

## CAPÍTULO III

### ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: Estado da arte

Neste capítulo é feita uma revisão da literatura acerca do tema da tese onde se pretende ficar a conhecer o estado da arte relativamente aos estudos que abordam os diferentes fatores de risco responsáveis pelo AVC, estudos que analisam os fatores que influenciam o tempo de sobrevivência após um evento de AVC e estudos realizados com testes complementares diagnóstico que possibilitam diagnosticar e avaliar fatores de risco e AVC e a sua análise custo-benefício. Em particular, é feita referência aos métodos usados nestes estudos e aos resultados obtidos. Esta análise é útil tanto para a seleção dos métodos a utilizar como para a discussão dos resultados deste estudo.

#### 3.1 - Fatores de risco do acidente vascular cerebral

Foi referido no capítulo I que existem vários fatores de risco não modificáveis (idade, sexo, história familiar, raça, hereditariedade) e modificáveis de maior importância (HTA, DM, dislipidemia, tabagismo, CPE, etc.) (Filho *et al*, 2000; Sousa, 2000).

O tipo de relação de causalidade entre fatores de risco e AVC remete para a avaliação do risco. A avaliação do risco baseia-se na pesquisa da probabilidade de ocorrência de uma doença. É utilizado o método matemático, a estatística, no seio da disciplina de epidemiologia. Podemos calcular o risco relativo, uma medida de associação que melhor descreve e quantifica a causalidade. É definida como o quociente entre o risco de um evento (AVC) na população exposta ao fator de risco e o risco desse evento na população não exposta. O *odds ratio* (OR) é o equivalente ao risco relativo nos estudos caso-controlo ou quando se utiliza modelos de regressão logística. O risco atribuível ou

fração etiológica é a percentagem de eventos que numa população ocorre por causa de um fator de risco. Depende do risco relativo e da prevalência do fator de risco (Everitt, 1995).

Assim, o controlo dos fatores de risco vasculares contribui para a redução da mortalidade e morbidade associada á isquémia cerebral (EUSI, 2003; Sousa, 2000).

Segundo Spence (2013) a prevenção do AVC é uma prioridade urgente principalmente por causa do envelhecimento da população e da forte associação da idade e do risco de AVC. Os custos diretos de AVC são esperados para mais do dobro nos EUA entre 2012 e 2030. O autor refere que com o conhecimento certo dos fatores de risco os doentes podem reduzir o risco de AVC em 80% ou mais.

Por exemplo, a idade após os 50 anos duplica a cada década a probabilidade de ter um AVC. Outras circunstâncias de risco, como a raça e a história familiar, embora não modificáveis, parecem poder atuar pela associação a outros fatores de risco vasculares geneticamente determinados. Isto é, parecem manifestar-se mais como uma tendência como é o caso da obesidade, da HTA e da DM, estes sim, determinantes diretos do risco (Sousa, 2000).

Relativamente a fatores de risco não modificáveis no estudo realizado por Ferro *et al* (2000) é referido que a probabilidade de ter um AVC aumenta exponencialmente com a idade. Mais tarde, Freitas *et al* (2012) acrescenta que por cada 10 anos após os 55 anos de idade a frequência de AVC duplica a mortalidade e a morbidade após um AVC (tabela 13).

Relativamente ao género, segundo Bray (1997) o sexo feminino durante a idade fértil está protegido contra a doença aterosclerótica, sendo menos atingido por AVC. Atualmente o AVC atinge com mais frequência os indivíduos do sexo masculino, mantendo essa tendência. O maior número de mortes por doença vascular cerebral nas mulheres resulta dos óbitos depois dos 75 anos (DGS, 2014).

Quanto à raça, vários estudos demonstram que o AVC é mais frequente e tem maior gravidade e mortalidade em indivíduos de raça negra, sendo mais frequentes as

hemorragias e estenoses intracranianas. Uma das razões deve-se ao facto do grupo étnico ter também grande prevalência de fatores de risco vasculares, como a HTA, a DM e o ambiente socioeconómico. Nos indivíduos asiáticos, o tipo de AVC mais comum é a hemorragia intracraniana e nos indivíduos de raça amarela são as estenoses intracranianas (Achutti *et al*, 2003; Barnett, 1998; Wraige *et al*, 2003).

Salienta-se ainda o AIT definido no capítulo I, em que os sintomas perduram pouco tempo (segundos, minutos ou horas), contudo os doentes que os sofrem, têm um risco muito elevado de virem a ter um AVC grave nas primeiras horas ou dias. A incidência anual de AIT é também muito elevada em Portugal com valores de 0.67 por 1000 habitantes (Correia, 2006). Assim, a história de antecedentes pessoais de AIT ou AVC também é um fator de risco importante. O risco de ocorrência/recorrência após AIT ou AVC prévio aumenta 12.8% nos primeiros sete dias ou 21.4%, no primeiro ano, de acordo com Sá (2009). O risco de recorrência de AVC é de 19.5% aos três meses, aumentado simultaneamente a probabilidade de óbito para o dobro após recorrência de AVC. Também Zodpey *et al* (2000) e Feigin *et al* (2012) realizaram estudos onde a importância dos antecedentes pessoais de AIT/AVC se apresentou estatisticamente significativa, para o AVC hemorrágico e AVC isquémico, respetivamente (tabela 13).

Diferentes estudos relataram conflitantes taxas de AVC após AIT em estudos de grupo de Oxford, Reino Unido e norte de Portugal onde publicaram valores de riscos muito elevados de AVC em 7 dias (de 11% a 13%) e 90 dias (de 17% a 21%), respetivamente (Correia *et al*, 2006 e Coull *et al*, 2004).

