



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Importância dos fatores de risco não clássicos na incidência do acidente vascular cerebral

Sara Fernandes da Silva

Dissertação para obtenção do grau de mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Ao meu pai, meu exemplo de vida. Por nunca me deixar desistir, pelo apoio incondicional e confiança em mim.

À minha mãe, minha melhor amiga. Por acreditar em mim de forma incondicional, mesmo quando nem eu acreditei.

Aos dois, pelas noites mal dormidas ao meu lado, mesmo com tantos quilômetros de distância.

À minha irmã, por estar sempre lá.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Francisco Álvarez pela orientação exemplar, confiança, ajuda e paciência.

À Faculdade de Ciências da Saúde pela possibilidade de formação enquanto médica e pessoa.

Aos meus amigos pelo apoio em todo o percurso.

À Bárbara, à Mafalda e à Isa, pelo nosso percurso juntas.

Não posso deixar de agradecer de forma especial à Catarina, Sílvia, Salomé, Joana e ao Pardal, sem eles seria impossível. Pelo apoio, noites de estudo e trabalho e pelos bons momentos que ficam. À pequena Maria, que ainda agora começou, por se tornar parte desta nossa casa.

Por último, ao Zé, por estar sempre, sempre comigo.

Resumo

O acidente vascular cerebral é definido como o surgimento abrupto de sinais e sintomas de disfunção cerebral, que permanecem vinte e quatro ou mais horas ou conduzem à morte, sem causa aparente que não seja a vascular. Esta definição inclui o acidente vascular cerebral isquémico, a hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnoide.

O acidente vascular cerebral ocorre quando o fornecimento de sangue ao tecido cerebral é interrompido de forma abrupta, provocando lesão do tecido. A interrupção do fornecimento sanguíneo pode ocorrer devido a hemorragia ou isquemia, dando origem a um acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquémico, respetivamente. Estes dois tipos apresentam diferenças nos fatores de risco, incidência, prevalência e estratégias de tratamento, bem como no grau de morbidade e mortalidade que, por sua vez, depende também da extensão das lesões. O acidente vascular cerebral isquémico representa cerca de 80-85% de todos os casos, enquanto o tipo hemorrágico representa cerca de 15 a 20%.

O acidente vascular cerebral é a segunda principal causa de morte e a terceira causa maior de incapacidade no mundo. Em Portugal, uma em cada dez mortes deve-se a acidente vascular cerebral, sendo um dos países da Europa Ocidental com maior taxa de mortalidade devido a esta patologia, principalmente para a população com mais de 65 anos.

O paradigma da doença está a mudar, sendo que se assiste, por um lado, a uma diminuição na idade de incidência, sendo cada vez mais comum em jovens adultos, e por outro a um aumento da prevalência por diminuição da taxa de mortalidade. Esta realidade tem importantes implicações na saúde da população.

As doenças cerebrovasculares, nas quais se inclui o acidente vascular cerebral são patologias heterogêneas e multifatoriais, sendo que diferentes fatores de risco, modificáveis ou não, podem atuar de forma sinérgica e com efeito cumulativo no surgimento da doença. De entre os fatores de risco não modificáveis destacam-se a idade, sexo e raça/etnia, enquanto hipertensão arterial, tabagismo, dieta e inatividade física se classificam como fatores de risco modificáveis. Estes fatores são responsáveis por cerca de 90% de todos os acidentes vasculares cerebrais. No entanto, uma significativa parte dos casos, cerca de 10%, é provocada por outros fatores de risco menos frequentes, considerados como fatores de risco não clássicos.

Entre os fatores de risco não clássicos com influência na incidência do acidente vascular cerebral destacam-se a migraine, síndrome da apneia obstrutiva do sono, hiperuricemia, doença renal crónica, hiperhomocisteïnemia, lipoproteína (a), estados pró-trombóticos, defeitos do fibrinogénio e síndrome do anticorpo antifosfolipídico.

A presente monografia tem como objetivos a revisão da informação relativa aos fatores de risco não clássicos com influência na incidência do acidente vascular cerebral e, ainda, alertar para a importância destes mesmos fatores, principalmente perante casos de acidente vascular cerebral em pacientes aparentemente saudáveis e sem fatores de risco clássicos identificáveis.

Palavras-chave

Acidente vascular cerebral, incidência, fatores de risco, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, doenças cerebrovasculares

Abstract

Stroke is defined as the abrupt onset of signs and symptoms of brain dysfunction, which remain twenty-four or more hours or lead to death, with no apparent cause other than vascular. This definition includes ischemic stroke, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage.

Stroke occurs when the blood supply to the brain tissue is abruptly disrupted, causing tissue damage. Disruption of blood supply may occur due to hemorrhage or ischemia, resulting in a hemorrhagic or ischemic stroke, respectively. These two types present differences in risk factors, incidence, prevalence and treatment strategies, as well as in the degree of morbidity and mortality, which, in turn, also depends on the extent of the lesions. Ischemic stroke accounts for about 80-85% of all cases, while the hemorrhagic type accounts for about 15 to 20%.

Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability in the world. In Portugal, one in ten deaths is due to stroke, being one of the countries with the highest mortality rate due to this pathology among the western European countries, especially for the population over 65.

The disease paradigm is changing, with a decrease in the age of incidence, being increasingly common in young adults, and on the other, an increase in prevalence due to a decrease in the mortality rate. This reality has important implications for the health of the population.

Cerebrovascular diseases, in which stroke is included, are heterogeneous and multifactorial pathologies, and different risk factors, modifiable or not, can act synergistically and with cumulative effect on the onset of the disease. Among the non-modifiable risk factors, age, gender and race/ethnicity stand out, while hypertension, smoking, diet and physical inactivity are classified as modifiable risk factors. These factors account for about 90% of all strokes. However, a significant part of the cases, about 10%, is caused by other less frequent risk factors considered as non-classic risk factors.

Among the non-classic risk factors influencing the incidence of stroke are migraine, obstructive sleep apnea syndrome, hyperuricemia, chronic renal disease, hyperhomocysteinemia, lipoprotein (a), prothrombotic conditions, fibrinogen defects and antiphospholipid antibody syndrome.

The objectives of this monography are to review the information on non-classical risk factors that influence the incidence of stroke and to alert to the importance of these factors, especially in cases of stroke in apparently healthy patients with no classic risk factors identifiable.

Keywords

Stroke, incidence, risk factors, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebrovascular disease.

Índice

| | |
|--|------|
| Dedicatória..... | iii |
| Agradecimentos | v |
| Resumo | vii |
| Palavras-chave | ix |
| Abstract..... | xi |
| Keywords | xiii |
| Lista de Figuras..... | xvii |
| Lista de Acrónimos..... | xix |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Materiais e Métodos | 3 |
| 3. Acidente vascular cerebral..... | 5 |
| 3.1 Fatores de risco clássicos | 6 |
| 3.1.1 Idade..... | 6 |
| 3.1.2 Sexo | 7 |
| 3.1.3 Raça/Etnia | 7 |
| 3.1.4 Tabagismo | 8 |
| 3.1.5 Dieta | 8 |
| 3.1.6 Inatividade física | 9 |
| 3.1.7 Obesidade..... | 9 |
| 3.1.8 Dislipidemia e Doença aterosclerótica..... | 9 |
| 3.1.9 Fibrilhação auricular | 11 |
| 3.1.10 Hipertensão arterial..... | 12 |
| 3.1.11 Diabetes <i>mellitus</i> | 12 |
| 4. Fatores de Risco Não Clássicos | 15 |
| 4.1 Migraine | 15 |
| 4.2 Síndrome de apneia obstrutiva do sono | 16 |
| 4.3 Hiperuricemia | 18 |
| 4.4 Doença Renal Crónica..... | 19 |
| 4.5 Hiperhomocisteinemia..... | 20 |

Importância dos fatores de risco não clássicos na incidência do acidente vascular cerebral

| | | |
|-------|---|----|
| 4.6 | Lipoproteína (a)..... | 22 |
| 4.7 | Estados pró-trombóticos | 24 |
| 4.7.1 | Fator V de Leiden | 25 |
| 4.7.2 | Deficiência de Proteínas C e S | 27 |
| 4.7.3 | Deficiência de Antitrombina..... | 29 |
| 4.8 | Defeitos do fibrinogénio..... | 30 |
| 4.8.1 | Defeitos qualitativos | 31 |
| 4.8.2 | Defeitos quantitativos | 31 |
| 4.9 | Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídico | 32 |
| 4.10 | Doença inflamatória aguda e crónica | 34 |
| 5. | Conclusão | 35 |
| 6. | Bibliografia | 39 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Metabolismo do aminoácido homocisteína. | 20 |
| Figura 2. Cascata de fibrinólise. | 23 |
| Figura 3. Cascata de coagulação. | 26 |
| Figura 4. Inativação dos fatores Va e VIIIa da cascata de coagulação..... | 27 |

Lista de Acrónimos

5,10-MTHF - 5,10-metiltetrahidrofolato
5-MTHF - 5-metiltetrahidrofolato
AaC - Anticorpo anticardiolipina
AaF - Anticorpo antifosfolípido
AaL - Anticoagulante lúpico
AaB2GP1 - Anticorpo anti- β 2 glicoproteína-1
ADN - Ácido desoxirribonucleico
AIT - Acidente isquémico transitório
Apo(a) - Apolipoproteína(a)
ApoB-100 - Apolipoproteína B-100
ApoC-III - Apolipoproteína C-III
ARN - Ácido ribonucleico
AT - Antitrombina
ATP - Adenosina trifosfato
AVC - Acidente vascular cerebral
cAMP - Monofosfato de adenosina cíclico
CID - Coagulação intravascular disseminada
CO₂ - Dióxido de carbono
DRC - Doença renal crónica
DM - Diabetes *mellitus*
FA - Fibrilhação auricular
FNT- α - Fator de necrose tumoral- α
FP - Fator tecidual
FVL - Fator V de Leiden
HDL - Lipoproteína de elevada densidade
HIC - Hemorragia intracerebral
HSA - Hemorragia subaracnoide
HTA - Hipertensão arterial
IAH - Índice de apneia-hipopneia
IL-1 - Interleucina 1
IL-6 - Interleucina 6
IMC - Índice de massa corporal
KIV - Kringle tipo IV
LCR - Líquido cefalorraquidiano
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
Lp(a) - Lipoproteína(a)
MCP-1 - Proteína-1 de quimiotaxia de monócitos
MTHFR - Metiltetrahidrofolato redutase

Importância dos fatores de risco não clássicos na incidência do acidente vascular cerebral

NF-kB - Fator nuclear kappa B

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAI-1 - Inibidor do ativador de plasminogênio-1

PC - Proteína C

PCa - Proteína C ativada

PDGF - Fator de crescimento derivado das plaquetas

PS - Proteína S

SAAF - Síndrome do anticorpo antifosfolipídico

SAOS - Síndrome de apneia obstrutiva do sono

TFG-β - Fator de crescimento transformante-β

TFPI - Inibidor da via do fator tecidual

TM - Trombomodulina

t-PA - Ativador do plasminogênio

TVC - Trombose venosa cerebral

1. Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é definido como o surgimento abrupto de sinais e sintomas focais (ou globais) de disfunção cerebral, que permanecem 24 horas ou mais ou conduzem à morte, sem causa aparente que não seja a vascular. Esta definição inclui o AVC isquémico, a hemorragia intracerebral (HIC) e hemorragia subaracnoide (HSA) e exclui o acidente isquémico transitório (AIT), hematoma subdural e hemorragia ou enfarte secundário a tumor ou infecção (1).

O AVC ocorre quando o fornecimento de sangue ao tecido cerebral é interrompido de forma abrupta, provocando lesão do tecido cerebral. Este fenómeno pode ocorrer devido a hemorragia ou isquemia, dando origem a um AVC hemorrágico ou isquémico, respetivamente. No caso de a interrupção do fornecimento de sangue ser breve o suficiente para não provocar dano irreversível ao tecido cerebral, é considerado um AIT. Para tal, todos os sinais e sintomas têm que estar resolvidos em menos de 24 horas e não pode existir evidência de enfarte de tecido cerebral nos exames de neuroimagem (2). Perante isto, o AVC pode ser classificado como isquémico, provocado por trombose, embolismo ou hipoperfusão sistémica, ou hemorrágico, causado por HIC ou HSA (3). Estes dois tipos apresentam diferenças nos fatores de risco, incidência, prevalência e estratégias de tratamento, bem como no grau de morbidade e mortalidade que, por sua vez, depende também da extensão das lesões (2,3). O AVC isquémico representa cerca de 80-85% de todos os casos, enquanto que o AVC hemorrágico representa cerca de 15 a 20% (1,3).

O AVC é a segunda principal causa de morte e a terceira causa major de incapacidade no mundo (4-6). Em Portugal, uma em cada dez mortes deve-se a AVC, sendo um dos países com maior taxa de mortalidade e anos de vida perdidos por incapacidade e/ou morte devido a esta patologia entre os países da Europa ocidental, principalmente para a população com mais de 65 anos (7,8). Atendendo a que a probabilidade de ocorrer um AVC aumenta com a idade, esta era tradicionalmente considerada como uma patologia da população idosa. No entanto, atualmente assiste-se a uma diminuição na idade de incidência do AVC, sendo cada vez mais comum em jovens adultos (4,5). Apesar da diminuição da taxa de mortalidade atribuída aos AVC, com o envelhecimento progressivo da população mundial assiste-se a um aumento da prevalência desta doença, com importantes implicações na saúde da população como, por exemplo, maiores índices de dependência, maiores gastos em saúde e diminuição da qualidade de vida (9). Desta forma, surge a necessidade de investigação de possíveis fatores de risco, genéticos e não genéticos (ambientais), para a incidência desta patologia e torna-se cada vez mais importante a prevenção desta doença, através de estratégias de promoção de saúde abrangentes a toda a população e individualizadas a determinados grupos com fatores predisponentes (1,8).

Dado que as doenças cerebrovasculares, nas quais se inclui o AVC, são, normalmente, heterogéneas e multifatoriais, diferentes fatores de risco podem atuar de forma sinérgica e com efeito cumulativo no surgimento da doença (10). Os fatores de risco para o AVC podem ser

Importância dos fatores de risco não clássicos na incidência do acidente vascular cerebral

classificados como modificáveis e não modificáveis, apresentando diferente influência na incidência e prevalência desta patologia. De entre os fatores de risco não modificáveis destacam-se a idade, sexo e raça/etnia, enquanto hipertensão arterial, tabagismo, dieta e inatividade física se classificam como fatores de risco modificáveis (9). Estes fatores são responsáveis por cerca de 90% de todos os AVC. No entanto, uma significativa parte dos casos, cerca de 10%, é provocada por outros fatores de risco menos frequentes, considerados como fatores de risco não clássicos (11).

