



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Influência do pré-tratamento com Aspirina e Estatina na incidência e evolução dos *outcomes* do AVC isquémico

Joana Raquel Melo da Costa Martins

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Perez

Covilhã, Maio de 2018

# Dedicatória

Ao Tiago.

À minha mãe, irmã e avós.

À Adriana.

Aos amigos.

Por todo o apoio durante este longo caminho.

# Agradecimentos

Agradeço ao Tiago por todo o carinho, atenção, apoio, paciência e principalmente força para nunca desistir. Sem ele este sonho não seria possível.

Agradeço à minha mãe, irmã e avós por estarem presentes durante esta jornada, por me acompanharem e apoiarem em todos os momentos.

Agradeço aos meus amigos, em especial a Adriana, por todo o apoio durante estes anos e por tornarem esta passagem pela Covilhã inesquecível.

Agradeço ao Professor Doutor Francisco Alvarez, por todo o conhecimento partilhado, por toda a dedicação, disponibilidade, ajuda e paciência no esclarecimento de dúvidas e realização desta dissertação.

## Resumo

**Introdução:** O AVC é a principal causa de morte em Portugal (2), definido como o desenvolvimento rápido de défice neurológico de causa vascular focal, com duração superior a 24 horas ou se demonstrado enfarte cerebral (3). Relativamente ao tratamento do AVCi, a Aspirina mostrou ser o único antiagregante plaquetário seguro e eficaz no seu tratamento agudo (3). As Estatinas são efectivas na prevenção primária e secundária do AVCi, além de eficazes na prevenção e progressão durante a sua fase aguda. No entanto, não há consenso em relação ao benefício do pré-tratamento com estes fármacos (7).

**Objetivos:** Relacionar o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi (evolução clínica e imagiológica, mortalidade e seguimento), de modo a melhorar o prognóstico destes doentes. Secundariamente, identificar quais dessas variáveis estarão associadas à mortalidade no internamento e à dependência aquando à alta médica.

**Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo, com base na análise de processos clínicos de indivíduos internados na unidade de AVCs do CHCB, entre 1 de Setembro de 2007 e 1 de Novembro de 2009, com diagnóstico confirmado de AVCi ou AIT.

**Resultados:** Constatou-se a presença de associação estatisticamente significativa entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e o sexo ( $p=0,006$ ), HTA ( $p=0,001$ ), DAC ( $p<0,001$ ), colesterol total ( $p=0,006$ ), colesterol LDL ( $p=0,010$ ), triglicérideos ( $p=0,026$ ) e D-dímeros ( $p=0,013$ ). Relativamente à morte no internamento, verificou-se uma associação significativa com a FA ( $p=0,001$ ), NIHSS ( $p<0,001$ ), classificação OCSF ( $p<0,001$ ) e TOAST ( $p=0,004$ ), D-dímeros ( $p=0,001$ ), colesterol total ( $p=0,017$ ), colesterol LDL ( $p=0,036$ ) e triglicérideos ( $p<0,001$ ), deterioração neurológica ( $p<0,001$ ), transformação hemorrágica ( $p<0,001$ ) e recorrência do AVCi ( $p=0,007$ ). Já o sexo ( $p=0,001$ ), idade ( $p<0,001$ ), hábitos etílicos ( $p=0,005$ ), NIHSS ( $p<0,001$ ), classificação OCSF ( $p<0,001$ ), colesterol total ( $p=0,003$ ), colesterol LDL ( $p=0,011$ ), triglicérideos ( $p<0,001$ ), hematócrito ( $p<0,001$ ), leucócitos ( $p=0,014$ ), glicose ( $p=0,029$ ), VS ( $p=0,010$ ), D-dímeros ( $p<0,001$ ), fibrinogénio ( $p<0,001$ ) e PCR ( $p<0,001$ ), deterioração neurológica ( $p<0,001$ ), transformação hemorrágica ( $p<0,001$ ) e recorrência aos 6 ( $p=0,012$ ) e 12 meses ( $p=0,010$ ) mostraram associação estatisticamente significativa com a dependência aquando à alta médica.

**Conclusão:** Apesar da associação entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi não ser estatisticamente significativa, verificou-se que os valores de colesterol total, colesterol LDL, triglicérideos e D-dímeros estão significativamente associadas ao pré-tratamento com Aspirina e Estatina, à ocorrência de mortalidade no internamento e à dependência aquando à alta médica. No entanto, consideram-se necessários mais estudos, prospectivos e com amostras de maior tamanho, para verificarem com mais rigor estes resultados e identificarem novas associações.

## Palavras-chave

AVC isquêmico, Pré-tratamento, Estatina, Aspirina, *Outcomes*, Mortalidade, Dependência.

## Abstract

**Introduction:** Stroke is the main cause of death in Portugal (2), defined as the rapid development of neurological deficit of focal vascular cause, lasting longer than 24 hours or if cerebral infarction has been demonstrated (3). Regarding the treatment of ischemic stroke, Aspirin proved to be the only safe and effective antiplatelet agent in its acute treatment (3). Statins are effective in primary and secondary prevention of stroke, as well as effective in preventing progression during its acute phase. However, there is no consensus regarding the benefit of pretreatment with these drugs (7).

**Objectives:** To relate the pre-treatment with Aspirin and Statin and the *outcomes* of the ischemic stroke (clinical and imaging evolution, mortality and follow-up) in order to improve the prognosis of these patients. Secondly, identify which of these variables will be associated with mortality during hospitalization and dependence at medical discharge.

**Materials and methods:** Retrospective study, based on the analysis of clinical processes of individuals hospitalized in the CHCB stroke unit between September 1, 2007 and November 1, 2009, with a confirmed diagnosis of stroke or TIA.

**Results:** There was a statistically significant association between pre-treatment with Aspirin and Statin and sex ( $p=0.006$ ), hypertension ( $p=0.001$ ), coronary artery disease ( $p<0.001$ ), total cholesterol ( $p=0.006$ ), LDL cholesterol ( $p=0.010$ ), triglycerides ( $p=0.026$ ) and d-dimers ( $p=0.013$ ). Regarding the occurrence of death during hospitalization, there was a statistically significant association for atrial fibrillation ( $p=0.001$ ), NIHSS ( $p<0,001$ ), OCSF classification ( $p<0.001$ ) and TOAST ( $p=0.004$ ), D-dimers ( $p=0,001$ ), total cholesterol ( $p=0.017$ ), LDL cholesterol ( $p=0.036$ ) and triglycerides ( $p<0.001$ ), neurological impairment ( $p<0.001$ ), hemorrhagic transformation ( $p<0.001$ ) and recurrent stroke ( $p=0.007$ ). The sex ( $p=0.001$ ), age ( $p<0,001$ ), ethyl habits ( $p=0.005$ ), NIHSS ( $p<0.001$ ), OCSF classification ( $p<0.001$ ), total cholesterol ( $p=0.003$ ), LDL cholesterol ( $p=0.011$ ), triglycerides ( $p<0.001$ ), hematocrit ( $p<0.001$ ), leukocytes ( $p=0.014$ ), glucose ( $p=0.029$ ), sedimentation rate ( $p=0,010$ ), D-dimers ( $p<0,001$ ), fibrinogen ( $p<0,001$ ), C-reactive protein ( $<0,001$ ), neurological deterioration ( $p<0.001$ ), hemorrhagic transformation ( $p<0.001$ ) and recurrence of stroke in 6 ( $p=0.012$ ) and 12 months ( $p=0.010$ ) showed a statistically significant association with dependence at medical discharge.

**Conclusion:** Although the association between pretreatment with Aspirin and Statin and the *outcomes* of ischemic stroke was not statistically significant, it was found that the values of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and D-dimers were significantly associated with pretreatment with Aspirin and Statin, the occurrence of death during hospitalization and dependence at medical discharge. However, further studies, prospective and with larger samples, are considered necessary to verify these results more closely and to identify new associations.

## Keywords

Ischemic stroke, Pretreatment, Statin, Aspirin, Outcomes, Mortality, Dependence.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-chave .....	v
Abstract .....	vi
Keywords .....	vii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução .....	1
2. Materiais e métodos .....	3
2.1. Tipo de estudo e critérios de inclusão e exclusão .....	3
2.2. Método de recolha de dados .....	4
2.3. Análise estatística.....	5
3. Resultados .....	6
3.1. Caracterização base dos pacientes em estudo.....	6
3.2. Pré-tratamento com Aspirina e Estatina .....	7
3.3. Associação entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os <i>outcomes</i> do AVCi.....	9
3.4. Morte durante o internamento .....	10
3.5. Dependência para as AVDs aquando à alta médica .....	12
4. Discussão .....	14
4.1. Pré-tratamento com Aspirina e Estatina .....	14
4.2. Associação entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os <i>outcomes</i> do AVCi.....	17
4.3. Morte durante o internamento.....	18
4.4. Dependência para as AVDs aquando à alta médica .....	22
5. Limitações do estudo.....	26
6. Conclusão .....	27
7. Bibliografia .....	28

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Associação entre as variáveis nominais e o pré-tratamento com Aspirina e Estatina. ....	7
Tabela 2 - Associação entre variáveis contínuas e o pré-tratamento com Aspirina e Estatina. .	8
Tabela 3 - Associação entre o pré- tratamento com Aspirina e Estatina e os <i>outcomes</i> do AVCi. ....	9
Tabela 4 - Associação entre variáveis nominais e a morte durante o internamento. ....	10
Tabela 5 - Associação entre variáveis contínuas e a mortalidade durante o internamento. ....	11
Tabela 6 - Associação entre variáveis nominais e a dependência para as AVDs aquando à alta médica. ....	12
Tabela 7 - Associação entre variáveis contínuas e a dependência para as AVDs aquando à alta médica. ....	13

## Lista de Acrónimos

OMS	Organização Mundial de Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AIT	Acidente Isquémico Transitório
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquémico
OCSP	<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
TACI	Enfarte da circulação anterior total
PAC	Enfarte da circulação anterior parcial
LACI	Enfarte Lacunar
POCI	Enfarte da circulação posterior
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
HTA	Hipertensão arterial
FA	Fibrilhação Auricular
AVDs	Atividades de vida diária
DAC	Doença arterial coronária
PCR	Proteína C-reactiva
VS	Velocidade de sedimentação
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

# 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, ocorreram 56.4 milhões de mortes no mundo em 2015, sendo o Acidente Vascular Cerebral (AVC) a segunda causa de morte (1). Em Portugal, o AVC é a principal causa de morte e constitui um importante fator de anos de vida potencialmente perdidos (2).

