

ISABEL MARIA SEABRA CORREIA SOARES

ENFARTE CEREBRAL E INCAPACIDADE EM IDOSOS

LISBOA

2008

**DISSERTAÇÃO DE DOUTORAMENTO EM MEDICINA APRESENTADA À
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Ao meu filho, Gonçalo, como memória para o futuro

"I never saw an ugly thing in my life"

Constable

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	4
RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	13
ABREVIATURAS.....	20
1 Introdução.....	21
1.1 Impacto geral do acidente vascular cerebral.....	21
1.1.1 Mortalidade.....	21
1.1.2 Taxas de letalidade.....	23
1.1.3 Incidência.....	24
1.1.4 Prevalência.....	26
1.1.5 Tendências recentes dos indicadores epidemiológicos.....	27
1.2 Predição de resultado em AVC.....	29
1.2.1 Introdução.....	29
1.2.2 Qualidade dos modelos preditivos.....	30
1.2.2.1 Validade externa dos modelos.....	33
1.2.2.2 Validade interna dos modelos.....	34
1.2.2.3 Validade estatística dos modelos.....	38
1.2.2.4 Avaliação dos modelos.....	39
1.2.2.5 Aplicabilidade prática dos modelos.....	40
1.2.2.6 Variáveis associadas com predição independente de resultado.....	41
1.2.3 Tipos de modelos multivariáveis em estudos de prognóstico sobre AVC.....	42
1.2.4 Algumas tendências recentes da predição de resultado em AVC.....	43
1.3 Acidente vascular cerebral em doentes idosos.....	52
1.3.1 Incidência.....	52
1.3.2 Demografia e factores de risco vascular.....	54
1.3.3 Gravidade clínica do AVC.....	57
1.3.4 Prognóstico.....	59
1.3.5 Factores de prognóstico independentes e modelos preditivos.....	61
1.4 Objectivos do trabalho.....	66
2 Métodos.....	67
2.1 População.....	67
2.2 Recolha dos dados.....	67
2.3 Protocolo do estudo.....	68
2.4 Definição e atributos das variáveis.....	69
2.4.1 Factores de risco vascular e comorbilidades.....	69
2.4.2 Défice cognitivo pré-AVC.....	71
2.4.3 Estado funcional antes e após o AVC.....	73
2.4.4 Comorbilidade médica geral.....	75
2.4.5 Défice neurológico.....	77
2.4.6 Classificação clínica dos enfartes cerebrais.....	82
2.4.7 Classificação imagiológica dos enfartes cerebrais.....	83
2.4.8 Outros exames complementares de diagnóstico.....	84
2.4.9 Classificação etiológica dos enfartes cerebrais.....	85
2.4.10 Complicações durante o internamento.....	86
2.5 Análise estatística.....	87

2.5.1	Análise comparativa dos dois grupos de idade (<80 versus ≥ 80 anos).....	87
2.5.2	Desenvolvimento dos modelos preditivos.....	88
2.5.2.1	População de doentes.....	88
2.5.2.2	Definição do resultado.....	88
2.5.2.3	Escolha das variáveis preditivas.....	88
2.5.2.4	Desenvolvimento final dos modelos.....	90
3	Resultados	91
3.1	Descrição da população global de doentes.....	91
3.1.1	Características socio-demográficas.....	91
3.1.2	Factores de risco vascular e comorbilidades.....	91
3.1.3	Dados da observação clínica geral e neurológica.....	92
3.1.4	Classificações clínica, imagiológica e etiológica dos enfartes cerebrais.....	93
3.1.5	Parâmetros laboratoriais.....	94
3.1.6	Exames complementares de diagnóstico.....	94
3.1.7	Complicações durante o internamento.....	95
3.1.8	Déficé neurológico, letalidade e incapacidade à data da alta.....	95
3.1.9	Déficé neurológico, letalidade e incapacidade no fim do seguimento.....	96
3.2	Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade.....	97
3.2.1	Características socio-demográficas.....	97
3.2.2	Factores de risco vascular e comorbilidades.....	98
3.2.3	Dados da observação clínica geral e neurológica.....	100
3.2.4	Classificações clínica, imagiológica e etiológica dos enfartes cerebrais.....	101
3.2.5	Parâmetros laboratoriais.....	103
3.2.6	Exames complementares de diagnóstico.....	103
3.2.7	Complicações durante o internamento.....	104
3.2.8	Déficé neurológico, letalidade e incapacidade à data da alta.....	105
3.2.9	Déficé neurológico, letalidade e incapacidade no fim do seguimento.....	106
3.3	Modelos preditivos.....	107
3.3.1	Características da população.....	107
3.3.2	Comparação dos dois grupos de resultado.....	113
3.3.2.1	Características socio-demográficas.....	113
3.3.2.2	Factores de risco vascular e comorbilidades.....	114
3.3.2.3	Dados da observação clínica geral e neurológica.....	116
3.3.2.4	Classificações clínica e imagiológica.....	117
3.3.2.5	Parâmetros laboratoriais e exames complementares.....	118
3.3.2.6	Complicações durante o internamento.....	119
3.3.3	Factores preditivos independentes – modelos preditivos.....	122
4	Discussão	127
4.1	Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade.....	127
4.1.1	Características socio-demográficas.....	128
4.1.2	Factores de risco vascular e subtipos de AVC isquémico.....	129
4.2	Modelos preditivos.....	137
4.2.1	Vantagens do estudo.....	137
4.2.2	Limitações do estudo.....	139
4.2.3	Comparação entre os modelos e escolha do modelo preditivo.....	141
4.2.3.1	National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	142
4.2.3.2	Escala de coma de Glasgow.....	145

4.2.3.3 Variável de imagem “cortical extenso”.....	146
4.2.3.4 Subtipo TACI da classificação clínica do OCSF.....	149
4.2.3.5 Variáveis neurológicas clínicas distintas.....	151
4.2.3.6 Índice de comorbilidade de Charlson.....	152
4.2.3.7 Pressão arterial sistólica inicial.....	155
4.2.3.8 Variáveis demográficas (idade e género).....	161
4.2.3.9 Conclusão.....	161
4.2.4 Comparação com modelos desenvolvidos em doentes idosos com AVC.....	162
4.2.4.1 População do estudo.....	163
4.2.4.2 Características epidemiológicas e clínicas das populações.....	165
4.2.4.3 Variáveis resultado e momento da avaliação do resultado.....	168
4.2.4.4 Validade estatística e validação do modelo.....	169
4.2.4.5 Preditores independentes de resultado.....	169
4.2.5 Comparação com modelos desenvolvidos em doentes com AVC isquémico.....	171
4.2.5.1 Modelos baseados em variáveis clínicas.....	171
4.2.5.2 Modelos baseados em variáveis clínicas e de quantificação do volume do enfarte.....	177
5 Conclusões e implicações para o futuro.....	181
5.1 População global de doentes.....	181
5.2 Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade.....	182
5.3 Identificação de factores preditivos de resultado em doentes idosos com AVC isquémico.....	183
5.4 Implicações para a prática clínica.....	186
5.5 Implicações para a investigação.....	187
BIBLIOGRAFIA.....	189

AGRADECIMENTOS

Um trabalho deste género não teria sido possível sem um conjunto de circunstâncias favoráveis para as quais contribuíram algumas pessoas a quem estou profundamente reconhecida.

Em primeiro lugar, ao Prof. Pedro Abecasis que, enquanto ainda director do Serviço de Medicina I do Hospital Egas Moniz, contribuiu decisivamente para despertar o meu interesse pela patologia cerebrovascular e de quem partiu o estímulo e o “empurrão” iniciais para avançar com este projecto. Posteriormente, ao longo de todo o período de elaboração do trabalho, como co-orientador, concedeu-me o privilégio de uma confiança firme e não se poupou a esforços para ajudar a resolver os mais diversos problemas que foram surgindo. Agradeço a disponibilidade e paciência que sempre teve para ouvir todas as questões que fui levantando, com uma permanente atitude de encorajamento, o que foi fundamental para o normal desenrolar deste projecto. Devo-lhe ainda uma atenção e empenho continuados em relação à qualidade do trabalho, fazendo sucessivas e numerosas sugestões para a melhorar.

Ao Prof. José Ferro, meu orientador, agradeço, em primeiro lugar, a forma como me acolheu, e, desde a primeira hora, me orientou na investigação que foi feita, sem imaginar qual seria o desfecho desta colaboração. Considero um privilégio ter tido a possibilidade de poder contar com a sua experiência de investigação para a realização deste trabalho. A sua condução do processo, muitas vezes subtil, mas definindo, em algumas ocasiões, com bastante firmeza, balizas bem demarcadas, foi fundamental para manter uma linha de rumo que facilmente se perde num trabalho de investigação complexo. A sua influência está presente em todo o trabalho, que só se tornou possível com a sua orientação.

Ao Dr. Pedro Aguiar, da Escola Nacional de Saúde Pública, que aceitou, sem quaisquer entraves, rever e orientar a análise estatística, a quem apresentei regularmente o trabalho efectuado, e para o qual contribui com inúmeras sugestões pertinentes e esclarecidas. Neste campo, devo ainda referir a colaboração que, em dada altura, me foi prestada pela

Prof. Ana Luisa Papoila, da Faculdade de Ciências Médicas, e pelo Dr. Carlos Aguiar, do Hospital de Santa Cruz, ambas decisivas para o avanço do projecto.

Este trabalho resultou da minha actividade clínica no Serviço de Medicina I do Hospital Egas Moniz, de que é director o Dr. Alberto Mello e Silva. Devo-lhe o assentimento e concordância para a realização da investigação, criando um ambiente favorável para a sua concretização, e, em particular, a sua disponibilidade para me libertar do trabalho clínico durante a fase final do projecto, o que foi inestimável para a conclusão do trabalho. Aos assistentes hospitalares do Serviço (Dr.s João Sequeira, Isabel Madruga, Manuela Zita Veiga, Graça Lérias, Teresa Romão, João Pereira, Judite Henriques, Eugénia Santos e Filipa Malheiro) agradeço a compreensão e colaboração que demonstraram para com a realização deste trabalho, dando-me em muitas alturas indicações sobre os doentes incluídos na investigação.

Por fim, estou grata ao Dr. João Seabra, familiar e amigo, que foi inexcedível no incentivo e apoio que me deu ao longo de todas as fases do projecto, estando sempre pronto para ouvir as minhas dificuldades, e ajudando-me a resolver algumas delas. Por seu intermédio, foi obtida a colaboração do Dr. Helder Pereira, a quem agradeço a disponibilidade para a revisão da tradução do “Resumo”.

RESUMO

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte a nível mundial e a terceira nos países industrializados. A idade é o factor de risco não modificável mais importante para AVC, verificando-se um aumento da incidência de AVC até ao limite mais extremo da idade avançada. Presentemente, mais de metade de todos os AVCs ocorrem em doentes com mais de 75 anos, e, dado que a esperança de vida está a aumentar, sendo os muito idosos o segmento de crescimento mais rápido da população, é de esperar que este segmento da população venha a contribuir com uma proporção cada vez maior do número total de AVCs.

O AVC no doente idoso apresenta características particulares, sendo diferente do AVC no doente mais jovem relativamente a factores de risco, a subtipos clínicos e etiológicos de AVC, e a prognóstico. O factor de risco cardiovascular mais importante para AVC em doentes idosos é a fibrilhação auricular. O enfarte cerebral em doentes idosos é clinicamente mais grave do que nos restantes doentes, associando-se esta maior gravidade a uma maior incidência de enfartes cardioembólicos. As taxas de letalidade são mais elevadas nos doentes mais idosos, e o estado funcional dos sobreviventes é, igualmente, pior, a curto e a longo prazo. Contudo, uma proporção importante de doentes idosos com AVC sobrevive em bom estado funcional.

Até agora, muito poucos estudos procuraram identificar factores preditivos independentes de resultado em doentes idosos com AVC em geral, de qualquer subtipo patológico, e menos ainda em doentes idosos apenas com AVC isquémico.

Objectivos

O objectivo principal deste estudo consistiu em descrever a contribuição do AVC para a passagem de um estado independente para um estado de dependência ou morte numa coorte de doentes idosos que sofreram o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, e em identificar os factores que a determinam. Paralelamente, como objectivo secundário, foi analisada a demografia, factores de risco, características clínicas e de resultado da coorte de doentes idosos, estratificada em dois grupos de idade.

Métodos

No período entre 1 de Julho de 2003 e 31 de Dezembro de 2005, foram recrutados todos os doentes com idade igual ou superior a 70 anos, internados consecutivamente no Serviço de Medicina I do Hospital Egas Moniz, pelo seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida. Foi adoptada a definição de AVC da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os doentes foram avaliados na fase aguda, à data da alta hospitalar e em consultas de seguimento aos 1, 3 e 6 meses. Foi elaborado um protocolo padronizado para a avaliação na fase aguda, e outro para as consultas de seguimento.

O protocolo destinado à fase aguda incluía informação sobre: (1) dados sociodemográficos; (2) factores de risco vascular e outras comorbilidades; (3) avaliação cognitiva pré-AVC; (4) avaliação de incapacidade pré-AVC; (5) dados de avaliação médica geral na fase aguda; (6) índice de comorbilidade médica geral de Charlson; (7) dados de avaliação neurológica do doente, quer de uma forma especificada, quer sintetizados numa escala de gravidade dos défices neurológicos, a “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIHSS) e na classificação clínica do “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP); (8) resultados laboratoriais de rotina (primeiros valores após o início do AVC); (9) resultados dos principais exames complementares de diagnóstico: TC crânio-encefálica sem contraste, electrocardiograma, ecocardiograma trans-torácico, doppler das artérias cervicais extracranianas; e outros exames, em doentes seleccionados; (10) a classificação etiológica dos AVCs segundo os critérios do “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST); (11) principais complicações neurológicas e médicas, ocorridas durante o internamento; (12) principais intervenções terapêuticas; (13) estado vital (morte à data da alta ou até aos 28 dias; data e causa de morte); (14) gravidade dos défices neurológicos e estado funcional à data da alta; (15) destino após a alta.

O protocolo elaborado para as avaliações de seguimento incluía informação sobre: (1) estado vital (morte; data de morte; causa de morte); (2) local de residência; (3) terapêutica efectuada; (4) ocorrência de eventos cerebrovasculares recorrentes ou cardiovasculares; (5) presença de sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca; (6) avaliação da gravidade dos défices neurológicos residuais; (7) avaliação funcional; (8) nova avaliação cognitiva (realizada apenas na consulta dos 6 meses).

A análise estatística consistiu, em primeiro lugar, numa análise descritiva da coorte global de doentes seguida de uma análise comparativa dos doentes estratificados em dois grupos de idade (< 80 versus ≥ 80 anos), relativamente ao conjunto de todas as variáveis independentes e de resultado; em segundo lugar, no subgrupo de doentes sem incapacidade pré-AVC, após um processo de selecção de variáveis, foram desenvolvidos, pelo método de regressão logística múltipla *backward stepwise*, modelos preditivos para o resultado “morte ou dependência” versus “estar vivo e independente” aos 6 meses. Para a selecção das variáveis, procedeu-se em primeiro lugar a análise bivariada, tendo sido removidas as variáveis que não apresentavam associação significativa com o resultado. Em segundo lugar, as restantes variáveis foram classificadas em cinco grupos, sendo o primeiro constituído pelas variáveis demográficas (género e idade), o segundo, por uma variável do exame clínico geral, o terceiro, pelas variáveis da avaliação neurológica inicial, o quarto, por uma variável imagiológica, e o quinto por uma variável de comorbilidade médica geral.

Resultados

População geral de doentes

Durante o período de 30 meses em que se procedeu ao recrutamento prospectivo de doentes, foram internados consecutivamente 145 doentes que preenchiam os critérios de inclusão, dos quais 142 aceitaram participar no estudo. A idade média dos doentes era de $79,5 \pm 6,0$ anos e 69,7% eram do sexo feminino. O factor de risco vascular mais frequente no conjunto da população foi a hipertensão arterial, atingindo 73,2% dos doentes. A diabetes mellitus e o consumo de tabaco, passado ou corrente, foram presentes em igual proporção de doentes (27,5%, cada). A fibrilhação auricular, antes ou durante o internamento hospitalar, foi detectada em 39,3% dos doentes. A proporção de doentes com incapacidade prévia ao AVC (score de Rankin modificado pré-AVC > 2) foi de 19%, traduzindo, pelo menos em parte, a presença de numerosas comorbilidades (insuficiência cardíaca em 39,4% dos doentes; doença osteo-articular em 38,7%; incontinência de esfíncteres em 31,0%; défice cognitivo em 18,4%; défice visual em 18,3%; e défice auditivo em 15,6%). O índice de comorbilidade de Charlson foi superior a 1 em 54,9% dos doentes. Na avaliação neurológica inicial, através da escala de NIHSS,

aproximadamente metade dos doentes (50,7%) tinha um score igual ou superior a 7, sendo este o valor mediano deste score para o conjunto dos doentes. Aos 28 dias e seis meses, as taxas de letalidade foram de 5,6% e 22,5%, respectivamente. Dos sobreviventes, aos seis meses, 44,5% apresentava incapacidade moderada ou grave (score de Rankin modificado > 2). No conjunto de toda a população, a proporção de doentes com score de Rankin modificado > 2 aumentou de 19% antes do AVC para 57% aos seis meses, sendo de 34,5% a proporção de doentes com incapacidade moderada ou grave. Nos 115 doentes sem incapacidade antes do AVC, a taxa de letalidade, aos seis meses, foi de 19,1%, e dos sobreviventes, 34,5% ficaram com incapacidade moderada a grave (score de Rankin modificado > 2).

Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade

Dos 142 doentes que aceitaram participar no estudo, 75 (52,8%) tinham idade igual ou superior a 80 anos. Neste grupo de doentes, em comparação com o grupo mais jovem, havia mais doentes do sexo feminino (77,3% versus 61,2%; $p=0,037$), mais viúvos (54,7% versus 37,3%; $p=0,038$), menos doentes a viver em suas casas com esposa/companheiro (34,7% versus 56,7%; $p = 0,008$), mais doentes a viver com familiares ou cuidador (34,7% versus 17,9%; $p = 0,024$), e mais doentes a viver em instituição (8,0% versus 0,0%; $p=0,029$). Relativamente aos factores de risco vascular, o grupo mais idoso apresentou uma frequência mais elevada de fibrilhação auricular pré ou intra-hospitalar (48,6% versus 28,8%; $p = 0,016$) e de insuficiência cardíaca (49,3% versus 28,4%; $p = 0,011$), e uma frequência mais baixa de antecedentes de tabagismo (20,0% versus 35,8%; $p=0,035$), consumo de álcool (6,7% versus 22,4%; $p=0,007$) e doença arterial periférica (2,7% versus 13,4%; $p=0,017$). A incapacidade prévia ao AVC, definida pelo Índice de Barthel (score <100), ou pela escala de Rankin modificada (score >2), foi mais frequente no grupo mais idoso (56,0% versus 31,3%, com $p = 0,003$ e 29,3% versus 7,5%, com $p = 0,001$, respectivamente).

A proporção de doentes com pressão arterial (PA) sistólica inicial elevada é menor no grupo de doentes mais idoso (57,3% versus 76,1%; $p=0,018$). Na avaliação neurológica inicial, este grupo apresentou uma maior proporção de doentes com afundamento do estado de consciência (62,7% versus 31,3%; $p<0,001$), afasia (42,7% versus 17,9%; $p = 0,001$), alteração da motilidade ocular (36,0% versus 20,9%; $p = 0,047$), e com um score

de NIHSS inicial ≥ 7 (65,3% versus 34,3%; $p < 0,001$). A distribuição dos subtipos clínicos do OCSF foi diferente entre os dois grupos de doentes ($p = 0,001$). Os enfartes total e parcial da circulação anterior (TACI e PACI, respectivamente) foram mais frequentes no grupo de doentes com idade mais avançada (18,7% versus 6,0%, para o TACI; 48,0% versus 28,4%, para o PACI). Os enfartes lacunares e da circulação posterior (LACI e POCI, respectivamente) foram mais frequentes no grupo de doentes mais novo (52,2% versus 29,3%, para o LACI; 13,4% versus 4,0%, para o POCI). Na classificação etiológica, apenas o AVC por oclusão de pequenos vasos foi mais frequente no grupo de doentes menos idoso (22,4% versus 2,7%; $p < 0,001$).

No final do período de seguimento, o grupo de doentes mais idoso tinha uma maior proporção de casos fatais (33,3% versus 10,4%; $p = 0,001$), e, nos sobreviventes, uma maior proporção de doentes incapacitados, quer com a incapacidade definida pelo índice de Barthel (score < 100) ou pela escala de Rankin modificada (score > 2) (78,0% versus 51,7% com $p = 0,004$ e 56,0% versus 35,0% com $p = 0,027$, respectivamente).

Modelos preditivos

Na análise multivariável foi incluído apenas o grupo de doentes que não tinha incapacidade prévia ao AVC, constituído pelos 115 doentes que tinham um score de Rankin pré-AVC igual ou inferior a 2. No desenvolvimento dos modelos, as variáveis idade e género, a PA sistólica inicial codificada (≥ 140 mmHg), a variável de imagem “cortical extenso” e o índice de comorbilidade de Charlson, são comuns a todos eles. As variáveis neurológicas, diferentes de modelo para modelo, são: o score de NIHSS, no modelo 1; o score de coma de Glasgow (15 versus < 15), no modelo 2; o subtipo clínico TACI, no modelo 3; e as variáveis neurológicas clínicas, afasia, extinção, parésia de mais do que um membro, campos visuais e motilidade ocular, no modelo 4.

O modelo 1, em que o score de NIHSS constituiu a forma de avaliação do défice neurológico inicial, foi o que teve melhor exactidão preditiva, classificando correctamente 85,2% dos doentes e explicando 60% da variância no resultado (R^2 de Nagelkerke). A capacidade discriminativa deste modelo, medida através da *area under the receiver operating characteristic (ROC) curve* (AUC), foi a mais elevada (0,893), embora não sendo estatisticamente diferente da AUC dos outros modelos. Os preditores independentes de mau resultado neste modelo foram o género feminino, a PA sistólica

inicial ≥ 140 mmHg e o score de NIHSS inicial. Em todos os restantes modelos, as variáveis da avaliação neurológica inicial foram igualmente preditores independentes de resultado, em conjunto com o género feminino e o índice de comorbilidade de Charlson. A idade e a PA sistólica inicial foram também preditores independentes de resultado nos modelos 3 e 4, e a variável “cortical extenso” no modelo 2.

Conclusões

No presente estudo, considerando a totalidade dos doentes, aos 6 meses após o AVC, as proporções dos doentes que morrem ou ficam incapacitados, em particular a dos doentes incapacitados, são mais altas do que as encontradas em estudos incluindo doentes de todas as idades com o seu primeiro AVC isquémico, reflectindo o pior prognóstico dos doentes mais idosos com AVC isquémico, em que uma proporção importante apresenta incapacidade já antes do AVC. No entanto, considerando apenas os doentes sem incapacidade prévia ao AVC, as proporções encontradas para morte ou incapacidade aos 6 meses foram próximas das de estudos de base populacional incluindo doentes de todas as idades com o seu primeiro AVC isquémico.

O presente estudo demonstrou que em doentes idosos que sofrem o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, e que não tinham incapacidade prévia ao AVC, a gravidade do défice neurológico inicial é, do mesmo modo que nos doentes com AVC isquémico de todas as idades, o principal preditor independente de resultado.

O score de NIHSS demonstrou ser um importante preditor independente de resultado em doentes idosos com AVC isquémico, eliminando a contribuição independente para o resultado de vários outros preditores potenciais, o que não aconteceu quando a gravidade do AVC foi medida através de outras variáveis de validade e fiabilidade mais incerta.

O presente estudo demonstra como o resultado de uma análise multivariável é fortemente afectado pelas variáveis independentes utilizadas. Os vários modelos apenas diferiam na forma como foi avaliada a gravidade neurológica do AVC, originando, mesmo assim, resultados bastante diferentes. Este facto reforça a necessidade de utilizar para o desenvolvimento dos modelos variáveis clinicamente relevantes, com elevada fiabilidade e validade comprovadas.

Uma das características dos doentes muito idosos é a presença de múltiplas comorbilidades simultaneamente. O presente estudo sugere que o efeito da comorbilidade

sobre o resultado pode ocorrer por intermédio da maior gravidade neurológica do AVC, embora estes resultados necessitem de ser confirmados em estudos com maior número de doentes. Este achado, a confirmar-se, é da maior importância, levando a que a prevenção e tratamento da patologia cardiovascular e cerebrovascular deva ser encarada como um todo.

O presente estudo mostra que os doentes muito idosos com AVC isquémico apresentam características epidemiológicas e clínicas específicas, mesmo quando a comparação é feita entre dois diferentes estratos de doentes idosos. Em particular, a maior frequência, neste grupo de doentes, de fibrilhação auricular, associada à maior frequência dos enfartes TACI e PACI da classificação clínica do OCSP, que são os subtipos clínicos mais frequentemente de etiologia cardioembólica, têm importantes implicações relativamente a prevenção e tratamento, reforçando a importância da anticoagulação terapêutica tanto para prevenção primária como secundária.

ABSTRACT

Introduction

Stroke is the second most common cause of mortality worldwide and the third most common in the industrialized countries. Aging is the most important non modifiable risk factor for stroke. The incidence of stroke increases steeply until very old age. At present, more than half of all strokes occur in people over 75 years of age. With increasing life expectancy in the years to come, there will be a rapid expansion of the elderly population and the very old will constitute a larger and larger proportion of stroke victims.

Stroke in the elderly has specific features, showing a different risk factor profile, clinical and etiological subtypes and prognosis, as compared to stroke in younger patients. Atrial fibrillation is the most important cardiovascular risk factor for stroke in the elderly. Cerebral infarction in the elderly is associated with more severe neurological deficits than in younger patients, and, simultaneously, is also associated with a higher incidence of cardiogenic embolism. The case-fatality rates are higher in the elderly, and, among the survivors, the poststroke functional status is worse both in short and long-term. However, an important proportion of the older stroke patients survives in a good condition.

Until now, very few studies attempted to identify independent predictive factors of outcome in elderly patients with any pathologic subtype of stroke, and even less in elderly patients with cerebral infarction.

Purpose

The primary aim of this study was to describe, in an elderly cohort of patients with a first-ever acute ischemic stroke, the contribution of ischemic stroke to the transition from an independent status to a dependent one or to death, and to identify factors which determine this outcome. Additionally, as a second aim, demography, vascular risk factors, clinical features and functional outcome were evaluated, with the cohort of patients stratified in two age groups.

Methods

Between July 2003 and December 2005, all patients 70 years old and older with a first-ever acute ischemic stroke, admitted consecutively to the department of internal medicine, in Hospital Egas Moniz, Lisbon, Portugal, were enrolled in the study. Data were collected prospectively. Stroke was defined according to the World Health Organization criteria. All patients were assessed in the acute phase of the stroke and followed up at 1, 3 and 6 months after the onset of symptoms. A standard protocol was developed for the initial assessment, and a second one for the follow-up visits.

