



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

José Jorge Proença Varanda Marques

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez

Covilhã, abril de 2015

Agradecimentos

À minha família e amigos pelo apoio.

Ao Professor Doutor Francisco Alvarez pela orientação deste trabalho.

Resumo

O acidente vascular cerebral é uma patologia bastante prevalente na população ocidental, sendo os principais grupos isquémico e hemorrágico. O isquémico divide-se em várias categorias, uma delas o enfarte lacunar. O hemorrágico inclui o profundo (também chamado de hipertensivo) e o lobar.

O enfarte lacunar surge em pequenos vasos afetados por um processo de microangiopatia secundária principalmente à hipertensão arterial de longo prazo, ocorrendo habitualmente nos gânglios da base, tálamo, ponte e cerebelo, os mesmos locais onde a hemorragia intracerebral hipertensiva ocorre.

Esta microangiopatia causa endurecimento e espessamento arterial com alterações hemodinâmicas que se repercutem a montante nas artérias donde derivam.

Estudos recentes mostraram que parâmetros de fluxo cerebral, obtidos por doppler transcraniano, como o índice de pulsatilidade ou o de resistividade podem ser usados como marcadores de resistência vascular das artérias cerebrais distais para avaliação preventiva do acidente vascular cerebral isquémico. Surgiu assim a questão de se a mesma abordagem poderia também ser efetiva na hemorragia intracerebral.

Este estudo é retrospectivo, com consulta de registos clínicos de pacientes internados no Centro Hospitalar Cova da Beira estando aprovado pela Comissão de Ética do mesmo.

O objetivo é comparar entre os grupos com hemorragia intracerebral, enfarte lacunar e grupo de controlo, parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral medidos na artéria cerebral média por doppler transcraniano. Alguns desses parâmetros são obtidos diretamente (velocidades sistólica e diastólica) enquanto outros são calculados (velocidade média, índice de pulsatilidade e índice de resistividade). Pretende-se tentar corroborar a base fisiopatológica semelhante desses dois tipos de acidente vascular cerebral e tentar compreender se o doppler transcraniano pode ser preditivo para um evento de hemorragia intracerebral. Foram também recolhidos dados epidemiológicos e analisado o grau de leucoaraiose cerebral presente em cada paciente.

Os resultados indicam que as velocidades sistólica, diastólica e média não mostraram diferenças significativas entre qualquer grupo. Os índices de pulsatilidade e de resistividade não revelaram diferenças entre os grupos de enfarte lacunar e hemorragia intracerebral, mas ambos os grupos têm os valores desses índices elevados quando comparados com o grupo de controlo.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

Isto é sugestivo de uma base fisiopatológica semelhante entre o enfare lacunar e a hemorragia intracerebral pois ambos têm aumento dos marcadores de resistência vascular cerebral e abre-se a possibilidade para que futuros estudos prospectivos possam avaliar se o aumento dos índices de pulsatilidade e resistividade poderão efetivamente ser considerados um fator de risco preditivo para a ocorrência de hemorragia intracerebral secundária à hipertensão crónica.

Palavras-chave

Acidente vascular cerebral hemorrágico; Acidente vascular cerebral lacunar; Doppler transcraniano; Índice de Pulsatilidade; Índice de Resistividade

Abstract

Stroke is a very common disease in the western population and the two main categories are ischemic and hemorrhagic. Ischemic is divided into several categories, one of them is lacunar infarct. Hemorrhagic stroke includes deep (also called hypertensive) and lobar.

The lacunar infarct occurs in small vessels affected by a process called microangiopathy, mainly secondary to long-term hypertension, usually occurring in the basal ganglia, thalamus, pons and cerebellum, the same places where usually hypertensive intracerebral hemorrhage occurs.

This microangiopathy causes hardening and thickening of the wall of that blood vessels resulting into hemodynamic changes that can be detected upstream in the main arteries from which derived.

Recent studies have shown that certain cerebral blood flow parameters obtained by transcranial doppler, as pulsatility or resistivity indexes can be used as markers of vascular resistance of the distal cerebral arteries and used in preventive evaluation of ischemic stroke. Having this in mind arose the question if the same approach could also be effective to intracerebral hemorrhage.

This study is retrospective with consultation of clinical records of hospitalized patients in the Cova da Beira Hospital, being approved by its Ethics Committee.

The objective is to compare cerebral blood flow parameters measured in the middle cerebral artery by transcranial doppler between the groups with intracerebral hemorrhage, lacunar infarct and control group. Some of these parameters are obtained directly (systolic and diastolic velocities) while others are calculated (mean velocity, pulsatility index and resistivity index). With this we want try to corroborate the similar pathophysiological basis of these two types of stroke and try to understand if the transcranial doppler may be predictive of an intracerebral bleeding event. Epidemiological data were also collected and was analyzed the degree of brain leukoaraiosis present in each patient.

The results indicate that systolic, diastolic and mean velocities have no significant differences between any groups. The pulsatility and resistivity indexes revealed no differences between the groups of intracerebral hemorrhage and lacunar infarct, but both groups have the values of these indexes elevated when compared with the control group.

This is suggestive of a similar pathophysiological basis between lacunar infarct and intracerebral hemorrhage as both have increased cerebrovascular resistance markers and

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

opens up the possibility for future prospective studies to evaluate if increased pulsatility and resistivity indexes can effectively be considered a predictive risk factor for the occurrence of intracerebral hemorrhage secondary to chronic hypertension.

Keywords

Hemorrhagic stroke; Lacunar stroke; Transcranial doppler; Pulsatility Index; Resistivity Index

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos	x
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. Resultados	6
3.1. Estatística Descritiva	6
3.1.1. Composição da amostra	6
3.1.2. Caracterização demográfica	7
3.1.3. Caracterização das hemorragias intracerebrais	8
3.1.4. Análise de fatores de risco	8
3.1.5. Velocidades de fluxo cerebral e índices de resistência	9
3.2. Estatística Indutiva	10
3.2.1. Comparação de variáveis clínicas	10
3.2.2. Comparação dos parâmetros obtidos por DTC	13
3.2.3. Correlação entre leucoaraiose e índices de resistência	14
4. Discussão	18
Bibliografia	22

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP homolateral para o grupo AVC lacunar

Figura 2. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR homolateral para o grupo AVC lacunar

Figura 3. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP contralateral para o grupo AVC lacunar

Figura 4. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR contralateral para o grupo AVC lacunar

Figura 5. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP homolateral para o grupo AVC hemorrágico

Figura 6. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR homolateral para o grupo AVC hemorrágico

Figura 7. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP contralateral para o grupo AVC hemorrágico

Figura 8. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR contralateral para o grupo AVC hemorrágico

Lista de Tabelas

Tabela 1. Seleção da amostra do grupo AVC hemorrágico

Tabela 2. Dados demográficos do grupo AVC hemorrágico

Tabela 3. Dados demográficos do grupo AVC lacunar

Tabela 4. Dados demográficos do grupo Controle

Tabela 5. Caracterização do volume da hemorragia intracerebral

Tabela 6. Parâmetros de fluxo cerebral do grupo AVC hemorrágico

Tabela 7. Parâmetros de fluxo cerebral do grupo AVC lacunar

Tabela 8. Parâmetros de fluxo cerebral do grupo Controle

Tabela 9. Teste qui-quadrado comparando os grupos AVC hemorrágico e Controle

Tabela 10. Comparação dos graus de leucoaraiose entre os grupos AVC hemorrágico e Controle