O AVC é definido como o desenvolvimento rápido de défice neurológico de causa vascular focal, com duração superior a 24 horas ou se demonstrado o enfarte cerebral nos exames de imagem (3). Caso os défices neurológicos resolvam em menos de 24 horas, sem evidência de enfarte cerebral, é considerado um Acidente Isquémico Transitório (AIT) (3).

Relativamente ao tipo de AVC, este pode ser hemorrágico ou isquémico (AVCi). Este último foi o alvo deste estudo, visto representar cerca de 85% do total de casos (3).

Existem vários factores de risco para a ocorrência do AVCi, incluindo a aterosclerose, idade, diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA), tabagismo, dislipidémia, AVC ou AIT prévio ou distúrbios cardíacos, incluindo a fibrilhação auricular (FA) e enfarte agudo do miocárdio recente (3).

Na suspeita de um AVCi, uma avaliação clínica inicial é essencial para o diagnóstico. A classificação clínica do *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP) é uma forma simples e rápida de categorizar o AVCi agudo, conseguindo prever o sítio, tamanho do enfarte, certos *outcomes* e permitindo iniciar a terapêutica mesmo antes do enfarte ser evidente nos exames de imagem (4). Esta classificação permite a distinção do AVCi em quatro subgrupos (4): enfarte da circulação anterior total (TACI); enfarte da circulação anterior parcial (PACI); enfarte lacunar (LACI) e enfarte da circulação posterior (POCI).

A *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) permite uma avaliação quantitativa destes défices neurológicos, sendo utilizada na valorização do carácter agudo, determinação do tratamento mais apropriado e previsão do prognóstico (5).

A definição da causa também é importante, visto ser indicativo do risco de recorrências e afecta o prognóstico e as opções de tratamento (6). Para tal, a história clínica deve ser completada com exames laboratoriais e imagiológicos. A classificação diagnóstica TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) é largamente utilizada, distinguindo cinco tipos de AVCi: aterotrombóticos, cardioembólicos, lacunares, de outra etiologia determinada e de etiologia indeterminada (6).

A Aspirina mostrou ser o único antiagregante plaquetário seguro e eficaz no tratamento agudo do AVCi, reduzindo minimamente o risco de recorrência, dependência e mortalidade (3). Está recomendado após um AVCi ou AIT, na ausência de contra-indicações (3). Contudo, os benefícios do pré-tratamento com Aspirina em pacientes com AVCi agudo mantêm-se desconhecidos (7).

Está confirmado que as Estatinas são efectivas na prevenção primária e secundária do AVCi, além de eficazes na prevenção da recorrência ou progressão durante a sua fase aguda. Tal ocorre porque os seus efeitos na diminuição dos lípidos associam-se a efeitos pleiotrópicos (anti-trombótico, anti-inflamatório e anti-oxidante) (7, 8). Muitos estudos sugerem o uso da Estatina após o AVCi agudo, associando-se um melhor *outcome* funcional e diminuição da mortalidade. Apesar do seu uso frequente em pacientes com alto risco cardiovascular, o benefício do pré-tratamento com Estatinas em pacientes com AVCi agudo mantém-se controverso (7).

O objetivo deste estudo consiste em relacionar o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi, relativos à evolução clínica e imagiológica, à mortalidade durante o internamento, dependência para as atividades de vida diária (AVDs) aquando à alta médica e recorrência no primeiro ano. Consequentemente, os resultados obtidos poderão ter influência na decisão terapêutica, no intuito de melhorar o prognóstico destes doentes. Secundariamente, irão-se identificar quais dessas variáveis estão associadas à mortalidade durante o internamento e à dependência para as AVDs aquando à alta médica.

## 2. Materiais e métodos

### 2.1. Tipo de estudo e critérios de inclusão e exclusão

**Tipo de Estudo:** Estudo Retrospectivo.

**Amostra:** Pacientes internados na Unidade de AVC do CHCB-EPE no período de 1 de Setembro de 2007 até 1 de Novembro de 2009.

**Crítérios de Inclusão:**

- Pacientes internados na Unidade de AVC, com diagnóstico confirmado de AVCi. Este diagnóstico é definido como o aparecimento súbito de défice neurológico secundário à oclusão súbita de artérias cerebrais, com duração superior a 24 horas e/ou enfarte recente visível através de técnicas imagiológicas;
- Pacientes internados na Unidade de AVC, com diagnóstico confirmado de AIT. Este diagnóstico é definido como o aparecimento súbito de défice neurológico secundário à oclusão súbita das artérias cerebrais, com duração inferior a 24 horas e sem sinais de enfarte recente através de técnicas imagiológicas.

**Crítérios de Exclusão:**

- Diagnóstico de AVC hemorrágico, hemorragia subdural ou subaracnoídea;
- Pré-tratamento com antiagregante plaquetário à excepção da Aspirina;
- Pré-tratamento com anticoagulante ou combinação de antiagregante com anticoagulante;
- Pré-tratamento com fibratos ou combinação de fibratos e Estatina;
- Pré-tratamento desconhecido ou incompleto.

## 2.2. Método de recolha de dados

A recolha da informação clínica ocorreu através dos processos dos utentes no período previamente referido. Foram seleccionadas as seguintes variáveis:

### Variáveis principais:

- Pré-tratamento com Aspirina e Estatina. Todos os pacientes foram incluídos num de quatro grupos: pré-tratamento com Estatina, pré-tratamento com Aspirina, pré-tratamento com Aspirina e Estatina ou sem pré-tratamento com Aspirina ou Estatina. “Estatina” inclui qualquer fármaco desta classe;
- *Outcome*: Morte durante o internamento;
- *Outcome*: Dependência para as AVDs aquando à alta médica. O grau de dependência foi definido pela Escala de Rankin modificada. Os valores iguais ou inferiores a 2 traduzem independência para as AVDs. Na impossibilidade de obter esta avaliação funcional, definiu-se a dependência pela Escala de Barthel, pelo que os valores iguais ou superiores a 65 traduzem independência.

### Variáveis secundárias:

- Demográficas: Idade à data de evento e sexo;
- Antecedentes pessoais: HTA, FA, DM, Doença arterial coronária (DAC) e AVC prévio. Estes antecedentes foram identificados ou confirmados através dos registos médicos anteriores, da terapêutica crónica prévia ou através de exames complementares de diagnóstico realizados;
- Hábitos etílicos ou tabágicos;
- NIHSS à admissão hospitalar;
- Classificação OCSP e TOAST;
- Análises clínicas: valores de hematócrito; leucócitos totais; plaquetas; glicémia, velocidade de sedimentação (VS), fibrinogénio, D-dímeros e proteína C-reactiva (PCR) à admissão hospitalar;
- Perfil lipídico obtido no internamento, definido pelos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos;
- Restantes *outcomes*: deterioração neurológica, transformação hemorrágica, recorrência de AVCi no internamento e novo internamento por recorrência de AVCi/AIT nos primeiros 6 e 12 meses.

## 2.3. Análise estatística

Inicialmente foi analisada a distribuição das variáveis contínuas através do teste Kolmogorov-Smirnov. Como algumas das variáveis contínuas não cumpriam uma distribuição normal, optou-se pela realização de testes não paramétricos.

A associação entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e as variáveis contínuas foi testada através do teste de Kruskal-Wallis. A associação entre a morte durante o internamento ou a dependência para as AVDs aquando à alta médica e as variáveis contínuas foi testada através do teste de U de Mann-Whitney.

A associação entre as três variáveis principais anteriormente mencionadas e as variáveis nominais foi testada através do teste de Qui-Quadrado de Pearson. Este teste foi substituído pelo teste exato de Fisher quando se verificou que uma ou mais células tinham uma contagem esperada inferior a 5, pelo que a sua significância foi assinalada com o símbolo (\*\*).

Certas variáveis, com associação à morte durante o internamento e à dependência para as AVDs aquando à alta médica determinada pelos testes mencionados anteriormente ou com associação esperada com base em estudos anteriores, foram inseridas num modelo de regressão logística binomial, com seleção *Forward: Conditional*.

A análise estatística foi efetuada através do SPSS v.24.0. Considerou-se significância estatística em  $p \leq 0,05$  para todos os testes.

## 3. Resultados

### 3.1. Caracterização base dos pacientes em estudo

A amostra foi constituída por 353 pacientes, dos quais 305 (86.4%) foram internados por AVCi e 48 (13.6%) por AIT. 178 (50.4%) eram do sexo masculino e 175 (49.6%) do sexo feminino. A média de idades dos pacientes foi de 73.46 anos, com um desvio padrão de 11,53, tendo o individuo mais jovem 35 anos e o mais velho 95 anos.

Relativamente aos antecedentes pessoais, 297 (84,1%) eram hipertensos, 120 (34%) tinham FA, 93 (26,3%) eram diabéticos e 50 (14,2%) sofriam de DAC. 188 (53,3%) tinham antecedentes de AVCs prévios.