The acute phase protocol included information about the following variables: (1) baseline socio-demographic characteristics; (2) vascular risk factors and comorbid conditions; (3) prestroke cognitive function; (4) prestroke level of disability, measured by Barthel Index (BI) and modified Rankin Scale (mRS); (5) physical signs from the general clinical state in the acute phase; (6) the Charlson Comorbidity Index; (7) neurological deficits on admission, individually and summarized in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score; (8) clinical subtypes of cerebral infarction according to the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) criteria; (9) standardized blood tests (first determinations after stroke onset); (10) results of major diagnostic tests: CT scan of the brain, electrocardiography and trans-thoracic echocardiography, Doppler sonography of the brain-supplying arteries, and other diagnostic procedures in selected patients; (11) etiological classification of stroke according to The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria; (12) main neurological and medical complications occurring during the hospital stay; (13) main therapeutic interventions; (14) vital status (death during hospital stay or within 28 days after stroke onset; date and cause of death); (15) severity of neurological deficits and functional status at the time of hospital discharge; (16) destination after hospital discharge.

In the follow-up assessments, information was gathered about the following variables: (1) vital status (for the patients who had died, date and cause of death); (2) place of stay; (3) therapeutic interventions; (4) recurrent cerebrovascular or cardiovascular events; (5) symptoms or signs of heart failure; (6) severity of neurological deficits (NIHSS); (7) functional status (BI and mRS score); (8) clinical cognitive evaluation (only in the six-month visit).

At first, descriptive statistics were obtained for all the variables in the global cohort of patients and a comparative analysis was done with the patients stratified in two age groups (< 80 versus ≥ 80 years). Subsequently, in the subgroup of patients without prestroke disability, after reducing the number of variables, several models to predict being “dead or dependent” as opposed to “alive and independent”, at six months, were developed with the use of backward stepwise multiple logistic regression. To reduce the number of variables, bivariate analysis was performed, and variables for which no significant association with the result was found, were excluded from the model. Thereafter, the remaining variables were classified into five groups: the first set were the demographic variables, age and gender; the second set was represented by one variable from the general physical examination; the third set were clinical variables describing or summarizing the neurological deficits; the fourth set were variables representing the results of brain imaging; and the fifth set was represented by the composite variable summarizing the comorbid conditions (Charlson Comorbidity Index).

Results

Total cohort of patients

During the 30-month study period, 145 consecutive patients met the inclusion criteria, of whom 142 accepted to participate in the study. Their mean age at stroke onset was 79,5 years (SD 6,0) and 69,7% were female. Arterial hypertension, present in 73,2% of this cohort of patients, was the most prevalent vascular risk factor. History of diabetes mellitus and current or previous smoking were detected in a similar proportion of patients (27,5% for each of them). Atrial fibrillation before or during the hospital stay was diagnosed in 39,3% of the patients. The proportion of patients having prestroke disability (prestroke mRS score > 2) was 19%. This is probably related to the high frequency of several comorbid conditions (heart failure in 39,4% of the patients; osteoarthritis in 38,7%; urinary incontinence in 31,0%; cognitive deficit in 18,4%; severe visual impairment in 18,3%; and severe hearing loss in 15,6%). The Charlson Comorbidity Index was higher than 1 in 54,9% of the patients. In regard to stroke severity, the median NIHSS score on admission was 7, with about half of the patients (50,7%) having this or a

higher score. The case-fatality rates at 28 days and 6 months were 5,6% and 22,5%, respectively. At six months, among the survivors, the proportion of patients with moderate to severe disability (mRS score > 2) was 44,5%. When the entire sample was considered, the proportion of patients with mRS score > 2 increased from 19% before the index event to 57% six months later, of whom 34,5% were moderately or severely disabled and 22,5% dead. Among the 115 patients who were not disabled before their stroke, the six-month case-fatality rate was 19,1%, and, of the survivors, 34,5% became moderately or severely disabled.

Comparison of two age groups

Of the 142 patients who accepted to participate in this study, 75 (52,8%) were 80 years or older at the time of the stroke onset. Compared with the younger group, the patients in the older group were more often women (77,3% versus 61,2%; $p=0,037$), more often widowed (54,7% versus 37,3%; $p=0,038$) and, before the stroke, more often were living with relatives or a caregiver (34,7% versus 17,9%; $p=0,024$) or in an institution (8,0% versus 0,0%; $p=0,029$). As vascular risk factors are concerned, the older patients showed a higher frequency of previous or in-hospital atrial fibrillation (48,6% versus 28,8%; $p=0,016$) and heart failure (49,3% versus 28,4%; $p=0,016$), and a lower frequency of current or previous smoking (20,0% versus 35,8%; $p=0,035$), alcohol consumption (6,7% versus 22,4%; $p=0,007$) and peripheral artery disease (2,7% versus 13,4%; $p=0,017$). Prestroke disability was more frequent in the older group, as assessed by the BI (score < 100) (56,0% versus 31,3%, $p=0,003$), or by the mRS score (score > 2) (29,3% versus 7,5%, $p=0,001$).

A high initial systolic blood pressure was less frequent in the older group of patients (57,3% versus 76,1%; $p=0,018$). The neurological condition, on admission, was more severely compromised in the older group, who showed a greater proportion of patients with a lowered consciousness (62,7% versus 31,3%; $p<0,001$), aphasia (42,7% versus 17,9%; $p=0,001$), gaze paresis (36,0% versus 20,9%; $p=0,047$) and a NIHSS score ≥ 7 (65,3% versus 34,3%; $p<0,001$). The distribution of the clinical subtypes of the OCSF classification showed significant differences between the groups ($p=0,001$). The total and partial anterior circulation infarcts (TACI and PACI, respectively) were more frequent in the older group (18,7% versus 6,0%, for the TACI subgroup; 48,0% versus 28,4%, for the

PACI subgroup). The lacunar infarcts (LACI) and the posterior circulation infarcts (POCI) were more frequent in the younger group of patients (52,2% versus 29,3%, for the LACI subgroup; 13,4% versus 4,0%, for the POCI subgroup). In regard to the etiological classification, according to the TOAST criteria, only the strokes related with small-vessel disease were more frequent in the younger group of patients (22,4% versus 2,7%; $p < 0,001$).

At the end of the follow-up period, the older group of patients had a higher case-fatality rate (33,3% versus 10,4%; $p = 0,001$), and, among the survivors, a higher proportion of disabled patients, with disability defined either by the BI (score < 100), or by the mRS score (score > 2) (78,0% versus 51,7% and $p = 0,004$, for BI; and 56,0% versus 35,0% and $p = 0,027$, for mRS).

Predictive models

For the development of the multivariable prediction models, only the 115 patients who were not disabled before the stroke (prestroke mRS score ≤ 2) were considered. The variables from set 1 (age and gender), set 2 (initial systolic blood pressure ≥ 140 mmHg), set 4 (large cortical infarct versus all the other imagiological subtypes) and set five (Charlson Comorbidity Index > 1) are common to all the models. The clinical neurological variables, which differ from model to model, are: NIHSS score for model 1; Glasgow Coma score (15 versus < 15) for model 2; total anterior circulation infarct (TACI) subtype for model 3; and the single neurological items aphasia, extinction, paralysis of more than one member, visual field loss and gaze paresis, for model 4.

Model 1, in which baseline stroke severity was measured by the NIHSS score, had the best predictive accuracy. A total of 85,2% of the patients were classified correctly and the proportion of variance explained by this model was $R^2 = 60\%$. The discriminative performance of this model, assessed through the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), was the highest (0,893), although not significantly different from the AUC of the other models. The independent predictors of unfavourable outcome in this model were female gender, initial systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and the NIHSS score on admission. In all the remaining models (2,3 and 4), the variables assessing the baseline neurological severity of the stroke were also independent predictors of outcome, in addition to female gender and the Charlson Comorbidity Index.

In these models, age and initial systolic blood pressure, in the models 3 and 4, and the variable “large cortical infarct” in model 2, were also independent predictors of outcome.

Conclusions

In the present study, considering the entire sample population, at six months after stroke onset, a little more than a fifth of the patients had died, and, among the survivors, a high proportion (44,5%) was moderate to severely disabled. These proportions, especially the one representing the disabled patients, are higher than those found in studies including patients of any age with a first-in-a-lifetime ischemic stroke. This expresses the worst prognosis of the older group of patients, of whom an important proportion is already disabled before the stroke. Considering only the patients without prestroke disability, at six months, about one fifth had died, and, of the survivors, a little more than one third became disabled. In this situation, the proportions of case-fatalities and functional dependence found in the present study are close to those found in population-based studies, enrolling patients of any age with their first-ever ischemic stroke.

The present study demonstrated that in old patients with first-ever ischemic stroke and who were nondisabled prior to the event, the initial severity of the neurological deficits is, as in unselected cohorts of patients, highly predictive of prognosis.

The NIHSS score proved to be an important independent predictor of outcome in old patients with ischemic stroke, eliminating the independent contribution to the outcome of several other potential prognostic predictors. On the contrary, when the stroke severity was measured by using variables with lower validity and reliability, several other variables emerged as independent prognostic predictors.

The present study makes it very clear that the outcome of a multivariable analysis is strongly affected by the independent variables used. The several models only diverged from one another in the way as the stroke severity was measured, and, even so, their results were very different. This emphasizes the importance of careful selection of variables for the development of predictive models. They should be clinically and intuitively relevant, with well proved reliability and validity.

The existence of multiple comorbid conditions simultaneously is typical of the very old. The present study suggests that the effect of comorbidity over the outcome of ischemic stroke in old patients may occur by increasing the stroke severity, although these results

need to be confirmed in studies with a higher number of patients. This finding, if confirmed by other studies, is of major importance, and may lead to considering the prevention and therapeutics of cardiovascular and cerebrovascular diseases as a whole.

The present study, comparing old and very old patients, shows that the very old diverge significantly in some epidemiological and clinical aspects, even from the old patients. Specially, the higher frequency, in the very old patients, of atrial fibrillation, together with the higher frequency of the OCSF clinical subtypes more often associated with cardiogenic embolism (the TACI and PACI infarcts), have important consequences for prevention and treatment programs, and underline the role of anticoagulation both for primary and secondary prevention.

ABREVIATURAS

ACINrpc	Acidentes Vasculares Cerebrais e Sintomas e Sinais Neurológicos Focais Transitórios (Acidentes Neurológicos), registo prospetivo na comunidade
AIT	acidente isquémico transitório
AUC	area under the (ROC) curve
AVC	acidente vascular cerebral
CHS	Cardiovascular Health Study
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
ECG	electrocardiograma
EPV	razão eventos por variável
FA	fibrilhação auricular
FIM	Functional Independence Measure
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
HTA	hipertensão arterial
IB	Índice de Barthel
IC	intervalo de confiança
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICIDH	International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
LACI	Enfarte cerebral lacunar
mRS	Escala de Rankin modificada
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OCSF	Oxfordshire Community Stroke Project
OMS	Organização Mundial de Saúde
OXVASC	Oxford Vascular Study
PA	pressão arterial
PACI	enfarte cerebral parcial da circulação anterior
POCI	enfarte cerebral da circulação posterior
RANTTAS	Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Acute Stroke
RM	ressonância magnética
ROC	receiver operating characteristic
SSV	six simple variable (model)
TACI	enfarte cerebral total da circulação anterior
TC	tomografia computadorizada
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

1 INTRODUÇÃO

1.1 Impacto geral do acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença não transmissível de importância crescente em populações em processo de envelhecimento. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVC é a segunda causa mais frequente de mortalidade a nível mundial, e a terceira nos países industrializados, logo a seguir a doença coronária e cancro em geral.¹⁻³ Em cada ano, o AVC causa cerca de 5,54 milhões de mortes a nível mundial, com dois terços destas mortes ocorrendo nos países menos desenvolvidos.⁴ Para além disso, é uma causa muito importante de morbilidade, sendo a principal causa de incapacidade na população adulta.⁵

O impacto do AVC nas sociedades pode ser avaliado de diferentes formas e sob diversas perspectivas. Utilizando os indicadores epidemiológicos de mortalidade, incidência e prevalência, como forma de avaliar o impacto desta doença, verifica-se que há uma grande variabilidade não só entre diferentes populações, mas também dentro da mesma população, ao longo do tempo.

1.1.1 Mortalidade

A mortalidade por AVC, tanto quanto é possível saber através das estatísticas de mortalidade de rotina, que são susceptíveis a imprecisões e mudanças nas práticas de certificação do óbito, não é igual em todos os países e regiões do mundo, sendo mais elevada nos países da Europa de Leste e da antiga União Soviética, e mais baixa nos países da Europa Ocidental, América do Norte, Japão e Austrália.^{1,2,4} De acordo com dados estatísticos da OMS, e usando uma padronização por idade para a população padrão mundial desta organização, as taxas de mortalidade, em 1999, estendiam-se desde 37/100000 para homens e 30/100000 para mulheres, em França, até 294/100000 para homens e 200/100000 para mulheres, na Rússia.⁶ Nesse mesmo ano, em Portugal, o AVC foi a principal causa de morte, sendo responsável por 20,3% do total de óbitos,⁷ com

taxas de mortalidade padronizadas por idade, usando a mesma população padrão mundial da OMS, de 129/100000 para homens e 107/100000 para mulheres.⁶ Estas taxas de mortalidade em Portugal foram superiores às de todos os países da Europa Ocidental e às de alguns países da Europa Oriental, como a Polónia e a República Checa, bem como, às dos Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia e Japão, sendo apenas ultrapassadas pelas da Hungria, Bulgária e Rússia.⁶

Tabela 1.1 - Taxas de mortalidade padronizadas por doenças cerebrovasculares, por 100000 hab., nos distritos de Portugal Continental, segundo o sexo, nos anos de 1999 e 2004

Distrito/Região Saúde	Taxas de mortalidade por doença cerebrovascular					
	Total		Homens		Mulheres	
	1999	2004	1999	2004	1999	2004
Aveiro	158,3	88,7	175,5	92,5	143,6	84,2
Beja	193,5	122,4	223,9	149,2	167,7	100,6
Braga	173,0	108,4	191,5	125,1	159,1	95,0
Bragança	153,4	92,3	171,5	120,1	137,4	70,6
Castelo Branco	167,1	97,0	182,2	116,5	154,2	81,4
Coimbra	145,7	103,5	155,7	113,9	137,3	95,5
Évora	123,8	74,8	133,8	83,2	115,6	67,9
Faro	147,6	90,6	167,7	98,9	130,7	83,0
Guarda	153,1	107,4	172,0	119,5	138,7	97,2
Leiria	160,9	101,1	175,3	110,5	149,5	92,6
Lisboa	137,6	91,3	151,5	97,6	126,4	85,3
Portalegre	133,6	90,1	139,6	105,8	128,6	77,3
Porto	157,0	96,8	167,7	104,7	148,5	89,9
Santarém	148,3	96,7	169,6	107,1	131,2	87,5
Setúbal	164,9	98,7	176,9	105,7	154,5	91,5
Viana do Castelo	181,4	110,9	183,0	107,4	179,9	111,2
Vila Real	166,6	103,7	207,6	128,2	136,8	85,0
Viseu	168,5	112,9	188,4	134,4	152,3	95,8
Continente	152,4	97,6	169,9	108,0	141,8	88,7

Padronização por idade usando a população padrão europeia

Fonte: Risco de morrer em Portugal, 1999;⁹ Risco de morrer em Portugal, 2004.⁸

As estatísticas sobre a mortalidade por doença cerebrovascular, em Portugal, são disponibilizadas pela Direcção Geral de Saúde, nas publicações “Risco de Morrer em Portugal”. Estes dados mostram que as taxas de mortalidade por doença cerebrovascular em Portugal têm vindo a descer ao longo dos últimos anos e não são uniformes nas várias regiões do país. Com uma padronização por idade feita para a população padrão europeia, verifica-se que, para o ano de 2004, o valor da taxa de mortalidade por 100000

habitantes, foi de 97,6 para o conjunto da população do Continente, variando desde 74,8 no distrito de Évora, até 122,4, no distrito de Beja.⁸ Estes valores são bastante inferiores aos registados em 1999, como se pode ver na Tabela 1.1, e ocupam o segundo lugar, logo após a taxa de mortalidade de todos os tumores malignos em conjunto. No mesmo ano (2004) e na população do Continente com idade superior a 64 anos, a taxa de mortalidade por 100000 habitantes, igualmente padronizada por idade para a população padrão europeia, foi de 780,5, variando desde 575,8, no distrito de Évora, até 987,6, no distrito de Beja.

De acordo com os dados estatísticos mais recentes fornecidos pela Direcção Geral de Saúde, as taxas de mortalidade por doença cerebrovascular em Portugal, apesar de mostrarem uma tendência para descer, continuam a ser das mais elevadas da Europa. Comparando as taxas de mortalidade padronizadas por 100000 habitantes, para o ano de 2003, de todos os países da União Europeia (a 25), verifica-se que elas oscilam entre 36,68 para a França, e 187,79 para a Letónia, sendo a taxa de mortalidade de Portugal uma das mais elevadas (116,95), apenas ultrapassada, pelas da Lituânia, Estónia e Hungria, para além da da Letónia.¹⁰

1.1.2 Taxas de letalidade

A mortalidade depende, para além da incidência, das taxas de letalidade. A taxa de letalidade aos 28 dias, após o primeiro AVC, oscila entre 19 a 28%, e a mesma taxa a 1 ano, entre 31 a 41%.^{11,12} No estudo “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP),¹³ um estudo de incidência de primeiro AVC realizado entre 1981 e 1984, a proporção de casos fatais aos 30 dias foi de 19% para o conjunto dos AVCs, sendo de 10% para os enfartes cerebrais, 50% para a hemorragia intracerebral primária e 46% para a hemorragia subaracnoideia; um ano após o AVC, as mesmas proporções eram, respectivamente, de 31%, 23%, 62% e 48%. Em Portugal, no estudo POP-Basis 2000, a letalidade aos 28 dias após o primeiro AVC foi de 27,5%.^{14,15} Um estudo de incidência realizado no norte do país, entre 1998 e 2000, incluindo população rural e urbana, o “Neurological Attacks prospective community register – ACINrpc project”,¹⁶ mostrou taxas de letalidade aos 28 dias e um ano, para o primeiro AVC ao longo da vida, de qualquer tipo patológico, mais

baixas (16,1% e 29,4%, respectivamente). Os mesmos valores para o primeiro enfarte cerebral ao longo da vida foram de 11,3% e 24,8%, respectivamente.¹⁶

1.1.3 Incidência

Relativamente à incidência, que é mais difícil de medir, não existem estudos que preencham os critérios metodológicos mínimos para todos os países ou áreas geográficas do mundo. Naquelas áreas onde existem, predominantemente nos países industrializados, a taxa de incidência anual por 1000 habitantes, para o primeiro AVC, de qualquer tipo patológico, ao longo da vida, variou desde 1,27, em Warsaw, Polónia,¹⁷ e 1,33 em South London, Reino Unido,¹⁸ até 3,62 em Söderahmn, Suécia¹⁹ e 4,10 em Oyabe, Japão.²⁰ No OCSF, a incidência do primeiro AVC ao longo da vida, incluindo todas as idades, foi de 1,6 por 1000 pessoas-ano.²¹ Numa revisão publicada em 2003 por Feigin *et al*, as taxas de incidência na década de 1990, em pessoas com idade igual ou superior a 55 anos, variaram de 4,2/1000 pessoas-ano, em Perth, Austrália, até 11,7/1000 pessoas-ano, em Uzhgorod, Ucrânia.⁴ Nos quinze estudos avaliados nesta revisão, as taxas de incidência mostraram variações geográficas modestas, à excepção dos estudos do Japão, Rússia e Ucrânia, em que as taxas de incidência foram muito mais elevadas.⁴

O estudo “ACINrpc project”,¹⁶ realizado entre 1999 e 2000 no Norte de Portugal, é o primeiro estudo de incidência, de base populacional, realizado neste país, que preenche os critérios de Sudlow e Warlow para estudos de incidência de AVCs.²² Este estudo, que englobou população urbana e rural, mostrou uma taxa de incidência anual bruta de primeiro AVC de 2,79/1000 pessoas-ano, sendo o valor da incidência anual ajustado para a população de Portugal Continental e para a população padrão europeia, de 2,34/1000 e 1,81/1000, respectivamente.¹⁶ A incidência anual na população rural foi bastante mais alta do que na população urbana: 3,05/1000 versus 2,69/1000, sendo os valores ajustados de 2,02/1000 e 1,73/1000, respectivamente. Assim, a incidência de AVC em Portugal, no período de 1999 a 2000, é das mais elevadas encontradas em estudos de base populacional, sendo ultrapassada na Europa, apenas, pela incidência encontrada em estudos realizados na Suécia, Rússia e Estónia.^{19,23-25}

O AVC é um grupo heterogéneo constituído por quatro tipos patológicos: enfarte cerebral, hemorragia intracerebral primária, hemorragia subaracnoideia e AVC de tipo

indeterminado. A proporção relativa dos diferentes tipos de AVC é variável nos estudos de incidência de base populacional. A proporção de doentes com AVC de tipo indeterminado depende em larga medida do número de doentes que foram submetidos a investigação com TC. Feigin *et al*, na sua revisão de estudos de incidência, publicada em 2003, encontraram proporções entre 67 a 81% para enfartes cerebrais, e entre 7 a 20% para hemorragias intracerebrais primárias.⁴ Em Portugal, Correia *et al*, no estudo “ACINrpc project”, encontraram 76,2% de enfartes cerebrais e 16,1% de hemorragias intracerebrais primárias.¹⁶

Relativamente a enfartes cerebrais, os estudos de incidência de base populacional realizados entre 1984 e 2003, mostraram valores de incidência anual variando entre 0,84/1000 em South London, Reino Unido, e 2,77/1000 em Arcadia, Grécia.^{18,26} No OCSP, a incidência anual de enfartes cerebrais foi 1,30/1000.¹³ Na revisão de Feigin *et al*, baseada em estudos de base populacional, realizados na década de 1990, as taxas de incidência anual, em pessoas com idade igual ou superior a 55 anos, variaram entre 3,4 e 5,2 por 1000.⁴ No estudo “ACINrpc project”, no norte de Portugal, a taxa de incidência anual do primeiro enfarte cerebral ao longo da vida, para o conjunto de todas as idades, foi de 1,34/1000.¹²

A generalidade dos estudos tem demonstrado um aumento muito marcado da incidência de AVC com cada década sucessiva de idade, a partir dos 55 anos, com mais de 75% dos AVCs ocorrendo após os 65 anos, e mais de 50% ocorrendo após os 75 anos de idade.^{4,27-29} Em Portugal a realidade é semelhante, como foi demonstrado pelo estudo “ACINrpc”.¹⁶ Este estudo mostrou um aumento progressivo da taxa de incidência com cada década consecutiva de idade, até à idade mais avançada, na população urbana. Na população rural, verificou-se uma ligeira descida da taxa de incidência no estrato da população com idade igual ou superior a 85 anos, mantendo-se, mesmo assim, neste estrato, com um valor superior à correspondente taxa de incidência na população urbana.¹⁶

A probabilidade de ocorrer um AVC nos homens é 25-30% maior do que nas mulheres, sendo, no entanto, o risco de ter um AVC durante a vida aproximadamente semelhante para os dois géneros, porque, apesar de terem uma incidência mais elevada, os homens têm uma esperança de vida mais curta.^{11,27,29} No estudo “ACINrpc project”, após padronização por idade, utilizando a população continental portuguesa, a incidência anual, na área urbana, foi de 2,23/1000 para os homens, e 2,13/1000 para as mulheres, e,

na área rural, as taxas correspondentes foram 2,99/1000 e 2,53/1000, respectivamente.¹² Contudo, o risco de morrer de AVC é maior para as mulheres, o que provavelmente se deve a que nas mulheres o AVC ocorre mais tarde do que nos homens (a idade média de ocorrência de AVC para as mulheres é 75 anos versus 70 anos para os homens).^{4,11}

1.1.4 Prevalência

Mas, mesmo estes valores, ainda que dramáticos, não dão uma ideia completa de todo o impacto que esta doença representa para o indivíduo e a sociedade em geral. A mortalidade, as taxas de letalidade e a incidência não dão informação sobre os AVCs que são incapacitantes mas não fatais. A melhor medida do “peso” do AVC numa população é a prevalência, que avalia o número de pessoas que, nessa população, num dado momento no tempo, sobreviveram a um AVC.³⁰ É avaliado em 9 milhões o número de sobreviventes de AVC a nível mundial, com uma taxa de prevalência geral de 5/1000.¹¹ Em populações com idade igual ou superior a 65 anos, a prevalência de AVC padronizada para a idade é muito mais elevada, variando de 46 a 72/1000.⁴ Hankey *et al* calcularam, com base numa meta-análise, que, para uma população de um milhão de habitantes, deverão ocorrer anualmente 1800 AVCs incidentes, 600 AVCs recorrentes e 500 AITs; dos 2400 doentes com AVC, 20% (480) terão morrido até aos 28 dias e 25% (600) terão um défice motor major ao fim do primeiro ano.³¹ AVC em geral é a principal causa de incapacidade neurológica a longo prazo em adultos, causando dependência nas actividades de vida diária em mais de metade dos sobreviventes.¹¹ O estudo do OSCP mostrou que, ao fim de um ano, 35% dos doentes sobreviventes a enfarte cerebral eram funcionalmente dependentes.¹³ Contudo, as incapacidades psicosociais são ainda mais frequentes do que as incapacidades físicas.¹ Como uma causa major de incapacidade a longo prazo, o AVC tem também enorme impacto socioeconómico. No Reino Unido estima-se que o custo de AVC seja aproximadamente duplo do da doença coronária, representando, pelo menos, 4 a 6% do orçamento do “National Health Service”, embora estes valores não entrem em conta com os custos dos serviços sociais.¹¹ Mesmo assim, a assistência a doentes com AVC é pouco efectiva e insuficiente, como tem sido evidenciado por alguns estudos de incidência de base populacional, em que foram detectadas taxas de internamento hospitalar muito variáveis para doentes com AVC,

desde 41% no Japão até 94,6% na Alemanha, sendo a média 81%.⁴ No estudo OOSP, 46% dos doentes incluídos não tiveram qualquer internamento hospitalar.²¹

Em Portugal existe apenas um estudo de prevalência de AVC, realizado em 1992, no concelho de Coimbra, numa amostra aleatória da população com idade igual ou superior a 50 anos, tendo sido encontrada uma prevalência de 80/1000.³² Este valor é muito superior ao encontrado noutros países.⁴ Dos doentes com AVC prevalente, 51% estavam incapacitados (score de Rankin modificado >2).³² No estudo “ACINrpc”, os doentes foram seguidos ao longo de um ano, tendo-se verificado que, no final deste período, para o AVC em geral, 28,2% dos doentes estavam mortos e 41,2% dos sobreviventes estavam dependentes, embora, devido à existência de dependência prévia ao AVC em alguns doentes, só 38,7% tenham passado duma situação de independência a uma situação de dependência.¹² No caso do enfarte cerebral, ao fim de um ano de seguimento, 24,1% dos doentes estavam mortos, 40,9% tinham dependência, e 37,9% tinham passado duma situação de independência pré-AVC para uma situação de dependência.¹²

