variável volume de enfarte e, na segunda divisão considerou-se como *cut-off* a mediana daquela, enquanto variável dicotómica. No caso de lesões isquémicas múltiplas e/ou bilaterais, o volume total de enfarte representa o somatório dos volumes parciais (função integrante do programa).



**Localização de enfarte.** O sistema usado para a classificação do  $AVC_i$ , segundo o território isquémico afectado, foi o Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) (Tabela 1.5). Este é um sistema de classificação simples, prático, podendo ser usado não só na prática clínica rotineira, mas também em projectos de investigação.<sup>(36)</sup> Baseia-se nos sintomas clínicos, na localização e na extensão de enfarte, classificando o  $AVC_i$  em 4 categorias mutuamente exclusivas.<sup>(37)</sup> A validade deste sistema de classificação foi testada, na prática clínica, em doentes durante a fase aguda do primeiro AVC, com uma precisão moderada-bom (valor de kappa=0,54, Intervalo de Confiança (IC) de 0,39-0,68 com uma confiança de 95%).<sup>(36)</sup> Já foi demonstrado que este sistema de classificação permite predizer o local de enfarte em 3/4 dos doentes com lesões imagiológicamente evidentes,<sup>(38)</sup> pelo que apresenta uma boa relação com os achados imagiológicos. Para a classificação dos  $AVC_i$  quanto à localização, foi tido em conta a sintomatologia clínica, registada no SU, o exame neurológico à entrada na UAVC e radiológica (TAC CE da *baseline*).

**Tabela 1.5** Sistema de classificação dos subtipos de  $AVC_i$ , segundo o Oxfordshire Community Stroke Project System (OCSP)

ECAT (TACI) Enfarte da Circulação Anterior Total	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Combinação de uma disfunção cerebral superior “de novo” (por exemplo, disfasia, discalculia, distúrbio visuo-espacial), defeito no campo visual homónimo e, défice sensorial e/ou motor ipsilateral, de pelo menos duas áreas (face, membro superior e membro inferior)</li><li>2. Se o nível de consciência estiver diminuído e os testes formais da função cerebral superior ou campos visuais não forem possíveis de realizar, um défice é assumido, como se estivesse presente</li></ol>
ECAP (PACI) Enfarte da Circulação Anterior Parcial	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Presença de apenas 2/3 componentes do ECAT, com disfunção cerebral superior isolada ou, com um défice sensorial/motor mais restrito do que o classificável como ELAC (por exemplo, confinado a um membro ou, à face e mão, mas não em todo o membro superior)</li></ol>
ECP (POCI) Enfarte da Circulação Posterior	Início agudo de um défice neurológico focal que inclua um dos seguintes: Paralisia facial unilateral com défice sensorial e/ou motor contralateral, desvio conjugado do olhar, disfunção cerebelar sem défice do tracto longo ipsilateral (por exemplo, hemiparésia atáxica), ou defeito do campo visual homónimo isolado
ELAC (LACI) Enfarte Lacunar	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Início agudo de 1/5 Síndromes lacunares major: Déficit motor puro, Déficit sensorial puro, Hemiparésia atáxica, Síndrome da disartria-mão inábil, Déficit motor e sensorial</li></ol>

Adaptado de <sup>(37,39)</sup>

**Co-variáveis/Variáveis potenciais de confundimento.** Análise dos processos clínicos informatizados através do programa Serviço de Apoio ao Médico (SAM<sup>®</sup>), disponibilizado pelo CHCB, para obtenção dos seguintes dados para cada um dos doentes integrantes da amostra:



1. Características sócio-demográficas: idade (em anos), sexo (feminino/masculino) e estado civil (solteiro/casado/divorciado/viúvo);

2. História pessoal de factores de risco vascular: HTA (definida pela pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e diastólica  $\geq 90$  mmHg ou pelo uso de anti-hipertensores), *Diabetes Mellitus* (DM) (definida como glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl<sup>(40)</sup> ou uso de anti-diabéticos orais/insulina; subcategorizada em tipo I ou tipo II e controlada/não controlada, segundo os valores da Hemoglobina glicada (HbA1c), em percentagem), Obesidade (de acordo com o valor do Índice de Massa Corporal (IMC), em Kg/m<sup>2</sup>), Dislipidemia (subcategorizada em Hipercolesterolemia Pura, Hipertrigliceridemia ou Hipercolesterolemia Mista, de acordo com os valores de colesterol total, colesterol-Low Density Lipoprotein (LDL) e Triglicéridos (TG, em mg/dL); Cardiopatias relevantes: Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), prévios ao AVC<sub>i</sub> agudo de interesse (e tempo de ocorrência até ao AVC<sub>i</sub> agudo, em horas-anos), Fibrilhação Auricular (FA); história pessoal de AIT/AVCs prévios (e tempo de ocorrência até ao AVC<sub>i</sub> agudo, em horas-anos); história pessoal de tabagismo (carga tabágica calculada por [nº de maços/dia \* tempo de consumo (em anos), expressa em Unidades maço-ano (UMA)] e história pessoal de Alcoolismo (expresso em nº litros de álcool/dia).

3. Mecanismo etiológico dos subtipos de enfarte. O sistema de Classificação fenotípica Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) foi desenvolvido e publicado em 1993 para uso no tratamento do AVC agudo. Apesar de ter sido o *gold standard* durante quase duas décadas, devido à sua simplicidade e objectividade, este sistema tem uma precisão baixa-moderada (variação do valor de kappa entre 0,42 a 0,54, podendo atingir valores de 0,68, sob a forma de algoritmo computadorizado aplicando as regras do sistema TOAST)<sup>(41)</sup>. Assim, foi usado um sistema modificado da classificação TOAST, o sistema causal SSS-TOAST ou Causative Classification of Stroke System (CCS) (Anexo 1.3), publicado em 2005, para superar as limitações do sistema TOAST.<sup>(41)</sup> Este incorpora os avanços recentes na epidemiologia e nas técnicas de diagnóstico por imagem, para identificar as categorias mais prováveis do TOAST na presença de múltiplos mecanismos.<sup>(42)</sup> Desta forma, apresenta como vantagens ser bem definido, de aplicação fácil, reprodutível, baseado na evidência e com uma precisão excelente<sup>(43)</sup> (valor de kappa de 0,90<sup>(42)</sup>), podendo assim ser usado para melhorar a fiabilidade da classificação do AVC em ensaios multicêntricos ou em base de dados de investigação.<sup>(43)</sup> Esta classificação categoriza os AVC<sub>i</sub> nos mesmos 5 grupos etiológicos major, definidos no sistema TOAST, mas com algumas diferenças na definição dos subtipos, sendo baseada em critérios clínicos e testes de diagnóstico efectuados [TAC CE, RMN, Electrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtorácico, ultrassonografia carotídea-vertebral extracraniana e quando disponível, angiografia cerebral, angio-RMN das artérias intra e extracranianas, ecocardiograma transesofágico e monitorização Holter<sup>(41)</sup>].

4. Gravidade de enfarte. A gravidade de enfarte foi estimada de acordo com a escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), versão portuguesa (Anexo 1.4),

uma ferramenta largamente usada nos grandes ensaios clínicos de AVC, para quantificar os défices neurológicos.<sup>(44,45)</sup> Esta, é constituída por 11 critérios clínicos, medidos de acordo com a informação clínica da *baseline* e da admissão na UAVC. A variabilidade interobservador é muito boa (coeficiente de correlação de 0,82,<sup>(46)</sup> valor médio de kappa de 0,69 e variabilidade test-retest com valor de kappa de 0,66-0,77<sup>(47)</sup>). Kasner não detectou diferenças significativas entre os parâmetros na admissão e na alta dos doentes.<sup>(46)</sup> Esta escala pode ser extraída dos registos médicos com um grau elevado de fiabilidade, podendo assim, ser aplicada em estudos retrospectivos.<sup>(46)</sup> A gravidade de enfarte foi classificada como Ligeira, se NIHSS score  $\leq 4$ , Moderada, se NIHSS score entre 5 e 20 inclusives e Grave, se NIHSS score  $\geq 21$ .

5. **Parâmetros bioquímicos na *baseline*.** Pressão arterial sistólica e diastólica (em mmHg), Glicémia (em mg/dL), Temperatura (em °C), Velocidade de hemossedimentação (VHS, em mm/h) e Proteína C Reactiva (PCR, em mg/dl).

6. **Factores de risco infeccioso.** Para a Infecção do Tracto Urinário (ITU), foram considerados os procedimentos algaliação e punção supra-vesical, com finalidade diagnóstica e/ou terapêutica e os problemas de disfunção vesical, tais como incontinência ou retenção urinárias. Para a infecção Pneumonia, foram considerados a presença de disfagia para líquidos, por diminuição do reflexo de deglutição, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) prévia e os procedimentos que favorecem as micro e as macro-aspirações, tais como a Entubação Orotraqueal (EOT) e a Sonda Nasogástrica (SNG). Para a Sépsis, foi considerado a inserção de Catéteres Venosos Centrais (CVC).

## Recolha de informação/dados

Este projecto científico foi aprovado pelo Conselho de Administração do CHCB, não sendo necessário o parecer da Comissão de Ética, por inexistência de contacto directo com os doentes (Anexo 1.5).

## Análise estatística

Na **análise descritiva** das variáveis contínuas, usaram-se os parâmetros de tendência central, tais como média aritmética, para as variáveis com distribuição normal e a mediana, no caso de distribuição não normal, para um IC a 95%; e de dispersão, nomeadamente o desvio-padrão da média. Para as variáveis categóricas, usaram-se as frequências absoluta e relativa.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para averiguar a normalidade das variáveis estudadas.

Na **análise estatística**, usou-se o teste de Pearson e o teste Exacto de Fisher para as variáveis categóricas com distribuição normal e sem distribuição normal, respectivamente. Para as variáveis contínuas, usou-se o teste t-student, se normalmente distribuídas e o teste Mann-Whitney U (teste estatístico não-paramétrico), no caso de distribuição não normal. A Estatística  $\chi^2$  (teste Exacto de Fisher) foi usada para determinar o nível de significância dos



*crude Odds Ratio* (cOR) para comparar a localização da lesão/volume de enfarte com a frequência da infecção pós-AVC<sub>i</sub>.

Para a análise dos factores predictores do desenvolvimento de complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>, usou-se a análise de Regressão Logística univariável. Os factores significativamente estatísticos foram submetidos à Regressão Logística multivariável, ajustada para os factores de confundimento/co-variáveis, de forma a averiguar a contribuição relativa e independente de cada variável na frequência da infecção (*adjusted Odds Ratio*, aOR, para um IC de 95%). O método usado para a Regressão logística consistiu na eliminação interactiva Forward, baseado no valor de verossimilhança (teste *likelihood ratio*). Para averiguar os poderes preditivos do volume e da localização de enfarte no desenvolvimento de complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>, usou-se a curva Receiver Operating Characteristic [curva ROC (Sensibilidade/1-Especificidade)], considerando o *cut-off* do volume para diferenciar lesões pequenas e grandes, o valor da sua mediana.

A análise de resíduos consistiu na averiguação dos princípios da normalidade, com o teste estatístico One Sample Kolmogorov-Smirnov; da independência, com o teste estatístico Durbin e Watson; da detecção de outliers e de observações independentes, com o teste de Leverage, determinação em módulo dos studentized, standardized e studentized deleted residuals e o valor de Cook; e, da multicolinearidade, com o valor do Factor de Inflação da Variância (FIV).

Toda a análise estatística foi processada para um nível de significância de 0,05.

A análise descritiva e estatística foi efectuada recorrendo aos Softwares Microsoft Office Excell 2010<sup>®</sup> e Package for Social Sciences (SPSS<sup>®</sup>), versão 17.0 para Windows.