Tabela 11. Teste qui-quadrado comparando os grupos AVC lacunar e Controle

Tabela 12. Comparação dos graus de leucoaraiose entre os grupos AVC lacunar e Controle

Tabela 13. Teste qui-quadrado comparando os grupos AVC hemorrágico e lacunar

Tabela 14. Comparação dos graus de leucoaraiose entre os grupos AVC hemorrágico e lacunar

Tabela 15. Comparação dos parâmetros obtido por DTC

Lista de Acrónimos

ACM	Artéria Cerebral Média
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DTC	Doppler Transcraniano
HTA	Hipertensão Arterial
IP	Índice de Pulsatilidade
IR	Índice de Resistividade
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computorizada
UBI	Universidade da Beira Interior
VD	Velocidade de fluxo cerebral Diastólica
VM	Velocidade de fluxo cerebral Média
VS	Velocidade de fluxo cerebral Sistólica

1. Introdução

O AVC é uma patologia bastante prevalente na população ocidental. As duas principais categorias são AVC isquêmico responsável por cerca de 80% dos casos e o hemorrágico por aproximadamente 20%(1). O AVC isquêmico divide-se em vários subgrupos sendo um deles o lacunar. O AVC hemorrágico divide-se em profundo (normalmente associado a hipertensão) e lobar (a maioria devido angiopatia amilóide)(2).

O AVC hemorrágico provoca morbidade elevada e mortalidade a 30 dias até 55%(3), originando-se a maioria em artérias profundas, pequenas, com diâmetro entre 50 a 200 μm , sendo esses mesmos vasos responsáveis pelos enfartes lacunares. Estes grupos de pequenas artérias estão localizados em áreas anatómicas bem definidas: gânglios da base, tálamo, ponte e cerebelo(4) que são alvo de alterações microangiopáticas causadas pela hipertensão arterial crônica cujo resultado pode ser oclusão originando AVC lacunar ou rotura causando AVC hemorrágico, podendo ocorrer ambos no mesmo paciente. Para esse processo contribuem também outras condições como diabetes mellitus, dislipidemia ou síndrome metabólico.

Essa microangiopatia causa endurecimento desses pequenos vasos que se repercute a montante nas artérias maiores de que derivam(5), referindo-nos principalmente neste caso à ACM donde derivam a maioria das artérias que irrigam os núcleos cerebrais profundos. O IP é um parâmetro calculado a partir das velocidades de fluxo sanguíneo num vaso, calculado pela fórmula de Gosling(6), e que reflete com eficácia a resistência ao fluxo nos vasos a jusante do vaso onde é medido, sendo por isso adequado para detetar o aumento de resistência patente nesta doença de pequenos vasos(7).

Um valor baixo de IP indica leito vascular de baixa resistência a jusante com alto fluxo diastólico e um valor elevado traduz um leito vascular de alta resistência a jusante com baixo fluxo diastólico(8).

Existe outro parâmetro semelhante, o IR, calculado pela fórmula de Pourcelot existindo controvérsia sobre qual dos dois fornece valores mais fiáveis sobre o aumento das resistências vasculares cerebrais (9).

O DTC é um exame não invasivo, barato e realizável à cabeceira do paciente com o qual se podem medir as velocidades de fluxo das artérias cerebrais(10) sendo já usado no rastreio de AVC isquêmico em muitos centros embora essa recomendação ainda não esteja incluída nas guidelines(11).

Estudos recentes mostraram que doença arterial intracraniana difusa devido à hipertensão é comum em pacientes que sofreram AVC isquêmico e que essa alteração patológica pode ser prevista com confiança por parâmetros de fluxo sanguíneo alterados no DTC, nomeadamente uma baixa velocidade média associado a IP elevado, que traduz elevação da resistência vascular cerebral(12,13). Corroborando tais achados, outro estudo concluiu que a gravidade da doença arterial craniana difusa detetada pelos mesmos parâmetros, obtidos por DTC, é um

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

fator prognóstico independente para eventos vasculares recorrentes em pacientes com AVC isquémico(14).

Tendo em conta isto, surgiu a questão de se estes parâmetros de fluxo arterial cerebral alterado pela hipertensão crónica serão também capazes de ter capacidade preditiva para um evento de AVC hemorrágico. Pretende-se assim, comparar as velocidades de fluxo cerebral sistólica, diastólica e média e os índices de pulsatilidade e resistividade na ACM, obtidos por DTC, entre um grupo de pacientes que teve AVC hemorrágico e um grupo que sofreu AVC lacunar, bem como comparar com um grupo de controlo sem qualquer episódio de AVC.

Em termos de perspetivas com aplicação clínica pretende-se tentar compreender se o valor destes índices poderia ser usado como pista diagnóstica precoce para a microangiopatia hipertensiva e assim ser considerado como um fator de risco útil a ser incluído no historial clínico do paciente para predição e diagnóstico precoce do AVC hemorrágico, visto que já o é em relação ao AVC isquémico.

2. Métodos

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, de carácter documental, consistindo na consulta de registos clínicos de pacientes do CHCB, tendo o protocolo de investigação sido submetido e aprovado pela Comissão de Ética do mesmo.

Foi obtida uma listagem dos pacientes internados com o diagnóstico de AVC hemorrágico na Unidade de AVC do CHCB no período compreendido entre 1 Janeiro 2008 e 31 Dezembro 2014. Procedeu-se à consulta dos respetivos processos clínicos através de dois sistemas informáticos, o SClínico e o Centricity CliniSoft, bem como dos processos em papel para consulta dos relatórios de DTC.

Foram estabelecidos os seguintes critérios clínicos para a seleção da amostra do grupo AVC hemorrágico:

- I. Episódio de AVC hemorrágico admitido na Unidade de AVC do CHCB entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Dezembro de 2014.
- II. Localização da hemorragia típica de hematoma hipertensivo(4).
- III. Volume de hemorragia menor que 30 cm³(3).
 - a. Na população estudada o DTC efetua-se durante o internamento, após o episódio agudo de AVC. Pretende-se por isso que os parâmetros medidos no DTC traduzam o mais fielmente possível o estado de ambas as ACM antes do evento agudo. Para tal excluem-se as hemorragias de grande volume, consideradas acima de 30cm³, pois estas levariam a um aumento da pressão intracraniana que provocaria alterações hemodinâmicas nas artérias cerebrais com repercussão nas velocidades medidas e nos índices calculados.
- IV. Existência de relatório de exame doppler dos vasos do pescoço com resultado normal(15,16).
 - a. Sem estenose da artéria carótida interna homolateral à hemorragia intracerebral superior a 50%.
 - b. Sem outras alterações que condicionem alterações hemodinâmicas significativas.
- V. Existência de relatório de exame DTC com os seguintes requisitos:
 - a. Realizado num prazo máximo de até 6 meses antes ou 6 meses depois do episódio agudo de hemorragia intracerebral, para refletir o mais fielmente o estado da ACM previamente ao evento agudo.
 - b. Se realizado após o evento agudo estabeleceu-se a necessidade de terem decorrido pelo menos 24h após o início do episódio para minimizar os efeitos hemodinâmicos agudos(17).
 - c. Janela óssea adequada, sendo as medições obtidas de espectros referentes à ACM em profundidades entre 50 a 55mm.
- VI. Ausência das seguintes condições clínicas:

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

- a. Anticoagulação oral
 - i. Pois esta aumenta a probabilidade de ocorrer um sangramento intracerebral espontâneo.
- b. Hipotireoidismo
 - i. Pois esta patologia pode alterar as velocidades de fluxo cerebral.
- c. Anemia
 - i. Pois as respostas hemodinâmicas compensatórias, normalmente cronotrópicas positivas, podem alterar as velocidades de fluxo cerebral.
- d. Tumor cerebral primário ou metástases cerebrais, que poderiam ser a fonte provável ou confirmada de sangramento intracerebral.
- e. Estenose da ACM homolateral à hemorragia intracerebral.