1.1.5 Tendências recentes dos indicadores epidemiológicos

Dados oficiais de mortalidade por AVC mostram uma descida sustentada das taxas de mortalidade ao longo de várias décadas, desde o início dos anos 50 até aos anos 80, seguida de desaceleração ou estabilização, sobretudo na Europa Ocidental, América do Norte e Japão.^{4,28} Esta descida atingiu tanto homens como mulheres e todos os grupos de idade.³³ Não está completamente esclarecido se esta descida da mortalidade se deve a uma diminuição da incidência ou melhoria da sobrevivência, ou a qualquer outra razão alheia a estas duas e, eventualmente, relacionada com as dificuldades e imprecisões das estatísticas de mortalidade de rotina.³³ No estudo “ACINrpc”,¹⁶ realizado no norte de Portugal, o AVC foi confirmado em só 27% das certidões de óbito que o indicavam como causa de morte. Uma diminuição na mortalidade por AVC não significa necessariamente que haja uma diminuição da incidência.³³ Uma revisão exaustiva recente detectou uma tendência para estabilização ou aumento da incidência de AVC nos anos 90, especialmente na população idosa, de que a explicação mais provável poderá ser o envelhecimento rápido da população.⁴ Vários autores consideram que, aumentando as taxas de incidência de AVC tão aceleradamente com a idade e sendo o grupo das pessoas

idosas o segmento de crescimento mais rápido das populações nos países industrializados e também nos países em desenvolvimento, é improvável que o número de AVCs venha a descer.^{11,33} Malmgren *et al* anteciparam que entre 1983 e 2023 deveria ocorrer um aumento absoluto de 30% no número de doentes sofrendo o seu primeiro AVC, com um aumento no número de mortes por AVC de cerca de 40% e no número de sobreviventes incapacitados a longo prazo de cerca de 4 a 8%.³⁴

Contudo, surgiram nas últimas duas décadas várias intervenções, com efectividade demonstrada através de ensaios clínicos, tanto para prevenção primária como para prevenção secundária.^{35,36} Uma projecção feita nos Estados Unidos, a partir de dados epidemiológicos, sugere que, através do controlo adequado da pressão arterial, do tratamento da fibrilhação auricular com varfarina e da cessação tabágica em todas as pessoas afectadas, seria possível prevenir mais de metade de todos os AVCs que ocorrem anualmente nesse país.³⁷ Entre 2002 e 2004 foi realizado um estudo (Oxford Vascular Study) especificamente desenhado para avaliar se a implementação das medidas preventivas actualmente existentes se associava com alguma alteração da incidência e mortalidade de AVC.²⁸ Neste estudo, abrangendo a mesma população, um período de tempo idêntico e seguindo a mesma metodologia do OCSF, mas realizado 20 anos depois, a proporção de pessoas com idade ≥ 75 anos tinha aumentado 33% e a de pessoas com idade ≥ 85 anos, tinha aumentado 41%, em comparação com o estudo OCSF.²⁸ Os resultados deste estudo evidenciaram uma redução importante na incidência de primeiro AVC, nos últimos 20 anos, na área em que foi realizado (29% para todos os AVCs e 27% para o AVC isquémico, com uma redução de cerca de 40% para AVC incapacitante ou fatal e de 60% para enfarte total da circulação anterior).²⁸ Em resultado disto, o número absoluto de AVCs caiu, apesar do aumento já referido na proporção da população idosa. A taxa de mortalidade ajustada para AVC incidente também caiu, apesar da taxa de letalidade aos 30 dias se manter inalterada.²⁸ Simultaneamente com estas descidas, verificaram-se também reduções significativas no nível médio de alguns factores de risco vasculares maior (pressão arterial, concentração de colesterol total e tabagismo) e maior utilização de vários fármacos para prevenção de risco vascular.²⁸ Esta associação detectada entre a diminuição na incidência de AVC e o maior controlo de alguns factores de risco não permite provar a existência duma relação causal entre ambos os achados, e não se sabe até que ponto ela é reproduzível noutras áreas geográficas e noutros contextos, mas levanta essa possibilidade, o que torna a previsão da evolução futura do

impacto do AVC nas populações mais incerta e eventualmente menos sombria.²⁸ O AVC poderá não ser uma consequência inevitável do envelhecimento, havendo a possibilidade de, através da identificação e modificação de factores de risco em pessoas de todas as idades, reduzir a incidência e a mortalidade desta doença devastadora.²⁹

1.2 Predição de resultado em acidente vascular cerebral

1.2.1 Introdução

Na actividade clínica, um dos serviços mais importantes que um médico pode prestar a um doente é informá-lo de uma forma rigorosa sobre o prognóstico da sua doença em termos de sobrevivência e qualidade da sobrevivência. Alguns aspectos em que pode ser importante a predição rigorosa da evolução provável de uma doença, relativamente a um doente individual, incluem a ponderação dos riscos e benefícios potenciais de diferentes opções de tratamento, sobretudo quando estão em jogo decisões clínicas difíceis; a definição de objectivos mais precisos a curto e a longo prazo; o aperfeiçoamento do planeamento da reabilitação e da alta. O conhecimento dos factores que contribuem, de forma independente, para o resultado é essencial para definir orientações adequadas para procedimentos de diagnóstico e terapêutica intra-hospitalares, assim como para estabelecer programas de prevenção e reabilitação.³⁸⁻⁴⁰

Em investigação clínica, obter predições exactas a partir de modelos estatísticos é particularmente importante em AVC agudo, dada a grande heterogeneidade da população de doentes com esta doença, o que torna muito difícil, por exemplo, a avaliação de novas terapêuticas.⁴¹ Para além do efeito de um fármaco poder variar através do espectro de gravidade da doença, a considerável variabilidade desta população torna muito mais difícil detectar efeitos de tratamento, visto que podem ocorrer, por acaso, desequilíbrios em importantes características dos doentes, sobretudo em pequenos ensaios.⁴² Daí a utilidade de modelos para ajustamento de risco que, ao explicar estatisticamente a heterogeneidade de uma população e fornecer uma variável de estratificação simples (probabilidade prevista de resultado), permitem seleccionar/estratificar, em ensaios

clínicos, grupos de doentes uniformes quanto ao prognóstico basal, aumentando a capacidade para detectar efeitos de terapêutica, e também ajudando a definir os critérios de um resultado clínico benéfico.⁴²⁻⁴⁷ Conhecer antecipadamente o resultado esperado pode permitir uma selecção mais adequada dos doentes que se presume poderem responder a uma determinada terapêutica. Do mesmo modo, estes modelos permitem analisar os resultados de ensaios aleatorizados ou meta-análises de acordo com a gravidade basal.⁴³⁻⁴⁵

Outro aspecto que suscita grande interesse na comunidade de investigação clínica em AVC é o desenvolvimento de uma medida de resultado substituta (“surrogate outcome”) que possa ser avaliada cedo na fase de recuperação do AVC agudo e que reflecta com exactidão os resultados a longo prazo, reduzindo o tempo e o custo dos ensaios de AVC agudo. Têm vindo a ser testados modelos preditivos multivariáveis com este objectivo.⁴⁸

Os modelos preditivos podem também ser de grande utilidade na comparação de coortes de doentes em estudos observacionais e na avaliação de cuidados de saúde, permitindo ajustar dados de resultado de diferentes grupos de doentes para diferenças no *casemix*.^{38,44, 49}

Para além deste tipo de usos “pragmáticos”, acabados de descrever, os modelos de prognóstico podem ser utilizados para fins “explanatórios”, no sentido em que podem contribuir para uma melhor compreensão do processo biológico subjacente da doença, ao descrever a direcção e a força das associações entre as variáveis independentes e um determinado resultado.⁵⁰

1.2.2 Qualidade dos modelos preditivos

A predição de resultado em AVC tem dois aspectos, ambos importantes quer na actividade clínica quer na investigação: um deles é a definição e caracterização do resultado em si, e o outro é a identificação dos factores que determinam, de forma independente, esse resultado. Apesar do prognóstico de AVC ser influenciado por um grande conjunto de factores, esperar-se-ia que predizer resultado em AVC fosse uma tarefa simples dada a riqueza de informação sobre a sua história natural e devido ao grande número de estudos epidemiológicos e de prognóstico sobre AVC efectuados nas últimas décadas. Na rotina clínica são utilizados todos os dias dados dos doentes para

fazer predições informais e ajudar a tomar decisões, embora o grau de exactidão destas predições não seja claro. Para fazer predições mais fundamentadas, aparentemente, tudo o que seria necessário fazer era examinar um grande número de doentes com AVC agudo, avaliar os seus resultados aos 6 meses (em termos médios a maior parte da recuperação em AVC é obtida neste período de tempo)⁵¹ e usar técnicas estatísticas para identificar as variáveis preditivas significativas.⁵² E isto tem vindo a ser feito em estudos provenientes de inúmeros países por todo o mundo. Contudo, na prática, por várias razões, continua a ser muito difícil fazer predições, com razoável grau de rigor, do resultado funcional ou de sobrevivência de um doente individual ou de grupos de doentes com AVC.⁴³

Em primeiro lugar, e de acordo com Warlow *et al*, “o padrão de recuperação varia entre doentes e no mesmo doente, e raramente segue o que seria previsível a partir de dados de grupos de doentes, sendo necessárias avaliações repetidas em cada doente individual para apreender o seu padrão específico de recuperação”.³⁸

Por outro lado, Stone *et al*,⁵² baseando-se na aproximação de Osler à avaliação de resultado (“o curso da doença depende da localização e extensão da lesão”), consideram que esta dificuldade na predição de resultado no AVC pode ter a ver com o fraco conhecimento fisiopatológico e de localização da lesão que existiu até agora, dadas as limitações da tomografia computadorizada (TC), mas que desenvolvimentos recentes na neuroimagem, relacionados, em particular, com a ressonância magnética, poderão contribuir para por em evidência a relação “lógica e esperada” entre lesão e resultado. Assim, de acordo com estes autores, a direcção futura de estudos de prognóstico pode ser ditada por desenvolvimentos na imagiologia cerebral.

Uma importante razão para a dificuldade de fazer predições de resultado em AVC tem a ver com as dificuldades e problemas dos estudos de prognóstico e respectivos modelos preditivos multivariáveis publicados até agora.^{43,53} A análise multivariável põe em evidência a natureza multifacetada dos factores de risco e a sua contribuição relativa para o resultado.⁵⁴ Os modelos preditivos multivariáveis são instrumentos matemáticos para ajudar a tomar decisões que combinam dois ou mais itens de dados do doente e avaliam a sua contribuição relativa para um resultado clínico.⁵⁵ Para um modelo preditivo fornecer informação útil, deve preencher um conjunto de requisitos que minimizem vieses e maximizem a sua precisão, exactidão e generalizabilidade. Estes critérios foram resumidos por Sackett *et al*⁵⁶ e por Counsell *et al*⁴³ (Tabela 1.2).

Tabela 1.2 – Critérios para avaliação da qualidade de modelos preditivos

Critérios para avaliação da qualidade de modelos preditivos	
Validade externa	• O modelo foi gerado numa coorte de base populacional ou de base hospitalar? • Foram incluídos doentes com acidente isquémico transitório ou hemorragia subaracnoideia (os factores de prognóstico destas condições podem ser diferentes dos do AVC)? • Foram adoptados critérios de exclusão major (como idade, sexo ou tipo de AVC) que possam limitar a generalizabilidade? • Foi feita uma descrição da coorte de doentes com base na qual os modelos foram desenvolvidos (idade, sexo, factores de risco, tratamento, comorbilidades, gravidade da doença) de modo a que o clínico possa avaliar o grau de semelhança com os seus próprios doentes?
Validade interna	• Foi estabelecida uma coorte de inepção? • O número de doentes da coorte de inepção que foi seguido ao longo do tempo foi adequado? • Os dados basais foram colhidos prospectivamente? (os dados colhidos retrospectivamente podem ser menos rigorosos que os colhidos prospectivamente); • Foi feita referência à validade e fiabilidade dos resultados? • Os resultados foram avaliados em momentos apropriados? (os resultados devem ser avaliados num momento fixo após o AVC para que todos os doentes estejam numa fase semelhante do processo patológico, e resultados a longo prazo, >30 dias, são mais significativos); • Foram incluídos nos modelos todos os preditores potencialmente importantes? • As variáveis preditivas foram definidas com clareza, são clinicamente válidas e foi feita alguma referência à sua fiabilidade?
Validade estatística	• O tamanho da amostra foi adequado, com um número de eventos resultado por variável preditiva de 10 ou mais? • Foi usada alguma forma de <i>stepwise analysis</i> e, em caso contrário, foi avaliada a colinearidade entre as variáveis? (a regressão múltipla pode produzir resultados espúrios se todas as variáveis são simplesmente introduzidas num modelo e algumas variáveis altamente preditivas são fortemente correlacionadas umas com as outras (colinearidade); isto é menos problemático em <i>stepwise analysis</i>).
Avaliação do modelo	• O modelo final foi validado nos dados que foram usados para o gerar (validação interna)? • O modelo final foi validado em coortes de doentes independentes (validação externa)? • As predições do modelo são melhores do que as predições baseadas em julgamento clínico informal? • O efeito da utilização do modelo na prática clínica foi estabelecido?
Facilidade de utilização modelo	• Os dados usados para fazer predições são fáceis de obter? • O modelo real foi publicado? • Foram dados os intervalos de confiança para o modelo?

AVC: acidente vascular cerebral

Adaptado de Counsell et al⁴³

Warlow *et al*³⁸ admitiam, em 2001, que nenhum estudo de prognóstico após AVC, publicado até à data, preenchia todos estes critérios. Counsell *et al*,⁴³ numa revisão sistemática de modelos de prognóstico em doentes com AVC agudo, também publicada em 2001, afirmam que “nenhum dos modelos de prognóstico existentes foi suficientemente bem desenvolvido e validado para ser útil, quer na prática clínica, quer em investigação”. Já previamente, uma revisão efectuada em 1996 tinha chegado à mesma conclusão.⁵³ Apesar de terem sido publicados um grande número de estudos de prognóstico com análise multivariável de factores preditivos de resultado em AVC, persistem muitas incertezas quanto à real importância, enquanto factores de prognóstico independentes, de muitas variáveis, e existe uma enorme variedade de modelos preditivos que, na maior parte dos casos, não são comparáveis entre si.^{38,43,53,55}

1.2.2.1 Validade externa dos modelos

Muitas vezes os estudos diferem na selecção de doentes, podendo a coorte ser baseada na comunidade ou no hospital. Neste último caso pode ocorrer o chamado “viés de referência”, devido ao facto dos doentes que chegam ao hospital poderem não ser representativos de todos os casos que ocorrem na comunidade.⁵⁶ Mesmo entre amostras de base hospitalar pode haver diferenças significativas, dependendo do tipo de hospital, das especialidades que lá existem e das taxas de internamento hospitalar, que variam consideravelmente de lugar para lugar, o que pode influenciar o *casemix*.³⁸ Muita da variação nos estudos de prognóstico pode ser explicada por diferenças no *casemix*.³⁸ Outras diferenças encontradas dizem respeito à selecção ou não de subtipos patológicos específicos de AVC (todos os AVCs, incluindo hemorragia subaracnoideia; AVC hemorrágico e isquémico; só AVC isquémico com inclusão ou não de acidentes isquémicos transitórios), ou restrição da selecção a determinados grupos de doentes (baseados, por exemplo, na idade), o que pode limitar a validade externa ou generalizabilidade do modelo.

1.2.2.2 Validade interna dos modelos

Os estudos de prognóstico requerem uma coorte de inepção, no sentido em que a primeira observação pós-evento index deve ocorrer o mais cedo possível depois do início dos sintomas, seguida por intervalos estandardizados entre as observações subsequentes.^{43,56} A “Task Force on Stroke Outcome Research of Impairments, Disabilities and Handicap”⁵⁷ estabelece que “em estudos de resultado de AVC, todas as observações devem ser efectuadas a partir do início (ictus). Outros pontos no tempo podem ser adicionados, mas nunca devem substituir a observação inicial, no começo. Em particular, a data de admissão a uma instituição específica nunca deve ser a única informação de tempo fornecida”. Uma das características mais óbvias do curso clínico do AVC é a recuperação espontânea de algum grau da função neurológica. Esta recuperação pode ser marginal ou dramática, mas pensa-se que é em grande parte completa pelos 6 meses após o início.^{51,58-60} No AVC agudo, a presença de alguns sintomas e sinais neurológicos pode ser temporária, e a presença ou gravidade de cada sintoma na sua relação com incapacidade é determinada pelo intervalo de tempo entre o início do AVC e a observação.

Nos estudos publicados, o momento da avaliação neurológica basal que prediz o resultado varia desde menos de 24 h até mais de um mês após o AVC. Por outro lado, o momento da avaliação do resultado varia de 30 dias a 2 meses, a 3 meses, a 4 meses, a 6 meses, a 1 ano ou mais, ou é feito no momento da alta ou pode variar dentro do estudo.^{38,43} É metodologicamente inadequado comparar dados de resultado de AVC entre duas coortes de doentes a não ser que ambos os grupos de observações tenham sido feitos à mesma distância em tempo do início do AVC. De outro modo, não se entra em conta com o importante papel desempenhado pela recuperação neurológica, seja ela espontânea ou não.

Outro aspecto a considerar, quando se avalia resultado funcional, é o tempo que é dado para a recuperação, que, devido à curva de recuperação funcional, não pode ser muito curto. A recuperação espontânea não atinge a fase de “planalto” antes de 5 a 6 meses após o AVC, em particular nos AVCs mais graves,^{51,61} sendo, por isso, este período de tempo o que parece ser apropriado para medir a recuperação neurológica e funcional. Kwakkel *et al*, na sua revisão publicada em 1996,⁵³ concluíram que mais de dois terços dos estudos não consideraram um período de tempo adequado para a recuperação funcional. É

também importante avaliar e reportar as perdas de doentes ao longo do seguimento, que, se forem elevadas, podem afectar a representatividade da coorte e introduzir viés. Os doentes que foram perdidos para o seguimento podem ser sistematicamente diferentes dos que não o foram. Muitos autores definem arbitrariamente como 10% o número máximo de perdas para o seguimento admissíveis.⁴³

Em geral, os estudos prospectivos fornecem dados mais seguros do que os estudos retrospectivos, porque os casos e eventos durante o seguimento podem ser definidos utilizando critérios estritos e é mais provável que os dados sejam mais completos, sendo menos susceptíveis a vieses. Counsell *et al*,⁴³ na sua revisão sistemática publicada em 2001, verificaram que em 25% dos estudos os dados não foram recolhidos prospectivamente.

Os estudos de AVC devem usar medidas de resultado que sejam relevantes para o doente.^{51,62,63} Para além do número de casos fatais, que deve ser sempre especificado,⁶² o resultado clínico pode ser descrito, usando a classificação da OMS intitulada “International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps” (ICIDH),⁶⁴ como défice (sintomas e sinais de patologia subjacente), incapacidade (resultado funcional do défice) e desvantagem (o impacto social da doença). Neste sistema, défice é o menos e desvantagem o mais clinicamente relevante para o doente. Estes três aspectos representam níveis diferentes, conceptualmente distintos, de resultado, mas todos afectam a percepção que se tem da saúde própria e na prática sobrepõem-se substancialmente, especialmente após AVC.⁶³ Numa nova classificação da OMS (“International Classification of Functioning, Disability and Health”) conhecida com ICF,^{65,66} que substituiu a anterior, a terminologia foi alterada, e o termo incapacidade é utilizado como um termo abrangente que designa défices (dificuldades a nível de funções ou estruturas do corpo), limitações à actividade (dificuldades a nível da pessoa no seu todo em executar tarefas, correspondendo à anterior incapacidade) e restrições à participação (dificuldades a nível da pessoa no seu contexto social, correspondendo à anterior desvantagem). Os principais aspectos relacionados com o resultado de AVC que são susceptíveis de medida são o défice neurológico (parésia, afasia, hemianopsia, ataxia), a perda de capacidade de fazer tarefas específicas, como, por exemplo, alimentação ou deambulação (limitações à actividade), e a perda da capacidade de desempenhar papeis e cumprir funções, como, por exemplo, assumir um emprego (limitações à participação), e a qualidade de vida.^{51,63}

Existem vários instrumentos para medir resultado em AVC, embora nenhum deles consiga apreender ou prever todas as dimensões da recuperação e incapacidade após AVC.⁶³ Em geral, quanto mais clinicamente relevante for a medida de resultado para o doente, mais difícil é de definir e avaliar.⁶² Neste sentido, a medição do défice neurológico é relativamente simples e objectiva, embora com relevância clínica limitada, ao passo que a medição da qualidade de vida é mais difícil de definir, mais subjectiva e mais difícil de validar. A medição de componentes de incapacidade (ou limitações da actividade, segundo a terminologia mais recente) será o compromisso possível. Embora os estudos devam incluir medidas de défice neurológico, que são as que têm uma relação mais próxima com o volume de perda cerebral, estas não devem ser o resultado primário, porque os doentes estão mais preocupados com as limitações à actividade.⁵¹ Algumas das escalas mais amplamente usadas como medidas de resultado são o “National Institute of Health Stroke Scale” (NIHSS)⁶⁷ que mede défice neurológico, e a escala de Rankin modificada (mRS)⁶⁸ e o Índice de Barthel (IB),⁶⁹ que medem componentes de incapacidade relacionados essencialmente com limitações à actividade.⁶²

Cada escala é única e compreensão das diferenças é criticamente importante para utilização apropriada e interpretação correcta dos resultados.^{63,66} O NIHSS é uma escala de défice neurológico, não cobrindo domínios relacionados com limitações à actividade e à participação. Os diferentes itens do NIHSS têm um impacto variável sobre o resultado funcional, o que permite que doentes com o mesmo score tenham estados funcionais diferentes.^{63,70} Embora estejam relacionados, o défice neurológico e o estado funcional não são equivalentes, sendo esta a razão porque a escala NIHSS não é recomendada para uso como medida isolada de resultado.^{63,66}

As escalas de medição de actividades básicas da vida diária, como o Índice de Barthel, têm limitações significativas devido a um considerável “efeito de tecto”, condicionando insensibilidade a diferenças entre doentes ou grupos de doentes no topo da escala, com graus ligeiros de incapacidade.^{51,63,66} Para evitar este problema, particularmente em doentes com AVCs ligeiros a moderados, são preferíveis instrumentos que avaliam a recuperação a um nível mais elevado de actividade, que têm a vantagem de ser mais sensíveis a diferenças entre doentes com limitações funcionais minor.^{51,63} A escala de Rankin modificada, embora tenha sido desenvolvida como uma escala de desvantagem e meça incapacidade global, é actualmente considerada uma escala de limitação de actividade e não de participação.^{62,66} Devido ao menor “efeito de tecto” é considerada

mais útil do que o Índice de Barthel para avaliar resultado em AVC, particularmente em doentes com um nível funcional alto.⁷¹

Cada escala, seja de défice ou limitações à actividade, necessita de ter validade e fiabilidade provadas e ter sido testada em doentes com AVC, o que não acontece com as escalas utilizadas em muitos dos estudos publicados.^{43,66} Para além da falta de consistência na selecção dos resultados avaliados, que podem ir desde morte, destino após a alta, institucionalização, até diferentes níveis funcionais de resultado (défice, limitações à actividade ou participação), com utilização de diferentes instrumentos para a sua avaliação, o que já por si dificulta a análise e a comparação dos estudos, verifica-se que uma percentagem muito elevada dos estudos (metade, na revisão crítica de Kwakkel *et al*; 63%, na revisão de Jongbloed *et al*)^{53,72} utilizavam medidas de resultado com validade e fiabilidade não comprovadas, em alguns casos autoelaboradas para um estudo particular.

Um outro aspecto importante de falta de consistência na avaliação de resultados de AVC, que se soma aos anteriores em dificultar a interpretação e a aplicação dos resultados dos estudos, está na indefinição do que se pode considerar recuperação clinicamente significativa, sendo que os limiares utilizados para definir resultado favorável e desfavorável são, muitas vezes, arbitrariamente seleccionados (por exemplo, baseados nas medianas dos scores das escalas), não validados e altamente variáveis entre os estudos.^{43,51,73} Este problema acontece mesmo com as escalas mais frequentemente usadas para medição de resultado em AVC (Índice de Barthel e escala de Rankin modificada), sobre cuja implementação óptima ainda não há consenso. Embora não em estudos de prognóstico, mas numa revisão sistemática sobre medidas de resultado utilizadas em ensaios de AVC agudo, Duncan *et al*⁵¹ constataram o mesmo problema, considerando que especificar um resultado favorável é difícil porque muitos resultados formam um continuum e a evidência que existe para guiar o investigador na selecção adequada dos limiares é limitada. Conclui, sugerindo que se evite a dicotomização de escalas de resultado de AVC para definir resultados favoráveis e desfavoráveis, utilizando-as, em vez disso, como escalas ordinais.

Recentemente, Uyttenboogaart *et al*,⁷⁴ num estudo comparando o Índice de Barthel com a escala de Rankin modificada como medidas de resultado em AVC, usaram esta última escala como a referência para distinguir resultado favorável de desfavorável, e calcularam os limiares óptimos do Índice de Barthel correspondentes aos scores 1, 2 e 3 da escala de

Rankin modificada, fazendo novas recomendações para o uso destas escalas. Estes autores consideram que a escala de Rankin modificada é adequada para cumprir a função de referência na dicotomização dos resultados, na medida em que é uma escala clinicamente relevante, com graus facilmente compreensíveis e bem definidos, e é uma medida sintética, global, de incapacidade, não incidindo apenas sobre as actividades básicas de vida diária.⁷⁴ Por outro lado, embora não exista um “gold standard”, generalizadamente aceite, para dicotomizar resultado, há consenso de que um valor ≤ 2 na escala de Rankin modificada reflecte independência e um valor > 2 implica dependência.^{38,66}

Todos os dados de antecedentes, história e exame objectivo, clinicamente relevantes, dos doentes devem ser testados para inclusão no modelo.⁵⁵ Seria insensato omitir antecedentes de tabagismo das variáveis preditoras ao construir um modelo para prever a probabilidade de cancro do pulmão. No caso de AVC, as variáveis com alta probabilidade de serem importantes no prognóstico, como a idade e a gravidade do défice neurológico, devem entrar na análise. A colheita dos dados deve ser simples, sem exigir recursos inapropriados, e deve poder ser feita a tempo de gerar a predição e guiar decisões.^{45,55,75} Cada item dos dados usados como *input* para o modelo deve ser definido claramente, usando definições que reflectem o uso geral, de modo a ser fácil assegurar uma alta fiabilidade. Mesmo itens aparentemente óbvios necessitam de clarificação.⁵⁵ Está provado que modelos simples, incluindo só variáveis clínicas, dão predições tão boas ou melhores do que modelos usando variáveis mais complicadas, menos fáceis de colher.⁴⁵ Isto pode dever-se a que variáveis mais complexas são mais difíceis de medir com boa fiabilidade. Counsell *et al*⁴³ verificaram, na sua revisão sistemática, que nenhum dos estudos seleccionados tinha declarado se as variáveis preditoras eram de fiabilidade comprovada (inter ou intra-classificador), e quase 50% omitiram variáveis preditoras potencialmente importantes, tais como detalhes clínicos da gravidade do AVC a nível basal.

