



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudo da prevalência e do valor prognóstico da disfunção tiroideia em pacientes com Acidente Vascular Cerebral

Margarida Ferraz Ramos Lopes

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, abril de 2014

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Álvarez, pelas sugestões e incentivo quando nem tudo parecia correr bem, pela total disponibilidade e resposta pronta e pela motivação constante.

A todos os elementos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, pelo seu contributo na minha formação pessoal e profissional ao longo destes fantásticos 6 anos.

À Doutora Rosa Saraiva da Biblioteca do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela orientação relativa aos procedimentos burocráticos necessários à realização deste trabalho.

Ao secretário da U-AVC, Carlos, pela simpatia e disponibilidade.

Aos meus amigos, por aturarem todos os meus dramas.

Aos meus pais e irmãos, por compreenderem sempre as ausências e a falta de disponibilidade e por me incentivarem a dar sempre o meu melhor, e em especial ao Pedro, por toda a ajuda e, sobretudo, pela paciência.

Resumo

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma importante causa de morbidade e mortalidade nos países industrializados. Além da fibrilhação auricular, vários fatores foram sugeridos como potenciais elos de ligação entre o hipertiroidismo e a ocorrência de AVC, existindo também evidências que apontam uma possível associação destes eventos com o hipotiroidismo. Até ao presente, poucos estudos incidiram sobre a prevalência de disfunção tiroideia na população de vítimas de AVC. Além disso, continua incerta a possível associação entre os níveis de Hormona Estimulante da Tiróide e o prognóstico funcional desses pacientes. O intuito deste estudo consiste na investigação da prevalência de disfunção tiroideia em pacientes com diagnóstico de AVC e da possível relação entre os níveis de Hormona Estimulante da Tiróide e o seu prognóstico funcional à alta.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu pacientes internados na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira com o diagnóstico de AVC, sujeitos a determinação dos níveis de Hormona Estimulante da Tiróide, no período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2011. Através da consulta dos processos clínicos, foram recolhidos e analisados dados relativos ao perfil tiroideu (níveis de Hormona Estimulante da Tiróide, Tiroxina livre e Triiodotironina livre) e outros tipicamente relacionados com o AVC.

Resultados: Dos 102 pacientes com determinação dos níveis de Hormona Estimulante da Tiróide e Tiroxina livre, 18,6% apresentavam disfunção tiroideia, com 8,8% de pacientes hipertiroideus e 9,8% hipotiroideus. Apesar dos níveis de Hormona Estimulante da Tiróide se terem mostrado tendencialmente superiores no grupo de pacientes independentes à alta, não se observaram diferenças estatisticamente significativas. Foi encontrada uma correlação linear positiva significativa entre os níveis de Triiodotironina livre e o Índice de Barthel, estando níveis elevados desta hormona associados a um maior índice de independência.

Conclusão: Este estudo revelou uma considerável prevalência de disfunção tiroideia previamente desconhecida entre os pacientes internados com o diagnóstico de AVC. Apesar dos níveis de Hormona Estimulante da Tiróide se terem revelado superiores no grupo de pacientes independentes à alta, nenhuma diferença foi estabelecida com certeza estatística. Sugere-se um papel da Triiodotironina livre como marcador prognóstico funcional positivo entre os pacientes com o diagnóstico de AVC.

Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral; Disfunção tiroideia; Hormona Estimulante da Tiróide; Triiodotironina livre; Prognóstico funcional.

Abstract

Introduction: Stroke is a major cause of morbidity and mortality in industrialized countries. Apart from atrial fibrillation, several factors have been suggested as potential links between hyperthyroidism and incident stroke and there is also evidence suggesting a possible association of these events with hypothyroidism. Few studies focused on the prevalence of thyroid dysfunction among stroke victims to date. Furthermore, the possible association between thyroid stimulating hormone levels and functional outcome of stroke patients remains uncertain. The purpose of this study is to investigate the prevalence of thyroid dysfunction in stroke patients and the possible relationship between thyroid stimulating hormone levels and their functional outcome at discharge.

Methods: A retrospective study was conducted including patients admitted to the Stroke Unit of the Cova da Beira Hospital Center with the diagnosis of stroke, subject to determination of thyroid stimulating hormone levels, from January 1, 2010 to December 31, 2011. Data concerning the thyroid profile (levels of thyroid stimulating hormone, free thyroxine and free triiodothyronine) and other typical stroke-related parameters were collected through consultation of clinical records.

Results: Of 102 patients with determined levels of thyroid stimulating hormone and free thyroxine, 18.6% had thyroid dysfunction, with 8.8% of hyperthyroid patients and 9.8% of hypothyroid patients. Although thyroid stimulating hormone levels have proved tendentially higher in the group of independent patients at discharge, no statistically significant differences were observed. A significant positive linear correlation was found between free triiodothyronine levels and Barthel Index, with high levels of this hormone associated with a higher degree of independence.

Conclusion: This study revealed a significant prevalence of previously unknown thyroid dysfunction among patients admitted with a diagnosis of stroke. Although thyroid stimulating hormone levels proved to be higher in the group of patients independent at discharge, no difference was established with statistical certainty. It was suggested a role of free triiodothyronine as a positive functional outcome marker among stroke patients.

Keywords

Stroke; Thyroid dysfunction; Thyroid stimulating hormone; Free triiodothyronine; Functional outcome.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
2.1. Tipo de estudo	3
2.2. População em estudo	3
2.3. Dados incluídos no estudo.....	3
2.3.1. Caracterização do AVC	4
2.3.2. Gravidade do AVC na admissão	4
2.3.3. Fatores de risco cardiovascular	4
2.3.4. Níveis de Fibrinogénio, D-dímeros e PCR.....	4
2.3.5. Perfil lipídico	5
2.3.6. Perfil tiroideu	5
2.3.7. Prognóstico funcional	6
2.3.8. Mortalidade durante o internamento	6
2.4. Análise Estatística	6
3. Resultados	8
3.1. Características gerais da população.....	8
3.2. Características da população segundo o tipo de AVC: AVC isquémico vs AVC hemorrágico	9
3.3. Características da população com AVC isquémico, segundo o subtipo	9
3.4. Características da população com AVC isquémico, segundo o prognóstico	14
3.5. Características da população com AVC isquémico, segundo a mortalidade	14
3.6. Níveis de TSH, T4L e T3L na população com AVC isquémico	17
4. Discussão	19
5. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	29
6. Bibliografia.....	31

Lista de Figuras

Figura 1: Distribuição etária da população incluída no estudo, por sexo (em %)8

Figura 2: Distribuição da população em estudo por tipo de AVC e por subtipo etiológico do AVC isquémico (n)9

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características do grupo de pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico e do grupo de pacientes com diagnóstico de AVC hemorrágico	10
Tabela 2: Características dos pacientes em estudo segundo o subtipo de AVC isquêmico, de acordo com a classificação <i>TOAST</i>	11
Tabela 3: Características do grupo de pacientes independentes nas atividades da vida diária (AVD) à alta e do grupo de pacientes dependentes nas AVD à alta, após AVC isquêmico	15
Tabela 4: Características do grupo de pacientes sobreviventes à ocorrência do AVC isquêmico e do grupo de pacientes que faleceram no internamento na U-AVC	16
Tabela 5: Correlação entre os níveis de TSH, T4L e T3L e outras variáveis em estudo no grupo de pacientes com AVC isquêmico	17

Lista de Acrónimos

AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades da Vida Diária
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CMIA	Imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
FA	Fibrilhação Auricular
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HR	Hazard Ratio
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Intervalo de Confiança
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
SAM	Sistema de Apoio ao Médico®
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences®
T3L	Triiodotironina livre
T4L	Tiroxina livre
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TRH	Hormona Libertadora da Tirotropina
TSH	Hormona Estimulante da Tiróide Humana (tirotropina)
TVIC	Trombose Venosa Intracraniana
U-AVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais

1. Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte nos países industrializados, logo após a doença coronária e o cancro ¹. Mais particularmente em Portugal, o AVC representava, em 2008, a segunda principal causa de morte, apenas superada pelo conjunto de todos os tumores, sendo bastante superior o número de mortes por doenças cerebrovasculares (13,9%) relativamente às mortes de origem cardíaca isquémica (7,4%) ². No primeiro ano após o AVC, 30% dos pacientes morrem, sendo que dos sobreviventes quase metade permanecem dependentes, destacando-se o elevado grau de incapacidade que resulta desta doença ¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o AVC como a síndrome clínica de déficit cerebral focal (por vezes, global) de instalação súbita, com duração superior a 24h, sem qualquer causa aparente além da vascular. Cerca de 75-80% dos casos são atribuídos a isquémia cerebral, 10-15% a hemorragia intracerebral primária e 5-10% a hemorragia subaracnoideia ¹.

Vários fatores de risco foram já identificados, entre os quais a presença de Fibrilhação Auricular (FA), um fator de risco independente para a ocorrência de AVC e a principal fonte de AVC de origem cardioembólica, tendo em conta a sua elevada prevalência ^{1,3}. A associação entre hipertiroidismo e um maior risco de desenvolvimento de FA encontra-se plenamente estabelecida, sendo consequente ao aumento do tónus simpático, mas também ao efeito direto das hormonas tiroideias sobre o nódulo sinusal. Esse aumento do risco de FA encontra-se também presente nos casos de hipertiroidismo subclínico, principalmente em idosos ⁴.

Além do AVC de origem cardioembólica potenciado pela FA, outros mecanismos poderão estar na base da associação entre hipertiroidismo e a ocorrência de AVC. A grande maioria dos doentes hipertiroideos apresenta hipertensão sistólica e diminuição da pressão diastólica e, conseqüentemente, aumento da pressão de pulso ⁴. Também já se encontra demonstrada uma associação direta e independente entre a função tiroideia e a espessura intima-média carotídea, que poderá refletir uma resposta adaptativa dos vasos ao stresse hemodinâmico induzido pelo aumento da frequência cardíaca e da pressão de pulso na presença de hipertiroidismo ⁵. Adicionalmente, a ativação plaquetária induzida pelo hipertiroidismo, a disfunção endotelial vascular e a diminuição da atividade fibrinolítica no sangue destes pacientes poderão potenciar o risco tromboembólico ^{6,7}.

Um estudo de coorte de 10 anos em indivíduos >60 anos, associou uma única medição de níveis séricos da Hormona Estimulante da Tiróide Humana (TSH) baixa com um aumento da mortalidade por doença circulatória e cardiovascular ⁸.

Também o hipotiroidismo tem sido estudado como predisponente à ocorrência de AVC. Apesar de já ter sido associado à aterosclerose coronária, ainda não foram desenvolvidos grandes estudos no sentido de esclarecer o impacto do hipotiroidismo no desenvolvimento de

aterosclerose noutros vasos, destacando-se, no entanto, a diminuição já descrita da espessura íntima-média carotídea com a terapia de reposição hormonal tiroideia do hipotireoidismo clínico e subclínico ⁹. Por outro lado, o hipotireoidismo está associado aos fatores de risco cardiovascular tradicionais, nomeadamente a aumentos marcados do colesterol LDL e hipertensão arterial (principalmente diastólica) ⁹. Além disso, apresenta ainda efeitos sinérgicos com o tabagismo no aumento do risco cardiovascular e foi também associado a hiperhomocisteinemia, elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) e disfunção endotelial, apesar de ainda não totalmente esclarecido se originada pelo hipotireoidismo em si ou se pela dislipidemia ⁹.