Também numa revisão sistemática e meta-análise de 11 estudos observacionais foi referido que o risco de AVC precoce após AIT ( $n = 7238$ ) variou entre 1.4 e 9.9% em 2 dias, 3.2 e 17.7% em 30 dias, e 3.9 e 17.3% em 90 dias, com uma heterogeneidade significativa para todos os períodos considerados. Usando um modelo de efeitos aleatórios, a estimativa de risco calculada foi de 3.5% (Intervalo de confiança (IC) de 95% 2.1% a 5%) aos 2 dias, 8% (5.7% a 10.2%) em 30 dias e 9.2% (6.8% a 11.5%) em 90 dias; o risco foi maior quando a metodologia dos estudos envolvia apuração ativa do resultado AVC (9.9%, 13.4% e 17.3%, respetivamente) (Wu *et al*, 2007).

Outra revisão sistemática e estudos de meta-análise realizado por Giles *et al* (2007) referiram que o risco de AVC exclusivamente no prazo de 7 dias a contar do AIT (total 18 grupos, n = 10 126 indivíduos) apresentou um risco de AVC de 3.1% (IC de 95% 2% a 4.1%) em 2 dias e 5.2% (3.9% para 6.5%) aos 7 dias, com uma considerável heterogeneidade entre os estudos. Os riscos de AVC após AIT observados em indivíduos tratados com urgência por serviços especializados em AVC foram de 0.6% (IC de 95% 0% a 1.6%) aos 2 dias, e 0.9% (IC de 95% 0% a 1.9%) em 7 dias, em comparação com 3.6% (IC de 95% 2.4% a 4.7%) aos 2 dias e 6,0% (IC de 95% 4.7% a 7.3%) em 7 dias a partir outro grupo tratado por serviço não especializado em AVC (Giles *et al*, 2007).

A história familiar também referida como um fator de risco vascular não modificável importante, segundo Achutti *et al* (2003) e Wilkinson *et al* (2003) apresenta um risco relativo que varia de dois a sete. Em gêmeos monozigóticos a extensão da carga genética na aterosclerose prematura é de 65%.

Existem muitos casos de história familiar de fatores de risco modificáveis como a HTA e de hipercolesterémia. No último caso, pode resultar do defeito num único gene que afeta o recetor LDL que ou é defeituoso ou não é produzido. Num indivíduo heterozigótico o colesterol duplica o risco e quadruplica num homozigótico (Reckless, 2001; Wilkinson *et al*, 2003).

Quanto aos fatores de risco modificáveis, a HTA é o principal fator de risco vascular modificável para o AVC, nomeadamente para o AVC isquémico não embólico. Mesmo quando o valor da PA é normal, existe uma associação com o risco de AVC. O risco de AVC em hipertensos segundo Wilkinson (2003), quando comparado com o risco em normotensos, é de 3.1 nos homens e 2.9 nas mulheres.

Nos valores *borderline* existe cerca de 50% de risco aumentado de AVC. Assim, quanto mais elevado o valor da PA, maior o risco. O risco também sobe exponencialmente à medida que a tensão diastólica aumenta. Uma pessoa com 109 de tensão diastólica tem um risco de AVC cerca de 10 vezes maior que outra com menos de 80 (Barnett, 1998; Rosas, 1999; Wilkinson *et al*, 2003; Wraige *et al*, 2003).

De acordo com alguns estudos, há uma diminuição evidente no impacto da hipertensão com o aumento da idade (particularmente entre os 65 e 84 anos), mesmo assim, o risco de AVC em idades avançadas aumenta com a HTA. Depois dos 65 anos, o risco parece estar mais relacionado com a PA sistólica e aumenta incrementalmente com cada 10mmHg a mais (Achutti *et al*, 2003; Barnett, 2003).

A DM é igualmente uma doença associada a um aumento de risco de AVC entre 1.7 a 5.5 vezes (Castro e Batlouni, 1999; Reckless, 2001). A prevalência da DM é menor que a HTA, relativamente ao AVC, e aumenta o risco, independentemente de outros fatores de risco vasculares estarem associados ou não. Mas, a HTA surge com muita frequência nos indivíduos diabéticos, sendo a prevalência cerca de 30% nos insulino-dependentes e 40 a 60% em não insulino-dependentes, tornando difícil a dissociação dos dois fatores de risco vasculares (Achutti *et al*, 2003; Wraige *et al*, 2003).

Insulino-dependentes ou não, os diabéticos apresentam maior susceptibilidade para a aterosclerose. As lesões ateroscleróticas são mais difusas e extensas em indivíduos diabéticos. Nestes indivíduos, é mais frequente o AVC lacunar e as estenoses intracranianas, sendo a DM tipo 2, o tipo mais comum nos indivíduos com AVC. A DM também está associada a uma maior extensão do enfarte cerebral e a um pior prognóstico (Achutti *et al*, 2003; Reckless, 2001; Wraige *et al*, 2003).

No caso de hipercolesterémia, isto é, aumento do colesterol total (níveis de LDL e lipoproteínas), existe associação ao desenvolvimento de doença ateromatosa. Por sua vez, os níveis de HDL são protetores, quanto mais altos os seus níveis, menos ocorrência de ateromatose. Existe assim, uma relação linear entre as dislipidémias e a aterosclerose (Castro e Batlouni, 1999).

Segundo Freitas *et al* (2012) valores altos de colesterol total aumentam o risco de AVC isquémico. Os valores muito baixos (<160mg/dl) aumentam o risco de AVC hemorrágico. Uma redução de 0.6 milimoles por litro (mmol/l) no colesterol total reduz o risco cardiovascular em mais de 50% nos homens de 40 anos e aproximadamente 20% em homens de 70 anos (Wraige *et al*, 2003).

Em trabalhos realizados por Feigin, *et al* (2012) e Gan *et al*, (2011) o tabagismo revelou significância estatística positiva com o AVC isquêmico (tabela 13). O tabagismo multiplica por duas a cinco vezes o risco de AVC, sobretudo em indivíduos com menos de 65 anos e contribui isoladamente para 12 a 14% de todas as mortes por AVC. O risco varia consoante a quantidade total de tabaco fumado, expressa em maços por ano. Sendo o dobro o risco nos fumadores de mais de 40 cigarros/dia, comparativamente com os fumadores de menos de 10 cigarros/dia, e de 1.5 o risco relativo, em ambos os sexos, por cada dez cigarros fumados diariamente.