1.2.2.3 Validade estatística dos modelos

Mas, se as variáveis preditivas potencialmente importantes para o resultado não podem ser omitidas do modelo, o número de variáveis introduzido deve ser cuidadosamente

controlado, porque a análise de regressão multivariável pode dar resultados não fiáveis se se analisam demasiadas variáveis preditivas relativamente ao número de doentes com o resultado de interesse. O número óptimo de eventos resultado por variável introduzida num modelo de resultados binários – a razão eventos per variável (EPV) em que o número de eventos é o valor mais baixo para resultados binários – é 10 ou mais.^{43,55,76} Enquanto um número pequeno de variáveis pode significar que preditores importantes estão a ser omitidos, um número demasiado elevado de variáveis pode resultar em *overfitting* (erro tipo I, em que preditores falsos-positivos são erradamente incluídos no modelo), *underfitting* (erro tipo II, em que importantes variáveis são excluídas do modelo final), e *fitting* paradoxal (erro tipo III, em que uma variável que, na realidade, tem uma associação positiva com o resultado, aparece como tendo uma associação negativa).⁴⁴ Este é um problema major de muitos estudos. Counsell *et al*, na sua revisão sistemática,⁴³ referem que só 32% (9) dos modelos que predizem sobrevivência aos 30 dias incluem 500 ou mais doentes, sendo este o número mínimo de doentes necessário para conseguir uma EPV de 10, com 10 variáveis preditoras, assumindo um número de mortes aos 30 dias de cerca de 20%. Se o número de variáveis introduzidas num modelo é inferior a 10, é possível que algumas potencialmente importantes estejam a ser omitidas. Uma forma de reduzir o número de variáveis introduzido num modelo é sintetizar a gravidade do AVC através de uma escala de défice neurológico. No entanto, ao utilizar estas escalas, mesmo que o score total seja um preditor independente de resultado, permanece a questão de saber quais são os défices mais importantes, com maior influência no resultado.⁴³

1.2.2.4 Avaliação dos modelos

Um modelo de predição não pode ser aplicado com segurança a outros doentes a não ser que tenha havido uma verificação do modelo numa coorte independente de doentes.^{38,43,55} Esta validação deve também ocorrer prospectivamente de acordo com um protocolo, e não retrospectivamente, usando bases de dados, com todos os seus vieses. A comparação com julgamento clínico informal também é importante,⁴⁵ porque, se se pretende que um modelo seja usado na prática clínica, ele deve ser pelo menos tão bom como o julgamento clínico informal. Para além disso, mesmo no caso de um modelo de prognóstico credível e exacto, é necessário obter evidência de que o modelo é clinicamente efectivo, devendo

o seu efeito sobre o resultado do doente ser avaliado através de ensaios aleatorizados e controlados.^{45,55} A utilização de um modelo pode prejudicar os doentes se, através de predições erradas, algum doente recebe um tratamento perigoso, ou, alternadamente, deixa de ser tratado.

Counsell *et al*, na sua revisão sistemática,⁴³ notam que nenhum dos modelos foi adequadamente validado, salientando, em particular, que nenhum foi comparado com predições clínicas informais. Referem que menos de 50% avaliaram a exactidão das predições nos dados que geraram o próprio modelo, e só 11% foram externamente validados. Para além disso, relativamente a estes últimos, a validação não foi feita de maneira adequada (ou não foram validados com o mesmo resultado para o qual tinham sido gerados; ou foram validados para um ponto diferente no tempo). Do mesmo modo, os efeitos de utilizar os modelos na actividade clínica não foram testados em nenhum modelo.

1.2.2.5 Aplicabilidade prática dos modelos

A recolha fiável dos dados para o modelo deve ser simples, assim como a obtenção da predição para um doente, não exigindo que o clínico faça cálculos complexos. Modelos com variáveis muito complexas ou que não estão disponíveis quando são necessárias para fazer a predição são inúteis. A estrutura do modelo deve ser aparente e as suas predições devem fazer sentido aos médicos que confiam nele. Os intervalos de confiança das predições são necessários para que os clínicos possam avaliar a sua exactidão.⁵⁵ Na sua revisão sistemática, Counsell *et al*⁴³ verificaram que poucos estudos publicados descrevem os detalhes de como calcular as predições, muitos modelos (cerca de 50%) incluem variáveis que podem ser difíceis de colher e só um estudo forneceu os intervalos de confiança para as probabilidades calculadas.

São estas algumas das razões que explicam o cepticismo e a falta de credibilidade clínica de que estes modelos preditivos têm gozado e a sua incapacidade até agora de servir como instrumentos para apoiar decisões sobre o cuidado de doentes individuais. Embora eles sejam úteis e já estejam a ser usados em estudos epidemiológicos, para ajustar para diferenças no *casemix* quando resultados de doentes com AVC de diferentes hospitais são comparados,⁴⁹ e para estratificar doentes por prognóstico basal em ensaios clínicos,⁴⁶ o

seu uso na prática clínica é ainda irrelevante.^{45,77} Outro aspecto que poderá contribuir para a falta de interesse dos clínicos por este tipo de instrumento é que os resultados que mais interessam à orientação clínica de um doente (saber, por exemplo, se um doente vai conseguir caminhar ou vai voltar a falar de forma útil), não são aqueles que os modelos conseguem predizer.^{44,77} Provavelmente para predizer este tipo de resultados seriam necessários modelos mais complexos, com dados clínicos e laboratoriais mais detalhados, mas, por outro lado, este tipo de modelos não são os adequados para a investigação epidemiológica.⁴⁵

1.2.2.6 Variáveis associadas com predição independente de resultado

Utilizando ainda os dados da revisão de Counsell *et al*⁴³ (há quatro outras revisões, mas são todas anteriores e não são sistemáticas, para além de que não se restringiram a avaliar análises multivariáveis de preditores independentes de resultado),^{53,72,78,79} e salientando a necessidade, referida pelos autores, de cautela na valorização destas conclusões, dada a má qualidade da maior parte dos estudos (só quatro estudos tinham preenchido um conjunto de oito critérios de validade interna e estatística, considerados os mais básicos), as únicas variáveis que apareceram nos modelos multivariáveis, até essa data, independentemente associadas, de forma consistente, com sobrevivência no primeiro ano após AVC, foram insuficiência cardíaca, nível de consciência e nível de défice neurológico basal, ao passo que a idade parece ser mais importante na sobrevivência a longo prazo. Quanto a predição independente de resultado funcional, as variáveis que parecem influenciar este resultado foram défice neurológico, nível de consciência na fase aguda e grau de parésia. Idade menos avançada e continência urinária parecem ser importantes preditores de retorno à residência habitual, após o internamento. O género não parece ter influência sobre os resultados, o mesmo se passando com antecedentes de doença vascular e factores de risco vascular.⁴³

1.2.3 Tipos de modelos multivariáveis em estudos de prognóstico sobre acidente vascular cerebral

Para além da avaliação da qualidade dos modelos de prognóstico, vários outros aspectos são importantes para a compreensão e correcta utilização da análise multivariável na predição de resultados clínicos.

Não existe um modelo de prognóstico ideal que sirva para todos os objectivos. Os modelos são simplificações utilitárias de uma realidade complexa e nenhum modelo é adequado para todos os fins. Nos modelos desenvolvidos para fins “explanatórios”, em regra, é privilegiado o carácter completo e detalhado das variáveis independentes que neles são incluídas, ao passo que nos modelos usados para fins “preditivos” é valorizada a exactidão das suas predições, mas o aspecto de detalhe das variáveis independentes e o seu carácter completo não são tão importantes. Pelo contrário, nestes últimos modelos é valorizada a simplicidade.⁵⁰

Há vários tipos de análise multivariável para predição de resultado, sendo o modo como a variável resultado é medida um importante determinante do tipo de modelo de prognóstico escolhido.^{50,54} Os principais tipos de análise multivariável utilizados em estudos de prognóstico de AVC são a análise de regressão logística e a análise de regressão de Cox. O primeiro tipo de análise é adequada para os estudos que avaliam um resultado binário cumulativo num ponto fixo no tempo após o evento index; o segundo tipo de análise é apropriada para os estudos que pretendem avaliar o tempo até à ocorrência de um evento ou até à alteração do estado clínico.⁵⁴

Estes dois tipos de estudos de prognóstico têm desenhos diferentes, com implicações ao nível da população seleccionada e das variáveis independentes escolhidas, para além da diferença na forma como o resultado é avaliado, pelo que só em certas circunstâncias muito específicas é que chegam a resultados idênticos.⁵⁴ Katz refere que só nos estudos com poucos eventos-resultado e um tempo de seguimento relativamente curto, com perda de pequeno número de doentes ao longo desse seguimento, é que a utilização da avaliação do resultado cumulativo e regressão logística fornece resultados semelhantes aos obtidos com a avaliação do tempo até ao resultado e análise de regressão de Cox.⁵⁴ Por estas razões estes dois diferentes tipos de estudos de prognóstico são dificilmente comparáveis.

1.2.4 Algumas tendências recentes da predição de resultado em acidente vascular cerebral

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos esforços em vários centros para elaborar novos modelos preditivos por análise multivariável, entrando em conta com os critérios de qualidade já referidos.^{43,56} Alguns destes modelos mantêm-se essencialmente focados em variáveis clínicas e de localização do AVC,^{44,80-85} enquanto noutros estão a ser introduzidas variáveis relacionadas com a quantificação do volume do enfarte por técnicas de imagem,^{42,86-90} ou variáveis laboratoriais.⁹¹ Uns foram desenvolvidos com o objectivo de predição de resultado, para serem usados em investigação clínica,^{44,80,81} enquanto outros são modelos essencialmente explanatórios, gerados com o objectivo de compreender os factores que determinam a história natural do AVC.^{82-85,91}

Relativamente ao primeiro tipo de modelos, Counsell e outros autores, após terem constatado a existência dos numerosos problemas com a investigação de modelos de prognóstico em AVC, referidos na sua revisão sistemática,⁴³ têm vindo a publicar vários trabalhos em que descrevem o desenvolvimento e validação de um novo modelo preditivo de resultado em AVC, elaborado segundo as recomendações mais recentes.^{44,45,75,92} Este modelo, chamado “six simple variable model” (SSV), foi gerado a partir dos doentes do “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP),²¹ um estudo de incidência de primeiro AVC de qualquer tipo patológico, de base populacional, realizado no Reino Unido entre 1981-1986. Este estudo, preenche, pelo menos, em parte, muitos dos critérios definidos por Sackett *et al*⁵⁶ e Counsell *et al*⁴³: é um estudo prospectivo em que os doentes foram avaliados por um neurologista pouco depois do início do AVC (atraso mediano, 4 dias), e seguidos aos 1, 6 e 12 meses depois, e, em seguida, anualmente, para determinar o seu nível de incapacidade; não houve perdas para o follow-up; foram colhidas um grande número de variáveis basais. As seis variáveis que constituem o modelo foram seleccionadas, pelo método de regressão logística múltipla *forward stepwise*, a partir de um grupo de 18 variáveis exclusivamente clínicas, de colheita fácil em todos os doentes, não requerindo preparação especializada. A razão “eventos por variável” (EPV) era superior a 10. Estas seis variáveis são: idade no início, viver sozinho, independência pré-AVC (score de Rankin modificado ≤ 2), score de Glasgow verbal normal, capacidade de elevar os membros superiores e capacidade de caminhar.^{44,45} A sua fiabilidade inter-classificador foi avaliada, quer em colheita

prospectiva, quer em colheita retrospectiva, tendo a concordância prospectiva variado entre boa a excelente (k 0,67-0,97), e a concordância retrospectiva sido aceitável, mas menos boa (k 0,55-0,92).⁷⁵ O resultado escolhido foi simples mas clinicamente relevante (“estar vivo e independente aos 6 meses”).

Este modelo foi submetido a validação em coortes independentes de base populacional e de base hospitalar, e comparado com outros modelos preditivos, uns mais simples e outros mais complexos, tendo apresentado *area under a receiver operating characteristic (ROC) curve* (AUC) não significativamente menor (em alguns casos maior) do que os outros modelos, inclusivamente os mais complexos.^{44,45,92} Foi também o primeiro modelo preditivo de resultado em AVC a ser comparado com predição clínica informal, baseada em julgamento clínico, tendo o resultado mostrado que o modelo SSV é, pelo menos, tão bom como as predições clínicas feitas por médicos com interesse em AVC (a sensibilidade e especificidade das predições clínicas informais ficam sobre ou abaixo da curva ROC para o modelo SSV).⁴⁵ Apesar deste resultado, os autores continuam a defender, e nisto são apoiados por Schulz,⁷⁷ que este modelo não deve ser usado para guiar a prática clínica de doentes individuais, sendo antes adequado, em particular, pela sua simplicidade, e estando já a ser usado, para estudos epidemiológicos e ensaios clínicos.^{45,46,92}

Contudo, este modelo apresenta limitações importantes. Os doentes seleccionados para gerar o modelo apresentavam qualquer tipo de AVC, isquémico ou hemorrágico, e tinham sido observados até 30 dias após o início do AVC, pelo que a exactidão do modelo em doentes observados na fase hiperaguda do AVC (dentro de 6 horas) é desconhecida. Ambos estes factos limitam a sua utilidade na selecção e estratificação de doentes para ensaios clínicos. Apesar de ter sido gerado a partir de uma coorte de doentes em que os dados foram colhidos prospectivamente, o protocolo para o OCSF não foi criado para este objectivo. É possível, por esta razão, que várias variáveis potencialmente importantes não tenham sido incluídas no modelo. É o caso, por exemplo, de incontinência urinária, que parece ser um preditor importante de mau resultado,^{93,94} mas sobre a qual faltava informação no OCSF.⁴⁴ Além disso, uma proporção elevada dos doentes do OCSF não fez TC cerebral e, por isso, não foi possível analisar o valor preditivo de certas variáveis radiológicas sobre o resultado.⁴⁴ Também a comparação deste modelo com outros modelos já existentes requerirá a realização de novos estudos prospectivos, protocolados especificamente com esse objectivo.⁴⁵

Outros investigadores (Weimar *et al*),⁸⁰ especialmente focados em desenvolver modelos adequados para serem utilizados em investigação clínica, referem as limitações dos modelos anteriores à luz das necessidades geradas por este tipo de utilização. Em particular, em relação ao modelo SSV, salientam o pequeno número de doentes utilizado para gerar o modelo, seleccionados numa coorte da comunidade e não hospitalar, o facto dos doentes terem sido incluídos até 30 dias após o AVC e de terem sido englobados tanto doentes com AVC isquémico como hemorrágico, o que limita a sua utilidade para ensaios clínicos confinados a doentes com AVC isquémico, que são cada vez em maior número.^{80,95} Por outro lado, destacam a falta de um conhecimento completo do impacto de factores de prognóstico sobre o resultado desta doença, devido ao facto de não ter havido até à data nenhum modelo de prognóstico que considerasse no seu desenvolvimento, simultaneamente, todas as variáveis previamente sugeridas como preditores independentes de resultado.⁸⁰ Por estas razões, desenvolveram e validaram dois novos modelos, seguindo as regras das normas de orientação estabelecidas, e procurando ultrapassar as limitações dos modelos anteriores para os tornar mais adequados à sua utilização em investigação clínica de AVC isquémico.^{80,95}

Assim, para o desenvolvimento destes novos modelos, foi efectuada uma revisão sistemática da literatura para identificar as variáveis previamente sugeridas como preditores independentes de resultado, tendo sido seleccionadas as susceptíveis de ser colhidas nas primeiras 72 horas após AVC, e tendo sido avaliados todos estes factores simultaneamente. Os resultados escolhidos, medidos aos 100 dias, foram recuperação funcional completa versus recuperação incompleta ou morte, num primeiro modelo, e morte versus estar vivo, num segundo. Foi utilizada uma coorte de base hospitalar, constituída exclusivamente por doentes com AVC isquémico (internados em unidades de AVC de vários hospitais da Alemanha), sendo o número de doentes elevado, pelo que a razão EPV era elevada (>20) no primeiro modelo e menos elevada (=5), devido a menor número de eventos resultado, no segundo. As variáveis identificadas como preditores independentes de resultado no primeiro modelo (recuperação funcional completa versus recuperação incompleta ou morte, aos 100 dias) foram: complicações neurológicas (isquemia cerebral recorrente; hemorragia parenquimatosa sintomática; convulsões), febre > 38°C, enfarte das artérias lenticuloestriadas, história de diabetes mellitus, AVC prévio, sexo feminino, idade, score de Rankin modificado 48 a 72 horas após a admissão, parésia do braço direito (score de NIHSS), parésia do braço esquerdo (score de NIHSS) e

score de NIHSS total na admissão. As variáveis identificadas no segundo modelo (morte versus estar vivo, aos 100 dias) foram: febre $> 38^{\circ}\text{C}$, idade e score de NIHSS total na admissão. Os modelos desenvolvidos demonstraram uma elevada exactidão na classificação dos doentes e foram validados internamente e posteriormente também externamente, e comparados com predições clínicas informais.^{80,95} Neste estudo, a idade e o score total de NIHSS emergem, como factores de prognóstico independentes, nos dois modelos. Destacam-se, como limitações destes estudos, uma idade média da população relativamente jovem (68,1 anos) e a não avaliação da fiabilidade das variáveis preditivas.^{80,95}

Os novos fármacos utilizados no tratamento do AVC isquémico agudo, administrados dentro de uma janela terapêutica de poucas horas após o início dos sintomas, e os ensaios aleatorizados e controlados a que têm sido submetidos, criaram uma forte necessidade de modelos convincentes de predição de resultado, com capacidade de serem aplicados a doentes não seleccionados, admitidos ao hospital nas primeiras horas após o início do AVC.⁸¹ Weimar *et al*⁸¹ desenvolveram e validaram externamente 2 modelos de predição de resultado funcional (recuperação completa versus recuperação incompleta ou morte) e morte aos 100 dias, a serem aplicados nas primeiras horas após o AVC isquémico, usando a mesma metodologia dos modelos anteriores, seleccionando toda a extensão de doentes que poderiam ser incluídos num ensaio de intervenção agudo e entrando em consideração com todas as variáveis de prognóstico essencialmente clínicas previamente identificadas e com possibilidade de ser colhidas dentro das primeiras horas após o AVC. Nos dois modelos foram encontrados idênticos preditores independentes de resultado, sendo eles, uma vez mais, a idade e o score total de NIHSS na admissão.⁸¹

Adams *et al*⁸² realizaram um estudo com os doentes recrutados para o ensaio “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST),⁹⁶ com o objectivo de avaliar o poder preditivo independente do NIHSS basal em comparação com o do subtipo etiológico de AVC (classificação TOAST), relativamente a dois resultados avaliados aos 7 dias e 3 meses (resultado excelente e resultado bom ou excelente, medidos através do Índice de Barthel e da “Glasgow Outcome Scale”⁹⁷). As variáveis usadas para o desenvolvimento dos modelos foram, para além do score de NIHSS basal e do subtipo etiológico de AVC (oclusão de pequenas artérias), a idade, género, raça e história de AVC prévio. Em todos os quatro modelos desenvolvidos, o score de NIHSS basal foi um forte preditor de resultado, sendo mais poderoso do que qualquer outro factor, incluindo o subtipo

etiológico (oclusão de pequenas artérias) e a idade, que também foram, ambos, preditores independentes de resultado.⁸² Este estudo demonstrou que o declínio na probabilidade de um resultado excelente com cada incremento do score de NIHSS é agudo na parte média da escala (extensão entre 5 e 15). A inclinação é ainda maior em doentes com AVC lacunar do que nos outros tipos de AVC. A níveis mais baixos da escala (<5), os doentes com AVC lacunar tinham uma probabilidade mais alta do que os outros tipos de AVC de resultado excelente, mas a sua probabilidade era pior com scores ≥ 10 . Contudo, estes dados, obtidos a partir de doentes de um ensaio clínico que teve os seus critérios de inclusão e exclusão muito específicos e podem não ser representativos de todos os doentes com AVC isquémico, devem ser considerados exploratórios.⁸²

Nos últimos anos, têm vindo a ser desenvolvidos outros modelos que combinam variáveis clínicas com variáveis de imagem, relacionadas, estas últimas, não com a localização mas com a quantificação do volume do enfarte, quer por TC, quer por RM (difusão). Para além do seu interesse clínico directo, a atenção dedicada a variáveis deste tipo, quantitativas, objectivas, tem a ver com as necessidades da investigação clínica, nomeadamente, a procura de um marcador de resultado substituto (“surrogate end point”) ou de um marcador de resultado auxiliar (“auxiliary end point”) que torne a realização de ensaios aleatorizados e controlados em AVC mais rápida e barata, ao evitar os instrumentos habituais de medição de resultado clínico, com todos os seus inconvenientes (atraso de vários meses na medição, com prolongamento do seguimento dos doentes e agravamento dos custos; fiabilidade interclassificador menos que excelente; insensibilidade a variações finas na efectividade do tratamento).⁹⁸

Saver *et al*⁹⁸ demonstraram, na população de doentes do ensaio “Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Acute Stroke” (RANTTAS)⁹⁹ (AVCs moderados a graves), uma correlação moderada do volume do enfarte, medido por TC entre o 6º e o 11º dia após o AVC, e as medidas clínicas mais frequentemente usadas de avaliação de resultado em AVC aos 3 meses, considerando que esse grau de correlação não é suficiente para que o volume do enfarte sirva como um marcador de resultado substituto em ensaios clínicos fase 3.⁹⁸ Para além de vários factores que podem enfraquecer a correlação entre o volume do enfarte e o resultado clínico, de que um dos mais importantes poderá ser a localização da lesão,¹⁰⁰ a falta de um enfarte visível na TC numa minoria substancial de doentes (“efeito de chão”) é um importante constrangimento ao

uso desta técnica (medição do volume do enfarte por TC) como marcador substituto de resultado clínico.⁹⁸

A combinação de variáveis clínicas com o volume de lesão medido por TC, para predição de resultado em AVC isquémico, foi examinada por Johnston *et al*⁴² que desenvolveram vários modelos com base numa população altamente seleccionada de doentes do ensaio RANTTAS.⁹⁹ Para além do score de NIHSS basal (medido na fase aguda) e da idade, o volume do enfarte, obtido por TC 7 a 10 dias após o AVC, foi um preditor independente de resultado aos 3 meses em quase todos os modelos. Contudo, uma série de limitações apresentadas por estes modelos (baseados numa pequena coorte de doentes com AVC moderado a grave e não na população geral dos doentes hospitalizados com AVC isquémico; avaliação de resultados em pontos extremos do espectro clínico, não permitindo predizer níveis de recuperação clinicamente relevantes no intervalo entre os dois extremos) restringe a sua utilidade.⁴² Posteriormente, uma segunda série de modelos, desenvolvidos com a mesma metodologia dos anteriores, apenas com a diferença da informação clínica ter sido obtida ao mesmo tempo que a informação de imagem (uma semana após o AVC), não demonstrou valor preditivo adicional dos modelos combinando informação clínica e de imagem, em comparação com os modelos meramente clínicos.⁴⁸

O volume final da lesão medido por TC só pode ser avaliado correctamente vários dias após a ocorrência do enfarte, o que impede os modelos com esta variável de serem aplicados na fase hiperaguda do AVC. O mesmo não acontece com RM (difusão), que, por evidenciar as lesões isquémicas muito cedo após o início dos sintomas, suscitou considerável interesse em saber se poderia ser um marcador substituto de resultado na fase hiperaguda do AVC. Os resultados dos estudos até agora realizados têm sido contraditórios.⁸⁶⁻⁹⁰ Hand *et al*⁸⁹ realizaram um estudo em que desenvolveram um novo modelo e procuraram identificar as razões para as discrepâncias dos resultados dos estudos anteriores relativamente à importância do volume do enfarte medido por RM (difusão) como factor preditivo de resultado. Este modelo foi desenvolvido numa coorte prospectiva de base hospitalar, não seleccionada (doentes internados consecutivamente ao longo de 52 semanas e avaliados nas primeiras 24 h após o início dos sintomas), e o resultado escolhido foi morte ou incapacidade aos três meses, medido através da escala de Rankin modificada (score ≤ 2 versus >2). Os preditores independentes de resultado foram apenas dois factores - idade e score de NIHSS basal – confirmando, uma vez mais, a sua característica já reconhecida de preditores poderosos e consistentes de resultado.⁸⁹

Pelo contrário, não foi confirmada a hipótese de que o volume da lesão, medido por RM (difusão), melhorasse a predição de resultado.⁸⁹ Entre as razões para os resultados contraditórios encontrados em estudos anteriores, Hand *et al*⁸⁹ destacam o facto do score de NIHSS basal ser mais elevado e não haver AVCs lacunares nos estudos que encontraram o volume da lesão por RM (difusão) como preditor de resultado. Estes autores sugerem que a explicação dos resultados contraditórios dos vários estudos pode estar no tipo de curva que relaciona o score de NIHSS basal com o resultado final, descrita por Adams *et al*⁸² (o poder do NIHSS basal em predizer resultado é mais poderoso na zona mais baixa da escala do que nas zonas mais elevadas, pelo que em AVCs ligeiros é muito difícil que outros factores adicionem poder preditivo ao NIHSS).^{82,89}

Muito recentemente, já depois do estudo de Hand *et al*,⁸⁹ Johnston *et al*⁹⁰ desenvolveram vários modelos preditivos combinando variáveis clínicas com o volume do enfarte medido por RM (difusão), baseando-se nos doentes de vários ensaios clínicos (ensaios “Glycine Antagonist in Neuroprotection” e citicolina 010 e 018).¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Neste estudo, o volume do enfarte medido por RM (difusão) contribuiu de forma independente para o resultado, mas a magnitude da contribuição foi bastante pequena, sendo reduzida e, provavelmente, sem significado clínico, a diferença na capacidade preditiva entre modelos com e sem esta variável de imagem. Por outro lado, o NIHSS foi, como nos outros estudos, um preditor de resultado em todos os modelos.⁹⁰ De qualquer forma, os resultados deste estudo não invalidam as considerações de Hand *et al*⁸⁹ porque, como em outros estudos anteriores,⁸⁷ estes modelos foram desenvolvidos com os dados de doentes recrutados para ensaios clínicos, com um score de NIHSS basal mediano elevado, e não numa coorte não seleccionada de doentes com AVC isquémico.⁹⁰

Todos os modelos descritos até agora neste subcapítulo,^{44,80,81} à excepção do de Adams *et al*,⁸² são modelos preditivos “verdadeiros”, no sentido em que foram gerados com o objectivo de determinar o prognóstico de AVC, para uso em investigação clínica. Outros modelos foram desenvolvidos com um objectivo essencialmente explanatório, no sentido de tentar compreender a história natural da doença e os factores que a determinam, ajustando para confundidores potenciais. Em regra, estes modelos, devido ao fim a que se destinam, não têm as mesmas preocupações metodológicas dos modelos anteriores e não estão validados.

Appelros *et al*^{83,84} têm-se debruçado sobre o impacto da demência prévia ao AVC e outras comorbilidades, em particular, insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular, sobre a gravidade neurológica do AVC e a mortalidade a curto e a longo prazo. Num primeiro estudo,⁸³ de base populacional, englobando doentes de todas as idades com AVC isquémico ou hemorrágico, foi avaliada a relação de múltiplas variáveis, incluindo idade e género, estado de coabitação, factores de risco vascular e algumas comorbilidades, como insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e demência prévia ao AVC, sobre a gravidade do AVC, medida pelo NIHSS inicial, e sobre a mortalidade até aos 28 dias. No modelo desenvolvido para AVC grave, os preditores independentes de resultado foram insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e demência; no modelo desenvolvido para morte até aos 28 dias, os preditores independentes foram insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, demência, HTA e viver só. No modelo para morte até aos 28 dias, a introdução do NIHSS inicial como variável independente levou a que só duas variáveis permanecessem como preditores independentes de resultado: a própria gravidade inicial do AVC medida pelo NIHSS e demência. Verifica-se, deste modo, que a demência pré-AVC, a insuficiência cardíaca e a fibrilhação auricular têm impacto sobre a gravidade do AVC e a morte precoce. Contudo, o efeito da fibrilhação auricular e da insuficiência cardíaca sobre a morte precoce parece ocorrer por via da maior gravidade do AVC, na medida em que a introdução da variável de défice neurológico inicial no modelo para morte precoce anula a contribuição dessas duas variáveis de comorbilidade. O autor questiona que os estudos que avaliam factores de risco vascular para morte precoce incluam na mesma análise factores de risco vascular prévios ao AVC e diferentes manifestações de gravidade do AVC, porque estes dois grupos de factores podem reflectir diferentes fases no desenvolvimento da mesma doença.

