

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



Estudo Prospectivo sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de Acidentes Vasculares Cerebrais.

Daniela Patrícia Leitão Silva

---

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Junho 2010





Estudo Prospectivo sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de Acidentes Vasculares Cerebrais.

Por

Daniela Patrícia Leitão Silva

Orientada por

Doutor Francisco Alvarez

---

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Junho 2010

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica do Doutor Francisco Alvarez, assistente convidado da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

“O estudo em geral, a busca da verdade e da beleza são domínios em que nos  
é consentido ficar crianças toda a vida.”

Albert Einstein

*Aos meus pais*

*Ao meu irmão*

*Ao Jorge*

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, o Doutor Francisco Alvarez, pela prestável disponibilidade com que me acompanhou neste projecto, sempre atento às minhas dúvidas, sem o qual não teria chegado até aqui. Estou-lhe grata pela sua colaboração.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior pela auto aprendizagem a que nos submeteu, desenvolvendo em nós o espírito da investigação.

Ao Secretário da Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais, pela ajuda na recolha de informação que não me estava acessível e que prontamente me disponibilizou.

Ao “Grupo” pelo conforto da mão amiga nas horas difíceis de desalento perante a longa caminhada deste mestrado.

À família... pela paciência.

Ao Jorge pela ajuda, pela presença nas horas de cansaço, e pela coragem em enfrentar o mau humor que me dominava nos dias mais difíceis. Obrigada.

# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	iv
Índice Geral.....	v
Índice de Tabelas.....	vii
Lista de Abreviaturas .....	x
Resumo.....	xi
<i>Abstract</i> .....	xiii
Capítulo I. Introdução.....	1
Capítulo II. Métodos.....	4
2.1.Critérios de Inclusão.....	4
2.2.Critérios de Exclusão.....	5
2.3.Variáveis.....	5
2.4.Análise Estatística .....	9
Capítulo III. Resultados.....	11
Capítulo IV. Discussão dos Resultados .....	19
Capítulo V. Conclusão .....	33
Bibliografia .....	34

Anexos ..... 39

- Questionário

## Índice de Tabelas

**Tabela 1.** Valores de hemograma e bioquímica referentes ao número total de doentes. Os valores são os correspondentes à média e desvio padrão, excepto para os parâmetros PCR e Basófilos, cujos valores são os da mediana e intervalo interquartilico. .... 12

**Tabela 2.** Valores de hemograma e bioquímica entre os doentes com e sem infecção prévia. Os valores são os correspondentes à média e desvio padrão, excepto para os parâmetros PCR e Basófilos, cujos valores são os da mediana e intervalo interquartilico. Para detectar o valor de p foi aplicado o T-Student. Foi aplicado o Teste Mann-Whitney\*. .... 13

**Tabela 3.** Descrição do número de doentes com os 2 tipos de AVC, que tiveram ou não infecção, de acordo com os géneros..... 14

**Tabela 4.** Percentagem de infecção de acordo com o tipo de AVC, tendo em conta uma amostra de 36 doentes (dos 79 doentes incluídos no estudo, foram excluídos 43 doentes cuja história de infecção era desconhecida). O valor de P foi obtido a partir do Teste de Fisher..... 14

**Tabela 5.** Percentagem de doentes com infecção prévia, de acordo com o subtipo de AVC que tiveram, numa amostra de 36 doentes. .... 15

**Tabela 6.** Valores percentuais relativos à Fibrilhação auricular perante a existência e ausência de infecção, tendo em conta a amostra de 36 doentes. Para obter o valor de p foi aplicado o Teste de Fisher..... 15

**Tabela 7.** Percentagem de infecção em doentes com e sem doença cardíaca numa amostra de 36 doentes. P foi obtido a partir do chi quadrado. .... 16

**Tabela 8.** Percentagem de infecção em doentes com e sem consumo de tabaco, numa amostra de 36 doentes. Foi aplicado o teste Fisher para obter o valor de p. .... 16

**Tabela 9.** Percentagem de infecção em doentes com e sem hipertensão arterial, numa amostra de 36 doentes. Foi aplicado o teste Fisher para obter o valor de p. .... 17

**Tabela 10.** Percentagem de doentes com infecção em doentes com e sem dislipidémia, em relação a uma amostra de 36 doentes. Foi aplicado o chi quadrado para obter o valor de p..... 17

**Tabela 11.** Percentagem de doentes com infecção em doentes com e sem diabetes, em relação a uma amostra de 36 doentes em que se conhece a história de infecção prévia. Foi aplicado o chi quadrado para obter o valor de p.

..... 18

**Tabela 12.** Percentagem de doentes com infecção prévia que tiveram ou não complicações durante o internamento, numa amostra de 36 doentes. Foi aplicado o Teste de Fisher para obter o valor de p..... 18

## **Lista de Abreviaturas**

**(Por ordem alfabética)**

AIT- Acidente Isquémico Transitório

AVC- Acidente Vascular Cerebral

CHCB- Centro Hospitalar Cova da Beira

CVA- Cerebrovascular Accidents

EUA- Estados Unidos da América

FA- Fibrilhação Auricular

HTA- Hipertensão Arterial

TIA- Transitory Ischemic Accident

PCR- Proteína C-Reactiva

SAMS- Sistema de Apoio ao Médico

SPSS- Statistical Package for the Social Sciences

TOAST- The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

UAVC's- Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais

## Resumo

### **Estudo Prospectivo sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC**

**Introdução:** O papel da infecção aguda como factor de risco para Acidente Vascular Cerebral tem sido objecto de discussão há já muitos anos, e vários são os estudos que demonstram que a infecção na semana prévia, pode precipitar enfartes isquémicos, em todos os grupos etários, com uma prevalência que varia de 10-35%. Os estudos já realizados atribuem às infecções respiratórias, particularmente bacterianas, uma função de gatilho mais preponderante.

**Objectivos:** Este estudo teve como objectivo investigar uma possível associação entre um AVC e infecções recentes, até uma semana antes do evento vascular. A par disso, procurou também encontrar alguma relação com algum grupo etário, com o tipo e subtipo de AVC, com a presença ou não de factores de risco cardiovasculares, e com o desenvolvimento de complicações durante o internamento, nesses doentes com infecção prévia. Também se tentou averiguar se existiria algum tipo de infecção mais predominantemente associado.

**Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo durante os meses de Novembro, Dezembro de 2009 e Janeiro de 2010, na Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais do Centro Hospitalar Cova da Beira, onde se incluíram todos os doentes com AVC/AIT, aos quais foi realizado um pequeno questionário para averiguar a história de infecção prévia. Na impossibilidade de estes comunicarem foi um familiar quem respondeu ao questionário. Foram

também analisados os processos clínicos dos doentes através do programa SAMS.

A análise dos resultados foi feita no programa SPSS, versão 15.

**Resultados:** Dos 79 doentes que preenchem os critérios de inclusão, 69 eram AVC's isquémicos e 10 eram do tipo Hemorrágico. A história de infecção foi recolhida de 36 doentes, dos quais 14 assumem ter tido infecção, 8 de causa bacteriana e 6 de causa viral, 10 com origem no tracto respiratório e 4 no tracto urinário. São 22 os doentes que negam a presença de infecção previamente. A média de idades nos doentes com infecção é de 77, 21 anos. Não foram encontradas associações significativas entre a infecção e os parâmetros analíticos de infecção, nem com os tipos e subtipos de AVC, nem com os factores de risco cardiovasculares, nem com a presença de complicações no internamento, com p sempre superior a 0,05.