Esta revisão bibliográfica tem como objetivos reunir informação acerca da importância dos fatores de risco menos estudados e procurados com influência na incidência do AVC, e alertar para a importância destes mesmos fatores, principalmente perante casos de AVC em pacientes aparentemente saudáveis e sem fatores de risco clássicos identificáveis.

2. Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foi realizada pesquisa exaustiva nas bases de dados *PubMed/Medline*, *Medscape*, *GoogleScholar* e *UpToDate*, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Foram utilizadas como palavras chave: acidente vascular cerebral, incidência, fatores de risco, AVC isquêmico, AVC hemorrágico, doenças cerebrovasculares. Não houve restrição de datas para a realização da pesquisa. Foram excluídos artigos com baixo fator de impacto e/ou com baixo número de citações bem como revistas sem *peer review*. Foram ainda utilizados livros de referência como fonte de informação: *Harrison's Principals of Internal Medicine* e *Oxford Handbooks of Neurology*.

3. Acidente vascular cerebral

A interrupção do fornecimento de sangue ao tecido cerebral pode provocar um AVC através de dois grandes mecanismos: isquêmico e hemorrágico. O AVC isquêmico apresenta-se como o tipo mais frequente, ocorrendo quando o fluxo não é restaurado a tempo de evitar danos ao tecido cerebral. Isto pode ocorrer devido à formação de um trombo, embolismo ou hipoperfusão sistêmica. O AVC hemorrágico, causado, na sua grande maioria, por hipertensão arterial, traumatismos cranianos, rotura de aneurismas intracranianos e malformações arteriovenosas, pode ocorrer devido a HIC ou HSA (2,7). Os dois tipos de AVC apresentam diferentes subtipos com diferentes mecanismos e fatores de risco (2).

O AVC de origem trombótica ocorre geralmente por um processo inerente ao próprio vaso afetado (obstrução local, aterosclerose, disseção ou displasia fibromuscular), podendo afetar vasos de grande e pequeno calibre. Vasos de grande calibre acometidos por trombose podem ser intracranianos (polígono de *Willis* e os seus ramos proximais) ou extracranianos (artérias carótidas comuns e internas e artérias vertebrais) (3). Os vasos de pequeno calibre correspondem ao sistema arterial intracerebral, sendo a trombose normalmente provocada por lipohialinose e originando, mais frequentemente, AVC lacunares. No caso de AVC embólicos, a origem corresponde a partículas com origem noutra local que não o próprio vaso acometido, podendo ser de origem cardíaca (AVC cardioembólico) ou de origem arterial (AVC arterioarterial). Neste tipo de AVC, o êmbolo provoca bloqueio súbito do fluxo sanguíneo no vaso dando origem a sintomas de início abrupto e, normalmente, de intensidade máxima à apresentação (3). A hipoperfusão sistêmica pode ocorrer, por exemplo, devido a insuficiência cardíaca provocada por enfarte agudo do miocárdio, embolia pulmonar, hemorragia ou derrame pericárdico. Ao contrário do que se verifica para os AVC de origem trombótica e embólica, os sintomas vão ser difusos, tipicamente bilaterais e a maioria dos indivíduos afetados apresenta outros sintomas de compromisso circulatório como palidez, hipotensão, taquicardia e sudorese. Neste tipo de AVC, a isquemia mais severa tende a ocorrer nas zonas correspondentes à fronteira entre diferentes territórios das principais artérias cerebrais (12,13).

O AVC cardioembólico representa cerca de 20% de todos os casos de AVC isquêmico. Para este tipo de doença cerebrovascular estão descritos diversos fatores de risco bem definidos e, na maioria das vezes, prontamente identificados. De entre eles destacam-se a fibrilhação auricular (FA), trombos murais, enfarte do miocárdio, cardiomiopatia dilatada e disfunções valvulares incluindo estenose mitral, existência de válvula mecânica e endocardite infecciosa (2).

A HIC é a principal causa de AVC hemorrágico, ocorrendo sangramento diretamente no parênquima cerebral, normalmente derivado de arteríolas e pequenas artérias, provocando a formação de um hematoma (3,14). Com a evolução da hemorragia ocorre destruição de tecido cerebral e aumento da pressão intracraniana, sendo que hematomas maiores são responsáveis por elevadas taxas de mortalidade e morbidade (3,14). A HIC apresenta como principais causas o trauma craniano, vasculopatia hipertensiva (principalmente em adultos mais velhos) e

malformações arteriovenosas (principalmente em crianças, podendo também ocorrer em adultos jovens). Menos frequentemente é causada por rotura de aneurismas e vasculite (14,15). Uma causa menos comum de HIC, muitas vezes de difícil diagnóstico diferencial é a trombose venosa cerebral. Esta situação ocorre de forma mais frequente em adultos jovens (< 45 anos) em associação a estados de hipercoagulabilidade (14,16). Os sintomas de HIC apresentam, normalmente, evolução gradual de minutos a horas, não sendo, geralmente, máximos à apresentação. A HSA ocorre mais frequentemente devido a rotura de aneurismas localizados na base do crânio ou sangramento de malformações arteriovenosas, provocando rápido aumento da pressão intracraniana. A evolução da hemorragia pode culminar em coma profundo ou morte. Neste tipo de sangramento, os sintomas surgem de forma abrupta, normalmente com cefaleia de intensidade muito severa associada a vômitos (13,14).

Além da diversidade observada nos diferentes tipos e mecanismos responsáveis pelo AVC, diferentes fatores de risco estão associados à maior incidência desta doença cerebrovascular. A grande maioria apresenta fatores de risco identificados e extensivamente estudados, no entanto, numa relativa percentagem dos casos esta patologia surge sem que sejam identificados os fatores de risco clássicos.

3.1 Fatores de risco clássicos

Um fator de risco para AVC apresenta-se como uma característica que, quando presente num indivíduo, aumenta a probabilidade de este vir a sofrer um AVC. No entanto, não significa que seja a causa ou preditor de eventos (1). Os fatores de risco clássicos para o AVC são muitas vezes divididos em não modificáveis e modificáveis. No grupo dos primeiros encontram-se fatores como idade, sexo, raça/etnia e genética. Por outro lado, tabagismo, dieta, inatividade física, obesidade, doença aterosclerótica, FA, hipertensão arterial (HTA), e diabetes *mellitus* (DM), apresentam-se como condições modificáveis. Um outro ponto importante de salientar é a diferente influência que cada fator pode ter na probabilidade de ocorrência do AVC. Um fator pode atuar de forma independente e/ou em simultâneo (com valor cumulativo) com outros fatores de risco e, ainda, ter maior impacto para AVC isquémico e/ou hemorrágico (17).

3.1.1 Idade

O AVC é considerado uma doença do envelhecimento, sendo que a sua incidência aumenta exponencialmente com a idade, duplicando por cada década a partir dos 55 anos (1,9). Até aos 50 anos de idade, a incidência de AVC apresenta-se uniforme para os subtipos isquémico e hemorrágico, mas o segundo diminui com a idade sendo o subtipo isquémico a causa em cerca de 85% dos casos. Para uma pessoa que viva 85 anos, o risco de sofrer AVC é de aproximadamente 1 em 4 para os homens e de 1 em 5 para as mulheres (1). O efeito cumulativo do envelhecimento no sistema cardiovascular associado à natureza progressiva dos fatores de risco para AVC a longo prazo aumentam substancialmente o risco de AVC isquémico e hemorrágico (18). Apesar de tradicionalmente considerada como uma doença das camadas mais

envelhecidas da população, tem-se observado uma redução da idade de incidência do AVC, sendo cada vez mais prevalente nas camadas mais jovens. Quando o AVC ocorre em faixas etárias mais jovens apresenta maior potencial para causar maior grau de morbidade (18).

3.1.2 Sexo

O sexo apresenta-se como um fator de risco não modificável, sendo o risco global maior no sexo masculino do que no sexo feminino. Apesar de o sexo masculino conferir um aumento de risco de cerca de 1,3 comparado com o sexo feminino, em faixas etárias mais avançadas as mulheres sofrem um aumento deste risco quando comparadas com os homens (1). Embora o risco de AVC seja maior em homens do que em mulheres, estas apresentam maiores taxas de mortalidade devido a AVC dado a sua maior esperança média de vida. No geral, as mulheres apresentam AVC de maior gravidade, maior morbidade e mais depressão e demência pós-AVC (1,9).

O menor risco de AVC no sexo feminino pode ser explicado pelo fator protetor dos estrogénios, que exercem proteção ao longo da vida, terminando com a menopausa. Em mulheres mais jovens estão descritos fatores que podem aumentar a incidência de AVC, nomeadamente: gravidez, estado pós-parto, contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (9).

No que diz respeito ao sexo masculino, a maior incidência da doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e tabagismo, condições associadas a maior risco de doença cardiovascular, poderá justificar o maior risco de AVC (9).

3.1.3 Raça/Etnia

Diferenças relativas à incidência, recorrência e gravidade do AVC em diferentes etnias são observadas em vários estudos, sendo que a maioria tem em consideração a diferença entre a raça negra e branca, apontando para uma maior incidência de todos os tipos de AVC em indivíduos de raça negra (18). Ainda não é claro se esta diferença se deve apenas a fatores biológicos ou ambientais ou a interação entre ambos, mas indivíduos de raça negra apresentam maior prevalência e severidade de fatores de risco modificáveis e não modificáveis. A maior incidência de fatores de risco modificáveis na raça negra parece ser justificada pelo estatuto socioeconómico mais baixo, o que limita o acesso regular aos serviços de saúde e, portanto, condiciona a prevenção e controlo dos fatores de risco cardiovasculares tais como HTA, DM e obesidade, que aumenta não só a incidência mas também a mortalidade associadas ao AVC (19). Apesar de ser observado um maior número de fatores de risco presente em indivíduos de raça negra, alguns estudos mostraram uma relação direta entre raça negra e maior incidência de AVC o que evidencia a influência das diferenças biológicas entre diferentes raças na incidência de AVC (18,19).

3.1.4 Tabagismo

A exposição ao fumo de tabaco, de forma passiva ou ativa, apresenta-se como um fator de risco independente para o aumento da incidência de AVC isquémico e hemorrágico (9,18). O consumo de tabaco mantém-se como um dos principais fatores de risco modificáveis para a incidência de doenças cardiovasculares entre as quais se encontra o AVC, duplicando o risco numa relação dose dependente entre unidade maço ano e o risco. Estudos recentes apontam para que cerca de 15% das mortes por AVC sejam provocadas pelo consumo de tabaco. A cessação tabágica reduz rapidamente o risco de AVC sendo que este se torna semelhante ao de não fumadores 2-4 anos após a cessação (9). O risco de AVC isquémico duplica em fumadores comparativamente a não fumadores, ao passo que o risco de AVC hemorrágico é duas a quatro vezes maior em fumadores do que em não fumadores (18). O tabagismo aumenta o risco de AVC por vários mecanismos, de entre os quais se destacam: aumento dos níveis de fibrinogénio; aumento da agregação plaquetária; aumento do hematócrito; aumento dos níveis de homocisteína; diminuição dos níveis de lipoproteínas de elevada densidade (HDL); diminuição da *compliance* dos vasos sanguíneos; aumento da inflamação, promovendo aterosclerose; interação com outros fatores de risco como, por exemplo, terapia com contraceptivos orais e aumento da pressão arterial sistólica, aumento do ritmo cardíaco e diminuição da distensibilidade arterial (1,18).

3.1.5 Dieta

Nos últimos anos vários hábitos alimentares têm mostrado influência, positiva ou negativa, na incidência de AVC. De entre as variáveis destacam-se o consumo de sal, ácidos gordos insaturados, fibras, azeite, fruta, vegetais e álcool (20). Vários estudos têm mostrado uma associação inversa entre o consumo de fruta e vegetais e a incidência de AVC e mortalidade (1,18). Outros estudos referem que baixo aporte de potássio e baixos níveis de potássio sérico se encontram associados a maior mortalidade associada ao AVC, e que a suplementação de potássio e magnésio e uma dieta rica em fibras podem reduzir o risco de AVC (1). Consumo excessivo de sal provoca aumento da tensão arterial que, por si só, se apresenta como um fator de risco para o AVC (1).

A dieta mediterrânica caracteriza-se por elevado consumo de vegetais, frutas, legumes e cereais, azeite como principal fonte de gordura monossaturada, baixo consumo de gordura saturada com consumo limitado de carne e lacticínios e consumo moderado de peixe e álcool. Nos últimos anos tem sido observado que a adesão a este tipo de dieta se encontra associada a maior sobrevivência, redução do risco cardiovascular e mortalidade por cancro e baixa probabilidade de desenvolver doenças neurodegenerativas, sendo ainda o modelo alimentar mais provável de promover proteção contra doença arterial coronária (9,20). A baixa adesão à dieta mediterrânica encontra-se associada a maior incidência de AVC isquémico, mas não a maior incidência de AVC hemorrágico. Este facto é sugestivo da possível existência de um componente de proteção vascular associado à dieta mediterrânica, que reduz o risco de

ocorrência de isquemia cerebral. Além disto, tem sido demonstrado que a dieta mediterrânea apresenta efeitos positivos em fatores de elevado risco para AVC isquémico, como DM e síndrome metabólica (20).

3.1.6 Inatividade física

O sedentarismo encontra-se associado a inúmeros problemas de saúde, sendo que as doenças cardiovasculares se encontram no topo (9). Um estilo de vida sedentário apresenta-se como um fator de risco independente para AVC (1). Pessoas fisicamente ativas apresentam menor risco de AVC e menor mortalidade e morbidade associada a esta patologia. Indivíduos fisicamente ativos apresentam menos 25 a 30% de risco de AVC e mortalidade do que aqueles menos ativos fisicamente, sendo que os benefícios são evidentes para várias atividades tais como lazer e caminhadas (18). A diminuição do risco está associada à diminuição da pressão arterial, combate à obesidade, redução da probabilidade de DM, modulação do funcionamento do sistema imunitário, aumento das citocinas anti-inflamatórias circulantes, diminuição dos níveis de fibrinogénio e atividade plaquetária e aumento das concentrações de HDL (1,9,18).