Um segundo estudo,⁸⁴ realizado na sequência do anterior e com a mesma população, embora incluindo apenas os doentes que sobreviveram à fase aguda do AVC, procurou avaliar o impacto dos mesmos factores de risco vascular e comorbilidades prévias ao AVC, mas agora sobre o resultado a longo prazo. Foram avaliados três diferentes domínios de mau resultado: risco de morte, de dependência e de recorrência de AVC dentro de um ano após o evento index. Este estudo mostrou que a demência pré-AVC e a idade têm impacto sobre o resultado um ano após o AVC, em termos de mortalidade e recorrência do AVC; a fibrilhação auricular afecta a mortalidade e a insuficiência

cardíaca associa-se com dependência; a gravidade neurológica do AVC tem um efeito significativo sobre a mortalidade e a dependência, mas não sobre a recorrência de AVC.⁸⁴ Estes dois estudos contribuíram para por em evidência as diferentes formas como a insuficiência cardíaca, a fibrilhação auricular e a demência influenciam adversamente o resultado em doentes com AVC.

Kammersgaard *et al*,⁸⁵ num estudo baseado na coorte de base populacional do “The Copenhagen Stroke Study”,¹⁰⁵ e orientado para a avaliação das características clínicas, no momento da ocorrência do AVC, de doentes com idade igual ou superior a 85 anos em comparação com todos os outros, e para a influência da idade no prognóstico de doentes com AVC (isquémico ou hemorrágico), desenvolveram vários modelos preditivos de resultado a curto e a longo prazo. Os modelos foram desenvolvidos com o conjunto dos doentes e não apenas com os doentes idosos. Os resultados escolhidos para as análises de regressão logística múltipla foram “morte intra-hospitalar” e os resultados combinados de “morte intra-hospitalar ou alta para instituição” e “morte ou residente em instituição aos 5 anos após o AVC”. Foi analisado um número elevado de factores de prognóstico potenciais, incluindo variáveis demográficas, a gravidade inicial do AVC, factores de risco vascular e incapacidade pré-AVC. Nos três modelos desenvolvidos (dois de resultado a curto prazo e um de resultado a longo prazo), idade avançada (≥ 85 anos) e gravidade do AVC foram preditores independentes de resultado; nos dois modelos que incluíam institucionalização na definição do resultado, incapacidade pre-existente também foi um preditor independente de resultado; fibrilhação auricular foi um preditor independente para mau resultado a longo prazo.⁸⁵

Outros estudos de prognóstico, igualmente de carácter essencialmente explanatório, têm explorado a relação entre factores bioquímicos, hematológicos e hemostáticos com a mortalidade após o AVC isquémico. Carter *et al*,⁹¹ num estudo de coorte de base hospitalar, incluindo doentes sobreviventes à fase aguda de AVC isquémico, de todas as idades, com o objectivo de identificar os factores preditivos independentes de mortalidade a longo prazo, em que os doentes foram seguidos durante um período mediano de 7,4 anos, verificaram que, para além de várias variáveis demográficas e clínicas (idade, subtipo clínico de AVC, história de AVC ou AIT prévios e fibrilhação auricular), também alguns factores bioquímicos e hemostáticos contribuíram independentemente para mau resultado: concentrações séricas baixas de albumina e altas de creatinina, assim como níveis elevados de factor de von Willebrand e de β -

tromboglobulina. Estes resultados podem abrir novas perspectivas para a prevenção e tratamento do AVC. A relação de alguns factores hemostáticos com a mortalidade a longo prazo pode significar que os doentes com lesão vascular e activação plaquetária persistentes constituem um subgrupo de doentes com pior prognóstico, o que pode justificar tratamento anti-trombótico mais agressivo.⁹¹

1.3 Acidente vascular cerebral em doentes idosos

1.3.1 Incidência

A idade é o factor de risco não modificável, independente, mais importante para a incidência de AVC.^{27,106} Como já foi referido no capítulo sobre o Impacto Geral do AVC, mais de metade de todos os AVCs ocorrem em pessoas com mais de 75 anos, sendo a idade média dos doentes que sofrem um AVC de 70 anos para os homens e 75 anos para as mulheres.⁴ No estudo “Oxford Vascular Study” (OXVASC),²⁸ 52% dos AVCs ocorreram em pessoas com idade igual ou superior a 75 anos. A incidência de AVC parece aumentar continuamente com a idade até ao limite mais extremo da idade avançada, mantendo-se constante a proporção de AVCs isquémicos e hemorrágicos.²⁷ Hollander *et al*²⁷ detectaram, num estudo de incidência de AVC realizado numa população europeia com idade igual ou superior a 55 anos, taxas de incidência de AVC de qualquer tipo patológico que variaram desde 1,4/1000 pessoas-ano no grupo de idade de 55 a 59 anos, até 37,7/1000 pessoas-ano no grupo de idade igual ou superior a 95 anos. Esta variação era ainda mais acentuada na população do sexo masculino, em que as taxas de incidência correspondentes eram, respectivamente, 1,7 e 69,8/1000 pessoas-ano. Marini *et al*, num estudo de incidência, apenas incluindo AVC isquémico, realizado numa população com idade igual ou superior a 80 anos, encontraram também taxas crescentes até ao grupo de idade mais avançada, variando de 17,41/1000 pessoas-ano, no grupo com idade de 80 a 84 anos, até 29,82/1000 pessoas-ano, no grupo com idade igual ou superior a 90 anos.¹⁰⁶

Embora a maior parte dos estudos esteja de acordo com estes nos resultados encontrados,^{27,106} há alguns que registaram taxas de incidência mais baixas ou estabilizadas nos grupos de idade mais avançada.^{16,28,107} Correia *et al*,¹⁶ no estudo de incidência realizado entre 1999-2000, no norte de Portugal, detectaram um aumento progressivo das taxas de incidência anuais, com a idade, na população urbana, variando desde 3,37/1000, no estrato com idade entre 55 a 64 anos, até 16,85/1000, no estrato com idade igual ou superior a 85 anos. Contudo, na população rural, apesar da subida das taxas de incidência anuais até ao estrato com idade entre 75-84 anos ser mais aguda do que na população urbana, verificava-se, em seguida, uma descida no estrato de idade mais avançada (idade igual ou superior a 85 anos).¹⁶ Estas taxas de incidência mais baixas encontradas em idade avançada poderão, provavelmente, dever-se a subidentificação de AVC nestas populações, visto que em muitos países a taxa de hospitalização por AVC diminui com a idade e nem todos os doentes idosos procuram atenção médica por sintomas neurológicos minor.²⁷

Dado este forte aumento da incidência com a idade, e o facto da esperança de vida estar a aumentar, sendo os muito idosos o segmento de crescimento mais rápido da população idosa,^{27,108,109} é de esperar que este segmento da população venha a contribuir com uma proporção cada vez maior do número total de AVCs.^{11,106,110} Nos Estados Unidos, de 1960 a 1990, a população com idade igual ou superior a 85 anos aumentou 232%, ao passo que a população total cresceu apenas 39%.¹⁰⁸ No estudo OXVASC,²⁸ realizado entre 2002 e 2004, a proporção dos indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos aumentou 33%, e a dos indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos aumentou 41%, em comparação com as correspondentes proporções encontradas no estudo OCSF,¹³ realizado 20 anos antes. Uma análise efectuada aos dados do “The Lausanne Stroke Registry”,¹¹⁰ um registo de AVC de base hospitalar, mostrou que a proporção de doentes com idade igual ou superior a 80 anos, internados pelo primeiro AVC ao longo da vida, subiu de 4,36% no período entre 1979 e 1987, para 21,49%, no período entre 1996 e 2003. Por estes factos, a importância de estudos sobre os doentes muito idosos com AVC está a crescer.

1.3.2 Demografia e factores de risco vascular

A idade é não só o factor de risco não modificável, independente, mais importante para a incidência de AVC, como também se associa de forma consistente com mau resultado em AVC. As populações com idade mais avançada, não só tem mais AVCs, como têm AVCs mais graves, morrem mais, ficam em pior estado funcional e são mais frequentemente institucionalizados após o AVC.^{85,106,109,111-120} Vários estudos têm-se debruçado sobre a demografia, factores de risco, características clínicas e de prognóstico a curto e a longo prazo de doentes muito idosos com AVC.^{85,106,109,111-121} Em todos estes estudos, alguns deles de base populacional,^{85,106,112} verificou-se que, nos doentes de idade avançada que sofrem o seu primeiro AVC, pelo menos a partir dos 70 anos de idade, predomina o sexo feminino, reflectindo o facto demográfico das mulheres serem bastante mais numerosas que os homens nestas faixas etárias, devido a terem uma esperança de vida mais longa. Apesar disto, em vários estudos realizados na Europa, o cálculo da incidência por género mostra que o acréscimo de incidência de AVC no género masculino em comparação com o género feminino, já conhecido para os doentes menos idosos, persiste até aos grupos de idade mais avançada, embora possivelmente numa forma mais atenuada.^{27,106} O risco relativo de AVC, nos homens em comparação com as mulheres, em grupos de idade <75 e ≥ 75 , calculado a partir de um estudo de base populacional (“The Rotterdam Study”), foi de 1,64 e 1,36, respectivamente.²⁷

A generalidade dos estudos tem mostrado um perfil de factores de risco nos doentes muito idosos com AVC isquémico (e AVC em geral) significativamente diferente do dos doentes mais jovens.^{85,106,109,111,113-115,117-119,120,122} Neste grupo de doentes parecem ser menos frequentes os antecedentes de hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabagismo e consumo de álcool, sugerindo que os doentes que alcançam a idade avançada são uma selecção de doentes que não têm estes factores de risco. Pelo contrário, são mais frequentes a fibrilhação auricular e a insuficiência cardíaca ou outra doença incapacitante, o que foi demonstrado em praticamente todos os estudos até agora realizados de comparação de doentes muito idosos com os restantes doentes com AVC.^{85,106,109,111,113,114,117,119,120} Em alguns dos estudos, antecedentes de doença coronária, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular também eram mais frequentes no grupo de idade avançada.^{106,109,113,117,118}

A doença cardíaca é um potente factor de risco para AVC. No estudo de Framingham, a maior parte dos doentes com AVC tinha também alguma comorbilidade cardíaca, como insuficiência cardíaca, doença coronária ou fibrilhação auricular.³⁷ Esse mesmo estudo mostrou que a fibrilhação auricular não valvular se correlaciona com um forte aumento na incidência de AVC, e que esse aumento é independente de outras anormalidades cardiovasculares muitas vezes associadas.^{123,124} Para além disso, muitos destes AVCs ocorrendo com fibrilhação auricular (aproximadamente dois terços) são de tipo cardioembólico.^{123,124} A incidência de fibrilhação auricular não associada a doença cardíaca valvular reumática é muito baixa em pessoas jovens, aumentando agudamente a partir da sexta década de vida, pelo que o AVC associado a fibrilhação auricular não valvular, é, predominantemente, um problema dos idosos.^{124,125} A idade mediana dos doentes com fibrilhação auricular e AVC, em estudos de base populacional, é aproximadamente 75 anos.¹²⁴ Os estudos que têm avaliado a ocorrência de AVC cardioembólico por estratos de idade mostram valores mais elevados para este tipo de AVC nas idades mais avançadas, em concordância com os achados do estudo de Framingham.^{85,109,111,113,114}

Contudo, a taxa de incidência de AVC não é igual em todos os doentes com fibrilhação auricular, variando mais de vinte vezes (de 0,5 a 12% ao ano), e sendo particularmente elevada nos doentes mais idosos.¹²⁴ Sabe-se, igualmente a partir do estudo de Framingham, que, com o aumento da idade, os efeitos de HTA, doença coronária e insuficiência cardíaca, sobre o risco de AVC, tornam-se progressivamente mais fracos, mas o impacto da FA mantém-se.^{123,125} Aos 90 anos parece não haver risco aumentado de AVC com HTA.¹²⁶ Por isso, em pessoas muito idosas, em que a fibrilhação auricular não valvular é mais prevalente e o seu risco relativo para AVC se mantém elevado, esta arritmia é a mais significativa das patologias cardiovasculares como precursor de AVC, explicando aproximadamente 30% de todos os casos de AVC nos grupos de idade mais avançada, sendo a causa simples mais importante de AVC isquémico a partir dos 75 anos.^{37,124} O risco atribuível de AVC para a fibrilhação auricular aumenta significativamente com a idade, elevando-se de 1,5% para idades entre os 50-59 anos até 23,5% para idades entre 80-89 anos.¹²³ É previsível que este problema se agrave à medida que a população envelhece. Além disso, ainda de acordo com os dados de Framingham, nas últimas décadas, a prevalência de fibrilhação auricular tem vindo a aumentar, dentro

de cada categoria de idade, particularmente entre homens.³⁷ Esta epidemiologia é relevante quando se considera prevenção e tratamento.

Os outros factores de risco clássicos para AVC, como HTA, diabetes mellitus, hiperlipidémia e tabagismo, de acordo com o resultado de numerosos estudos, parecem ser menos frequentes nos grupos de doentes muito idosos em comparação com os restantes doentes.^{85,106,109,111,113-115,119,120,122} Poderá acontecer que uma parte substancial das pessoas que têm estes factores de risco morram mais precocemente, sendo, por isso, os doentes com idade avançada uma selecção de doentes que não os tiveram.^{85,117} De qualquer modo, os resultados não são totalmente convergentes. Num estudo de base hospitalar, realizado na Argentina, comparando doentes com AVC isquémico, com idade igual ou superior a 80 anos, com todos os restantes doentes, a prevalência de HTA foi superior no grupo de doentes mais idoso.¹¹⁹ Outros autores encontraram igual prevalência de HTA e/ou diabetes mellitus nos grupos de doentes mais idosos em comparação com todos os restantes doentes.^{106,111,113,122,127}

Contudo, alguns dados parecem reforçar a possibilidade da existência de diferentes perfis de factores de risco nos doentes com AVC menos idosos em comparação com os mais idosos. Há evidência suficiente para provar um efeito directo de HTA, diabetes e tabagismo sobre a ocorrência de doença aterosclerótica das artérias extra e intra-cranianas, e boa evidência de um efeito sobre doença arteriolar intra-craniana,¹²⁶ sendo, assim, estes factores de risco relevantes para AVC isquémico aterotrombótico e lacunar. Em vários estudos a frequência de enfartes lacunares foi significativamente mais baixa nos muito idosos, em comparação com os restantes doentes.^{106,117,128} Relativamente aos AVCs aterotrombóticos de grandes artérias da classificação etiológica TOAST,⁹⁶ é mais difícil comparar a frequência por grupos de idade, porque uma aplicação estrita da classificação TOAST leva a classificar, em doentes de idade avançada, um grande número de AVCs como de etiologia indeterminada, por ser muito grande o número de doentes, nestas idades, com duas causas possíveis para o AVC.^{129,130} No estudo ACINrpc, realizado no norte de Portugal, 35% dos enfartes cerebrais foram classificados, segundo a classificação TOAST, como indeterminados.¹² Embora com esta reserva, alguns estudos demonstraram uma frequência mais elevada de AVC aterosclerótico de grandes artérias nos grupos de idade menos avançada,^{113,131} havendo apenas um estudo em que este subtipo de enfarte cerebral foi mais frequente no grupo de doentes mais idoso.¹¹⁴

1.3.3 Gravidade clínica do AVC

A gravidade do AVC é maior em doentes muito idosos, de acordo com os resultados de múltiplos estudos.^{85,106,109,111,114,115,120,121,127,132} Esta maior gravidade dos AVCs nos doentes mais idosos parece associar-se a maior incidência de AVCs cardioembólicos e do subtipo “enfarte total da circulação anterior” (TACI) da classificação clínica do OCSP.¹³³ No estudo de incidência ACINrpc,^{12,16} realizado no norte de Portugal, a incidência do enfarte TACI aumentou sistematicamente com idade, tanto na área rural como urbana, sendo a incidência no estrato de população com idade igual ou superior a 85 anos mais do que dupla em relação à incidência no estrato de população com idade entre 75 e 84 anos.¹² Os AVCs cardioembólicos são particularmente incapacitantes, para além de frequentes, entre os doentes com fibrilhação auricular, com alto risco de AVC, nos quais se incluem os doentes de idade muito avançada.¹²⁴ No “Northern Manhattan Stroke Study”,¹³⁴ o AVC cardioembólico teve a pior mortalidade a curto prazo (15% aos 30 dias) de todos os subtipos etiológicos de AVC isquémico. Yamanouchi *et al*,¹³⁵ num estudo em que foram autopsiados 132 doentes idosos com enfartes cerebrais maciços que morreram nas primeiras duas semanas após o enfarte, verificaram que dois terços deles eram cardioembólicos.

Alguns estudos estão orientados, em especial, para a descrição das características clínicas e de prognóstico dos doentes mais idosos com AVC, em comparação com os restantes doentes. Asplund *et al*,¹¹¹ num estudo de base hospitalar, incluindo doentes com AVC isquémico ou hemorrágico, divididos em dois grupos de idade (igual ou superior a 85 anos versus todos os outros doentes), encontraram défices neurológicos mais graves no grupo de doentes mais idoso, e, simultaneamente, detectaram nestes doentes uma proporção significativamente maior de AVCs cardioembólicos. Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ num estudo realizado em vários países da Europa, de base hospitalar, incluindo um elevado número de doentes com o seu primeiro AVC ao longo da vida, isquémico ou hemorrágico, e estratificando-os em dois grupos de idade (< 80 versus ≥ 80 anos), de novo detectaram défices neurológicos mais graves nos doentes mais idosos. Simultaneamente, verificaram que nestes doentes os diagnósticos de enfartes total e parcial da circulação anterior (enfartes TACI e PACI da classificação clínica do OCSP),¹³³ com prognóstico mais grave, eram significativamente mais frequentes.¹⁰⁹

Arboix *et al.*,¹¹⁴ num estudo de base hospitalar, incluindo todos os subtipos patológicos de AVC e ainda AIT, e com os doentes estratificados em dois grupos de idade (< 85 versus ≥ 85 anos), encontraram, igualmente, défices neurológicos mais graves no grupo de doentes mais idoso. Neste estudo, os antecedentes de fibrilhação auricular e os AVCs cardioembólicos e aterotrombóticos foram mais frequentes no grupo de doentes mais idoso.¹¹⁴ Marini *et al.*,¹⁰⁶ numa coorte de base populacional, com elevado número de doentes, incluindo só AVC isquémico, também encontraram uma proporção significativamente mais alta de enfartes TACI nos doentes com idade igual ou superior a 80 anos, enquanto a proporção de enfartes lacunares e de enfartes da circulação posterior era significativamente mais baixa do que nos restantes doentes. Bhalla *et al.*,¹²¹ numa coorte de base hospitalar, de doentes com AVC isquémico e hemorrágico, estratificados em dois grupos de idade (< 75 e ≥ 75 anos), também encontraram défices neurológicos mais graves no grupo de idade mais avançada. Neste estudo não foi aplicada nenhuma classificação, nem clínica nem etiológica, aos enfartes cerebrais. Sharma *et al.*,¹²⁷ numa coorte de base hospitalar, incluindo doentes com AVC isquémico e hemorrágico, em que foram comparados os doentes com idade superior a 75 anos com todos os restantes doentes, encontraram, de igual modo, défices neurológicos mais graves no grupo de idade mais avançada. Neste estudo, ao contrário dos outros estudos em que a classificação clínica do OCSF¹³³ também foi usada, não se verificaram diferenças significativas nos subtipos clínicos de enfarte cerebral entre os dois grupos de idade.¹²⁷

Nenhum dos estudos acabados de referir utilizou, na avaliação da gravidade neurológica do AVC, uma escala validada de défice neurológico. Pelo contrário, Kammergaard *et al.*,⁸⁵ num estudo baseado na comunidade (“The Copenhagen Stroke Study”),¹⁰⁵ incluindo doentes com AVC isquémico ou hemorrágico, estratificados em dois grupos de idade (< 85 versus ≥ 85 anos), e utilizando uma escala de défice neurológico validada, a “Scandinavian Stroke Scale”,¹³⁶ confirmaram, do mesmo modo, os achados anteriores de défice neurológico mais grave nos doentes mais idosos. Neste estudo, o grupo de doentes mais idoso tinha uma prevalência significativamente mais elevada de fibrilhação auricular, levando o autor a sugerir, reforçando observações já feitas por Asplund *et al.*,¹¹¹ que, na medida em que fibrilhação auricular e AVCs cardioembólicos são mais frequentes em doentes muito idosos, a razão para AVCs mais graves neste grupo de doentes se deveria a uma deslocação de AVCs causados por doença arterial hipertensiva nos mais jovens para embolismo cardiogénico nos mais idosos.⁸⁵

1.3.4 Prognóstico

O resultado clínico dos doentes idosos com AVC, a curto e a longo prazo, é consideravelmente pior do que o dos doentes mais jovens.^{27,85,106,109,111,115,121,122,127} É de referir que a maior parte dos estudos analisa os vários subtipos patológicos de AVC em conjunto,^{27,85,109,111,114,122,127} sendo poucos os estudos que examinam o AVC isquémico separadamente.^{106,113,115,119} Contudo, os resultados dos estudos apontam todos no mesmo sentido, quer englobem todos os AVCs, quer apenas os AVCs isquémicos. O estudo OCSP, seguindo prospectivamente 675 doentes ao longo de 6,5 anos, mostrou que a probabilidade de sobrevivência dos doentes muito idosos com AVC (idade ≥ 85 anos) é significativamente menor do que a dos outros grupos de idade, tanto na fase inicial como através de todo o período de seguimento.¹¹² Fazendo uma revisão apenas dos estudos que se dedicam a comparar os doentes muito idosos com AVC com todos os outros, verifica-se que as taxas de letalidade intra-hospitalar, aos 28 dias e aos 3 meses são aproximadamente duplas das dos restantes doentes, e mantêm-se mais elevadas ao longo de períodos de observação de vários anos.^{85,106,109,111,114,122,127} Asplund *et al*,¹¹¹ num estudo comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros, encontraram uma taxa de letalidade aos trinta dias após o AVC de 25% no grupo de doentes mais idoso, e de 12% nos outros doentes. Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ num estudo de base hospitalar, multicêntrico, realizado em vários países da Europa, incluindo Portugal, comparando doentes com o primeiro AVC, de idade igual ou superior a 80 anos versus todos os restantes doentes, encontraram taxas de letalidade intra-hospitalar e aos 28 dias e 3 meses, de 22,8%, 20,8% e 44,6%, respectivamente, para os doentes mais velhos, e 10,1%, 10,0% e 21,1%, respectivamente, para os restantes doentes. Sharma *et al*,¹²⁷ num estudo de base hospitalar, comparando doentes com idade superior a 75 anos com todos os outros, encontraram taxas de letalidade intra-hospitalar e aos três meses de 29% e 51%, respectivamente, para o grupo mais idoso, e de 16% e 26%, respectivamente, para o grupo mais jovem. Arboix *et al*,¹¹⁴ num estudo de base hospitalar, comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros, encontraram uma taxa de letalidade intra-hospitalar de 27% para o grupo mais idoso, e de 13,5% para o outro grupo. Olindo *et al*,¹²² num estudo de base populacional, comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros, encontraram taxas de letalidade aos 30

dias de 31% para o grupo mais idoso versus 16,7% para o outro grupo. Marini *et al*,¹⁰⁶ num estudo de base populacional, comparando doentes com idade igual ou superior a 80 anos versus todos os outros, encontraram taxas de letalidade intra-hospitalar e aos trinta dias de 23,6% e 34,6%, respectivamente, para o grupo de doentes mais idoso, e de 10,4% e 13,4%, respectivamente, para o grupo menos idoso. As taxas de letalidade intra-hospitalar encontradas por Kammersgaard *et al*,⁸⁵ num estudo de base populacional comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros, foram de 35,6% para o grupo de doentes mais idoso versus 18,1% para o grupo de doentes mais jovem. Neste estudo a mortalidade no grupo de doentes mais idoso manteve-se muito mais elevada do que no outro grupo ao longo de um período de seguimento de sete anos.⁸⁵ No estudo ACINrpc,^{12,16} de base populacional, realizado no norte de Portugal, as taxas de letalidade aos 28 dias, três meses e um ano, para os doentes com idade igual ou superior a 85 anos, foram respectivamente 35,2%, 47,3% e 59,3%. As correspondentes taxas de letalidade para os doentes com idade entre os 75-84 anos foram 16,4%, 23,9% e 34,7%.¹²

O estado funcional dos sobreviventes é, igualmente, pior a curto e a longo prazo.^{85,106,109,113,122} Olindo *et al*,¹²² num estudo comparando doentes com o primeiro AVC ao longo da vida, de idade igual ou superior a 85 anos, com todos os outros, encontraram diferenças significativas, ao fim de um mês após o AVC, na proporção de doentes que permanece independente nos dois grupos (14% no grupo mais idoso versus 43% no outro grupo). Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ no estudo em que compara doentes com 80 ou mais anos com todos os outros, e utilizando o índice de Barthel e a escala de Rankin modificada para avaliar incapacidade aos 3 meses nos doentes sobreviventes, encontraram diferenças significativas nos scores médios das duas escalas entre os dois grupos de doentes, com o grupo mais idoso a evidenciar maior grau de incapacidade. Kammersgaard *et al*,⁸⁵ comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros doentes, verificaram que, cinco anos após o AVC, 91,6% dos doentes mais idosos ou tinham morrido ou estavam numa instituição, contra 67,6% dos doentes mais jovens. Marini *et al*,¹⁰⁶ avaliando o estado funcional, ao fim de um ano, de doentes com idade igual ou superior a 80 anos, com o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, e estratificando-os em três grupos de idade (80-84; 85-89; ≥ 90), verificaram que a proporção de doentes independentes diminui progressivamente com o avanço da idade,

passando de 32,5% no estrato de idade entre 80-84 anos, para 14,9%, no estrato de idade igual ou superior a 90 anos.

Contudo, o prognóstico destes doentes não é uniformemente mau e uma proporção importante sobrevive em bom estado funcional. Asplund *et al*,¹¹¹ num estudo comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos, com todos os outros, registaram que, dos doentes sobreviventes ao internamento, metade tiveram alta directamente da Unidade de AVC para casa. Kammersgaard *et al*⁸⁵ verificaram que cinco anos após o AVC quase 10% dos doentes com idade ≥ 85 anos ainda estavam vivos e em suas casas. Marini *et al*¹⁰⁶ verificaram que, um ano após o primeiro AVC isquémico, 27,7% de todos os doentes com idade igual ou superior a 80 anos eram independentes.