Por outro lado, pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentam tempos de formação de tampão plaquetário prolongados, o que poderá constituir um fator protetor contra o desenvolvimento de aterosclerose ⁷. Nesse mesmo sentido, níveis elevados de TSH em idosos foram associados a um aumento da expectativa de vida ¹⁰. Um estudo retrospectivo revelou que pacientes com AVC agudo com níveis de TSH à admissão ≥ 10 μ UI/mL tiveram AVC de menor gravidade e melhores resultados pós-AVC, tendo sido sugerido um possível papel da redução da resposta ao stresse, induzida pelo hipotireoidismo, como base desse efeito protetor ¹¹. Outro estudo retrospectivo mostrou uma associação entre o hipotireoidismo subclínico à admissão em pacientes com AVC isquémico e resultados funcionais mais favoráveis ¹².

Neste contexto de incerteza, torna-se pertinente esclarecer a associação entre os níveis de TSH e o prognóstico funcional em doentes com AVC e determinar se os níveis desta hormona poderão ser utilizados como marcador prognóstico nesse contexto.

Assim, os objetivos principais deste estudo consistem em investigar a prevalência de disfunção tiroideia em pacientes com o diagnóstico de AVC e estudar a relação entre os níveis de TSH, determinados durante o internamento destes pacientes, e o seu prognóstico funcional à alta. Como objetivos secundários, pretende-se comparar o perfil tiroideu de pacientes com os diferentes subtipos de AVC e estudar a relação entre os níveis de TSH e outras variáveis.

2. Metodologia

2.1. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo em pacientes internados na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (U-AVC) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB).

2.2. População em estudo

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes internados na U-AVC do CHCB com o diagnóstico de AVC agudo (isquémico ou hemorrágico), no período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2011. Foram excluídos do estudo todos os pacientes admitidos na U-AVC com um diagnóstico diferente, os pacientes que receberam alta com um diagnóstico diferente de AVC, os pacientes não sujeitos à determinação dos níveis séricos de TSH ou T4L durante o internamento e os pacientes com diagnóstico prévio de patologia da tireóide sujeitos a reposição hormonal com levotiroxina ou a farmacoterapia anti-tiroideia.

2.3. Dados incluídos no estudo

A informação clínica referente a cada paciente incluído no estudo foi obtida através da consulta dos respetivos processos clínicos. Essa consulta foi efetuada através do sistema informático SAM - *Sistema de Apoio ao Médico*®, um sistema de acesso restrito em uso no CHCB. A análise dos resumos dos episódios de urgência, de todos os exames complementares de diagnóstico requisitados durante o internamento e dos relatórios de alta permitiu reunir os seguintes conjuntos de dados:

- (1) Caracterização do AVC;
- (2) Gravidade do AVC na admissão;
- (3) Fatores de risco cardiovascular;
- (4) Níveis de Fibrinogénio, D-dímeros e PCR;
- (5) Perfil lipídico;
- (6) Perfil tiroideu;
- (7) Prognóstico funcional;
- (8) Mortalidade durante o internamento.

2.3.1. Caracterização do AVC

Cada evento foi classificado segundo os subtipos: (1) Isquêmico; (2) Hemorrágico; (3) Trombose Venosa Intracraniana (TVIC). Na categoria “Isquêmico” foram incluídos o AVC Isquêmico e o Acidente Isquêmico Transitório (AIT).

A classificação etiológica do AVC isquêmico foi feita com recurso ao estudo *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*¹³, que estabelece 5 subtipos etiológicos de AVC isquêmico: (1) Cardioembólico; (2) Aterosclerótico; (3) Lacunar; (4) Indeterminado; (5) Inabitual.

2.3.2. Gravidade do AVC na admissão

A gravidade do AVC na admissão foi definida através da Escala *NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)*¹⁴, uma escala com 11 parâmetros, cuja pontuação varia entre 0 (normal) e 42 (AVC de gravidade máxima). A obtenção dos resultados desta escala foi efetuada pela consulta da listagem de pacientes, elaborada pelo secretário da U-AVC.

2.3.3. Fatores de risco cardiovascular

Além da idade e sexo de cada paciente, os fatores de risco pesquisados foram: (1) Hipertensão Arterial, assinalada como presente quando constante do processo como um diagnóstico médico prévio ou quando o paciente efetuava terapêutica anti-hipertensiva anteriormente ao internamento; (2) Fibrilhação Auricular, assinalada como presente quando constante do processo como um diagnóstico médico prévio ou se identificada no eletrocardiograma realizado na admissão; (3) Diabetes Mellitus, assinalada como presente quando constante do processo como um diagnóstico médico prévio ou quando o paciente efetuava terapêutica hipoglicemiante anteriormente ao internamento; (4) Cardiopatia Isquêmica, incluindo-se antecedentes de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Angina; (5) Claudicação intermitente; (6) Evento cerebrovascular prévio (ictus prévio), tendo-se incluído episódios de AVC e também de AIT; (7) Hábitos tabágicos, tendo-se identificado apenas os fumadores ativos, independentemente da carga tabágica; (8) Hábitos alcoólicos, tendo-se assinalado os pacientes com consumo diário de álcool, independentemente da quantidade consumida.

2.3.4. Níveis de Fibrinogénio, D-dímeros e PCR

A partir do momento em que o paciente deu entrada no Serviço de Urgência do CHCB, o primeiro valor registado dos níveis de fibrinogénio, D-dímeros e PCR foi considerado equivalente ao valor desses parâmetros na admissão.

2.3.5. Perfil lipídico

Através da consulta das análises realizadas durante o internamento, foram registados os valores dos níveis séricos de Colesterol Total, Colesterol LDL, Colesterol HDL e Triglicéridos.

2.3.6. Perfil tiroideu

Os níveis séricos de Hormona Estimulante da Tiróide Humana (TSH) ou tiotropina, Tiroxina livre (T4L) e Triiodotironina livre (T3L) foram determinados por imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) - *ARCHITECT TSH*, *ARCHITECT Free T4* e *ARCHITECT Free T3*, respetivamente (*ARCHITECT* - *Abbott Laboratories*, EUA).

As bulas dos *kits* utilizados para a realização destes ensaios referem intervalos normais compreendidos entre 0,35 e 4,94 $\mu\text{UI/mL}$ para TSH (intervalo de confiança de 99%); 0,70 a 1,48 ng/dL para T4L (intervalo central de 99%); e 1,71 a 3,71 pg/mL para T3L (intervalo central de 95%). Os fabricantes recomendam que cada laboratório estabeleça o seu próprio intervalo de normalidade ajustado ao conjunto de utentes que assiste, tendo em conta a ampla variabilidade entre diferentes populações. Assim, para a realização deste trabalho, foram considerados os intervalos de referência estabelecidos pelo Serviço de Patologia Clínica do CHCB: 0,30 a 3,94 $\mu\text{UI/mL}$ para TSH; 0,95 a 1,57 ng/dL para T4L; e 2,42 a 4,36 pg/mL para T3L.

Segundo as orientações da Direção-Geral da Saúde ¹⁵, a avaliação da função tiroideia deve ser realizada pela determinação conjunta dos níveis de TSH e T4L e, apenas em casos de maior dificuldade diagnóstica, auxiliada pelo doseamento de T3.

O hipotiroidismo primário é caracterizado por níveis de TSH elevados e de T4L e/ou T3 diminuídos - hipotiroidismo clínico - ou por TSH elevada com T4L e/ou T3 normais - hipotiroidismo subclínico. O hipotiroidismo secundário cursa com T4L e/ou T3 diminuídas ou no limite inferior do normal com TSH baixa, normal ou ligeiramente elevada.

Já o hipertiroidismo primário é caracterizado por níveis de TSH diminuídos e de T4L e/ou T3 elevados - hipertiroidismo clínico - ou por TSH suprimida com T4L e/ou T3 normais - hipertiroidismo subclínico. Os raros tumores hipofisários produtores de TSH ou a resistência às hormonas tiroideias podem resultar em hipertiroidismo com níveis de TSH normais ou elevados.

O subgrupo de pacientes em cujo internamento foram determinados os níveis de TSH e T4L foi classificado segundo os níveis destas hormonas em: (1) Normotiroideu, (2) Hipertiroideu e (3) Hipotiroideu.

Com base nos processos clínicos, foram ainda identificados os pacientes com diagnóstico prévio de disfunção tiroideia sob terapêutica de reposição com levotiroxina ou em tratamento com anti-tiroideus, tendo sido estes pacientes excluídos do estudo.

2.3.7. Prognóstico funcional

O prognóstico funcional de cada doente foi determinado a partir das pontuações da Escala Modificada de Rankin ¹⁶ e do Índice de Barthel ¹⁷, descritas pelos enfermeiros da U-AVC no relatório de alta. A Escala Modificada de Rankin classifica o nível de dependência dos doentes, podendo-se obter valores de 0 (sem sintomatologia) a 6 (óbito). Nesta escala, um resultado de 0 a 2 indica que se trata de um paciente independente e um resultado de 3 a 6 diz respeito a pacientes com pelo menos algum grau de dependência. O Índice de Barthel pontua o desempenho dos pacientes em várias Atividades da Vida Diária (AVD), correspondendo um total ≥ 65 pontos a um paciente independente e um total inferior a esse valor a um paciente dependente. Neste estudo, a variável “prognóstico” foi obtida então a partir da associação entre as pontuações da Escala Modificada de Rankin e o Índice de Barthel, tendo-se classificado os pacientes como “Independentes” para pontuações ≤ 2 na Escala de Rankin e ≥ 65 no Índice de Barthel e como “Dependentes/Mortos” para pontuações ≥ 3 na Escala de Rankin e < 65 no Índice de Barthel. Nos casos em que apenas uma das escalas se encontrava descrita no relatório de alta, o resultado isolado dessa escala foi considerado válido para classificar os doentes como “Independentes” ou “Dependentes/Mortos”. Nos casos em que as escalas não foram registadas no relatório de alta, a classificação foi baseada nas descrições que constavam dos registos de enfermagem. Nas situações de conflito entre as duas escalas (pontuações ≤ 2 na Escala de Rankin e < 65 no Índice de Barthel ou ≥ 3 na Escala de Rankin e ≥ 65 no Índice de Barthel) e na ausência de registos de enfermagem, foi considerado o resultado pontuado através do Índice de Barthel.

2.3.8. Mortalidade durante o internamento

A mortalidade foi considerada apenas quando ocorreu durante o período de internamento.

2.4. Análise Estatística

Os dados recolhidos a partir da consulta dos processos clínicos dos pacientes foram organizados numa base de dados através do recurso ao *software SPSS Statistics 15.0*®, tendo estes sido tratados e analisados estatisticamente também através deste *software*.

As variáveis foram tratadas como dicotómicas (sexo; antecedentes de hipertensão, fibrilhação auricular, diabetes, cardiopatia isquémica e claudicação intermitente; hábitos tabágicos e alcoólicos; evento cerebrovascular prévio; medicação atual para disfunção tiroideia; prognóstico; mortalidade), categóricas (tipos de AVC; mecanismo etiológico; estado de função tiroideia; diagnóstico prévio de patologia tiroideia) e quantitativas (idade; níveis de Fibrinogénio, D-dímeros e PCR medidos na admissão; níveis séricos de Colesterol Total,

Colesterol LDL, Colesterol HDL e Triglicerídeos; níveis de TSH, T4L e T3L; Escala de Rankin e Índice de Barthel à alta; pontuação na escala de NIHSS na admissão).