As amostras relativas aos grupos de AVC lacunar e Controlo foram obtidas de uma base de dados pré-existente de pacientes internados na Unidade de AVC do CHCB.

O grupo de AVC lacunar é formado por pacientes admitidos entre 2008 e 2011 com um síndrome lacunar confirmado por exames de imagem, tendo sido excluídos aqueles com evidência de estenose arterial carotídea ou da ACM homolateral, bem como os que tivessem doença cardioembólica.

O grupo de Controlo é constituído por pacientes admitidos entre 2008 e 2011 com quadro neurológico à entrada sugestivo de AVC mas que após a avaliação mais aprofundada se excluiu aquele diagnóstico, sendo por isso composto por quadros diagnósticos de crises convulsivas, síncope, distúrbios psiquiátricos ou neuropatias periféricas.

Quanto às variáveis analisadas, para caracterizar a população foram recolhidas informações constantes no processo clínico referentes a:

- Dados demográficos
 - Idade
 - Sexo
- Diagnósticos prévios
 - Hipertensão
 - Diabetes mellitus
- Hábitos de consumo
 - Tabagismo atual
 - Alcoolismo atual
- Localização anatómica da hemorragia por visualização da TC crânio-encefálica.
- Cálculo do volume de hemorragia pelo método $(A*B*C/2)$ em que A, B e C se referem cada um a uma das dimensões ortogonais da hemorragia(18,19).
- Avaliação do grau de leucoaraiose anterior, posterior e total por visualização da TC crânio-encefálica.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

- A leucoaraiose é uma alteração da matéria branca cerebral devido a desmielinização neuronal e cujo mecanismo mais comumente aceita se relaciona com uma doença de pequenos vasos difusa associada a fenômenos isquémicos(20).
- Recolha das medidas de VS e VD presentes no relatório do DTC, bilateralmente.
 - Cálculo das variáveis VM, IP e IR a partir dos valores de velocidade sistólica e diastólica pelas fórmulas:
 - $VM = VD*2/3 + VS/3$
 - $IP = (VS-VD)/VM$ pela fórmula de Gosling(6)
 - $IR = (VS-VD)/VS$ pela fórmula de Pourcelot(9)

No que toca aos métodos estatísticos utilizados na análise de dados:

- I. Os dados foram tratados como média e desvio-padrão para variáveis normais.
- II. As variáveis categóricas foram apresentadas como percentagens e comparadas pelo teste qui-quadrado.
- III. Efetuou-se comparação de médias entre grupos recorrendo ao teste t-student bilateral para as variáveis normais, admitindo um nível de significância de $\alpha=0,05$.
- IV. Os dados obtidos foram inseridos e tratados no programa SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) e Microsoft Excel 2007, tendo sido obtidos os resultados apresentados neste trabalho.

3. Resultados

3.1. Estatística Descritiva

3.1.1. Composição da amostra

A população em estudo, constituída por pacientes diagnosticados com AVC hemorrágico admitidos na Unidade de AVC do CHCB entre 2008 e 2014, é composta por 243 pacientes que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão originou a amostra final de 39 casos.

Tabela 1. Seleção da amostra do grupo AVC hemorrágico

<i>População vs Amostra</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
População	243	100%
Sem requisição de DTC	105	43,21%
DTC requisitado mas não realizado	51	20,99%
DTC realizado há mais de 6 meses	11	4,53%
AVC isquémico com transformação hemorrágica	20	8,23%
Hipocoagulação/Antiagregação	7	2,88%
Hemorragia cortical	10	4,12%
Amostra	39	16,05%

O grupo de AVC lacunar é constituído por 121 casos.

O grupo de controlo é constituído por pacientes cujo diagnóstico final nesse episódio se revelou não ser AVC, contabilizando no total 31 casos.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

3.1.2. Caracterização demográfica

Apresenta-se de seguida a caracterização dos dados demográficos (sexo e idade) dos três grupos estudados.

Tabela 2. Dados demográficos do grupo AVC hemorrágico

	<i>Homens (n=29)</i>	<i>Mulheres (n=10)</i>	<i>Total (n=39)</i>
Média	64,0	73,4	66,5
Desvio-Padrão	11,4	8,2	11,2
Máxima	82	83	83
Mínima	46	57	46
Mediana	62	74	70

Tabela 3. Dados demográficos do grupo AVC lacunar

	<i>Homens (n=78)</i>	<i>Mulheres (n=43)</i>	<i>Total (n=121)</i>
Média	68,8	70,7	69,4
Desvio-Padrão	11,6	10,7	11,2
Máxima	89	89	89
Mínima	41	45	41
Mediana	69,5	74	71

Tabela 4. Dados demográficos do grupo Controlo

	<i>Homens (n=12)</i>	<i>Mulheres (n=19)</i>	<i>Total (n=31)</i>
Média	64,7	63,7	64,1
Desvio-Padrão	10,1	11,3	10,7
Máxima	76	84	84
Mínima	45	45	45
Mediana	68	66	67

3.1.3. Caracterização das hemorragias intracerebrais

Dos 39 casos com critérios de inclusão no estudo, a caracterização das hemorragias cerebrais é a seguinte:

- Quanto ao local, 37 ocorreram nos núcleos da base, 1 no cerebelo e 1 na ponte.
- Quanto ao hemisfério cerebral afetado 21 ocorreram no lado esquerdo e 18 no lado direito.
- Quanto ao volume a distribuição é a apresentada na tabela 5.

Tabela 5. Caracterização do volume da hemorragia intracerebral

	<i>Volume(cm³)</i>
Média	4,16
Desvio-Padrão	4,06
Máximo	14,80
Mínimo	0,10

3.1.4. Análise de fatores de risco

A HTA mostrou ser o fator de risco mais prevalente no grupo de AVC hemorrágico e no de AVC lacunar embora neste com menor expressão e estando ainda mais diminuída no grupo de controlo.

O grupo com maior prevalência de diabetes mellitus foi o AVC lacunar, seguido do grupo de controlo e AVC hemorrágico, com prevalências aproximadamente iguais.

Os hábitos alcoólicos e tabágicos mostraram-se mais prevalentes no grupo AVC hemorrágico, diminuindo a sua expressão no grupo de AVC lacunar e estando praticamente ausentes no grupo Controlo.

Para uma análise mais detalhada destes resultados podem ser consultadas as tabelas 9, 11 e 13, na secção de estatística indutiva, onde é apresentada uma comparação estatística destes parâmetros entre os grupos.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

3.1.5. Velocidades de fluxo cerebral e índices de resistência

Nas seguintes tabelas podem ser consultados os resultados das velocidades de fluxo cerebral e dos índices IP e IR, para cada um dos três grupos estudados.

Estão também presentes, nestas tabelas, os testes de normalidade efetuados usando a prova de Kolmogorov-Smirnov (KS).