# Resultados

## Incidência das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>

Dos 358 doentes elegíveis para o estudo, 179 doentes (50,0%) desenvolveram pelo menos uma complicação médica, durante os três meses consecutivos ao AVC<sub>i</sub>.

**Tabela 1.6** Complicações médicas pós-AVC<sub>i</sub>

Categoria	Complicação	Complicação, n(%)	Categoria, n(%)
n doentes		179(50,0)	
Neurológica	Progressão do AVC <sub>i</sub>	33(22,6)	146(37,6)
	Recorrência do AVC <sub>i</sub>	4(2,7)	
	Convulsão	15(10,3)	
	Reacção Depressiva	20(13,7)	
	Transformação hemorrágica	19(13,0)	
	Edema cerebral	16(11,0)	
	Demência	9(6,2)	
	Outras*	30(20,5)	
Imobilidade	Quedas	4(23,5)	17(4,4)
	Feridas	13(76,5)	
Tromboembolismo	TVP	1(0,25)	4(1,0)
	TEP	3(0,75)	
Cardíaca	Enfarte agudo do miocárdio	4(26,7)	15(3,9)
	Fibrilhação auricular	4(26,7)	
	Outras arritmias	7(46,6)	
Respiratória	Edema agudo do pulmão	1(100,0)	1(0,3)
Genito-urinária	Incontinência urinária	16(73,1)	23(5,9)
	Hematúria	7(26,9)	
Gastrointestinal	Incontinência fecal	3(75,0)	4(1,0)
	Obstipação	1(25,0)	
Hidro-electrolítica	Desidratação	15(100,0)	15(3,9)
Dor	Dor Neuropática	2(100,0)	2(0,5)
Deglutição	Disfagia	19(100,0)	19(4,9)
Infecção	Pneumonia	39(37,1)	105(27,1)
	ITU	54(51,5)	
	Sépsis	6(5,7)	
	Outras Infecções	6(5,7)	
Morte		31(100,0)	31(8,0)
Outras complicações**		6(100)	6(1,5)
<b>Total</b> Complicações		388(100)	

\* Confusão, agitação, delírio, desorientação espaço-temporal, tontura ou vertigem e cefaleias

\*\* Hipertermia maligna, Trombose mesentérica e epistáxis

AVC<sub>i</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquémico; TVP. Trombose Venosa Profunda;

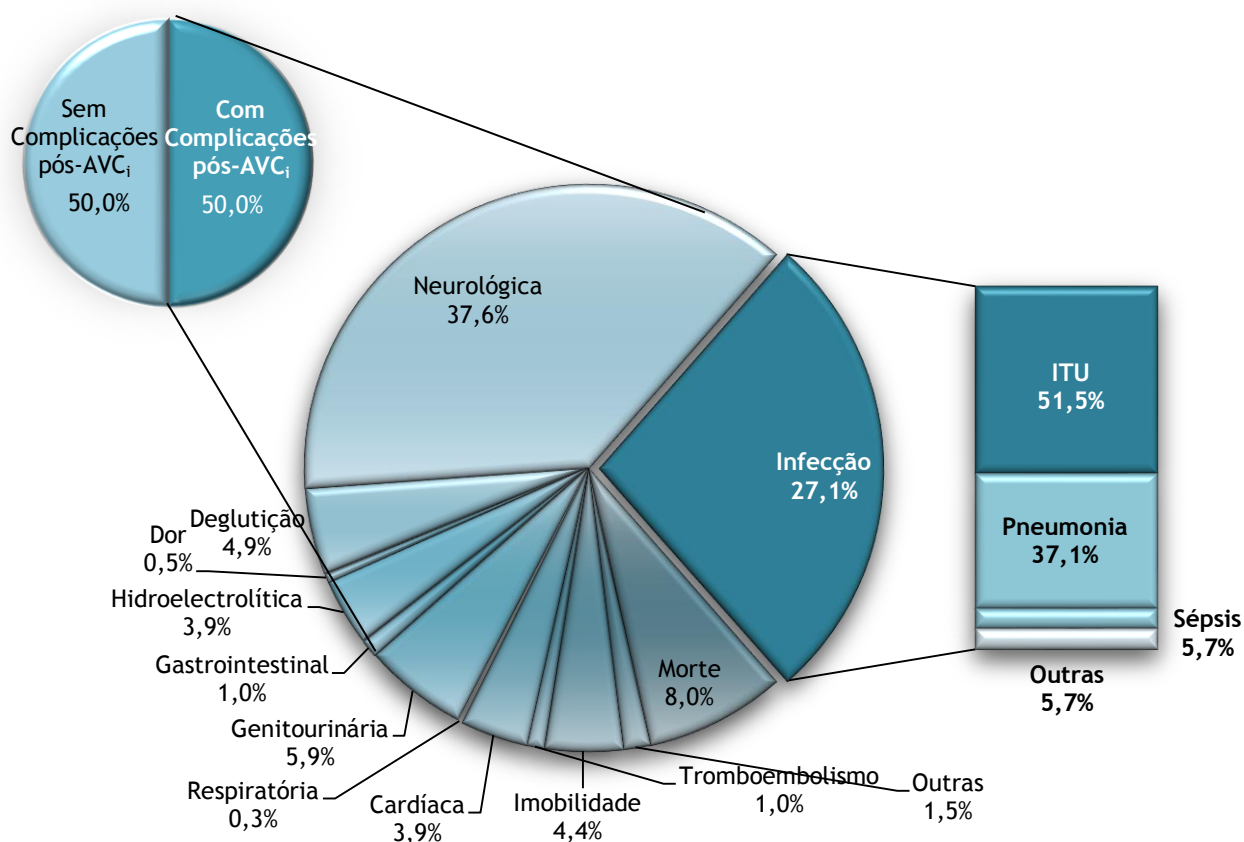
TEP. Tromboembolia pulmonar; ITU. Infecção do Tracto Urinário



Noventa e seis doentes (26,8%) desenvolveram pelo menos uma complicação infecciosa, num período de 3 meses pós-AVC<sub>i</sub>.

As complicações infecciosas foram o segundo grupo de complicações mais comum (27,1%), sendo ultrapassado apenas pelas complicações neurológicas (37,6%). Dezassexto doentes (3,5%) tiveram infecção na admissão, tendo sido excluídos.

A ITU foi a infecção mais frequente, ocorrendo em 54 doentes (51,5%), seguida da Pneumonia, em 39 doentes (37,1%), Sépsis, em 6 doentes (5,7%) e, Outras infecções, em 6 doentes (5,7%) (Tabela 1.6 e Figura 1.8).



**Figura 1.8** Frequência das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>. ITU. Infecção do Tracto Urinário

### Factores de risco para complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>

A Tabela 1.7 mostra as características sócio-demográficas, factores de risco vascular e infeccioso, variáveis independentes e co-variáveis, bem como os parâmetros na *baseline* para os doentes que desenvolveram e os que não desenvolveram complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>.

Após análise univariável, os factores de risco associados ao desenvolvimento de complicações infecciosas foram o aumento da idade, o estado civil divorciado, a FA, a colocação de SNG, a



EOT, a algaliação, o CVC, a retenção urinária, a gravidade de enfarte moderada-grave, o mecanismo cardioembólico e, os valores de glicémia, dos leucócitos, dos neutrófilos e da PCR na admissão; enquanto que a gravidade de enfarte ligeira e o mecanismo de enfarte Oclusão das pequenas artérias (OPA) foram protectores. Após a análise multivariável ajustada para os factores de confundimento, apenas a idade, o estado civil divorciado, a gravidade de enfarte, a colocação de SNG e a algaliação foram estatisticamente significativos, com aOR de 1.049, 34.37, 1.096, 4.22 e 4.34, respectivamente.

A ITU foi associada com o aumento da idade, o sexo feminino, o estado civil divorciado, a DM tipo 1, a FA, a disfagia, a SNG, a EOT, a algaliação, a retenção urinária, a gravidade de enfarte (principalmente se grave) e, os valores dos parâmetros glicémia, leucócitos e neutrófilos, na admissão. Os factores protectores para o desenvolvimento de ITU foram o sexo masculino, a HTA com ou sem controlo, a gravidade de enfarte ligeira e o mecanismo OPA. Após a análise multivariável apenas o sexo feminino e a algaliação foram estatisticamente significativos para um risco aumentado de ITU, com aOR de 2.18 e 5.22, respectivamente.

A Pneumonia foi associada com a idade elevada, a HTA com ou sem controlo, a disfagia, a colocação de SNG, a EOT, a DPOC, a algaliação, a gravidade de enfarte, especialmente moderada-grave, os valores de glicémia, neutrófilos e PCR, na admissão e, a instituição de terapêutica fibrinolítica; contrariamente, a gravidade de enfarte ligeira mostrou ser protectora. Após a análise multivariável, apenas a idade, a HTA, a SNG, a EOT, a algaliação, o valor da gravidade de enfarte e a gravidade de enfarte moderada, foram significativamente associados a um risco aumentado de infecção, com aOR de 1.054, 3.23, 3.05, 9.84, 3.10, 1.145 e 3.19, respectivamente.

Os factores de risco associados a um risco aumentado de desenvolver Sépsis foram o estado civil divorciado, a história de alcoolismo, a SNG, a algaliação, o CVC e o valor dos neutrófilos na admissão. Após a Regressão Logística multivariável, os factores significativamente associados foram o estado civil divorciado e a algaliação, com aOR de 8.24 e 5.47, respectivamente.

## **Volume e Localização de enfarte como predictores do desenvolvimento de complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>**

Após a análise univariável, as localizações de Enfarte Circulação Anterior Parcial (ECAP), com ou sem atingimento da Circulação Posterior (ECP) e, Circulação Anterior Total (ECAT), foram associadas a um risco aumentado de desenvolver infecção no status pós-AVC<sub>i</sub>, especialmente a ITU, para a primeira localização e a Pneumonia, para a segunda localização. A localização de Enfarte Lacunar (ELAC) foi negativamente associada com o desenvolvimento de qualquer infecção. Após a análise de Regressão Logística multivariável, apenas os enfartes não

Tabela 1.7 Variáveis principais dos doentes com AVC<sub>i</sub>, com e sem infecção