**Conclusão:** Infecções agudas não parecem ter associação significativa com o desencadear de um AVC e mais estudos serão necessários, com novas abordagens, para verificar o papel de gatilho da infecção, que outros estudos já demonstraram, e quiçá encontrar aqui novas abordagens para prevenção de um AVC.

**Palavras-Chave:** AVC isquémico; AVC hemorrágico; Infecção; Factores de risco cardiovasculares.

## **Abstract**

### **Prospective Study Regarding the Incidence of Systemic Infection**

#### **Preceding a Stroke. Types of Infection and Types of Stroke.**

**Introduction:** Acute infection's role as a risk factor for Cerebrovascular Accidents (CVA) has been object of discussion for many years and there are several studies that demonstrate that infection in the previous week can precipitate ischemic strokes in all ages, with a prevalence that varies between 10% and 35%. Studies attribute the function of a more preponderant trigger to respiratory infections, particularly to the bacterial ones.

**Goals:** The purpose of this study was to investigate a possible association between stroke and recent infections, up to one week before the vascular event. Moreover, it also looked to find some relation with age, with the type and subtype of stroke, with the presence or absence of cardiovascular risk factors and with the development of complications during hospital admission, in those patients with previous infection. Also, it aimed to discover a predominantly associated infection.

**Methods:** A prospective study during the months of November and December of 2009 and January of 2010 was carried through in the Stroke Unit of Hospital Center Cova da Beira, where all the patients with CVA/TIA had been included, and a small questionnaire to these patients applied, to inquire about the history of previous infection. If communication with the patient was not possible, the family was sought to answer the questionnaire. The clinical processes of the patients where also analyzed through SAMS program.

The analysis of the results was made using the SPSS program, version number 15.

**Results:** Of the 79 patients who filled the inclusion criteria, 69 had an ischemic stroke and 10 a hemorrhagic type. The infection history was collected from 36 patients, 14 of which assumed to have had infection, 8 of bacterial cause and 6 of viral cause, 10 originating in the respiratory tract and 4 in the urinary tract. There were 22 patients that denied a previous infection. The mean age of the patients with infection was 77,21 (+/- 7,266) years. Significant associations between the infection and the analytical parameters of infection were not found, neither with the types and subtypes of stroke, nor with the cardiovascular risk factors, nor with the presence of complications in the hospital admission, with a p value always >0,05.

**Conclusion:** Acute infections do not seem to have a significant association with the development of a stroke and more studies will be necessary, with new approaches, to verify the role of infection as a trigger, previously demonstrated by other studies, and to possibly find new approaches to prevent a stroke.

**Key Words:** Ischemic stroke, Hemorrhagic CVA, Infection, Cardiovascular Risk Factors.

## I. Introdução

Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a terceira causa de morte nos EUA e a primeira em Portugal, onde tem dimensão alarmante, com taxa de mortalidade de 200/100000 habitantes (morrem 2 portugueses cada hora), das mais altas da União Europeia, responsável pelo internamento de mais de 25000 doentes/ano, e elevado grau de incapacidade (1).

A Hemorragia Intracerebral contribui para 10% dos AVC's, e as etiologias são múltiplas. A importância clínica deriva da sua frequência e alta mortalidade (25-60%), fortemente dependente do tamanho do hematoma e da localização (2).

AVC Isquémico constitui 87% de todos os AVC's (3) resultando da complexidade de processos neuroquímicos (4). Segundo "The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) são classificados em Aterosclerose das grandes artérias, cardioembolismo, lacunar, outra etiologia determinada, e etiologia indeterminada (3). A maior parte dos casos resulta da aterotrombose das artérias intracranianas ou grande artéria cervical (4), com início gradual do deficit (5), ou cardioembolismo (4,6-8) com início súbito (5).

Apesar do declínio gradual das taxas de mortalidade por (AVC) Isquémico em muitos países industrializados, permanece a segunda causa de morte e de incapacidade em adultos (4,9). Framingham Heart Study estima o enfarte baseado nos factores de risco (10), os não modificáveis como idade, sexo, raça, etnia, história familiar, e os modificáveis como Hipertensão Arterial (HTA), Doença Cardíaca, Diabetes Mellitus, Dislipidémia, Tabaco (3,9). Estes factores de risco convencionais não contribuem por completo para o risco de enfarte

(7,11-14), especialmente em jovens, nos quais não existem estes factores (7,11-13) e estão associados a subtipos de enfarte específicos (3). Marcadores inflamatórios como contagem de leucócitos (7,8,15) e Proteína C-Reactiva (PCR) podem predizer risco de enfarte independentemente dos factores de risco tradicionais, apesar de não estar claro o modo como o fazem (10,16).

Há aumento das Interleucinas (7,8,17), Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ) (7,17), fibrina D-dímero (6-8,11,18), fibrinogénio (7,8,11,17), PCR (7,8,19) no AVC associado a infecção.

Os efeitos benéficos da inflamação induzida pela infecção são contrabalançados pelo agravamento deletério das vias inflamatórias, que predispõe a lesão isquémica aguda cerebral. Várias vias activadas pela infecção podem induzir transição para um estado pró-trombótico, pro-adesivo, pro-enfarte (6,7,19), modulando a vulnerabilidade (6,8,15,19), e sendo esse risco influenciado pela resposta inflamatória individual do hospedeiro (7).

A história de infecção recente, particularmente de origem bacteriana, uma semana antes do evento isquémico, é factor de risco (3,7-9,12,17-19), ou até mesmo um mês antes (11); principalmente as infecções do tracto respiratório e urinário (3,8,9,12,15,19), em todas as idades (3,8,9,12,19), havendo maior associação a enfartes cardioembólicos (8,18) e doença dos grandes vasos (3,8), e maior gravidade à admissão (6,18,19). Em doentes com aterosclerose ela pode mesmo acelerar a maturação e ruptura das placas (7,19).

O risco parece ser maior 3 dias após infecção, declinando gradualmente, nas semanas subsequentes, permanecendo elevado durante 3 meses (8,19).

Evidências menos robustas associam infecção viral aguda com maior susceptibilidade a enfarte (7,8,12,19,20), havendo alta incidência no Inverno (20), sendo a vacinação contra influenza benéfica (7,19,20), particularmente em indivíduos de alto risco (8,19).

A Periodontite pode contribuir para o estado pró-trombótico através de bacteriémia recorrente (13).

Sobreposta a uma inflamação crónica (aterosclerose, doença periodontal), infecções comuns induzem períodos transitórios de elevada inflamação (19), sugerindo que eventos inflamatórios agudos podem actuar como gatilhos em indivíduos já com risco subjacente (6,8,12,18,19); como na Fibrilhação Auricular (FA), em que a infecção aumenta o estado pro-coagulante, aumentando temporariamente o risco de enfarte (7,8,18). A identificação de doentes nestes períodos pode fornecer oportunidade para intervir preventivamente de forma mais agressiva (19).

A etiologia de um AVC é múltipla, parece válido abordar o AVC de um ponto de vista multifactorial, estando sensíveis aos factores que, actuando com menos força, poderão desencadear o processo patológico.

O propósito deste estudo prospectivo está em avaliar a incidência da infecção sistémica que precede um evento neurológico (AVC) na Unidade de AVC's (UAVC's) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Pretende-se determinar o tipo de AVC que mais está associado a uma infecção prévia, o tipo de infecção (bacteriana, viral, etc) e a sua origem (respiratória, urinária, etc).