3.1.7 Obesidade

A obesidade é um fator de risco para AVC sendo a sua influência aparentemente dependente de outros fatores como HTA e DM (principalmente DM tipo 2). Atualmente não existem estudos que comprovem que a perda de peso por si só promova diminuição no risco de AVC. No entanto, sabe-se que a perda de peso está associada à diminuição da pressão arterial sistólica numa relação de cerca de 4 mmHg por cada 5 kg de perda de peso, bem como à diminuição da probabilidade de desenvolver outros fatores de risco para doenças cardiovasculares (1). Através de alguns estudos publicados tem-se tornado cada vez mais evidente a importância da razão cintura-anca como indicador da adiposidade abdominal como fator de risco para AVC e não apenas a medida do índice de massa corporal (IMC) (9). Por cada aumento de 0,01 na razão cintura-anca, há um aumento de cerca de 5% no risco de doenças cardiovasculares (18).

3.1.8 Dislipidemia e Doença aterosclerótica

A dislipidemia, definida por um excesso de colesterol total ou colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ou níveis diminuídos de colesterol HDL, é um fator de risco cardiovascular prevalente na população portuguesa. Pela implicação direta na génese da aterosclerose, a dislipidemia apresenta-se como um importante fator de risco modificável para o AVC (21,22).

As partículas de LDL são constituídas por esteres de colesterol, triglicéridos, apolipoproteína B-100 (ApoB-100) e apolipoproteína C-III (ApoC-III). A ApoB-100 é necessária para a ligação do LDL ao seu recetor celular (23,24).

Os níveis circulantes de LDL são regulados através dos respectivos níveis intracelulares. Desta forma, quando as células apresentam um balanço positivo de LDL suprimem o seu recetor de superfície diminuindo a captação destas partículas de colesterol (24).

Níveis elevados de LDL circulante promovem a interação da ApoB-100, presente na superfície destas partículas, com os proteoglicanos presentes na matriz extracelular das células endoteliais vasculares (24). Após este processo, ocorre a passagem das partículas de LDL para a camada íntima das artérias, onde sofrem processos de oxidação, provocando inflamação e produção de citocinas que induzem quimiotaxia de monócitos. A presença das partículas de LDL na camada íntima das artérias é ainda responsável pelo aumento das moléculas de adesão de leucócitos, promovendo a adesão e passagem destas células através da camada endotelial. Uma vez na camada íntima dos vasos, os monócitos sofrem maturação em macrófagos promovendo a endocitose das partículas de LDL oxidadas. Quando as quantidades de LDL fagocitadas pelos macrófagos excedem a sua capacidade de degradação estas células sofrem apoptose, dando origem às chamadas *foam cells* (macrófagos ricos em partículas lipídicas). Este processo de morte celular dos macrófagos provoca libertação adicional de citocinas que, por sua vez, intensificam o processo inflamatório e a quimiotaxia de leucócitos (25,26). A acumulação de macrófagos ricos em colesterol LDL forma a estria gordurosa, a lesão inicial responsável pela formação da placa aterosclerótica. Diversas citocinas e fatores de crescimento (incluindo o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformante β (TFG- β)) libertados pelos macrófagos ativados, estria gordurosa, células de músculo liso e células endoteliais promovem a proliferação e migração de células de músculo liso para a camada íntima dos vasos (25,26). Estas células, normalmente confinadas à camada média dos vasos sofrem proliferação adicional e fibrose, dando origem à cápsula fibrosa que cobre a estria gordurosa. Este processo marca a passagem de uma lesão inicial de aterosclerose para uma placa aterosclerótica complexa (26,27). Além da influência de fatores produzidos localmente, a evolução da placa aterosclerótica é condicionada por constituintes do sangue. Apesar de inicialmente a estria gordurosa se desenvolver sobre uma camada endotelial intacta, com a contínua acumulação de *foam cells* e consequente aumento da lesão do vaso, podem ocorrer microlacerações endoteliais que promovem a adesão e ativação plaquetária, com consequente formação de microtrombos (2,26,27). As plaquetas ativadas libertam fatores de crescimento que induzem uma resposta fibrótica adicional, bem como a produção de colagénio, contribuindo para o aumento de complexidade da placa de ateroma. Com a evolução da lesão aterosclerótica, desenvolvem-se inúmeros microvasos que se conectam com os *vasa vasorum* das artérias. Estes microvasos, que aumentam a área de superfície disponível para a ligação adicional de monócitos, são friáveis e muito propensos a hemorragia intraplaca provocando trombose *in situ*. A trombina gerada promove a proliferação de células musculares lisas e endotélio, contribuindo de forma adicional para a evolução da placa (28,29).

O processo de formação de placas de aterosclerose ocorre ao longo de anos, não sendo um processo linear, mas que ocorre de forma descontínua alternando entre alturas de certa quiescência e períodos de rápida evolução (2).

Na fase inicial do processo aterosclerótico, a placa de ateroma cresce na direção oposta ao lúmen vascular, direção abluminal, provocando o aumento do diâmetro do vaso. Este tipo de *remodeling* vascular é chamado de aumento compensatório, sendo que a invasão do lúmen apenas ocorre quando o tamanho da placa excede 40% da área da lâmina elástica interna. Posto isto, existe um grande intervalo de tempo entre a formação da placa aterosclerótica e a diminuição do fluxo sanguíneo do vaso (2).

Para além dos níveis circulantes de LDL, outros fatores de risco cardiovascular como HTA, DM, tabagismo e idade avançada, contribuem para a promoção, evolução e instabilidade da placa de aterosclerose (2,27).

A variabilidade na formação das placas ateroscleróticas é ainda influenciada pelas características dos leitos vasculares afetados. Existe maior propensão para estes processos de dano vascular em zonas de bifurcação arterial pela existência de fluxo sanguíneo turbulento em detrimento do fluxo sanguíneo laminar. Este último, diminui a capacidade de ligação das partículas de LDL aos recetores de superfície endotelial, diminuindo a sua capacidade de ultrapassar esta barreira e acumular-se na camada íntima das artérias. Especificamente no território cerebral, existe maior probabilidade de formação de placas a nível da bifurcação das artérias carótidas, que dão origem às carótidas internas e externas, e nas artérias cerebrais de médio calibre (26,27,30).

Além da progressiva diminuição do lúmen vascular, com consequente estenose e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, a rotura de placas ateroscleróticas pode dar origem a embolia arterial, sendo que a própria estrutura da placa apresenta influência na propensão à rotura (2). Placas com extenso núcleo rico em lípidos e macrófagos, elevado *remodeling* e cápsula fibrosa de baixa espessura apresentam maior risco de rotura do que placas com menor conteúdo lipídico e maior espessura da cápsula fibrosa (2,27).

Posto isto, a placa aterosclerótica inicialmente é clinicamente silenciosa, podendo tornar-se sintomática ou permanecer assintomática. Isto pode ocorrer de forma crónica à medida que a placa cresce e diminui o lúmen vascular, ou de forma aguda, dando origem a eventos clínicos como AVC (25,27).

As manifestações clínicas atribuíveis ao processo de aterosclerose vão depender não só do leito vascular afetado, mas também da velocidade de formação da placa aterosclerótica. No caso da circulação cerebral, pode dar origem a um AVC isquémico ou a um AIT (2,25,27).

3.1.9 Fibrilhação auricular

A FA é a principal arritmia cardíaca, sendo um preditor de risco independente de mortalidade por patologia cardiovascular (31). A FA é um fator de risco modificável independente para a incidência de AVC, sendo este uma das principais causas de morte (31). O aumento do risco ocorre mesmo em indivíduos sem alteração e/ou disfunção identificável nas válvulas cardíacas. Alguns estudos sugerem aumento de 4 a 5 vezes no risco de AVC mesmo quando ajustado para a existência de outros fatores (18,31).

A FA caracteriza-se por uma disfunção elétrica que provoca um ritmo cardíaco irregularmente irregular, podendo ser classificada como paroxística, persistente, de longa duração ou permanente (31). Nesta arritmia cardíaca ocorre dissociação do batimento auriculoventricular, sendo uma das consequências a estase sanguínea presente na aurícula esquerda. Posto isto, ocorre formação de trombos nessa estrutura, principalmente ao nível do apêndice auricular. Trombos com origem na aurícula esquerda apresentam grande probabilidade de rotura e embolização, sendo um dos principais destinos a circulação cerebral (32).

AVC associados a FA são normalmente isquémicos de origem cardioembólica e, frequentemente, de grande tamanho, provocando elevado grau de incapacidade. A incidência de FA aumenta com a idade sendo uma das principais causas de AVC nas faixas etárias mais idosas (17).

3.1.10 Hipertensão arterial

A HTA é definida por valores de pressão arterial sistólica iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou valores de pressão arterial diastólica iguais ou superiores a 90 mmHg (33). Apresenta-se como o fator de risco modificável mais importante para todos os tipos de AVC, existindo relação direta, linear e contínua entre os valores de pressão arterial e o risco de AVC isquémico e hemorrágico (1,9,18,34). O aumento do risco com o aumento do valor de pressão arterial é similar para ambos os sexos, duplicando por cada 7,5 mmHg de aumento na pressão diastólica. No caso da pressão arterial sistólica ainda não se encontra definido um valor para o qual se verifica aumento do risco, mas sabe-se que mesmo com hipertensão sistólica isolada (com valor da diastólica normal) o risco de AVC aumenta, sendo que cerca de 40% dos AVC são atribuídos a pressão sistólica acima de 140 mmHg (1). O AVC pode ser prevenido tratando a HTA, quer por estratégias medicamentosas quer por mudanças no estilo de vida, sendo que esta combinação se apresenta como uma das formas mais eficazes na redução do risco de AVC (1,9). Mesmo para indivíduos que não são classificados como hipertensos, quanto maior o valor da pressão arterial maior o risco de AVC (5,9,18).

3.1.11 Diabetes mellitus

A DM é um dos distúrbios metabólicos mais comuns, afetando cerca de 6% da população mundial (4). Apresenta-se como um fator de risco independente para AVC, sendo que o risco sofre um aumento de duas vezes em diabéticos e o AVC é responsável por cerca de 20% das mortes nestes doentes (9,18,34,35). Mesmo doentes considerados como pré diabéticos apresentam risco aumentado para AVC. Não apenas a presença da doença, mas também a sua duração influencia o risco para AVC, sendo que cada ano de DM aumenta em 3% o risco de surgimento desta doença cerebrovascular (18,35). Os pacientes diabéticos que sofrem AVC tendem a ser de faixas etárias mais baixas e apresentam maior prevalência de outros fatores de risco cardiovasculares como HTA e dislipidemia (35). Atendendo ao aumento da incidência da DM na população, esta pode ser uma explicação para o aumento do risco de AVC em camadas

Importância dos fatores de risco não clássicos na incidência do acidente vascular cerebral

mais jovens (9). O uso de terapia medicamentosa combinada com mudança de comportamentos apresenta efeitos positivos na diminuição do risco de AVC sendo mais eficaz do que terapias baseadas apenas em medicação para controlo da glicémia (9). Além do aumento do risco verificado nesta população, a hiperglicemia aumenta também o tamanho do AVC isquémico e agrava o *outcome* pós-AVC (35).

4. Fatores de Risco Não Clássicos

Em cerca de 10% dos casos de AVC diagnosticados não são identificados os fatores de risco clássicos para a ocorrência desta doença cerebrovascular. Além disto, muitos destes casos ocorrem em camadas mais jovens da população, muitas vezes sem a presença de outras patologias associadas que justifiquem, numa primeira abordagem, a ocorrência de um AVC. Perante isto, tem surgido interesse na identificação de possíveis fatores de risco menos frequentes, que aumentem a probabilidade de ocorrência destes eventos. De entre os inúmeros fatores de risco não clássicos que podem estar associados ao aumento de risco cardiovascular e, desta forma, aumentar o risco de ocorrência de um AVC, destacam-se a *migraine*, síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), hiperuricemia, doença renal crónica (DRC) hiperhomocisteínemia, excesso de lipoproteína (a) (Lp(a)), estados pró-trombóticos, defeitos do fibrinogénio e síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAAF).

4.1 Migraine

Migraine (enxaqueca) é uma cefaleia primária intermitente crónica (36). Caracteriza-se por uma dor de cabeça recorrente e episódica, geralmente unilateral e com características pulsáteis, acompanhada por uma variedade de sintomas de disfunção neurológica transitória como fotofobia, fonofobia e sensibilidade ao movimento, sendo ainda frequente a presença de náuseas e vômitos. Em cerca de um terço dos doentes, os sinais de disfunção neurológica surgem antes da cefaleia (*migraine* com aura), podendo, no entanto, surgir durante ou após a mesma (2,37). O episódio de aura tem início no fenómeno de *cortical spreading depression*, que se caracteriza por uma onda auto-propagativa de despolarização neuronal seguida de ausência de função cerebral e, pensa-se que seja ativado pela hipoperfusão cerebral característica das crises de *migraine* (38). O cérebro de doentes que sofrem de *migraine* apresenta sensibilidade aumentada a estímulos sensoriais e ambientais, não se habituando facilmente a esses mesmos estímulos. Este tipo de cefaleia apresenta diversas variantes, sendo característica a existência de ativadores ou *triggers* da *migraine* (2).

Diversos estudos têm revelado associação entre *migraine* e o aumento do risco cardiovascular, em particular para a incidência de AVC isquémico. Esta relação é mais evidente para pacientes com *migraine* com aura, em faixas etárias mais baixas (< de 55 anos) e no sexo feminino (39). Apesar da aparente e importante relação entre *migraine* e aumento do risco de AVC isquémico, o mecanismo pelo qual ocorre permanece por esclarecer e tal associação não foi comprovada para o AVC hemorrágico. *Migraine* sem aura e cefaleias não migranosas não foram associadas a maior risco de incidência de AVC isquémico ou hemorrágico. Um importante ponto a ter em consideração é o facto de frequentemente serem observadas lesões de enfarte silenciosas em pacientes com *migraine* com aura e de, aparentemente, os AVC isquémicos resultantes de crises de *migraine* apresentarem menor tamanho e, portanto, passarem despercebidos com maior facilidade (36).