Dos 353 pacientes, 237 (67.1%) não tinham tratamento prévio com Aspirina ou Estatina, 38 (10.8%) tinham apenas com Estatina, 53 (15%) tinham apenas com Aspirina e 25 (7.1%) tinham com Aspirina e Estatina.

Destes eventos cerebrovasculares, 96 (27,2%) eram TACIs, 104 (29,5%) PACIs, 109 (30,9%) LACIs e 44 (12,5%) POCIs.

Relativamente à causa, 119 (33,7%) foram cardioembólicos, 45 (12,7%) aterotrombóticos, 57 (16,1%) lacunares, 129 (36,5%) de causa indeterminada e 3 (0,8%) de outra etiologia determinada.

Ao longo do internamento, 58 (16,4%) pacientes sofreram deterioração neurológica, 30 (8,5%) resultaram em transformação hemorrágica, 5 (1,4%) sofreram recorrência de AVCi e 22 (6,3%) faleceram.

Por fim, 188 (53,4%) pacientes encontravam-se dependentes aquando à alta médica, 15 (4,5%) foram internados por novo AVCi ou AIT nos primeiros 6 meses e 12 (3,9%) foram internados por novo AVCi ou AIT dos 6 aos 12 meses.

### 3.2. Pré-tratamento com Aspirina e Estatina

Os resultados relativos às variáveis nominais analisadas encontram-se na tabela 1 e os relativos às variáveis contínuas analisadas encontram-se na tabela 2.

Tabela 1 - Associação entre as variáveis nominais e o pré-tratamento com Aspirina e Estatina.

Variáveis	Sem tratamento prévio (n = 237)	Tratamento prévio com Estatinas (n = 38)	Tratamento prévio com Aspirina (n = 53)	Tratamento prévio com Aspirina e Estatina (n = 25)	Significância
Homens (n, %)	129 (54,4%)	9 (23,7%)	28 (52,8%)	12 (48,0%)	0,006*
HTA (n, %)	186 (78,5%)	37 (97,4%)	50 (94,3%)	24 (96,0%)	0,001*
DM (n, %)	54 (22,8%)	10 (26,3%)	18 (34,0%)	11 (44,0%)	0,067*
FA (n, %)	74 (31,2%)	11(28,9%)	24 (45,3%)	11 (44,0%)	0,147*
DAC (n, %)	20 (8,4%)	3 (7,9%)	15 (28,3%)	12 (48,0%)	<0,001**
AVC prévio (n, %)	118 (49,8%)	19 (50,0%)	32 (60,4%)	19 (76,0%)	0,085*
Hábitos tabágicos - Atuais (n, %)	49 (22,5%)	2 (5,4%)	4 (8,9%)	4 (18,2%)	0,105**
Hábitos etílicos - Atuais (n, %)	72 (33,2%)	3 (8,6%)	9 (20,9%)	7 (33,3%)	0,055**
<b>Classificação OCSF</b>					
- TACI (n, %)	61 (25,7%)	11 (28,9%)	16 (30,2%)	8 (32,0%)	0,442**
- PACI (n, %)	64 (27,0%)	15 (39,5%)	15 (28,3%)	10 (40,0%)	
- LACI (n, %)	76 (32,1%)	10 (26,3%)	17 (32,1%)	6 (24,0%)	
- POCI (n, %)	36 (15,2%)	2 (5,3%)	5 (9,4%)	1 (4,0%)	
<b>Classificação TOAST</b>					
- Cardioembólico (n, %)	73 (30,8%)	12 (31,6%)	23 (43,4%)	11 (44,0%)	0,363**
- Aterotrombótico (n, %)	35 (14,8%)	3 (7,9%)	4 (7,5%)	3 (12,0%)	
- Lacunar (n, %)	43 (18,1%)	7 (18,4%)	5 (9,4%)	2 (8,0%)	
- Indeterminado (n, %)	84 (35,4%)	16 (42,1%)	21 (39,6%)	8 (32,0%)	
- Outra causa (n, %)	2 (0,8%)	0	0	3 (0,8%)	

\* Teste do qui-quadrado;

\*\* Teste exato de Fisher.

Tabela 2 - Associação entre variáveis contínuas e o pré-tratamento com Aspirina e Estatina.

Variáveis*	Sem tratamento prévio (n = 237)	Tratamento prévio com Estatinas (n = 38)	Tratamento prévio com Aspirina (n = 53)	Tratamento prévio com Aspirina e Estatina (n = 25)	Significância
Idade (anos)	75,0 (66,0 - 82,0)	74,0 (68,8 - 79,5)	78,0 (71,5 - 83,0)	78,0 (68,5 - 83,0)	0,145
NIHSS	6,0 (3,0 - 11,0)	5,0 (2,0 - 15,3)	6,0 (3,0 - 12,0)	5,0 (2,5 - 15,0)	0,994
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	8,0 (6,5 - 10,2)	7,6 (5,9 - 9,3)	7,8 (6,2 - 9,4)	8,2 (6,2 - 9,8)	0,473
Hematócrito (%)	41,0 (38,0 - 44,0)	41,0 (38,0 - 43,0)	41,0 (38,5 - 43,5)	40,0 (35,5 - 43,0)	0,643
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	20,9 (18,03-25,9)	21,1 (18,4 - 25,2)	20,4 (16,3 - 24,4)	23,8 (19,1 - 27,6)	0,317
Glicemia (mg/dL)	121,5 (106,0 - 149,3)	122,5 (113,8 - 151,3)	122,0 (107,5 - 147,5)	129,5 (112,0 - 199,5)	0,450
Fibrinogênio (mg/dL)	314,0 (273,0 - 376,0)	304,5 (291,3 - 350,5)	318,0 (261,3 - 385,8)	346,0 (302,0 - 417,8)	0,305
PCR (mg/dL)	0,4 (0,2 - 1,0)	0,3 (0,1 - 0,6)	0,5 (0,2 - 1,2)	0,3 (0,2 - 0,6)	0,139
VS (mm/H)	14,0 (7,0 - 28,0)	12,0 (8,0 - 24,0)	16,0 (7,5 - 26,0)	21,0 (8,0 - 36,0)	0,720
D-dímeros (ng/mL)	285,0 (183,0 - 486,5)	223,0 (152,0 - 452,0)	417,1 (232,0 - 632,9)	531,0 (246,0 - 698,0)	0,013
Colesterol total (mg/dL)	185,0 (155,0 - 213,0)	178,5 (155,0 - 205,5)	169,0 (146,0 - 204,5)	154,0 (130,5 - 180,8)	0,006
Colesterol LDL (mg/dL)	112,0 (86,3 - 238,0)	97,0 (81,3 - 120,3)	100,0 (78,0 - 129,0)	83,0 (67,3 - 110,5)	0,010
Triglicerídeos (mg/dL)	124,5 (95,0 - 179,5)	138,5 (117,0 - 186,3)	119,0 (80,3 - 160,3)	108,5 (87,8 - 149,3)	0,026

\* Estas variáveis expressam-se como P<sub>50</sub> (25 - 75).

### 3.3. Associação entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi.

Os resultados relativos aos *outcomes* do AVCi analisados encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Associação entre o pré- tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi.

Variáveis	Sem tratamento prévio (n = 237)	Tratamento prévio com Estatinas (n = 38)	Tratamento prévio com Aspirina (n = 53)	Tratamento prévio com Aspirina e Estatina (n = 25)	Significância
<b>Internamento</b>					
Deterioração neurológica (n, %)	42 (17,7%)	4 (10,5%)	10 (18,9%)	2 (8%)	0,428**
Transformação hemorrágica (n, %)	18 (7,6%)	5(13,2%)	6 (11,3%)	1 (4%)	0,475**
Recorrência AVCi (n, %)	3 (1,3%)	2 (5,3%)	0	0	0,094**
Morte (n, %)	14 (5,9%)	2 (5,3%)	5 (9,6%)	1 (4%)	0,722**
<b>Alta médica</b>					
Dependente (n, %)	144 (60,8%)	23 (60,5%)	30 (56,6%)	14 (56%)	0,925*
<b>Recorrência de AVCi/AIT</b>					
1 <sup>os</sup> 6 meses (n, %)	11 (4,9%)	3 (8,3%)	1 (2,1%)	0	0,850**
1 <sup>os</sup> 6 meses - 12 meses (n, %)	6 (2,9%)	2 (5,9%)	2 (4,4%)	2 (9,1%)	0,912**

\* Teste do qui-quadrado;

\*\* Teste exato de Fisher.

### 3.4. Morte durante o internamento

Os resultados relativos às variáveis nominais analisadas encontram-se na tabela 4 e os relativos às variáveis contínuas analisadas encontram-se na tabela 5.

Tabela 4 - Associação entre variáveis nominais e a morte durante o internamento.

Variáveis	Óbitos (n = 22)	Sobreviventes (n = 330)	Significância
Homens (n, %)	13 (59,1%)	164 (49,7%)	0,394*
HTA (n, %)	18 (81,8%)	278 (84,2%)	0,764**
DM (n, %)	6 (27,3%)	87 (26,4%)	0,925*
FA (n, %)	15 (68,2%)	104 (31,5%)	<0,001*
DAC (n, %)	2 (9,1%)	47 (14,2%)	0,752**
AVC prévio (n, %)	14 (63,6%)	174 (52,7%)	0,352*
Hábitos tabágicos - Atuais (n, %)	5 (27,8%)	54 (17,8%)	0,243*
Hábitos etílicos - Atuais (n, %)	7 (38,9%)	84 (28,2%)	0,543*
<b>Classificação OCSP</b>			
- TACI (n, %)	17 (77,3%)	78 (23,6%)	
- PACI (n, %)	1 (4,5%)	103 (31,2%)	<0,001**
- LACI (n, %)	1 (4,5%)	108 (32,7%)	
- POCI (n, %)	3 (13,6%)	41 (12,4%)	
<b>Classificação TOAST</b>			
- Cardioembólico (n, %)	15 (68,2%)	103 (31,2%)	
- Aterotrombótico (n, %)	0	45 (13,6%)	
- Lacunar (n, %)	0	57 (17,3%)	0,004**
- Indeterminado (n, %)	7 (31,8%)	122 (37,0%)	
- Outra causa (n, %)	0	3 (0,9%)	
Deterioração neurológica (n, %)	19 (86,4%)	39 (11,8%)	<0,001**
Transformação hemorrágica (n, %)	8 (36,4%)	22 (6,7%)	<0,001**
Recorrência AVCi (n, %)	2 (9,1%)	3 (0,9%)	0,007**

\* Teste do qui-quadrado;

\*\* Teste exato de Fisher.