Características dos doentes	AVC <sub>ISI</sub>	AVC <sub>II</sub>								Total	
		Pneumonia	cOR[IC95%] (aOR[IC95%])	ITU	cOR[IC95%] (aOR[IC95%])	Sépsis	cOR[IC95%] (aOR[IC95%])	Outras infecções	Infecção		cOR[IC95%] (aOR[IC95%])
Nº doentes, n(%)	262(73,2)	39(10,9)		54(15,1)		6(1,7)		6(1,7)		96(26,8)	358(100,0)
<b>Características sócio-demográficas</b>											
Idade (anos), média±σ	74,71±12,02	81,18±7,48*	1,060[1,019;1,103]** [1,054(1,006;1,105)*]	79,35±9,40*	1,035[1,004;1,067]*	80,17±4,36	1,040[0,952;1,137]	77,00±8,53	79,91±8,79***	1,049[1,023;1,076]*** [1,049(1,015;1,085)***]	76,10±11,47
Sexo											
Masculino, n(%)	134(51,1)	23(59,0)	1,52[0,78;2,99]	21(38,9)	0,60[1,01;1,08]* [0,46(0,24;0,89)*] 1,68[1,01;3,03]*	5(83,3)	5,17[0,60;44,73]	3(50,0)	44(45,8)	0,81[0,51;1,29]	178(49,7)
Feminino, n(%)	128(48,9)	16(41,0)	0,66[0,34;1,29]	33(61,1)*	[2,18(1,12;4,25)*]	1(16,7)	0,19[0,02;1,67]	3(50,0)	52(54,2)	1,24[0,77;1,98]	180(50,3)
Estado Civil											
Solteiro, n(%)	15(5,7)	3(7,7)	1,58[0,44;5,68]	1(1,9)	0,30[0,04;2,29]	0(0,0)	I	0(0,0)	4(4,2)	0,72[0,23;2,21]	19(5,3)
Casado, n(%)	198(75,6)	28(71,8)	0,78[0,37;1,65]	44(81,5)	1,47[0,70;3,06]	5(83,3)	1,59[0,18;13,81]	6(100,0)	74(77,1)	1,09[0,62;1,89]	272(76,0)
Viúvo, n(%)	45(17,2)	6(15,4)	0,96[0,38;2,40]	6(11,0)	0,62[0,25;1,53]	0(0,0)	I	0(0,0)	12(12,5)	0,69[0,35;1,37]	57(15,9)
Divorciado, n(%)	1(0,4)	0(0,0)	I	2(3,7)*	5,81[1,10;42,14]*	1(16,7)***	23,27[2,05;264,08]*** [8,24(1,00;68,22)*]	0(0,0)	3(3,1)*	8,42[2,03;81,94]* [34,37(1,99;592,59)*]	4(1,1)
Não Especificado, n(%)	3(1,1)	2(5,1)		1(1,9)		0(0,0)		0(0,0)	3(3,1)		6(1,7)
<b>Factores de Risco Vascular</b>											
Hipertensão arterial, n(%)	213(81,3)	25(64,1)**	2,81[0,37;5,76]** [3,23(1,34;7,75)**]	50(92,6)**	0,31[0,11;0,88]** [0,21(0,07;0,65)**]	5(83,3)	0,87[0,10;7,54]	5(83,3)	78(81,3)	1,00[0,55;1,83]	291(81,3)
Controlada, n(%)	46(21,6)	7(28,0)**	1,53[1,01;3,84]**	7(14,0)*	0,56[0,24;1,32]*	1(0,20)	0,94[0,10;8,58]	1(0,20)	15(19,2)	0,86[0,45;1,66]	61(21,0)
Diabetes Mellitus, n(%)	69(26,3)	11(28,2)	1,02[0,48;2,13]	19(35,2)	1,50[0,81;2,76]	1(16,7)	0,51[0,06;4,43]	2(33,3)	31(32,3)	1,33[0,80;2,22]	100(27,9)
Tipo 1, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	I	1(1,9)*	I*	0(0,0)	I	0(0,0)	1(1,0)	I	1(0,3)
Tipo 2, n(%)	69(26,3)	11(28,2)	1,05[0,50;2,20]	18(33,3)	1,40[0,75;2,60]	1(16,7)	0,53[0,06;4,56]	2(33,3)	30(31,3)	1,30[0,78;2,17]	99(27,7)
Controlada, n(%)	24(34,8)	4(36,4)	1,18[0,32;4,36]	4(21,1)	0,48[0,14;1,58]	1(100,0)	I	0(0,0)	9(29,0)	0,77[0,30;1,92]	33(33,0)
Obesidade, n(%)	60(22,9)	11(28,2)	1,45[0,69;3,06]	10(18,5)	0,77[0,37;1,62]	2(33,3)	1,79[0,32;9,93]	3(50,0)	19(19,8)	0,83[0,47;1,48]	79(22,1)
Dislipidémia, n(%)	115(43,9)	15(38,5)	0,87[0,44;1,73]	21(38,9)	0,89[0,49;1,60]	1(16,7)	0,28[0,03;2,41]	2(33,3)	33(34,4)	0,67[0,41;1,09]	148(41,3)
Hipercolesterolemia pura, n(%)	81(30,9)	8(20,5)	0,62[0,27;1,39]	14(25,9)	0,86[0,44;1,66]	1(16,7)	0,50[0,06;4,31]	2(33,3)	21(21,9)	0,63[0,36;1,08]	102(28,5)
Hipercolesterolemia	34(13,0)	7(17,9)	1,57[0,65;3,80]	7(13,0)	1,01[0,43;2,40]	0(0,0)	I	0(0,0)	12(12,5)	0,96[0,47;1,94]	46(12,8)

mista, n(%)											
Insuficiência cardíaca congestiva, n(%)	92(35,1)	18(46,1)	1,46[0,75;2,85]	26(48,1)	1,64[0,91;2,93]	2(33,3)	0,81[0,15;4,50]	3(50,0)	44(45,8)	1,56[0,97;2,51]	136(38,0)
Enfarte agudo do miocárdio, n(%)	22(8,4)	2(5,1)	1	5(9,3)	1	1(16,7)	1	1(16,7)	7(7,3)	1	29(8,1)
Timing pré-AVCi (anos), média±σ	4,18±4,65	3,50±4,95	0,945[0,678;1,317]	6,25±6,50	1,076[0,878;1,319]	7,00±0,0	1,094[0,757;1,580]	12,00±0,0	6,17±6,31	1,081[0,905;1,292]	4,63±5,01
Fibrilhação auricular, n(%)	82(31,3)	15(38,5)	1,14[0,58;2,26]	30(55,6)***	2,63[1,46;4,73]***	2(33,3)	0,90[0,16;4,96]	4(66,7)	46(47,9)**	2,02[1,25;3,26]**	128(35,8)
AIT/AVC prévios, n(%)	81(30,9)	9(23,1)	0,72[0,33;1,57]	10(18,5)	0,52[0,25;1,07]	3(50,0)	2,52[0,50;12,70]	0(0,0)	22(22,9)	0,66[0,39;1,14]	103(28,8)
nº AIT/AVC, média±σ	0,42±0,75	0,28±0,56	0,757[0,434;1,323]	0,28±0,66	0,738[0,454;1,201]	0,50±0,55	1,209[0,460;3,178]	0,00±0,00	0,30±0,62	0,773[0,535;1,117]	0,39±0,72
Timing pré-AVCi (anos), média±σ	3,38±5,37	2,27±3,40	0,943[0,767;1,160]	3,63±4,60	1,015[0,884;1,166]	1,05±1,69	0,733[0,343;1,566]	0,00±0,00	2,60±3,67	0,964[0,851;1,091]	3,23±5,08
Hábitos tabágicos, n(%)	34(13,0)	5(12,8)	1,16[0,42;3,14]	3(5,6)	0,41[0,12;1,38]	0(0,0)	1	0(0,0)	7(7,3)	0,53[0,23;1,23]	41(11,5)
Hábitos alcoólicos, n(%)	24(9,2)	4(10,3)	1,29[0,42;3,91]	1(1,9)	0,18[0,02;1,34]	2(33,3)*	5,79[1,02;32,99]*	0(0,0)	6(6,3)	0,66[0,26;1,67]	30(8,4)

### Factores de Risco Infecioso

Disfagia, n(%)	7(2,7)	6(15,4)**	4,28[1,52;12,01]**	7(13,0)**	3,62[1,36;9,67]**	0(0,0)	1	0(0,0)	12(12,5)***	5,20[1,98;13,65]	19(5,3)
Sonda nasogástrica, n(%)	12(3,8)	18(46,2)***	9,27[4,41;19,48]***	16(29,6)***	3,99[1,99;8,03]***	3(50,0)***	7,38[1,44;37,76]**	1(16,7)	35(36,5)***	14,46[6,79;30,81]***	45(12,6)
Entubação orotraqueal, n(%)	5(1,9)	12(30,8)***	19,81[7,20;54,48]***	6(11,1)*	2,80[1,02;7,72]*	1(16,7)	3,71[0,41;33,45]	0(0,0)	14(14,6)***	8,78[3,07;25,10]***	19(5,3)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, n(%)	20(7,6)	7(17,9)*	2,57[1,03;6,42]*	6(11,1)	1,34[0,52;3,42]	1(16,7)	2,07[0,23;18,29]	2(33,3)*	12(12,5)	1,73[0,81;3,69]	32(8,9)
Algaliação, n(%)	48(18,3)	26(66,7)***	5,78[2,84;11,78]***	34(63,0)***	5,28[2,87;9,74]***	5(83,3)**	12,09[1,40;104,74]**	4(66,7)*	60(62,5)***	7,43[4,42;12,48]***	108(30,2)
Retenção urinária, n(%)	13(5,0)	1(2,6)	0,32[0,04;2,46]	9(16,7)**	3,60[1,50;8,64]**	1(16,7)	2,73[0,31;24,34]	1(16,7)	12(12,5)*	2,74[1,20;6,23]*	25(7,0)
Incontinência urinária, n(%)	12(4,6)	2(5,1)	1,18[0,26;5,39]	2(3,7)	0,80[0,18;3,61]	0(0,0)	1	0(0,0)	4(4,2)	0,91[0,28;2,88]	16(4,5)
Catéter venoso central, n(%)	1(0,4%)	2(5,1)	2,82[0,55;14,48]	2(3,7)	1,91[0,38;9,72]	1(16,7)*	9,86[1,02;95,76]*	2(33,3)***	7(7,3)***	20,53[2,49;169,16]***	8(2,2)

### Co-variáveis

Score NIHSS, média(σ)	5,91±4,07	11,95±6,52***	1,170[1,108;1,236]***	9,39±5,93***	1,093[1,041;1,148]***	6,33±3,98	0,970[0,810;1,161]	8,33±7,34	10,07±6,23***	1,167[1,101;1,227]***	7,03±5,08
Leve, n(%)	112(42,8)	2(5,1)***	0,08[0,02;0,34]***	12(22,2)*	0,45[0,23;0,89]*	2(33,3)	0,88[0,16;4,84]	2(33,3)	18(18,7)***	0,31[0,18;0,54]***	130(36,3)
Moderado, n(%)	145(55,3)	31(79,5)**	2,95[1,32;6,63]**	37(68,5)	1,60[0,86;2,98]	4(66,7)	1,38[0,25;7,66]	3(50,0)	67(69,8)*	1,86[1,13;3,07]*	212(59,2)
Grave, n(%)	5(1,9)	6(15,4)***	5,62[1,92;16,44]***	5(9,3)	2,72[0,90;8,16]*	0(0,0)	1	1(16,7)	11(11,5)***	6,65[2,25;19,69]***	16(4,5)
Mecanismo etiológico											
Aterotrombótico das Grandes Artérias, n(%)	54(20,6)	7(17,9)	0,87[0,37;2,06]	10(18,5)	0,90[0,43;1,90]	0(0,0)	1	1(16,7)	16(16,7)	0,75[0,41;1,39]	70(19,5)



Cardio-embólico, n(%)	73(27,9)	14(35,9)	1,26[0,63;2,53]	20(37,0)	1,36[0,74;2,48]	4(66,7)	4,52[0,82;25,04]	4(66,6)	39(40,6)*	1,77[1,09;2,89]*	112(31,3)
Oclusão das pequenas artérias, n(%)	54(20,6)	3(7,7)	0,39[0,12;1,32]	1(1,9)**	0,08[0,01;0,59]**	0(0,0)	I	0(0,0)	4(4,2)***	0,16[0,06;0,46]***	58(16,2)
Outras causas, n(%)	3(1,1)	0(0,0)	I	2(3,7)	3,86[0,63;23,66]	0(0,0)	I	0(0,0)	2(2,1)	1,84[0,30;11,16]	5(1,4)
Indeterminado, n(%)	78(29,8)	15(38,5)	1,41[0,71;2,80]	21(38,9)	1,47[0,80;2,67]	2(33,3)	1,09[0,20;6,02]	1(16,7)	35(36,4)	1,35[0,83;2,22]	113(31,6)