Apesar de os mecanismos ainda não serem totalmente compreendidos e comprovados são colocadas algumas hipóteses justificativas para a associação entre *migraine* com aura e maior incidência de AVC isquémico. Em pacientes com *migraine* pode ser observado aumento da ativação e agregação plaquetária e agregação leucócito-plaqueta com consequente aumento do risco de formação de êmbolos, bem como aumento da concentração e atividade de fatores pró-coagulantes tais como endotelina-1, fator de *Von Willebrand*, homocisteína e anticorpo antifosfolípido (17,38). Nestes doentes ocorre hipoperfusão cerebral induzida por vasoespasm arterial que pode levar a reduções de 30 a 40% do fluxo sanguíneo cerebral no território vascular afetado (39). A hipoperfusão resultante induz ativação neuronal com consequente inflamação neurogénica e início do fenómeno de *cortical spreading depression*, responsável não só pelo surgimento da aura migranosa mas também pela ativação do núcleo trigeminal implicado na génese da dor da *migraine*. Apesar de o fluxo resultante ser considerado como suficiente para a oxigenação do tecido cerebral durante a crise de *migraine*, a combinação de vasoespasm com outro dos fatores acima mencionados poderá levar ao aumento do risco de trombose, embolismo e isquemia (38).

Quando considerada a diferença entre sexos, a maioria dos estudos revela maior risco de AVC isquémico em pacientes com *migraine* com aura do sexo feminino. Embora a explicação para tal diferença ainda não tenha sido totalmente estabelecida, possíveis hipóteses baseiam-se nas diferenças hormonais entre os dois sexos como o efeito dos estrogénios na função endotelial, fatores de coagulação e inflamação (38). Uma possível explicação para o maior risco de AVC em pacientes do sexo feminino com *migraine* com aura de faixas etárias mais baixas mas não em pacientes mais idosas (> 60 anos), assenta na sobreposição de patologias pré-existentes presentes neste último grupo, que apresentam maior impacto para o risco cardiovascular do que os possíveis efeitos da patogénese da *migraine* (39).

Mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares tem sido reportada associação entre *migraine* com aura e aumento do risco de AVC. Ao contrário de outras condições que aumentam este risco de AVC isquémico devido à contribuição para aterosclerose de pequenos e grandes vasos, a *migraine* parece estar envolvida no aumento de risco cardiovascular através de um fenómeno de pequenos vasos. Assim sendo, a doença de grandes vasos apresenta um papel com menor relevância na associação entre *migraine* com aura e AVC (36).

4.2 Síndrome de apneia obstrutiva do sono

A SAOS apresenta-se como um distúrbio no qual os pacientes apresentam episódios recorrentes de interrupção respiratória parcial (hipopneia) ou total (apneia) durante o período do sono (40). Apneia obstrutiva é uma paragem respiratória igual ou superior a 10 segundos associada a esforço ventilatório (41). Este distúrbio ocorre devido ao colapso das vias respiratórias superiores na zona da faringe, principalmente na parte posterior da língua, palato mole ou úvula, ou numa combinação destas estruturas (40,42). A parte faríngea das vias

respiratórias apresenta pouco suporte ósseo sendo, portanto, largamente dependente da atividade muscular para manutenção da permeabilidade da via aérea. Durante o período de sono ocorre aumento da resistência ao fluxo de ar nas vias respiratórias e aumento da pressão negativa intrafaríngea durante a inspiração. Durante este período, a atividade muscular reflexa da faringe, que modula a atividade neuromuscular compensatória face a períodos de grande pressão negativa, está diminuída, levando à redução da atividade dilatadora muscular e consequente estreitamento e colapso intermitente. No episódio subsequente de apneia ou hipopneia, a hipoxia e hipercapnia resultantes estimulam o esforço ventilatório provocando, em último caso, o despertar do paciente terminando o evento de apneia (41). Dependendo da severidade desta síndrome, os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar diversos sinais e sintomas que se podem manifestar durante o sono, como roncopatia e pausas respiratórias frequentes, ou durante o dia como hipersonolência, irritabilidade, depressão, ansiedade, disfunção sexual, cefaleias matinais, alterações do comportamento e, ainda, comprometimento de funções cognitivas de memória, atenção e concentração (40,41). O rastreio de SAOS pode ser feito através da utilização de diversos questionários, de entre os quais a Escala de Sono de *Epworth* e o questionário de *Berlin*, mas o diagnóstico necessita de confirmação através de polissonografia. Desta forma é possível calcular o índice de apneia-hipopneia (IAH; número de apneias-hipopneias por hora de sono), que permite classificar a SAOS em inexistente se ocorrerem menos de 5 episódios por hora; leve se ≥ 5 IAH < 15 episódios por hora; moderada se ≥ 15 IAH < 30 episódios por hora; e severa se IAH ≥ 30 episódios por hora (40).

Nos eventos de apneia-hipopneia ocorre retenção de dióxido de carbono (CO₂), dessaturação de oxigénio da hemoglobina e alteração das respostas endócrinas, autonómicas e hemodinâmicas, com ativação do sistema nervoso simpático e libertação de substâncias vasoconstritoras, culminando em aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistémica (43,44). Uma vez interrompido o episódio de apneia, ocorre restauração do fluxo aéreo com normalização das respostas autonómicas e hemodinâmicas e normalização dos valores de pressão arterial. As variações na pressão arterial em cada episódio de apneia-hipopneia são acompanhadas por alterações na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, provocando episódios de hipoxemia intermitente e reoxigenação, originando stress oxidativo e dano endotelial na vasculatura cerebral com consequente lesão e disfunção endotelial (45). Efeitos adicionais dos episódios de apneia durante o sono são o aumento acentuado da pressão intratorácica, diminuição da produção de substâncias vasodilatadoras dependentes do endotélio, libertação de mediadores inflamatórios e pró-trombóticos e ativação da transcrição do fator induzido pela hipoxia-1 e fator nuclear kappa B nuclear (NF-kB), que induzem a expressão de moléculas de adesão, promovendo e/ou agravando o processo aterosclerótico (40,44-46). Para além dos processos anteriormente referidos, a SAOS tem sido associada ao agravamento de outros fatores de risco cardiovasculares como HTA, FA, doença arterial coronária, estados de hipercoagulabilidade com aumento da produção de fibrinogénio e ativação plaquetária, e ainda resistência aumentada à insulina e DM (40,44,45). Todos os fatores acima mencionados estão associados ao aumento de risco de AVC por provocarem

alteração da oxigenação do tecido cerebral, alteração da velocidade e quantidade de fluxo sanguíneo cerebral e alteração do mecanismo de autorregulação vascular cerebral (41,45). Deste modo, a SAOS aumenta o risco de AVC por fatores direta e indiretamente relacionados ao tecido cerebral, podendo atuar como fator de risco independente em doentes que não apresentam outros fatores de risco cardiovasculares identificados ou funcionar como um fator de agravamento de condições pré-existentes (40,43).

O risco de incidência de AVC nos pacientes com SAOS está dependente da idade, sexo e comorbilidades. Em pacientes sem outros fatores de risco cardiovasculares identificados, a SAOS moderada a severa apresenta-se como um fator de risco independente enquanto a SAOS leve é um fator de agravamento de condições cardiovasculares pré-existentes (42). Além disto, em faixas etárias mais velhas a SAOS apresenta maior impacto no risco de AVC, não só pela presença mais acentuada de comorbilidades mas também pela maior prevalência de SAOS. Em alguns estudos tem sido reportada a maior prevalência de SAOS moderada a severa no sexo masculino em comparação com o sexo feminino, o que pode ser explicado pela maior prevalência de obesidade e outros fatores de risco cardiovasculares no sexo masculino (45). Dependendo da severidade da SAOS o risco de AVC é diferente, sendo especialmente marcado no caso de SAOS severa a moderada. Posto isto, dado todas as implicações fisiopatológicas da SAOS, na sua forma moderada a severa esta tem sido considerada como fator de risco independente para AVC em pacientes sem outras comorbilidades identificadas. Em pacientes com outros fatores de risco como obesidade, HTA, DM, FA e doença aterosclerótica, mesmo SAOS leve apresenta potencial de agravamento destas condições, podendo culminar no surgimento de AVC (42).

4.3 Hiperuricemia

O ácido úrico é formado a partir da degradação das purinas (adenina e guanina) constituintes das moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN), adenosina trifosfato (ATP) e monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ocorrendo libertação de radicais livres durante este processo. A sua produção ocorre maioritariamente no fígado e a acumulação no organismo pode ocorrer por aumento da produção devido a processos de morte celular, consumo excessivo de álcool e dieta rica em proteínas, ou por diminuição da eliminação devido a comprometimento da função renal e utilização de diuréticos (47,48). Hiperuricemia ocorre quando se observam níveis de ácido úrico superiores a 360 μM em mulheres e 420 μM em homens (49). Mulheres na pré-menopausa tendem a ter valores mais baixos de ácido úrico do que os homens devido ao efeito dos estrogénios na eliminação urinária deste produto (47,48).

Possíveis mecanismos que contribuem para o aumento do risco cardiovascular na presença de hiperuricemia são a disfunção plaquetária e endotelial, aumento da produção de radicais livres de oxigénio, promoção da oxidação das partículas de LDL e peroxidação lipídica. Além disto, níveis elevados de ácido úrico provocam diminuição da produção de óxido nítrico ativando o sistema renina angiotensina aldosterona e proliferação de células de músculo liso. Alguns

estudos indicam ainda a possibilidade da indução da síntese de uma proteína que promove quimiotaxia dos monócitos pelas células de músculo liso. Posto isto, o ácido úrico aumenta o risco de desenvolver aterosclerose, com consequente aumento do risco cardiovascular, em particular de AVC isquémico (50).

Apesar do seu papel no aumento do risco cardiovascular, o ácido úrico apresenta-se como um dos principais antioxidantes naturais, contribuindo para mais de dois terços da capacidade plasmática de neutralização de radicais livres (50). Nos doentes com AVC isquémico e hemorrágico é observável aumento dos níveis circulantes de ácido úrico que poderia funcionar como um mecanismo protetor compensatório pelo aumento da produção de radicais livres nestas situações. Apesar da sua aparente função neuroprotetora, nesta situação, os últimos resultados indicam pior prognóstico em pacientes que apresentam maiores níveis deste composto (50). Posto isto, foi considerado que em concentrações fisiológicas o ácido úrico apresenta papel neuroprotetor face a circunstâncias de aumento da produção de radicais livres, mas que o seu aumento exagerado em situações de isquemia e hemorragia, funcionaria como um mecanismo mal-adaptativo, contribuindo para a produção adicional de radicais livres de oxigénio e dano adicional do tecido cerebral (50).

Apesar de frequentemente ocorrer hiperuricemia em associação a outros fatores de risco cardiovasculares como HTA, obesidade, dislipidemia e resistência à insulina, há estudos que indicam a sua possível contribuição como fator de risco independente para AVC após ajuste para outros fatores de risco incluindo sexo, idade e raça (51). Este fato pode ser justificado pelo papel na promoção e agravamento do processo aterosclerótico. Além disto, em pacientes com outros fatores de risco cardiovascular, como HTA, a hiperuricemia funciona de forma sinérgica no aumento do risco de AVC (50).

4.4 Doença Renal Crónica

O rim é responsável por uma variedade de processos fisiológicos capazes de manter a homeostasia e equilíbrio necessários ao normal funcionamento do organismo. Desempenha funções endócrinas e metabólicas como controlo da excreção de produtos do metabolismo celular, manutenção do equilíbrio ácido base, controlo da tensão arterial e ainda, excreção de produtos da metabolização de fármacos (2).

A DRC, caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da excreção urinária de proteína, encontra-se associada a aumento do risco de incidência de doenças cerebrovasculares, particularmente AVC. Este risco aumenta não apenas pela presença da doença, mas também devido à gravidade e duração da doença renal. Mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, é visível aumento do risco de AVC em pacientes com DRC, sendo considerado um fator de risco independente. Quando presentes outros fatores de risco como, por exemplo, HTA, hiperuricemia, anemia, dislipidemia ou tabagismo, o risco de AVC aumenta (52).

A DRC encontra-se associada ao aumento do risco de AVC devido ao aumento do stress oxidativo que, por sua vez, potencia e agrava o processo aterosclerótico, aumento dos níveis de citocinas inflamatórias e dano endotelial (2,52). O risco de doença cerebrovascular encontra-se aumentado para qualquer grau de DRC, não apenas pelo seu efeito como fator de risco independente, mas também pela maior incidência de outros fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DRC. Pacientes com DRC apresentam maior incidência de HTA responsável por hipertrofia ventricular esquerda, um importante fator de risco para doença cerebrovascular. Além disso, os rins são responsáveis por cerca de dois terços da excreção de ácido úrico. Desta forma, a diminuição da função renal, na presença de hiperuricemia potencia o efeito desta última no aumento do risco de AVC (53).

Além da influência observada na incidência de doenças cerebrovasculares, pacientes com DRC apresentam maior risco de recorrência de AVC e ainda pior *outcome* e incapacidade pós-AVC (54).

4.5 Hiperhomocisteinemia

A homocisteína é um aminoácido sulfurado formado através do metabolismo celular do aminoácido essencial metionina (figura 1) (55). A concentração deste aminoácido no plasma está relacionada com o risco de doença vascular e, quando em excesso, apresenta-se como um fator de risco independente para o desenvolvimento de AVC isquêmico e como fator de risco para AVC hemorrágico (56,57).

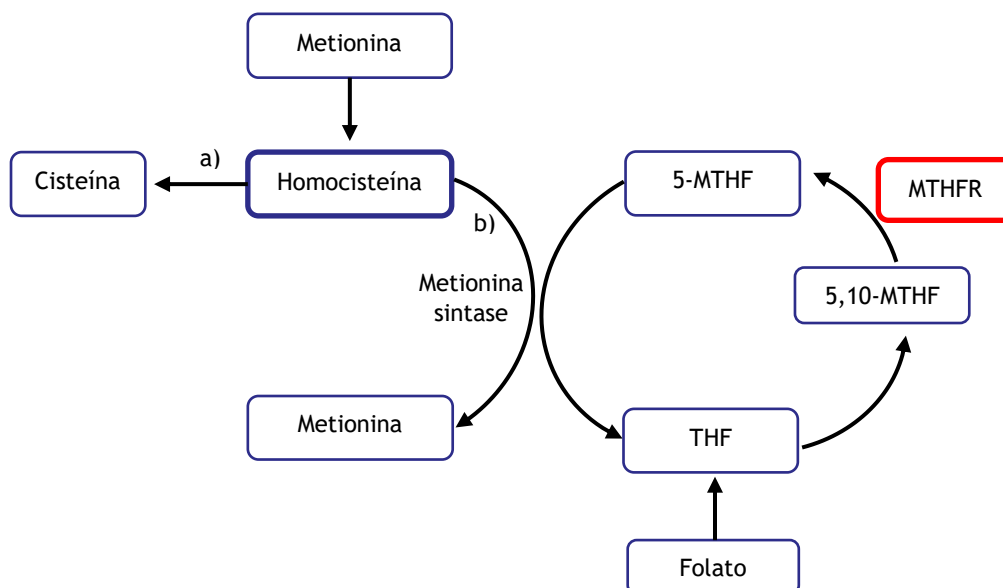


Figura 1. Metabolismo do aminoácido homocisteína. a): via da transsulfuração. b): via da remetilação. 5,10-MTHFR: 5,10-metiltetrahydrofolato; 5-MTHF: 5-metiltetrahydrofolato; MTHFR: Metiltetrahydrofolato redutase; THF: tetrahydrofolato. Adaptado de (2).