## **II. Métodos**

Foi realizado um estudo prospectivo durante o período de tempo de 3 meses, que incluiu Novembro e Dezembro do ano de 2009 e Janeiro de 2010, da UAVC do CHCB.

Este estudo constou da realização de um inquérito aos doentes internados nesta Unidade, que preenchiam os critérios de inclusão. O inquérito em anexo baseava-se num conjunto de questões que visava abranger uma série de infecções, para assim poder obter o historial de infecções do doente na semana anterior ao episódio de AVC.

O questionário elaborado não foi o previsto, dadas as dificuldades em pôr em prática uma entrevista tão extensa, tendo sido realizado um breve conjunto de questões mais dirigidas, para descartar infecções banais que os doentes possam ter tido previamente.

O questionário foi dirigido ao próprio doente, com o seu consentimento informado, ou no caso dele se encontrar impossibilitado de responder, foi um familiar quem forneceu a informação.

### Critérios de inclusão:

- Doentes internados na Unidade de AVC's com diagnóstico de AVC (isquémico ou hemorrágico) ou de Acidente Isquémico Transitório (AIT).

Critérios de exclusão:

- Doentes internados com diagnóstico diferente de AVC;
- Inexistência de uma fonte fiável a indicar infecção.

Variáveis:

- ❖ Tipo de AVC e diagnóstico etiológico
  - Isquémico (de acordo com Classificação Toast (15))
    - Aterotrombótico
    - Cardioembólico
    - Lacunar
    - De outra etiologia determinada
    - Etiologia indeterminada
  - Hemorrágico
    - Intracerebral
    - Subaracnoideu

Classificação TOAST

<b>Aterosclerose Grandes Artérias</b>	<b>Cardioembólico</b>	<b>Lacunar</b>	<b>Outra etiologia determinada</b>	<b>Etiologia Indeterminada</b>
Disfunção córtex, cerebelo ou tronco encefálico	Disfunção cortical, cerebelo ou tronco encefálico	Sem evidência disfunção cortical	Vasculopatia não aterosclerótica diagnosticada	Incapacidade classificar após avaliação extensa
Lesões córtex, cerebelo ou tronco encefálico > 1,5 cm, de acordo com exames de imagem	Lesões córtex, cerebelo ou tronco encefálico >1,5cm, de acordo com exames de imagem	Lesões córtex, cerebelo ou tronco encefálico <1,5cm, de acordo com exames de imagem	Doença hematológica	Evidência ≥2 subtipos enfarte
Estenose >50% de uma artéria principal do cérebro ou um ramo da artéria cortical, através da angiografia ou eco-doppler das carótidas, ou história AIT no mesmo território vascular e/ou exclusão de fonte cardioembólica	Identificada fonte cardioembólica	Estenose <50% de uma artéria principal do cérebro ou de um ramo da artéria cortical, observada à angiografia ou eco-doppler das carótidas	Estado hipercoagulável	
	AIT prévio >1 território vascular	Síndrome Lacunar conhecido		
		História Diabetes ou Hipertensão		

❖ Tipo de infecção e seus antecedentes

- Origem bacteriana (baseada na toma de antibiótico, na presença de tosse com expectoração, febre, duração superior a 10 dias, culturas positivas)
- Origem viral (sem toma de antibiótico, tosse seca, arrepios e dores, nariz congestionado, olhos inflamados, duração até 10 dias)
- Infecção Respiratória
- Infecção Urinária

❖ Variáveis demográficas

- Idade
- Sexo

❖ Factores de risco cardiovasculares

- Tabagismo
- Dislipidemia
- Diabetes mellitus
- Hipertensão arterial

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

- Patologia cardíaca
- Fibrilhação Auricular

❖ Hemograma

- Neutrófilos
- Linfócitos
- Monócitos
- Basófilos
- Eosinófilos

❖ Bioquímica

- Proteína C reactiva
- Fibrinogénio
- Fibrina D-Dímeros

❖ Complicações no internamento

O programa SAMS foi utilizado para aceder ao processo clínico dos doentes. As notas de alta da UAVC's foram consultadas e daí retiradas

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

as informações referentes aos factores de risco cardiovasculares do doente, complicações ocorridas durante o internamento, bem como o tipo de AVC que motivou o internamento, e a causa do AVC. Nalguns casos em que a nota de alta da UAVC's não estava informatizada, consultou-se a nota de alta do serviço para onde o doente tinha sido enviado, nos casos em que isso tenha ocorrido, como por exemplo as notas de alta do serviço de Medicina.

Os valores do hemograma e da bioquímica, utilizados como variáveis, foram retirados das análises da urgência do dia anterior à admissão na UAVC's. Alguns dos valores pretendidos não foram pedidos nas análises da urgência, não tendo sido considerados na análise.

### Análise Estatística

Será utilizado o programa SPSS, onde serão introduzidos os dados para análise estatística.

Através de crosstabulation, que permite identificar relações entre variáveis nominais, foi feito o cruzamento das variáveis dicotómicas, existência de infecção com o tipo de AVC e as suas causas, sendo que o teste do chi quadrado foi aplicado para obter o grau de significância que essa relação entre variáveis nominais tinha. Só se considerou significativo quando o valor de p era inferior a 0,05.

O teste de kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar a normalidade das variáveis contínuas.

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

O teste T de Student e o Teste U de Mann-Whitney foram aplicados para comparar variáveis contínuas com uma distribuição normal e não paramétrica, respectivamente.

### III. Resultados

Foram recolhidos dados de 79 doentes da UAVC's que preenchiam os critérios de inclusão. 37 doentes eram do sexo feminino e 42 doentes do sexo masculino. Dos 79 doentes, 69 tinham tido um AVC isquémico e 10 eram Hemorrágicos.

A informação sobre a história de infecção só foi possível obter-se de 36 doentes, dos quais, 14 assumem ter tido infecção até uma semana antes do episódio de AVC que motivou este internamento, e de entre esses, 8 são infecções de causa bacteriana e 6 são de causa viral, sendo que 10 têm uma origem no tracto respiratório e 4 têm origem no tracto urinário. De entre os doentes que referem ter tido infecção anterior ao AVC, nenhum apresenta resultados de exames de cultura que certificassem essa infecção.

Há 22 doentes que negam ter tido infecção previamente.

Dos 79 doentes, desconhece-se a história de infecção de 43, em que 12 foram perdidos durante férias de Natal, sendo que desses há um de que se conhece história de infecção por estar registado na nota de alta de um internamento na semana anterior por uma infecção respiratória e, portanto, não constituiu parte desses 43. Os restantes foram perdidos por não ter sido encontrado nenhum familiar e em 3 casos se constatar um quadro de desorientação, 10 de afasia, 4 de disartria, 4 de hipoacusia, 1 caso por demência, 1 por discurso incoerente, 1 por coma, 3 por fraca colaboração, por apatia e fraca comunicação, e há 4 casos de doentes que apenas ficaram um dia, que não coincidiu com a ida à UAVC's.