Quanto mais jovem for o fumador maior o risco de AVC hemorrágico subaracnoideu e ateroma extracraniano. O risco de AVC após cessar o hábito de fumar vai diminuindo com os anos, após 5 anos, é igual a nunca ter fumado (Castro e Batlouni, 1999; Elliott, 1999; Izquierdo e Rodriguez *et al*, 2002; Wraige *et al*, 2002).

Cerca de 15 a 20% dos AVC isquêmicos são de origem cardioembólica, sendo que este número aumenta quando consideramos apenas os grupos dos indivíduos mais jovens (Mogensen, 2002).

O coração e os grandes vasos constituem as fontes mais frequentes de embolização. No estudo realizado Feigin *et al* (2012), é perceptível a importância das doenças cardíacas, pois através da regressão univariada além da HTA, tabagismo, antecedentes familiares e pessoais de AIT/AVC e índice de massa corporal, também se verifica que doenças cardíacas como hipertrofia ventricular esquerda, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito, doença valvular aórtica e/ou mitral, insuficiência cardíaca congestiva e FA ou flutter, estão associadas significativamente ao risco de AVC isquêmico (tabela 13). No mesmo estudo, mas com regressão logística multivariada os fatores que permaneceram com significância estatística foram a doença valvular mitral, a hipertrofia ventricular esquerda, doença cardíaca isquêmica, etc. (Mogensen, 2002).

Tabela 13 – Quadro de resumo de alguns estudos referidos.

| <b>Autores (ano)</b>        | <b>Amostra</b>  | <b>Métodos</b>   | <b>Resultados</b>   |
|-----------------------------|---|--|---|
| Freitas <i>et al</i> (2012) | 948 utentes que realizaram TSC em Castelo Branco, período 2004-2009. Formaram 3 grupos: AVC isquémico, AVC hemorrágico e sem AVC. | Regressão logística ajustada para fatores de risco cardiovascular clássicos.   | Associação significativa entre o espessamento da íntima-média na ACC com o AVC isq. Interação significativa com a idade. Maior capacidade discriminativa do risco de AVC isq em idades inferiores a 50 anos.  |
| Gan <i>et al</i> , (2011)   | 309 utentes chineses com AVC isq e 309 indivíduos chineses sem AVC  | Análise de regressão logística univariável condicional sobre os fatores de risco. O cálculo do $X^2$ e algoritmo de interação do método da árvore de classificação para construir modelo de predição para o risco. Regressão logística multivariada condicional. | Grupo com AVC isq: idade média 61.34 anos (DP 10.26); grupo de controlo: idade média 61.03 anos (DP 10.22).<br>61% homens e 39% mulheres..<br>O grupo com patologia com maior prevalência de HTA e DM.<br>Regressão logística multivariada condicional: associação significativa e positiva entre AVC isq e exercício físico, nível de escolaridade alto, beber chá, dislipidemia, HTA e tabagismo. |
| Feigin <i>et al</i> (2012)  | 474 utentes russos: 237 utentes com primeiro AVC e 237 utentes sem AVC.   | Regressão logística de pares combinados para estimar o risco relativo.   | Análise multivariada significativa para AVC isq: HTA, hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma, doença isquémica cardíaca, doença da válvula mitral, tabagismo, índice de massa corporal.  |
| Wraige <i>et al</i> (2003)  | 86 utentes: 36 crianças e 50 adultos e que tiveram AVC isq entre 1995 e 2000.   | Categorização através do Trial of Org 10172 em AVC agudo Therapy (BRINDE) classificação.   | 36 crianças (22 mulheres, 14 homens, idade mediana de 5 anos e 7 meses) e 50 adultos (35 homens, 15 mulheres, idade mediana de 44 anos).<br>Proporções nos subtipos foram significativamente diferentes nos   |

|                            |  |   |   |
|----------------------------|--|---|---|
|                            |  |   | <p>dois grupos.</p> <p>Os primeiros três subtipos (aterosclerose das grandes artérias, cardioembólicos e doença dos pequenos vasos) responsáveis pela maioria dos AVC em adultos e em 3 crianças.</p> <p>29 crianças classificadas no subtipo “de outra etiologia determinada”. Etiologia não determinada em 12 adultos e 3 crianças.</p> |
| Zodpey <i>et al</i> (2000) | Estudo caso com 166 utentes indianos com AVC hemorrágico que realizaram TAC. | <p>Análise bivariada com teste de chi<sup>2</sup> de OR e McNemar.</p> <p>Análise de regressão logística múltipla condicional.</p> <p>Percentagem de risco atribuível (ARP), Percentagem de população de risco atribuível (PARP) estimados para fatores significativos.</p> | <p>Regressão logística foram significativas: HTA, colesterol total, uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, história de AIT e de álcool.</p> <p>Estimativas da ARP e PARP para esses fatores confirmaram a importância dos cinco fatores de risco, que são evitáveis.</p>   |

Os fatores de risco vasculares apesar de serem independentes entre si, podem influenciar-se mutuamente, quer diminuindo a força de associação causal por confundimento, quer por interagirem (Filho *et al*, 2000; Sousa, 2000).

Existem várias escalas de predição de risco clínico, todas com o objetivo de identificar indivíduos com risco elevado de AVC para agilizar serviços. A maioria das escalas além de sinais e sintomas também inclui variáveis relacionadas aos fatores de risco (Wardlaw *et al*, 2014).



## 3.2 - Sobrevivência após o acidente vascular cerebral

Sendo possível com esta revisão da literatura perceber a dimensão e importância das patologias cerebrovasculares, parece também ser pertinente abordar estudos relativos à análise de sobrevivência, na medida em que permite analisar quais os fatores que influenciam o tempo de sobrevivência de indivíduos que tiveram determinada patologia.