Tabela 6. Parâmetros de fluxo cerebral do grupo AVC hemorrágico

	Idade	VShm	VDhm	VMhm	VSct	VDct	VMct	IPhm	IRhm	IPct	IRct
N	39	39	39	39	33	33	33	39	39	33	33
Média	66,5	77,72	27,80	43,62	81,00	28,49	46,05	1,17	0,65	1,14	0,64
DP	11,2	16,98	8,29	9,42	22,37	8,86	12,51	0,28	0,09	0,27	0,09
Z de KS	0,85	0,76	1,00	0,67	1,07	0,72	0,98	0,47	0,40	0,79	0,81
P	0,46	0,60	0,27	0,75	0,20	0,68	0,29	0,98	1,00	0,56	0,54
Mediana	70	73	26	42,3	80	26	44	1,15	0,65	1,13	0,64

hm - hemisfério homolateral ao AVC; ct - hemisfério contralateral ao AVC

Tabela 7. Parâmetros de fluxo cerebral do grupo AVC lacunar

	Idade	VShm	VDhm	VMhm	VSct	VDct	VMct	IPhm	IRhm	IPct	IRct
N	121	118	118	118	117	117	117	118	118	117	117
Média	69,4	86,20	32,36	51,20	83,47	31,98	49,77	1,09	0,64	1,07	0,63
DP	11,2	26,14	15,10	17,16	22,68	14,44	13,87	0,27	0,10	0,28	0,08
Z de KS	0,93	1,03	1,30	1,00	1,01	1,28	0,85	0,84	0,96	0,84	0,61
P	0,35	0,24	0,07	0,27	0,26	0,08	0,47	0,48	0,32	0,49	0,85
Mediana	71	83	30	49	82	30	49	1,07	0,64	1,06	0,64

hm - hemisfério homolateral ao AVC; ct - hemisfério contralateral ao AVC

Tabela 8. Parâmetros de fluxo cerebral do grupo Controlo

	Idade	VDir	VDir	VDir	VDesq	VDesq	VDesq	IPdir	IRdir	IPesq	IResq
N	31	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Média	64,1	76,93	34,13	49,50	80,40	35,57	51,23	0,89	0,57	0,91	0,58
DesvPad	10,7	14,70	7,96	9,79	13,90	9,14	11,58	0,16	0,06	0,16	0,07
Z de KS	0,85	0,83	0,72	0,80	0,69	0,84	0,51	0,65	0,71	0,57	0,62
P	0,47	0,50	0,68	0,54	0,73	0,49	0,96	0,79	0,70	0,90	0,84
Mediana	67	76,5	33,5	52	79	36,5	50,5	0,90	0,58	0,91	0,59

dir - hemisfério direito; esq - hemisfério esquerdo

Verifica-se que todas as variáveis dos três grupos seguem uma distribuição normal, pois apresentam um $P\text{-value} > 0,05$ na prova de Kolmogorov-Smirnov.

3.2. Estatística Indutiva

3.2.1. Comparação de variáveis clínicas

As tabelas seguintes expõem os resultados obtidos para a comparação das variáveis idade, sexo, fatores de risco e leucoaraiose entre os três grupos usando o teste qui-quadrado.

Tabela 9. Teste qui-quadrado comparando os grupos AVC hemorrágico e Controlo

	Hemorrágico (n=39)	Controlo (n=31)	P
Idade (anos)	66,5±11,2	64,1±10,7	0,369
Sexo (Masculino)	29 (74,4%)	12 (38,7%)	0,003
HTA	37 (94,9%)	19 (61,3%)	<0,001
DM	5 (13,5%)	5 (16,1%)	0,762
Tabagismo	14 (42,4%)	2 (7,4%)	0,002
Alcoolismo	16 (48,5%)	2 (7,7%)	0,003

As variáveis sexo, diagnóstico prévio de HTA, tabagismo e alcoolismo demonstraram diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela 10. Comparação dos graus de leucoaraiose entre os grupos AVC hemorrágico e Controlo

Parâmetro		Hemorrágico (n=39)	Controlo (n=31)	P
Leucoaraiose anterior	0	11 (28,2%)	31 (100,0%)	<0,001
	1	19 (48,7%)	0	
	2	9 (23,1%)	0	
Leucoaraiose posterior	0	16 (41,0%)	30 (100%)	<0,001
	1	15 (38,5%)	0	
	2	8 (20,5%)	0	
Leucoaraiose total	0	8 (20,5%)	30 (100%)	<0,001
	1	11 (28,2%)	0	
	2	9 (23,1%)	0	
	3	5 (12,8%)	0	
	4	6 (15,4%)	0	

A leucoaraiose mostrou ser significativamente diferente entre o grupo de AVC hemorrágico e o Controlo, registando-se os graus mais elevados no grupo de AVC hemorrágico.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

Tabela 11. Teste qui-quadrado comparando os grupos AVC lacunar e Controle

	<i>Lacunar</i>	<i>Controlo</i>	<i>P</i>
Idade (anos)	69,4±11,2	64,1±10,7	0,018
Sexo (Masculino)	78 (64,5%)	12 (38,7%)	0,009
HTA	95 (78,5%)	19 (61,3%)	0,048
DM	52 (43,7%)	5 (16,1%)	0,005
Tabagismo	28 (31,8%)	2 (7,4%)	0,019
Alcoolismo	35 (39,8%)	2 (7,7%)	0,002

Os seis parâmetros têm prevalência mais elevada, com significado estatístico ($P<0,05$), no grupo do AVC lacunar em comparação com o grupo controlo.

Tabela 12. Comparação dos graus de leucoaraiose entre os grupos AVC lacunar e Controle

<i>Parâmetro</i>		<i>Lacunar</i>	<i>Controlo</i>	<i>P</i>
Leucoaraiose anterior	0	42 (37,2%)	31 (100,0%)	<0,001
	1	59 (52,2%)	0	
	2	12 (10,6%)	0	
Leucoaraiose posterior	0	37 (32,7%)	30 (100%)	<0,001
	1	61 (54%)	0	
	2	15 (13,3%)	0	
Leucoaraiose total	0	29 (25,7%)	30 (100%)	<0,001
	1	21 (18,6%)	0	
	2	43 (38,1%)	0	
	3	13 (11,5%)	0	
	4	7 (6,2%)	0	

A leucoaraiose mostrou ser significativamente diferente entre estes 2 grupos, estando os graus mais elevados presentes no grupo de AVC Lacunar.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

Tabela 13. Teste qui-quadrado comparando os grupos AVC hemorrágico e lacunar

	<i>Hemorrágico</i>	<i>Lacunar</i>	<i>P</i>
Idade (anos)	66,5±11,2	69,4±11,2	0,154
Sexo (Masculino)	29 (74,4%)	78 (64,5%)	0,254
HTA	37 (94,9%)	95 (78,5%)	0,019
DM	5 (13,5%)	52 (43,7%)	0,001
Tabagismo	14 (42,4%)	28 (31,8%)	0,350
Alcoolismo	16 (48,5%)	35 (39,8%)	0,205

As diferenças com significado estatístico entre estes 2 grupos são notadas na HTA e na DM. A HTA tem maior prevalência no grupo de AVC hemorrágico enquanto a DM tem maior prevalência no grupo de AVC lacunar.