1.3.5 Factores de prognóstico independentes e modelos preditivos

Não são claros os factores que determinam de forma independente o mau resultado evidenciado por uma fracção dos doentes idosos em comparação com a fracção que evolui bem. As razões que determinam a mortalidade e incapacidade pós-AVC em parte destes doentes versus a outra parte não são conhecidas. A maior parte dos estudos sobre predição de resultado em AVC não incide sobre estes estratos de idade isoladamente. A população idosa enquanto tal tem sido até agora muito pouco estudada quanto a factores preditivos de resultado. Os doentes com AVC, com idades avançadas, são mais incapacitados e têm mais comorbilidades antes do AVC que os doentes mais novos,^{85,109,113,127} os défices neurológicos agudos causados pelo AVC são mais graves, os síndromes clínicas de AVC são diferentes para pior e o potencial de reabilitação pós-AVC pode ser mais reduzido. Outro aspecto ainda é o próprio cuidado de saúde recebido por estes doentes que pode ser diferente do dos doentes mais jovens, como já foi documentado por muitos estudos, em diversos países.^{106,109,121,122} Trata-se, assim, de uma população de doentes com AVC com características muito específicas e que diverge, em muitos aspectos, de uma maneira negativa, da restante população de doentes. Mas o seu prognóstico não é uniformemente mau, e é importante conhecer o que determina uma má evolução para definir medidas de prevenção e terapêuticas apropriadas. É cada vez mais inadequado aceitar o envelhecimento como um processo de declínio inevitável e inalterável. Na idade de 85 anos, a esperança de vida para as mulheres é de 6,4 anos e

para os homens de 5,2 anos.¹⁰⁸ As taxas de incapacidade específicas de idade têm começado a declinar, particularmente para os muito idosos, e níveis mais elevados de educação associam-se a ganhos tanto na esperança total de vida, como na esperança de vida activa.¹⁰⁸

São raros os estudos que procuram identificar preditores independentes de resultado em grupos seleccionados de doentes muito idosos com AVC em geral, de qualquer subtipo patológico, ou apenas com AVC isquémico. Serão referidos, em primeiro lugar, os estudos de prognóstico debruçando-se sobre doentes idosos com AVC de qualquer subtipo patológico e, por último, os estudos incidindo sobre doentes idosos apenas com AVC isquémico. Todos estes estudos de prognóstico são de carácter essencialmente explanatório. São muito diferentes uns dos outros, não só por causa do tipo de análise multivariável utilizado (regressão logística, nuns casos e regressão de Cox, noutros), mas também porque todos divergem nas populações de doentes seleccionadas, nas variáveis independentes avaliadas, nos resultados considerados e no tempo de seguimento dos doentes.

Di Carlo *et al.*,¹⁰⁹ numa coorte de base hospitalar, incluindo doentes com o seu primeiro AVC ao longo da vida, de qualquer subtipo patológico, encontraram, nos doentes com idade igual ou superior a 80 anos, como preditores de incapacidade aos 3 meses, definida pelo índice de Barthel (score ≤ 14 versus > 14 , numa escala de 0 a 20), institucionalização pré-AVC e características clínicas da fase aguda (parésia, problemas de deglutição e incontinência urinária); nos doentes com idade inferior a 80 anos, encontraram as mesmas variáveis relacionadas com a gravidade do AVC na fase aguda (parésia, problemas de deglutição e incontinência urinária), mas associadas a história de hipertensão arterial, fibrilhação auricular e diabetes mellitus, ficando de fora a institucionalização pré-AVC. Num outro modelo, em que o resultado aos três meses foi definido pela escala de Rankin modificada (score 0 a 1 versus 2 a 5), os preditores independentes de resultado para os doentes com 80 anos ou mais, foram institucionalização pré-AVC, parésia e incontinência urinária; nos doentes com menos de 80 anos, os preditores independentes de resultado foram parésia, afasia, perturbação da deglutição e incontinência urinária, assim como antecedentes de hipertensão, de diabetes mellitus e de enfarte do miocárdio.¹⁰⁹ Neste estudo, os modelos têm o importante problema metodológico de terem sido desenvolvidos apenas com os doentes sobreviventes aos três meses e não foi usada uma escala de défice neurológico validada.

Para além disso, uma proporção importante de doentes em ambos os grupos de idade, embora significativamente maior no grupo mais idoso, tinha incapacidade já antes do AVC, não tendo sido feito ajustamento para esta variável no primeiro par de modelos.¹⁰⁹

Arboix *et al*,¹¹⁴ num estudo de coorte de base hospitalar de doentes com idade igual ou superior a 85 anos, incluindo todos os subtipos de acidentes neurológicos (AITs, enfartes cerebrais, hemorragia intracerebral primária, hemorragia subaracnoideia, hematoma subdural espontâneo e hematoma epidural), primeiro ao longo da vida ou subsequentes, desenvolveram três modelos preditivos de mortalidade intra-hospitalar, diferindo entre eles nas variáveis independentes utilizadas para gerar cada modelo. Num primeiro modelo, baseado apenas em variáveis clínicas, os preditores independentes de resultado foram alteração do estado de consciência, parésia de membro e sintomas sensitivos; um segundo modelo, baseado em variáveis clínicas e de neuroimagem, teve, como preditores independentes de resultado, os mesmos do modelo anterior, associados a envolvimento do lobo temporal e envolvimento da cápsula interna; e um terceiro modelo, baseado em variáveis clínicas, de neuroimagem e de complicações pós-AVC, teve, como preditores independentes de resultado, alteração do estado de consciência e sintomas sensitivos, a que se associaram eventos cardíacos e eventos respiratórios, envolvimento do lobo parietal e hemorragia intraventricular.¹¹⁴

Bhalla *et al*,¹²¹ num estudo de base hospitalar, multicêntrico, de doentes com o seu primeiro AVC ao longo da vida, isquémico ou hemorrágico, e estratificando os doentes em dois grupos de idade (< 75 e ≥ 75 anos), desenvolveram dois modelos preditivos em cada grupo de idade, um para o resultado de morte aos três meses e outro para o resultado de incapacidade aos três meses, definida como um índice de Barthel ≤ 18 (numa escala de 0 a 20). Os preditores independentes de morte aos três meses, no grupo de doentes com idade igual ou superior a 75 anos, foram viver com companheiro, afasia, disfagia, incontinência, coma e ausência de imagiologia cerebral; e nos doentes com idade inferior a 75 anos, foram falta de acesso a cuidado organizado de AVC, afasia, disfagia, incontinência e coma. Nos modelos desenvolvidos para incapacidade aos três meses, os preditores independentes de resultado foram, nos doentes idosos, viver com companheiro, género feminino, disfagia e incontinência; nos doentes mais jovens, história prévia de enfarte do miocárdio, disfagia e incontinência.¹²¹ Como nos estudos anteriores, também neste estudo não foi utilizada uma escala de défice neurológico validada, e o último par

de modelos, para incapacidade aos três meses, foi desenvolvido com base nos doentes que sobreviveram até essa data.

Shen *et al*,¹¹⁶ numa pequena coorte de doentes de base hospitalar, com AVC isquémico ou hemorrágico, primeiro ao longo da vida ou recorrente, e abrangendo uma faixa etária mais larga (idade igual ou superior a 65 anos), e também não utilizando nenhuma escala de défice neurológico validada, encontraram, como preditores de morte até 1 ano após o AVC, não viver em casa antes do AVC, tipo de AVC (hemorragia), perda de campo visual e fibrilhação auricular; e como preditores de estar vivo e independente 1 ano após o AVC, idade, afasia, incontinência urinária, perda de campo visual, tipo de AVC (hemorragia), capacidade de caminhar, independência pré-AVC e viver em casa pré-AVC.

Os estudos de prognóstico de AVC acabados de descrever utilizam a regressão logística como tipo de análise multivariável. Os estudos descritos em seguida têm um desenho bastante diferente dos anteriores, usando a análise de regressão de Cox para a identificação dos preditores independentes de resultado. Ao contrário dos anteriores, são estudos de prognóstico dirigidos especificamente aos doentes sobreviventes de AVC e não a todos os doentes que sofrem um AVC.

Wang *et al*,¹³⁷ num estudo de coorte de base populacional realizado em Taiwan, incluindo um pequeno número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos que tinham sobrevivido a AVC de qualquer subtipo patológico, examinaram os factores de prognóstico para mortalidade, focando-se essencialmente sobre depressão e défices cognitivo e funcional. Os preditores independentes de mortalidade encontrados foram tratamento descontinuo da diabetes e défice cognitivo. A depressão não teve impacto sobre a mortalidade. Para além do tipo de análise multivariável utilizado, este estudo difere dos anteriores em vários outros aspectos, nomeadamente, na não utilização de uma coorte de incepção, na ausência de qualquer forma de avaliação do défice neurológico ou de subtipo de AVC e na não inclusão entre as variáveis independentes de quaisquer factores de risco vasculares, à excepção da diabetes.

O “Cardiovascular Health Study” (CHS)¹³⁸ é um estudo de coorte, de base populacional, prospectivo, incluindo adultos com idade igual ou superior a 65 anos, vivendo em quatro comunidades dos Estados Unidos da América, e em que foi avaliada a ocorrência de AVC e outras doenças cardiovasculares, ao longo de um período de vários anos. A coorte original foi recrutada em 1989-90 e participantes adicionais foram recrutados em 1992-

93. Todas as pessoas incluídas foram avaliadas a nível basal e em nove consultas de seguimento anuais.¹³⁸ Com base na coorte deste estudo, foram realizados vários estudos de prognóstico sobre AVC e outras doenças cardiovasculares.

Kaplan *et al*,¹³⁹ utilizando uma coorte de inepção constituída pelos doentes participantes no CHS que tinham sido hospitalizados por um primeiro AVC isquémico ao longo da vida, não fatal, examinaram os factores preditivos independentes para a ocorrência subsequente de morte, AVC recorrente e eventos coronários. O tempo mediano de seguimento foi de 3,2 anos. Os preditores identificados para morte foram idade avançada e sexo masculino; para AVC recorrente, foram diabetes mellitus e tabagismo; e para eventos coronários foram idade avançada, história de doença coronária, colesterol total elevado e diabetes mellitus. Embora tenha sido feita uma avaliação dos principais factores de risco vasculares, este estudo não inclui qualquer avaliação de défice neurológico, de subtipo clínico ou etiológico de AVC ou de estado funcional. Ao contrário dos estudos anteriores, este estudo incide sobre doentes idosos apenas com AVC isquémico.

Os mesmos autores, num outro estudo,¹⁴⁰ baseando-se igualmente na população de adultos idosos do CHS, e seleccionando os doentes que tinham sofrido um primeiro AVC isquémico não fatal, examinaram a associação entre os níveis de pressão arterial, avaliados antes e aproximadamente 8 meses após o AVC, e vários resultados a longo prazo (mortalidade, recorrência de AVC, eventos coronários e eventos vasculares combinados). A idade média dos doentes era de 78,6 anos. O tempo médio de seguimento foi de 5,4 anos. Relativamente aos valores de pressão arterial medidos cerca de 8 meses após o AVC, verificou-se que níveis mais altos de pressão arterial se associavam com maior risco de AVC recorrente, e que valores altos de pressão arterial diastólica e valores baixos de pressão arterial sistólica ou diastólica, se associavam com mortalidade mais elevada. O nível de pressão arterial pré-AVC não foi um factor de risco para mortalidade após o AVC. Estes modelos foram ajustados para as variáveis demográficas, género e idade, e para alguns factores de risco vasculares, embora não para a fibrilhação auricular. Adicionalmente, foi feito ajustamento para o subtipo etiológico de AVC, mas não foi incluída qualquer variável de défice neurológico ou de estado funcional.¹⁴⁰

1.4 Objectivos do trabalho

O objectivo principal deste estudo consiste em descrever a contribuição do AVC para a passagem de um estado independente para um estado de dependência ou morte numa coorte de doentes idosos que sofrem o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, e em identificar os factores que a determinam.

Paralelamente, como objectivo secundário, será analisada a demografia, factores de risco, características clínicas e de resultado da coorte de doentes idosos, estratificada em dois grupos de idade.

2 MÉTODOS

2.1 População

Foram seleccionados prospectivamente todos os doentes com idade igual ou superior a 70 anos, internados consecutivamente no Serviço de Medicina I do Hospital Egas Moniz, pelo seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, num período de 30 meses, entre 1 de Julho de 2003 e 31 de Dezembro de 2005. O período de recrutamento, inicialmente previsto para ter uma duração de 24 meses, foi prolongado por mais seis meses, para permitir obter um número de doentes e, consequentemente, um número de eventos-resultado, mais favorável ao desenvolvimento de um modelo preditivo, de acordo com os critérios para a razão EPV elaborados por Counsell *et al.*⁴³

A definição de AVC utilizada foi a definição padrão da OMS: “sintomas e/ou sinais de perda de função cerebral focal e, por vezes, global, instalando-se rapidamente, com duração superior a 24 horas ou levando à morte, e sem outra causa aparente que a de origem vascular”.¹⁴¹ Em todos os doentes o tipo patológico foi confirmado através de TC crâneo-encefálica realizada ainda no Serviço de Urgência, o que permitiu excluir, logo desde o início, os doentes com qualquer tipo de AVC hemorrágico (hemorragia intracerebral primária ou hemorragia subaracnoideia). Permaneceram no estudo os casos em que a TC mostrava uma área de baixa atenuação, nenhuma anormalidade relevante ou uma área irregular de alta atenuação dentro de uma área maior de baixa atenuação (transformação hemorrágica de enfarte cerebral). Foram também excluídos os doentes com acidente isquémico transitório (AIT), definido como uma disfunção cerebral focal, presumivelmente de origem isquémica, com duração inferior a 24 horas.

2.2 Recolha dos dados

De acordo com as normas para uma coorte de inepção,⁴³ todos os doentes foram avaliados na fase aguda, o mais cedo possível após a sua transferência do Serviço de Urgência para a enfermaria. Foi também registado, como recomendado pela “Task Force

on Stroke Outcome Research of Impairments, Disabilities and Handicap”,⁵⁷ o tempo entre o início dos sintomas e a data da primeira avaliação. A avaliação na fase aguda foi realizada através de uma entrevista padronizada, feita, sempre que possível, directamente ao doente, mas que englobou também em todos os casos pelo menos um familiar próximo ou um cuidador, e de um exame objectivo protocolado, efectuado sempre pelo mesmo investigador. Foi obtido consentimento informado para entrar no estudo de todos os doentes que preencheram os critérios de inclusão (ou dos seus familiares, no caso de doentes não conscientes).

Os doentes que sobreviveram à fase aguda foram seguidos prospectivamente por um período de seis meses (com avaliações aos 1, 3 e 6 meses). Este período de tempo de seis meses para o seguimento foi escolhido por ser considerado o tempo apropriado para permitir a recuperação neurológica e funcional após o AVC.⁵¹

Nas consultas de seguimento, a avaliação era, por princípio, feita presencialmente, através da comparência do doente a uma consulta hospitalar, que era, por sistema, marcada à data da alta. Em alguns casos, por dificuldades no transporte do doente até ao Hospital, foram feitas visitas domiciliárias ao local de residência do doente (casa ou instituição). Nos poucos casos em que os doentes foram viver para localidades distantes ou para o estrangeiro, a avaliação não foi feita presencialmente, mas apenas por telefone, permitindo obter a informação relevante para o estudo sobre o estado vital e sobre o estado funcional dos doentes. O mesmo investigador avaliou todos os doentes.

2.3 Protocolo do estudo

Foi elaborado um protocolo estandardizado para a avaliação dos doentes na fase aguda e outro para as consultas de seguimento. O protocolo destinado à fase aguda incluía informação sobre: (1) dados sociodemográficos: idade, sexo, raça/etnia, estado civil (casado/companheiro, solteiro, viúvo, divorciado/separado), condições de vida (em casa, sozinho ou com familiares; em instituição), nível de educação (número de anos de escolaridade) e situação profissional (trabalhador activo, reformado activo ou não activo, doméstica); (2) factores de risco vascular e outras comorbilidades, incluindo medicação prévia ao AVC; (3) avaliação cognitiva pré-AVC; (4) avaliação de incapacidade pré-

AVC; (5) dados de avaliação médica geral na fase aguda (sinais vitais; sintomas e sinais de insuficiência cardíaca); (6) índice de comorbilidade médica geral; (7) dados de avaliação neurológica do doente, quer de uma forma especificada, quer sintetizados numa escala de gravidade dos défices neurológicos e numa classificação clínica; (8) resultados laboratoriais: primeiros valores, após o início do AVC, de hemograma, velocidade de sedimentação, proteína C reactiva, testes de coagulação, glicémia, ureia, creatinina, colesterol total, triglicerídeos, LDL e HDL colesterol, fibrinogénio e VDRL; (9) resultados dos principais exames complementares de diagnóstico: TC crâneo-encefálica sem contraste, electrocardiograma, ecocardiograma trans-torácico, doppler das artérias cervicais extracranianas; e, em doentes seleccionados, ressonância magnética (RM) crâneo-encefálica, angiografia cerebral, Holter, ecocardiograma transesofágico, doppler transcraniano; (10) classificação etiológica dos AVCs; (11) principais complicações neurológicas e médicas, ocorridas durante o internamento; (12) principais intervenções terapêuticas; (13) estado vital (morte à data da alta ou até aos 28 dias; data e causa de morte); (14) gravidade dos défices neurológicos e estado funcional à data da alta; (15) destino após a alta (domicílio anterior, casa de familiares ou instituição).

O protocolo elaborado para as avaliações de seguimento incluía informação sobre: (1) estado vital (morte; data de morte; causa de morte); (2) local de residência; (3) terapêutica efectuada; (4) ocorrência de eventos cerebrovasculares recorrentes ou cardiovasculares; (5) presença de sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca; (6) avaliação da gravidade dos défices neurológicos residuais; (7) avaliação funcional (grau de incapacidade residual); (8) nova avaliação cognitiva (realizada apenas na consulta dos 6 meses).

2.4 Definição e atributos das variáveis

2.4.1 Factores de risco vascular e comorbilidades

Os factores de risco cardiovascular e outras comorbilidades prévias ao internamento investigados em cada doente foram: (1) hipertensão arterial (definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 ou diastólica ≥ 90 em duas ou mais leituras, em duas ou mais

consultas, antes da ocorrência do AVC, em doentes sem medicação anti-hipertensiva e sem doença aguda;¹⁴² ou todos os doentes com medicação antihipertensiva, cumprindo-a ou não); (2) diabetes mellitus (definida como glicose do plasma em jejum ≥ 126 mg/dl¹⁴³ ou medicação corrente com insulina ou antidiabéticos orais); (3) hipercolesterolemia (definida como colesterol total ≥ 200 mg/dl ou colesterol LDL ≥ 160 mg/dl ou colesterol HDL < 40 mg/dl,¹⁴⁴ ou terapêutica para baixar o colesterol sérico); (4) hipertrigliceridemia (definida como triglicerídeos ≥ 200 mg/dl ou terapêutica para baixar os triglicerídeos do soro);¹⁴⁴ (5) consumo de tabaco (foram consideradas as seguintes categorias: fumador activo, diário, de qualquer quantidade; não fumador; cessação há > 5 anos; cessação há < 5 anos; estas categorias posteriormente foram dicotomizadas); (6) consumo diário de álcool (foram consideradas as seguintes categorias, entrando em conta com as recomendações do “National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism”:¹⁴⁵ nunca consumiu ou consome ocasionalmente < 7 medidas por semana; consome diariamente ≤ 3 medidas – homens, ou ≤ 2 medidas – mulheres; consome diariamente $> 3 < 5$ medidas; consome diariamente ≥ 5 medidas, sendo uma medida = 150 ml de vinho ou 250 ml de cerveja ou 25 ml de bebidas destiladas ou 12 g de álcool; posteriormente estas categorias foram dicotomizadas); (7) fibrilhação auricular (avaliada de duas formas: a) diagnóstico prévio comprovado por ECG e/ou registo clínico, ou fibrilhação auricular presente no momento do internamento; e b) fibrilhação auricular antes, à entrada ou durante o internamento); (8) cardiopatia isquémica (presença de angina de peito, definida clinicamente – episódios de dor de localização típica desencadeados por stress ou exercício, reprodutíveis, e prontamente aliviados por repouso ou nitroglicerina; ou diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio comprovado por registo médico ou electrocardiográfico; ou doença coronária demonstrada por prova de esforço, cintigrafia miocárdica, coronariografia ou outros exames ou intervenções apropriados); (9) cardiopatia valvular (diagnóstico já conhecido anteriormente ou feito durante o internamento, comprovado ecocardiograficamente); (10) insuficiência cardíaca (história de dispneia de esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna ou edema pulmonar agudo, acompanhados ou não por estase pulmonar clínica e/ou radiológica e edemas dos membros inferiores, que responderam a terapêutica apropriada); (11) doença arterial periférica (história de claudicação intermitente - dor na região gemelar induzida pelo exercício e aliviada ao fim de alguns minutos pelo repouso, sem outra explicação aparente que a de origem vascular; ou demonstração, por doppler ou angiografia, da

existência de aterosclerose arterial periférica; ou antecedentes de cirurgia arterial periférica); (12) AITs prévios (história e/ou registo médico de sintomas e/ou sinais de perda de função cerebral focal, instalando-se rapidamente, mas com duração inferior a 24 horas, com nenhuma causa aparente para além da vascular); (13) défice visual (diminuição da acuidade visual implicando limitações à actividade e participação do doente); (14) défice auditivo (diminuição da acuidade auditiva implicando limitações à actividade e participação do doente); (15) doença osteoarticular (presença de queixas osteoarticulares implicando limitações à actividade e participação do doente); (17) medicação prévia ao AVC, incluindo em todos os casos informação sobre antiagregantes plaquetários, anticoagulação terapêutica, estatinas e terapêutica anti-hipertensiva.

2.4.2 Défice cognitivo pré-AVC

A avaliação de défice cognitivo e demência pré-AVC foi obtida através da escala “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly” (IQCODE).^{146,147} Este questionário, preenchido por um familiar ou pessoa próxima do doente, é constituído por 26 perguntas que procuram avaliar a evolução sofrida pelo doente, ao longo dos 10 anos anteriores ao AVC, em aspectos do comportamento diário que requerem memória e outras capacidades cognitivas. As perguntas estão descritas na Tabela 2.1. A cada pergunta corresponde uma escala de 1 a 5 (1 – “muito melhor”; 2 – “um pouco melhor”; 3 – “não mudou muito”; 4 – “um pouco pior”; e 5 – “muito pior”). O score global varia de 1 a 5 (soma dos scores de todas as perguntas, dividido pelo número total de perguntas). Este score não reflecte a gravidade do défice cognitivo mas antes a gravidade do declínio cognitivo ocorrido ao longo dos últimos 10 anos, e não é influenciado pela inteligência prévia do doente, nível de educação ou classe socioeconómica, porque o seu objectivo é detectar uma descida de um nível intelectual mais alto, seja ele qual for, para um nível intelectual mais baixo.¹⁴⁷ Esta escala tem-se mostrado um instrumento valioso no rastreio de demência, tendo sido validada não só em doentes com demência de Alzheimer, mas também em populações de doentes idosos.^{148,149,150} Apresenta também uma boa correlação com o Mini-Mental State Examination¹⁵¹ e tem uma boa reprodutibilidade inter e intra observadores.^{147,152} O facto do IQCODE não exigir a participação do doente torna-o valioso na fase aguda do AVC, altura em que muitas

vezes o doente está prejudicado nas suas funções cognitivas pela própria doença. Foram classificados como tendo défice cognitivo prévio ao AVC, os doentes com um score ≥ 4 , porque se verificou num estudo prévio que com este limiar a sensibilidade era de 92,7% e a especificidade 88,1%.¹⁴⁷

Tabela 2.1 - Perguntas que compõem a escala “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly” (IQCODE):

Comparada com há 10 anos atrás como está esta pessoa:
1. A reconhecer familiares e amigos? 2. A recordar os nomes de familiares e amigos? 3. A lembrar-se de coisas sobre familiares e amigos (ocupações, aniversários, moradas?) 4. A lembrar-se de coisas que aconteceram recentemente? 5. A lembrar-se conversas uns dias mais tarde? 6. A esquecer-se do que queria dizer no meio de uma conversa? 7. A lembrar-se da sua morada e número de telefone? 8. A lembrar-se de qual o mês e o dia em que estamos? 9. A lembrar-se onde guarda habitualmente as coisas? 10. A lembrar-se onde encontrar as coisas que foram colocadas num lugar diferente do habitual? 11. A adaptar-se a qualquer mudança na sua rotina do dia a dia? 12. A saber trabalhar com as máquinas existentes em casa? 13. A aprender a usar um novo objecto ou máquina? 14. A aprender coisas novas de um modo geral? 15. A lembrar-se de coisas que aconteceram na sua juventude? 16. A lembrar-se de coisas que aprendeu na sua juventude? 17. A compreender o significado de palavras pouco frequentes? 18. A compreender artigos de revistas ou jornais? 19. A seguir uma história num livro ou na televisão? 20. A redigir uma carta para amigos ou para resolver questões burocráticas? 21. A lembrar-se de acontecimentos históricos importantes do passado? 22. A tomar decisões no dia-a-dia? 23. A lidar com dinheiro nas compras? 24. A tratar de assuntos financeiros (a pensão, os assuntos bancários)? 25. A resolver problemas aritméticos do dia-a-dia (que quantidade de alimentos comprar; saber a frequência das visitas da família ou amigos)? 26. A usar a inteligência para saber o que se está a passar e lidar com as situações?

2.4.3 Estado funcional antes e após o AVC

A avaliação da incapacidade pré-AVC, assim como da incapacidade à data da alta e nas consultas de seguimento até aos 6 meses após o AVC, foi feita através do Índice de Barthel (IB)⁶⁹ e da escala de Rankin modificada (mRS).⁶⁸

Tabela 2.2 - Índice das actividades de vida diária de Barthel

Alimentação	10 = independente 5 = necessita de ajuda, por exemplo, para utilizar o talher 0 = necessita de ser alimentado
Banho	5 = totalmente independente 0 = necessita de ajuda
Higiene diária	5 = totalmente independente 0 = necessita de ajuda
Vestir	10 = totalmente independente (incluindo botões, fechos, atacadores) 5 = necessita de ajuda, mas fazia metade sem ajuda 0 = totalmente dependente
Controlo intestinal	10 = continente (sem acidentes) 5 = acidente ocasional (uma vez por semana) 0 = incontinente (ou precisa que lhe façam um enema)
Controlo vesical	10 = continente (por mais de sete dias) 5 = acidente ocasional (uma vez por semana) 0 = incontinente ou cateterizado
Toilette	10 = independente 5 = necessita de ajuda mas consegue fazer alguma coisa sozinho 0 = incapaz de utilizar
Transferência	15 = totalmente independente 10 = necessita de ajuda mínima 5 = sentado sem ajuda; necessita de grande ajuda para transferências 0 = incapaz
Mobilidade	15 = independente para 50 metros 10 = 50 metros com ajuda 5 = independente em cadeira de rodas, 50 metros 0 = imóvel
Escadas	10 = independente 5 = necessita de ajuda ou supervisão 0 = incapaz

O Índice de Barthel, introduzido em 1965, é uma escala que mede 10 aspectos básicos de actividade, relacionados com autocuidado e mobilidade, e incluindo duas funções fisiológicas específicas (continência intestinal e vesical). O score indicativo da normalidade é 100, e o score mínimo é 0 (dependência total), sendo os scores intermédios calculados por incrementos de 5 pontos. É uma medida rápida, fácil de calcular, bem validada e com alta reprodutibilidade intra e inter-observador, mesmo quando avaliada

por telefone,⁶³ o que é importante quando se trata de doentes dificilmente mobilizáveis. Pelo facto de alguns aspectos da independência funcional não estarem incluídos (por exemplo: cognição, linguagem, função visual, dor), o score máximo pode ser atingido por doentes bastante incapacitados, levando a que a escala não discrimine bem incapacidade entre os doentes com níveis mais altos de funcionamento (“efeito de tecto”).¹⁵³ O índice de Barthel está descrito na Tabela 2.2.