Tabela 5 - Associação entre variáveis contínuas e a mortalidade durante o internamento.

Variáveis*	Óbitos (n = 22)	Sobreviventes (n = 330)	Significância
Idade (anos)	77,5 (67,0 - 82,5)	76,0 (66,0 - 82,0)	0,527
NIHSS	16,0 (13,5 - 21,5)	6,0 (3,0 - 10,0)	<0,001
Leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	8,7 (7,3 - 10,5)	7,9 (6,3 - 9,8)	0,058
Hematócrito (%)	40,0 (37,8 - 42,0)	41,0 (38,0 - 44,0)	0,318
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	197,0 (178,5 - 237,8)	215,0 (180,0 - 259,0)	0,320
Glicémia (mg/dL)	143,5 (120,0 - 178,3)	121,5 (107,0 - 148,3)	0,056
Fibrinogénio (mg/dL)	312,0 (276,0 - 375,0)	317,0 (276,0 - 380,0)	0,805
PCR (mg/dL)	0,5 (0,2 - 0,9)	0,4 (0,2 - 1,0)	0,500
VS (mm/H)	12,0 (7,5 - 26,5)	16,0 (8,0 - 28,0)	0,316
D-dímeros (ng/mL)	718,0 (545,0 - 792,1)	296,5 (187,0 - 496,8)	0,001
Colesterol total (mg/dL)	156,0 (140,0 - 169,0)	182,0 (153,0 - 210,8)	0,017
Colesterol LDL (mg/dL)	92,0 (61,0 - 97,0)	108,0 (83,0 - 135,0)	0,036
Triglicerídeos (mg/dL)	83,0 (66,0 - 92,0)	129,0 (98,0 - 177,0)	<0,001

\* Estas variáveis expressam-se como  $P_{50}$  (25 - 75).

Foi realizada uma regressão logística binomial, de modo a determinar os factores preditivos para a mortalidade no internamento. As variáveis inseridas no modelo foram: idade, FA, tratamento prévio, colesterol LDL, hematócrito, D-dímeros, NIHSS, classificação OCSF e TOAST. Destas, a única variável que contribuiu significativamente para o modelo de regressão logística foi o valor da escala de NIHSS à admissão hospitalar (OR= 0,752, IC 95% [0,644; 0,878] e  $p < 0,001$ ).

### 3.5. Dependência para as AVDs aquando à alta médica

Os resultados relativos às variáveis nominais analisadas encontram-se na tabela 6 e os relativos às variáveis contínuas analisadas encontram-se na tabela 7.

Tabela 6 - Associação entre variáveis nominais e a dependência para as AVDs aquando à alta médica.

Variáveis	Dependentes (n = 211)	Independentes (n = 142)	Significância
Homens (n, %)	91 (43,1%)	87 (61,3%)	0,001*
HTA (n, %)	179 (84,8%)	118 (83,1%)	0,662*
DM (n, %)	51 (24,2%)	42 (29,6%)	0,258*
FA (n, %)	80 (37,9%)	40 (28,2%)	0,058*
DAC (n, %)	26 (12,3%)	24 (16,9%)	0,226*
AVC prévio (n, %)	123 (58,3%)	65 (45,8%)	0,068*
Hábitos tabágicos - Atuais (n, %)	35 (18,1%)	24 (18,6%)	0,056*
Hábitos etílicos - Atuais (n, %)	43 (22,4%)	48 (38,7%)	0,005*
Classificação OCSP			
- TACI (n, %)	87 (41,2%)	9 (6,3%)	<0,001*
- PACI (n, %)	36 (17,1%)	68 (47,9%)	
- LACI (n, %)	61 (28,9%)	48 (33,8%)	
- POCI (n, %)	27 (12,8%)	17 (12%)	
Classificação TOAST			
- Cardioembólico (n, %)	75 (35,5%)	44 (31,0%)	0,558**
- Aterotrombótico (n, %)	23 (10,9%)	22 (15,5%)	
- Lacunar (n, %)	33 (15,6%)	24 (16,9%)	
- Indeterminado (n, %)	79 (37,4%)	50 (35,2%)	
- Outra causa (n, %)	1 (0,5%)	2 (1,4%)	
Deterioração neurológica (n, %)	56 (26,5%)	2 (1,4%)	<0,001**
Transformação hemorrágica (n, %)	27 (12,8%)	3 (2,1%)	<0,001**
Recorrência AVCi (n, %)	4 (1,9%)	1 (0,7%)	0,311*
Recorrência 1os 6 meses (n, %)	6 (3,2%)	9 (6,3%)	0,012*
Recorrência 6 meses - 12 meses (n, %)	6 (3,6%)	6 (4,3%)	0,010*

\* Teste do qui-quadrado;

\*\* Teste exato de Fisher.

Tabela 7 - Associação entre variáveis contínuas e a dependência para as AVDs quando à alta médica.

Variáveis*	Dependentes (n = 211)	Independentes (n = 142)	Significância
Idade (anos)	78,0 (69,0 - 83,0)	71,0 (63,0 - 78,3)	<0,001
NIHSS	10,0 (6,00 - 14,0)	3,0 (1,0 - 5,0)	<0,001
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	8,2 (6,7 - 10,4)	7,8 (6,3 - 9,1)	0,014
Hematócrito (%)	40,0 (37,8 - 43,0)	42,0 (39,0 - 44,0)	<0,001
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	209,0 (181,0 - 256,3)	215,0 (174,5 - 262,3)	0,825
Glicémia (mg/dL)	126,0 (111,0 - 156,0)	117,0 (104,0 - 145,0)	0,029
Fibrinogênio (mg/dL)	334,0 (293,0 - 403,0)	304,0 (265,0 - 340,8)	<0,001
PCR (mg/dL)	0,5 (0,2 - 0,5)	0,3 (0,2 - 0,6)	<0,001
VS (mm/H)	16,5 (10,0 - 30,0)	13,0 (5,0 - 23,0)	0,010
D-dímeros (ng/mL)	389,0 (212,3 - 638,5)	237,6 (152,0 - 361,0)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	175,0 (146,0 - 204,0)	191,0 (164,0 - 217,0)	0,003
Colesterol LDL (mg/dL)	100,0 (79,0 - 129,0)	113,2 (88,0 - 142,5)	0,011
Triglicerídeos (mg/dL)	116,0 (87,0 - 168,0)	143,0 (111,0 - 186,0)	<0,001

\* Estas variáveis expressam-se como P<sub>50</sub> (25 - 75).

Foi realizada uma regressão logística binomial, de modo a determinar os factores preditivos para a mortalidade no internamento. As variáveis inseridas no modelo foram: idade, FA, tratamento prévio, colesterol LDL, hematócrito, D-dímeros, NIHSS, classificação OCSP e TOAST. Destas, as que contribuíram significativamente para o modelo de regressão logística foram a idade do paciente (OR= 0,949, IC 95% [0,918; 0,982] e p= 0,003), o valor na escala de NIHSS à admissão hospitalar (OR=0,629, IC 95% [0,540; 0,733] e p<0,001) e o subgrupo PACI da classificação de OCSP (OR=4,588, IC 95% [1,395; 15,094] e p=0,012).

## 4. Discussão

### 4.1. Pré-tratamento com Aspirina e Estatina

Neste estudo foram encontradas associações estatisticamente significativas entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e o sexo, a presença de antecedentes de HTA e DAC, o valor dos D-dímeros à entrada hospitalar e os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos obtidos no internamento.

Tendo em conta as variáveis epidemiológicas analisadas neste estudo, o sexo dos pacientes apresentou uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento ( $p=0,006$ ). Tal resultado vai de encontro ao estudo de Simpson *et al* (9). Relativamente à idade, esta não apresentou associação significativa ( $p=0,145$ ), tal como se verificou no estudo de Yi *et al* (7).

No que diz respeito aos antecedentes pessoais, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de HTA e o pré-tratamento ( $p=0,001$ ), observando-se que, em comparação com os indivíduos sem pré-tratamento, os indivíduos com pré-tratamento com Aspirina e/ou Estatina tinham mais probabilidade de serem hipertensos. Este resultado é justificável uma vez que foi verificada a associação entre o pré-tratamento com Estatina e a HTA por Chróinín *et al* (10). Além disso, sendo a HTA um dos principais fatores de risco cardiovascular, este antecedente leva ao aumento do risco de AVC ou DAC (11), sendo compreensível os indivíduos que tomam Aspirina serem hipertensos.

Relativamente à DM, apesar da tendência para os indivíduos com pré-tratamento com Aspirina e Estatina serem diabéticos, não ocorreu uma associação estatisticamente significativa ( $p=0,067$ ), ao contrário do demonstrado no estudo de Yi *et al* (7). É possível que um novo estudo com uma amostra de maior tamanho permita mostrar tal associação.