Tabela 14. Comparação dos graus de leucoaraiose entre os grupos AVC hemorrágico e lacunar

<i>Parâmetro</i>		<i>Hemorrágico</i>	<i>Lacunar</i>	<i>P</i>
Leucoaraiose anterior	0	11 (28,2%)	42 (37,2%)	0,136
	1	19 (48,7%)	59 (52,2%)	
	2	9 (23,1%)	12 (10,6%)	
Leucoaraiose posterior	0	16 (41,0%)	37 (32,7%)	0,226
	1	15 (28,5%)	61 (54%)	
	2	8 (20,5%)	15 (13,3%)	
Leucoaraiose total	0	8 (20,5%)	29 (25,7%)	0,171
	1	11 (28,2%)	21 (18,6%)	
	2	9 (23,1%)	43 (38,1%)	
	3	5 (12,8%)	13 (11,5%)	
	4	6 (15,4%)	7 (6,2%)	

Não existem diferenças estatisticamente significativas no grau de leucoaraiose entre estes dois grupos.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

3.2.2. Comparação dos parâmetros obtidos por DTC

Para comparar as médias entre os três grupos, procedeu-se a uma comparação dois a dois, através de uma ferramenta estatística de comparação de médias conhecida como ANOVA, executando o teste de Scheffé, adequado para amostras com tamanhos diferentes.

Tabela 15. Comparação dos parâmetros obtidos por DTC

	<i>Hemo</i>	<i>Lacunar</i>	<i>P</i>	<i>Hemo</i>	<i>Control</i>	<i>P</i>	<i>Lacunar</i>	<i>Control</i>	<i>P</i>
VShm	77,72	86,20	0,139	77,72	76,93	0,990	86,20	76,93	0,146
VDhm	27,80	32,36	0,167	27,80	34,13	0,136	32,36	34,13	0,802
VMhm	43,62	51,20	0,024	43,62	49,50	0,268	51,20	49,50	0,855
VSct	81,00	83,47	0,843	81,00	80,40	0,994	83,47	80,40	0,783
VDct	28,49	31,98	0,386	28,49	35,57	0,094	31,98	35,57	0,396
VMct	46,05	49,77	0,366	46,05	51,23	0,304	49,77	51,23	0,865
IPhm	1,17	1,09	0,280	1,17	0,89	<0,001	1,09	0,89	0,001
IRhm	0,65	0,64	0,943	0,65	0,57	0,003	0,64	0,57	0,001
IPct	1,14	1,07	0,445	1,14	0,91	0,003	1,07	0,91	0,011
IRct	0,64	0,63	0,962	0,64	0,58	0,026	0,63	0,58	0,009

hm - hemisfério homolateral ao AVC; ct - hemisfério contralateral ao AVC

Pela análise desta tabela podemos observar que as velocidades sistólica, diastólica e média não mostraram, por si só, diferenças estatisticamente significativas entre qualquer comparação dos 3 grupos (com exceção da velocidade média homolateral que se revelou mais elevada no AVC lacunar em comparação com o AVC hemorrágico).

Quanto ao IP e ao IR estes não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de AVC hemorrágico e AVC lacunar. No entanto estes dois índices foram bilateralmente mais elevados no grupo AVC hemorrágico em comparação com o grupo controlo com significado estatístico e tal aconteceu também ao comparar os grupos AVC lacunar e controlo, revelando-se mais elevados no grupo AVC lacunar.

3.2.3. Correlação entre leucoaraiose e índices de resistência

Efetou-se a análise da correlação entre o grau de leucoaraiose e o valor do IP ou IR, cujos resultados estão expressos nos seguintes diagramas de caixas.

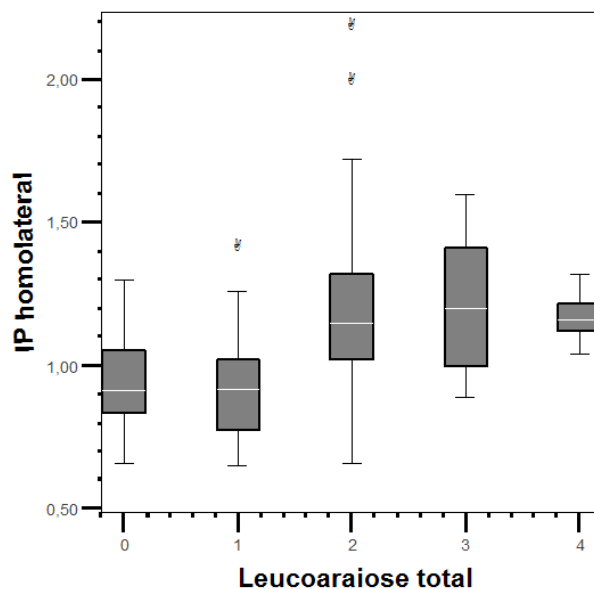


Figura 1. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP homolateral para o grupo AVC lacunar

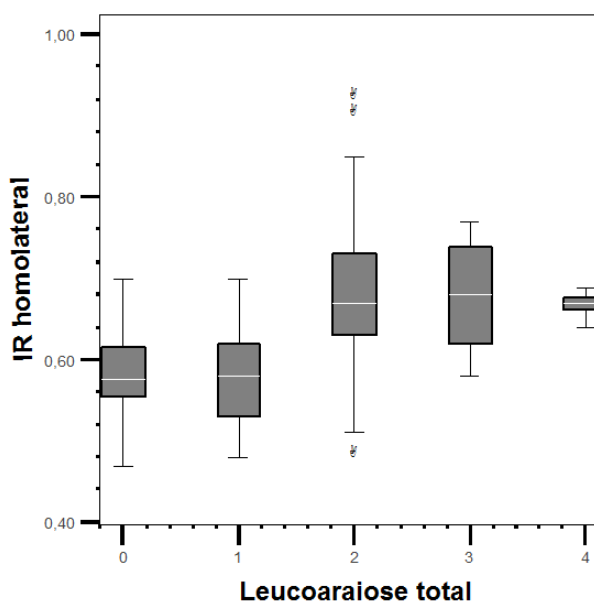


Figura 2. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR homolateral para o grupo AVC lacunar

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

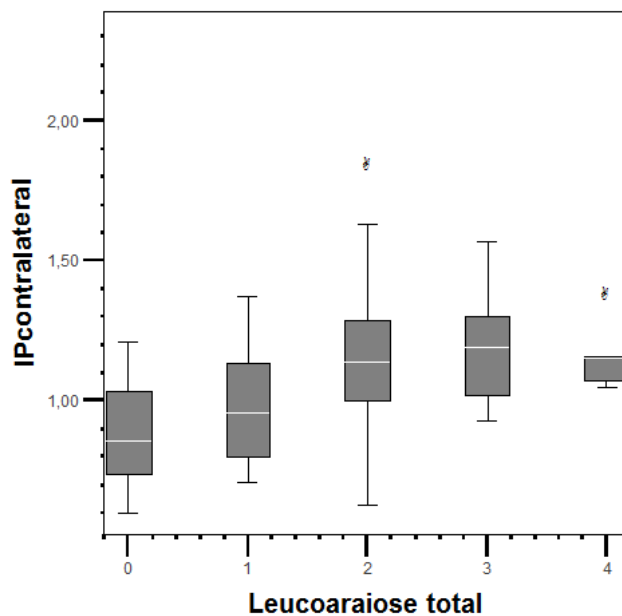


Figura 3. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP contralateral para o grupo AVC lacunar