Wolfe *et al*, 2005 com objetivo de identificar a influência das diferenças étnicas no tempo de sobrevivência após o AVC e analisar os fatores que influenciam a sobrevivência estudou 2.321 doentes com AVC através da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier, teste de Log Rank e modelo de Cox de risco proporcional com estratificação. Na análise univariada de sobrevivência o resultado foi melhor para a raça negra do que para a caucasiana (mediana de 33.7 vs 20 meses). Após a estratificação por nível socioeconómico, tipo de AVC, *score* de coma de Glasgow e ajustamento de outros possíveis fatores de confusão, a raça negra foi associada geralmente com melhor sobrevivência, levando em conta a interação entre a etnia e idade, etnia e índice de Barthel prévio. Entre os fatores considerados de risco para AVC, tabagismo (*hazard ratio* 1.21, intervalo de confiança de 95% 1.01-1.45,  $p = 0.044$ ), fibrilhação auricular não tratada (1.36, 1.08 a 1.72,  $p = 0.009$ ), diabetes não tratado (1.53, 1.05 a 2.22,  $p = 0.027$ ) e diabetes tratada (1.61, 1.27-2.03,  $p < 0,001$ ) estiveram associados à menor sobrevivência. Assim, através da análise de sobrevivência concluíram que no geral, os doentes de raça negra numa população do sul de Londres com o primeiro AVC têm maior probabilidade de sobreviver relativamente aos doentes caucasianos, sendo exceção aqueles com idade  $< 65$  anos e com a pontuação prévia Barthel  $< 15$ . Alguns fatores de risco pré-curso que têm o potencial de ser modificados, incluindo o tratamento adequado dos problemas de saúde existentes, têm um forte impacto na sobrevivência.

Também em 442 doentes do Minnesota com AVC, Petty *et al* (2000) realizaram um estudo assente em informações de base populacional, escassez de evolução funcional, sobrevivência e recorrência de subtipos do AVC isquémico. Para isso, foi utilizado o *score* de deficiência *rankin* para avaliar o resultado funcional e o estimador do produto

limite de Kaplan-Meier e análise de regressão de Cox de risco proporcional com a validação de *bootstrap* para estimar as taxas e identificar preditores de sobrevivência e de AVC de repetição nesses doentes. Onde concluíram que a taxa de sobrevivência é mais baixa em doentes com AVC isquêmico de origem cardioembólica.

Hollander *et al* (2003) realizaram um estudo com objetivo de estimar a incidência, sobrevivência e risco de vida do AVC numa população idosa de 7721 indivíduos sem AVC no início do estudo (1990-1993) e foram acompanhados até 1 de janeiro de 1999. A média de acompanhamento foi de seis anos, onde se concluiu que a incidência de AVC aumenta com a idade, incluindo nos indivíduos com mais idade. Embora a taxa de incidência seja maior em homens do que em mulheres em todas as faixas etárias, o risco da vida é semelhante para ambos os sexos.

Hankley *et al* em 2000 publicou um estudo com o objetivo de determinar a sobrevivência absoluta e relativa e os fatores de base independentes para o prognóstico de óbito durante 5 anos. Onde os indivíduos que tiveram o primeiro AVC no primeiro ano de sobrevivência morrem nos quatro anos consequentes com uma taxa de aproximadamente 10% por ano, que é o dobro da taxa esperada na população em geral da mesma idade e sexo. A sobrevivência a longo prazo após o AVC pode ser melhorada com implementação de estratégias eficazes logo no início, ativas e sustentadas para prevenir eventos cardiovasculares subsequentes.

### **3.3 - Exames de diagnóstico e decisões terapêuticas**

Sabendo que o AVC e AIT se devem a processos patológicos que afetam os vasos sanguíneos e sendo os seus mecanismos etiopatogênicos fatores de risco modificáveis e não modificáveis que interagem entre si, importa o seu conhecimento e tratamento rápido para prevenir um primeiro evento ou uma recorrência (Bray, 1997; Rosas, 1999).

Exames complementares de diagnóstico como a TAC CE, a RM CE, Angio RM dos vasos do pescoço (Angio RM), o TSC e o TST, entre outros, aplicados a uma elevada

percentagem de doentes com AVC, demonstraram diferenciar o AVC isquémico do hemorrágico, subtipos, obter conhecimento acerca do mecanismo fisiopatológico responsável, o que facilita a decisão terapêutica e ou cirúrgica, trazendo resultados surpreendentemente positivos na diminuição da mortalidade e morbidade e nos custos desta patologia vascular (EUSI, 2003). Contudo, por vezes o *timing* de realização de alguns ou todos estes exames ultrapassa o tempo óptimo de decisão terapêutica ou cirúrgica, levando a más consequências para o doente e sistema económico, o que confere importância à análise dos seus resultados.

Num estudo realizado por Fragata *et al* (2006) foi realizada uma análise retrospectiva da prevalência de doença aterosclerótica carotídea por TSC e angiografia, que representa cerca de 20% das causas de AVC do tipo isquémico numa população de doentes internados por AVC e AIT numa Unidade de AVC. Assim, de um total de 318 doentes admitidos por AVC isquémico/AIT, 260 (82%) foram estudados por TSC. Do total de 520 artérias carótidas internas estudadas, os graus de estenose foram os seguintes: 0-29% n= 438 (84%); 30-49% n= 8 (2%); 50-69% n= 27 (5%); 70-89% n= 15 (3%); 90-99% n= 20 (4%); oclusão n= 14 (2%). Dos 260 doentes estudados, 43 (16.5%) realizaram angiografia. A sensibilidade e especificidade do TSC no diagnóstico de estenoses superiores a 70% foi de 91% e 84%, respectivamente. Do total de 31 doentes com estenose carotídea significativa (70-99%), 23 (74%) foram submetidos a terapêutica endovascular por angioplastia transluminal. Concluíram os autores que o TSC é um exame de fácil acesso, não invasivo e de rotina nos doentes com AVC isquémico/AIT e concluíram ainda que a prevalência de doença aterosclerótica carotídea nesta população de doentes (16.5%), com um total de 9 % dos doentes submetidos a procedimentos de revascularização carotídea, é significativa.