Das complicações ocorridas durante o internamento, constam nas notas de alta, 6 infecções do tracto urinário, 5 infecções do tracto respiratório, 1 taquicardia, 1 embolia e enfarte pulmonar, 2 comas, 3 falências respiratórias, 2 transtornos depressivos, 1 confusão reactiva, 1 complicação vascular, 1 intoxicação acidental por drogas com acção primária cardiovascular, 1 edema cerebral, 1 doente com alterações musculares, 4 mortes, 2 insuficiências renais, 1 enfarte agudo do miocárdio, 1 choque cardiogénico, 1 hemorragia subaracnoideia, 1 infecção do tubo orotraqueal e 1 eritema não especificado da pele. Alguns destes doentes manifestaram mais do que uma complicação ao longo da evolução no internamento.

Tabela 1. Valores de hemograma e bioquímica referentes ao número total de doentes. Os valores são os correspondentes à média e desvio padrão, excepto para os parâmetros PCR e Basófilos, cujos valores são os da mediana e intervalo interquartilico.

	Idade em anos	PCR (mg/dL)	Fibrinogénio (mg/dL)	Fibrina D-Dímero	Neutrófilos (%)	Linfócitos (%)	Monócitos (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)
N	79	63	44	9	77	77	77	77	77
	73,86	0,48000	319,3	635	68,29	22,622	7	1,409	0,4000
	12,416	0,23000-1,16000	86,83	414	12,31	10,965	2,5	1,207	0,3000-0,6000

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistêmica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

Tabela 2. Valores de hemograma e bioquímica entre os doentes com e sem infecção prévia. Os valores são os correspondentes à média e desvio padrão, excepto para os parâmetros PCR e Basófilos, cujos valores são os da mediana e intervalo interquartilício. Para detectar o valor de p foi aplicado o T-Student. Foi aplicado o Teste Mann-Whitney\*.

		N			P
Idade em anos	Total	79	73,86	12,416	0,044
	Sim infecção	14	77,21	7,266	
	Não infecção	22	65,36	14,786	
PCR (mg/dL)	Total	63	0,48000	0,23000-1,16000	0,384*
	Sim infecção	11	0,59000	0,19000-5,00000	
	Não infecção	17	0,48000	0,18500-1,12500	
Fibrinogénio (mg/dL)	Total	44	319,27	86,832	0,242
	Sim infecção	6	318,17	56,658	
	Não infecção	11	332,55	105,262	
Fibrina D-Dímeros (ng/mL)	Total	9	635,09	414,418	0,279
	Sim infecção	4	651,23	364,38	
	Não infecção	3	749,3	581,382	
Neutrófilos (%)	Total	77	68,294	12,3068	0,468
	Sim infecção	14	72,621	12,8076	
	Não infecção	21	63,462	13,6725	
Linfócitos (%)	Total	77	22,622	10,9654	0,400
	Sim infecção	14	18,757	11,2915	
	Não infecção	21	27,681	12,386	
Monócitos (%)	Total	77	7,0286	2,46794	0,342
	Sim infecção	14	6,6929	1,81127	
	Não infecção	21	6,5476	2,96473	
Eosinófilos (%)	Total	77	1,4091	1,20734	0,235
	Sim infecção	14	1,45	1,40917	
	Não infecção	21	1,3429	1,18767	
Basófilos (%)	Total	77	0,4000	0,3000-0,6000	0,575*
	Sim infecção	14	0,4000	0,2750-0,8000	
	Não infecção	21	0,5000	0,3500-0,6000	

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

Tabela 3. Descrição do número de doentes com os 2 tipos de AVC, que tiveram ou não infecção, de acordo com os géneros.

		Com infecção	Sem infecção
Hemorragico	Feminino	0	1
	Masculino	0	0
Isquémico	Feminino	6	6
	Masculino	8	15

Tabela 4. Percentagem de infecção de acordo com o tipo de AVC, tendo em conta uma amostra de 36 doentes (dos 79 doentes incluídos no estudo, foram excluídos 43 doentes cuja história de infecção era desconhecida). O valor de p foi obtido a partir do Teste de Fisher.

		Hemorragico	Isquémico	Total	
	N	0	14	14	
<b>Sim infecção</b>	%	0%	38,90%		
	N	1	21	22	
<b>Não infecção</b>	%	2,80%	58,30%		
<b>Total</b>		1	35	36	
<b>p</b>					1,000

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistêmica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

Tabela 5. Percentagem de doentes com infecção prévia, de acordo com o subtipo de AVC que tiveram, numa amostra de 36 doentes.

		Aterotrombótico	Cardioembólico	Lacunar	Etiologia indeterminada	Hemorragico	Total
	N	0	4	1	9	0	14
<b>Sim infecção</b>	%	0%	11,10%	2,80%	25%	0%	38,90%
	N	3	4	3	11	1	22
<b>Não infecção</b>	%	8,30%	11,10%	8,30%	30,60%	2,80%	61,10%
<b>Total</b>							36

Tabela 6. Valores percentuais relativos à FA perante a existência e ausência de infecção, tendo em conta a amostra de 36 doentes. Para obter o valor de p foi aplicado o Teste de Fisher.

		Fibrilhação auricular		Total	
		Sim	Não		
	N	3	11	14	
<b>Sim infecção</b>	%	8,30%	30,60%		
	N	2	16	22	
<b>Não infecção</b>	%	5,60%	44,40%		
<b>Total</b>		5	27	36	
<b>p</b>					0,172

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistêmica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

Tabela 7. Percentagem de infecção em doentes com e sem doença cardíaca numa amostra de 36 doentes. p foi obtido a partir do chi quadrado.

		Doença Cardíaca		Total	
		Sim	Não		
	N	6	8	14	
Sim infecção	%	16,70%	22,20%		
	N	8	13	22	
Não infecção	%	22,20%	36,10%		
Total				36	
p					0,693

Tabela 8. Percentagem de infecção em doentes com e sem consumo de tabaco, numa amostra de 36 doentes. Foi aplicado o teste Fisher para obter o valor de p.

		Tabagismo		Total	
		Sim	Não		
	N	1	13	14	
Sim infecção	%	2,80%	36,10%		
	N	3	19	22	
Não infecção	%	8,30%	52,80%		
Total		4	32	36	
p					1

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistêmica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

Tabela 9. Percentagem de infecção em doentes com e sem HTA, numa amostra de 36 doentes. Foi aplicado o teste Fisher para obter o valor de p.

		Hipertensão Arterial		Total	
		Sim	Não		
	N	12	2	14	
<b>Sim infecção</b>	%	33,30%	5,60%	38,90%	
	N	19	3	22	
<b>Não infecção</b>	%	52,80%	8,30%	61,10%	
<b>Total</b>		31	5	36	
<b>p</b>					1

Tabela 10. Percentagem de doentes com infecção em doentes com e sem dislipidémia, em relação a uma amostra de 36 doentes. Foi aplicado o chi quadrado para obter o valor de p.

		Dislipidémia		Total	
		Sim	Não		
	N	6	8	14	
<b>Sim infecção</b>	%	16,70%	22,20%		
	N	15	7	22	
<b>Não infecção</b>	%	41,70%	19,40%		
<b>Total</b>		21	15	36	
<b>p</b>					0,133

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistêmica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

Tabela 11. Percentagem de doentes com infecção em doentes com e sem diabetes, em relação a uma amostra de 36 doentes em que se conhece a história de infecção prévia. Foi aplicado o chi quadrado para obter o valor de p.

		Diabetes Mellitus		Total	
		Sim	Não		
	N	5	9	14	
<b>Sim infecção</b>	%	13,90%	25%		
	N	7	15	22	
<b>Não infecção</b>	%	19,40%	41,70%		
<b>Total</b>		12	24	36	
<b>p</b>					0,809

Tabela 12. Percentagem de doentes com infecção prévia que tiveram ou não complicações durante o internamento, numa amostra de 36 doentes. Foi aplicado o Teste de Fisher para obter o valor de p.