A quantidade de homocisteína intracelular é regulada com elevada precisão, sendo o excesso transportado para o plasma. Uma vez no plasma, cerca de 70% circula ligado a proteínas plasmáticas e o restante na forma de homocistina (produto resultante da oxidação plasmática

da homocisteína). Dentro da célula, o aminoácido homocisteína sofre metabolismo através de duas vias distintas (figura 1): através da via de transsulfuração, a homocisteína é metabolizada de forma irreversível no aminoácido cisteína, sendo esta via dependente do cofator piridoxal-5-fosfato (forma ativa da vitamina B6) e limitada às células hepáticas e renais; através da via de re-metilação, a homocisteína recebe um grupo metilo, através da ação da enzima metionina sintase, originando o aminoácido metionina. Esta última via apresenta como cofator a metilcobalamina (forma ativa da enzima vitamina B12) e o grupo metilo tem origem na forma ativa do folato (5-metiltetrahydrofolato, 5-MTHF). O 5-MTHF tem origem no 5,10-metiltetrahydrofolato (5,10-MTHF) através da ação da enzima metiltetrahydrofolato redutase (MTHFR) que utiliza como cofator o dinucleótido de flavina-adenina (forma ativa da vitamina B2) (55).

A enzima MTHFR apresenta-se como um importante modulador da quantidade de homocisteína intracelular e, por consequência, da quantidade de homocisteína em circulação, sendo um dos passos limitantes na conversão deste aminoácido em metionina (56). Variações no gene *MTHFR* são potenciais candidatos a exercer influência na função da enzima MTHFR, sendo o genótipo 677C>T o mais estudado e fortemente relacionado ao aumento do risco cardiovascular, em particular na incidência de AVC (58-60). Esta variante, provocada pela substituição da base citosina pela base timidina na posição 677 do gene *MTHFR*, leva à substituição do aminoácido alanina por valina no codão 222, levando à formação de uma variante termolábil da enzima MTHFR (57). Esta variante apresenta diminuição da capacidade funcional, com diminuição da formação de 5-MTHF e, conseqüentemente, diminuição da formação de metionina através do metabolismo da homocisteína. Desta forma, a homocisteína sofre aumento da concentração intracelular com conseqüente aumento do transporte deste aminoácido para o plasma (58). Esta variante da enzima MTHFR apresenta diferente prevalência em diferentes etnias, sendo possível a interação com outros polimorfismos no mesmo gene ou interações gene-gene e gene-ambiente com influência na sua função, evidenciando a importância não só da etnia, mas também do *background* genético nas concentrações plasmáticas de homocisteína. Além disto, homozigóticos MTHFR TT apresentam maior quantidade de homocisteína plasmática do que heterozigóticos MTHFR CT, principalmente em situações de carência de folato (58). Outra variante, possivelmente associada ao aumento do risco de AVC hemorrágico, é o genótipo 1298A>C, que causa substituição do aminoácido glutamato por alanina no codão 429 do gene *MTHFR*, provocando também diminuição da atividade enzimática e aumento dos níveis de homocisteína plasmáticos (58).

A homocisteína em excesso exerce diversos efeitos patológicos através de um espectro variado de mecanismos: promove dano e disfunção do endotélio vascular devido à inibição da sintase do óxido nítrico, diminuindo a biodisponibilidade deste vasodilatador; os níveis elevados deste aminoácido ultrapassam a capacidade de neutralização pela glutatona, levando à produção e acumulação de radicais livres de oxigênio, que vão provocar dano adicional ao endotélio, peroxidação de lípidos e lipoproteínas; promoção da ativação, adesão e agregação plaquetária; aumento da produção plaquetária de tromboxano A2, contribuindo para o aumento

do risco de trombose; alteração do equilíbrio entre fatores anticoagulantes e pró-coagulantes (promovendo a trombose); alteração dos mecanismos de metilação do DNA, afetando a proliferação de células endoteliais e de músculo liso das paredes vasculares que, por sua vez, promovem a diminuição do lúmen vascular; promoção da inflamação e subsequente aterosclerose através da ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) que induz a expressão da proteína-1 de quimiotaxia de monócitos (MCP-1) e interleucina 8, ativação e proliferação de monócitos e inibição da expressão do fator de inibição da migração dos macrófagos (58).

Atendendo aos mecanismos previamente mencionados, com consequências a nível de lesão endotelial, promoção de aterosclerose e interferência nas cascatas de coagulação com promoção de estados pró-trombóticos, a hiperhomocisteinemia apresenta-se como um fator de risco independente para AVC (58).

4.6 Lipoproteína (a)

A Lp(a) é uma lipoproteína plasmática estruturalmente semelhante às partículas de LDL, associada a uma molécula de Apo B-100 e uma proteína adicional, a apolipoproteína(a) (Apo(a)), ligada através de uma ponte dissulfureto (61). Apesar de não ser claro o papel fisiológico da Lp(a) pensa-se que esta esteja envolvida na cicatrização de feridas, mas que não seja essencial para tal (62,63).

Níveis elevados de Lp(a) no soro apresentam-se como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo AVC, sendo que este se encontra exacerbado na presença de níveis elevados de LDL e/ou níveis diminuídos de HDL e ainda na presença de outros fatores de risco pró-trombóticos (62,64).

A Lp(a) apresenta papel na aterogénese devido à sua semelhança com a partícula de LDL e na trombogénese devido à semelhança da Apo(a) (parte integrante da partícula de Lp(a)) com o plasminogénio, mas também devido a atividades independentes destes dois fatores previamente mencionados (63). O plasminogénio é composto por cinco domínios *kringle* (*kringle* I-V) seguidos por um domínio de serina protéase que é clivado pelo ativador de plasminogénio (t-PA) para formação de plasmina (figura 2). A Apo(a) apresenta elevada homologia com o plasminogénio por apresentar várias repetições dos domínios *kringle* IV, seguidas por um domínio *kringle* V e um domínio serina protéase. No entanto, devido à presença de substituições aminoacídicas no domínio serina protéase, a Apo(a) apresenta-se cataliticamente inativa (63).

O risco de doença cardiovascular associado à Lp(a) deve-se ao facto de esta possuir atividades aterogénica, trombogénica e, ainda, devido às suas semelhanças com as partículas de LDL. Relativamente à atividade aterogénica, esta deve-se ao aumento da permeabilidade da camada de células endoteliais dos vasos, aumento da expressão de moléculas de adesão vascular, aumento da capacidade quimiotáxica dos monócitos, aumento da formação de *foam cells* e aumento da proliferação e desdiferenciação de células de músculo liso. A atividade trombogénica manifesta-se devido à diminuição da ativação do plasminogénio, aumento da expressão do inibidor do ativador de plasminogénio-1 (PAI-1), diminuição da atividade do

inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e aumento da agregação plaquetária. A Lp(a) apresenta afinidade para a ligação a vários componentes da matriz extracelular, bem como a partículas ricas em triglicerídeos, fazendo com que haja retenção de Lp(a) na parede dos vasos sanguíneos em maior extensão do que ocorre para as partículas de LDL. Tal como ocorre com as partículas de LDL, a Lp(a) sofre oxidação e fagocitose pelos macrófagos, através de um receptor de alta afinidade, promovendo a formação de *foam cells* e deposição de colesterol nas placas ateroscleróticas (30,62,63).

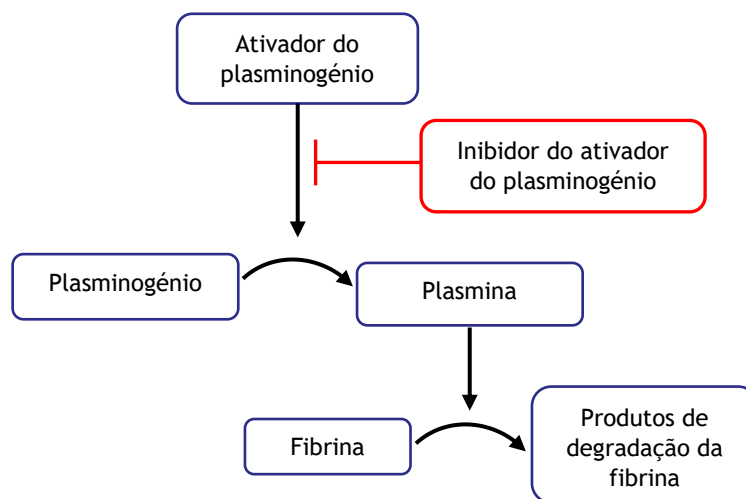


Figura 2. Cascata de fibrinólise. Ativação do plasminogênio a plasmina para subsequente degradação do coágulo de fibrina. Adaptado de (2).

A Apo(a) apresenta semelhanças estruturais com o plasminogênio, competindo com este e interferindo com a sua ativação a plasmina e, conseqüentemente, com a fibrinólise, promovendo um estado pró-trombótico (30,62). Além disso, a Lp(a) interfere com a ligação da plasmina à fibrina, impedindo a sua degradação, levando a um estado pró-trombótico (figura 2) (62). A Apo(a) liga-se ao t-PA diminuindo a velocidade de geração de plasmina e ainda, promove a expressão do PAI-1, reduzindo a quantidade de t-PA disponível para ativação do plasminogênio (figura 2) (62). A Apo(a) pertence à família dos fatores de crescimento, o que confere à Lp(a) a capacidade de promover o crescimento de células endoteliais e músculo liso (62). Em estudos de culturas de células endoteliais a Apo(a) possui a capacidade de promover o rearranjo das fibras de actina, levando a perda do contato célula-célula, sendo este o mecanismo responsável pelo aumento da permeabilidade vascular (62).

Devido às características estruturais da Lp(a) bem como dos seus constituintes, esta molécula apresenta influência no processo de fibrinólise, devido à competição com o plasminogênio, promovendo a geração de um estado pró-trombótico. Além disto, devido à sua atividade aterogênica, ocorre promoção e agravamento do processo aterosclerótico, um dos principais fatores de risco cardiovascular para a ocorrência de AVC. Quando se verifica elevação dos valores de Lp(a) e de LDL o risco de AVC parece ainda mais elevado devido à atuação sinérgica destes dois fatores (62,63).

4.7 Estados pró-trombóticos

A trombose venosa cerebral (TVC) é menos comum do que outros tipos de AVC e, frequentemente, não é prontamente reconhecida (65). É responsável por cerca de 0,5-1% de todos os AVC, afetando maioritariamente jovens do sexo feminino (16,65). Nos adultos, afeta pacientes de faixas etárias mais baixas comparativamente aos tipos arteriais de AVC, com uma idade média de apresentação aos 37 anos (homens: 42 anos; mulheres: 34 anos). Após o primeiro evento de TVC parece haver baixo risco de recorrência (16,66).

Existem múltiplas condições associadas ao aumento de risco de TVC, sendo que os fatores de risco para trombose venosa estão associados à tríade de *Virchow* (estase sanguínea, lesão do endotélio vascular e estados de hipercoagulabilidade). Os fatores de risco podem ser divididos em adquiridos (trauma crânio-encefálico, gravidez, puerpério, malignidade, cirurgia, fármacos) e genéticos (trombofilias hereditárias) (65).

A TVC provoca diminuição do efluxo sanguíneo e de líquido cefalorraquidiano (LCR), e em 50% dos pacientes em que este diagnóstico é efetuado é identificado enfarte venoso (67). As manifestações clínicas da TVC são provocadas por dois mecanismos distintos, que podem coexistir na maioria dos pacientes: trombose das veias cerebrais com efeitos locais e trombose dos seios durais com consequente hipertensão intracraniana (68). A oclusão das veias cerebrais pode provocar edema e enfarte venoso com dano isquémico neuronal e hemorragias petequiais, que podem, eventualmente, tornar-se hematomas com risco de rotura. O edema gerado pela obstrução pode ser citotóxico ou vasogénico. O primeiro ocorre devido à isquemia que provoca dano nas bombas de protões da membrana celular com consequente comprometimento energético e turgescência celular. O edema vasogénico ocorre devido à disrupção da barreira hematoencefálica com consequente passagem de plasma sanguíneo para o espaço intersticial. Com a manutenção e/ou progressão da obstrução, ocorre aumento progressivo da pressão venosa com risco de rotura vascular e consequente hemorragia (16,68). A oclusão dos seios venosos provoca comprometimento da drenagem do LCR com consequente hipertensão intracraniana (68). Em estados fisiológicos o LCR é absorvido ao nível das vilosidades aracnoides com drenagem para o seio sagital. Com a trombose dos seios durais ocorre elevação da pressão venosa, diminuição da absorção de LCR e consequente elevação da pressão intracraniana. Isto é mais comum se ocorrer trombose do seio sagital, mas também ocorre com trombose dos seios jugular e lateral (16,68). Posto isto, a obstrução das veias ou seios cerebrais provoca aumento da pressão venosa, diminuição da pressão de perfusão capilar e aumento do volume sanguíneo cerebral. Inicialmente, o aumento da pressão venosa pode ser compensado pelo recrutamento de colaterais e dilatação das veias cerebrais (65,67).