Os pacientes foram divididos em subgrupos segundo: o tipo de AVC (AVC isquêmico vs AVC hemorrágico); o subtipo etiológico de AVC isquêmico de acordo com a classificação *TOAST* (cardioembólico, aterosclerótico, lacunar, indeterminado e inabitual); o prognóstico funcional à alta (independentes vs dependente/mortos); a mortalidade após o evento agudo (sobreviventes vs mortos). Estes subgrupos foram comparados quanto às suas características através de testes paramétricos, como o teste *t* de Student ou o teste ANOVA, no caso de variáveis contínuas normais, ou com recurso a testes não paramétricos, nomeadamente o teste U de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal-Wallis, no caso de variáveis contínuas não normais. O teste Kolgomorov Smirnof foi utilizado como teste de verificação da normalidade. As variáveis não contínuas foram comparadas com recurso ao teste não paramétrico de Qui-quadrado de Pearson.

O modelo de Regressão Logística Binária - Método *Forward Conditional* foi utilizado para determinar as variáveis independentemente associadas ao prognóstico funcional à alta e à mortalidade.

Os níveis de TSH, T4L e T3L foram correlacionados com outras variáveis em estudo através da Correlação de Spearman.

3. Resultados

3.1. Características gerais da população

No período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2011, foram internados na U-AVC do CHCB 748 pacientes. Após exclusão dos pacientes admitidos na U-AVC com um diagnóstico diferente de AVC agudo (isquêmico ou hemorrágico) e dos pacientes que receberam alta com um diagnóstico diferente de AVC, a base de dados inicial foi então construída com 485 pacientes.

Após a elaboração da base de dados, foram ainda excluídos os pacientes não sujeitos à determinação dos níveis séricos de TSH ou T4L durante o internamento (n=100) e os pacientes com diagnóstico prévio de patologia da tiróide sujeitos a reposição hormonal com levotiroxina ou a farmacoterapia anti-tiroideia (n=18), tendo adicionalmente sido excluído o único caso identificado de AVC agudo por Trombose Venosa Intracraniana (TVIC). Esta seleção resultou então numa base de dados final constituída por 366 pacientes.

Do total de 366 pacientes incluídos no estudo, 210 (57,4%) eram do sexo masculino e 156 (42,6%) do sexo feminino.

A distribuição etária da população em estudo pode ser observada na figura 1.

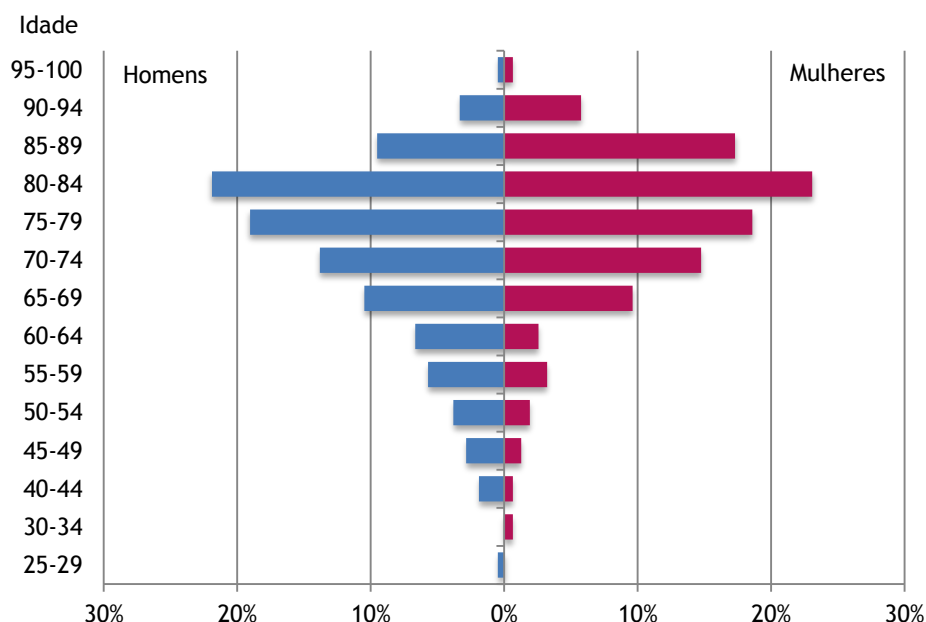


Figura 1: Distribuição etária da população incluída no estudo, por sexo (em %).

Quanto ao tipo de AVC, foi estabelecido o diagnóstico de AVC isquêmico em 332 pacientes (90,7%) e de AVC hemorrágico em 34 pacientes (9,3%) (figura 2).

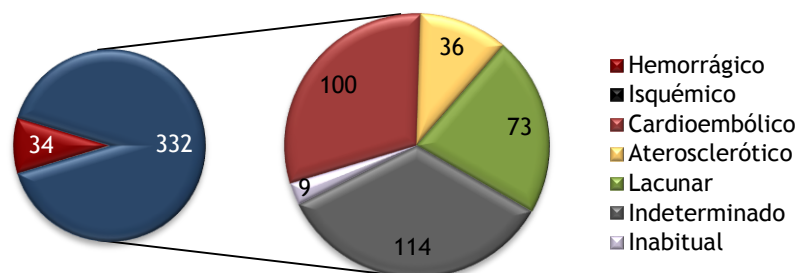


Figura 2: Distribuição da população em estudo por tipo de AVC e por subtipo etiológico do AVC isquêmico (n).

Na figura 2 é possível ainda verificar que foram identificados 5 subtipos etiológicos de AVC isquêmico com recurso à classificação etiológica *TOAST*, sendo que 100 pacientes apresentaram AVC de provável origem cardioembólica (27,3% do total de AVC), 36 pacientes de provável origem aterosclerótica (9,8% do total de AVC), 73 pacientes AVC de subtipo lacunar (19,9% do total de AVC), 114 pacientes AVC de origem indeterminada (31,1% do total de AVC) e 9 pacientes AVC de mecanismo inabitual (2,5% do total de AVC).

3.2. Características da população segundo o tipo de AVC: AVC isquêmico vs AVC hemorrágico

A comparação das variáveis estudadas relativas ao grupo de pacientes com AVC isquêmico e ao grupo de pacientes com AVC hemorrágico no que respeita às suas características basais clínicas, bioquímicas e de estilo de vida, além dos resultados após o AVC, está representada na tabela 1.

3.3. Características da população com AVC isquêmico, segundo o subtipo

Considerando a amostra de pacientes com AVC isquêmico (n=332), a comparação das características basais clínicas, bioquímicas e de estilo de vida, além dos resultados após o AVC, dos pacientes dos vários subtipos etiológicos definidos a partir da Classificação *TOAST* para o AVC isquêmico, encontra-se representada na tabela 2.

Tabela 1: Características do grupo de pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico e do grupo de pacientes com diagnóstico de AVC hemorrágico. Estão também representados os valores relativos à significância estatística das relações (p value).

^[1] No estudo da relação usou-se o teste estatístico U de Mann-Whitney e as variáveis estão expressas como [P₅₀ [P₂₅-P₇₅] (n)].

^[2] No estudo da relação usou-se o teste estatístico t de Student e as variáveis estão expressas como [média ± desvio-padrão (n)].

^[3] No estudo da relação usou-se o teste estatístico de Qui-Quadrado de Pearson e as variáveis estão expressas como [N (n)].

(n) representa o número total de pacientes analisados na variável correspondente.

* Representa um valor estatisticamente significativo a p <0,05.

	AVC Isquêmico	AVC Hemorrágico	p value
Idade, anos ^[1]	77,00 [68,00-83,00] (n=332)	77,00 [71,75-81,00] (n=34)	0,961
Colesterol Total, mg/dL ^[1]	187,00 [161,00-207,25] (n=322)	174,50 [155,75-204,50] (n=30)	0,360
Colesterol LDL, mg/dL ^[2]	112,61 ± 36,17 (n=321)	108,23 ± 29,47 (n=30)	0,521
Colesterol HDL, mg/dL ^[1]	45,00 [38,00-53,00] (n=322)	47,00 [42,50-56,00] (n=30)	0,251
Triglicerídeos, mg/dL ^[1]	121,00 [89,00-170,00] (n=321)	90,00 [63,00-130,25] (n=30)	0,004*
Fibrinogênio, mg/dL ^[2]	318,79 ± 85,33 (n=246)	302,27 ± 73,93 (n=22)	0,380
D-dímeros, ng/mL ^[1]	395,70 [202,30-656,75] (n=157)	428,60 [318,13-497,40] (n=6)	0,864
PCR, mg/dL ^[1]	0,40 [0,18-0,87] (n=303)	0,46 [0,23-1,20] (n=31)	0,277
TSH, µUI/mL ^[1]	1,47 [0,92-2,33] (n=331)	1,20 [0,90-1,90] (n=34)	0,149
T4 Livre, ng/dL ^[1]	1,21 [1,04-1,34] (n=96)	1,10 [1,02-1,29] (n=6)	0,442
T3 Livre, pg/mL ^[2]	2,46 ± 0,46 (n=80)	2,49 ± 0,27 (n=4)	0,921
Índice de Barthel, pontos ^[1]	65,00 [30,00-95,00] (n=301)	10,00 [0,00-35,00] (n=31)	≤0,001*
NIHSS, pontos ^[1]	4,00 [1,75-12,00] (n=94)	4,00 [2,00-12,00] (n=7)	0,877
Fibrilhação Auricular, N ^[3]	93 (n=290)	2 (n=23)	0,019*
Diabetes, N ^[3]	89 (n=313)	8 (n=30)	0,837
Hipertensão Arterial, N ^[3]	267 (n=309)	29 (n=32)	0,502
Cardiopatia Isquêmica, N ^[3]	52 (n=288)	2 (n=25)	0,202
Claudicação Intermitente, N ^[3]	11 (n=134)	0 (n=12)	0,302
Tabagismo, N ^[3]	39 (n=164)	4 (n=17)	0,982
Alcoolismo, N ^[3]	57 (n=168)	7 (n=18)	0,674
Ictus prévio, N ^[3]	83 (n=254)	5 (n=19)	0,567
Independência após AVC, N ^[3]	167 (n=323)	3 (n=32)	≤0,001*
Mortalidade, N ^[3]	14 (n=332)	2 (n=34)	0,651
Estado Tiroideu, N ^[3]			
Normotiroideu	78 (n=96)	5 (n=6)	0,585
Hipertiroideu	8 (n=96)	1 (n=6)	
Hipotiroideu	10 (n=96)	0 (n=6)	

Tabela 2: Características dos pacientes em estudo segundo o subtipo de AVC isquêmico, de acordo com a classificação *TOAST*. Estão também representados os valores relativos à significância estatística das relações (p value).

^[1] No estudo da relação usou-se o teste estatístico de Kruskal-Wallis e as variáveis estão expressas como [P₅₀ [P₂₅-P₇₅] (n)].

^[2] No estudo da relação usou-se o teste estatístico ANOVA e as variáveis estão expressas como [média ± desvio-padrão (n)].

^[3] No estudo da relação usou-se o teste estatístico de Qui-Quadrado de Pearson e as variáveis estão expressas como [N (n)].

(n) representa o número total de pacientes analisados na variável correspondente.

* Representa um valor estatisticamente significativo a p <0,05.