A presença de FA não mostrou associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento ( $p=0,147$ ). Considerando as *guidelines* para o tratamento da FA, elaboradas pela Sociedade Europeia de Cardiologia (12), seria de esperar uma associação entre a FA e o pré-tratamento com anticoagulantes. Tal não se verificou, uma vez que se excluíram do presente estudo os indivíduos com esse pré-tratamento, resultando na falta de associação entre a FA e os pré-tratamentos incluídos neste estudo. Portanto, seria de esperar que um novo estudo, com a inclusão do pré-tratamento com anticoagulantes, mostrasse a sua associação com a FA.

Já a presença de DAC mostrou ter uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento ( $p<0,001$ ), verificando-se que os pacientes com pré-tratamento com Aspirina ou Aspirina e Estatina tinham mais probabilidade de sofrerem deste antecedente, em relação aos indivíduos sem pré-tratamento ou só com Estatina. Tal se justifica pelo facto de tais fármacos serem utilizados na prevenção secundária após esses eventos cardiovasculares (11).

Em relação ao antecedente de AVC prévio ( $p=0,085$ ), este não se mostrou estatisticamente significativo com o pré-tratamento. Considerando as *guidelines* sobre a

prevenção das doenças cardiovasculares (11), seria de esperar uma associação entre o AVC prévio e o pré-tratamento com Aspirina e Estatina, fármacos utilizados para a prevenção secundária. Contudo, tal não se verificou uma vez que parte destes pacientes não recorreu às instalações de saúde aquando o AVC, talvez por sintomatologia despercebida ou ignorada, não sendo instituído o tratamento adequado. Além disto, foram excluídos muitos doentes com este antecedente e pré-tratamento com outro tipo de antiagregante plaquetário ou anticoagulante. Por fim, neste estudo não foi considerada a adesão terapêutica, pelo que a prescrição da terapêutica após o episódio pode ter sido desvalorizada pelo doente.

Relativamente aos hábitos tabágicos ( $p=0,105$ ) a sua presença não esteve associada ao pré-tratamento de modo estatisticamente significativo, tal como se verificou no estudo de Yi *et al* (7). O mesmo se verificou para os hábitos etílicos ( $p=0,055$ ), apesar da tendência para os pacientes com este hábito não terem pré-tratamento. Segundo Østergaard *et al* (13) o hábito tabágico ou etílico actual tem uma associação significativa com a não aderência à terapêutica. Uma vez que não existia informação sobre os hábitos tabágicos e etílicos de certos pacientes, além da informação sobre estes consumos ser fornecida pelo paciente/familiares, o número de consumidores presentes neste estudo pode estar subestimado, influenciando os resultados.

Em relação à escala clínica utilizada na admissão hospitalar (NIHSS), não se verificou uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento ( $p=0,994$ ), contrariando o referido na literatura (7), onde constataram que a severidade do AVCi é maior nos indivíduos sem pré-tratamento. Esta contradição poderá dever-se ao facto de neste estudo não ser considerada a dosagem prescrita de Aspirina e Estatina, a verdadeira adesão ao tratamento, a presença de outras comorbilidades ou o tempo de evolução do AVCi até à admissão hospitalar.

Considerando as classificações utilizadas, não se verificou uma relação estatisticamente significativa entre a classificação clínica OCSF ( $p=0,442$ ) ou a classificação TOAST ( $p=0,363$ ) com o pré-tratamento, de acordo com a literatura (7, 17).

Quanto às variáveis analíticas obtidas durante a admissão hospitalar, não se constatou uma associação estatisticamente significativa entre a contagem leucocitária ( $p=0,473$ ), o hematócrito ( $p=0,643$ ) ou a contagem plaquetária ( $p=0,317$ ) com o pré-tratamento. Relativamente aos leucócitos, o resultado vai contra o estudo de Serhan *et al* (14), onde comprovaram que a acção anti-inflamatória da Aspirina e da Estatina interferem com os neutrófilos, contribuindo para a resolução da inflamação. Relativamente ao hematócrito, a aspirina pode estar associada à sua diminuição pela deformação dos eritrócitos ou por perdas sanguíneas (15). Em relação à contagem plaquetária, este resultado vai contra os resultados do estudo de Yi *et al* (7), onde verificaram que a Estatina tem um efeito pleiotrópico além do efeito anti-lipídico, de maneira que as suas propriedades anti-inflamatória, antioxidante e anti-apoptótico associam-se às propriedades anti-inflamatórias e anti-trombóticas da Aspirina, resultando num efeito sinérgico sobre a activação plaquetária. Concluindo, as discordâncias entre estes resultados e a literatura poderão advir do facto de não ser

considerada para a análise a presença de condições que promovam a alteração leucocitária, como uma infecção, a severidade do AVCi ou um estado inflamatório aumentado, bem como a dosagem prescrita de Aspirina e Estatina, a verdadeira adesão ao tratamento ou os hábitos tabágicos.

Relativamente aos valores de glicemia, estes não apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento ( $p=0,450$ ), tal como se verificou no estudo de Yi *et al* (7).

Neste estudo não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o fibrinogénio ( $p=0,305$ ), PCR ( $p=0,139$ ) ou VS ( $p=0,720$ ) com o tratamento prévio, apesar das propriedades anti-inflamatórias e anti-trombóticas da Aspirina e Estatina (7, 15). Visto que existiram poucos dados relativos a estas variáveis, será necessário novo estudo para quantificar melhor estas associações.

Contrariamente, verificou-se uma associação significativa entre os níveis de D-dímeros e o tratamento prévio ( $p=0,013$ ). A Aspirina tem propriedades antiagregantes e anti-trombóticas, pelo que tem acção sobre os níveis de D-dímeros, um marcador de tendência trombótica, tal como se verifica no estudo de Prandoni *et al* (16).

Por fim, quanto às variáveis analíticas obtidas durante o internamento, constatou-se que o valor de colesterol total ( $p=0,006$ ), do colesterol LDL ( $p=0,010$ ) e triglicérideos ( $p=0,026$ ) mostraram uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento, verificando-se valores inferiores nos pacientes com pré-tratamento com Aspirina e Estatina, em relação aos que não possuem pré-tratamento. Estes resultados confirmam-se no estudo de Yi *et al* (7).

## 4.2. Associação entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi

Relativamente aos *outcomes* intra-hospitalares, nenhum destes revelou uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento. Em relação à deterioração neurológica ( $p=0,428$ ), o resultado contraria o estudo de Yi *et al* (7), onde observaram uma incidência significativamente menor de deterioração neurológica nos pacientes com pré-tratamento com Aspirina e Estatina em relação aos indivíduos sem pré-tratamento. A falta de associação estatisticamente significativa entre a transformação hemorrágica ( $p=0,475$ ), recorrência de AVCi ( $p=0,094$ ) ou morte ( $p=0,722$ ) com o pré-tratamento vai de encontro com o estudo de Yi *et al* (7).

Em relação à dependência para as AVDs aquando à alta hospitalar, não se verificou uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento ( $p=0,925$ ), tal como observado no estudo de Yi *et al* (7).

Por fim, não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a recorrência de AVCi/AIT nos primeiros 6 ( $p=0,850$ ) e 12 meses ( $p=0,912$ ) com o pré-tratamento, contrariando a literature (3, 11) onde indicam o uso da Aspirina para a prevenção secundária do AVCi.

Possivelmente as contradições entre o presente estudo e a literatura resultaram de várias razões, desde o facto de não ser considerada a dose dos fármacos do pré-tratamento e a adesão terapêutica, a presença de outras comorbilidades que poderiam interferir com a recuperação do paciente, a capacidade funcional pré-AVCi, a terapêutica realizada durante o internamento e após a alta médica, além de vários pacientes não manterem o seguimento hospitalar após o AVCi, contribuindo para a perda de dados e alteração dos resultados.

### 4.3. Morte durante o internamento

Neste estudo foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a mortalidade durante o internamento e a presença de antecedentes de FA, o valor dos D-dímeros e a NIHSS à entrada hospitalar, a classificação clínica OSCP, a classificação diagnóstica TOAST, os níveis de colesterol total, LDL e triglicéridos obtidos no internamento e a ocorrência de deterioração neurológica, transformação hemorrágica e recorrência de AVCi durante o internamento.

Considerando as variáveis epidemiológicas analisadas neste estudo, nem a idade ( $p=0,527$ ) nem o sexo ( $p=0,394$ ) apresentaram uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade no internamento. Relativamente à idade, a falta de associação foi observada no estudo de Alvarez-Perez *et al* (21). Contudo, outros estudos verificaram que a idade contribuía de forma significativa para a mortalidade intra-hospitalar (18, 19, 20, 22). É possível que um novo estudo com um amostra de maior tamanho venha a verificar a associação entre as duas variáveis, uma vez que os estudos que observaram esta associação analisaram um número de pacientes muito superior ao número de pacientes no presente estudo ou no estudo de Alvarez-Perez *et al*.

Apesar de se verificar um maior número de mortes do sexo masculino, o sexo do paciente não contribuiu de forma significativa para a mortalidade. Existem vários estudos sobre este tema mas com resultados contraditórios. Apesar de parte destes estudos encontrarem uma mortalidade aumentada no sexo feminino (20, 23), tal deixa de se verificar após o ajuste para variáveis de confusão, como a idade, raça, severidade do AVCi e factores de risco. Além disso, outros estudos sugerem não haver associação significativa entre o sexo e a mortalidade e noutros estudos observaram uma maior mortalidade no sexo masculino a partir dos 65 ou após os 70 anos (19, 21, 23). Assim sendo, as diferenças na mortalidade por AVCi entre o sexo feminino e masculino parecem estar mais relacionada com outras diferenças demográficas, com a severidade do AVCi e com factores de risco, em vez das diferenças biológicas entre o homem e mulher (23).

No que diz respeito às variáveis referentes aos antecedentes pessoais, a presença de HTA, DM, DAC ou AVC prévio não apresentaram uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade. Relativamente à HTA, a falta de significância estatística ( $p=0,764$ ) está em conformidade com a literatura (19, 21).