		Complicações no internamento		Total	
		Sim	Não		
	N	5	9	14	
<b>Sim infecção</b>	%	13,90%	25%		
	N	2	20	22	
<b>Não infecção</b>	%	5,60%	55,60%		
<b>Total</b>		7	29	36	
<b>p</b>					0,084

#### **IV. Discussão dos Resultados**

É uma hipótese que infecção/inflamação, predisposições genéticas específicas e factores de risco tradicionais interajam e possam cooperativamente aumentar o risco de enfarte (7). Diversas vias activadas pela infecção podem induzir uma transição para um estado pró-trombótico, pró-adesivo e pro-enfarte (19) e, através da activação de plaquetas mediada imunologicamente e disfunção endotelial, são importantes gatilhos para enfarte (21). As causas de lesão endotelial vascular incluem os factores de risco tradicionais, mas podem incluir também as infecções (22).

Os dados deste trabalho foram recolhidos nos meses de Novembro, Dezembro e Janeiro, de onde se obtiveram 36 doentes dos quais se conhece a história de infecção prévia. Nesse grupo de doentes 38,9% correspondem a Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) Isquémicos precedidos de eventos infecciosos sistémicos. O único AVC hemorrágico de entre esses 36 doentes não teve nenhum episódio prévio de infecção. A relação entre a infecção e o tipo de AVC não foi estatisticamente significativa, tendo um valor de p de 0,418. Dentro dos 14 doentes com infecção prévia, 8 são de provável causa bacteriana e 6 de provável causa viral. A origem no tracto respiratório está presente em 10 doentes, e em 4 a origem tem lugar no tracto urinário.

. Alguns estudos estimam entre 10% a 35% (8,11,18,23,27) os casos de enfartes isquémicos que têm subjacente uma história de infecção.

A percentagem relativamente elevada de infecção poderá ter sido resultado de se sobrestimar a presença de infecção

Além disso, muitas condições clínicas que predisõem a infecção também elevam o risco de enfarte (ex: diabetes) (6,23).

Influenza e outras infecções respiratórias são mais comuns durante o Inverno, o que pode contribuir para a alta incidência de enfarte nos meses frios (20). O que pode ter acontecido neste estudo, já que a informação recolhida englobou os meses frios do ano, no entanto, não há termo de comparação porque não foi avaliada a incidência de infecções em doentes com AVC nos meses mais quentes.

É reconhecida uma sazonalidade na incidência do enfarte (24,25) em várias partes do mundo. Alguns estudos reportaram um aumento da incidência e mortalidade por enfarte durante os meses frios do Inverno e Primavera, o que poderia ter sido atribuído ao padrão sazonal de epidemias por influenza e outras infecções respiratórias (24), noutros essa tendência não foi registada (24), ou especulam que a variação sazonal nas taxas de morte por enfarte possa ser atribuída a infecção respiratória (26).

A ocorrência de infecção prévia ao enfarte isquémico é acompanhada por uma expansão na literatura nos últimos anos (8), com um aumento transitório da incidência de eventos vasculares após infecção aguda, sugestivo de um papel causal desta, no disparo desses eventos, sendo o risco desse aumento mais marcado nos primeiros dias após infecção (15).

No entanto, de acordo com dados recentes, há limitadas evidências de que o enfarte esteja associado a infecção (28), e há fortes evidências de que o uso de antibióticos reactivos contra *Chlamydia pneumoniae* não tem efeito

significativo na redução do risco de enfarte (22,28), sugerindo apenas que a infecção por este agente possa estar associada a risco aumentado de enfarte, particularmente, entre adultos jovens (28). Há dados recentes que encontram uma associação modesta dos títulos deste agente com o risco de enfarte (14).

Segundo alguns relatos, infecção bacteriana e viral aumentam o risco de enfarte (7,29,30), em similar extensão (29).

Infecção aguda, normalmente respiratória (6,8,11,12,18,19,21,27,30-32) e de origem bacteriana (8,12,17-19,32), particularmente, na semana prévia ao enfarte, emergiram como importantes gatilhos para enfarte cerebral, possivelmente em todos os grupos etários, mesmo quando os outros factores de risco são tidos em conta (8). No entanto, para outros estudos essa infecção não é um risco principal de enfarte isquémico (6), ou não tem efeito significativo (26).

Estudos seroepidemiológicos referidos num estudo recente, em doentes com enfarte, suportam uma associação do risco de enfarte com a evidência serológica de infecções prévias com vários patogénios, tais como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* e *Herpesvírus*. Supõem que possam promover a inflamação mecanicamente, contribuindo para a aterosclerose. Alguns estudos referenciados neste mais recente, no entanto, sugerem que a associação dos resultados dos testes serológicos individuais com o risco de eventos vasculares é modesta. Um cenário mais provável é que a medição de múltiplos resultados serológicos ou carga infecciosa está associado a risco de enfarte, sendo que, quanto maior o número de exposições à infecção ao longo da vida, maior a probabilidade de promover aterosclerose via inflamação. É

plausível que diferentes infecções possuam diferente carga de associação com o risco de doença vascular. Neste estudo recente, o índice medido de exposição a 5 infecções comuns, previamente implicadas na doença aterosclerótica foi associado ao risco de um primeiro enfarte, no entanto, cada infecção individualmente, apesar de positivamente associada com risco aumentado de enfarte, nenhuma foi estatisticamente significativa (14), o que é corroborado por um outro estudo (22). O risco de enfarte associado com infecção precedente parece genérico, mais do que ligado a tipos específicos de infecção ou organismo (8,12), estando mais relacionado com a resposta inflamatória sistêmica do que com a invasão microbiana em si (7).

Sobreposto a um background de inflamação crônica de baixo grau, infecções comuns induzem períodos transitórios de elevada inflamação de alto grau. Estes períodos representam janelas de susceptibilidade significativamente aumentada ao enfarte (19).

Em hospedeiros imunocomprometidos, como aqueles com diabetes, o risco de eventos ateroscleróticos está aumentado com a seropositividade para CMV, no entanto não tem significado estatístico (14).

Infecções agudas por influenza têm sido associadas a um aumento do risco de enfarte isquêmico (8,19,33), como no caso de um rapaz de 4 anos saudável, com enfarte tromboembólico (30), se bem que para outros essa associação não foi encontrada (12). Taxas elevadas de eventos cardiovasculares no Inverno e coincidentes com a estação da influenza foram registados (33). Estudos prévios têm demonstrado que a vacinação por influenza pode reduzir o risco de enfarte (7,19,33) especialmente em indivíduos já com risco aumentado

(19), apesar de não ser sempre completamente efectiva, especialmente em idosos devido a uma baixa resposta antigénica. De acordo com este estudo, nos doentes a quem foi prescrito oseltamivir (agente antiviral) tinham um risco significativamente reduzido de enfarte nos 6 meses que se seguiam ao diagnóstico de influenza. Há forte evidência que influenza resulta em aumento da expressão local de citocinas pró-inflamatórias, aumento da agregação de plaquetas, disfunção endotelial, e elevação dos marcadores sistémicos de inflamação. Estas alterações estimulam directa e indirectamente a trombogénese e exacerbam a inflamação das placas ateroscleróticas, o que juntamente com o aumento do stress hemodinâmico, pode aumentar o risco de enfarte (33).