Outro estudo realizado por Giles *et al* (2007) foram referidos valores de risco muito baixos de AVC recorrente em indivíduos onde um tratamento de prevenção secundária de HTA foi iniciado após o diagnóstico confirmado de AVC. Afirmam ainda que uma deteção precoce de qualquer factor de risco de maior importância, como por exemplo uma fonte cardíaca potencialmente embólica exigindo tratamentos específicos também pode levar a reduções significativas de AVC.

Sloan *et al.* (2004) refere que o Doppler transcraneano (DTC) configura uma ferramenta auxiliar no diagnóstico apresentando sensibilidade e especificidade elevadas quando são seguidos critérios rigorosos. A sensibilidade é de 70% a 90%, e a especificidade de 90% a 95% para as artérias da circulação anterior e um pouco menor para as artérias da circulação posterior; nesse território a sensibilidade de 50% a 80%, e a especificidade é de 80% a 96%. Os autores concluem que uso do DTC na fase aguda do AVC isquêmico propicia, uma complementação diagnóstica de valor ainda subestimado na prática, auxiliando os exames de imagem na etiologia e fisiopatologia, contribuindo para a estimativa do prognóstico desses doentes e quando comparado a outros métodos não-invasivos emergentes, traz a vantagem de também monitorar sinais micro embólico (MES) no sítio da estenose.

Um modelo de risco conhecido na área das doenças cérebro vasculares, é o modelo de risco da ECST afirmam Nishath Altaf *et al* (2014). É considerado uma ferramenta válida para prever o risco cerebrovascular em indivíduos com doença carotídea sintomática e com placa com hemorragia a nível da carótida, detetada por RM e MES detetados por DTC. Sabendo que o substrato que está por detrás da doença carotídea significativa ou com risco embólico é a deteção e classificação da placa de ateroma, afirmam os autores que estas são duas modalidades emergentes na avaliação da instabilidade da placa carotídea. Neste contexto Nishath Altaf *et al* (2014) realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a força da associação de MES e uma placa com hemorragia a nível da carótida detetada por RM com recorrência vascular cerebral em indivíduos com doença carotídea sintomática em comparação com o modelo de predição de risco da ECST. Foi realizado um estudo prospetivo com 134 indivíduos com estenose carotídea sintomática grave (50% a 99%) com uma média de 72 anos, sendo 33% do sexo feminino. A maioria dos indivíduos realizou Doppler transcraneano pré-operatório, RM das artérias carótidas e o modelo de risco do ECST. Os doentes foram acompanhados até a endarterectomia carotídea, evento cerebral recorrente, morte, ou no final do estudo. Foi também feita análise de sobrevivência livre de eventos por meio de análise condicional para trás através de regressão de Cox. Os autores concluíram que existe maior associação entre a presença de placa carotídea hemorrágica e eventos cerebrovasculares recorrentes em doentes com estenose carotídea grave

sintomática do que a com a presença de sinais microembólicos e quando combinando ambos a associação é maior. Já o modelo de predição de risco da ECST, que se baseia na derivada de um modelo de Cox composto de informação clínica (sexo, idade, tipo e tempo de evento), bem como uma medida de morfologia da placa carótida (irregularidade) e grau de estenose, foi insignificante (Nishath Altaf *et al*, 2014).

Todo o processo de diagnóstico e tratamento desta doença tem um custo associado. Neste contexto Wardlaw J, *et al* (2014) publicaram um estudo com vários objetivos: perceber qual o custo-benefício da RM ponderada em difusão na prevenção do AVC minor / AIT, comparativamente com a TAC; qual o custo e custo-benefício do aumento do uso de RM em indivíduos com mais de 5 dias após o AIT / AVC minor; se o estudo imagiológico do cérebro e da carótida é mais rentável conjuntamente ou em exames separados do cérebro e carótidas; e qual a disponibilidade atual do uso de imagem na prevenção de AVC. Para tentar perceber os diferentes pontos foi realizada uma revisão sistemática, uma meta análise e avaliação económica.

Deste estudo realizado em doentes do Reino Unido, foram tiradas várias conclusões, sendo que uma é que a utilidade clínica de escalas de risco clínico (que se baseiam sobretudo em sintomatologia) deve ser questionada: pois muitas vezes podem rotular a maioria das pessoas como de alto risco, incluindo doentes sem AIT / AVC mas que tem sintomas semelhantes, não identificando os verdadeiros AIT / AVC minor com doença causal conhecida e que necessitam de tratamento rápido (estenose carotídea, FA, etc.). Também se concluiu que a forma mais rentável na estratégia de prevenção é a avaliação realizada por médico especialista e TAC, considerando que a prevenção eficaz é minimizar as consequências (Wardlaw *et al*, 2014).

Wardlaw *et al* (2014) afirmam ainda que os benefícios da RM em muitos indivíduos com suspeita AIT não selecionados pela avaliação clínica de rotina ainda não foi demonstrada. A triagem de indivíduos com AIT /AVC com base no RM com ponderação em difusão por si só, não permite identificar fatores de risco subjacentes, nem hemorragias. O uso de RM, além de TAC não se justifica, pelo menos não na sua frequência atual (50% dos indivíduos). Usar a TAC ou RM, mas não os dois juntos, ajuda a agilizar as investigações em AIT / AVC minor. Neste estudo verificou-se

também uma forte evidência para apoiar o TSC como exame de rotina na investigação de estenose carotídea (uma das principais causas de AVC), pois a TAC ou Angio RM não são alternativas de baixo custo.

Os mesmos autores referem que também é difícil tirar conclusões sobre qualquer associação entre TAC positiva e AVC de repetição. Existem problemas no *timing* da recolha de imagem. Se o exame é realizado muito cedo, logo após o início dos sintomas as lesões poderão não ser detetadas, assim como lesões detetadas poderão ser antigas. As evidências encontradas nesta pesquisa indicam que a TAC é inconclusiva (Wardlaw *et al*, 2014).