## Variáveis independentes

Localização de enfarte											
ECAP, n(%)	109(41,6)	22(56,4)	1,61[0,82;3,15]	34(63,0)**	2,28[1,25;4,14]**	4(66,6)	2,40[0,43;13,27]	2(33,3)	55(57,3)*	1,88[1,17;3,02]**	164(45,8)
ECAP/ECP, n(%)	7(2,7)	0(0,0)	I	6(11,1)**	4,62[1,54;13,92]**	0(0,0)	I	1(16,7)	7(7,3)*	2,86[1,01;8,40]*	14(3,9)
ECAT, n(%)	10(3,8)	6(15,4)**	3,68[1,34;10,14]**	4(7,4)	1,35[0,44;4,18]	0(0,0)	I	1(16,7)	11(11,4)**	3,26[1,34;7,95]**	21(5,9)
ECP, n(%)	40(15,3)	5(12,8)	0,81[0,30;2,17]	8(14,8)	0,98[0,43;2,20]	1(16,7)	1,13[0,13;9,85]	2(33,3)	14(14,6)	0,95[0,49;1,83]	54(15,1)
ELAC, n(%)	96(36,6)	6(15,4)*	0,40[0,16;0,99]*	2(3,7)***	0,08[0,02;0,31]****	1(16,7)	0,48[0,06;4,13]	0(0,0)	9(9,4)***	0,18[0,09;0,37]***	105(29,3)
Hemisfério da lesão											
Direito, n(%)	120(45,8)	20(51,3)	1,22[0,62;2,37]	24(48,1)	1,06[0,59;1,89]	4(66,7)	2,29[0,42;12,68]	5(83,3)	48(50,0)	1,18[0,74;1,89]	168(46,9)
Esquerdo, n(%)	132(50,4)	16(41,0)	0,70[0,36;1,38]	25(46,3)	0,88[0,50;1,58]	2(33,3)	0,52[0,09;2,86]	1(16,7)	43(44,8)	0,80[0,50;1,28]	175(48,9)
Bilateral, n(%)	10(3,8)	3(7,7)	2,13[0,57;7,91]	3(5,6)	1,43[0,39;5,25]	0(0,0)	I	0(0,0)	5(5,2)	1,38[0,46;4,16]	15(4,2)
Volume de enfarte (cm <sup>3</sup> ), média±σ	267,46±977,11	999,87±1454,95**	1,000[1,000;1,001]**	653,48±1025,19	1,000[1,000;1,000]	259,55±492,02	1,000[0,998;1,001]	1207,87±945,41	793,95±1222,30***	1,001[1,000;1,001]****	408,64±1068,47
Pequeno, n(%)	108(41,2)	5(12,8)**	0,27[0,10;0,70]**	4(7,4)***	0,13[0,05;0,38]***	2(33,4)	1,02[0,18;5,64]	0(0,0)	10(10,4)***	0,17[0,08;0,33]***	118(33,0)
Médio, n(%)	86(32,8)	12(30,8)	0,87[0,42;1,78]	20(37,0)	1,20[0,66;2,19]	2(33,3)	0,99[0,18;5,49]	2(33,3)	34(35,4)	1,12[0,69;1,33]	120(33,5)
Grande, n(%)	68(26,0)	22(56,4)***	2,92[1,48;5,74]***	30(55,6)***	2,97[1,65;5,36]***	2(33,3)	0,99[0,18;5,49]	4(66,7)	52(54,2)***	3,37[2,07;5,49]***	120(33,5)

## Parâmetros na baseline

Glicemia (mg/dL), média±σ	135,71±56,18	160,13±79,73*	1,005[1,00;1,009]*	160,92±87,53**	1,005[1,001;1,009]**	136,83±60,68	0,999[0,985;1,013]	127,67±25,48	150,48±73,13*	1,004[1,000;1,007]*	139,72±61,49
PA sistólica (mmHg), média±σ	152,29±24,37	148,86±24,71	0,995[0,980;1,009]	150,98±23,40	0,999[0,986;1,011]	151,17±15,54	1,999[0,966;1,033]	138,20±21,39	149,82±23,63	0,996[0,986;1,006]	151,62±24,16
PA diastólica (mmHg), média±σ	85,25±17,04	81,26±13,06	0,986[0,965;1,008]	82,36±13,93	0,990[0,972;1,009]	89,67±10,76	1,019[0,973;1,067]	92,20±12,95	82,52±13,99	0,990[0,974;1,005]	84,51±16,29
Temperatura (°C), média±σ	36,28±0,56	36,24±0,72	0,910[0,480;1,725]	36,19±0,46	0,782[0,462;1,323]	36,38±0,91	1,421[0,322;6,269]	36,15±0,73	36,22±0,61	0,849[0,550;1,309]	36,26±0,58
Leucócitos (*10 <sup>3</sup> /μL), média±σ	8,57±2,89	9,30±4,06	1,000[1,000;1,000]	9,94±4,14**	1,000[1,000;1,000]**	10,97±3,38	1,000[1,000;1,000]	8,15±2,50	9,50±3,79*	1,000[1,000;1,000]*	8,82±3,18
Neutrófilos (*10 <sup>3</sup> /μL), média±σ	5,90±2,74	7,13±3,89*	1,000[1,000;1,000]*	7,20±3,86*	1,000[1,000;1,000]*	8,77±3,29*	1,000[1,000;1,000]*	5,30±1,62	7,02±3,58**	1,000[1,000;1,000]**	6,20±3,02

Proteína C reactiva (mg/dL), média±σ	0,98±1,98	2,12±2,91*	1,164[1,033;1,310]*	1,12±1,53	0,990[0,844;1,161]	2,37±4,64	1,136[0,933;1,382]	1,28±1,08	1,65±2,58*	1,133[1,012;1,270]*	1,16±2,17
Velocidade de hemossedimentação (mm/h), média±σ	14,64±11,51	19,38±18,70	1,023[0,988;1,058]	16,00±13,08	1,004[0,971;1,038]	8,67±9,87	0,920[0,777;1,089]	28,50±4,95	17,77±15,21	1,019[0,992;1,046]	15,47±12,62
Trombólise, n(%)	14(5,3)	6(15,4)*	3,44[1,26;9,40]*	3(5,6)	0,88[0,25;3,09]	0(0,0)	I	0(0,0)	8(8,3)	1,61[0,65;3,97]	22(6,1)

valor de p: \*<0,05; \*\*<0,01;\*\*\*<0,001

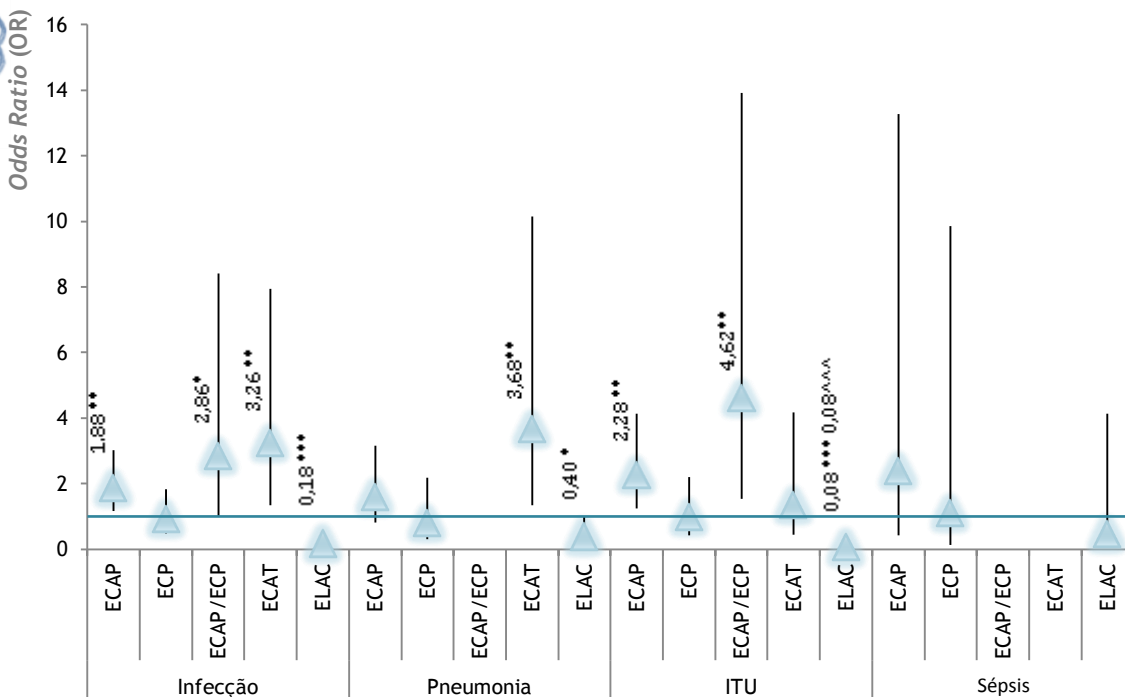
Variáveis categóricas foram testadas com o teste  $\chi^2$  de Pearson ou teste Exacto de Fisher. Variáveis contínuas foram testadas com os testes t-Student ou Mann-Witney U

AVC<sub>i</sub>. Acidente vascular cerebral isquêmico; AVC<sub>ISI</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquêmico sem infecção; AVC<sub>II</sub>. Acidente Vascular Cerebral com Infecção; cOR[IC95%]. *Crude Odds Ratio*, com um Intervalo de confiança de 95%; aOR[IC95%]. *Adjusted Odds Ratio*, com um Intervalo de confiança de 95%; ITU. Infecção do Tracto Urinário; I. Indeterminado; AIT/AVC. Acidente isquêmico transitório/Acidente Vascular cerebral; NIHSS. National Institute of Health Stroke Scale; ECAP(T). Enfarte da Circulação Anterior Parcial(Total); ECP. Enfarte da Circulação Posterior; ELAC. Enfarte Lacunar; PA. Pressão arterial

aOR: Determinado apenas quando o cOR foi estatisticamente significativo

O Modelo de Regressão Logística não viola os pressupostos de normalidade, independência, inexistência de outliers ou multicolinearidade dos resíduos



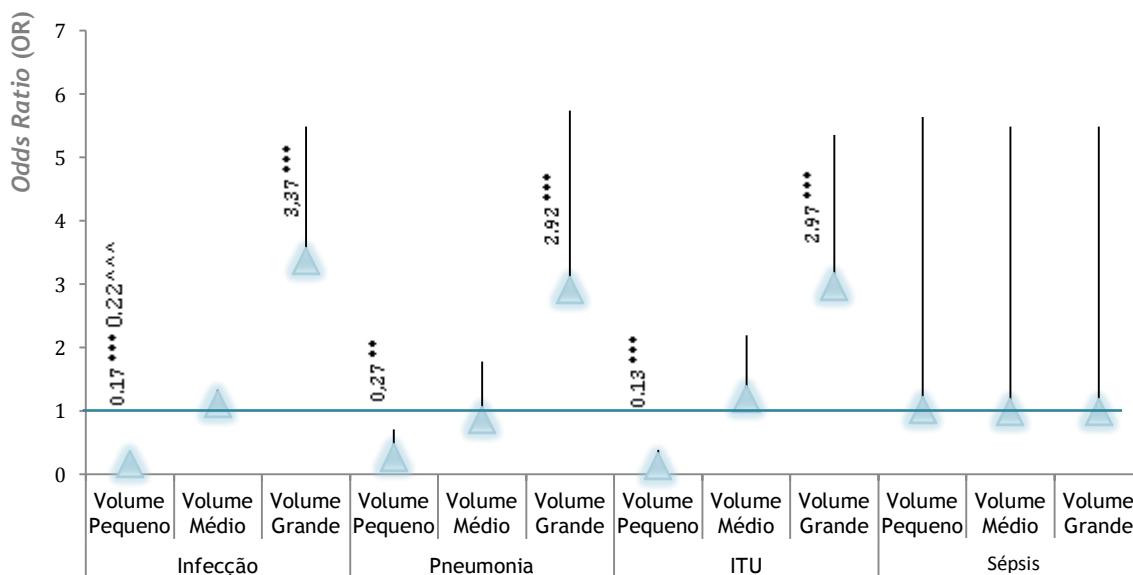


**Figura 1.9** Relação entre a localização de enfarte e as complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub> através da análise de Regressão Logística multivariável, *Odds Ratio* para um IC de 95%.