Num grande estudo observacional, vacinação para influenza foi associada a uma redução significativa de hospitalizações por doença cerebrovascular. Mas conclusões definitivas não podem ser desenhadas com o objectivo de planear a vacinação como uma recomendação para prevenção de enfarte (20), o que é corroborado noutro trabalho (8).

A infecção tracto urinário no mês precedente também aumenta o risco de enfarte, tendo uma taxa de incidência mais baixa (8).

A média de idades nos doentes com estado infeccioso prévio é de 77,21 anos, o que tem uma associação significativa, de acordo com o valor de p de 0,044.

Segundo alguns autores, infecção antecedente é um factor de risco em todos os grupos etários (12,27), não estando restrito só a jovens (7,18), mas outros casos já sugeriram que a infecção respiratória é factor de risco especialmente

em crianças e jovens adultos (7,11,32), especialmente quando não existem outros factores de risco, podendo nestes ser mais pronunciado (12).

Nestes doentes, o valor da média da PCR é de 3,76545, no entanto, não tem grande significância pois o valor de  $p$  é de 0,384, não se tendo obtido este valor de todos os doentes previamente infectados (apenas de 11 doentes).

Esta ausência de significância pode dever-se, por exemplo, ao facto destes indivíduos, muitos deles serem medicados habitualmente com estatinas que têm como efeito, além de reduzirem os níveis de colesterol, reduzirem também os valores de PCR (7).

Alguns ensaios clínicos indicam que os níveis de PCR predizem o risco de enfarte (7), e concentrações aumentadas, aumentam o risco de eventos vasculares (16,19,34,35), particularmente eventos isquémicos (16), independente de factores de risco convencionais (34,35). No entanto, continua em aberto a questão de quão específico este marcador da inflamação é (35), será um marcador de risco não específico (7), mas que associado a infecção sistémica contribui para o estado pró-coagulante ao estimular monócitos a produzir factor tecidual que inicia a via extrínseca da coagulação (8,18). Este reactante poderá ser influenciado pelo próprio enfarte (16). Não discrimina bem entre indivíduos de alto e baixo risco, mas, os achados são consistentes com a associação entre o aumento da PCR no soro e o risco de enfarte, com associação significativa com enfarte fatal (36), aumentando a gravidade do evento (16). Não é um factor de risco independente após ajuste de outros factores de risco vasculares, não contribuindo para a estimativa do risco individual de enfarte (36).

Nalguns estudos só mesmo os níveis de PCR mostraram diferença significativa entre indivíduos com e sem infecção, enquanto a diferença nos níveis de fibrinogénio não foi estatisticamente significativa (6).

Os valores de PCR que foram usados neste estudo foram os medidos no Serviço de Urgência e não foram usados valores pedidos para além desse tempo. Em muitos casos é sempre uma incerteza o momento em que os sintomas do doente se iniciaram, podendo este apenas ter sido trazido muitas horas depois da ocorrência do AVC e assim, os valores de PCR não estarão dentro do seu pico máximo.

No mesmo grupo de doentes, a média dos valores de fibrinogénio está dentro dos parâmetros normais (318,17), não tendo significância estatística, com p de 0,242. Os valores deste marcador só estavam disponíveis em 6 doentes de entre esse grupo com história positiva de infecção.

O fibrinogénio não pode ser visto exclusivamente como um indicador de inflamação. Há muito que se reconhece uma relação entre esta proteína e eventos vasculares, tendo sido investigada como indicador de actividade trombótica (35), por aumentar a viscosidade do sangue (17). Há uma tendência para a elevação desta proteína em associação com infecção (12,18). É referido como um factor de risco independente para enfarte (7).

Foi encontrada uma variação sazonal do fibrinogénio nos meses de Inverno, não estando claro o mecanismo para tal (37), podendo ser atribuído a infecções respiratórias através da activação de uma resposta de fase aguda (8).

Há que ter em conta que o valor desta proteína não estava presente nas análises da urgência de todos os doentes, e que podia estar elevado tanto à custa da infecção como do próprio enfarte, e que como esse valor, normalmente, aumenta 2-4 dias após o evento isquémico e os valores de fibrinogénio recolhidos foram os da urgência esse viés terá sido, à partida, excluído.

Os valores da fibrina D-Dímeros só estavam presentes em 4 destes doentes, tendo uma média de 651,225, o que é superior aos valores considerados dentro da normalidade, e não havendo associação significativa deste parâmetro com a infecção.

Há evidências robustas de que os D-Dímeros, predizem de forma independente enfarte isquémico (35), e estão aumentados no enfarte associado a infecção (6,7,8,11,18,38). A interpretação do aumento deste achado laboratorial é limitada pela natureza não específica dessa elevação (38), sendo que nalguns estudos não houve diferença nos níveis deste marcador (6).

Os marcadores da inflamação, PCR, fibrinogénio e fibrina D-Dímeros podem predizer o risco de eventos vasculares, mesmo após ajuste dos factores de risco tradicionais, e portanto, a sua avaliação pode ser útil para identificar os indivíduos com maior risco de desenvolver eventos vasculares (39) e predizer o seu resultado (15).

Dos valores do hemograma, obtidos dos 14 doentes já descritos, de onde foram recolhidos os correspondentes à contagem de células brancas, em

relação a nenhum destes valores foi encontrada associação significativa, com valor de p inferior a 0,05.

A actividade intensa dos neutrófilos é estimulada pela infecção bacteriana durante a fase aguda, quando o risco de enfarte é maior (19).

De acordo com alguma literatura, há um aumento da contagem de células brancas nos doentes com infecção prévia ao AVC (23), resultando em pior estado clínico (18), se bem que, para outros, essa associação potencial não foi encontrada (11). Os leucócitos estão associados ao risco de enfarte (7), podendo predizê-lo (19). Podem induzir eventos trombóticos agudos ao participar na ruptura da placa e servir como biomarcadores de risco vascular para além dos tradicionais factores de risco vasculares (23), independente destes (7).

A contagem de monócitos tem sido referida como um predictor independente de risco de posterior formação de placa aterosclerótica na artéria carótida (34).

Predominantemente, as células polimorfonucleares e os monócitos contribuem para a interacção com as plaquetas, o que pode contribuir para o aumento da gravidade do enfarte. A contagem elevada de leucócitos, principalmente polimorfonucleares, independentemente associada ao risco de enfarte (29), contribui para um curto período de risco aumentado (15).

Não há nenhum subtipo de AVC que se possa associar predominantemente com a presença de infecção. No entanto, o AVC de etiologia indeterminada contém o maior número de casos associados a infecção, o que está

consonante com o dado descrito num artigo que refere uma percentagem de 40% deste tipo de AVC's, associados a infecção (31).

A infecção do tracto respiratório tem sido ligada a enfarte isquémico cardioembólico e aterotromboembólico dos grandes vasos, particularmente em doentes sem factores de risco vasculares (6,8).

Há mais dados a relacionar infecção com a presença de enfartes cardioembólicos (6,7,18).