Relativamente à RM com ponderação em difusão Wardlaw *et al* (2014) concluíram da sua meta análise que a ausência de uma lesão isquémica ocorre em cerca de um terço dos indivíduos com AIT diagnosticado clinicamente e que apesar disso não deve impedir-se uma prevenção secundária eficaz uma vez que o risco de AVC é elevado. Os mesmos autores referem que não há informações sobre o cálculo a sensibilidade ou especificidade da RM com ponderação em difusão ou TAC em AIT / AVC menor.

Todos estes aspetos conduzem a muitos atrasos na avaliação de indivíduos com suspeita de AIT / AVC menor e conseqüentemente à sua resolução. Identificar e superar esses atrasos iria aumentar a velocidade de investigação e evitar mais AVC (Wardlaw *et al*, 2014).

Hakan Ay *et al* (2009) afirmam que os instrumentos preditivos com base em aspetos clínicos para o risco de AVC após AIT sofrem de especificidade limitada, assim os autores através da combinação de recursos de imagem e clínicos para melhorar as previsões de risco de AVC, 7 dias após AIT estudaram 601 indivíduos consecutivos com AIT que fizeram RM no prazo de 24 horas após início de sintomas, aplicando um modelo de regressão logística. Ocorreram AVC de repetição em 25 pacientes (5.2%). A escala ABCD2 dicotomizada (tabela 14) e RM com sequência ponderada em difusão foram preditores independentes de risco de AVC.

**Tabela 14** – Escala ABCD2 (0 a 7) (Wardlaw *et al*, 2014).

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Age (years)                         |   |
| > 60                                | 1 |
| BP (mmHg)                           |   |
| SBP > 140 or DBP > 90               | 1 |
| Clinical features                   |   |
| Unilateral weakness                 | 2 |
| Speech disturbance without weakness | 1 |
| Duration of symptoms (minutes)      |   |
| ≥ 60                                | 2 |
| 10–59                               | 1 |
| Diabetes                            | 1 |

DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Concluíram que a combinação de achados de imagem com características clínicas de AIT provoca um aumento dramático na precisão das previsões para o risco precoce de AVC após AIT.

Numa outra abordagem Wardlaw *et al* (2014) pesquisaram literatura acerca do custo-benefício da TAC em comparação com RM para identificar e seguir indivíduos com AIT / AVC, com o objetivo de usar a avaliação como uma base de evidências para o desenvolvimento de parâmetros para a modelagem económica. A revisão também reuniu informações sobre os custos de tratamento para indivíduos com AVC em diferentes estados de saúde.

Os autores constataram que não há estudos anteriores que avaliem o custo-benefício da RM em comparação com TAC em indivíduos AIT / AVC. Contudo, em todos os estudos selecionados foi referido um grande aumento nos últimos anos, do uso de RM na avaliação de doentes com AIT / AVC. Foi também relatada que a utilização do TSC, que se destacou com estratégia mais eficaz e menos dispendiosa (Wardlaw *et al*, 2014).

Numa outra revisão sistemática Wardlaw *et al* (2014) com o objetivo de estimar a precisão de RM com ponderação em difusão em comparação com a TAC para o diagnóstico de AVC isquémico agudo e para avaliar a precisão da RM (todas as sequências possíveis) na deteção precoce de AVC hemorrágico, os autores não

encontraram estudos que comparassem diretamente a RM com ponderação em difusão e outras sequencias apropriadas em TAC. Para os estudos que avaliaram indivíduos com AVC isquêmico na revisão sistemática dos indivíduos internados em hospitais, as estimativas combinadas para sensibilidade e especificidade de RM com ponderação em difusão foram 0.99 (IC de 95% 0.23-1) e 0.92 (IC de 95% 0.83-0.97) respetivamente. Na TAC as estimativas combinadas de sensibilidade e especificidade foram 0.39 (95% CI 0.16-0.69) e 1 (IC de 95% 0.94-1) respetivamente.

### **3.4 - Implicações socioeconómicas**

É importante a investigação no conhecimento e desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico. As técnicas complementares de diagnóstico existentes apesar de todos os custos inerentes, contribuem para um mais rápido diagnóstico, facilitando a tomada de decisão acerca da terapêutica mais eficaz, podendo diminuir o tempo de internamento, melhorar o prognóstico e prevenir novos eventos, diminuindo os gastos.

#### Organização dos serviços

Toda a análise anterior remete para a prioridade que existe em estabelecer estratégias e campanhas promotoras de mudança de comportamentos e adopção de estilos de vida saudáveis como forma de prevenção primária e secundária para essa doença, de forma a contribuir com a contínua diminuição da incidência desta patologia (Morgan *et al*, 2005). Esta diminuição pode ser um meio eficaz de economizar custos utilizados no tratamento dos doentes ou perdidos em produtividade.

Segundo a OMS a estratégia mais rentável em termos de ganhos de saúde continua a ser evitar os fatores de risco (DGS, 2014).

É também necessário desenvolver estratégias relativamente às tecnologias associadas a exames de diagnóstico e terapêutica, intervenção cirúrgica e farmacologia. Melhorar a



rapidez e qualidade no diagnóstico de AVC, assim como o tratamento e reabilitação do doente (DGS, 2014).

Segundo Alves *et al* (2009) estudos demonstram que hospitais com unidades de atendimento de AVC apresentam menores tempos de permanência e casos fatais quando comparados a hospitais gerais, sendo conseqüentemente menores os gastos económicos relativamente a doentes com AVC.

Apesar do Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares, em 2003, ter enunciado estratégias e identificado a necessidade de instrumentos informativos, normativos e de orientação técnica para combater os principais fatores de risco das doenças cérebro e cardiovasculares, em 2014 o AVC continua a ser a primeira causa de mortalidade e morbilidade em Portugal (DGS, 2014).