Diversos fatores de risco estão associados à TVC, nomeadamente os distúrbios da coagulação que promovem estados de hipercoagulabilidade: Fator V de Leiden (FVL), deficiência de proteína C (PC) e proteína S (PS), e deficiência de antitrombina (AT) (65). Em mais de 85% dos pacientes adultos com TVC é identificável um fator de risco, sendo na sua maioria condições pró-trombóticas (68). Em adultos com mais de 65 anos, os fatores de risco

mais prevalentes são as trombofilias (genéticas ou adquiridas), malignidades e alterações hematológicas. O maior risco de TVC observado em mulheres comparativamente aos homens pode ser justificado pelo estado de trombofilia adquirida durante a gestação e puerpério, bem como pelo maior risco associado à toma de contraceptivos orais. Nesta última situação o risco é ainda maior na presença de estados de alteração da coagulação e na presença de obesidade (65,68). Na maioria dos pacientes portadores de trombofilias genéticas (deficiência de AT, deficiência PC e/ou PS, FVL) a TVC ocorre perante eventos precipitantes como trauma craniano, colocação de cateter jugular, gravidez, cirurgia, infecção e determinados fármacos (16,68). Infecções sistêmicas podem aumentar o risco de TVC, mas esta situação é cada vez menos comum nos países desenvolvidos (68). Por outro lado, mais comumente, doenças inflamatórias, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, doença de *Behçet* e doença inflamatória intestinal são responsáveis pela precipitação de trombose venosa (16). Em menos de 10% dos casos diagnosticados em crianças e em cerca de 13% dos casos identificados em adultos jovens não é identificada qualquer etiologia ou fator de risco, sendo que esta percentagem sobe para cerca de 37% em adultos com idade superior a 65 anos (67,68).

A apresentação clínica de TVC é muito variável, podendo manifestar-se de forma aguda, subaguda ou crónica, dependendo da idade, sexo e comorbilidades pré-existentes, local e número de veias e/ou seios ocluídos, presença de lesões do parênquima cerebral e do intervalo de tempo decorrente entre a oclusão e a apresentação. Início crónico ocorre em menos de 10% dos pacientes sendo mais frequente em homens e jovens do que em mulheres e indivíduos mais velhos (16,67).

Para efeitos desta revisão bibliográfica não serão abordados os estados pró-trombóticos adquiridos por se encontrarem fora do âmbito da mesma. Na sua grande maioria surgem em contexto de doença maligna, terapêutica de longa duração com contraceptivos orais em mulheres com fatores de risco, gravidez e puerpério, infecção e trauma crânio-encefálico. Todas estas situações encontram-se largamente descritas em diversos estudos (16).

4.7.1 Fator V de Leiden

O FVL representa uma mutação do fator V da cascata de coagulação (figura 3) (69). Este último é uma glicoproteína plasmática que apresenta uma forma livre inativada que circula no sangue, e uma forma inativada armazenada nos grânulos alfa das plaquetas. Uma vez ativada a cascata de coagulação, este fator amplifica a geração de trombina, a principal enzima responsável pela ativação do fibrinogénio a fibrina, o principal componente estrutural do coágulo (29,69,70). A ativação do fator V pela trombina (fator II da cascata de coagulação na forma ativada), permite a formação de um complexo entre os fatores Xa (fator X da cascata de coagulação na forma ativada), fator Va (fator V da cascata de coagulação na forma ativada) e cálcio (Ca^{2+}), promovendo a ativação adicional de protrombina a trombina, funcionando como um mecanismo de feedback positivo para amplificação da cascata de coagulação (2,28). Além disto, a formação deste complexo, no qual o fator Va funciona como um cofator do fator Xa, permite que este último seja mais resistente à ação inibitória da AT. Com a progressão da

(70,71). Estes últimos apresentam maior risco de trombose venosa do que os indivíduos heterozigotos. Apesar de ser uma patologia relativamente comum, apenas uma pequena percentagem dos pacientes (cerca de 5%) apresenta episódios clinicamente identificáveis de trombose venosa, sendo que as razões para esta variabilidade ainda não se encontram totalmente esclarecidas (70). Uma das hipóteses colocadas será a coexistência de outras condições e ou fatores de risco que aumentem a probabilidade de trombose. Um exemplo parece ser o grupo sanguíneo 0 que se encontra associado a menores níveis de fator VIII da cascata de coagulação do que os grupos sanguíneos A, B e AB. Enquanto esta condição por si só não parece aumentar o risco de trombose venosa, quando associada a FVL, parece aumentar o risco para eventos de trombose (2,70,73).

Apesar de largamente associado a trombose venosa, sendo um dos principais fatores de risco para tal patologia, o polimorfismo fator de V G1690A tem sido associado ao aumento de risco para AVC isquémico em crianças. A relação entre este polimorfismo e AVC isquémico em adultos jovens parece positiva, mas os resultados são ainda controversos (73).

4.7.2 Deficiência de Proteínas C e S

A PC é um anticoagulante dependente de vitamina K, produzida no fígado, que circula no sangue na forma inativada (zimogénio) (28,74,75). A sua ativação (PCa) produz uma serina protéase com a função de inativar os fatores Va e VIIIa (fator VIII da cascata de coagulação na forma ativada) da cascata de coagulação (figura 4). Este processo ocorre quando a trombina forma um complexo com a TM permitindo a ligação da PC. A clivagem e ativação da PC é reforçada pela existência do seu recetor de superfície na camada endotelial vascular. Para além da sua atividade anticoagulante, esta proteína possui ainda funções anti-inflamatórias e de proteção da função de barreira do endotélio (2, 74).

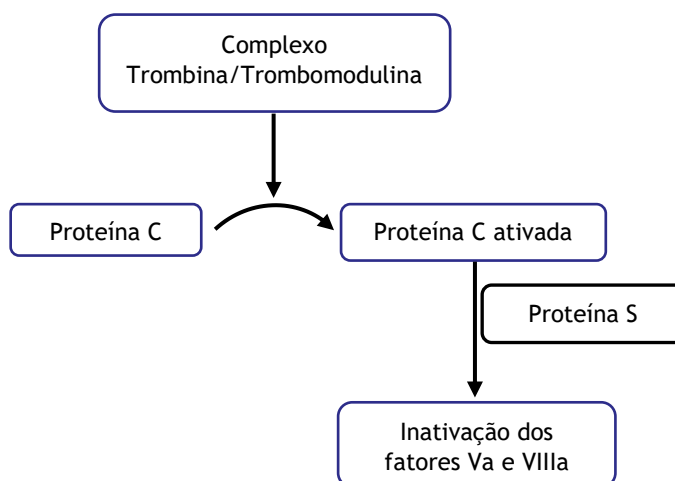


Figura 4. Inativação dos fatores Va e VIIIa da cascata de coagulação pelas proteínas C e S. Adaptado de (2).

Os níveis plasmáticos de PC apresentam variação com a idade, sendo que à nascença os níveis são mais baixos do que na idade adulta, sofrendo aumento progressivo com a idade.

Diversas condições podem provocar alterações nas concentrações plasmáticas de PC que, em indivíduos saudáveis e sem outros fatores de risco, são limitadas e não necessitam de tratamento (74,76).

A deficiência de PC é uma condição autossômica dominante, sendo a maioria dos indivíduos heterozigotas para a mutação presente no cromossoma 2 (2q13-14). Esta condição é classificada em 2 tipos. O tipo 1, mais comum, caracteriza-se por níveis reduzidos de PC, sendo provocado na maioria dos casos por mutações *missense* (codificação de um aminoácido diferente) e *nonsense* (codificação de um codão stop prematuro). Estas mutações originam defeitos na proteína final, podendo ocorrer redução da produção ou aceleração da degradação da proteína. Na deficiência de tipo 2, apesar de os níveis de proteína serem normais, a sua função encontra-se reduzida. Neste caso, as mutações alteram a sequência aminoacídica final da proteína impedindo que esta exerça a sua função. Indivíduos homozigotos ou heterozigotos compostos são muito menos comuns (74-76).

A deficiência de PC, quer em quantidade quer no grau de função, provoca diminuição da sua capacidade anticoagulante, predispondo os indivíduos a maior risco de trombose (2,77). Esta condição encontra-se associada a trombose venosa, na qual se inclui a trombose venosa cerebral. A sua influência em AVC isquémico parece significativa, mas os dados são ainda discordantes (77).

O facto de nem todos os portadores de deficiência de PC apresentarem o mesmo grau de diminuição da função da proteína nem o mesmo risco aparente para eventos trombóticos parece indicar a sua interação com outras condições de risco, como sejam outros distúrbios da coagulação (75,77).

A PS é uma glicoproteína dependente de vitamina K, produzida no fígado, células endoteliais e megacariócitos. Circula no sangue em duas formas distintas, forma livre e forma ligada ao componente C4b do complemento. A forma livre representa cerca de 30 a 40% do total de proteína, sendo esta a forma que funciona como cofator da PC. O valor total de PS apresenta variação com a idade, mas o seu componente livre é constante. As concentrações totais e livres de PS parecem ser maiores em homens do que em mulheres, embora ainda não tenha sido descrita importância clínica atribuída a essa diferença (76). A PS apresenta função de cofator da PC na inativação dos fatores Va e VIIIa da cascata de coagulação, reduzindo as quantidades de trombina geradas no processo de coagulação, podendo ainda inibir diretamente a ativação da protrombina (28,78).

A deficiência de PS é uma condição autossômica dominante, que ocorre por mutações no gene *PROS1* no cromossoma 3. A maioria dos indivíduos portadores são heterozigotos, sendo os homozigotos ou heterozigotos compostos uma minoria. A deficiência desta proteína pode ser dividida em 3 tipos. O tipo 1 caracteriza-se pela redução da quantidade total (50% do valor normal) e livre (cerca de 15% do valor normal) de proteína, bem como pela redução da sua atividade. Este tipo de deficiência, é mais comumente causada por mutações *missense* e *nonsense*, podendo ainda ocorrer inserções e deleções. O tipo 2 caracteriza-se por níveis normais de proteína total e livre, mas por reduzida função. Esta deficiência qualitativa é rara, sendo

provocada por mutações *missense* e *nonsense* que alteram o local de ligação para a PC. O tipo 3, apresenta-se como uma deficiência quantitativa, ocorrendo redução da proteína livre e da sua função, sem alteração do valor de proteína total. Apesar da distinção destes três tipos, a severidade da doença não parece ser afetada (76,78).

Na presença desta condição, a função da PS encontra-se diminuída, o que condiciona também a função anticoagulante da PC, diminuindo assim a quantidade de fator Va e VIIIa que são degradados (76,78).

Posto isto, a deficiência de PC e/ou PS está associada a estados de hipercoagulabilidade com conseqüente aumento do risco de trombose venosa cerebral em indivíduos portadores.

4.7.3 Deficiência de Antitrombina

A AT é um anticoagulante natural, presente no revestimento endotelial dos vasos, que inibe a maioria das enzimas da cascata de coagulação. É o inibidor mais importante da trombina, sendo ainda responsável pela inativação dos fatores IXa, Xa, XIa e XIIa da cascata de coagulação. Durante o processo de formação do coágulo de fibrina, heparinas endógenas interagem com o local de ligação da AT, promovendo uma alteração conformacional da proteína com a sua ativação (28,79).

A deficiência de AT pode ser herdada ou adquirida (79). A forma herdada é uma condição autossômica dominante, apresentando penetrância variável. Desta forma, filhos de portadores apresentam 50% de probabilidade de herdar esta condição, mas nem todos os indivíduos com evidência laboratorial vão apresentar aumento do risco de trombose (79,80). Centenas de mutações do gene *SERPINC1* presente no cromossoma 1 (1q23-25) estão identificadas dando origem a 2 tipos de deficiência de AT (79). O tipo 1 caracteriza-se por quantidades reduzidas de AT, sendo provocado, maioritariamente, por substituições e deleções ou inserções de diversos tamanhos. A maioria destas alterações provocam diminuição da produção da proteína, podendo ainda ocorrer comprometimento do processamento e estabilidade proteica, com conseqüente aumento da sua degradação. A deficiência tipo 2 está relacionada com diminuição da função da AT sendo provocada por alterações que condicionam a formação de diferentes locais de ligação desta proteína. É dividido em três subtipos consoante o local afetado pelas mutações: defeito no local reativo, defeito no local de ligação da heparina e mutações com efeito pleiotrópico (79,80).

Da deficiência de AT surgem duas grandes conseqüências: aumento do risco trombótico e insensibilidade à heparina. A redução de cerca de 50% do nível normal de AT é suficiente para o aumento da geração de trombina pela cascata de coagulação com o conseqüente aumento dos depósitos de fibrinogénio nos vasos. Este fato, contrasta com a deficiência de outros fatores de coagulação que, na sua maioria, quando isoladamente, conferem apenas um aumento ligeiro do risco de trombose e valores próximos de 50% de atividade são suficientes para, sobre condições fisiológicas, assegurar a hemóstase. A insensibilidade à heparina ocorre dada a necessidade da sua ligação à AT para inativar os fatores da cascata de coagulação (79,80).

Apesar das suas possíveis consequências, a deficiência de AT é uma condição rara, sendo a sua prevalência inferior ao FVL e não parece existir diferença na incidência desta condição no que diz respeito ao sexo (79,80).

Dada a importância fundamental da AT na manutenção do equilíbrio do funcionamento da cascata de coagulação, a deficiência desta proteína está associada a estados de hipercoagulabilidade com consequente aumento do risco trombótico, particularmente TVC (79).

4.8 Defeitos do fibrinogénio

O fibrinogénio é uma glicoproteína plasmática com um papel fulcral no funcionamento da cascata de coagulação (28). Além de ser o precursor da fibrina, funciona como suporte para a formação de trombina, agregação plaquetária e cicatrização de feridas. Em condições fisiológicas, apresenta uma concentração plasmática entre 200-400 mg/mL, sendo de longe a maior concentração de um fator de coagulação, o que se deve ao seu papel estrutural e não apenas de função enzimática (81). É formado por três pares de cadeias proteicas codificadas por três genes diferentes presentes no cromossoma 4: cadeia alfa (gene FGA), cadeia beta (gene FGB) e cadeia gama (gene FGG). As três cadeias polipeptídicas ($A\alpha$, BB e γ) são produzidas nos hepatócitos e montadas em fibrinogénio no fígado. Antes da sua secreção no plasma, são adicionados hidratos de carbono às cadeias γ (71,81). Os níveis de fibrinogénio no plasma sofrem aumento com a idade, obesidade, tabagismo e estados inflamatórios, e diminuição devido ao consumo de álcool. Sendo um reagente de fase aguda, a sua concentração é aumentada pela ação da interleucina 6 (IL-6), e diminuída pela interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) (28,71,82).

Atendendo às diferentes funções do fibrinogénio, o resultado final entre a formação do coágulo de fibrina e a fibrinólise vai determinar as possíveis manifestações clínicas, ou seja, hemorragia ou trombose (15,81).