ITU. Infecção do Tracto Urinário; ECAP. Enfarte da circulação anterior parcial; ECP. Enfarte da circulação posterior; ECAT. Enfarte da circulação anterior total; ELAC. Enfarte lacunar

\*cOR; ^aOR; valor de p: \*/^<0,05; \*\*/^<0,01; \*\*\*/^<0,001

lacunares foram estatisticamente associados a um risco maior de desenvolver ITU, com aOR



**Figura 1.10** Relação entre o volume de enfarte e as complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub> através da análise de Regressão Logística multivariável, *Odds Ratio* para um IC de 95%

ITU. Infecção do Tracto Urinário

\*cOR; ^aOR; valor de p: \*/^<0,05; \*\*/^<0,01; \*\*\*/^<0,001;

Volume de enfarte: pequeno (<percentil 33), médio (33 <percentil < 67) e grande (>percentil 67)

de 12,5. Não houve associação significativa entre a localização de enfarte e a Sepsis, bem como com a lateralização do AVC<sub>i</sub> e qualquer uma das infecções (Tabela 1.7 e Figura 1.9)

Variáveis"	Infecção		Pneumonia		ITU		Sepsis	
	Área abaixo da curva±σ	IC95% (valor de p)	Área abaixo da curva±σ	IC95% (valor de p)	Área abaixo da curva±σ	IC95% (valor de p)	Área abaixo da curva±σ	IC95% (valor de p)
Idade	0,64±0,03	[0,57;0,70]***	0,65±0,04	[0,57;0,72]**				
Sexo					0,50±0,04	[0,42;0,58]*		
Estado civil divorciado	0,51±0,04	[0,45;0,58]*					0,58±0,13	[0,32;0,84]*
HTA			0,60±0,05	[0,50;0,70]*	0,57±0,04	[0,49;0,64]*		
SNG	0,67±0,04	[0,60;0,74]***	0,69±0,05	[0,59;0,80]***				
Algaliação	0,72±0,03	[0,65;0,78]***	0,71±0,05	[0,62;0,80]***	0,69±0,04	[0,61;0,77]***	0,77±0,09	[0,59;0,95]**
Score NIHSS	0,71±0,03	[0,65;0,78]***	0,78±0,04	[0,70;0,86]***				
Localização de enfarte	0,68±0,03	[0,62;0,74]***	0,65±0,05	[0,56;0,74]**	0,70±0,03	[0,63;0,76]***	0,50±0,12	[0,27;0,73]*
Volume de enfarte	0,74±0,03	[0,68;0,80]***	0,72±0,05	[0,63;0,80]***	0,52±0,04	[0,42;0,58]*	0,52±0,12	[0,27;0,72]*

" Variáveis com valor de p < 0,05, na análise multivariável

valor de p: \*<0,05; \*\*<0,01;\*\*\*<0,001

A mediana do Volume de enfarte foi de 50,54 cm<sup>3</sup>

ITU. Infecção do Tracto Urinário; IC95%. Intervalo de Confiança a 95%; HTA. Hipertensão Arterial; SNG. Sonda Nasogástrica; NIHSS. National Institute of Health Stroke Scale; ROC. Receiver Operating Characteristic

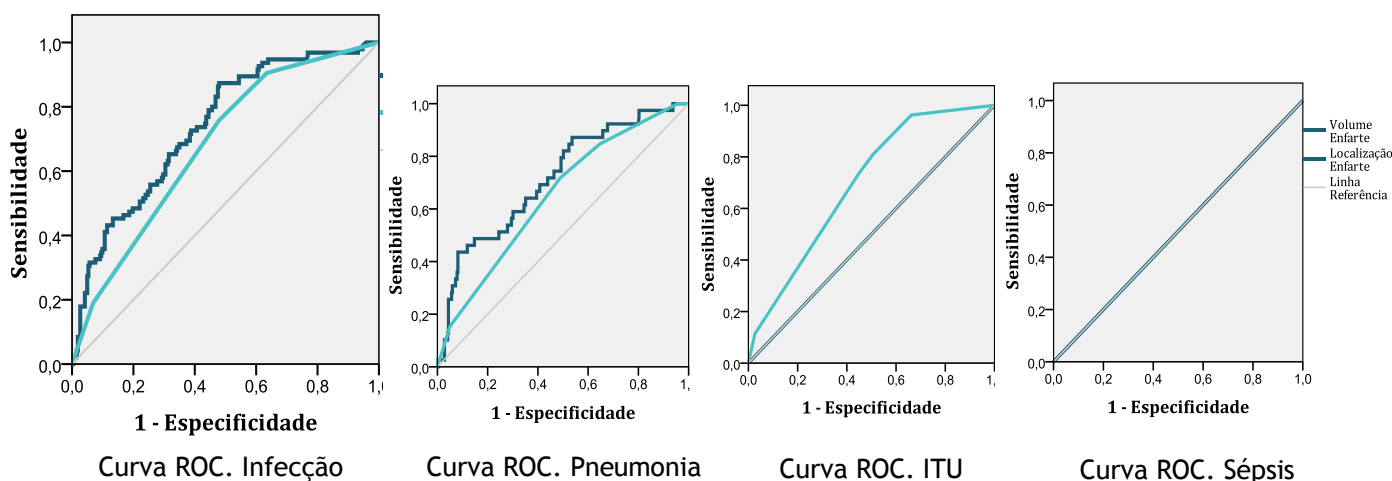


Figura 1.11 Análise da Curva ROC das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>

O volume de enfarte grande (>percentil 67) foi significativamente associado com uma maior frequência de qualquer infecção e, o volume pequeno (<percentil 33) foi estatisticamente



associado a uma menor frequência de qualquer infecção, excepto a Sepsis. Após o ajuste para as co-variáveis, apenas o volume não pequeno foi significativamente associado a um maior risco de desenvolver infecção, com um aOR de 4,5 (Tabela 1.7 e Figura 1.10).

A Curva ROC estabelece a relação entre os factores que foram estatisticamente significativos após a análise multivariável e o desenvolvimento de infecções. A partir da análise da mesma, o volume de enfarte, como variável dicotómica para um *cut-off* igual ao valor da mediana deste, foi o principal factor associado ao risco de desenvolver infecção e o segundo, para o desenvolvimento de Pneumonia, com áreas sob a curva ROC de 74 e 72%, respectivamente. A localização de enfarte foi o quarto principal factor associado ao risco de desenvolver infecção, o quinto factor (a par com a idade) associado ao risco de ter Pneumonia, mas o principal factor associado ao desenvolvimento de ITU, com áreas sob a curva ROC de 68, 65 e 70%, respectivamente.



## Discussão

Neste estudo, foi possível identificar uma associação forte e independente entre o volume e a localização de enfarte, com a incidência de complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>, nomeadamente os volumes de enfarte não-pequenos e o desenvolvimento de infecção e, os enfartes não lacunares e a incidência de ITU.

Este estudo determina pela primeira vez dados epidemiológicos e factores determinantes no desenvolvimento de complicações infecciosas pós-AVC, em Portugal. As complicações infecciosas são comuns no pós-AVC,<sup>(15,16,27)</sup> no entanto uma comparação directa entre os diferentes estudos é difícil de obter, devido às diferenças no desenho de estudo, nos critérios de inclusão e de diagnóstico e, no registo de infecções. No presente estudo, a sua frequência numa UAVC, durante 3 meses consecutivos ao AVC<sub>i</sub> foi de 27,1%. Assim, aproximadamente 1 em cada 4 doentes desenvolveram infecção. Aquela frequência foi inferior aos 40,1% obtidos por Minnerup *et al*, embora este último tenha incluído ambos os AVCs isquémico e hemorrágico.<sup>(14)</sup> As taxas de ocorrência da Pneumonia e da ITU foram comparáveis com as descritas previamente,<sup>(22,25)</sup> 10,9% vs 9,95-13,6% e 15,1% vs 12,7-17,2%, respectivamente, corroborando o facto da ITU ser mais frequente que a Pneumonia.<sup>(22,25,48)</sup> Os 15,1% de ITU obtidos foram muito similares aos obtidos por Stott *et al* (15,8%), devido ao tempo de follow-up razoável de 3 meses pós-AVC.<sup>(48)</sup> Apenas Minnerup *et al* observou o contrário, 12,2% de Pneumonias e 11,0% de ITUs.<sup>(14)</sup> No entanto, este também teve em conta os doentes com AVC hemorrágico, que têm maior predisposição a desenvolver infecções pulmonares que os doentes com AVC isquémico, pois geralmente apresentam tempos de internamento superiores e são alvo de tratamentos mais invasivos.<sup>(49)</sup> A Sépsis, terceira complicação infecciosa mais frequente neste estudo (5,7%), não havia sido descrita em estudos anteriores.

Existe uma literatura bastante vasta que identificou potenciais factores de risco de infecção pós-AVC. Este estudo foi consistente com outros estudos prévios, na associação da infecção pós-AVC<sub>i</sub> e o aumento da idade, a alimentação por SNG e a gravidade do AVC na admissão.<sup>(16)</sup> O autor identificou ainda uma forte associação com o estado civil divorciado e a algaliação, com um risco aumentado de 34,37 e 4,34 vezes, respectivamente. Os factores independentes para um risco aumentado de desenvolver ITU foram o sexo feminino (aproximadamente o dobro do risco em relação ao sexo masculino) e a algaliação, já descritos previamente.<sup>(14-16,22,48,50)</sup> Este último, fortemente associado ao desenvolvimento de ITU, com um risco acrescido de 5,22x, comparativamente aos indivíduos não algaliados. Na população em geral, a incidência de ITU associada à cateterização urinária é de 3-10%/dia, aumentando para o dobro nos doentes com AVC, independentemente de estarem ou não algaliados.<sup>(48,50)</sup> Apesar de descritos na literatura, a *Diabetes Mellitus* e a história de AIT/AVCs prévios não se mostraram predictores estatisticamente significativos no desenvolvimento de ITU pós-



AVC<sub>i</sub>.<sup>(15,25,48)</sup> A etiologia da Pneumonia pós-AVC<sub>i</sub> é multifactorial, tendo sido identificados a idade aumentada, a alimentação por SNG, a EOT e uma maior gravidade de enfarte, bem como a história pessoal de HTA (com um risco 3,23x superior ao dos não hipertensos) e a algaliação (com um risco 3,10x superior ao dos doentes não algaliados), como factores de risco independentes, após o episódio agudo, até então nunca referidos. Outros estudos identificaram a *Diabetes Mellitus*, o tabagismo e a ICC, como factores de risco, embora não corroborados pelo presente estudo. Outros estudos, identificaram ainda outros factores, tais como o tratamento com protectores da mucosa gástrica, a antibioterapia profilática e as alterações do estado de consciência.<sup>(14-16,22,25,49,51)</sup> No entanto, aqueles não ajustaram os resultados em função de possíveis factores de confundimento. Este estudo identificou uma forte associação entre a Sépsis e a história pessoal de alcoolismo, a alimentação por SNG, o CVC, o estado civil divorciado [com um risco de 8,24x em relação ao dos não divorciados, na sua maioria casados (83,3%)] e a algaliação (com um risco 5,47x superior ao dos não algaliados pós-AVC<sub>i</sub> agudo), sendo estes dois últimos estatisticamente significativos após a análise multivariável.