Assim, também a necessidade dum correta e constante articulação entre os cuidados primários de saúde e o hospital e o papel fulcral que este deve assumir na gestão integrada dum plano global, porque o tratamento do AVC exige a continuidade de cuidados, com a participação de outras entidades, após o regresso do doente à comunidade e à sua família (prevenção secundária). Torna-se assim, evidente que a complexidade do AVC, com incidências preventivas, terapêuticas, económicas e sociais, exige uma estratégia, uma abordagem multidisciplinar, um planeamento e coordenação locais dum rede integrada de cuidados que garanta aos doentes a qualidade de tratamento (Ferro e Verdelho, 2000).

A rede integrada de cuidados de saúde para os acidentes vasculares cerebrais começa pela organização e qualidade dos Centro de Saúde, aos quais compete não só uma informação adequada aos seus utentes e a prevenção primária e secundária do AVC, mas também o seguimento domiciliário dos doentes mais graves e acamados e a gestão dos apoios especializados disponíveis e/ou necessários. Atualmente os centros de saúde, com graves carências estruturais e recursos técnicos e humanos, estão sujeitos a um novo tipo de gestão e a uma política de saúde que pode comprometer a formação continua, a autonomia e a motivação dos seus profissionais (Ferro e Verdelho, 2000).

No entanto, e mesmo nas atuais circunstâncias, a coordenação da sua atividade com o hospital e outras instituições prestadoras de cuidados a estes doentes, é indispensável e deve estar protocolada e ser avaliada duma forma responsável e continuada. Alguns requisitos necessários a um tratamento hospitalar correto do AVC são (ESO, 2008):

- Participação na informação e formação de técnicos e pessoal de transportes de doentes; instalações adequadas que garantam um atendimento imediato e especializado e que permitam a organização e permanência nesse serviço de equipas multidisciplinares; e dispor de meios técnicos indispensáveis ao correto diagnóstico e tratamento destes doentes (análises, TAC CE, RM, Ecografias, etc.).
- Durante o internamento deve garantir-se a existência duma equipa multidisciplinar que assegure uma organização das enfermarias adequada à realização de todos os exames de diagnóstico e fisioterapia precoce e ao treino dos familiares ou cuidadores dos doentes, e que se responsabilize pela qualidade do tratamento e garanta a articulação e coordenação das entidades e serviços responsáveis pela reabilitação e continuidade de cuidados de que estes doentes necessitam.

Com uma gestão dinâmica, inovadora e motivadora, todo o utente em risco de AVC terá garantido acesso a informação, vigilância periódica e tratamento de fatores de risco, consultas e a exames de diagnóstico hospitalar.

### Custos

Em Portugal, os custos em 1993 com o AVC foram calculados em cerca de 40 milhões de contos (INE, 2008).

Santana *et al* (1996) realizaram um estudo no Brasil sobre os aspetos socioeconómicos de 206 doentes com AVC, atendidos no ambulatório de doenças neurovasculares entre 1991 e 1992, concluiu-se que o impacto socioeconómico causado por um AVC num membro da família é sempre grande, sendo o baixo índice de educação e o baixo rendimento os principais fatores a contribuir para o mau controlo da doença,

influenciando diretamente na compreensão a respeito da importância do tratamento e prevenção da doença.

Os mesmos autores referem que "apesar do declínio da taxa de mortalidade nas últimas décadas no Brasil e em vários países do mundo, o custo socioeconômico do AVC ainda é bastante elevado." Salientam ainda que no Brasil os dados estatísticos incompletos não permitem uma análise exata dos custos, mas estima-se que existam 3 milhões de doentes com algum grau de seqüela por AVC e que o custo médio por doente com AVC nos primeiros 90 dias de tratamento seja de 15 000 dólares (Santana *et al*, 1996).

Num estudo realizado por Taylor (1997) nos EUA o custo direto (tempo de hospitalização e reabilitação) da prestação de assistência às vítimas de AVC em 1993 (implicando o atendimento de urgência, exames de diagnóstico realizados, internamento e tratamento) foi estimado em 17 bilhões de dólares, com um adicional de 13 bilhões de dólares em custos indiretos (produtividade, absenteísmo, morte prematura), atribuíveis à perda de rendimentos devido à mortalidade e morbidade por AVC. As estimativas do custo ao longo da vida de um doente variam conforme a idade no primeiro AVC e tipo de AVC. O mesmo autor refere que em 1990, estas estimativas apontaram para 91 000 dólares por AVC isquêmico, 124 000 dólares para a hemorragia intracerebral e 228 000 dólares para a hemorragia subaracnóide. Os custos indiretos representaram 58% dos custos totais. O custo do conjunto associado a um número estimado de 392 344 primeiros AVC em 1990 foi de 40.6 bilhões dólares: 5.6 bilhões de dólares para hemorragia subaracnoideia, 6 bilhões de dólares para hemorragia intracerebral e 29 bilhões para AVC isquêmico. Os custos de tratamento após o primeiro AVC agudo efetuado nos dois anos seguintes representam 45% da despesa, os de tratamento em ambulatório a longo prazo representaram 35% e os custos do lar de idosos representaram 17.5% do custo total da doença. Assim, Taylor (1997) afirma que o custo de vida após o AVC varia consideravelmente consoante o tipo de AVC e implica custos elevados que vão para além dos primeiros dois anos.

Sacco (2002) também alerta para o fato do AVC (mais incapacitante que fatal) ser a principal causa de incapacidade neurológica grave contribuindo para os custos enormes, quer em cuidados de saúde como em perda de produtividade. As seqüelas implicam

algum grau de dependência, principalmente no primeiro ano após o AVC, ficando cerca de 30 a 40% dos sobreviventes impedidos de voltarem ao trabalho e a requerer algum tipo de auxílio no desempenho de atividades de vida diária (Falcão *et al*, 2004).

Dos sobreviventes de AVC, aproximadamente, 51% ficam incapacitados para algumas atividades de vida diária e 50% exibem comprometimento das funções cognitivas ou demência (Nicol & Thrift, 2005).