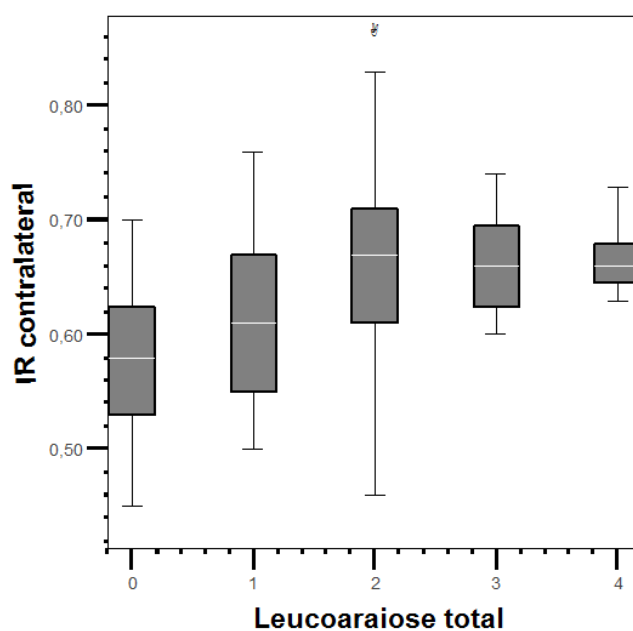


Figura 4. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR contralateral para o grupo AVC lacunar

Nos anteriores diagramas, que se referem aos AVC lacunares, podemos observar que os valores do IP e o IR se correlacionam positivamente com o grau de leucoaraiose.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

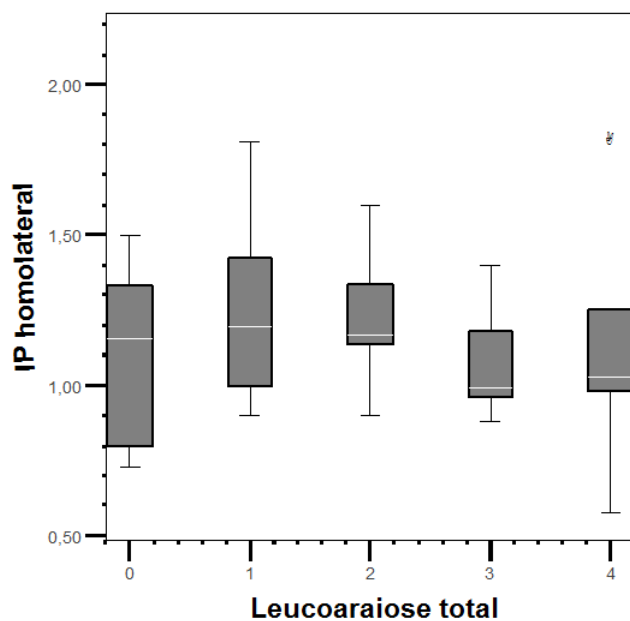


Figura 5. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP homolateral para o grupo AVC hemorrágico

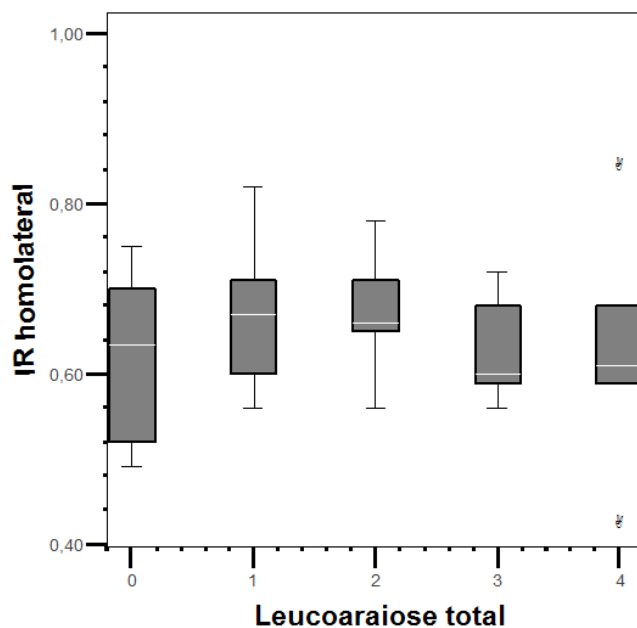


Figura 6. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR homolateral para o grupo AVC hemorrágico

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

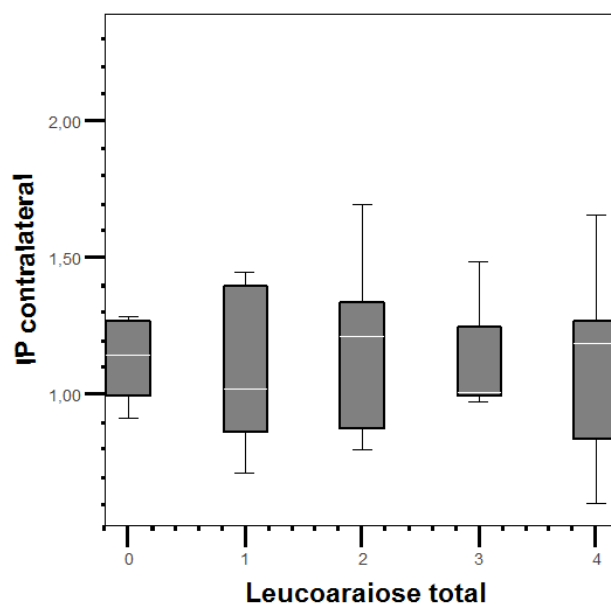


Figura 7. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IP contralateral para o grupo AVC hemorrágico

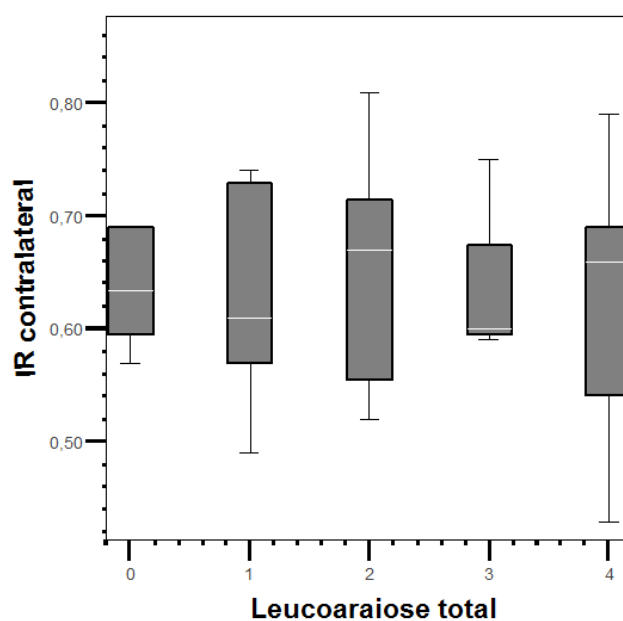


Figura 8. Diagrama de caixas correlacionando grau de leucoaraiose total com IR contralateral para o grupo AVC hemorrágico

Nos anteriores diagramas, que se referem aos AVC hemorrágicos, podemos verificar que não é aparente uma correlação entre o grau de leucoaraiose e o valor do IP ou IR.

Os valores do grau de leucoaraiose presentes no grupo controlo são maioritariamente zero e por isso não existe qualquer correlação do grau de leucoaraiose com o IP ou IR nesse grupo.

4. Discussão

O presente estudo teve como objetivo principal comparar as velocidades de fluxo cerebral avaliadas por DTC e os índices de pulsatilidade e resistividade calculados a partir daquelas velocidades entre três grupos distintos de pacientes: AVC hemorrágico, AVC lacunar e sem episódio prévio de AVC (grupo de controlo).