A escala de Rankin modificada (mRS) (versão original elaborada em 1957;⁶⁸ versão modificada publicada em 1988^{63,154}) tenta medir o estado funcional, incorporando os componentes de funções do corpo e limitações à actividade e à participação, presentes na “The International Classification of Functioning, Disability and Health” da Organização Mundial de Saúde,⁶⁵ e não apenas as actividades básicas de vida diária, como o índice de Barthel. É uma das escalas mais utilizadas para avaliação de resultado em AVC. A escala é dividida categoricamente em 7 graus diferentes, representando 0 - ausência de sintomas, 1 - sintomas não incapacitantes (capaz de realizar todas as tarefas habituais), 2 - incapacidade ligeira (incapaz de realizar algumas tarefas que realizava anteriormente, mas independente nas actividades de vida diária), 3 - incapacidade moderada (sintomas que restringem significativamente o estilo de vida e/ou impedem uma independência completa nas actividades de vida diária), 4 - incapacidade moderadamente grave (sintomas que tornam o doente claramente dependente, embora não necessitando de ajuda em todas as actividades de vida diária), 5 - incapacidade grave (totalmente dependente, requerendo cuidados de terceiros) e 6 - morte.⁶³ A variação de 1 ponto nesta escala é considerada clinicamente significativa, devido à grande amplitude de cada categoria. A escala de Rankin modificada é uma medida de síntese, de base ampla, de défice e limitações à actividade e participação, faltando-lhe especificidade.^{63,155,156} É esta característica de falta de especificidade que torna possível que, embora tenha sido desenvolvida para avaliação de resultado em AVC, possa também ser aplicado a todos os doentes, em qualquer contexto, nomeadamente, no presente estudo, na avaliação da incapacidade antes do AVC. A escala de Rankin modificada, devido a ter um menor “efeito de tecto” que o Índice de Barthel, é um instrumento mais adequado para diferenciar doentes com incapacidade ligeira a moderada.⁷¹ A sua validade e reprodutibilidade estão bem documentadas, no entanto, a sua simplicidade como escala de 6 pontos pode afectar a sua reprodutibilidade, sendo necessário aderência estrita a regras para o evitar.^{63,158} Na avaliação de incapacidade pré-AVC, sempre que necessário,

por falta de colaboração do doente, foram obtidas informações de familiares ou do cuidador.

No presente estudo a escala de Rankin modificada foi a escala escolhida para avaliação do resultado final, medido aos seis meses após o AVC. A razão para a escolha desta escala como medida de resultado deve-se à sua característica de medida-síntese dos vários componentes de incapacidade (défice de funções ou estruturas do corpo e limitações à actividade e à participação), não se limitando às actividades básicas de vida diária ou a outros domínios parcelares de incapacidade, sendo por isso uma medida de grande relevância clínica para o doente. Outros aspectos importantes são o menor efeito de tecto em comparação com as escalas que medem apenas as actividades básicas de vida diária, como o índice de Barthel, e o facto de existir um consenso sobre o limiar que discrimina o estado independente do estado dependente, respectivamente ≤ 2 e > 2 ,³⁸ facilitando uma dicotomização consistente do resultado. Foi esta última razão que levou alguns autores a considerarem a escala de Rankin modificada adequada para cumprir a função de referência na dicotomização de resultados em AVC.⁷⁴ No presente estudo foi este o limiar utilizado para discriminar entre resultado favorável e desfavorável.

2.4.4 Comorbilidade médica geral

Como índice de comorbilidade médica geral foi utilizada uma versão modificada do índice de comorbilidade de Charlson que recentemente foi validada como indicador de prognóstico em doentes com AVC isquémico agudo.^{159,160} Este índice é um sistema de classificação de comorbilidades que inclui factores de ponderação com base na gravidade da doença.¹⁵⁹ Foi desenvolvido originalmente (em 1987) como um indicador de mortalidade a um ano em doentes com múltiplas patologias, admitidos num Serviço de Medicina geral, e depois validado numa coorte independente de mulheres com cancro da mama.¹⁵⁹ Posteriormente (em 2004) foi validado em doentes com AVC isquémico agudo, como medida de comorbilidade e indicador de prognóstico para dois resultados (estado funcional no momento da alta hospitalar e taxa de letalidade a 1 ano após o AVC), usando os códigos ICD-9-CM no momento da alta hospitalar.¹⁶⁰ Para este fim, a escala sofreu algumas alterações, tendo os itens “doença cerebrovascular” e “hemiplegia” sido removidos, devido a estarem reflectidos na doença em avaliação. Para além disso, como o

estudo de validação foi retrospectivo e a avaliação da comorbilidade foi feita com base nos códigos ICD-9-CM da alta hospitalar, que têm pouca informação clínica, as categorias separadas para doença hepática ligeira versus moderada ou grave, assim como para doença renal ligeira versus moderada ou grave, foram unificadas numa categoria cada. No caso da doença hepática essa categoria passou a ser “doença hepática ligeira” e no caso da doença renal, a categoria escolhida foi “doença renal moderada ou grave”.¹⁶⁰ São incluídas nesta versão modificada as seguintes categorias de comorbilidades: enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, demência, doença pulmonar crónica, doença do tecido conectivo, úlcera péptica, doença hepática ligeira, diabetes, diabetes com lesão de órgão alvo, doença renal moderada a grave, tumor sólido não metastático, leucemia, linfoma ou mieloma múltiplo, tumor metastático e síndrome de imunodeficiência adquirida. Os factores de ponderação variam de 1 a 6, este último valor sendo usado para tumor metastático e síndrome de imunodeficiência adquirida (Tabela 2.3).¹⁶⁰

Tabela 2.3 - Índice de comorbilidade de Charlson (versão modificada):

Patologia	Ponderação
Enfarte do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doença vascular periférica	1
Demência	1
Doença pulmonar crónica	1
Doença do tecido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Doença hepática ligeira	1
Diabetes	1
Diabetes com lesão de órgão-alvo	2
Doença renal moderada ou grave	2
Tumor sólido não metastático	2
Leucemia	2
Linfoma, mieloma múltiplo	2
Tumor metastático	6
Síndrome de imunodeficiência adquirido	6

No presente estudo, o cálculo deste score em cada um dos doentes foi feito com base em toda a informação recolhida sobre antecedentes e na avaliação clínica durante o internamento, na fase aguda do AVC. Os doentes foram, em seguida, dicotomizados em 2 grupos (≤ 1 ; > 1), de acordo com a orientação seguida no estudo de validação em AVC isquémico deste índice de comorbilidade.¹⁶⁰

2.4.5 Défice neurológico

A avaliação neurológica, realizada em todos os casos na presença do doente e nos primeiros dias após a sua transferência para a enfermaria, incluiu: (1) nível de consciência, medido através da “Glasgow Coma Scale”,¹⁶¹ com scores entre 3 e 15, e posteriormente dicotomizado em 15 e < 15 ; (2) presença e tipo de afasia; (3) presença e tipo de extinção; (4) presença e localização de parésia; (5) presença e localização de alteração de sensibilidade; (6) presença e localização de ataxia; (7) alteração dos campos visuais; (8) alteração da motilidade ocular; (9) perturbação da deglutição ou necessidade de entubação nasogástrica; (10) incontinência urinária ou necessidade de algaliação.

A avaliação prospectiva da gravidade neurológica do AVC na fase aguda (após a entrada na enfermaria), e dos défices neurológicos à data da alta e nas consultas de seguimento, foi obtida através da escala de défice neurológico “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIHSS).^{67,70} Esta escala foi desenhada em 1989 para avaliar diferenças no efeito de intervenções em ensaios clínicos,⁶⁷ mas devido à sua excelente fiabilidade e elevada validade, evidenciada por vários estudos,¹⁶²⁻¹⁶⁴ rapidamente ultrapassou estas fronteiras e está a ser usada cada vez mais na assistência a doentes com AVC agudo como um instrumento de avaliação inicial e de programação de necessidades de cuidado após a fase aguda.¹⁶⁵ Recentemente foi recomendada a sua utilização na avaliação de AVC agudo pelo *Stroke Council* da *American Heart Association*.¹⁶⁶

O NIHSS é uma escala de 15 itens que fornece uma medida quantitativa dos principais componentes de um exame neurológico padrão. Esta escala avalia nível de consciência (3 itens), movimentos oculares, campos visuais, paralisia facial, força dos quatro membros, coordenação motora, função sensitiva, linguagem, disartria e extinção/hemi-inatenção. O score varia de 0 a 42, com valores mais altos reflectindo maior défice neurológico (Tabela 2.4). A aplicação da escala é muito facilitada pela existência de instruções

detalhadas para cada item, e pela disponibilidade desde 1988 de um programa de treino em vídeo, e desde 2005, em DVD, com possibilidade de treino formal e certificação.^{167,168}

A existência destes apoios, ao fornecer um padrão uniforme para uso da escala, melhora a fiabilidade intra e inter-observador e torna mais rápida a aplicação da escala. No estudo original, o tempo médio de preenchimento da escala foi de $6,6 \pm 1,3$ minutos.⁶⁷

As razões para a importância que esta escala adquiriu, quer no contexto clínico quer em estudos observacionais ou em ensaios clínicos, relacionam-se, em larga medida, com a sua elevada validade. Para examinar a validade duma escala, devem ser considerados três tipos de validade: validade de conteúdo, validade de critério e validade de constructo.¹⁶⁹

A validade de conteúdo indica em que medida uma escala inclui os domínios que se pensa serem relevantes para uma patologia.¹⁶⁹ Os dois elementos maior para assegurar a validade de conteúdo são uma colheita representativa de itens e métodos equilibrados de construção da escala.¹⁶² Foram incluídos deliberadamente na escala itens relativos a sinais neurológicos dos territórios de cada uma das artérias major do cérebro, com o objectivo de a tornar compreensiva.⁶⁷ Estes itens são classificados por grau de gravidade, utilizando scores ponderados.¹⁷⁰ Os itens contidos na escala NIHSS foram seleccionados com base em opinião de peritos e revisão da literatura, assim satisfazendo as necessidades da validade de conteúdo.¹⁶⁴

Também a validade de critério está bem estabelecida para esta escala.^{63,67} Este tipo de validade consiste em determinar se uma escala neurológica pode ser usada para avaliar o estado clínico presente (validade concorrente) e prever o estado de saúde futuro (validade preditiva).¹⁶² Na avaliação inicial, o score total do NIHSS correlacionou-se com o volume do enfarte aos 7 dias, demonstrando validade de critério concorrente; e correlacionou-se com o resultado clínico aos 3 meses, demonstrando validade de critério preditiva.⁶⁷ Múltiplos estudos posteriores têm confirmado a validade concorrente e preditiva do NIHSS.^{63,82,165,170,171} Apesar de não ter sido desenhada com o objectivo de prever resultado em AVC, a sua validade preditiva tem levado ao seu uso como indicador de prognóstico.^{167,170}

Tabela 2.4 - Itens da escala “National Institutes of Health Stroke Scale”

1a. Nível de consciência (NDC)	Score
Vigil, responde vivamente	0
Não vigil, mas despertável por estimulação menor a obedecer ou responder	1
Não vigil, requer estimulação repetida para acordar ou está obnubilado e requer estimulação dolorosa forte para fazer movimentos não estereotipados	2
Responde só com efeitos motores reflexos ou autonómicos, ou não responde em absoluto, totalmente flácido, arreflexico	3
1b. Perguntas sobre NDC	
Responde correctamente a ambas as perguntas	0
Responde a uma das perguntas correctamente	1
Não responde a nenhuma das perguntas correctamente	2
1c. Ordens sobre NDC	
Executa ambas as ordens correctamente	0
Executa uma ordem correctamente	1
Não executa nenhuma ordem correctamente	2
2. Olhar	
Normal	0
Paralisia parcial do olhar	1
Paralisia total do olhar	2
3. Campos visuais	
Nenhuma perda visual	0
Hemianopsia parcial	1
Hemianopsia completa	2
Hemianopsia bilateral (cegueira, incluindo cegueira cortical)	3
4. Paralisia facial	
Movimento simétrico normal	0
Paralisia minor (apagamento do sulco nasogeniano, assimetria ao sorrir)	1
Paralisia parcial (paralisia total ou quase total da hemiface inferior)	2
Paralisia completa de um ou ambos os lados (ausência de movimento facial na face superior e inferior)	3
5a. Membro superior esquerdo	
Ausência de queda durante 10 segundos	0
Queda antes de 10 segundos, não atinge o leito	1
Algum esforço contra a gravidade, mas cai no leito	2
Nenhum esforço contra a gravidade	3
Nenhum movimento	4
Amputação, fusão articular (explicação:)	9
5b. Membro superior direito	
Ausência de queda durante 10 segundos	0
Queda antes de 10 segundos, não atinge o leito	1
Algum esforço contra a gravidade, mas cai no leito	2
Nenhum esforço contra a gravidade	3
Nenhum movimento	4
Amputação, fusão articular (explicação:)	9
6a. Membro inferior esquerdo	
Ausência de queda durante 5 segundos	0
Queda antes de 5 segundos, não atinge o leito	1
Algum esforço contra a gravidade, mas cai no leito	2
Nenhum esforço contra a gravidade	3
Nenhum movimento	4
Amputação, fusão articular (explicação:)	9
6b. Membro inferior direito	

Ausência de queda durante 5 segundos	0
Queda antes de 5 segundos, não atinge o leito	1
Algum esforço contra a gravidade, mas cai no leito	2
Nenhum esforço contra a gravidade	3
Nenhum movimento	4
Amputação, fusão articular (explicação: _____)	9
7. Ataxia dos membros	
Ausente	0
Presente num membro	1
Presente em dois membros	2
8. Sensibilidade	
Normal, sem perda sensitiva	0
Perda sensitiva ligeira ou moderada	1
Perda sensitiva grave a total	2
9. Linguagem	
Sem afasia	0
Afasia ligeira a moderada	1
Afasia grave	2
Afasia global (ausência de discurso verbal ou compreensão auditiva)	3
10. Disartria	
Normal	0
Ligeira a moderada (o doente pode ser compreendido com alguma dificuldade)	1
Grave (articulação ininteligível ou anartria)	2
Entubação ou outra barreira física (explicação: _____)	9
11. Extinção ou inatenção	
Nenhuma anormalidade	0
Inatenção ou extinção visual, táctil, auditiva, espacial ou pessoal, a estimulação simultânea bilateral numa das modalidades sensitivas	1
Hemi-inatenção profunda ou hemi-inatenção a mais do que uma modalidade sensitiva; não reconhece a própria mão ou orienta-se só para um lado do espaço	2
Total	

Relativamente à validade de constructo, que diz respeito à estrutura interna ou dimensões subjacentes a uma escala, há dúvidas de que o défice neurológico em AVC possa ser representado numa escala neurológica como uma dimensão simples.¹⁶² Uma escala válida deve medir uma ou um pequeno número de dimensões subjacentes.¹⁶⁴ Um estudo de análise factorial sugeriu que o NIHSS tem dois constructos ou dimensões subjacentes principais representando as funções cortical e motora dos hemisférios direito e esquerdo.^{164,172} Na base destes estudos e de outros estudos sobre a fiabilidade dos itens, tem sido sugerido que a escala pode ser encurtada, sendo eliminados os itens não fiáveis, redundantes ou não contribuindo para a estrutura interna de um modo significativo (nível de consciência, ataxia, parésia facial e disartria), mantendo-se um instrumento válido de medida da gravidade do AVC.^{164,172} Contudo, a maior parte dos estudos sobre esta escala têm sido feitos dentro de ensaios clínicos, com populações altamente seleccionadas de

doentes, com exclusão de alguns tipos de enfarte cerebral mais ligeiros.^{67,70} Presentemente a versão completa da escala continua a ser a mais usada.

Em comparação com outras escalas, o NIHSS parece ter um sistema de graduação dos items mais equilibrado, não privilegiando de uma forma arbitrária a função motora dos membros, ao contrário de outras escalas em que há uma ponderação muito pesada a favor dos défices motores.¹⁷⁰ Para além disso, inclui uma larga variedade de items, o que lhe permite reflectir com bastante rigor o grau global de défice neurológico.¹⁷⁰ Na Tabela 2.5 descrevem-se os atributos da escala ideal para avaliação de AVC,¹⁶⁷ sendo possível verificar que, em grande parte, esses atributos correspondem aos atributos que caracterizam o NIHSS.

Tabela 2.5 – Atributos da escala ideal de avaliação de acidente vascular cerebral

Atributos da escala ideal de avaliação de AVC
1. Simples e não ambígua 2. Administração rápida e fácil 3. Sensibilidade demonstrada a mudanças clinicamente importantes 4. Validade documentada de critério, de constructo e de conteúdo 5. Fiável, demonstrando consistência interna e reprodutibilidade inter e intraobservador 6. Avalia défices, limitações à actividade e participação ou qualidade de vida, não misturando estas diferentes áreas de avaliação 7. Ausência de viés devido a género, idade, cultura, língua, geografia, educação, ocupação ou classe social 8. Sistema de graduação dos items que evita inflação de alterações mínimas com significado clínico duvidoso

Adaptado de Lyden et al¹⁶⁷

O score de NIHSS foi registado prospectivamente para todos os doentes, na fase aguda, após observação directa efectuada nos primeiros dias do internamento na enfermaria, e em todos os sobreviventes, à data da alta. Ao longo das consultas de seguimento, o score de NIHSS foi registado apenas nos doentes que foram observados presencialmente.

2.4.6 Classificação clínica dos enfartes cerebrais

Para completar a avaliação neurológica foi utilizada a classificação clínica dos enfartes cerebrais, elaborada em 1991 para o “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP),¹³³ em que são definidos os síndromes clínicos que correspondem a cada um dos principais territórios de irrigação arterial cerebral: enfartes lacunares (LACI), enfartes totais da circulação anterior (TACI), enfartes parciais da circulação anterior (PACI) e enfartes da circulação posterior (POCI) (Tabela 2.6).

Tabela 2.6 - Critérios para a classificação clínica do “Oxfordshire Community Stroke Project” (OCSP)

Enfarte lacunar (LACI)
Déficite hemi-sensitivo ou motor (envolvendo pelo menos 2 de 3, entre face, braço e perna) com ou sem sinais cerebelosos ipsilaterais, isto é, qualquer dos síndromes seguintes: a) AVC motor puro b) AVC sensitivo puro c) Hemiparesia atáxica d) AVC sensorimotor. De notar que qualquer do “seguinte” exclui enfarte lacunar: a) Afasia de novo b) Perturbação visuoespacial de novo c) Déficite sensitivo predominantemente proprioceptivo d) Manifestações que claramente localizam a lesão na distribuição vertebrobasilar (paralisias oculares ou défices cruzados) e) Alteração do nível de consciência
Enfarte total da circulação anterior (TACI)
Combinação de todas as seguintes manifestações: a) Disfunção cerebral superior de novo (afasia, discalculia ou problema visuoespacial) b) Defeito de campo visual homónimo c) Déficite motor e/ou sensitivo ipsilateral envolvendo pelo menos 2 de 3, entre face, braço e perna. De notar que se o nível de consciência está diminuído e não é possível testar formalmente as funções cerebrais superiores e/ou os campos visuais, é assumida a presença de um déficite.
Enfarte parcial da circulação anterior (PACI)
Doentes com uma das seguintes manifestações: a) Dois dos três componentes do síndrome TACI b) Disfunção cerebral superior de novo isolada c) Déficite motor/sensitivo mais restrito do que aqueles que são classificados como LACI
Enfarte da circulação posterior (POCI)
Qualquer do seguinte: a) Paralisia de nervo craneano ipsilateral e déficite motor e/ou sensitivo contralateral b) Déficite motor e/ou sensitivo bilateral c) Perturbação do movimento conjugado dos olhos d) Disfunção cerebelosa sem déficite de vias longas ipsilateral (que seria classificado como hemiparesia atáxica) e) Defeito de campo visual homónimo isolado

Adaptado de Bamford *et al*¹³³

Esta classificação apresenta um conjunto de características, em particular, rapidez e facilidade na aplicação, razoável fiabilidade inter-observador,¹³³ capacidade de sugerir a provável patologia vascular subjacente, valor na predição do volume do enfarte no TC/RM,¹⁷³ e valor de prognóstico quanto ao risco de complicações na fase aguda, morte precoce, incapacidade a longo prazo e recorrência de AVC que a tornaram largamente aceite e útil em múltiplos contextos.^{38,133,174} Cada doente foi atribuído a um dos 4 grupos, tendo-se procurado usar o padrão clínico no momento do défice máximo, como é recomendado, e não necessariamente o padrão no momento em que foi feito o nosso exame, embora na maior parte dos casos coincidam.¹³³

2.4.7 Classificação imagiológica dos enfartes cerebrais

Foi realizada a todos os doentes, ainda no Serviço de Urgência, uma TC craneo-encefálica sem contraste, e em muitos casos foi realizada uma segunda TC durante o internamento (a decisão de realizar uma segunda TC foi do médico assistente do doente, conforme indicação clínica). Em alguns doentes seleccionados (se clinicamente indicado) foi realizada ressonância magnética (RM) craneo-encefálica. Para sintetizar estes resultados foi utilizada uma classificação imagiológica cerebral para a qual a classificação clínica do OCSP tem um bom valor preditivo (Tabela 2.7). Foi demonstrado que usando esta classificação imagiológica, a classificação clínica do OCSP consegue prever a localização do AVC em $\frac{3}{4}$ dos doentes.^{173,175}

Tabela 2.7 - Classificação imagiológica dos enfartes cerebrais:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfarte cortical de tamanho grande do território da artéria cerebral média (ACM): <ul style="list-style-type: none"> – todo o cortex irrigado pela ACM + substância branca adjacente e parte ou todo o território dos gânglios basais ipsilaterais <u>ou</u> – mais de metade do território da ACM + território da artéria cerebral anterior (ACA) ou artéria cerebral posterior (ACP) 2. Enfarte cortical de tamanho médio - cerca de metade do território da ACM 3. Enfarte cortical pequeno - menos de $\frac{1}{4}$ do território da ACM ou qualquer parte do território da ACA 4. Enfarte cortical da zona de fronteira entre os territórios da ACA e ACM ou ACP e ACM 5. Enfarte subcortical grande (> 1.5 cm) - estriatocapsular 6. Enfarte subcortical pequeno (< 1.5 cm) - lacunar (incluindo enfartes do centrum semiovale) 7. Enfarte cortical no território da ACP 8. Enfarte do tronco cerebral ou do cerebelo, incluindo pequenos enfartes na protuberância |
|---|

Adaptado de Wardlaw et al¹⁷³ e Mead et al¹⁷⁵

2.4.8 Outros exames complementares de diagnóstico

Fazia ainda parte da avaliação geral a realização de (1) radiografia do torax (para detecção da presença de aumento do índice cardiotorácico e de evidência de condensação pulmonar ou de estase); (2) electrocardiograma (para detecção da presença de fibrilhação auricular, outra arritmia, cicatriz de enfarte agudo do miocárdio ou alterações da repolarização ventricular típicas de isquémia e critérios de hipertrofia ventricular esquerda); (3) ecocardiograma transtorácico (para detecção de hipertrofia ventricular esquerda, doença fibrocalcificante aórtica e/ou mitral, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, discinésia/aneurisma da parede ventricular esquerda, prótese valvular, vegetação, trombo auricular ou ventricular, e outras alterações englobadas na lista das cardiopatias embolígenas de alto e médio risco da classificação etiológica de enfartes cerebrais “TOAST”⁹⁶ (Tabela 2.8)); (4) doppler das artérias do pescoço (para detecção de placas de ateroma nas artérias extracranianas com quantificação do grau de estenose). Em doentes seleccionados, se clinicamente indicado de acordo com os critérios do médico assistente do doente, foram realizados outros exames, como Holter, ecocardiograma transesofágico (para detecção da presença de foramen ovale patente/aneurisma do septo interauricular, trombos nas aurículas ou no apêndice auricular esquerdo, placas de ateroma na aorta ascendente e arco aórtico), e doppler transcraneano, angio-TC ou angio-RM dos vasos cerebrais, para avaliação da circulação intracraniana. A determinação e caracterização das alterações encontradas no ecocardiograma transtorácico ou transesofágico e no doppler das artérias extracranianas ou transcraneano foi feita segundo os critérios do médico executante. Na análise da radiografia do torax foi medido o índice cardiotorácico como a razão entre o diâmetro máximo da silhueta cardíaca e o diâmetro máximo torácico interno. Este índice foi considerado elevado se igual ou superior a 0,5. Na análise do electrocardiograma foram consideradas as seguintes alterações:

- Fibrilhação auricular;
- Outra arritmia;
- Sinais de isquémia: inversão da onda T; infradesnívelamento do segmento ST;
- Cicatriz de enfarte agudo do miocárdio: ondas Q patológicas;

- Hipertrofia ventricular esquerda: Índices de Sokolow-Lyon (soma de onda S em V1 e onda R em V5 ou V6 ≥ 35 mm e/ou onda R em aVL ≥ 11 mm).

2.4.9 Classificação etiológica dos enfartes cerebrais

A classificação etiológica do AVC isquêmico baseou-se nos critérios do estudo “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST), na sua versão original.⁹⁶ Esta classificação considera cinco categorias etiológicas de AVC isquêmico: aterosclerose de grandes artérias (embolo artéria-a-artéria ou trombose), cardioembolismo, oclusão de pequenas artérias, outra etiologia determinada e etiologia indeterminada. Esta última categoria ainda se subdivide em outras três, conforme presença de duas ou mais causas identificadas, avaliação negativa ou avaliação incompleta. Esta classificação é largamente usada e tem moderada reprodutibilidade inter-observador.¹⁷⁶ Cada uma das cinco principais categorias subdivide-se em “provável” se as manifestações clínicas, imagiológicas e os resultados de outros exames complementares de diagnóstico, são consistentes com um determinado subtipo de enfarte cerebral e outras causas foram excluídas; ou “possível” se as manifestações clínicas ou de neuroimagem são consistentes com um determinado subtipo de enfarte cerebral, mas não foi possível obter confirmação através de exames complementares de diagnóstico. Na classificação dos enfartes cardioembólicos como prováveis ou possíveis é necessário entrar em conta com o risco embólico da alteração cardíaca, que pode ser de alto ou médio risco (Tabela 2.8).

A aplicação desta classificação apresenta algumas dificuldades, particularmente em doentes idosos, devido a que, quando há duas causas possíveis para um enfarte cerebral, o subtipo atribuído passa a ser indeterminado. A prevalência de algumas cardiopatias embolígenas de alto ou médio risco aumenta com a idade, fazendo com que a probabilidade de coexistirem duas causas possíveis para um AVC seja elevada em doentes de idade avançada. Nestes doentes a proporção de AVCs de etiologia indeterminada torna-se muito grande, alcançando em alguns estudos valores de 40 a 50%.^{129,113} Para a análise dos resultados no presente estudo, a subdivisão de cada subtipo etiológico em “provável” e “possível” não foi considerada, à semelhança do que acontece com a grande maioria dos estudos.