Tal como o presente estudo, também outros mostraram que a gravidade de enfarte influencia positivamente o risco de desenvolver Pneumonia<sup>(16,22,27,51)</sup> e ITU<sup>(15,16,22,27,48,50)</sup> pós-AVC. No entanto, poucos estudos avaliaram o impacto do volume e da localização de enfarte no desenvolvimento de infecções no pós-AVC.<sup>(14,22,27,48,51)</sup>

Relativamente ao factor volume de enfarte, este estudo verificou que os volumes de enfarte grandes foram associados a um risco maior de desenvolver qualquer tipo de infecção, enquanto que os volumes pequenos foram associados a um risco menor de desenvolver quaisquer infecções, excepto para a Sépsis, possivelmente pelo pequeno número de indivíduos estudados (n=6). Após o ajuste para os factores de confundimento, apenas os doentes com volumes não pequenos de enfarte foram positiva e estatisticamente associados à infecção pós-AVC<sub>i</sub> (aOR de 4,54; valor de p <0,001). Assim, tal como Minnerup *et al*,<sup>(14)</sup> este estudo também corrobora o papel crucial do volume enquanto forte predictor independente para a ocorrência de infecção pós-AVC<sub>i</sub>. Mas contrariamente àquele, que apenas teve em conta o maior diâmetro de enfarte, validado apenas para os AVCs hemorrágicos e não para os isquémicos,<sup>(52)</sup> este estudo definiu o volume de enfarte de um modo mais preciso. A definição usada, obtida pela determinação prévia das áreas isquémicas de todos os cortes tomográficos com lesão identificável, permitiu calcular um volume mais próximo do volume real.

Quanto à localização de enfarte, segundo o OCSP, este estudo verificou uma associação positiva entre as localizações ECAP, com ou sem ECP e a infecção, nomeadamente a ITU; entre a localização ECAT e a infecção, nomeadamente a Pneumonia; e, uma associação negativa do ELAC com quaisquer infecções, excepto para a Sépsis, provavelmente devido à amostra de dimensão pequena (n=6). Após a análise multivariável, apenas os enfartes não lacunares foram positiva e estatisticamente associados ao desenvolvimento de ITU (aOR 12,5;

valor de  $p < 0,001$ ). Estudos prévios também demonstraram uma associação entre o ECAT e, a infecção, especificamente a Pneumonia, mas também com a ITU (embora não verificado no presente estudo), assim como entre os enfartes não lacunares e quaisquer infecções.<sup>(16,22,48,51)</sup> Excepto Minnerup *et al*,<sup>(14)</sup> que não demonstrou qualquer associação da infecção com nenhuma localização específica de enfarte, provavelmente, por um lado porque este usou uma classificação não validada, em vez da mais amplamente usada, definida pelo OCSP e, por outro lado pelo pequeno número de doentes com infecção pós-AVC<sub>i</sub> em cada uma das subcategorias da localização de enfarte. Quanto à localização de enfarte por lateralização hemisférica, estudos anteriores, tal como o presente estudo, também não demonstraram qualquer associação entre o hemisfério da lesão isquémica e o desenvolvimento de infecção.<sup>(14,49)</sup>

A comparação com outros estudos foi possível, pois o valor de *cut-off* considerado para a análise da curva ROC (a mediana do volume de enfarte) foi similar aos valores previamente reportados, 50,54 mL vs 36,9-172mL.<sup>(27,53)</sup> Assim, este estudo sugere que o volume de enfarte é o melhor predictor para o desenvolvimento de infecções pós-AVC<sub>i</sub> (área sob a curva ROC de 74%; valor de  $p < 0,001$ ) e o segundo melhor predictor para desenvolvimento de Pneumonia (área sob a curva ROC de 72%; valor de  $p < 0,001$ ), sendo a primeira associação corroborada por Hug *et al*,<sup>(27)</sup> com uma área sob a curva ROC de 87,7%. Deste modo, o volume enquanto variável dicotómica, mostrou estar associado ao desenvolvimento de infecção pós-AVC<sub>i</sub>, fomentada por estudos de índole imunológica, que demonstraram uma relação inversa entre este e a contagem celular de linfócitos e células T helper (Th) nos primeiros 4 dias pós-AVC<sub>i</sub>, bem como um aumento da contagem celular dos monócitos,<sup>(27,53)</sup> como parte integrante da Síndrome de Imunossupressão induzida pela isquémia cerebral.<sup>(19,27)</sup> Adicionalmente, este estudo provou existir uma forte associação entre a localização de enfarte e o desenvolvimento de ITU, sendo esta a principal predictor para o seu desenvolvimento, com uma área sob a curva ROC de 70% (valor de  $p < 0,001$ ).

## Considerações metodológicas

### Pontos fortes do estudo

Os pontos fortes deste estudo consistem na presença de uma amostra 1,7 vezes superior à mínima necessária e, representativa da realidade de um hospital num centro urbano regional, correspondente aos meios de diagnóstico e de terapêutica mínimos indispensáveis para uma abordagem efectiva a este tipo de patologia; na inclusão de doentes seguidos numa unidade especializada no cuidado a doentes com AVC em fase aguda e não, numa enfermaria geral; num seguimento aceitável dos doentes, similar a outros estudos, de 3 meses após o evento agudo; na distinção entre infecções da comunidade e nosocomial, baseada num *cut-off* de 48 horas, com consequente exclusão dos doentes com infecções prévias e/ou concomitantes ao AVC agudo; no uso de definições amplamente usadas para os diferentes tipos de infecção, definidas pelo CDC e, portanto comparáveis com os estudos anteriores; na corroboração de



determinados factores de risco associados ao desenvolvimento de infecções pós-AVC, nomeadamente o volume e localização de enfarte, factores de grande controvérsia quanto ao seu impacto no desenvolvimento de infecções; na definição mais rigorosa do volume de enfarte, calculado com base na área e extensão da lesão isquémica visível nos diferentes cortes da TAC CE; no recurso à análise da Regressão logística, possibilitando a eliminação da influência dos factores de confundimento nos resultados obtidos; e, tanto quanto se conhece, no facto deste estudo ser pioneiro na determinação da frequência e dos factores de risco associados ao desenvolvimento de Sépsis no status pós-AVC<sub>i</sub>, apesar da subamostra de doentes com Sépsis ser demasiado pequena, o que possivelmente condicionou a ausência de algumas associações com os diversos parâmetros analisados.

### Limitações do estudo

As limitações deste estudo vão de encontro, sobretudo, às limitações inerentes a um estudo retrospectivo, embora tivessem sido excluídos os doentes que não apresentavam dados suficientes de todos os parâmetros analisados, sem prejuízo do tamanho amostral. De notar uma possível subestimação da incidência das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub>, pela impossibilidade de detecção de todas as infecções pós-alta, sobretudo para a ITU, nomeadamente as ITUs inferior. Estas últimas, dada a sua grande variabilidade sintomática, podem nos casos oligo ou assintomáticos, não ter sido alvo de recorrência ao SU, consulta externa ou internamento hospitalar. No entanto, os valores registados foram similares a estudos prévios retrospectivos e prospectivos.

### Contribuição do estudo e potenciais implicações práticas futuras, no âmbito clínico e de investigação

É crucial o conhecimento da incidência das complicações infecciosas pós-AVC<sub>i</sub> em Portugal. Para tal, o presente estudo contribuiu para um melhor conhecimento da realidade portuguesa e do perfil de risco associado às principais infecções, comuns na fase aguda e subaguda pós-AVC<sub>i</sub>, que permitirão otimizar e reorganizar os serviços de saúde e não saúde prestados a estes doentes. Desta forma, será possível desenvolver estratégias terapêuticas mas, sobretudo preventivas, adequadas e adaptadas ao grau de risco de cada doente, com evidentes ganhos em termos de morbimortalidade, de diminuição do tempo de internamento e de redução dos custos assistenciais. Adicionalmente, será importante a inclusão em Protocolos futuros, dos parâmetros volume e localização de enfarte na determinação do grau de risco infeccioso pós-AVC<sub>i</sub>, bem como na previsão prognóstica (o primeiro, para qualquer infecção e o segundo, para a suspeita de ITU). No âmbito de futuras investigações, seria interessante, avaliar a relação entre o volume e a área topográfica de enfarte, na tentativa de perceber se um enfarte pequeno ou grande terá a mesma implicação em função de uma determinada topografia de lesão isquémica vascular.



## Conclusão

A infecção é uma complicação comum no pós-AVC<sub>i</sub>, principalmente a ITU e a Pneumonia. Tanto o volume quanto a localização de enfarte foram associados a um risco aumentado do desenvolvimento daquela. O volume de enfarte foi o melhor predictor de infecção e a localização de enfarte o melhor predictor de ITU. Mais estudos serão cruciais para a compreensão dos factores implicados no processo de neuroinflamação secundário à lesão isquémica cerebral.



## Referências bibliográficas

1. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenout JP, Moreau T, et al. Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007;262:85-8.
2. Correia M. A epidemiologia dos AVC em Portugal. *Rev Saude Publica* 2006 Jul 1:14. Available from: URL:[http://www.spavcorg/lmgs/content/article\\_42/sp5pdf](http://www.spavcorg/lmgs/content/article_42/sp5pdf).
3. Moon L, Moise P, Jacobzone S, the ARD-Stroke Experts Group. Stroke Care in OECD Countries: A comparison of Treatment, Costs and Outcomes in 17 Countries. *OECD HEALTH WORKING PAPERS*; 2003 Jun 6. p. 1-102.
4. World Health Organization. Highlights on health in Portugal 2004. Highlights on health; 2006. p. 1-43. Available from: URL:[http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/103576/e88944.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/103576/e88944.pdf).
5. Sousa, MC-BC. Aspectos epidemiológicos do acidente vascular cerebral na Cova da Beira - importância dos dados regionais para o planeamento de saúde [PhD thesis Online]. The University of Beira Interior; 2007 Dez. p. 1-142. Available from: URL:[http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/122/816/caracterizacao\\_dumap.pdf](http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/122/816/caracterizacao_dumap.pdf).
6. Ropper A, Samuels MA. Cerebrovascular diseases. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York (USA): McGraw Hill; 2009.
7. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de população residente em Portugal 2008-60. [Online]. 2009 Mar 19. Available from: URL:[http://www.ine.pt/ngt\\_server/attachfileu.jsp?look\\_parentBoui=66023625&att\\_display=n&att\\_download=y](http://www.ine.pt/ngt_server/attachfileu.jsp?look_parentBoui=66023625&att_display=n&att_download=y).
8. Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006;13:581-98.
9. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1998;41:105-14.
10. Hinkle J, Guanci MM. Acute Ischemic Stroke Review. *J Neurosci Nurs* 2007 Oct;39(5):285-93.
11. Stroke [image online]. In: MedlinePlus. 2011 [cited 2010 Jun 15]; Available from: URL:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/17133.htm>.
12. Hankey GJ. Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke: What Is Their Potential?. *Stroke* 2006 Aug;37(8):2181-8. Available from: URL:<http://strokeahajournalsorg/cgi/content/full/37/8/2181.37:2181-8>.
13. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J. Risk Factors for Ischemic Stroke: Dubbo Study of the Elderly. *Stroke* 1998 Jul;29(7):1341-6. Available from: URL:<http://strokeahajournalsorg/cgi/content/full/29/7/1341.29:1341-6>.