	Cardioembólico	Aterosclerótico	Lacunar	Indeterminado	Inabitual	p value
Idade, anos ^[1]	79,50 [74,25-84,00] (n=100)	73,00 [63,00-81,00] (n=36)	72,00 [66,00-82,00] (n=73)	78,00 [70,00-83,00] (n=114)	59,00 [42,50-78,00] (n=9)	≤0,001*
Colesterol Total, mg/dL ^[1]	181,00 [158,00-202,00] (n=95)	189,00 [164,00-221,00] (n=35)	193,00 [165,50-226,75] (n=72)	187,00 [161,00-207,00] (n=111)	187,00 [149,50-203,00] (n=9)	0,087
Colesterol LDL, mg/dL ^[2]	106,45 ± 32,43 (n=94)	123,66 ± 50,20 (n=35)	120,94 ± 40,09 (n=72)	109,05 ± 30,25 (n=111)	111,11 ± 27,82 (n=9)	0,027*
Colesterol HDL, mg/dL ^[1]	48,00 [43,00-58,00] (n=95)	41,00 [37,00-46,00] (n=35)	44,00 [35,00-50,75] (n=72)	44,00 [36,00-53,00] (n=111)	44,00 [41,00-47,00] (n=9)	0,002*
Triglicerídeos, mg/dL ^[1]	97,50 [76,00-128,00] (n=94)	128,00 [109,00-152,00] (n=35)	138,50 [113,50-196,50] (n=72)	123,00 [86,00-187,00] (n=111)	107,00 [78,50-136,00] (n=9)	≤0,001*
Fibrinogénio, mg/dL ^[2]	326,59 ± 89,31 (n=77)	317,29 ± 77,32 (n=24)	315,36 ± 75,18 (n=59)	314,65 ± 94,04 (n=77)	314,00 ± 64,74 (n=9)	0,918
D-dímeros, ng/mL ^[1]	465,35 [257,70-854,60] (n=36)	317,40 [181,90-471,25] (n=16)	301,80 [197,00-699,50] (n=41)	500,30 [204,20-654,30] (n=56)	299,85 [152,45-949,25] (n=8)	0,353
PCR, mg/dL ^[1]	0,41 [0,17-1,11] (n=89)	0,56 [0,32-0,91] (n=33)	0,29 [0,17-0,59] (n=67)	0,42 [0,19-0,81] (n=105)	0,37 [0,11-3,19] (n=9)	0,148
TSH, µUI/mL ^[1]	1,57 [0,93-2,62] (n=100)	1,95 [0,94-2,58] (n=36)	1,53 [1,04-2,12] (n=73)	1,38 [0,82-2,26] (n=113)	1,07 [0,53-1,55] (n=9)	0,212
T4 Livre, ng/dL ^[1]	1,22 [1,00-1,49] (n=32)	1,05 [0,95-1,14] (n=9)	1,14 [0,92-1,25] (n=13)	1,24 [1,11-1,40] (n=37)	1,23 [1,20-1,28] (n=5)	0,045*
T3 Livre, pg/mL ^[2]	2,31 ± 0,55 (n=26)	2,56 ± 0,27 (n=8)	2,55 ± 0,21 (n=9)	2,55 ± 0,46 (n=33)	2,33 ± 0,22 (n=4)	0,274

	Cardioembólico	Aterosclerótico	Lacunar	Indeterminado	Inabitual	p value
Índice de Barthel, pontos ^[1]	55,00 [10,00-85,00] (n=89)	62,50 [30,00-95,00] (n=34)	75,00 [60,00-95,00] (n=67)	65,00 [25,00-100,00] (n=103)	57,50 [30,00-100,00] (n=8)	0,013*
NIHSS, pontos ^[1]	6,00 [2,00-15,00] (n=33)	3,50 [1,75-7,75] (n=6)	2,00 [2,00-4,00] (n=24)	4,00 [1,00-12,00] (n=31)	(n=0)	0,053
Fibrilhação Auricular, N ^[3]	81 (n=94)	0 (n=28)	0 (n=70)	12 (n=90)	0 (n=8)	≤0,001*
Diabetes, N ^[3]	21 (n=92)	11 (n=34)	26 (n=71)	29 (n=107)	2 (n=9)	0,369
Hipertensão Arterial, N ^[3]	79 (n=94)	31 (n=33)	61 (n=70)	91 (n=104)	5 (n=8)	0,194
Cardiopatia Isquêmica, N ^[3]	24 (n=84)	2 (n=30)	5 (n=68)	20 (n=97)	1 (n=9)	0,005*
Claudicação Intermitente, N ^[3]	6 (n=32)	0 (n=13)	2 (n=51)	2 (n=31)	1 (n=7)	0,108
Tabagismo, N ^[3]	11 (n=46)	8 (n=16)	11 (n=43)	8 (n=53)	1 (n=6)	0,074
Alcoolismo, N ^[3]	16 (n=50)	11 (n=17)	14 (n=43)	15 (n=53)	1 (n=5)	0,075
Ictus prévio, N ^[3]	29 (n=70)	7 (n=25)	12 (n=66)	32 (n=85)	3 (n=8)	0,040*
Independência após AVC, N ^[3]	39 (n=95)	18 (n=36)	47 (n=71)	58 (n=112)	5 (n=9)	0,034*
Mortalidade, N ^[3]	6 (n=100)	1 (n=36)	0 (n=73)	7 (n=114)	0 (n=9)	0,229
Estado Tiroideu, N ^[3]						
Normotiroideu	23 (n=32)	8 (n=9)	11 (n=13)	31 (n=37)	5 (n=5)	0,600
Hipertiroideu	4 (n=32)	0 (n=9)	0 (n=13)	4 (n=37)	0 (n=5)	
Hipotiroideu	5 (n=32)	1 (n=9)	2 (n=13)	2 (n=37)	0 (n=5)	

Para além dos resultados presentes na tabela, é de salientar que os subtipos etiológicos diferiram significativamente no que diz respeito à faixa etária atingida, evidenciando-se principalmente o subtipo inabitual com uma mediana de idades significativamente inferior à dos restantes subtipos (informação não apresentada na tabela).

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL, com destaque dos pacientes do subtipo cardioembólico por apresentarem valores significativamente maiores de colesterol HDL e menores de triglicéridos relativamente aos pacientes com AVC dos subtipos aterosclerótico, lacunar e indeterminado, além de menores valores de colesterol LDL em relação aos subtipos aterosclerótico e lacunar (informação não apresentada na tabela).

Em relação aos seus antecedentes patológicos, os subgrupos populacionais diferiram significativamente em relação à prevalência de FA, cardiopatia isquémica e antecedentes de evento cerebrovascular prévio. Os antecedentes de FA apenas se revelaram presentes nos subtipos cardioembólico e indeterminado. Um número significativamente maior de pacientes com AVC dos subtipos cardioembólico e indeterminado apresentou antecedentes de cardiopatia isquémica, comparativamente aos subtipos aterosclerótico e lacunar (informação não apresentada). O número de casos com antecedentes de evento cerebrovascular prévio mostrou-se significativamente inferior no subtipo lacunar, relativamente aos subtipos cardioembólico e indeterminado (informação não apresentada). O número de pacientes também foi inferior no subtipo aterosclerótico, apesar de não estatisticamente significativo.

O Índice de Barthel mostrou-se significativamente inferior entre os pacientes do subtipo cardioembólico relativamente aos pacientes do subtipo lacunar, o que se refletiu num prognóstico significativamente pior no primeiro grupo (informação não apresentada). Ainda que na ausência de diferença estatisticamente significativa, os valores do subtipo cardioembólico foram inferiores aos de todos os outros subtipos.

Relativamente ao perfil tiroideu, os níveis de T4L diferiram significativamente entre os subtipos, com níveis significativamente inferiores nos subtipos aterosclerótico e lacunar relativamente ao subtipo indeterminado, sendo os níveis no subtipo aterosclerótico também inferiores aos do subtipo inabitual (informação não apresentada).

No subgrupo de pacientes com determinação dos níveis de TSH e T4L, verificou-se que 18,75% dos pacientes apresentaram disfunção tiroideia, não havendo destaque para nenhum dos subgrupos, com diagnóstico de hipertiroidismo em 8 pacientes e hipotiroidismo em 10 pacientes. Apesar de não se terem observado diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos *TOAST* no que concerne ao estado tiroideu, os casos de hipertiroidismo ocorreram apenas nos subtipos cardioembólico e indeterminado. Procedeu-se à análise de cada caso individualmente para investigar os antecedentes de FA entre estes pacientes, tendo-se verificado que estes antecedentes se encontravam presentes apenas entre os pacientes do subtipo cardioembólico, mas não do subtipo indeterminado (informação não apresentada).

Os casos de hipotireoidismo ocorreram nos subtipos cardioembólico, aterosclerótico, lacunar e indeterminado. Novamente, todos os casos de etiologia cardioembólica apresentavam antecedentes de FA (informação não apresentada).

3.4. Características da população com AVC isquémico, segundo o prognóstico

Considerando a amostra de pacientes com AVC isquémico (n=332), a comparação entre as características basais clínicas, bioquímicas e de estilo de vida, além dos resultados após o AVC, dos pacientes independentes nas AVD à alta relativamente aos pacientes dependentes nessas atividades à alta, está presente na tabela 3.

Quanto ao estudo do prognóstico da população incluída no estudo, 11 pacientes não apresentaram qualquer registo da Escala de Rankin ou do Índice de Barthel nos seus relatórios de alta. Dos restantes 355 pacientes, verificou-se que 47,89% foram classificados como independentes e 52,11% foram classificados como dependentes ou morreram durante o internamento.

Pretendeu-se ainda analisar se as características da população em estudo estavam associadas de forma independente com o seu prognóstico à alta. Após ponderação para FA, idade, colesterol total, antecedentes de evento cerebrovascular prévio, fibrinogénio e PCR, apenas as variáveis FA e idade mantiveram a associação encontrada. Observa-se, portanto, que a FA (HR=2,774; p=0,012; [IC 95%: 1,255 - 6,132]) e a idade (HR=1,051; p=0,002; [IC 95%: 1,018 - 1,085]) são os únicos fatores independentes associados ao prognóstico após AVC.

3.5. Características da população com AVC isquémico, segundo a mortalidade

Considerando a amostra de pacientes com AVC isquémico (n=332), procedeu-se à comparação das características basais clínicas, bioquímicas e de estilo de vida dos pacientes sobreviventes à ocorrência do AVC com os pacientes que faleceram na U-AVC, que pode ser observada na tabela 4.

Além dos resultados presentes na tabela, pretendeu-se ainda analisar se as características da população em estudo estavam associadas de forma independente com a mortalidade. Após ponderação para FA, idade, colesterol total e antecedentes de cardiopatia isquémica, nenhuma variável manteve a associação encontrada.

Tabela 3: Características do grupo de pacientes independentes nas atividades da vida diária (AVD) à alta e do grupo de pacientes dependentes nas AVD à alta, após AVC isquêmico. Estão também representados os valores relativos à significância estatística das relações (p value).

^[1] No estudo da relação usou-se o teste estatístico U de Mann-Whitney e as variáveis estão expressas como [P₅₀ [P₂₅-P₇₅] (n)].

^[2] No estudo da relação usou-se o teste estatístico t de Student e as variáveis estão expressas como [média ± desvio-padrão (n)].

^[3] No estudo da relação usou-se o teste estatístico de Qui-Quadrado de Pearson e as variáveis estão expressas como [N (n)].

(n) representa o número total de pacientes analisados na variável correspondente.

* Representa um valor estatisticamente significativo a p <0,05.