A ausência de significância estatística entre a DM e a mortalidade ( $p=0,925$ ) vai de encontro com o relatado por alguns estudos (19, 21, 24), mas contraria os resultados obtidos por Gallacher *et al* (25), possivelmente porque nesse último estudo consideraram o óbito até um período de 7 anos, permitindo um maior impacto desta doença crónica sobre o indivíduo.

Não se verificou significância estatística para a presença de DAC ( $p=0,752$ ), conforme estudos prévios (19, 21) mas contrariando o demonstrado por Gallacher *et al* (25). Tal discordância possivelmente resulta do facto deste estudos analisar a mortalidade num longo período de tempo, uma vez que o óbito nos primeiros 30 dias após o evento agudo é

largamente atribuído à severidade do evento, enquanto a morte a longo termo é geralmente atribuído à doença vascular, particularmente a doença cardiovascular (19).

O antecedente de AVC prévio ( $p=0,352$ ) também não demonstrou uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade, tal como se verificou em certos estudos (20,21) mas contrariando outros estudos (18, 19). Eventualmente, um novo estudo com uma amostra de maior tamanho poderá comprovar a associação entre essas duas variáveis, uma vez que indivíduos com história prévia de AVC apresentam maior debilidade e menor reserva funcional.

Conforme outros estudos (19, 20, 21, 22, 26), verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a FA e a mortalidade no internamento ( $p < 0,001$ ).

Relativamente aos hábitos tabágicos ( $p=0,243$ ) e aos hábitos etílicos ( $p=0,543$ ), a sua presença não esteve associada à ocorrência de mortalidade no internamento de modo estatisticamente significativo, tal como se verificou em alguns estudos prévios (19, 27, 21). Contudo, existem estudos com resultados contrários, observando uma associação significativa entre esses hábitos e a mortalidade após o AVCi. É possível que esta falta de consenso se deva aos resultados dependerem muito do tempo de *follow-up* e do método estatístico usado em cada estudo (20, 27), aliado ao facto de não existir informação sobre os hábitos tabágicos e etílicos de certos pacientes e a informação sobre estes consumos ser fornecida pelo paciente/família, pelo que o número de consumidores presentes nos estudos pode estar subestimado, resultando no enviesamento dos resultados.

Em relação à escala clínica calculada na admissão hospitalar (NIHSS), obteve-se uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade no internamento ( $p < 0,001$ ). Verificou-se que os doentes falecidos durante o internamento apresentaram uma pontuação na NIHSS muito superior relativamente aos pacientes sobreviventes, conforme o referido na literatura (20, 21, 22).

Considerando as classificações utilizadas, verificou-se uma relação estatisticamente significativa da classificação clínica OCSP ( $p < 0,001$ ) com a mortalidade no internamento, resultado também obtido por outros estudos (4, 17, 20), verificando-se que o subgrupo TACI possuiu a maior percentagem de óbitos. A classificação TOAST também apresentou uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade no internamento ( $p=0,004$ ), tal como se verificou em estudos prévios (20, 21, 32), onde concluíram que os pacientes com AVCi de causa cardioembólica tinham a pior sobrevivência em relação às causas não-cardioembólicas.

Quanto às variáveis analíticas obtidas durante a admissão hospitalar, constatou-se que apesar da tendência para existirem contagens de leucócitos superiores nos pacientes que depois faleceram, esta associação não se mostrou estatisticamente significativa ( $p=0,058$ ). Julga-se que tal resultado se deva ao facto da amostra ser de tamanho insuficiente para se verificar tal associação, visto que Elkind *et al* (28) observaram que a contagem leucocitária elevada aquando a admissão hospitalar está associada a pior prognóstico por várias razões

possíveis, incluindo o facto de ser um reflexo da presença de infecção, resultar da severidade do AVCi ou por ser um marcador de um estado inflamatório aumentado.

Relativamente ao hematócrito, não se observou uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade ( $p=0,318$ ), tal como foi observado no estudo de Diamond *et al* (29).

Vários estudos analisaram a possível associação entre a contagem plaquetária e a mortalidade mas obtiveram resultados discordantes entre si (30). No presente estudo não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a contagem plaquetária e a mortalidade ( $p=0,320$ ). É possível que esta divergência entre os resultados dos vários estudos seja causada pelo facto de não se considerar a presença de pré-tratamento com antiagregante plaquetário e não se incluir informação sobre a etiologia da contagem anormal de plaquetas, o que poderia ter implicação no prognóstico, visto que a trombocitopenia e a trombocitose reativa têm sido associadas à infecção e porque pacientes com trombocitopenia poderiam trazer outras alterações hematológicas, o que poderia afetar negativamente a sobrevivência após o AVCi (30). Todos estes factores podem enviesar os resultados, portanto é possível que um estudo que tenha em consideração tais limitações analise com mais rigor a presença de associação.

Relativamente aos valores de glicémia ( $p=0,056$ ), estes não apresentaram uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade no internamento, apesar da tendência para os óbitos terem apresentado glicémias mais elevadas à admissão hospitalar. A hiperglicémia, comum durante a fase aguda do AVCi em diabéticos e não diabéticos, demonstrou ter uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade durante o internamento em estudos prévios (22, 24). Esta associação é justificada pelo facto da hiperglicémia aumentar o dano cerebral no AVCi, uma vez que a exposição do tecido cerebral a níveis excessivos de glicose resulta no rompimento da barreira hemato-encefálica, na glicólise anaeróbica, culminando no influxo de cálcio para a célula (24). Possivelmente uma amostra de maior tamanho poderá verificar tal associação.

Neste estudo não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o fibrinogénio ( $p=0,805$ ) ou a VS ( $p=0,316$ ) e a mortalidade, ao contrário do observado por Alvarez-Perez *et al* (21). A PCR ( $p=0,500$ ) também não demonstrou uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade, de acordo com o estudo anteriormente referido (21). Visto terem sido encontrados poucos dados relativos a estas variáveis, é provável que um novo estudo analise mais rigorosamente estas relações.

Em relação aos níveis de D-dímeros, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre este fragmento e a mortalidade no internamento ( $p<0,001$ ), tal como se observou em estudos anteriores (16, 21), concluindo que os níveis de D-dímeros são um marcador de prognóstico independente dos *outcomes* funcionais e morte.

Quanto às variáveis analíticas obtidas durante o internamento, constatou-se que o valor de colesterol total ( $p=0,017$ ) apresentou uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade, de acordo com os resultados obtidos pelo estudo de Olsen *et al* (31), onde

constataram que níveis superiores de colesterol total estão associados a menor mortalidade. Este resultado suporta a hipótese de que a hipercolesterolemia está primariamente associada a AVCs menores, por oclusão de pequenos vasos. O colesterol LDL também apresentou associação estatisticamente significativa com a mortalidade ( $p=0,036$ ), mas tal contraria o observado em estudos prévios (22, 31).

Relativamente aos triglicerídeos, estes também se associaram significativamente com a mortalidade ( $p<0,001$ ), verificando-se valores superiores nos pacientes que sobreviveram, tal como se concluiu no estudo de Tziomalos *et al* (22). Esta associação deriva do facto de valores baixos de triglicerídeos refletirem um pobre estado nutricional, condição que por si só já contribui para piores *outcomes* após o AVCi (22).

Em relação ao desenvolvimento de complicações ao longo do internamento, verificou-se que a associação entre a deterioração neurológica e a mortalidade no internamento era estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ), conforme o observado no estudo de Sumer *et al* (33), concluindo que a deterioração neurológica piora significativamente o prognóstico do paciente. Também se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a transformação hemorrágica e a mortalidade durante o internamento ( $p<0,001$ ), observando-se um pior prognóstico em pacientes com esta complicação, tal como foi reportado por Bustamante *et al* (20). Por fim, a ocorrência de novo AVCi durante o internamento associou-se significativamente com a mortalidade ( $p=0,007$ ), como o verificado por Bustamante *et al* (20) onde confirmaram que a recorrência do AVCi a curto prazo está associada a maior duração do internamento inicial e aumento do óbito.

#### 4.4. Dependência para as AVDs aquando à alta médica

Neste estudo foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a dependência para as AVDs aquando à alta médica e a idade, sexo, hábitos etílicos, contagem de leucócitos, hematócrito, glicose, VS, fibrinogénio, D-dímeros, PCR e a NIHSS à entrada hospitalar, a classificação clínica OSCP, os níveis de colesterol total, LDL e triglicérideos obtidos no internamento, a ocorrência de deterioração neurológica e transformação hemorrágica durante o internamento e a recorrência de AVCi/AIT após 6 e 12 meses.

Considerando as variáveis epidemiológicas analisadas neste estudo, a idade ( $p < 0,001$ ) bem como o sexo ( $p = 0,001$ ) apresentaram associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs. Tal como relatado noutros estudos (18, 21, 22, 34), a idade contribuiu de forma significativa para a dependência para as AVDs, verificando-se que os indivíduos dependentes eram mais velhos, em parte porque o decréscimo da mobilidade antes do AVCi aumenta com a idade. De forma semelhante, o sexo do paciente contribuiu de forma significativa para a dependência para as AVDs, verificando-se predominância do sexo feminino. Tal análise vai de acordo com a literatura (21, 23), afirmando que esta disparidade entre sexos se mantém após o ajuste para potenciais variáveis de confusão, pelo que a idade superior nas mulheres, a maior disfunção motora prévia e as comorbilidades apenas explicam parte desta disparidade entre os sexos.