A formação do coágulo de fibrina apresenta três passos essenciais: clivagem do péptido de fibrinogénio, polimerização dos monómeros de fibrina e formação de ligações cruzadas após a polimerização. A ligação da trombina ao fibrinogénio promove a sua clivagem em dois locais diferentes: Arg16-Gly17 da porção N-terminal da cadeia polipeptídica $A\alpha$ e Arg14-Gly15 da porção N-terminal da cadeia BB. A libertação das moléculas resultantes, FPA e FPB (monómeros de fibrina), promove a sua polimerização através de locais de ligação específicos, dando origem a protofibrilas de fibrina. O fator XIIIa (fator XIII da cascata de coagulação na forma ativada) promove a formação de ligações cruzadas entre as diferentes protofibrilas, estabilizando a estrutura final do coágulo de fibrina e conferindo-lhe resistência à degradação (71,81).

Uma vez formado, o coágulo de fibrina serve de superfície para a ativação e ação do sistema de fibrinólise através dos locais de ligação para o plasminogénio, t-PA e α -2-antiplasmina. Desta forma, ocorre controlo da formação exagerada de coágulos na circulação, permitindo a hemostasia (28).

Posto isto, qualquer alteração na produção, montagem, liberação e degradação do fibrinogénio, bem como nos seus locais de ligação específicos pode alterar a formação e/ou degradação do coágulo de fibrina provocando alterações hemorrágicas ou trombóticas (81).

Os defeitos no fibrinogénio podem ser adquiridos ou hereditários e podem ser qualitativos e/ou quantitativos.

4.8.1 Defeitos qualitativos

A disfibrinogenemia, pode ser herdada ou adquirida e caracteriza-se pela presença de moléculas de fibrinogénio disfuncionais. Este defeito pode estar associado a trombose, hemorragia ou ambos. Nos casos hereditários a transmissão é autossómica dominante, sendo provocada, na maioria das vezes, por mutações *missense* na região codificante de um dos genes da proteína de fibrinogénio, dando origem a uma proteína não funcionante. Dependendo do local mutado, podem ocorrer alterações na montagem, liberação, polimerização e degradação, pelo que pode ter diferentes manifestações. As formas adquiridas são mais frequentes e, normalmente resultam de doença hepática (obstrução, insuficiência hepática aguda e crónica, cirrose e malignidade) e coagulação intravascular disseminada (CID) (15,82).

A hipodisfibrinogenemia caracteriza-se pela redução da quantidade e função do fibrinogénio circulante, podendo ser hereditária ou adquirida, e manifestar-se por hemorragia, trombose ou ambos (81). Normalmente estes pacientes são assintomáticos, ocorrendo situações de hemorragia e trombose perante eventos precipitantes, como infeção, cirurgia ou doença hepática (82,83).

A criofibrinogenemia caracteriza-se pela precipitação do fibrinogénio circulante a baixas temperaturas. Este defeito é uma condição adquirida podendo ser sintomática ou assintomática. Quando sintomática encontra-se, frequentemente, associada a doenças autoimunes, neoplasias, estados trombóticos, infeções e CID, manifestando-se por sensibilidade aumentada ao frio, púrpura, fenómeno de *Raynaud*, ulcerações da pele, grangrena e trombose venosa e arterial (81). As manifestações iniciais de criofibrinogenemia são frequentemente dermatológicas, mas esta patologia pode afetar qualquer leito vascular incluindo o cerebral. Dependendo da quantidade de criofibrinogénio presente no plasma podem ocorrer situações de trombose arterial e venosa responsáveis por AVC isquémicos (84).

4.8.2 Defeitos quantitativos

A afibrinogenemia representa a ausência de fibrinogénio circulante e é provocada por uma condição autossómica recessiva rara. Está associada a hemorragia e, raramente, a trombose. Normalmente, esta condição é provocada por mutações que afetam a região codificante do gene FGA, podendo afetar o *splicing* e estabilidade do ARN mensageiro, estabilidade e produção da proteína, montagem, secreção e armazenamento (81). Nesta condição, embora os casos de hemorragia sejam mais frequentes, ocorrem também casos de trombose arterial e venosa. Numa percentagem significativa dos casos não são identificados outros fatores de risco que

possam explicar as situações de trombose. Os mecanismos exatos responsáveis pelo processo de trombose nestes doentes ainda não se encontram completamente identificados, mas pensa-se que nestes doentes a agregação plaquetária seja possível devido à ativação do fator de *Von Willebrand*. Além disto, estes pacientes são capazes de gerar trombina, responsável por agregação adicional de plaquetas (83). O fibrinogénio funciona como uma antitrombina, sendo que na sua ausência é produzido um estado pró-trombótico. Para além disto, na ausência de fibrinogénio, não ocorre estabilização do coágulo formado pelas plaquetas, o que provoca degradação e possível embolização do mesmo (82,83).

A hipofibrinogenemia caracteriza-se por níveis reduzidos de fibrinogénio circulante (normalmente <150 mg/mL). Dado que, em situações normais, ocorre sangramento apenas abaixo de valores de concentração de 100 mg/mL, a maioria dos indivíduos são assintomáticos. No entanto, situações de risco como gravidez, cirurgia ou trauma podem provocar hemorragias. Esta condição pode ser hereditária ou adquirida. A forma adquirida é a mais comum e pode resultar de alterações na produção ou aumento da degradação das proteínas de fibrinogénio, estando, geralmente, associada a patologia hepática avançada (81,83).

A hiperfibrinogenemia caracteriza-se por concentrações de fibrinogénio acima de 450 mg/mL. Normalmente é um defeito adquirido e autolimitado, relacionado com situações de lesão ou inflamação aguda. Apesar de certos polimorfismos poderem aumentar a produção de fibrinogénio, ainda não foram identificadas mutações que provoquem hiperfibrinogenemia (28,85).

Dadas as múltiplas funções do fibrinogénio, defeitos nesta proteína podem provocar estados de hipercoagulabilidade gerando trombose e aumentando o risco de AVC isquémico. Por outro lado, alguns estudos apontam para a possibilidade de estados de deficiência de fibrinogénio provocarem hemorragia sob situações de risco, podendo estar associados a risco de AVC hemorrágico. Atendendo à baixa incidência de defeitos do fibrinogénio na população, os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de AVC associados a esta patologia ainda não se encontram totalmente esclarecidos, não sendo possível classificar este defeito como um fator de risco independente para AVC (15,82,86).

4.9 Síndrome do Anticorpo Antifosfolípídico

A SAAF é uma doença autoimune caracterizada pela ocorrência de tromboses venosas e/ou arteriais, morbidade na gravidez, ou ambas, na presença de anticorpos antifosfolípido (AaF), nomeadamente anticoagulante lúpico (AaL), anticorpo anticardiolipina (AaC) ou anticorpo anti-beta2 glicoproteína-1 (AaB2GP1). Os pacientes podem apresentar um, dois (duplo positivos) ou os três anticorpos (triplo positivos) (87,88). Esta síndrome pode ocorrer em pacientes sem manifestação clínica ou laboratorial de outra patologia (SAAF primária) ou ser identificada em pacientes com outras patologias concomitantes, principalmente, lúpus eritematoso sistémico. Menos frequentemente, pode ocorrer simultaneamente com outras doenças autoimunes, infeções, drogas e doenças malignas (87). Os AaF podem surgir em pacientes em diferentes

situações: como portadores assintomáticos; SAAF clássica com trombozes arteriais e/ou trombozes venosas recorrentes; SAAF em pacientes de outra forma saudáveis, mas que apresentam abortos recorrentes; anticorpos positivos em pacientes com manifestações não trombóticas (trombocitopenia, anemia hemolítica ou *livedo reticularis*); ou, num grupo restrito de pacientes, SAAF catastrófico (forma ameaçadora da vida com rápido desenvolvimento de microtrombose que provoca rápida falência multiorgânica) (87).

A prevalência de AaF é de 1-5% na população geral, mas apenas uma pequena percentagem destes indivíduos desenvolve SAAF (87). No entanto, estes anticorpos são positivos em cerca de 13% dos casos de AVC e pensa-se que cerca de 20% dos AVC diagnosticados em pacientes com menos de 45 anos estão associados com SAAF (89). A prevalência de SAAF catastrófica é de menos de 1% dos casos de SAAF, mas apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 30% (88). A SAAF acomete principalmente pacientes jovens e maioritariamente pacientes do sexo feminino (90).

A maioria dos anticorpos associados à SAAF é direcionada contra proteínas plasmáticas e proteínas expressas na superfície das células endoteliais vasculares e plaquetas ou ligadas a estas superfícies (87). A qualidade, especificidade e quantidade de anticorpos variam entre indivíduos e, para o um mesmo indivíduo, variam ao longo do tempo (91).

Os possíveis mecanismos pelos quais estes anticorpos provocam trombozes em indivíduos portadores, assentam na possibilidade de interferirem em reações pró-coagulantes e anticoagulantes e na sua possível influência na expressão e secreção de várias moléculas por determinadas células (87). Dependendo da especificidade de reconhecimento de diferentes epítopos pelos autoanticorpos presentes nos pacientes com SAAF, a interferência com diferentes componentes da cascata de coagulação pode explicar diferentes *outcomes* nestes doentes (91).

Há crescentes evidências da capacidade dos AaF em interferir com as várias etapas de regulação da cascata de coagulação, incluindo atividade das células endoteliais e plaquetas e regulação da cascata fibrinolítica bem como das suas proteínas reguladoras (91). As PC e PS, a trombina e diversos fatores da cascata de coagulação, na forma ativada e inativada, funcionam como alvos de ligação para estes anticorpos, havendo influência na sua ativação, funcionamento e degradação, com consequente promoção de estados pró-trombóticos (91). A ligação dos anticorpos à superfície endotelial promove a expressão de moléculas de adesão e a libertação de citocinas pró-inflamatórias, e estes anticorpos podem ainda apresentar afinidade para proteínas expressas nos glóbulos vermelhos e leucócitos (89,91).

Pacientes com SAAF podem apresentar trombozes arteriais e/ou venosas, morbidade na gravidez (nomeadamente abortos recorrentes) e trombocitopenia moderada (87). No entanto, os últimos estudos indicam que a trombocitopenia, quando ocorre, é ligeira, não aumentando o risco de eventos hemorrágicos (91). As apresentações clínicas podem ser muito variadas dependendo do número de vasos afetados, ou seja, se ocorre oclusão vascular de forma isolada ou múltipla. Além disto, num paciente podem ocorrer diferentes combinações de eventos de oclusão vascular e o intervalo de tempo entre as manifestações pode variar de semanas a meses

e mesmo anos (87). Os eventos trombóticos podem ocorrer em qualquer leito vascular, sendo a circulação cerebral o leito arterial mais acometido (90). Os anticorpos ativam as células endoteliais, monócitos e plaquetas, induzindo um estado pró-trombótico, potenciando a agregação plaquetária e aumentando a vasoconstrição e produzindo lesão neuronal (89).

Cerca de 10% dos eventos cerebrovasculares trombóticos ocorrem em pacientes jovens, sendo que numa grande proporção as causas não são determinadas. Os AaF são um fator de risco reconhecido para eventos trombóticos recorrentes e AVC isquémico (89). Em pacientes com SAAF, o AVC é a principal e mais severa complicação. Pacientes com AVC e anticorpos positivos são normalmente mais jovens e maioritariamente mulheres comparativamente a pacientes com AVC e sem anticorpos detetáveis (89). Em alguns estudos, a presença destes anticorpos parece aumentar cinco vezes o risco de desenvolver AVC ou AIT quando comparados com indivíduos sem anticorpos detetáveis (89). A HTA é mais prevalente em pacientes com SAAF do que na população geral sendo um fator de risco independente para eventos trombóticos arteriais, principalmente AVC, nestes pacientes (89). A SAAF é a principal causa de trombofilia adquirida aumentando o risco de TVC (89,90). Pacientes com SAAF apresentam ainda maior probabilidade de transformação hemorrágica após um episódio de AVC isquémico (92).

4.10 Doença inflamatória aguda e crónica

A doença inflamatória aguda não é abordada nesta revisão bibliográfica por se encontrar fora do âmbito da mesma já que esta retrata eventos crónicos como fatores de risco para AVC. Os mecanismos através dos quais a doença inflamatória crónica aumenta o risco de AVC são retratados de forma sucinta quando abordada a doença renal crónica. Estes temas encontram-se descritos de forma detalhada em diversos trabalhos publicados (9).

5. Conclusão

O AVC ocorre quando o fornecimento de sangue ao tecido cerebral é interrompido de forma abrupta devido a um processo isquémico ou hemorrágico, e manifesta-se pelo início súbito de sinais e sintomas de disfunção cerebral que permanecem por 24 horas ou mais ou conduzem à morte. Esta patologia é a segunda principal causa de morte e terceira causa major de incapacidade no mundo. Tradicionalmente considerada uma doença do envelhecimento, por surgir principalmente em camadas mais idosas da população, atualmente assiste-se à diminuição da idade de incidência do AVC, ocorrendo em faixas mais jovens da população e, numa parte significativa dos casos, em pessoas sem fatores de risco cardiovasculares identificáveis.

Os fatores de risco clássicos com influência na incidência do AVC são responsáveis por cerca de 90% dos casos, podendo ser modificáveis ou não modificáveis. De entre os fatores de risco clássicos não modificáveis destacam-se a idade, sexo e raça/etnia, ao passo que entre os fatores de risco clássicos modificáveis se destacam o tabagismo, dieta, inatividade física, obesidade, dislipidemia, doença aterosclerótica, FA, HTA e DM.

Em cerca de 10% dos casos de AVC não são identificáveis estes fatores de risco clássicos e, numa grande percentagem dos casos, estamos perante doentes mais jovens para os quais, aparentemente, não existe patologia cardiovascular que justifique o surgimento da doença. Perante isto, torna-se necessária a identificação de fatores de risco responsáveis pela incidência do AVC nesta percentagem de doentes. Os fatores de risco não clássicos para o surgimento do AVC são a *migraine*, a SAOS, a hiperuricemia, a DRC, a hiperhomocisteinemia, a Lp(a), estados pró-trombóticos, defeitos do fibrinogénio e a SAAF.

A relação entre *migraine* com aura e risco de AVC é mais evidente em pacientes do sexo feminino, pertencentes a faixas etárias mais jovens, normalmente abaixo dos 55 anos de idade, sendo evidente para o AVC isquémico, mas não comprovada para o AVC hemorrágico. Nestes pacientes, os AVC passam muitas vezes despercebidos devido à presença dos sinais e sintomas associados à aura da *migraine*. Mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares tem sido reportada associação entre *migraine* com aura e aumento do risco de AVC.