Evers *et al* (2004) publicaram um trabalho onde compararam os custos totais do AVC entre oito diferentes países, verificando que os gastos estimados são similares, aproximadamente 3% das despesas totais dos cuidados médicos. Verificaram uma mudança a partir dos custos de tratamento hospitalar (no primeiro ano) para o tratamento em ambulatório e a longo prazo os custos dos cuidados (nos últimos anos). Salientaram ainda, que é dada pouca atenção aos custos suportados pelo doente e família.

Segundo Hervás-Angulo *et al* (2006) num estudo realizado numa zona em Navarra, Espanha, entre 1999 e 2003 o custo total médio do AVC situou-se em 5 759.50 euros para o primeiro ano, de 3 596.60 euros para o segundo e de 4 671.30 euros para o terceiro. O custo no primeiro ano é determinado pela assistência hospitalar, que corresponde a 50% dos custos. A partir do segundo ano os custos da assistência ambulatória adquirem uma grande importância, já que representam 70% do total do custo. Assim, o custo do AVC nos três primeiros anos aproxima-se dos 5 000 euros/ano.

Em 2009 J. Ferraz Nunes, apresentou numa conferência realizada na Universidade Católica do Porto um estudo cujo objetivo foi descrever os custos e efeitos decorrentes de AVC para fornecer informação necessária em análise da eficiência do tratamento, da prevenção e no prognóstico dos recursos necessários no futuro próximo. Os dados empíricos referem-se a uma região na Suécia durante o ano de 2007 e o custo total por doente durante o primeiro ano foi de 16 000 euros variando entre 35 000 euros para doentes com menos de 65 anos e 12 000 euros para doentes com mais de 80 anos. No entanto quando consideraram somente os custos com serviços de saúde, por doente os custos variaram entre os 13 000 euros e 9 000 euros, entre os mais novos e os mais

velhos. Ao considerarem somente o episódio referente à fase aguda nos hospitais, os custos (diretos) foram mais elevados para os doentes mais velhos, que também morreram em maior grau. Assim, a análise dos custos de AVC mostraram a importância de considerar os custos totais já que será importante analisar quais serão as atividades de tratamento poderão também ser aumentadas (Nunes, 2009).

Com um tipo de análise semelhante sobre AIT em Portugal, Araújo e Canhão publicaram um estudo piloto em 2011 sobre a avaliação dos custos de tratamento de doentes com AIT seguidos em ambulatório, comparando com o custo estimado por internamento hospitalar, durante um mês. O total de custos (diretos e indiretos) foi em média 802.7 euros por doente. Deste valor, a maior parte (89.7%) são custos diretos suportados pelo Sistema Nacional de Saúde, que se revelou inferior ao estimado em internamento hospitalar. Com este trabalho é perceptível que o estudo em ambulatório é possível, nomeadamente no AIT, podendo reduzir os custos. Incluídos nos custos diretos internos (cuidados hospitalares primários e diferenciados) e externos (centros de saúde) surgem os exames complementares de diagnóstico (Tabela 10), que estão relacionados com os custos mais elevados nos cuidados diferenciados e nos custos diretos externos, são a terceira causa de custos (18.2%).

### Métodos de análise de decisão e do custo-benefício

Num estudo de modelagem de saúde económica analisado por Wardlaw *et al* (2014) onde foram analisados nove cenários, observou-se que as estratégias que incluíam RM são geralmente mais caras, mas nem por isso mais eficazes, com exceção das estratégias que envolvem grupos com alguns dias após evento. Nestes grupos a RM torna-se mais rentável e seu custo-benefício melhora à medida que a sua sensibilidade para a deteção de hemorragias melhora ao longo do tempo (Wardlaw *et al*, 2014).

Do lado das despesas, há grande disparidade nas estimativas disponíveis para os custos de geração de imagens. O que é importante para a relação custo-benefício, no entanto, é o tamanho da diferença de custos entre RM e TAC. Neste caso, existe uma boa dose de evidências disponíveis que sugerem que a RM utiliza mais recursos de assistência à saúde do que a TAC; além do maior preço de aquisição, o teste leva mais tempo para

executar e ele usa mais consumíveis e materiais. A questão importante, então, é se o aumento de custo vale a pena, se existem benefícios de saúde esperados ou poupanças de custos a jusante. Tomando o custo de um médico como £146 por indivíduo / hora, um extra de 20 minutos de um tempo consultor radiologista custa cerca de £ 60. É possível, então, que a diferença de £ 70 seja subestimado. O efeito de uma diferença maior e menor, no entanto, é testado em análises de sensibilidade. Em particular, o custo relativo da RM em comparação com TAC é factor determinante do custo-benefício da RM em grupos com dias após evento.

Os estudos referidos anteriormente reforçam que ao longo dos anos a análise dos custos relativamente às doenças cérebro vasculares ganhou uma nova e importante dimensão, sendo a análise de decisão atualmente uma técnica muito utilizada na área da saúde, nomeadamente em estudos com doentes oncológicos e com síndrome de imunodeficiência (Clemen, 1996).

Araújo *et al*, em 2010 realizaram um estudo cujo objetivo foi elaborar a análise de custo-benefício da trombólise (tipo de tratamento) no AVC, até três horas após o início dos sintomas, comparando o tratamento com *alteplase versus* conservador, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. E para a análise foi utilizado um modelo de análise de decisão desenvolvido para comparar os dois tratamentos, que permitiu perceber qual o tratamento mais eficaz no tratamento da doença, de forma a minimizar também os custos diretos, pela redução do tempo de hospitalização e reabilitação e, especialmente, reduzir os custos indiretos (perda de produtividade, absentismo, morte prematura), com grande repercussão sócio económica.

Segundo os autores "Quando se consegue valorar, em unidades monetárias, a perda ou ganho de produtividade em virtude de um tratamento aplicado, os formuladores de políticas de saúde podem tomar decisões mais conscientes, baseadas em informações consistentes." (Araújo *et al*, 2010).