De acordo com os resultados de um estudo, é possível suportar a hipótese patofisiológica que liga o processo infeccioso ao evento aterotrombótico (23), pois a cascata inflamatória envolvendo macrófagos activados, células T e mastócitos, podem enfraquecer a camada fibrosa da placa (19,22) com ruptura, trombose e isquémia (16,22). Há evidências indirectas que a carga infecciosa está associada ao risco de enfarte e que a aterosclerose, pode ser um mecanismo para esse risco aumentado, validando a carga infecciosa como predictor independente de risco de enfarte. Exposição passada ou crónica a infecções comuns, por exacerbarem a inflamação, podem ser um importante factor etiológico da aterosclerose (22).

No estudo realizado neste hospital, não foi tida em conta essa carga infecciosa, pois não foi feito o background do historial de infecções do doente, apenas foi tida em conta a história de infecção até uma semana atrás.

No grupo de doentes com diagnóstico de FA, 8,3% tiveram infecção, e 5,6% não. Esta associação não é estatisticamente significativa, com p de 0,172. Dos doentes com infecção, a maioria não era portadora desta arritmia.

Isto não está de acordo com trabalhos realizados que afirmam que infecção bacteriana e viral aumenta o risco de enfarte cardioembólico, muitas vezes em associação com FA, sendo que a infecção pode ser um gatilho que aumenta o estado pró-trombótico nesses doentes (8,18). Índices de inflamação foram associados com FA (16), e a persistência desta pode ser promovida pela inflamação (7).

Daqueles que eram portadores de hábitos tabágicos, 2,8% tiveram infecção e 8,3% não, e mais uma vez também este factor de risco cardiovascular não tem associação significativa com infecção, com p de 1,000. Dos doentes que tinham infecção, a maioria não era fumadora.

Isto pode ser questionável, já que indivíduos que fumam estarão mais propensos a infecções do tracto respiratório (23,31), com desenvolvimento de doença pulmonar crónica que predispõe a maior risco de infecção respiratória (23). O tabagismo associado a um factor de risco pró-hemostático pode ser um factor pró-inflamatório (7).

Dos doentes hipertensos 33,3% tinham tido infecção e 52,8% negam a sua ocorrência, sem haver aqui associação significativa, com p de 1,000. Dos doentes com infecção, a maior parte tem HTA (85,7%).

A pressão sanguínea correlaciona-se positivamente com os índices inflamatórios, com aumento progressivo na pressão sanguínea, quando os percentis das proteínas sensíveis da inflamação estão no topo (35).

Naqueles doentes com hipercolesterolemia, 16,7% tiveram infecção, com uma percentagem maior de doentes de 41,7% não tendo tido, com p de 0,133,

também não significativo. Dos doentes com infecção, um valor ligeiramente mais alto, 57,1% não tinha dislipidémia, contra 42,9% que tinham.

Num estudo realizado recentemente há demonstração de altos níveis de LDL em doentes com infecção prévia que tiveram um enfarte (23), e há activação dos monócitos pelo colesterol, aumentando vários marcadores de activação nas células inflamatórias (7).

Em relação a nenhum factor de risco cardiovascular se encontrou uma associação com a presença de infecção, com significância, com p sempre superior a 0,005.

Alguns estudos sugerem que o risco de enfarte isquémico associado a infecção é maior nos doentes sem factores de risco vasculares (6).

Alguns estudos referem que a Diabetes e o tabaco alteram a susceptibilidade à infecção, e a prevalência aumentada de infecção entre os doentes com isquémia cerebral pode ser causada por estes factores de risco subjacentes (12), o que não é corroborado por este trabalho.

No que concerne às complicações que decorreram durante o período em que estiveram internados, em 13,9% estas complicações ocorreram nos doentes que confirmaram a presença de infecção, enquanto em menor percentagem, 5,6%, essas complicações ocorreram em doentes que negaram ter tido qualquer episódio infeccioso previamente. Também 55,6% dos doentes sem complicações negam ter tido infecção, uma maioria comparada aos 25% que não tiveram complicações durante a estadia na UAVC's e tiveram infecção. A

associação entre a existência das complicações e a presença prévia de infecção não foi significativa, com p de 0,084.

Nos doentes com infecção precedente o deficit neurológico parece ser mais grave (6,19,27), além disso, a contagem de células brancas patologicamente elevadas, à admissão é predictor de pior resultado (29).

Quando o enfarte ocorre durante períodos de inflamação de alto grau, o resultado pós-enfarte e o prognóstico são menos favoráveis, tendo um grande impacto na reacção inflamatória pós-isquémia (19).

Infecções crónicas, como a doença periodontal (gengivite, periodontite), não foram tidas em conta neste estudo e, podendo ter contribuído também para o risco de enfarte, como sugerem alguns trabalhos (13,16,19), surgem como factores de confundimento, pois pode não ter sido a infecção aguda, mas um estado basal crónico de infecção, em que há elevação da PCR e leucócitos, a desencadear o processo isquémico. Poderá ser um factor de risco independente apenas nos mais jovens (13). Inflamação periodontal activa pode contribuir para um estado pró-trombótico através de bacteriémia recorrente, activação de plaquetas e aumento dos factores de coagulação, aumentando o risco de enfarte cardioembólico (13).

Infecções crónicas por *H. pylori* também foram implicadas como factor de risco para enfarte, e podem ser um factor de risco independente (27), que não foi avaliado neste estudo.

Infecções respiratórias crónicas, independentes de infecções respiratórias agudas, também podem estar associadas com enfarte cerebral (27), sendo que a presença dessas infecções não foi valorizada aqui.

Identificam-se algumas limitações no estudo. A recolha da informação foi baseada numa entrevista a doentes, na maior parte, pouco colaborantes, resultado do estado confusional em que se encontravam, e sujeitos ao viés da falta de memória, e em poucos casos por um familiar, havendo situações de doentes a habitar em lares, longe dos familiares, não transmitindo estes muita confiança quanto à credibilidade da informação que estavam a prestar.

A falta de experiência do entrevistador pode contribuir quer para sobrevalorizar, quer para desvalorizar a informação colhida. A amostra recolhida não é tão extensa quanto seria desejável, e alguns dados não estavam disponíveis, e resultado disso, as associações perdem força significativa, tendo falta de significância estatística. O estudo incluiu apenas meses frios do ano, o que não permitiu fazer uma avaliação comparativa com meses mais quentes, a fim de verificar alguma sazonalidade no desencadear de um AVC. Não foi recolhida a história de infecções do doente, cuja carga infecciosa pode ter contribuído, como referem alguns estudos, para o evento vascular. Infecções respiratórias leves não são motivo, muitas vezes, de ida ao médico, o que faz com que não hajam registos médicos, ou testes biológicos ou serológicos que comprovem essa infecção

## **V. Conclusão**

Concluiu-se que a infecção poderá ter algum impacto no AVC, pois é grande a percentagem de doentes com AVC precedido de infecção, acometendo mais os indivíduos mais velhos. No entanto, não parece haver um grande peso da influência dos estados infecciosos no disparo do evento isquémico. Em geral, não foi encontrada uma associação significativa entre a presença de infecção e os valores de hemograma e bioquímica, nem se detectou nenhuma predominância quanto ao tipo e subtipo de AVC. Não foi encontrada, também, nenhuma relação da infecção com os demais factores de risco cardiovasculares, nem se constatou ter havido maior número de complicações nos doentes com infecção prévia.

Dadas as consequências tão nefastas que um AVC pode ter, parece pertinente que estudos posteriores, que usem diferentes abordagens metodológicas, façam estimativas mais precisas quanto ao papel da infecção como factor de risco para um AVC, e poder daí tirar mais conclusões sobre a possibilidade de intervir a este nível para preveni-lo.