No que diz respeito às variáveis referentes aos antecedentes pessoais, a presença de HTA, FA, DM, DAC ou AVC prévio não apresentaram significância estatística. Relativamente à HTA ( $p = 0,662$ ), o resultado vai de acordo com certa literatura (21) mas discordando com o estudo de Park *et al* (34). Tal discordância entre estudos é justificável pelo facto de no presente estudo e nos referidos, não ser considerado o controlo da tensão arterial no período pré-AVCi ou se ocorreu a instituição de anti-hipertensores após a admissão hospitalar.

Apesar da maior tendência para os pacientes com FA ficarem dependentes para as AVDs, não se verificou uma associação estatisticamente significativa ( $p = 0,058$ ), conforme o verificado no estudo de Alvarez-Perez (21) mas contrariamente a outros estudos prévios (26) onde verificaram que os pacientes com FA têm maior risco cerebrovascular e AVCis mais severos, logo desenvolvem mais complicações e piores estados neurológicos. Uma vez que no presente estudo foram excluídos os pacientes com pré-tratamento com anticoagulantes, e sendo estes fármacos a base para o tratamento da FA (12), possivelmente perderam-se muitos pacientes com este antecedente, pelo que um novo estudo que inclua esses pacientes deverá observar a associação da FA com a dependência.

Relativamente à ausência de associação estatisticamente significativa da DM com a dependência ( $p = 0,258$ ), verificaram-se resultados concordantes em certos estudos anteriores (21) mas também se encontraram estudos contrários (34), justificável pela variância na quantidade de tempo em que o paciente é diabético, na presença de comorbilidades relacionadas e pela eficácia do controlo glicémico, condições estas que não foram contabilizadas neste estudo e nos estudos referidos.

A ausência de significância estatística para a presença de DAC ( $p=0,226$ ) vai de encontro com o estudo de Park *et al* (34) mas contradiz o encontrado noutros estudos (21).

Embora se tenha observado uma tendência para os indivíduos com antecedente de AVC prévio ficarem dependentes para as AVDs, este antecedente não se associou significativamente à dependência ( $p=0,068$ ), como o verificado por Alvarez-Perez *et al* (21) mas contrariamente ao referido noutros estudos (18, 22, 34), onde associaram fortemente a mobilidade pré-AVCi, relacionada com episódios prévios de doença cerebrovasculares, ao comprometimento da mobilidade pós-AVCi. Possivelmente um estudo com uma amostra de maior tamanho teria capacidade de comprovar essa associação.

Quanto aos resultados obtidos para a presença de hábitos tabágicos, estes não mostraram uma associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs ( $p=0,056$ ), de acordo com certos estudos (21, 27). Contudo, estes mesmos estudos reconheceram que existe muita discordância entre os resultados de várias investigações, alguns obtendo associações entre essas variáveis, concluindo até um efeito protector do tabaco inesperado (27, 34).

Relativamente aos hábitos etílicos ( $p=0,005$ ), estes estão associados à dependência para as AVDs de modo estatisticamente significativo, tal como o verificado por Park *et al* (34) mas contradizendo resultados de outros estudos (21, 27), logo, tal como o tabaco, vários estudos apresentarem resultados contraditórios. Uma das razões para as contradições entre a associação entre o hábitos tabágicos ou etílicos com a dependência será pelo facto dos resultados dependerem do tempo de *follow-up* e do método estatístico usado em cada estudo, pelo que os seus efeitos prejudiciais tornam-se mais evidente após longo *follow-ups*, além de serem mais prevalentes em doentes mais jovens no teste estatístico univariado, criam a ilusão do efeito benéfico (27). Outra razão da variação do resultado entre estudos será o facto de, neste estudo e no referidos, não considerarem os anos de consumo, a quantidade tabágica e consumo etílico diário, existirem pacientes sem informação sobre os seus hábitos e a informação existente ser fornecida pelos familiares/pacientes, levando a enviesamento dos resultados.

Em relação à escala clínica utilizada à entrada hospitalar (NIHSS), verificou-se uma associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs ( $p<0,001$ ), concluindo que os indivíduos dependentes apresentaram pontuações na escala muito superiores aos pacientes independentes, o que vai de encontro ao referido na literatura (21, 22, 34).

Considerando as classificações utilizadas, verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a classificação clínica OCSP ( $p<0,001$ ) e a dependência para as AVDs, algo também observado noutros estudos (4, 17), concluindo-se que o AVCi do subgrupo TACI é aquele que apresenta pior prognóstico e que causa maior incapacidade funcional devido à área que sofreu o enfarte.

A classificação TOAST não apresentou uma associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs ( $p=0,558$ ), consoante o estudo de Alvarez-Perez *et al* (21)

mas contrariamente ao observado no estudo de Petty *et al* (32), onde concluíram que pacientes com AVCi cardioembólico sofreram pior *outcome* funcional após o AVCi, em comparação com os restantes subtipos. É provável que a falta de associação no presente estudo se deva ao facto de muitos dos pacientes não possuírem anormalidades identificáveis nos exames complementares de diagnóstico aquando à altura do diagnóstico, sendo agrupados nas causas indeterminadas, levando a que o número de pacientes nos restantes grupos esteja subestimado.

Quanto às variáveis analíticas obtidas durante a admissão hospitalar, constatou-se uma associação estatisticamente significativa entre a contagem leucocitária e a dependência para as AVDs ( $p=0,014$ ), verificando-se que os doentes dependentes tinham uma contagem leucocitária superior. Tal vai de acordo com a literatura (35), justificando que tal acontece porque um estado inflamatório é um importante fator de risco independente para o AVCi agudo, necessitando de supressão para reduzir a mortalidade e morbidade.

Relativamente ao hematócrito, este também se mostrou estatisticamente significativo com a dependência ( $p<0,001$ ), verificando-se um hematócrito mais elevado nos doentes que ficaram independentes. Diamond *et al* (29) também confirmaram existir uma associação significativa, mas os seus resultados sugerem um limite de hematócrito de maneira a não surgirem as lesões isquémicas. Já a contagem plaquetária não é estatisticamente significativa ( $p=0,825$ ), de acordo com os resultados do estudo de Furlan *et al* (30).

Relativamente aos valores de glicémia ( $p=0,029$ ), esta apresentou uma associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs, verificando-se glicémias na admissão hospitalar superiores nos pacientes que ficaram dependentes à alta médica. Esta associação também é reportada como estatisticamente significativa pelo estudo de Tziomalos *et al* (22), concluindo que a hiperglicémia é um preditor de *outcomes* negativos para o AVCi.

Neste estudo verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a dosagem do fibrinogénio ( $p<0,001$ ), PCR ( $p<0,001$ ), VS ( $p=0,010$ ) ou D-dímeros ( $p<0,001$ ) e a dependência para as AVDs aquando à alta médica, verificando-se valores superiores destes doseamentos nos indivíduos dependentes.

Verificou-se uma associação significativa do fibrinogénio tal como o observado noutro estudo (21). Relativamente à PCR, a sua associação com a dependência para as AVDs foi demonstrada por outros estudos (21, 35), uma vez que a concentração de PCR aumenta nas primeiras 24h após o AVCi, relacionado com o tamanho do enfarte, concluindo-se que níveis superiores de PCR estão associados a pior prognóstico. A associação da VS com a dependência para as AVDs também se verificou no estudo de Vila *et al* (35).

Em relação aos D-dímeros, a sua associação foi observada no estudo de Alvarez-Perez *et al* (21), considerando que a elevação dos D-dímeros poderá reflectir o decorrer da formação de trombos nos vasos cerebrais ou ser um marcador de hipercoagulabilidade sistémica, além de ele próprio estimular o processo inflamatório, tudo contribuindo para *outcomes* desfavoráveis.

Quanto às variáveis analíticas obtidas durante o internamento, constatou-se que o valor de colesterol total ( $p=0,003$ ) apresentou significância estatística, verificando-se valores superiores nos doentes independentes, como se observou no estudo de Tziomalos *et al* (22). O colesterol LDL também apresentou significância estatística ( $p=0,011$ ), mas tal contraria estudos anteriores (22, 31).

Relativamente aos triglicédeos, estes também se mostraram estatisticamente significativos em relação à dependência ( $p<0,001$ ), verificando-se valores superiores nos independentes, informação de acordo com o estudo de Tziomalos *et al* (22), uma vez que valores baixos de triglicédeos refletem um pobre estado nutricional.

Em relação ao desenvolvimento de complicações ao longo do internamento, verificou-se que a deterioração neurológica ( $p<0,001$ ) e a transformação hemorrágica ( $p<0,001$ ) tinham associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs, verificando-se que estas complicações estão mais associadas à dependência. Estes resultados vão de acordo com a literatura (33).

Contrariamente, a ocorrência de novo AVCi durante o internamento não tem uma associação estatisticamente significativa com a dependência ( $p=0,311$ ), contrariando o estudo de Park *et al* (34). A falta de associação no presente estudo deve-se possivelmente ao facto de terem sido reportadas poucas ocorrências desta complicação, pelo que seria necessário uma amostra de maior tamanho para se tentar verificar a associação.

Por fim, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a dependência e o internamento pela recorrência de AVCi/AIT até aos 6 ( $p=0,012$ ) e 12 meses ( $p=0,010$ ) de *follow-up*, tal como se observou no estudo de Park *et al* (34).

## 5. Limitações do estudo

Em primeiro lugar, o estudo foi limitado pelo tamanho da amostra, uma vez que a investigação foi realizada a partir da base de dados de pacientes que foram internados na Unidade de AVCs do CHCB, no período compreendido de 1 de Setembro de 2007 até 1 de Novembro de 2009 (n=353). Seriam necessários cerca de 1000 pacientes para se atingir o tamanho de amostra indicado para este estudo.

Em segundo lugar, o estudo foi limitado pela sua natureza retrospectiva, de modo que serão necessários estudos de natureza prospetiva para se confirmarem os resultados encontrados.