	Independente	Dependente	p value
Idade, anos ^[1]	74,00 [66,00-80,00] (n=167)	80,00 [73,00-85,00] (n=156)	≤0,001*
Colesterol Total, mg/dL ^[1]	190,50 [166,25-213,75] (n=164)	180,00 [151,50-202,00] (n=149)	0,006*
Colesterol LDL, mg/dL ^[2]	115,26 ± 35,455 (n=164)	109,86 ± 37,601 (n=148)	0,193
Colesterol HDL, mg/dL ^[1]	45,00 [39,00-53,00] (n=164)	44,00 [37,00-54,00] (n=149)	0,280
Triglicerídeos, mg/dL ^[1]	128,50 [99,25-181,00] (n=164)	111,00 [83,00-144,50] (n=148)	≤0,001*
Fibrinogénio, mg/dL ^[2]	305,42 ± 79,63 (n=124)	332,31 ± 90,64 (n=116)	0,015*
D-dímeros, ng/mL ^[1]	301,80 [189,85-621,35] (n=93)	494,85 [267,55-887,20] (n=62)	0,006*
PCR, mg/dL ^[1]	0,38 [0,19-0,67] (n=150)	0,43 [0,18-1,37] (n=144)	0,079
TSH, µUI/mL ^[1]	1,53 [1,05-2,38] (n=167)	1,38 [0,84-2,32] (n=155)	0,251
T4 Livre, ng/dL ^[1]	1,19 [1,02-1,37] (n=44)	1,22 [1,04-1,34] (n=51)	0,731
T3 Livre, pg/mL ^[2]	2,65 ± 0,41 (n=39)	2,28 ± 0,43 (n=40)	≤0,001*
Índice de Barthel, pontos ^[1]	95,00 [78,75-100,00] (n=158)	30,00 [5,00-50,00] (n=143)	≤0,001*
NIHSS, pontos ^[1]	2,00 [1,00-3,00] (n=45)	11,00 [4,00-15,00] (n=47)	≤0,001*
Fibrilhação Auricular, N ^[3]	35 (n=152)	54 (n=129)	0,001*
Diabetes, N ^[3]	46 (n=161)	40 (n=143)	0,908
Hipertensão Arterial, N ^[3]	139 (n=161)	119 (n=139)	0,857
Cardiopatía Isquémica, N ^[3]	29 (n=148)	23 (n=132)	0,641
Claudicação Intermitente, N ^[3]	3 (n=68)	7 (n=62)	0,142
Tabagismo, N ^[3]	26 (n=85)	12 (n=74)	0,034*
Alcoolismo, N ^[3]	37 (n=86)	18 (n=76)	0,009*
Ictus prévio, N ^[3]	34 (n=132)	47 (n=116)	0,013*
Estado Tiroideu, N ^[3]			
Normotiroideu	38 (n=44)	39 (n=51)	
Hipertiroideu	4 (n=44)	4 (n=51)	0,211
Hipotiroideu	2 (n=44)	8 (n=51)	

Tabela 4: Características do grupo de pacientes sobreviventes à ocorrência do AVC isquêmico e do grupo de pacientes que faleceram no internamento na U-AVC. Estão também representados os valores relativos à significância estatística das relações (p value).

^[1] No estudo da relação usou-se o teste estatístico U de Mann-Whitney e as variáveis estão expressas como [P₅₀ [P₂₅-P₇₅] (n)].

^[2] No estudo da relação usou-se o teste estatístico t de Student e as variáveis estão expressas como [média ± desvio-padrão (n)].

^[3] No estudo da relação usou-se o teste estatístico de Qui-Quadrado de Pearson e as variáveis estão expressas como [N (n)].

(n) representa o número total de pacientes analisados na variável correspondente.

* Representa um valor estatisticamente significativo a p <0,05.

Mortalidade	Sim	Não	p value
Idade, anos ^[1]	85,00 [80,00-88,50] (n=14)	77,00 [68,00-82,00] (n=318)	0,001*
Colesterol Total, mg/dL ^[1]	141,00 [127,00-192,00] (n=13)	187,00 [163,00-208,00] (n=309)	0,015*
Colesterol LDL, mg/dL ^[2]	87,75 ± 29,02 (n=12)	113,57 ± 36,12 (n=309)	0,015*
Colesterol HDL, mg/dL ^[1]	52,00 [36,50-63,00] (n=13)	45,00 [38,00 - 53,00] (n=309)	0,331
Triglicerídeos, mg/dL ^[1]	84,00 [69,50-138,00] (n=12)	121,00 [92,00-170,50] (n=309)	0,042*
Fibrinogénio, mg/dL ^[2]	338,58 ± 116,55 (n=12)	317,78 ± 83,63 (n=234)	0,411
D-dímeros, ng/mL ^[1]	558,00 [270,30-751,90] (n=7)	374,50 [199,45-645,28] (n=150)	0,363
PCR, mg/dL ^[1]	0,49 [0,17-1,99] (n=14)	0,40 [0,19-0,86] (n=289)	0,624
TSH, µUI/mL ^[1]	1,06 [0,73-2,24] (n=14)	1,48 [0,95-2,34] (n=317)	0,343
T4 Livre, ng/dL ^[1]	1,03 [0,95-1,20] (n=5)	1,22 [1,06-1,36] (n=91)	0,094
T3 Livre, pg/mL ^[2]	2,30 ± 0,20 (n=3)	2,47 ± 0,46 (n=77)	0,520
NIHSS, pontos ^[1]	8,00 [6,00-14,00] (n=7)	3,00 [1,00-11,00] (n=87)	0,025*
Fibrilhação Auricular, N ^[3]	5 (n=11)	88 (n=279)	0,332
Diabetes, N ^[3]	2 (n=11)	87 (n=302)	0,443
Hipertensão Arterial, N ^[3]	9 (n=12)	258 (n=297)	0,240
Cardiopatia Isquêmica, N ^[3]	4 (n=10)	48 (n=278)	0,066
Claudicação Intermitente, N ^[3]	0 (n=3)	11 (n=131)	0,600
Tabagismo, N ^[3]	0 (n=6)	39 (n=158)	0,163
Alcoolismo, N ^[3]	0 (n=5)	57 (n=163)	0,104
Ictus prévio, N ^[3]	4 (n=10)	79 (n=244)	0,614
Estado Tiroideu, N ^[3]			
Normotiroideu	5 (n=5)	73 (n=91)	
Hipertiroideu	0 (n=5)	8 (n=91)	0,544
Hipotiroideu	0 (n=5)	10 (n=91)	

3.6. Níveis de TSH, T4L e T3L na população com AVC isquêmico

Outro dos objetivos do presente estudo consistia em analisar a relação entre os níveis de TSH e outras variáveis contínuas em estudo. Considerando a amostra de pacientes com AVC isquêmico (n=332), procedeu-se ao estudo da correlação entre os níveis de TSH, T4L e T3L e a idade, os níveis de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicérides, fibrinogénio, D-dímeros e PCR, e as pontuações no Índice de Barthel e Escala de NIHSS, o que se apresenta na tabela 5.

Tabela 5: Correlação entre os níveis de TSH, T4L e T3L e outras variáveis em estudo no grupo de pacientes com AVC isquêmico. As variáveis foram correlacionadas através da Correlação Spearman. Estão também representados os valores relativos à significância estatística das relações (p). R: Coeficiente de correlação.

* Representa um valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$.

** Representa um valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,01$.

	TSH		T4L		T3L	
Idade	R	-0,032	R	0,085	R	-0,222
	p	0,562	p	0,411	p	0,048*
Colesterol total	R	0,196	R	-0,040	R	0,194
	p	$\leq 0,001^{**}$	p	0,703	p	0,089
Colesterol HDL	R	0,139	R	0,007	R	-0,082
	p	0,013*	p	0,944	p	0,475
Colesterol LDL	R	0,149	R	0,004	R	0,109
	p	0,007**	p	0,967	p	0,344
Triglicérides	R	0,061	R	-0,120	R	0,319
	p	0,277	p	0,252	p	0,004**
Fibrinogénio	R	-0,002	R	-0,004	R	-0,422
	p	0,978	p	0,971	p	0,001**
D-dímeros	R	-0,108	R	-0,237	R	-0,398
	p	0,179	p	0,127	p	0,012*
PCR	R	0,052	R	-0,043	R	-0,159
	p	0,370	p	0,692	p	0,181
Índice de Barthel	R	0,089	R	-0,108	R	0,453
	p	0,125	p	0,318	p	$\leq 0,001^{**}$
NIHSS	R	-0,305	R	0,173	R	-0,566
	p	0,003**	p	0,408	p	0,014*

De acordo com a análise dos dados, constata-se que os níveis de TSH não se correlacionam linearmente com a idade, nem com os valores de triglicérides, fibrinogénio, D-dímeros ou PCR. Também não se correlacionam com o Índice de Barthel, um determinante do prognóstico funcional. Da mesma forma, não se verifica a existência de correlação entre os níveis de TSH e antecedentes de hipertensão, fibrilhação auricular, diabetes, cardiopatia isquémica e claudicação intermitente, hábitos tabágicos e alcoólicos, história de evento cerebrovascular prévio, prognóstico ou mortalidade (informação não apresentada). Por outro lado, observa-se uma correlação linear positiva significativa entre os níveis de TSH e os níveis de colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL. Uma correlação inversa mais forte observa-se ainda entre os níveis de TSH e a pontuação na escala de NIHSS.

Os níveis de T4L não se correlacionam linearmente com qualquer uma das variáveis estudadas.

Por outro lado, os níveis de T3L correlacionam-se linearmente de forma positiva com os níveis de triglicérides e, ainda mais intensamente, com o Índice de Barthel. Correlacionam-se também inversamente com a idade, os níveis de fibrinogénio e D-dímeros e a pontuação na escala de NIHSS, observando-se para esta última a correlação mais forte.

4. Discussão

No presente estudo, foram incluídos 366 pacientes internados na U-AVC do CHCB, durante o período compreendido entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2011, com o diagnóstico de AVC, isquêmico ou hemorrágico, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos no capítulo da Metodologia.

O presente trabalho procurou primariamente investigar a prevalência de disfunção tiroideia em pacientes com o diagnóstico de AVC. Observou-se que, considerando o subgrupo com determinação dos níveis de TSH e de T4L durante o internamento, valores estes essenciais para poder estabelecer o estado tiroideu de cada paciente, 18,6% dos pacientes com o diagnóstico de AVC (isquêmico ou hemorrágico) apresentavam disfunção tiroideia durante o seu internamento na U-AVC, com 8,8% apresentando hipertireoidismo e 9,8% hipotireoidismo. Considerando que em apenas um caso o diagnóstico de disfunção tiroideia tinha sido estabelecido anteriormente, sem que, no entanto, tenha havido recurso a terapêutica, o que excluiria o caso deste estudo, estes dados apontam para uma considerável prevalência de disfunção tiroideia previamente desconhecida entre as vítimas de AVC. Estes resultados estão de acordo com o trabalho de Bengtsson *et al.*¹⁸ em que se observou uma elevada prevalência de disfunção tiroideia não diagnosticada entre pacientes com AVC isquêmico.