Um estudo mais alargado no tempo, com a colaboração de vários intervenientes no Serviço, para poder recolher informações mais credíveis, a partir de familiares, e não perder possibilidades de encontrar maior número de casos com infecção, e poder ter acesso a informações dos doentes da base de dados dos Centros de Saúde, onde é mais provável encontrar informações deste tipo, seria mais vantajoso para a realização deste estudo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lopes C. Acidente Vascular Cerebral. Dia Nacional do Doente com AVC [serial online] 2010 Março [citado 2010 Março 31]. Disponível em: URL: <http://www.spavc.org/engine.php?cat=311>.
2. Kase CS, Vascular Diseases of the Nervous System: Intracerebral Hemorrhage. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders. 4th ed. Philadelphia: Butterworth & Heinemann; 2004. P.1251.
3. Kirshner HS, Differentiating ischemic stroke subtypes: Risk factors and secondary prevention. Journal of Neurological Sciences 2009;279:1-8.
4. Brouns R, De Deyn PP. The Complexity of eurobiological processes in acute ischemic stroke. Clinical Neurology and Neurosurgery 2009;111:483-495.
5. Ropper AH, Brown RH. Adam's and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York: Mcgraw-Hill. 2005.
6. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G, Barreto MP, Rajamani K, Ameriso SF, et al. Infection and Risk of Ischemic Stroke: Diferences Among Stroke Subtypes. Stroke 2003;34:452-457.
7. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and Infections as Risk Factors for Ischemic Stroke. Stroke 2003;34:2518-2532.
8. Emsley H, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: recent and emerging concepts. Lancet Neurology 2008;7:341-353.
9. Biller J, Love BB. Vascular Diseases of the Nervous System: Ischemic Cerebrovascular Disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders. 4th ed. Philadelphia: Butterworth & Heinemann; 2004. p. 1197-1200.

10. Greenland P, O'Malley PG. When is a new Prediction Marker Useful? A consideration of Lipoprotein-Associated Phospholipase A<sub>2</sub> and C-Reactive Protein for Stroke Risk. *Arch Intern Med.* 2005;165:2454-2456.
11. Ameriso SF, Wong VL, Quismorio Jr FP, Fischer M. Immunohematologic Characteristics of Infection-Associated Cerebral Infarction. *Stroke* 1991;22(8):1004-1009.
12. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Mainwald M. Recent Infection as a Risk Factor for Cerebrovascular Ischemia. *Stroke* 1995;26:373-379.
13. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, et al. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
14. Elkind MS, Ramakrishnan P, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik SL, et al. Infectious Burden and Risk of Stroke. *Arch Neurology* 2010;67(1):E1-E6.
15. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:2611-2618.
16. Yoon SR, Bang OY, Hong JM, Li WY, Lee PH, Ovbiagele B. Non-conventional risk factors were associated with infarct patterns in ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009;111:134-139.
17. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute Infection as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke* 1996;27:2204-2206.
18. Grau AJ, Bugge F, Steichen-Wiehn C, Heindl S, Banerjee T, Seitz R, et al. Clinical and Biochemical Analysis in Infection-Associated Stroke. *Stroke* 1995;26:1520-1526.
19. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic Infection, Inflammation and Acute Ischemic Stroke. *Neuroscience* 2009;158:1049-1061.

20. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggle F. Influenza Vaccination Is Associated With a Reduced Risk of Stroke. *Stroke* 2005;36:1501-1506.
21. Elkind M. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Current Opinion in Neurology* 2007;20(1):51-57.
22. Elkind MS, Luna JM, Moon YP, Boden-Albala B, Liu KM, Spitalnik S, et al. Infectious burden and Carotid Plaque Thickness. The Northern Manhattan. *Stroke* 2010;41:1-6.
23. Zurrú MC, Alonzo C, Brescacin L, Romano M, Cámara LA, Waisman G, et al. Recent Respiratory Infection Predicts Atherothrombotic Stroke: Case-Control Study in a Buenos Aires HealthCare System. *Stroke* 2009;40:1986-1990.
24. Bos MJ, Schipper CM, Koudstall PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. High Serum C-Reactive Protein Level Is Not an Independent Predictor For Stroke. *Circulation* 2006;114:1591-1598.
25. Grau AJ, Preusch MR, Palm F, Lichy C, Becher H, Buggle F. Association of Symptoms of Chronic Bronchitis and Frequent Flu-Like Illnesses With Stroke. *Stroke* 2009;40:3206-3210.
26. Low RB, Bielory L, Qureshi AI, Dunn V, Stuhlmiller DF, Dickey DA. The Relation of Stroke Admissions to Recent Weather, Airborne Allergens, Air Pollution, Seasons, Upper Respiratory Infections, and Asthma Incidence, September 11, 2001, and Day of the Week. *Stroke* 2006;37:951-957.
27. Emsley H, Tyrrell P. Inflammation and Infection in Clinical Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* 2002;22:1399-1419.
28. Salter K, Teasell R, Foley N, Bhogal S, Speechley M. Infection. Secondary Prevention of Stroke [serial online] 2009 Julho [cited 2009 Julho]; Disponível em: URL: [http:// www.ebrsr.com/uploads/8\\_5\\_infection\\_12.pdf](http://www.ebrsr.com/uploads/8_5_infection_12.pdf).
29. Zeller JA, Lenz A, Eschenfelder CC, Zunker P, Deuschl G. Platelet-Leukocyte Interaction and Platelet Activation in Acute Stroke With and Without Preceding

- Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistêmica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC. *Infection, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2005;25:1519-1523.
30. Bell ML, Buchhalter JR. Influenza A – Associated Stroke in a 4-Year-Old Male. *Pediatric Neurology* 2004;31:56-58.
  31. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fisher M. Precipitants of Brain Infarction: Roles of Preceding Infection/Inflammation and Recent Psychological Stress. *Stroke* 1996;27:1999-2004.
  32. Syrjanen J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *British Medical Journal* 1988;296:1156-1160.
  33. Madjid M, Curkendall S, Blumentals WA. The Influence of Oseltamivir Treatment on the Risk of Stroke after Influenza Infection. *Cardiology* 2009;113:98-107.
  34. Hankey GJ. Potential New Risk Factors for Ischaemic Stroke: What Is Their Potential?. *Stroke* 2006;37:2181-2188.
  35. Muir KW. Inflammation, Blood Pressure, and Stroke: An Opportunity to Target Primary Prevention?. *Stroke* 2002;33:2732-2733.
  36. Turin TC, Kita Y, Murakami Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, et al. Higher Stroke Incidence in the Spring Season Regardless of Conventional Risk Factors. *Stroke* 2008;39:745-752.
  37. Crawford VL, Sweeney O, Coyle PV, Halliday IM, Stout RW. The relationship between elevated fibrinogen and markers of infection: a comparison of seasonal cycles. *Q J Med* 2000;93:745-750.
  38. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, Griffin JH, Fernandez JA, Barndt R, et al. Impairments of the Protein C System and Fibrinolysis in Infection-Associated Stroke. *Stroke* 1996;27:2005-2011.

Estudo Prospectivo Sobre a Incidência de Infecção Sistémica que precede um Acidente Vascular Cerebral. Tipos de Infecção e Tipos de AVC.

39. Mohamed GH, Abbas MA, Corea F, Comi G. Inflammatory markers and carotid atherosclerosis in ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;285 Suppl 1:S167.

## **Anexos**

---