Em terceiro lugar, o estudo foi limitado pelo intervalo de tempo considerado e por incluir apenas pacientes internados na Unidade de AVCs de um único hospital. Portanto, serão necessários novos estudos que abranjam um maior intervalo de tempo e um maior número de hospitais para as associações verificadas serem mais seguramente validadas.

Em quarto lugar, não foram consideradas as dosagens de Aspirina e Estatina no pré-tratamento, além de frequentemente não se obter a confirmação da adesão terapêutica por parte do paciente.

Em quinto lugar, parte dos pacientes não apresentavam no seu processo clínico dados referentes aos hábitos tabágicos, hábitos etílicos, valores de colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos, VS, fibrinogénio, D-dímeros, PCR e recorrência de AVCi/AIT nos primeiros 6 e 12 meses após a alta médica, limitando a análise estatística que englobem estas variáveis.

Em sexto lugar, não foi considerado o tempo decorrido entre o início da sintomatologia e a admissão hospitalar, bem como não se considerou o grau de dependência funcional pré-AVCi ou a realização de fibrinólise após a admissão hospitalar, eventos que podem influenciar a evolução clínica do paciente.

Em sétimo lugar, é possível que os hábitos tabágicos e etílicos estivessem subestimados, não só pela falta de informação, mas porque não se contabilizou a carga tabágica nem o consumo etílico diário, além da informação ser frequentemente facultada pelo paciente/familiar, limitando assim a análise estatística.

Em oitavo lugar, a escala clínica à entrada hospitalar (NIHSS) foi calculada durante a realização deste estudo, pelo que o seu cálculo ficou limitado pela informação hospitalar disponível.

Por último, neste estudo não são considerados outros pré-tratamentos que o paciente realizava ou os fármacos administrados durante o internamento, o que possivelmente influenciaram a evolução do paciente ao longo do período de tempo analisado neste estudo.

## 6. Conclusão

No presente estudo ficou demonstrado que o sexo, a HTA, a DAC, os valores de e D-dímeros, colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o pré-tratamento com Aspirina e Estatina.

Contudo, não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o pré-tratamento com Aspirina e Estatina e os *outcomes* do AVCi, em parte pelo baixo número de ocorrências e falta de dados.

Secundariamente, a presença FA, a classificação OCSP e TOAST, os valores de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos, a deterioração neurológica, transformação hemorrágica e AVCi recorrente mostraram associar-se significativamente com a mortalidade durante o internamento. Além disso, o sexo, os hábitos etílicos, a pontuação da NIHSS, a classificação OCSP, a contagem de leucócitos, hematócrito, glicose, fibrinogênio, PCR, VS e D-dímeros, os valores de colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos, a deterioração neurológica, a transformação hemorrágica e a recorrência do AVCi/AIT nos 6 e 12 meses após a alta médica demonstraram uma associação estatisticamente significativa com a dependência para as AVDs aquando à alta médica.

Os modelos de regressão logística indicaram que a pontuação da NIHSS previu a ocorrência de mortalidade durante o internamento. Já a idade do paciente, a pontuação da NIHSS e o subgrupo PACI da classificação de OCSP previram a ocorrência de dependência para as AVDs aquando à alta médica.

Para finalizar, consideram-se necessários novos estudos, com uma amostra de maior tamanho e de preferência prospetivos, para se conseguir confirmar com maior rigor as associações aqui identificadas e para se descobrirem novas associações com o pré-tratamento com Aspirina e Estatina. Deste modo, melhor se entenderá a influência da toma prévia destes fármacos sobre os *outcomes* do AVCi, o que poderá vir a ter influência na decisão terapêutica e, desta forma, melhorar o prognóstico destes doentes.

## 7. Bibliografia

1. The top 10 causes of death [Internet]. 2017 January 12 [cited 2018 March 27]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. 2017 set. 21 p. Available from: [www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-as-doencas-cerebro-cardiovasculares-2017.aspx](http://www.dgs.pt/em-destaque/relatorio-do-programa-nacional-para-as-doencas-cerebro-cardiovasculares-2017.aspx)
3. Longo DL, Fauci AS., Kasper DL., Hauser L., Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015.
4. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project Classification: Correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2003;12(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1053/jscd.2003.7>
5. Castro P, Mendonça T, Abreu P, Carvalho M, Azevedo E L. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) International Initiative - versão portuguesa. *Sinapse* [Internet]. 2008;8(1):69-70. Available from: <https://www.spneurologia.com/publicacoes/sinapse>
6. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 1993;23(1):35-41. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
7. Yi X, Han Z, Wang C, Zhou Q, Lin J. Statin and Aspirin Pretreatment Are Associated with Lower Neurological Deterioration and Platelet Activity in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2017;26(2):352-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.030>
8. Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:1771-86.
9. Simpson CR, Wilson C, Hannaford PC, Williams D. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in Scottish primary care. *Stroke* [Internet]. 2005;36(8):1771-5. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000173398.99163.9e>
10. Chróinín DN, Callaly EL, Duggan J, Merwick Á, Hannon N, Sheehan Ó, Marnane M, Horgan G, Williams E, Harris D, Kyne L, McCormack PME, Moroney J, Grant T, Williams D, Daly L, Kelly PJ. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: The North Dublin population stroke study. *Stroke* [Internet]. 2011;42(4):1021-9. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596734>

11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Worp HB, Dis I, Verschuren WMM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte BV, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Oct 7;37(38):2893-962. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
13. Østergaard K, Madsen C, Liu ML, Bak S, Hallas J, Gaist D. Long-term use of antiplatelet drugs by patients with transient ischaemic attack. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 feb;70(2):241-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1609-2>
14. Serhan CN, Chiang N, Dyke TEV. Resolution Lipid Mediators. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2008 May;8(5):349-61. Available from: <https://doi.org/10.1038/nri2294>
15. Vekasi J, Koltai K, Gaal V, Toth A, Juricskay I, Kesmarky G. The effect of aspirin on hemorheological parameters of patients with diabetic retinopathy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;39(1-4):385-9.
16. Prandoni P, Noventa F, Milan M. Aspirin and recurrent venous thromboembolism. *Phleb J Venous Dis* [Internet]. 2013 mar 12;28(1\_suppl):99-104. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355512475040>
17. Yang Y, Wang A, Zhao X, Wang C, Liu L, Zheng H, Wang Y, Cao Y, Wang Y. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical outcomes following intravenous thrombolysis: a prospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016 Jun 29;12:1049-56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935162/>
18. Dallas MI, Rone-Adams S, Echternach JL, Brass LM, Bravata DM. Dependence in prestroke mobility predicts adverse outcomes among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2008 Jul 28;39(8):2298-303. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.506329>
19. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2007 may 29;38(6):1873-80. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.474569>
20. Bustamante A, Giralt D, García-Berrocoso T, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Molina C, Serena J, Montaner J. The impact of post-stroke complications on in-hospital mortality depends on stroke severity. *Eur Stroke J* [Internet]. 2017 mar 1;2(1):54-63. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2396987316681872>

21. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Albumin level and stroke. Potential association between lower albumin level and cardioembolic aetiology. *Int J Neurosci* [Internet]. 2011;121(1):25-32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00207454.2010.523134>
22. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M, Kostaki S, Papadopoulou M, Angelopoulou SM, Tsopozidi M, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Prognostic significance of major lipids in patients with acute ischemic stroke. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2017 apr;32(2):395-400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9924-9>
23. Ahnstedt H, McCullough LD, Cipolla MJ. The Importance of Considering Sex Differences in Translational Stroke Research. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2016 aug;7(4):261-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4929018/>
24. Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, Drozdowski W, Chorazy M, Kulakowska A, Matyszko J. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Med Sci*. 2017 fev 1;13(1):100-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5206364/>
25. Gallacher K, McQueenie R, Nicole B, Jani B, Lee D, Mair F. Risk factors and mortality associated with multimorbidity in people with stroke or transient ischaemic attack: a study of 8,751 UK Biobank participants. *J Comorbidity* [Internet]. 2018;8(1):1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827474/>
26. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, Stöllberger\* C. Stroke patients with atrial fibrillation have a Worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 oct 1; 25(19):1734-40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.030>
27. Fekete K, Szatmári S, Szocs I, Szekeres C, Szász J, Mihálka L, Smolanka V, Kardos L, Csiba L, Bereczki D. Prestroke alcohol consumption and smoking are not associated with stroke severity, disability at discharge, and case fatality. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 jan;23(1):31-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.006>
28. Elkind MSV, Cheng J, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2004;13(5):220-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.07.004%0A>
29. Diamond PT, Gale SD, Evans BA. Relationship of initial hematocrit level to discharge destination and resource utilization after ischemic stroke: A pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2003 Jul;84(7):964-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00009-1](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00009-1)
30. Furlan JC, Fang J, Silver FL. Outcomes after acute ischemic stroke in patients with thrombocytopenia or thrombocytosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016 mar 15;362:198-203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.044>

31. Chen L, Xu J, Sun H, Wu H, Zhang J. The total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol as a predictor of poor outcomes in a Chinese population with acute ischaemic stroke. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2017 nov;31(6):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcla.22139>
32. Petty GW, Brown Jr RD, Whisnant JP, Sicks JD, Fallon WMO, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. *Stroke* may. 2000;31(5):1062-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1062>
33. Sumer M, Ozdemir I, Erturk O. Progression in acute ischemic stroke: Frequency, risk factors and prognosis. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2003 mar;10(2):177-80. Available from: [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(02\)00325-9/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(02)00325-9/fulltext)
34. Park JH, Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 fev;23(2):361-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.12837>
35. Vila N, Filella X, Deulofeu R, Ascaso C, Abellana R, Chamorro A. Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurol Sci* [Internet]. 1999 jan 15;162(2):185-8. Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(98\)00319-0/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(98)00319-0/abstract)