Outro dos objetivos principais do presente estudo consistia na investigação da relação entre os níveis de TSH determinados durante o internamento na U-AVC e o prognóstico funcional à alta. Apesar de não se ter observado uma diferença estatisticamente significativa, os níveis de TSH determinados durante o internamento mostraram-se superiores no grupo de pacientes independentes à alta. Também estes resultados são consistentes com o trabalho de Gussekloo *et al.*¹⁰, que encontrou uma relação significativa entre níveis elevados de TSH e uma desaceleração do aumento da incapacidade nas AVD instrumentais ao longo dos anos, durante o seguimento de indivíduos idosos. Este estudo foi ainda consensual com o trabalho de Baek *et al.*¹², realizado numa amostra de pacientes com AVC isquêmico, que mostrou melhores resultados funcionais num grupo de pacientes com hipotireoidismo subclínico e, portanto, com elevados níveis de TSH, relativamente a um grupo de pacientes com função tiroideia normal. Tal como Alevizaki *et al.*¹¹, estes autores atribuem estes resultados ao desenvolvimento de uma tolerância ao stresse, anterior à ocorrência do AVC, em pacientes com hipotireoidismo subclínico, com conseqüente enfraquecimento da resposta ao stresse por diminuição da sensibilidade à estimulação adrenérgica¹². A ocorrência prévia de acidentes isquémicos transitórios poderia funcionar como o mecanismo indutor do desenvolvimento desse fenómeno de dessensibilização¹¹. Essa sugestão, contudo, contraria os resultados encontrados no presente estudo no que respeita à maior prevalência de eventos cerebrovasculares prévios no grupo de pacientes dependentes à alta, resultado que sugere

uma associação entre a recorrência de um evento cerebrovascular e um pior prognóstico à alta. Além do efeito de um condicionamento prévio, Baek *et al.*¹² destacam também um possível papel da diminuição da taxa metabólica induzida pelo hipotireoidismo, que poderia atuar como um mecanismo protetor das células cerebrais perante um contexto de isquemia. Por outro lado, uma possível explicação para o melhor prognóstico funcional à alta encontrado entre os pacientes com níveis superiores de TSH no presente estudo consiste na menor gravidade do AVC observada nestes pacientes, uma vez que foi encontrada uma correlação linear inversa entre os níveis de TSH e a pontuação na escala de NIHSS, tendo-se, portanto, verificado menores pontuações nesta escala e, conseqüentemente, AVCs de gravidade menor entre os pacientes com níveis mais elevados de TSH. Novamente, estes resultados estão de acordo com o descrito por Alevizaki *et al.*¹¹, que encontraram AVCs de menor gravidade entre pacientes com níveis mais elevados de TSH.

Quando comparados os pacientes diagnosticados com AVC isquêmico independentes e dependentes nas AVD à alta, apenas os níveis de T3L foram significativamente diferentes, com valores inferiores no grupo de pacientes dependentes. No mesmo sentido, foi encontrada uma correlação linear positiva significativa entre os níveis de T3L e o Índice de Barthel, isto é, um maior índice de independência para níveis elevados de T3L. Estes resultados estão de acordo com o descrito por Gussekloo *et al.*¹⁰, que encontraram uma associação significativa entre baixos níveis de T3L e um pior desempenho funcional, assim como um aumento acelerado da incapacidade nas AVD ao longo dos anos, durante o seguimento de indivíduos idosos. Contudo, da mesma forma que se observou para a TSH, foi encontrada uma correlação linear inversa significativa forte entre os níveis de T3L e a pontuação na escala de NIHSS, observando-se, portanto, AVCs de menor gravidade entre os pacientes com níveis mais elevados de T3L, o que poderia explicar o melhor prognóstico funcional destes doentes à alta. Também a idade foi correlacionada negativamente de forma significativa com os níveis de T3L, podendo a idade inferior dos pacientes com níveis mais elevados de T3L contribuir para o melhor prognóstico funcional destes pacientes.

No subgrupo de pacientes com determinação dos níveis de TSH e T4L, verificou-se que 13,6% dos pacientes do grupo independente apresentaram disfunção tiroideia comparativamente a 23,5% no grupo dependente. No subgrupo do hipertireoidismo verificou-se um igual número de casos entre os dois grupos, mas no subgrupo do hipotireoidismo verificaram-se mais casos no grupo dependente. Apesar destes resultados parecerem opor-se ao efeito dos níveis de TSH no prognóstico anteriormente descrito, o reduzido número de pacientes com hipotireoidismo dificulta a retirada de conclusões. Tendo em conta que todos os pacientes incluídos no estudo foram sujeitos a determinação dos níveis de TSH, mas nem todos apresentavam determinações de T4L, necessária para caracterizar os pacientes segundo a função tiroideia, os resultados relativos aos níveis de TSH serão mais fiáveis e relevantes do que os resultados que respeitam à caracterização dos grupos segundo a função tiroideia.

No que concerne à mortalidade, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de TSH, T4L e T3L entre o grupo de pacientes sobreviventes e o grupo

de pacientes que faleceram durante o internamento na U-AVC. No subgrupo de pacientes com determinação dos níveis de TSH e T4L (n=96), nenhuma morte foi registada nos grupos de pacientes hipotiroideus e hipertiroideus, relativamente a 5 mortes registadas no grupo de pacientes normotiroideus. Apesar destas diferenças, o reduzido número de mortes impede a realização de inferências a partir destes resultados.

Secundariamente, procurou-se comparar o perfil tiroideu de pacientes com os diferentes subtipos de AVC e, ainda, estudar a relação entre os níveis de TSH e outras variáveis.

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na prevalência de disfunção tiroideia entre os tipos de AVC isquémico e hemorrágico, assim como entre os cinco subtipos de AVC isquémico determinados pela classificação *TOAST*. Contudo, os 8 casos de hipertiroidismo encontrados no grupo de pacientes com AVC isquémico dividiram-se equitativamente entre os subtipos cardioembólico e indeterminado, com ausência de casos de hipertiroidismo nos restantes subgrupos. Quando analisados esses casos, observou-se que os pacientes hipertiroideus classificados no subtipo cardioembólico apresentavam antecedentes de FA, mas, por outro lado, os pacientes hipertiroideus classificados no subtipo indeterminado não apresentavam tais antecedentes. Assim, enquanto nalguns pacientes o mecanismo que mais provavelmente terá conduzido à ocorrência do episódio cerebrovascular é a FA, noutros pacientes outros mecanismos terão sido mais relevantes.

De facto, vários estudos anteriores estabeleceram uma associação plena entre o hipertiroidismo e a ocorrência de FA, apontando a elevação da pressão na aurícula esquerda, a isquémia em consequência da frequência cardíaca acelerada e o aumento da atividade ectópica induzido pelas hormonas tiroideias como os fenómenos que estarão na base dessa ocorrência ^{4, 19}.

Com efeito, as hormonas tiroideias induzem um aumento da frequência cardíaca em repouso, além de exacerbarem o normal incremento da mesma face a situações de exercício físico, sendo estes efeitos exercidos não só através de um aumento do tónus simpático adrenérgico, como também por um efeito direto das hormonas tiroideias na frequência de disparo do nóculo sinusal ⁴. O hipertiroidismo foi ainda associado a um aumento da atividade ectópica supraventricular, possivelmente pela ativação de focos arritmogénicos pelas hormonas tiroideias ¹⁹. Observa-se ainda um aumento da massa ventricular esquerda, com consequente lentificação do relaxamento ventricular e prejuízo do seu enchimento e, em última análise, aumento secundário da pressão auricular esquerda ^{4, 19}.

Além de fornecerem uma explicação dos mecanismos fisiopatológicos que estão na génese da FA induzida pelo hipertiroidismo, os estudos sobre os efeitos cardiovasculares das hormonas tiroideias relatam ainda que os pacientes hipertiroideus apresentam uma pressão de pulso aumentada, por aumento da pressão sistólica e diminuição da pressão diastólica, com marcado aumento do débito cardíaco ⁴.

Além destes efeitos cardiovasculares, as hormonas tiroideias desempenham também um papel no equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, sendo que o hipertiroidismo já foi

associado a um estado hipercoagulável e hipofibrinolítico e, portanto, a um risco aumentado de trombose²⁰. O trabalho de Homoncik *et al.*⁷ mostrou que a elevação do Fator de von Willebrand induzida pelo hipertiroidismo está relacionada com a potenciação da função das plaquetas e formação de tampão plaquetário.

Adicionalmente, o trabalho de Völzke *et al.*⁵ revelou uma associação linear entre a função tiroideia e a espessura intima-média carotídea, com maior espessura detetada em pacientes com baixos níveis de TSH e indivíduos com hipertiroidismo, podendo esta situação traduzir uma resposta adaptativa da parede vascular ao stresse hemodinâmico induzido pelo hipertiroidismo. Tendo sido já demonstrada a ativação do sistema renina-angiotensina no contexto do hipertiroidismo, a angiotensina II poderá também contribuir para este fenómeno, ao estimular o crescimento das células do músculo liso vascular, com consequente hipertrofia vascular e aumento da rigidez dos vasos^{4,5}.

Estes dados apontam para um possível papel de outros fatores além da FA, nomeadamente a hipertensão (o principal fator de risco modificável para o AVC isquémico), o estado de hipercoagulabilidade e o aumento da rigidez e da espessura intima-média carotídea, na etiologia do AVC isquémico em pacientes com hipertiroidismo. Tais fatores poderão estar na base dos casos de AVC em pacientes hipertiroideus sem antecedentes de FA observados no presente estudo.

Por outro lado, os casos de hipotiroidismo dividiram-se entre os subtipos cardioembólico, aterosclerótico, lacunar e indeterminado, destacando-se que todos os casos de etiologia cardioembólica apresentavam antecedentes de FA.

O risco cerebrovascular associado ao hipotiroidismo tem sido imputado principalmente aos fatores de risco tradicionais, nomeadamente aos seus efeitos sobre o perfil lipídico e sobre a tensão arterial, e tais efeitos poderiam ter contribuído para a génese dos episódios de AVC não-cardioembólico entre os pacientes com hipotiroidismo observados no presente estudo.

Com efeito, o hipotiroidismo tem um grande impacto no metabolismo dos lípidos, encontrando-se principalmente níveis elevados de colesterol total e colesterol LDL nesses pacientes, tendo-se também destacado um aumento da oxidação do colesterol plasmático induzido pelo hipotiroidismo⁹. O presente estudo corrobora o conhecimento atual nesta área, na medida em que se encontrou uma correlação linear positiva significativa entre os níveis de TSH e os níveis de colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL.

Adicionalmente, pacientes com hipotiroidismo apresentam hipertensão sistémica, uma consequência do aumento da resistência vascular periférica e da rigidez arterial, podendo o último resultar do mixedema hipotiroideu⁴.

Além destes efeitos, o hipotiroidismo parece ter ainda um efeito sinérgico com o aumento do risco cardiovascular induzido pelo tabagismo, tendo sido sugerido que este último enfraquece a ação das hormonas tiroideias, já em si reduzidas pelo hipotiroidismo⁹. Encontra-se ainda descrita uma associação entre o hipotiroidismo e disfunção endotelial, sendo, contudo, difícil discernir se originada pelo hipotiroidismo em si ou se pela dislipidemia

associada à diminuição dos níveis das hormonas tiroideias neste contexto ⁹. Adicionalmente, foram descritas ligeiras elevações dos níveis de homocisteína, sendo a hiperhomocisteinemia, pelos seus efeitos aterogénicos e protrombóticos, um fator de risco estabelecido para a ocorrência de AVC isquémico ^{9, 21}. Os elevados níveis de PCR descritos em pacientes com hipotiroidismo poderiam igualmente contribuir para a aterogénese ⁹.

Quanto à incidência de AVC cardioembólico entre os pacientes com hipotiroidismo, as evidências são mais escassas. Estudos em animais relataram uma associação entre ambos os tipos de disfunção tiroideia, hipotiroidismo e hipertiroidismo, e a ocorrência de FA, embora através de diferentes mecanismos, tendo sido sugerido que a fibrose auricular desempenha um importante papel nos animais hipotiroideos ²². Por outro lado, apesar do hipotiroidismo se encontrar associado a vários fatores de risco cardiovasculares para a FA, além de induzir alterações cardíacas que aumentam o risco de FA, nomeadamente aumento da massa ventricular esquerda e rigidez do miocárdio, uma coorte de 10 anos não conseguiu demonstrar uma associação entre hipotiroidismo e FA ²³. Assim, não se encontram evidências que liguem a ocorrência destes casos de AVC cardioembólico ao hipotiroidismo em si mesmo.