14. Minnerup J, Wersching H, Brokinkel B, Dziewas R, Heuschmann PU, Nabavi DG, et al. The impact of lesion location and lesion size on poststroke infection frequency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Feb;81(2):198-202.
15. Manousakis G, Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL. The interface between stroke and infectious disease: infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009 Jan;9(1):28-34.
16. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008 Apr;7(4):341-53.
17. Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke* 2007 Mar;38(3):1097-103.
18. Haeusler KG, Schmidt WU, Fohring F, Meisel C, Helms T, Jungehulsing GJ, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(1-2):50-8.
19. Worthmann H, Tryc AB, Deb M, Goldbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, et al. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Oct;1207:116-22.
20. kitisomprayoonkul W, Sungkapo P, Taveemanoon S, Chaiwanichsiri D. Medical complications during inpatient stroke rehabilitation in Thailand: a prospective Study. *J Med Assoc Thai* 2010 May;93(5):594-600.
21. Paulo RB, Guimarães TM, Helito PVP, Marchiori PE, Yamamoto FI, Mansur LL, et al. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em uma Enfermaria de Neurologia: Complicações e Tempo de Internação. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(3):313-6.
22. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR, GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol* 2004 Jan;11(1):49-53.
23. Tong X, Kuklina EV, Gillespie C, George MG. Medical Complications Among Hospitalizations for Ischemic Stroke in the United States From 1998 to 2007. *Stroke* 2010 May;41(5):980-6.
24. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, Revilla M, Cervera A, Torres F, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials?. *Stroke* 2006 Feb;37(2):461-5.
25. Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, Johnston SC, California Acute stroke Prototype Registry Investigators. Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006 Sep-Oct;15(5):209-13.
26. Harms H, Prass K, Meisel C, Klehmet J, Rogge W, Drenckhahn C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *PloS One* 2008 May 14;3(5):e2158.
27. Hug A, Dalpke A, Wieczorek N, Giese T, Lorenz A, Auffarth G, et al. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection. *Stroke* 2009 Oct;40(10):3226-32.

28. Hamidon BB, Raymond AA, Norlinah MI, Jefferelli SB. The predictors of early infection after an acute ischaemic stroke. *Singapore Med J* 2003 Jul;44(7):344-6.
29. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2ª ed. Lisboa(Portugal): Editora Santos; 2010. p. 1-232.
30. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. International Classification of Diseases, 9th ed., Clinical Modification (ICD-9-MC), portuguese version. [Online]. 2010 Sep 21. Available from: URL:[www.cdc.gov/nchs/about/major/dvs/icd9des.htm](http://www.cdc.gov/nchs/about/major/dvs/icd9des.htm).
31. European Stroke Organization (ESO), Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
32. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988 Jun;16(3):128-40.
33. Ganesan V, Ng V, Chong WK, Kirkham FJ, Connelly A. Lesion volume, lesion location, and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch Dis Child* 1999 Oct;81(4):295-300.
34. Schaefer PW, Hunter GJ, He J, Hamberg LM, Sorensen AG, Schwamm LH, et al. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002 Nov-Dec;23(10):1785-94.
35. van der Worp HB, Claus SP, Bär PR, Ramos LM, Algra A, van Gijn J, et al. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke* 2001 Feb;32(2):424-30.
36. Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock PA. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993 Dec;24(12):1801-4.
37. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991 Jun 22;337(8756):1521-6.
38. Mead G, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire community stroke project classification predict the site and size of the infarction on brain imaging?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 May;68(5):558-62.
39. Anderson CS, Taylor BV, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Validation of a clinical classification for subtypes of acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 Oct;57(10):1173-9.
40. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
41. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010 Jan;10(1):14-20.

42. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AS, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005 Nov;58(5):688-97.
43. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007 Nov;38(11):2979-84.
44. Goldstein LB, Bartels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989 Jun;46(6):660-2.
45. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to none-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997 Feb;28(2):307-10.
46. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, et al. Reliability and validity of estimating the NIH stroke score from Medical records. *Stroke* 1999 Aug;30(8):1534-7.
47. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marter JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989 Jul;20(7):864-70.
48. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary tract infection after stroke. *QJM* 2009 Apr;102(4):243-9.
49. Han J. Prognostic risk factors for stroke-associated pneumonia. *Neural Regen Res* 2010;5(20):1592-5.
50. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke* 2010 Apr;41(4):e180-4.
51. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J, et al. Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study. *Stroke* 2007 Aug;38(8):2284-91.
52. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996 Aug;27(8):1304-5.
53. Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, Jack R, Broker BM, Kessler C, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke. *Stroke* 2008 Jan;39(1):237-41.
54. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke* 2008 Feb;39(2):414-20.
55. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. NIH Stroke Scale versão portuguesa. [Online]. 1999-2010; p. 1-8. Available from: URL:[http://www.nihstrokescale.org/Portuguese/2\\_NIHSS-português-site.pdf](http://www.nihstrokescale.org/Portuguese/2_NIHSS-português-site.pdf).



## Lista de Anexos

**Anexo 1.1** - Codificação das patologias de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-9-MC)

**Anexo 1.2** - Critérios de diagnóstico para definição das complicações médicas pós-AVC<sub>i</sub>, que não as infecciosas

**Anexo 1.3** - Sistema de classificação CCS (TOAST modificada) para os subtipos etiológicos do AVC<sub>i</sub>

**Anexo 1.4** - Escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), versão portuguesa, como medida quantitativa da gravidade do AVC<sub>i</sub>

**Anexo 1.5** - Autorização do estudo

**Anexo 1.1** Codificação das patologias de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-9-MC\*)

AVC		
	Código	Designação da Patologia
AVC <sub>i</sub>	433.x0**	Oclusão e Estenose das artérias pré-cerebrais
	433.x1**	
	434	Oclusão e Estenose das artérias cerebrais
	434.x0**	Trombose cerebral
	434.x1**	Embolia cerebral
	434.x9**	Oclusão cerebral aguda não especificada
	436	Doença cerebrovascular aguda mal definida
	437.0	Aterosclerose cerebral
	437.1	Insuficiência cerebrovascular aguda
Comorbilidades/Factores de Risco Vasculares		
HTA	401.x	Hipertensão arterial
	402.x	Doença hipertensiva cardíaca
	403.x	Doença hipertensiva renal
	404.x	Doença hipertensiva cardio-renal
DM	250.xx	<i>Diabetes Mellitus</i>
Obesidade	278.xx	Obesidade
Dislipidémia	272.0	Hipercolesterolémia
	272.2	
Cardiopatias		
IC	428.xx	Insuficiência cardíaca
	402.x1	Doença cardíaca hipertensiva com Insuficiência cardíaca
	404.x1	Doença hipertensiva cardio-renal com Insuficiência cardíaca
EAM	412.	Enfarte agudo do miocárdio
FA	427.31	Fibrilhação auricular
AIT	435	Acidente vascular cerebral transitório
	435.9	Isquémia cerebral transitória não especificada
Tabagismo	303.1	Dependência do tabaco
	305.xx	Abuso do tabaco
	V15.82	História de abuso do tabaco
Alcoolismo	303,xx	Dependência do álcool
	305,0	Abuso do álcool
	V11.3	História pessoal de alcoolismo

Extraído de <sup>(30)</sup>

\*Nona revisão da Organização Mundial de Saúde (OMS), Modificação Clínica

\*\*x - identificação do vaso afectado

AVC. Acidente Vascular Cerebral; AVC<sub>i</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquémico

Categoria das complicações	Subdivisão	Definição
Neurológica	Progressão do AVC	Diminuição > 2 pontos na soma das pontuações obtidas nos seguintes itens do NIHSS: nível de consciência, parésia do olhar, força da mão, braço ou perna, durante as 1 <sup>as</sup> 72 horas pós-AVC <sub>i</sub>
	Recorrência do AVC	Início “de novo” de défices focais ou neurológicos, que não sejam atribuídos à lesão aguda presente e, que seja consistente com a definição proposta pela OMS
	Convulsão	Diagnóstico clínico de convulsão focal e/ou generalizada num doente previamente não epilético
	Reacção depressiva	Humor diminuído associado à redução da actividade física e psíquica
	Transformação hemorrágica	Desenvolvimento de hemorragia num AVC <sub>i</sub> prévio, visualizado na TAC CE
	Edema cerebral com ou sem Herniação cerebral	Aumento do líquido intra e extra-celular cerebral, visualizado na TAC CE
	Demência	Demência vascular: presença de défices cognitivos pós-AVC, tais como memória, afasia, apraxia, agnosia ou função executiva
	Outras	Confusão/agitação/delírio/desorientação espaço-temporal /cefaleias/tontura/vertigem
Imobilidade	Quedas	Qualquer queda documentada (fractura, ferida ou queimadura), mas sem lesão grave, que resulte num aumento do tempo de internamento
	Feridas	Qualquer solução de continuidade ou necrose cutâneas, resultantes de pressão ou lesão trivial (excluindo as relacionadas com as quedas)
Tromboembolismo	Trombose venosa profunda	Diagnóstico clínico de Trombose venosa profunda confirmado por ecografia ou venografia
	Tromboembolia pulmonar	Diagnóstico clínico, confirmado por tomografia ou cintigrafia de ventilação/perfusão
Cardíaca	Enfarte agudo do miocárdio	Sintomas e sinais que cumpram os critérios de diagnóstico de Enfarte agudo do miocárdio, confirmado por ECG
	Fibrilhação auricular	Taquiarritmia supraventricular crónica, caracterizada por uma actividade auricular descoordenada de alta frequência, diagnosticada por ECG
	Outras arritmias	Outras Taqui ou Bradiarritmias, que não a Fibrilhação auricular

Respiratória	Edema Agudo do Pulmão	Acumulação de fluidos no espaço alveolar e/ou intersticial
Gastrointestinal	Incontinência urinária Obstipação	Perda involuntária de urina Diminuição da frequência das dejeções (<3/semana) e consistência aumentada das fezes
Genito-urinário	Incontinência fecal Hematúria	Perda involuntária de fezes Presença de $\geq 5$ eritrócitos no sedimento urinário, micro ou macroscópica
Hidroelectrolítica	Desidratação	Diminuição da relação ingestão/eliminação dos líquidos/electrólitos
Dor	Dor neuropática	Sensação dolorosa do tipo queimadura aguda, penetrante, choque eléctrico, pulsátil
Deglutição	Disfagia	Reflexo de deglutição diminuído, que se traduz em dificuldade na deglutição de líquidos e/ou sólidos
Morte	Morte	Falecimento por paragem cárdio-respiratória, resultante da deterioração do estado de consciência e evolução para coma, Hipertermia maligna ou Edema cerebral maligno
Outra	Outras complicações	Hipertermia maligna, Trombose mesentérica, Epistáxis

Adaptado de <sup>(54)</sup>

AVC<sub>i</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquémico; AVC. Acidente Vascular Cerebral; OMS. Organização Mundial de Saúde; TAC CE. Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica; ECG. Electrocardiograma



### Anexo 1.3 Sistema de classificação CCS (TOAST modificada) para os subtipos etiológicos do AVC<sub>i</sub>

Complicações infecciosas segundo o volume e a localização de Enfarte

Mecanismo do AVC <sub>i</sub>	Nível de Confiança	Crterios
Aterosclerose das grandes artérias	Evidente	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Doença vascular estenótica ou oclusiva (<math>\geq 50\%</math> de redução do diâmetro ou <math>&lt;50\%</math>, se placa de ulceração ou trombose) causada por aterosclerose clinicamente significativa nas artérias intra ou extracranianas</li><li>2. Ausência de enfarte agudo nos territórios vasculares que não a artéria estenótica ou ocluída</li></ol>
	Provável	<ol style="list-style-type: none"><li>1. História de <math>\geq 1</math> episódio(s) de cegueira monocular transitória, AIT ou AVC do território da artéria afectada pela aterosclerose, no último mês</li><li>2. Evidência de estenose ou oclusão completa, não-crônica, próxima ao local da lesão isquêmica, julgada ser causada por aterosclerose clinicamente relevante nas artérias intra ou extracranianas (excepto para as artérias vertebrais)</li><li>3. Presença de enfartes de fronteira unilaterais, ipsilaterais ou múltiplos, temporalmente separados e, exclusivamente no território da artéria afectada</li></ol>
	Possível	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Presença de placa aterosclerótica com protusão luminal, causando uma estenose ligeira (<math>&lt;50\%</math>), na ausência de qualquer placa ulcerada ou trombose detectáveis e clinicamente relevantes, nas artéria intra ou extracranianas e, história de <math>\geq 2</math> cegueiras monoculares transitórias ou AIT/AVC do território da artéria afectada pela aterosclerose, com pelo menos 1 episódio no último mês</li><li>2. Presença de aterosclerose evidente de uma grande artéria, na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos</li></ol>
Embolia cárdio-aórtica*	Evidente	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Presença de uma fonte cárdica de alto risco de embolia cerebral</li></ol>
	Provável	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Evidência de embolia sistémica</li><li>2. Presença de múltiplos enfartes agudos que tenham ocorrido, estritamente relacionados com ambas as circulações anteriores direita e esquerda ou ambas as circulações anterior e posterior, na ausência de oclusão ou estenose oclusiva próxima de todos os vasos relevantes. Outras doenças que possam causar lesão cerebral isquêmica multifocal, tais como vasculites, vasculopatias e distúrbios hemostáticos ou hemodinâmicos não devem estar presentes</li></ol>
	Possível	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Presença de condição cárdica com risco primário baixo ou primariamente incerto de embolia cerebral</li><li>2. Evidência de embolia cárdio-aórtica, na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos</li></ol>