O risco de incidência de AVC nos pacientes com SAOS é dependente da idade, sexo e comorbilidades, bem como da gravidade da própria doença. Em faixas etárias mais idosas a SAOS apresenta maior impacto no risco de AVC, principalmente no sexo masculino. Em pacientes sem outros fatores de risco cardiovasculares identificados, a SAOS moderada a severa apresenta-se como um fator de risco independente enquanto a SAOS leve funciona como fator de agravamento de condições cardiovasculares pré-existentes.

A hiperuricemia, apesar de frequentemente ocorrer associada a outros fatores de risco cardiovasculares, apresenta-se como um fator de risco independente para AVC após ajuste para outros fatores de risco incluindo sexo, idade e raça devido ao seu papel na promoção e agravamento do processo aterosclerótico. Em pacientes com outros fatores de risco cardiovasculares, como HTA, a hiperuricemia contribui para o aumento do risco de AVC.

A DRC encontra-se associada a aumento do risco de incidência de AVC, não apenas pela presença da doença, mas também devido à gravidade e duração da mesma. Mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, é visível aumento do risco de AVC em pacientes com DRC, sendo considerado um fator de risco independente. Quando presentes outros fatores de risco cardiovasculares a probabilidade de ocorrência de um AVC aumenta. Além disto, pacientes com DRC apresentam maior risco de recorrência de AVC e ainda pior *outcome* e incapacidade pós-AVC.

A hiperhomocisteinemia é responsável por processos de lesão endotelial, promoção de aterosclerose e interferência nas cascatas de coagulação com promoção de estados pró-trombóticos, sendo considerado como um fator de risco independente para AVC isquêmico e hemorrágico.

Níveis elevados de Lp(a) no soro estão associados a maior risco de AVC, exacerbado na presença de níveis elevados de LDL e/ou níveis diminuídos de HDL e ainda na presença de outros fatores de risco pró-trombóticos.

O FVL representa um dos principais fatores de risco para trombose venosa cerebral sendo ainda associado ao aumento do risco de AVC isquêmico em crianças. A relação entre FVL e AVC isquêmico em adultos jovens parece positiva, mas os resultados são controversos.

A deficiência de PC aumenta o risco de TVC, sendo que a sua influência em AVC isquêmico parece significativa, mas os dados são ainda discordantes. A deficiência de PC e/ou PS está associada a estados de hipercoagulabilidade com conseqüente aumento do risco de TVC.

A deficiência em AT apresenta prevalência inferior ao FVL, não sendo evidente diferença na incidência entre sexos. A deficiência desta proteína está associada a estados de hipercoagulabilidade com conseqüente aumento do risco de TVC.

Defeitos no fibrinogênio estão associados a estados de hipercoagulabilidade gerando trombose e aumentando o risco de AVC isquêmico. Além disto, alguns estudos apontam para a possibilidade de AVC hemorrágico em situações de risco. Devido à baixa incidência desta patologia, não é ainda possível classificá-la como um fator de risco independente para AVC.

A SAAF é a principal causa de trombofilia adquirida aumentando o risco de TVC. Além disto, os AaF são um fator de risco reconhecido para AVC isquêmico, sendo esta a principal complicação da doença. Os Pacientes com AVC e AaF são na sua maioria jovens e mulheres. Pacientes com SAAF apresentam ainda maior probabilidade de transformação hemorrágica após um episódio de AVC isquêmico.

Com a realização desta dissertação foi possível uma melhor compreensão de fatores de risco para AVC, muitas vezes subdiagnosticados, mas importantes numa parte significativa dos casos. Fatores de risco como a *migraine*, DRC, SAOS e a hiperuricemia estão presentes numa parte significativa da população, sendo necessária uma maior prevenção da doença cerebrovascular e educação dos doentes para sinais e sintomas de alarme para o AVC, bem como educação para a saúde na população geral para a prevenção destas patologias. Por outro lado, patologias como defeitos do fibrinogênio, apesar de menos prevalentes e de difícil diagnóstico, apresentam uma importância cada vez maior na patologia cerebrovascular. Posto

Importância dos fatores de risco não clássicos na incidência do acidente vascular cerebral

isto, torna-se imperiosa uma maior atenção aos fatores de risco não clássicos para o AVC, principalmente em camadas mais jovens da população e em pacientes sem fatores de risco clássicos presentes aquando a ocorrência de um AVC.

Em termos de perspectivas futuras seria importante um estudo mais aprofundado de cada um destes fatores, principalmente daqueles nos quais os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco do AVC ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Além disto, em determinados fatores torna-se necessária a realização de mais estudos na tentativa de esclarecer se o aumento de risco se verifica para todos os tipos de AVC ou com maior influência para um dos tipos como, por exemplo, isquémico ou hemorrágico.

6. Bibliografia

1. Markus H, Pereira A, Cloud G. Stroke Medicine (Oxford Specialist Handbooks in Neurology). Oxford University Press; 2010. 2-40 p.
2. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., editors. 2016.
3. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke. UpToDate. 2017;1-26.
4. Tuttolomondo A, Maida C, Maugeri R, Iacopino G, Pinto A. Relationship between diabetes and ischemic stroke: Analysis of diabetes-related risk factors for stroke and of specific patterns of stroke associated with diabetes mellitus. J Diabetes Metab. 2015;6(5).
5. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. Stroke. 2017;48(7):1744-51.
6. Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, Zinnerman A, Bonardo P, Pardal MF, et al. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Stroke in Argentina. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(3):575-82.
7. Bogiatzi C, Hackam DG, McLeod AI, Spence JD. Secular trends in ischemic stroke subtypes and stroke risk factors. Stroke. 2014;45(11):3208-13.
8. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Neurol. 2017;16:877-97.
9. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Circ Res. 2017;120(3):472-95.
10. Kopyta I, Sarecka-Hujar B, Sordyl J, Sordyl R. The role of genetic risk factors in arterial ischemic stroke in pediatric and adult patients: A critical review. Mol Biol Rep. 2014;41(7):4241-51.
11. Hu X, Michael De Silva T, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. Circ Res. 2017;120(3):449-71.
12. Caplan LR. Overview of the evaluation of stroke. UpToDate. 2018;1-41.
13. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 22.
14. Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. Lancet. 1992;339(8794):656-8.
15. Furie KL, Rost NS. Overview of secondary prevention of ischemic stroke. UpToDate. 2017;1-21.
16. Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous thrombosis: etiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate. 2018;1-27.

17. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council. Vol. 37, *Stroke*. 2006. 1583-1633 p.
18. James F. Meschia, C. B., Bernadette Boden-Albala, Lynne T. Braun, Dawn M. Bravata, Seemant Chaturvedi, Mark A. Creager, Robert H. Eckel, Mitchell S.V. Elkind, Myriam Fornage, Larry B. Goldstein, Steven M. Greenberg, Susanna E. Horvath, Costantino Iadecola JAW. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. Vol. 45, *Stroke*. 2014. 3754-3832 p.
19. Bravata DM, Wells CK, Gulanski B, Kernan WN, Brass LM, Long J, et al. Racial disparities in stroke risk factors: The impact of socioeconomic status. *Stroke*. 2005;36(7):1507-11.
20. Tsvigoulis G, Psaltopoulou T, Wadley VG, Alexandrov A V, Howard G, Unverzagt FW, et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. *Stroke*. 2016;46(3):780-5.
21. Mariano Cibelle, Marilia Antunes, Quitéria Rato, Mafalda Bourbon. Caracterização Do Perfil Lipídico Da População Portuguesa. 2016;(2):7-10.
22. Fodor G. Primary prevention of CVD: Treating dyslipidemia. *Am Fam Physician*. 2011;83(10):1207-8.
23. Rosenson RS. Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. *UpToDate*. 2017;1-30.
24. Brown M, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* (80-). 1986;232(4746):34-47.
25. Zhao X. Pathogenesis of atherosclerosis. *UpToDate*. 2018;1-29.
26. Kockx M, De Meyer G, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman A. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998;97(23):2307.
27. Berliner J, Navab M, Fogelman A, Frank J, Demer L, Edwards P, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488.
28. Leung LL. Overview of hemostasis. *UpToDate*. 2018;1-36.
29. Coughlin S. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407(6801):258-64.
30. Rosenson RS, Stein JH, Durrington P. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *UpToDate*. 2018;
31. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DiA, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1407-15.
32. Goralnick E, Bontempo LJ. Atrial Fibrillation. *Emerg Med Clin North Am*. 2015;33(3):597-612.

33. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(3):3021-104.
34. Gorelick P, Scuteri A, Black S. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
35. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernández-Moreno MDC, Sierra C. Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012.
36. Rist PM, Buring JE, Kase CS, Schürks M, Kurth T. Migraine and Functional Outcome from Ischemic Cerebral Events in Women. *Circulation*. 2010;122(24):2551-7.
37. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz G. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9th ed. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. Philadelphia: Elsevier; 2016. 994-996 p.
38. Spector JT, Khan SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta- analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24.
39. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, headache, and the risk of stroke in women. *Neurology*. 2005;64:1020-6.
40. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015;29(12):705-12.
41. Virend K, Somers DP, White RA, Abraham WT, Fernando C, Antonio C, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on C. *J Am Heart Assoc*. 2008;118:1080-1111.
42. Valham F, Moee T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: A 10-year follow-up. *Circulation*. 2008;118(9):955-60.
43. Mehra R. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease in Adults. *UpToDate*. 2018;
44. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):720-8.
45. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.
46. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuihan MW, Grunstein RR. Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-62.
47. Becker MA. Urate balance. *UpToDate*. 2017;1-11.

48. Storhaug HM, Norvik J V., Toft I, Eriksen BO, Løchen ML, Zykova S, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: A gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:1-10.
49. Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, Klinke A, Lau D, Baldus S, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. *Free Radic Res.* 2013;47(2):82-8.
50. Dimitroula H V., Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: The issue remains unresolved. *Neurologist.* 2008;14(4):238-42.
51. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Javier Nieto F, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: The ARIC Study. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):401-7.
52. Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: The ARIC Study. *Kidney Int.* 2003;64(2):610-5.
53. Weiner DE, Dad T. Stroke and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Management Across Kidney Disease Stages. *Semin Nefrol.* 2015;35(4):311-22.
54. Hayden D, McCarthy C, Akijian L, Callaly E, Ní Chróinín D, Horgan G, et al. Renal dysfunction and chronic kidney disease in ischemic stroke and transient ischemic attack: A population-based study. *Int J Stroke.* 2017;12(7):761-9.
55. De Bree A, Verschuren WMM, Kromhout D, Kluijtmans LAJ, Blom HJ. Homocysteine Determinants and the Evidence to What Extent Homocysteine Determines the Risk of Coronary Heart Disease. *Pharmacol Rev.* 2002;54(4):599-618.
56. Sazci A, Ergul E, Tuncer N, Akpınar G, Kara I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C. *Brain Res Bull.* 2006;71(1-3):45-50.
57. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325:1202.
58. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008;49(3):267-82.
59. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, et al. Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke: Results of a meta-analysis. *Neurology.* 2002;59(4):529-36.
60. Meschia JF, B. WB, Rich S. Genetic Susceptibility to Ischemic Stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(7):369-78.
61. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. Vol. 31, *European Heart Journal.* 2010. p. 2844-53.
62. McCormick SP. Lipoprotein(a): biology and clinical importance. *Clin Biochem Rev.* 2004;25(1):69-80.

63. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: Mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem.* 2004;37(5):333-43.
64. Bernal-Pacheco O, Román GC. Environmental vascular risk factors: New perspectives for stroke prevention. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):60-70.
65. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(4):1158-92.
66. Canhão P, Ferro JM. Cerebral Venous Thrombosis. *Prim Cerebrovasc Dis.* 2017 Jan 1;472-7.
67. Zuubier SM, Coutinho JM. Cerebral Venous Trombosis. In: *Thrombosis and embolism: from research to clinical practice.* 2016. p. 183-93.
68. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352:1791-8.
69. Hamedani AG, Cole JW, Cheng Y, Sparks MJ, O'Connell JR, Stine OC, et al. Factor v leiden and ischemic stroke risk: The genetics of early onset stroke (GEOS) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(4):419-23.
70. Bauer KA. Factor V Leiden and activated protein C resistance. *UpToDate.* 2018;1-17.
71. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood.* 2005;106(8):2605-12.
72. Alhazzani AA, Kumar A, Selim M. Association between Factor V Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(5):1252-61.
73. Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, Kittner SJ. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke.* 2010;41(8):1599-603.
74. Danese S, Vetrano S, Zhang L, Poplis V, Castellino F. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood.* 2010;115(6):1121.
75. Mosnier L, Zlokovic B, Griffin J. The cytoprotective protein C pathway. *Blood.* 2007;109(8):3161.
76. Bauer KA. Protein S deficiency. *UpToDate.* 2017;1-11.
77. Bauer KA. Protein C deficiency. *UpToDate.* 2018;1-17.
78. Rezende S, Simmonds R, Lane D. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex. *Blood.* 2004;103(4):1192.
79. Mulder R, Croles FN, Mulder AB, Huntington JA, Meijer K, Lukens M V. SERPINC1 gene mutations in antithrombin deficiency. *Br J Haematol.* 2017;178(2):279-85.
80. Bauer KA. Antithrombin deficiency. *UpToDate.* 2018;1-17.
81. Bérubé C. Disorders of fibrinogen. *UpToDate.* 2017;1-23.

82. P. DM, A. C, M. N-A. Congenital fibrinogen disorders: An update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(6):585-95.
83. De Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):356-66.
84. Michaud M, Pourrat J. Cryofibrinogenemia. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(3):142-8.
85. Bauer KA, Lip GY. Overview of the causes of venous thrombosis. *UpToDate.* 2018;1-45.
86. Kopyta I, Niemiec P, Balcerzyk A, Emich-Widera E, Pilarska E, Pienczk-Ręćławowicz K, et al. Fibrinogen alpha and beta gene polymorphisms in pediatric stroke - Case-control and family based study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):176-80.
87. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Med (United Kingdom).* 2018;46(2):118-25.
88. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(10).
89. De Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus.* 2017;26(5):529-36.
90. Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(4):547-60.
91. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: Multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(3):393-401.
92. Mehta T, Hussain M, Sheth K, Ding Y, McCullough LD. Risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Neurol Res.* 2017;39(6):477-83.