Pela análise dos resultados obtidos, foi também possível observar que os níveis de T4L diferiram significativamente entre os subtipos, com níveis significativamente inferiores nos subtipos aterosclerótico e lacunar relativamente ao subtipo indeterminado, além de níveis no subtipo aterosclerótico também inferiores aos do subtipo inabitual, mas não se evidenciaram diferenças nos níveis de TSH ou T3L. Apesar de não se encontrar na literatura qualquer resultado no que diz respeito aos níveis de T4L segundo o subtipo de AVC isquémico, pela análise dos resultados obtidos neste trabalho é possível verificar que, apesar da amostra ser reduzida e não se poderem tirar conclusões com elevado grau de certeza, estes resultados fortemente sugerem a influência dos níveis de T4L na ocorrência de determinados subtipos de AVC isquémico. Sabendo-se que os subtipos aterosclerótico e lacunar partilham fatores de risco, nomeadamente a dislipidemia, poderia sugerir-se uma possível relação entre baixos níveis de T4L e uma maior incidência de tais fatores de risco. Ainda que no presente estudo não tenha sido encontrada uma correlação significativa entre os níveis de T4L e os níveis dos lípidos séricos, observou-se uma correlação inversa entre os níveis de T4L e os níveis de colesterol total e de triglicéridos, o que vai de encontro à hipótese sugerida.

Além de exploradas as hipóteses relacionadas a uma possível associação entre a função tiroideia e o AVC, procedeu-se a uma análise sumária da epidemiologia, características clínicas e bioquímicas e estilos de vida da população incluída no presente estudo.

Mediante a análise dos resultados obtidos, torna-se evidente um predomínio da incidência de AVC no grupo etário dos 80 aos 84 anos, em ambos os sexos, o que corrobora os dados provenientes de outros estudos ²¹, onde a idade é identificada como o fator de risco mais importante para a incidência de AVC, com aumento do risco para mais do dobro a cada década de vida, a partir dos 55 anos, para ambos os sexos. Os mesmos estudos apontam o género masculino como um fator de risco não modificável da ocorrência de AVC e, de facto, também neste trabalho se verificou um predomínio da população masculina (57,4%) entre os

pacientes internados na U-AVC. Observando a pirâmide etária construída com base na amostra populacional incluída no presente estudo (figura 1), ressalta ainda um predomínio do gênero feminino a partir dos 80 anos, corroborando os dados obtidos nesses mesmos trabalhos, onde a maior longevidade das mulheres é apontada como uma possível explicação deste fenômeno.

No que diz respeito à distribuição segundo o tipo de AVC e subtipo etiológico do AVC isquêmico, quer o acentuado predomínio do tipo isquêmico relativamente ao hemorrágico, quer o predomínio do subtipo indeterminado, seguido pelo cardioembólico, lacunar, aterosclerótico e, apenas numa pequena percentagem de casos, inabitual, estão de acordo com o descrito em diversos estudos anteriores^{24, 25}.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na variável idade quando comparados os casos em estudo segundo o prognóstico (independente vs dependente) e mortalidade (sobreviventes vs mortos), com uma mediana de idades significativamente superior no grupo de pacientes dependentes nas AVD à alta e no grupo de pacientes que não sobreviveram ao episódio de AVC. Não se verificaram diferenças significativas segundo o tipo de AVC (isquêmico vs hemorrágico), tal como o observado por Andersen *et al.*²⁴. Já em relação à distribuição dos casos de AVC isquêmico segundo o subtipo etiológico de acordo com a classificação *TOAST*, observaram-se diferenças estatisticamente significativas na variável idade, nomeadamente com uma mediana de idades significativamente inferior no subtipo inabitual, o que corrobora os dados publicados por Kolominsky-Rabas *et al.*²⁵.

Analisando os dados relativos ao perfil lipídico dos pacientes segundo o tipo de AVC, apenas se observou uma diferença estatisticamente significativa no nível de triglicérides, destacando-se o grupo de pacientes com AVC isquêmico com valores significativamente superiores. Observou-se ainda que no grupo de pacientes com AVC isquêmico, os valores de colesterol total e colesterol LDL foram superiores e os valores de colesterol HDL inferiores, comparativamente ao observado no grupo de pacientes com AVC hemorrágico, embora estas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas.

A comparação entre os vários subtipos etiológicos de AVC isquêmico segundo a classificação *TOAST* permitiu verificar a ocorrência de diferenças estatisticamente significativas nas variáveis triglicérides, colesterol LDL e colesterol HDL, com os pacientes do subtipo cardioembólico apresentando valores significativamente maiores de colesterol HDL e menores de colesterol LDL e triglicérides, quando comparados com os subtipos lacunar e aterosclerótico. Apesar da ausência de diferenças significativas, os pacientes do subtipo cardioembólico apresentaram também níveis de colesterol total inferiores aos dos restantes subtipos. Estes resultados estão de acordo com estudos que apontam a dislipidemia como um fator de risco para os AVCs dos subtipos aterosclerótico e lacunar, mas não para o subtipo cardioembólico²⁶.

Verificaram-se também diferenças estatisticamente significativas nas variáveis colesterol total e triglicérides, quando comparados os casos em estudo segundo o prognóstico e a mortalidade. O grupo de pacientes independentes nas AVD à alta e o grupo de

pacientes sobreviventes ao episódio de AVC apresentaram valores significativamente superiores nestes dois parâmetros do perfil lipídico, comparativamente ao grupo de pacientes dependentes e ao grupo de pacientes que morreram durante o internamento na U-AVC, respetivamente. O mesmo se observou no que respeita aos níveis de colesterol LDL quando a população foi estudada quanto à mortalidade, com níveis significativamente superiores no grupo de pacientes sobreviventes. Estes resultados aparentemente contraditórios, tendo em conta a consideração já referida da dislipidemia como um fator de risco para determinados subtipos de AVC, foram, no entanto, descritos por alguns estudos anteriores^{27, 28}. Dyker *et al.*²⁸ apontaram como possível explicação para estes resultados o facto de os baixos níveis de colesterol poderem estar relacionados com a presença de doenças graves subjacentes e um pior estado nutricional, sendo expectável nesse contexto um prognóstico mais desfavorável após um episódio agudo de AVC.

Analisando os dados obtidos relativamente às variáveis fibrinogénio, D-dímeros e PCR, não se observaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os pacientes segundo o tipo de AVC, os subtipos etiológicos do AVC isquémico e a mortalidade. Por outro lado, quando estudada a população segundo o prognóstico à alta, o grupo de pacientes independentes apresentou níveis significativamente inferiores de fibrinogénio e D-dímeros, não se observando diferenças estatisticamente significativas na variável PCR. Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores que relataram uma associação entre níveis elevados de fibrinogénio em pacientes com AVC isquémico e um pior prognóstico funcional²⁹ e que mostraram que os níveis de D-dímeros predizem de forma independente a evolução do AVC, sendo o prognóstico funcional pior nos pacientes com AVC em evolução³⁰. Foi encontrada uma correlação linear inversa significativa entre os níveis de T3L e os valores séricos de fibrinogénio e D-dímeros. Considerando que também os níveis de T3L foram associados a um melhor prognóstico funcional no presente estudo, sugere-se uma possível relação entre níveis elevados de T3L, valores séricos reduzidos de fibrinogénio e D-dímeros e melhor prognóstico funcional em pacientes com AVC isquémico.

No que concerne aos antecedentes pessoais e estilos de vida, os grupos de pacientes com AVC isquémico e hemorrágico não diferiram significativamente, exceto quanto à presença de FA, observada num número significativamente superior de pacientes com AVC isquémico, resultado não surpreendente atendendo ao facto da FA ser um fator de risco estabelecido para a ocorrência de AVC isquémico, mas não hemorrágico²¹. Paralelamente, os pacientes com os vários subtipos de AVC isquémico também diferiram quanto aos antecedentes de FA, apenas presentes nos subtipos cardioembólico e indeterminado. Considerando que os pacientes com antecedentes de FA podem apenas ser classificados segundo o *TOAST* nos subtipos cardioembólico ou indeterminado, uma vez que ou a FA é o único fator de risco identificado na etiologia do AVC, sendo o AVC automaticamente classificado como de origem cardioembólica, ou se encontram outras potenciais fontes de AVC e, sendo impossível determinar qual foi o determinante no caso específico, este é classificado como indeterminado, torna-se lógica a diferença encontrada entre os diversos subtipos. Por

outro lado, os subtipos também divergiram quanto aos antecedentes de cardiopatia isquêmica, com um número significativamente maior de pacientes com AVC dos subtipos cardioembólico e indeterminado apresentando esses antecedentes, comparativamente aos subtipos aterosclerótico e lacunar. Estes antecedentes incluem a ocorrência de EAM nos 6 meses precedentes, uma fonte de cardioembolismo descrita na classificação *TOAST*. Assim, pelas mesmas razões já descritas, pacientes com antecedentes de EAM recente são classificados como tendo AVC dos subtipos cardioembólico ou indeterminado, o que poderá explicar estes resultados. A inclusão dos antecedentes de angina ou de EAM mais remoto no mesmo parâmetro poderá justificar a positividade nalguns casos de outros subtipos de AVC isquêmico.

Os subtipos diferiram ainda no que respeita aos antecedentes de evento cerebrovascular prévio, com um número de casos de AVC recorrente significativamente inferior no subtipo lacunar, relativamente aos subtipos cardioembólico e indeterminado. Apesar de não estatisticamente significativo, o número de casos recorrentes no subtipo aterosclerótico também foi inferior. Estes resultados foram semelhantes aos relatados por Kolominsky-Rabas *et al.*²⁵ no seu estudo epidemiológico do AVC isquêmico segundo a classificação *TOAST*.

Os antecedentes de FA também se mostraram significativamente diferentes entre os grupos de pacientes dependentes e independentes à alta, com maior número de casos com FA entre os pacientes do grupo de maior dependência, à semelhança do descrito por Saposnik *et al.*³¹. Apesar destes autores terem adicionalmente associado a ocorrência de FA com maiores taxas de mortalidade, tal não se verificou neste estudo, provavelmente devido ao reduzido número de mortes observado.

Quando comparados os grupos segundo o seu prognóstico à alta, estes foram significativamente diferentes quanto à presença de antecedentes de um evento cerebrovascular prévio, com o grupo de maior dependência exibindo maior número de pacientes com estes antecedentes, resultado corroborado por estudos anteriores que associaram o AVC recorrente a maiores níveis de incapacidade²⁶. Apesar desses mesmos estudos terem ainda associado o AVC recorrente a maiores taxas de mortalidade, no presente trabalho não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes segundo a mortalidade no que concerne a este parâmetro. O pequeno número de casos mortais em que foram investigados os antecedentes de episódios cerebrovasculares prévios (n=10) pode explicar estes resultados, à imagem do sucedido com os antecedentes de FA.

Os antecedentes de consumo de álcool foram mais frequentes no grupo de pacientes independentes à alta relativamente ao grupo de maior dependência. Tendo em conta que neste parâmetro não foi discriminado o grau de consumo (leve/ moderado/ acentuado), este hipotético efeito protetor do álcool poderia ser justificado pelo consumo moderado por parte destes pacientes, já anteriormente associado a melhores resultados em estudos anteriores²⁶. Da mesma forma, os antecedentes de tabagismo foram mais frequentes no grupo de pacientes

independentes à alta, apesar do tabagismo ser um fator de risco plenamente estabelecido para a ocorrência de AVC ²¹. Estes resultados poderão ter sido influenciados pelo reduzido tamanho da amostra considerada.