Oclusão das pequenas artérias	Evidente	1. Evidência imagiológica de enfarte agudo único e clinicamente relevante < 20 mm no maior diâmetro, no território das artérias penetrantes do tronco cerebral ou dos gânglios basais, na ausência de qualquer patologia nas artérias vizinhas ao local de origem da artéria penetrante (ateroma focal, dissecção, vasculite, vasospasmo, etc.)
	Provável	1. Presença de AITs lacunares estereotipados, na última semana 2. Presença de uma síndrome lacunar clássico
	Possível	1. Presença de uma Síndrome lacunar clássico, na ausência de imagiamento, mas que seja sensível o suficiente para detectar enfartes pequenos 2. Presença de oclusão evidente das pequenas artérias, na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos
Outras causas	Evidente	1. Presença de um processo de doença específico, que envolva artérias cerebrais clinicamente apropriadas
	Provável	1. Processo de doença específico, que tenha ocorrido em relação temporal ou espacial próximo ao início do enfarte cerebral, tais como dissecção arterial, cirurgia arterial ou cardíaca e intervenções cardiovasculares
	Possível	1. Evidência de outra causa, na ausência de investigação diagnóstica completa para outros mecanismos
Causas indeterminadas	Desconhecido	
	Embolia criptogénica	1. Evidência angiográfica de uma interrupção abrupta, consistente com um coágulo sanguíneo em artérias intracranianas, de resto angiograficamente normais 2. Evidência imagiológica de recanalização completa de uma artéria previamente ocluída 3. Presença de múltiplos enfartes agudos, temporalmente relacionados, sem anormalidades detectáveis em vasos relevantes
	Outros criptogénicos	1. Aqueles que não preencham os critérios de embolia criptogénica
	Avaliação incompleta	1. Ausência de testes de diagnóstico que, no entender do examinador, seriam essenciais na identificação de uma etiologia subjacente
	Inclassificável	1. Presença de $\geq 2$ mecanismos evidentes, com evidência provável para cada um dos mecanismos ou, ausência de evidência provável para estabelecer uma única causa
<b>* Fontes Córdio-aórticas para Embolia Cerebral</b>		
Fontes com risco	Trombo auricular esquerdo, Trombo ventricular esquerdo, Fibrilhação auricular, Fibrilhação auricular paroxística, Síndrome do Seio Doente, Flutter auricular, Enfarte do miocárdio recente, Doença valvular aórtica ou mitral reumática, Próteses	



<b>primário alto de AVC<sub>i</sub></b>	valvulares mecânicas ou biológicas, Enfarte crónico do miocárdio com fracção de ejeção <28%, Insuficiência cardíaca congestiva sintomática com fracção de ejeção <30%, Cardiomiopatia dilatada não-isquémica, Endocardite trombótica não-bacteriana, Endocardite infecciosa, Fibroelastoma papilar, Mixoma auricular esquerdo
<b>Fontes com risco primário baixo ou incerto de AVC<sub>i</sub></b>	Calcificação anular mitral, Foramen oval patente, Aneurisma septal auricular, Aneurisma auricular septal e Foramen ovale patente, Aneurisma ventricular esquerdo sem trombo visível, Sombra auricular esquerda isolada, Ateroma complexo no arco proximal ou aorta ascendente, Outras (Bloqueio aurículoventricular de 3º grau, Síndromes de pré-excitação, etc.)

Extraído de <sup>(43)</sup>

CCS. Causative Classification of Stroke System; TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment; AVC<sub>i</sub>. Acidente Vascular Cerebral isquémico; AIT. Acidente Isquémico Transitório. AVC. Acidente Vascular Cerebral

**Anexo 1.4** Escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), versão portuguesa, como medida quantitativa da gravidade do AVC;



	Parâmetro a avaliar	Pontuação
1a. Nível de consciência	<ol style="list-style-type: none"> <li>Escolher uma alternativa, mesmo se a avaliação for prejudicada por entubação endotraqueal, linguagem ou traumatismo</li> <li>Atribuir 3 pontos, se não for obtida resposta aos estímulos dolorosos</li> </ol>	<p>0 = Alerta</p> <p>1 = Desperta com estímulo verbal</p> <p>2 = Desperta somente com estímulo doloroso</p> <p>3 = Respostas reflexas ou sem resposta aos estímulos dolorosos</p>
1b. Orientação: idade e mês	<ol style="list-style-type: none"> <li>Resposta tem de ser correcta, não há pontuação parcial</li> <li>Atribuir 2 pontos, se presença de afasia ou alteração do nível de consciência, que não permite a compreensão das perguntas</li> <li>Atribuir 1 ponto, se entubação endotraqueal, traumatismo, disartria grave ou qualquer problema não secundário à afasia</li> </ol>	<p>0 = Ambas correctas</p> <p>1 = Uma tarefa correcta</p> <p>2 = Ambas incorrectas</p>
1c. Comandos	<p>Abrir e fechar os olhos; Apertar e soltar a mão</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Realizar com a mão não-parética</li> <li>Substituir por outro comando, se as mãos não puderem ser utilizadas. Atribuir pontuação se a tentativa for realizada, mas não completada, devido ao défice neurológico</li> <li>Se não responder ao comando, devem ser utilizados gestos</li> </ol>	<p>0 = Ambas correctas</p> <p>1 = Uma tarefa correcta</p> <p>2 = Ambas incorrectas</p>
2. Motricidade ocular (voluntária ou "olhos de boneca")	<ol style="list-style-type: none"> <li>Testar apenas o olhar horizontal</li> <li>Atribuir 1 ponto, se Parésia do III, IV ou VI Pares cranianos isolada. Testar em doentes afásicos. Doentes com traumatismo ocular ou alteração dos campos visuais devem ser testados com movimentos reflexos</li> <li>Todos os doentes devem ser testados</li> </ol>	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Parésia do olhar conjugado</p> <p>2 = Desvio conjugado do olhar</p>
3. Campos visuais	<ol style="list-style-type: none"> <li>Se cegueira monocular, os campos visuais do outro olho devem ser considerados</li> <li>Atribuir 3 pontos, se cegueira total por outra causa</li> <li>Atribuir 1 ponto, se extinção e usar os resultados para responder ao ponto 11</li> </ol>	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Hemianópsia parcial, Quadrantópsia, Extinção</p> <p>2 = Hemianópsia completa</p> <p>3 = Cegueira total</p>



4. Paralisia facial	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Considerar simetria de contração facial em resposta aos estímulos dolorosos nos doentes com alteração do nível de consciência</li> </ol>	<p>0 = Normal  1 = Parésia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico)  2 = Parésia/segmento inferior da face  3 = Parésia/segmentos superior e inferior da face</p>
5. Motor Membro superior	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Braços estendidos a 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10 segundos (iniciar com o lado não parético; se afasia, utilizar gestos e não estímulos dolorosos)</li> <li>2. Somar a pontuação obtida para o membro superior e inferior</li> </ol>	<p>0 = Sem queda  1 = Queda, mas não atinge o leito  2 = Força contra a gravidade, mas não contra-resistência  3 = Sem força contra a gravidade, mas qualquer movimento mínimo  4 = Ausência de movimento</p>
6. Motor membro inferior	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Elevar a perna a 30° (deitado) por 5 segundos</li> <li>2. Somar a pontuação obtida para o membro superior e inferior</li> </ol>	<p>0 = Sem queda  1 = Queda, mas não atinge o leito  2 = Força contra a gravidade, mas não contra-resistência  3 = Sem força contra a gravidade, mas qualquer movimento mínimo  4 = Ausência de movimento</p>
7. Ataxia apendicular	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realizar os testes com os olhos abertos. Indexar nariz e calcanhar Joelho em ambos os lados</li> <li>2. Ataxia somente é considerada, se presente</li> <li>3. Se afasia ou plegia, não pontuar</li> </ol>	<p>0 = Sem ataxia (ou afasia, hemiplegia)  1 = Ataxia no membro superior ou inferior  2 = Ataxia no membro superior e inferior</p>
8. Sensibilidade dolorosa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afasia ou diminuição do nível de consciência (atribuir 0 ou 1 ponto)</li> <li>2. AVC do tronco com déficit bilateral (atribuir 2 pontos)</li> <li>3. Doente não responsivo e tetraplégico (atribuir 2 pontos)</li> <li>4. Doente em coma (atribuir 2 pontos)</li> </ol>	<p>0 = Normal  1 = Déficit unilateral, mas reconhece o estímulo (pontuar se afasia, confusão)  2 = Doente não reconhece o estímulo ou coma ou déficit bilateral</p>



9. Linguagem*	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Descrever o que está a acontecer na figura e nomear os objectos. Deve ler frases</li><li>2. Se entubado, deve ser solicitado para escrever uma frase. Atribuir 3 pontos se, doente em coma</li><li>3. Mutismo que não permite a realização de nenhum comando</li></ol>	<p>0 = normal 1 = Afasia leve-moderada (compreensível) 2 = Afasia grave (quase sem troca de informações) 3 = Mudo, Afasia global, Coma</p>
10. Disartria*	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Ler as palavras em anexo</li></ol>	<p>0 = Normal 1 = Leve-moderada 2 = Grave, ininteligível ou mudo NT = Entubado</p>
11. Extinção/ Negligência	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Se grave déficit visual e os estímulos sensitivos forem normais, considerar normal</li><li>2. Se afasia, mas percebe ambos os lados, considerar normal</li><li>3. Negligência somente é considerada, se presente</li></ol>	<p>0 = Normal 1 = Negligência ou extinção numa modalidade sensorial 2 = Negligência em mais do que uma modalidade sensorial</p>

Extraída de <sup>(47)</sup> e <sup>(55)</sup>

\*Imagens e palavras de referência para testar os parâmetros 9 e 10, disponíveis em <sup>(55)</sup>



27/12/09

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

Núcleo de Invest. 19 JAN 2010

Parecer:	Despacho: <u>on</u> 12 JAN. 2010 <i>autorizado</i> 
<b>ASSUNTO:</b> Projecto de Investigação nº 142/2009 - "Acidente vascular cerebral isquémico: complicações infecciosas segundo o volume e a localização de enfarte"	
<b>PARA:</b> Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração <b>DE:</b> Núcleo de Investigação	N.º 145/2009 Data 29/12/2009
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Marta Isabel da Fonseca Gravito Soares, 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 "Acidente vascular cerebral isquémico: complicações infecciosas segundo o volume e a localização de enfarte", a realizar no Departamento de Urgência e Emergência deste Centro Hospitalar.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: -----"</p> <p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processo clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">P<sup>o</sup>lo Núcleo de Investigação</p> <p style="text-align: center;">                   (Dr.ª Rosa Saraiva)             </p>	

Pág. 1 / 1

**Anexo 1.1** Autorização do estudo