Verificou-se que as velocidades (sistólica, diastólica e média) por si só não mostraram capacidade discriminativa entre qualquer dos três grupos. Os valores do IP e IR mostraram-se significativamente mais elevados nos grupos de AVC lacunar e hemorrágico em relação ao grupo controlo, não tendo havido diferenças entre os dois grupos com diagnóstico de AVC, tal como seria de esperar, visto se presumir terem uma base fisiopatológica semelhante relacionada com a hipertensão arterial de longo prazo. Todos estes parâmetros, sejam as velocidades ou os índices IP e IR, podem ser alterados por diversas condições como a HTA, hipotiroidismo, anemia ou alterações microangiopáticas secundárias a outras causas como a diabetes mellitus, mas tal como concluído por *Tarnoki et al* as velocidades de fluxos parecem ter uma componente hereditária mais importante que lhes confere uma maior variabilidade entre indivíduos não geneticamente relacionados, enquanto o IP parece ser predominantemente afetado pela interação do indivíduo com o ambiente e com a exposição a fatores de risco específicos, não tendo tanta dependência da carga genética(21). Isto está em linha com os resultados alcançados neste estudo, pois assim se compreende porque as velocidades não têm capacidade discriminativa entre nenhum dos grupos mas os índices IP e IR conseguem espelhar essas diferenças.

É de realçar que uma medida indireta como o IP ou o IR consiga mostrar diferenças estatisticamente significativas em comparação com o grupo de controlo, apesar de as velocidades a partir das quais são calculados não apresentarem qualquer capacidade para diferenciar entre os grupos afetados pela microangiopatia hipertensiva e o grupo controlo, ou seja, que de um conjunto de dados à partida sem qualquer capacidade diferenciadora se possam encontrar diferenças marcadas se conjugados de forma correta.

Estas diferenças do IP e IR em relação ao grupo de controlo apoiam a ideia de que certos grupos de pacientes com suscetibilidade aumentada para o AVC hemorrágico poderiam ser alvo de rastreio preventivo por DTC, algo que já é feito em muitos centros na prevenção do AVC isquémico, desempenhando os índices calculados um papel importante no diagnóstico precoce de microangiopatia cerebral hipertensiva(11). Para tal são necessários futuros estudos prospetivos que apliquem esta técnica a pacientes antes da ocorrência de um AVC para que se possa compreender se o valor do IP, IR ou ambos alterado se afigurará também como um fator de risco com capacidade preditiva para um evento vascular cerebral hemorrágico para que assim essa informação possa vir a ser usada na abordagem preventiva de grupos com maior risco para estas patologias, como pacientes com hipertensão arterial crónica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo, síndrome metabólico,

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

terapêutica com anticoagulantes ou diáteses hemorrágicas, podendo eventualmente afigurar-se como uma medida quantitativa útil, pois enquanto uma medição isolada de um parâmetro como pressão arterial, lípidos séricos ou glicemia flutua facilmente pois varia consoante o momento em que é medido e está dependente muitos fatores externos como emoções ou a alimentação recente, o valor do IP ou IR traduz um processo gradual e cumulativo que não sofre variações drásticas entre exames, podendo desse modo servir como uma medida para perceber o quão avançada está a microangiopatia hipertensiva, sendo que a revelar-se a sua importância clínica, poderia ser algo de grande valor e utilidade na predição de eventos vasculares cerebrais agudos hemorrágicos e possivelmente na sua prevenção se existirem métodos eficazes para tal.

O aumento dos valores do IP ou IR na ACM devem-se assim à repercussão hemodinâmica das alterações microangiopáticas, causadas pela hipertensão cerebral de longo prazo, nas artérias cerebrais profundas que irrigam os núcleos da base e o tálamo, sendo os vasos destes locais os mais suscetíveis a tais alterações juntamente com os da ponte e do cerebelo irrigados pelas circulações basilar e vertebral respetivamente. Esta microangiopatia, também chamada de doença de pequenos vasos (em inglês "small vessel disease"), tem dois fenótipos principais de apresentação, o AVC lacunar (também chamado de enfarte cerebral profundo) e as hemorragias intracerebrais, coexistindo muitas vezes ambos no mesmo paciente. Ambos têm uma fisiopatologia e alterações histológicas vasculares semelhantes como provou *Fisher* na segunda metade do século XX nos seus estudos anatomopatológicos por necrópsia(22). Esta doença de pequenos vasos é aliás difícil de visualizar diretamente de outro modo daquele realizado por *Fisher*, e apenas com o advento das técnicas de imagem cerebral por TC ou RM foi possível avaliar estas alterações durante a vida dos pacientes, tendo a RM melhor sensibilidade para essas lesões. As alterações subjacentes a esta doença de pequenos vasos, secundária principalmente à hipertensão, desenvolvem-se durante vários anos antes de se tornarem clinicamente evidentes, sendo histologicamente caracterizadas por alargamento dos espaços perivasculares justapostos a essas artérias perfurantes, o que é um sinal de inflamação e isquemia crónica(23), bem como a lipohialinose, necrose fibrinóide e arteriosclerose, que juntamente com a disfunção endotelial(24) poderão predispor a fenómenos isquémicos e/ou hemorrágicos. Estas alterações histológicas causam endurecimento e espessamento da parede arterial aumentando assim a resistência à progressão do fluxo sanguíneo(25,26). Como se trata de uma alteração difusa a nível da maioria das artérias perfurantes, tal vai ter consequências hemodinâmicas a montante, na artéria donde derivam, neste caso a ACM onde se vão registar aumento do IP e IR medidos, como encontrado nos resultados deste trabalho de investigação.

A disfunção endotelial, associada a alguma perda da integridade da barreira hematoencefálica, merece cada vez mais destaque na investigação sobre a fisiopatologia da doença de pequenos vasos(27), pois pensa-se que pode ser o ponto inicial a partir do qual se desenvolve uma reação inflamatória com aumento da permeabilidade vascular, desmielinização, fibrose e conseqüente dano arterial bem como perda da capacidade de

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

autorregulação do tónus vascular conduzindo às alterações histológicas típicas da microangiopatia atrás referidas que se podem traduzir tanto por uma tendência pro-trombótica como pró-hemorrágica(28).

Quanto à análise estatística da história epidemiológica de cada um dos grupos, esta mostrou que a hipertensão é o fator mais importante no grupo de AVC hemorrágicos e também nos lacunares. A diabetes mellitus mostrou-se mais prevalente nos casos de AVC lacunares comparativamente aos hemorrágicos. Os hábitos de consumo de álcool e tabaco também se mostraram mais elevados nos grupos com AVC em relação ao grupo de controlo. Estes resultados da história epidemiológica devem ser interpretados tendo em conta que tratandose de um estudo retrospectivo, não foi possível identificar com total confiança os dados de muitos pacientes relativamente a estes parâmetros pois tal está dependente dos registos clínicos efetuados, existindo por vezes algumas contradições nesses registos. No entanto também há que realçar que realizar uma caracterização epidemiológica dos três grupos não era o principal objetivo do estudo e estes dados servem apenas para caracterizar e enquadrar os grupos estudados que, de uma maneira geral, se revelam em linha com o que seria de esperar estando a HTA mais elevada nos grupos AVC hemorrágico e lacunar(29) comparativamente ao controlo.

Em relação à avaliação da leucoaraiose nos três grupos verificaram-se graus mais elevados desta condição clínica nos grupos de AVC hemorrágico e lacunar em comparação com o grupo controlo sendo essas diferenças estatisticamente significativas. Quanto à comparação entre AVC hemorrágico e lacunar não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos, o que mais uma vez corrobora a sua base fisiopatológica semelhante. Assim sendo e visto que a avaliação preventiva por DTC já começa a ser usada no AVC isquémico este é mais um indicador a favor de que poderá também ser útil na predição do AVC hemorrágico.