Neste estudo observou-se ainda uma elevada prevalência de HTA, quer no grupo de AVC isquémico (86,4%), quer no de AVC hemorrágico (90,6%), em concordância com estudos anteriores que identificam a HTA como o fator de risco modificável mais importante para ambos os tipos de AVC ²¹.

No que diz respeito à variável pontuação na escala de NIHSS, quando comparados os casos em estudo segundo o prognóstico e a mortalidade, foi observada uma associação estatisticamente significativa entre maiores pontuações (e, portanto, maior índice de gravidade inicial do AVC) e maiores índices de dependência e maior mortalidade, tal como evidenciado por vários estudos anteriores ^{32, 33}. Destaca-se, no entanto, que apenas 101 dos pacientes incluídos no estudo apresentavam registo da pontuação na escala de NIHSS nos seus relatórios de alta, o que corresponde a 27,6% do total.

Quanto à análise do prognóstico da população incluída neste estudo, observou-se que aproximadamente metade dos pacientes foram classificados como dependentes ou morreram durante o internamento, resultado este que está de acordo com os dados apresentados pela OMS ¹.

A pontuação no Índice de Barthel e, conseqüentemente, a independência após AVC, mostraram-se significativamente superiores entre os pacientes com AVC isquémico relativamente ao AVC hemorrágico. Dentre os pacientes com AVC isquémico, apenas os subtipos cardioembólico e lacunar diferiram significativamente entre si, com índices expressivamente inferiores nos pacientes do subtipo cardioembólico e, portanto, um pior prognóstico funcional, sendo, no entanto, esses valores inferiores a todos os outros subtipos, embora sem diferença estatisticamente significativa. Este resultado poderá estar associado ao facto deste subtipo incluir a grande maioria dos casos de FA. Estando esta associada a maiores índices de dependência, como anteriormente já referido, torna-se, portanto, lógica a associação do subtipo cardioembólico a piores resultados funcionais.

Após a aplicação do método estatístico de Regressão Logística Binária - Método *Forward Conditional*, para analisar se as características da população em estudo estavam associadas de forma independente com o seu prognóstico à alta, observou-se que apenas a FA e a idade se associam de forma independente ao prognóstico após AVC. Assim, pacientes com antecedentes de FA apresentam uma probabilidade 2,77 vezes superior de se tornarem dependentes após a ocorrência de um AVC, relativamente aos pacientes que não apresentam tais antecedentes. Por outro lado, por cada aumento adicional de um ano na idade, a probabilidade de se tornar dependente é aumentada em 5,1%.

O mesmo método estatístico foi utilizado para analisar se algumas das variáveis em estudo influenciam de forma independente a mortalidade destes pacientes. Contudo, nenhuma das variáveis incluídas no estudo mostrou influenciar de forma independente o desfecho das vítimas de AVC.

O presente estudo foi limitado por um conjunto de fatores que não permitiram estabelecer algumas conclusões com certeza estatística, conclusões estas que poderiam, além de corroborar a evidência científica disponível na atualidade, acrescentar algum grau de conhecimento na área da disfunção tiroideia no contexto de um evento cerebrovascular agudo.

Uma das limitações prendeu-se com o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, um tipo de desenho de estudo que tende à perda de alguma informação e até à ocorrência de problemas na interpretação da informação disponível. Assim, alguns parâmetros incluídos no estudo não foram requisitados aquando do internamento do paciente na U-AVC, principalmente fibrinogénio e D-dímeros, além do facto dos antecedentes pessoais e hábitos tabágicos e alcoólicos não terem sido sistematicamente registados nos processos clínicos. Ainda mais relevante, a escala de NIHSS não foi registada para todos os pacientes, bem como as Escala de Rankin e o Índice de Barthel, sendo as duas últimas essenciais para a determinação da variável “prognóstico” neste estudo.

Relativamente ao foco principal do presente trabalho, tratando-se de um estudo retrospectivo, não foi possível avaliar todos os parâmetros da função tiroideia em todos os pacientes. Em condições ideais, pelo menos a determinação dos níveis de TSH e T4L deveria ter sido realizada em todos os pacientes, para que todos eles pudessem ser caracterizados segundo a função tiroideia. A determinação dos valores de T3L em todos os pacientes poderia ter permitido encontrar uma associação ainda mais forte com o prognóstico. Além disso, a ausência dessa determinação em todos os pacientes poderá ter deixado escapar o diagnóstico de síndrome da doença eutiroideia em alguns casos, síndrome que pode ser encontrada em pacientes com doença grave ¹².

Outra limitação deste estudo é o facto de não terem sido identificados os pacientes sob tratamento com amiodarona e lítio, nem pacientes com doenças como insuficiência renal crónica, infeções agudas ou doenças malignas, que podem afetar a função tiroideia.

Outro fator limitante prende-se com o curto período do estudo (2 anos civis) e o consequente reduzido tamanho da amostra em estudo. Um estudo a 5 anos permitiria obter uma amostra maior e possivelmente possibilitar que algumas tendências verificadas neste trabalho se tornassem estatisticamente significativas. Seria até preferível um estudo prospetivo em que se pré-estabelecesse a condição de determinação do perfil tiroideu em todos os pacientes.

Por fim, deve apontar-se como limitação o facto dos doentes não terem sido seguidos através do doseamento dos níveis de TSH, além da aplicação da Escala de Rankin e do Índice de Barthel algum tempo após o AVC, já que o evento em si poderá ter influenciado os níveis desta hormona, tendo alguns estudos apontado um aumento dos níveis de TSH no período de recuperação após uma situação de stresse ¹¹, enquanto outros referem uma diminuição desses níveis e uma baixa responsividade de TSH à estimulação com hormona libertadora de tirotropina (TRH) após a ocorrência de AVC ^{34, 35}.

5. Conclusões e Perspetivas Futuras

Os resultados do presente estudo apontam para uma notável prevalência de disfunção tiroideia previamente desconhecida entre os pacientes internados com o diagnóstico de AVC. Sendo vários os mecanismos associados à disfunção tiroideia sugeridos como potencialmente coadjuvantes na etiologia do AVC, reforça-se a importância do rastreio da disfunção tiroideia na população geral, além do controlo da mesma após a ocorrência do episódio de AVC, de forma integrada com o controlo de outros fatores de risco cerebrovasculares, como dislipidemia, HTA e diabetes.

Os níveis de TSH determinados durante o internamento mostraram-se superiores no grupo de pacientes independentes à alta, quando comparados com os pacientes dependentes/mortos, apesar de não se ter observado uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Estes resultados sugerem um possível efeito protetor dos níveis de TSH no que respeita ao prognóstico funcional dos pacientes com AVC, o que poderia ser explicado por uma adaptação condicionada da resposta ao stresse ou por uma diminuição da taxa metabólica celular, observadas em pacientes com hipotireoidismo. Contudo, estas conclusões não puderam ser estabelecidas com certeza estatística no presente trabalho. Destaca-se a importância da realização de estudos mais alargados com determinações seriadas dos níveis de TSH nos pacientes com o diagnóstico de AVC para esclarecimento de uma possível relação com o prognóstico funcional destes pacientes.

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de T4L entre os subtipos de AVC isquémico. Não podendo esta diferença ser claramente explicada no presente trabalho, estudos mais aprofundados são necessários envolvendo os níveis de T4L e parâmetros inflamatórios, além de outros fatores de risco cardiovascular.

Foi ainda encontrada uma correlação linear positiva significativa entre os níveis de T3L e o Índice de Barthel, o que sugere um possível papel de T3L como um marcador de prognóstico funcional positivo entre as vítimas de AVC. Mais estudos são necessários para esclarecer esta hipótese, considerando o pequeno tamanho da amostra e a possível influência da idade e da gravidade do AVC à admissão no presente trabalho.

Sugere-se, portanto, a realização de um estudo com características semelhantes ao presente, com controlo das limitações apontadas, nomeadamente exclusão de pacientes com patologias ou sob terapêuticas passíveis de alterar a função tiroideia, além da determinação do perfil tiroideu em todos os pacientes internados com o diagnóstico de AVC, incluindo o doseamento de T3L, preferencialmente com medições seriadas, não só na fase aguda do episódio cerebrovascular, como também no seguimento a longo prazo dos pacientes cuja função tiroideia se mostre alterada. A execução de um estudo de tais dimensões poderia permitir estabelecer com certeza estatística uma relação entre disfunção tiroideia e AVC e,

possivelmente, sugerir a inclusão da função tiroideia no conjunto de fatores de risco cerebrovasculares habitualmente investigados na população geral.

6. Bibliografia

1. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. 2006.
2. Direção-Geral da Saúde. Elementos Estatísticos - Informação Geral: Saúde 2008
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
4. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31-50.
5. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, Kessler C, John U, Meng W. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2145-9.
6. Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukinç K, Hacıhasanoglu A, Değır O, Telatar M. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(4):345-50.
7. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3006-12.
8. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358(9285):861-5.
9. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid Diseases and Cerebrovascular Diseases. *Stroke*. 2005;36(10):2302-10.
10. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292(21):2591-9.
11. Alevizaki M, Synetou M, Xynos K, Alevizaki CC, Vemmos KN. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(3):369-72.
12. Baek JH, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Jin DK, Kim BM, Rhee EJ, Lee YT, Park KY. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocr J*. 2010;57(1):23-9.
13. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
14. Brott T, Adams HPJ, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70.

15. Direção-Geral da Saúde. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. Norma nº 039/2011 de 30/09/2011 atualizada a 26/12/2012.
16. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.
17. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979;60(1):14-7.
18. Bengtsson D, Brudin L, Wanby P, Carlsson M. Previously unknown thyroid dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(2):98-102.
19. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res*. 2009;2(1):5.
20. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VE. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2415-20.
21. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk Factors. *Stroke*. 1997;28:1507-17.
22. Zhang Y, Dedkov EI, Teplitsky D, Weltman NY, Pol CJ, Rajagopalan V, Lee B, Gerdes AM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(5):952-9.
23. Kim EJ, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, Magnani JW. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J*. 2014;167(1):123-6.
24. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammergaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009;40(6):2068-72.
25. 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;32(12):2735-40.
26. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, Kissela BM, Kittner SJ, Lichtman JH, Lisabeth LD, Schwamm LH, Smith EE, Towfighi A, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(1):315-53.

27. Olsen TS, Christensen RH, Kammersgaard LP, Andersen KK. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2007;38(10):2646-51.
28. Dyker AG, Weir CJ, Lees KR. Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *BMJ*. 1997;314(7094):1584-8.
29. del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, Pancioli AM, Demchuk AM, Trammel J, Demaerschalk BM, Kaste M, Albers GW, Ringelstein EB. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(5):1687-91.
30. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke*. 2004;35(6):1421-5.
31. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN) and the Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke*. 2013;44(1):99-104.
32. Adams Jr HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-31.
33. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(1):42-50.
34. Schwarz S, Schwab S, Klinga K, Maser-Gluth C, Bettendorf M. Neuroendocrine changes in patients with acute space occupying ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):725-7.
35. Taşdemir N, Haspolat K, Taşdemir M. Hypothalamus-anterior pituitary axis dysfunction in stroke: TSH responses to administration of IV TRH. *Biotechnol & Biotechnol Eq*. 2006;20:115-9.