No que toca à análise da correlação entre leucoaraiose e o valor do IP ou IR, efetuada através dos diagramas de caixas, verificou-se uma correlação no caso dos AVC lacunares, aumentando o valor do IP ou IR à medida que aumentava o grau de leucoaraiose, mas tal não ocorreu no caso dos AVC hemorrágicos em que o grau de leucoaraiose permanecia sem grandes alterações para os valores crescentes de IP ou IR. Estes resultados podem ser explicados pelo facto de as alterações da substância branca cerebral, que ocorrem por desmielinização neuronal, surgirem secundariamente a eventos isquémicos multifocais e por isso estarem predominantemente associados a eventos de AVC lacunar e daí essa alteração se correlacionar positivamente com o valor do IP ou IR, tal não sendo tão marcado no caso do AVC hemorrágico, apesar de neste existir também aumento equiparável do IP e do IR. Este facto está em linha com conclusões alcançadas em estudos epidemiológicos e anatomopatológicos que concluíram que um mecanismo isquémico relacionado com doença dos pequenos vasos está na origem destas alterações da substância branca cerebral(20), bem como se associa a aumento do IP(30,31). Uma outra justificação é que a TC não é o exame mais sensível para detetar estas alterações da matéria branca cerebral, mas sim a RM(32). No

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

entanto neste estudo o TC era o exame disponível nos processos clínicos consultados. Além disso também o tamanho do grupo de AVC hemorrágico (n=39) poderia não ter dimensão suficiente para se poder observar uma possível correlação entre o valor do IP ou IR e o grau de leucoaraiose (que se dividia em 5 categorias, de 0 a 4, ficando um número reduzido de casos em cada categoria), enquanto tal já foi possível observar no caso do AVC lacunar em que a amostra era significativamente maior (n=121), estando no entanto tais proporções de acordo com a prevalência relativa de cada um destes tipos de AVC na população, como referido na introdução do trabalho. Assim fica também em aberto a possibilidade de que futuros estudos, preferencialmente multicêntricos, que disponham de amostras de maiores dimensões e também de RM possam avaliar novamente a correlação entre o grau das alterações da substância branca cerebral e o valor de IP ou IR, comparando os grupos de AVC lacunar e hemorrágico.

Estas alterações da substância branca, revelam ao exame anatomopatológico um espectro de alterações com perda da coloração normal da mielina, alargamento dos espaços perivasculares, enfarte tecidual, gliose e perda axonal(33) bem como perda da integridade do endotélio dos pequenos vasos e da barreira hemato-encefálica(34), alterações que tal como anteriormente referido estão incluídas no espectro patofisiológico da doença de pequenos vasos.

Concluindo, os objetivos a que este trabalho de investigação se propunha foram alcançados, confirmando que não existem diferenças estatisticamente significativas no IP ou IR entre os grupos de AVC hemorrágico e lacunar e que existem diferenças com significado estatístico em relação ao grupo de controlo, corroborando as bases de conhecimento fisiopatológico e lançando a perspectiva para que futuros estudos multicêntricos e preferencialmente prospetivos possam avaliar a utilidade epidemiológica do DTC como fator preditivo para episódio de AVC hemorrágico.

Se tal for possível poderiam abrir-se novas perspectivas para estratégias preventivas deste tipo de AVC, cuja morbidade, mortalidade e também os custos sociais, de tratamento e de reabilitação tão onerosos são para as populações e para os serviços de saúde(35).

Bibliografia

1. Mohr JP, Grotta JC, Wolf PA, Moskowitz MA, Mayberg MR, Kummer R V. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 5th edition. Elsevier. 2011.
2. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. J Clin Neurosci. 2006 Jun;13(5):511-7.
3. Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. The Lancet Neurology. 2012; 11(1):101-18.
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition. McGraw-Hill Professional. 2011.
5. Hatanaka R, Obara T, Watabe D, Ishikawa T, Kondo T, Ishikura K, et al. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: The Ohasama study. Cerebrovasc Dis. 2011;31(4):329-37.
6. Gosling RG, King DH. Arterial Assessment by Doppler-shift Ultrasound. Proc R Soc Med. 1974;67(6):447-9.
7. Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saver JL. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. J Neuroimaging. 2001;11(3):229-35.
8. Babikian V, Feldmann E, Wechsler L, Newell D, Gomez C, Bogdahn U, et al. Transcranial Doppler Ultrasonography: Year 2000 Update. J Neuroimaging. 2000;10(2):101-15.
9. Michel E, Zernikow B. Gosling's Doppler Pulsatility Index Revisited. Ultrasound Med Biol. 1978;5(4):37-9.
10. Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial Doppler series part III: interpretation. Am J Electroneurodiagnostic Technol. 2009;49(3):244-59.
11. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870-947.
12. Sharma VK, Tsivgoulis G, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov A V. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. Stroke. 2007;38(12):3175-81.
13. Cho SJ, Sohn YH, Kim GW, Kim JS. Blood flow velocity changes in the middle cerebral artery as an index of the chronicity of hypertension. J Neurol Sci. 1997;150(1):77-80.
14. Wijnhoud a D, Koudstaal PJ, Dippel DWJ. The prognostic value of pulsatility index, flow velocity, and their ratio, measured with TCD ultrasound, in patients with a recent TIA or ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2011 Oct;124(4):238-44.
15. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. Stroke. 1993;24(1):49-51.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

16. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC, Tuhim S. The ICH Score : A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32(4):891-7.
17. Ke Z, Ying M, Li L, Zhang S, Tong K. Evaluation of transcranial Doppler flow velocity changes in intracerebral hemorrhage rats using ultrasonography. *J Neurosci Methods*. 2012 Sep 30;210(2):272-80.
18. Divani AA, Majidi S, Luo X, Souslian FG, Zhang J, Abosch A, et al. The ABCs of accurate volumetric measurement of cerebral hematoma. *Stroke*. 2011;42(6):1569-74.
19. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27(8):1304-5.
20. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-Year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003;361(9374):2046-8.
21. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Giannoni MF, Baracchini C, Meneghetti G, Cardaioli G, et al. Heritability of cerebral arterial velocity and resistance. *J Cardiovasc Med*. 2014 Dec 14;
22. Fisher CM. Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Archives of neurology*. 1979;36(2):65-73.
23. Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged Perivascular Spaces on MRI Are a Feature of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2010;41(3):450-4.
24. Munoz DG. Small vessel disease: neuropathology. *Int Psychogeriatr*. 2003;15:67-9.
25. Roher AE, Garami Z, Alexandrov A V, Kokjohn TA, Esh CL, Kalback WM, et al. Interaction of cardiovascular disease and neurodegeneration: transcranial Doppler ultrasonography and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006;28(6):672-8.
26. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2009;11(3):182-9.
27. Lammie GA, Brannan F, Wardlaw JM. Incomplete lacunar infarction (Type Ib lacunes). *Acta Neuropathol*. 1998;96(2):163-71.
28. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: Insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):483-97.
29. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology*. 1995;45(8):1483-7.
30. Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou C, Tsivgoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012 Sep 26.
31. Mok V, Ding D, Fu J, Xiong Y, Chu WWC, Wang D, et al. Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: a community study. *Stroke*. 2012;43(10):2791-3.
32. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1):21-3.

Doppler transcraniano para avaliação hemodinâmica dos vasos cerebrais na comparação entre AVC hemorrágico e lacunar

33. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683-9.
34. Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology*. 2008;71(11):804-11.
35. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44.