Tabela 2.8 - Fontes de alto e médio risco de cardioembolismo da classificação “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST):

Fontes de alto risco
– Prótese valvular mecânica – Estenose mitral com fibrilhação auricular – Fibrilhação auricular (outra que não isolada) – Trombo auricular ou no apêndice auricular esquerdo – Doença do nó sinusal – Enfarte do miocárdio recente (< 4 semanas) – Trombo ventricular esquerdo – Cardiomiopatia dilatada – Segmento ventricular esquerdo acinético – Mixoma auricular – Endocardite infecciosa
Fontes de médio risco
– Prolapso da válvula mitral – Calcificação do anel mitral – Estenose mitral sem fibrilhação auricular – “Estase” auricular esquerda – Aneurisma do septo inter-auricular – Foramen oval patente – Flutter auricular – Fibrilhação auricular isolada – Prótese valvular cardíaca biológica – Endocardite trombótica não bacteriana – Insuficiência cardíaca congestiva – Segmento ventricular esquerdo hipocinético – Enfarte do miocárdio (> 4 semanas e < 6 meses)

Adaptado de Adams *et al*⁹⁶

2.4.10 Complicações durante o internamento

As complicações neurológicas e médicas, ocorridas ao longo do internamento na fase aguda, que foram objecto de registo, incluíram: (1) agravamento neurológico (agravamento do estado de consciência, agravamento dos sinais focais já existentes, aparecimento de novos sinais focais do mesmo território, aparecimento de novos sinais focais noutra território); (2) episódios de convulsões; (3) trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar (quadro clínico de alta ou moderada probabilidade associado a

resultado de doppler venoso dos membros inferiores e/ou TC torácica helicoidal ou cintigrafia de ventilação/perfusão positivos);¹⁷⁷ (4) síndrome coronária aguda (definido por, pelo menos, 2 dos seguintes 3 critérios: história clínica de dor torácica isquémica; alterações apropriadas em electrocardiogramas seriados; padrão de elevação dos enzimas de necrose miocárdica);¹⁷⁸ (5) hemorragia maior (qualquer episódio hemorrágico documentado objectivamente, e associado a uma descida de, pelo menos, 2 g no valor da hemoglobina ou necessidade de transfusão); (6) infecção urinária (presença de infecção sintomática das vias urinárias ou bacteriúria assintomática, definidas de acordo com os critérios da “Infectious Diseases Society of America”¹⁷⁹); (7) pneumonia (definida de acordo com os critérios da “Infectious Diseases Society of America”¹⁸⁰).

2.5 Análise estatística

2.5.1 Análise comparativa dos dois grupos de idade (<80 versus $\geq$ 80 anos)

Depois de se proceder ao cálculo das frequências para o conjunto de todas as variáveis na coorte global de doentes, foi feita a comparação da frequência das variáveis nos dois grupos definidos pelo limiar de idade < 80 versus $\geq$ 80 anos. Esta comparação entre os dois grupos de idade foi obtida com o teste do χ^2 no caso das variáveis categóricas e com o teste t de Student para amostras independentes, no caso das variáveis contínuas. As variáveis constituídas por categorias formando uma escala ordinal (Índice de Barthel, escala de Rankin modificada, NIHSS, IQCODE, Mini Mental State Examination¹⁸¹), em que os intervalos entre os pontos não são necessariamente iguais, não foram analisadas como variáveis contínuas,⁶² mas antes foram usados testes não paramétricos (Mann-Whitney) ou, em alternativa, as escalas foram dicotomizadas, e comparadas as frequências nos dois grupos de idade através do teste do χ^2 . Todos os níveis estatísticos mencionados (valores de P) são “2-tailed”. Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS versão 12.0.

2.5.2 Desenvolvimento dos modelos preditivos

2.5.2.1 População de doentes

A coorte de doentes que serviu de base ao desenvolvimento dos modelos é constituída pela fracção da população total de doentes que não tinha incapacidade prévia ao AVC, definida por um score de Rankin pré-AVC ≤ 2 . O objectivo principal do estudo é a identificação dos factores que determinam de forma independente a transição de um estado de independência para um estado de dependência ou morte numa coorte de doentes idosos que sofre o seu primeiro AVC isquémico na vida. Não fazia, assim, sentido incluir doentes que fossem dependentes já antes do AVC.

2.5.2.2 Definição do resultado

O resultado a avaliar deve ser clinicamente relevante para o doente e simples de medir. A variável resultado escolhida para o desenvolvimento dos modelos preditivos foi “morte ou dependência” versus “estar vivo num estado independente”, aos 6 meses. Para medir esta variável foi usada a escala de Rankin modificada que é uma medida sintética, global, de incapacidade, bem validada para AVC, e que não avalia apenas as actividades básicas de vida diária, tendo por isso capacidade discriminativa a um nível mais elevado do estado funcional, e em relação à qual há razoável consenso sobre o limiar para dicotomização de resultado (score ≤ 2 significa independência e um score > 2 significa dependência).³⁸

2.5.2.3 Escolha das variáveis preditivas

As variáveis preditivas devem ser clinicamente relevantes, fáceis de colher e fiáveis. O seu número deve ser limitado para que a razão eventos por variável não seja menor do que dez.⁴³

No presente estudo o número de variáveis basais recolhido foi muito elevado. O número óptimo de variáveis preditivas é pequeno dado que o número de doentes incluído no estudo não é muito elevado, e, conseqüentemente, também não o é o número de doentes

com o resultado de interesse (morte ou dependência aos 6 meses). Com excepção do score de NIHSS, todas as variáveis foram dicotomizadas, por uma questão de simplicidade clínica e para melhorar a fiabilidade da colheita das variáveis. Para reduzir o número de variáveis, foi feita uma primeira selecção de variáveis, testando cada uma delas contra a variável resultado, utilizando o teste do χ^2 para detecção de presença de associação significativa, considerando-se para este efeito um valor de $p < 0,10$. As variáveis para as quais não foi encontrada nenhuma associação significativa não foram incluídas no modelo. Algumas variáveis de comorbilidade médica, como défice visual e défice auditivo, avaliadas subjectivamente, são de fiabilidade questionável e foram excluídas. Não foram consideradas as variáveis resultantes da realização de exames laboratoriais e exames complementares de diagnóstico, excepto a TC ou RM craneoencefálica, nem as variáveis associadas a complicações ocorridas ao longo do internamento, dado que o objectivo é desenvolver um modelo que possa ser aplicado no início do internamento e não durante este ou na alta. A variável “incontinência urinária/algaliação” também não foi considerada porque, para além de ser influenciável por diferentes padrões de prática em diferentes contextos de cuidados de saúde, foi no presente trabalho, avaliada ao longo do internamento e não na observação inicial, pelo que pode reflectir não só a gravidade do AVC mas também complicações ocorridas durante todo o internamento, as quais tinha sido a priori decidido excluir como variáveis para o desenvolvimento dos modelos. Para reduzir ainda mais o número de variáveis, foi excluída a variável índice de Barthel pré-AVC, porque esta coorte de doentes já tinha sido resultado de uma selecção (doentes com Rankin pré-AVC ≤ 2), o que levou à exclusão da totalidade dos doentes com formas de incapacidade significativas. Após estes procedimentos, restaram ainda 26 variáveis, clínicas e de imagem, representando um número ainda muito superior ao admissível para manter uma razão EPV ≥ 10 .

Foi necessário prosseguir na redução do número de variáveis. Para este efeito as variáveis foram classificadas em cinco grupos. O primeiro grupo incluía as variáveis demográficas mais importantes; o segundo grupo, as variáveis do exame clínico geral do doente; o terceiro grupo, as variáveis relativas à avaliação neurológica inicial; o quarto grupo, as variáveis imagiológicas; e o quinto grupo, a variável de comorbilidade médica geral. Devido às várias formas de avaliação do estado neurológico inicial do doente apresentarem sobreposição e redundância de itens, com possível correlação entre as variáveis, e para reduzir o número de variáveis, o terceiro grupo foi subdividido em 4

subgrupos alternativos (subgrupo A: estado de consciência avaliado pelo score da escala de coma de Glasgow; subgrupo B: score da escala de défice neurológico NIHSS; subgrupo C: subtipos da classificação clínica do OCSP; subgrupo D: conjunto de variáveis clínicas neurológicas distintas mais significativamente relacionadas com o resultado). Ataxia foi excluída deste último subgrupo por ter baixo grau de fiabilidade.¹⁸² O objectivo, ao fazer esta subdivisão das variáveis por vários grupos, foi permitir escolher uma ou um pequeno número das variáveis mais importantes de cada grupo, de modo a que os diferentes aspectos clinicamente mais relevantes da avaliação do doente estivessem representados no desenvolvimento do modelo, mantendo, ao mesmo tempo, o número de variáveis dentro de limites adequados.

2.5.2.4 Desenvolvimento final dos modelos

Para o desenvolvimento final dos modelos, depois de analisada a multicolinearidade entre as variáveis, procedeu-se à análise de regressão logística múltipla através da técnica “backward stepwise”. Foram calculados, para todas as variáveis, os coeficientes de regressão com os respectivos erros padrão e as razões de proporção com os intervalos de confiança a 95%. Por fim, os modelos de regressão logística foram examinados relativamente à qualidade do ajustamento entre o observado e o previsto. Foi determinada para cada modelo a proporção de variância explicada, R^2 de Nagelkerke. O desempenho dos modelos foi avaliado através de medidas de discriminação. A discriminação foi determinada pela *area under the receiver operating characteristic (ROC) curve* (AUC), que mede a capacidade de um modelo discriminar entre resultados através de toda a extensão das probabilidades de predição. As AUCs variam de 0,5, para um modelo cuja capacidade de predição não é melhor do que o acaso, até 1,0, para um modelo capaz duma discriminação perfeita entre dois resultados. A AUC pré-especificada foi $\geq 0,8$, o que é considerado uma discriminação aceitável e adequada para predição individual.⁹⁰ Todos os níveis estatísticos mencionados (valores de P) são “2-tailed”. Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS versão 12.0.

3. RESULTADOS

3.1 Descrição da população global de doentes

3.1.1 Características sócio-demográficas

Durante o período de 30 meses em que se procedeu ao recrutamento prospectivo de doentes, foram internados consecutivamente 145 doentes com idade igual ou superior a 70 anos, com o seu primeiro AVC isquémico, dos quais 142 aceitaram participar no estudo, pelo que foram avaliados na fase aguda e seguidos durante 6 meses. Destes, 99 (69,7%) eram do sexo feminino e 43 (30,3%) eram do sexo masculino. A idade média de todos os doentes era de $79,5 \pm 6,0$ anos (mediana 80,0 anos; extremos de 70 a 92 anos), sendo a idade média das mulheres $80,4 \pm 5,9$ anos (mediana 81,0; extremos de 70 a 92 anos), e a idade média dos homens $77,6 \pm 6,0$ (mediana 77,0; extremos de 70 a 91 anos). Do ponto de vista étnico a população era homogénea, sendo todos os doentes de raça branca à excepção de dois que eram de raça negra. Os doentes foram observados com um atraso médio de 5,3 dias (mediano de 4,0 dias), tendo sido observados na primeira semana 79,6% dos doentes e nas primeiras duas semanas 97,9% dos doentes. As características demográficas da população estão descritas na Tabela 3.1.

No conjunto da população, havia 71,9% de doentes a viver acompanhados, 23,9% a viver sozinhos e 4,2 % a viver em instituição. A grande maioria dos doentes (92,2%) tinha um número de anos de escolaridade igual ou inferior a 4 anos, com escolaridade zero presente em 21,8% dos doentes. No momento da ocorrência do AVC, cerca de 70% dos doentes estavam na situação de reformado não activo.

3.1.2 Factores de risco vascular e comorbilidades

Os factores de risco vascular e outras comorbilidades, presentes previamente ao AVC, estão apresentados na Tabela 3.2. O factor de risco vascular mais frequente no conjunto

da população foi a hipertensão arterial, atingindo 73,2% dos doentes, seguindo-se a hipercolesterolemia (52,5%), embora, relativamente a este último factor de risco, faltasse informação em 16,9% dos doentes. São já menos frequentes a diabetes mellitus (27,5%), assim como história de cardiopatia isquémica (24,1%), acidente isquémico transitório (14,9%) ou doença arterial periférica (7,7%). O consumo de tabaco, no passado ou até ao momento do AVC, foi presente em 27,5% dos doentes, e 56,3% tinham consumo regular de álcool, embora só em 14,1% dos doentes o consumo de álcool fosse excessivo. A proporção de doentes com fibrilhação auricular, detectada antes ou logo na primeira observação após o início do AVC, no Serviço de Urgência, foi de 28,2%. Acrescentando a estes doentes aqueles que apresentaram fibrilhação auricular ao longo do internamento, mas já depois da observação inicial, e que não tinham antecedentes conhecidos desta arritmia, a proporção sobe para 39,3%. Em relação à terapêutica dos factores de risco, prévia ao AVC, 31,4% dos doentes estava medicado com anti-agregantes plaquetários, 61,0% com anti-hipertensores, 15,0% com estatinas e 12,9% com anti-arrítmicos. Apenas 8 doentes (5,7%) estavam com anticoagulação terapêutica antes do AVC.

Antes da ocorrência do AVC, 19% dos doentes tinham um score de Rankin modificado > 2 e 44,4% tinham um índice de Barthel < 100. Este número elevado de doentes com incapacidade prévia ao AVC pode dever-se, pelo menos parcialmente, à presença de insuficiência cardíaca (39,4%), doença osteo-articular (38,7%), incontinência de esfíncteres (31,0%), défice cognitivo (18,4%), défice visual (18,3%) ou défice auditivo (15,6%). O índice de comorbilidade de Charlson foi superior a 1 em 54,9% dos doentes, em concordância com a prevalência elevada das comorbilidades individuais.

3.1.3 Dados da observação clínica geral e neurológica

A frequência das alterações encontradas no exame geral e no exame neurológico, realizados na primeira observação para o estudo, estão descritas na Tabela 3.3. Esta primeira observação foi efectuada após a transferência dos doentes do Serviço de Urgência para a enfermaria, com um atraso mediano de 4 dias em relação ao início dos sintomas. A PA sistólica estava elevada em 66,2% dos doentes e em 22,5% havia sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca ou os doentes estavam a ser medicados para esta patologia. No exame neurológico, 47,9% dos doentes tinham um score de Glasgow

inferior a 15, e 80,3% tinham algum grau de parésia de membro, 31% de afasia, 28,9% de alteração da motilidade ocular, 22,1% de alteração dos campos visuais e 21,1% de extinção. A avaliação neurológica global através da escala de NIHSS mostrou que aproximadamente metade dos doentes (50,7%) tinha um score igual ou superior a 7, sendo este exactamente o valor mediano do score de NIHSS para o conjunto dos doentes.

3.1.4 Classificações clínica, imagiológica e etiológica dos enfartes cerebrais

A distribuição dos doentes pelos três tipos de classificação dos enfartes cerebrais é apresentada na Tabela 3.4. De acordo com a classificação do OCSF, o subtipo clínico mais frequente foi o enfarte LACI, com 40,1% dos doentes, seguindo-se os enfartes PACI, TACI e POCI, com, respectivamente, 38,7%, 12,7% e 8,5% dos doentes.

Na classificação imagiológica o subtipo mais frequente foi o enfarte subcortical pequeno, cuja proporção (25,4%) era idêntica à dos doentes sem lesão detectável na TC. Dos restantes subtipos, o mais frequente foi o enfarte cortical médio, com 14,8% dos doentes, seguido dos enfartes cortical pequeno e subcortical extenso, ambos com 9,9% dos doentes, e do enfarte cortical extenso, com 6,3% dos doentes. Os subtipos imagiológicos menos frequentes foram os enfartes da circulação posterior e juncional, representando no seu conjunto 8,4% dos enfartes. É de referir que, embora todos os doentes tenham feito, pelo menos, uma TC crânio-encefálica, 33,1% dos doentes tinham apenas uma TC feita na fase mais precoce do AVC.

A aplicação da classificação TOAST deu resultados difíceis de valorizar visto que mais de metade (52,8%) dos doentes caíram na categoria “etiologia indeterminada”. Das outras etiologias, a mais frequente foi a cardioembólica, com 30,3% dos doentes, seguida da categoria “oclusão de pequenos vasos” (12%) e só a 4,2% dos doentes foi atribuída a etiologia “aterosclerose de grandes vasos”. Dos 75 doentes com AVC de etiologia indeterminada, 61,3% tiveram duas ou mais causas identificadas para a ocorrência de AVC. Em grande parte, este facto deve-se à coexistência de possível cardioembolismo associado a outra etiologia, provável ou possível, devido ao grande número de doentes com cardiopatias embolígenas major ou minor. Uma das cardiopatias embolígenas minor, cálculo no anel mitral, era presente em 90% dos doentes.

3.1.5 Parâmetros laboratoriais

A análise dos parâmetros laboratoriais (primeiro doseamento após o início do AVC) no conjunto dos doentes, apresentada na Tabela 3.5, mostra uma proporção grande de doentes com elevação das proteínas de fase aguda (62% com elevação da PCR e 67% com elevação do fibrinogénio), e, paralelamente, elevação dos leucócitos em 21,8% dos doentes; aproximadamente metade dos doentes tinha ureia elevada, ao passo que uma proporção menor (29,6%) tinha creatinina elevada; em relação aos lipídeos, cerca de um terço dos doentes tinha um valor elevado de LDL-colesterol e idêntica proporção um valor baixo de HDL-colesterol, sendo bastante reduzida a proporção de doentes com hipertrigliceridémia (9,3%).

É de referir, a propósito dos parâmetros laboratoriais, que, apesar de todos os valores considerados serem os primeiros doseamentos após o início do AVC, nem todos são feitos simultaneamente. Por exemplo, o doseamento do colesterol, triglicerídeos, HDL-colesterol e LDL-colesterol foi feito já após a transferência dos doentes para o Serviço de Medicina, alguns dias após o início do AVC, o que pode implicar valores mais altos do que se tivessem sido feitos na fase mais precoce do AVC. O mesmo aconteceu com a ureia, em muitos doentes, podendo levar, neste caso, a uma subavaliação dos doentes com ureia alta, porque entretanto já tinham sido submetidos a hidratação endovenosa.

3.1.6 Exames complementares de diagnóstico

Todos os doentes fizeram electrocardiograma, 93% dos doentes efectuaram ecocardiograma transtorácico e 87,3% dos doentes realizaram doppler das artérias extracranianas. A distribuição dos resultados é apresentada na Tabela 3.6. Cerca de um terço dos doentes apresentou fibrilhação auricular, em algum momento, ao longo do internamento, e 45,1% tinha alterações de isquémia no electrocardiograma, incluindo nesta proporção os doentes com cicatriz de enfarte do miocárdio. A hipertrofia do ventrículo esquerdo, avaliada ecocardiograficamente, foi presente em 39,4% dos doentes que fizeram ecocardiograma, enquanto que no electrocardiograma foi presente em apenas 10,6% dos doentes. Como já foi referido, uma proporção muito elevada de doentes

apresentava doença fibrocalcificante mitral e/ou aórtica (90,2%), enquanto que apenas 6 doentes (4,5%) apresentavam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Dos doentes que fizeram doppler das artérias extracranianas, 26,6% tinham estenose carotídea igual ou superior a 50% e 14,5% tinham estenose igual ou superior a 70%.

3.1.7 Complicações durante o internamento

Um elevado número de doentes apresentou complicações ao longo do internamento (Tabela 3.7), sendo as mais frequentes a incontinência ou algaliação e a infecção urinária associada. A pneumonia ocorreu em 27,5% dos doentes e a disfagia, com ou sem necessidade de entubação, ocorreu em 23,9% dos doentes. De referir alguns casos (10) de complicações hemorrágicas graves.

3.1.8 Défice neurológico, letalidade e incapacidade à data da alta

Nesta coorte, a taxa de letalidade aos 28 dias após a ocorrência do primeiro AVC isquémico ao longo da vida foi de 5,6% (Tabela 3.8). À data da alta, 11 (7,7%) doentes tinham morrido, e, dos sobreviventes, 63,4% tinha incapacidade moderada a grave (score de Rankin modificado > 2). No conjunto de toda a população, a proporção de doentes com score de Rankin modificado > 2 aumentou de 19% antes do AVC para 66,2% à data da alta, sendo de 58,5% a proporção de doentes com incapacidade moderada a grave. Examinando os scores de Rankin modificado, um por um, nos doentes sobreviventes, 0,8% dos doentes tinha score zero, 24,4% tinha score 1, 11,5% tinha score 2, 19,1% tinha score 3, 19,8% tinha score 4 e 24,4% tinha score 5. Dos 115 doentes que não tinham incapacidade antes do AVC (score de Rankin modificado pré-AVC ≤ 2), à data da alta, 6 doentes (5,2%) tinham morrido, e, nos sobreviventes, 56,0% ficaram com incapacidade moderada a grave (score de Rankin modificado > 2). Examinando os scores de Rankin modificado, um por um, nestes 109 doentes sobreviventes, verifica-se que 0,9% dos doentes tinha score zero, 29,4% tinha score 1, 13,8% tinha score 2, 19,3% tinha score 3, 16,5% tinha score 4 e 20,2% tinha score 5.

Avaliando a incapacidade com o índice de Barthel, a proporção de doentes sobreviventes à data da alta, com índice de Barthel inferior a 100, era de 72,5%, enquanto que a proporção correspondente, antes do AVC, nos mesmos doentes, era de 42,7%, e na totalidade dos doentes era de 44,4%. Após a alta hospitalar, 64,1% dos doentes sobreviventes foi para o domicílio anterior e 23,7% foi para uma instituição.

O valor médio do score de NIHSS nos doentes sobreviventes, à data da alta, era de 6,94, e o valor mediano era de 5,00, enquanto que na observação inicial os valores correspondentes no conjunto dos doentes eram de 9,50 e 7,00. Dicotomizando o NIHSS pelo valor mediano da observação inicial (7,00), verifica-se que, à data da alta, 39,7% dos doentes sobreviventes tinham um score de NIHSS igual ou superior a sete, enquanto que na observação inicial, essa proporção era de 50,7%.

3.1.9 Défice neurológico, letalidade e incapacidade no fim do seguimento (6 meses)

Aos 6 meses, a taxa de letalidade foi de 22,5% e 44,5% dos sobreviventes mantinha incapacidade moderada ou grave (score de Rankin modificado > 2) (Tabela 3.8). No conjunto de toda a população, a proporção de doentes com score de Rankin modificado > 2 aumentou de 19% antes do AVC para 57% aos seis meses, sendo de 34,5% a proporção de doentes com incapacidade moderada ou grave. Examinando a distribuição dos scores de Rankin modificado aos seis meses, nos doentes sobreviventes, verifica-se que 3,6% dos doentes ficaram com score zero, 31,8% com score 1, 20,0% com score 2, 20,0% com score 3, 10,9% com score 4 e 13,6% com score 5. Aos seis meses, dos 115 doentes sem incapacidade antes do AVC (score de Rankin modificado pré-AVC ≤ 2), 22 doentes (19,1%) tinham morrido, e, nos sobreviventes, 34,5% ficaram com incapacidade moderada ou grave (score de Rankin modificado > 2). Examinando os scores de Rankin modificado, um por um, nestes 93 doentes sobreviventes, verifica-se que 4,3% dos doentes ficaram com score zero, 37,6% com score 1, 23,7% com score 2, 19,4% com score 3, 5,4% com score 4 e 9,7% com score 5.

Avaliando a incapacidade aos seis meses com o índice de Barthel, a proporção de doentes sobreviventes com um score inferior a 100 foi de 63,6%, enquanto que a proporção correspondente, antes do AVC, nos mesmos doentes, era de 39,1%, e na totalidade dos doentes era de 44,4%.

O score de NIHSS aos seis meses não foi avaliado em 11,8% dos doentes sobreviventes, devido a mudança de residência para localidades distantes. Naqueles doentes em que foi possível avaliá-lo, 22,7% mantinham um score de NIHSS igual ou superior a 7. O valor médio do score de NIHSS aos seis meses desceu para 4,97 e o valor mediano para 3,00.

3.2 Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade

3.2.1 Características socio-demográficas

Do conjunto de doentes, 75 (52,8%) tinham idade igual ou superior a 80 anos. A idade média neste grupo era $84,3 \pm 3,6$ anos, e no grupo mais jovem $74,2 \pm 2,8$ anos. Comparado com o grupo com idade inferior a 80 anos, verifica-se que no grupo mais idoso havia mais doentes do sexo feminino (77,3% versus 61,2%; $p = 0,037$), mais doentes viúvos (54,7% versus 37,3%; $p = 0,038$), menos doentes a viver em suas casas com esposa/companheiro (34,7% versus 56,7%; $p = 0,008$) e mais doentes a viver com familiares ou outro cuidador (34,7% versus 17,9%; $p = 0,024$), embora não houvesse diferença estatisticamente significativa no número de doentes que vivia sozinho. Só no grupo mais idoso foram encontrados doentes a viver numa instituição (6 doentes, representando 8,0% dos 75 doentes neste grupo de idade). Não havia diferenças significativas entre os dois grupos no grau de escolaridade, apresentando ambos os grupos uma larga maioria de doentes com escolaridade igual ou inferior a 4 anos (cerca de 70%). As características socio-demográficas dos dois grupos de idade são apresentadas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Características socio-demográficas das populações

Características demográficas e sociais	Sem dados	Todos os doentes (nº=142)	Idade < 80 anos (nº=67)	Idade ≥ 80 anos (nº =75)	Valor de P
	nº(%)	nº(%)	nº(%)	nº(%)	
Idade (média±DP)	—	79,5±6,0	74,2±2,8	84,3±3,6	0,037
Sexo feminino	—	99(69,7)	41(61,2)	58(77,3)	
Raça caucasiana	—	140(98,6)			
Estado civil	1(0,7)				
Casado/companheiro		66(46,8)	38(57,6)	28(37,3)	0,016
Solteiro/viúvo/divorciado		75(53,2)	28(42,4)	47(62,7)	0,016
Viúvo		66(46,5)	25(37,3)	41(54,7)	0,038
Condições de vida	—				
Sozinho		34(23,9)	17(25,4)	17(22,7)	0,706
Em instituição		6(4,2)	0(0)	6(8,0)	0,029
Em casa com esposa/companheiro		64(45,1)	38(56,7)	26(34,7)	0,008
Em casa com familiares/cuidador		38(26,8%)	12(17,9%)	26(34,7%)	0,024
Grau de escolaridade	—				
Escolaridade zero		31(21,8)	16(23,9)	15(20,0)	0,576
≤ 4 anos		100(70,4)	47(70,1)	53(70,7)	0,946
Situação profissional	—				
Reformado não activo/doméstica		132(93,0)	60(89,6)	72(96,0)	0,191

Os resultados representam nº(%), a não ser que especificado de outro modo

3.2.2 Factores de risco vascular e comorbilidades

Relativamente aos factores de risco, o grupo de idade mais avançada mostrou uma frequência mais elevada de fibrilhação auricular pré ou intrahospitalar (48,6% versus 28,8%; $p = 0,016$) e de insuficiência cardíaca (49,3% versus 28,4%; $p = 0,011$), assim como, tendencialmente, de antecedentes de acidente isquémico transitório (20,3% versus 9,0%; $p = 0,059$). História de tabagismo (presente ou passado) e de consumo de álcool (igual ou superior a três medidas por dia) foram mais frequentes no grupo menos idoso (com valores de p , respectivamente, 0,035 e 0,007). Antecedentes de doença arterial periférica foi também mais frequente neste grupo, embora o número de doentes seja muito pequeno. Não havia diferença significativa entre os dois grupos na frequência de antecedentes de hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, assim como de cardiopatia isquémica.

A incapacidade prévia ao AVC, definida quer pelo Índice de Barthel (score <100), quer pela escala de Rankin modificada (score >2), foi muito mais frequente no grupo mais idoso (56,0% versus 31,3%, com $p = 0,003$ para o índice de Barthel; 29,3% versus 7,5%,

com $p = 0,001$, para a escala de Rankin modificada). A avaliação da comorbilidade médica geral, sintetizada através do índice de comorbilidade de Charlson, dicotomizado entre ≤ 1 e >1 , não mostrou diferenças entre os dois grupos. Examinando as condições incapacitantes individuais, anteriores ao AVC, os resultados mostraram que défice cognitivo, avaliado pelo IQCODE (score $\geq 4,0$) foi mais frequente no grupo de doentes mais idoso (26,7% versus 9,1%; $p = 0,007$), o mesmo acontecendo com incontinência urinária (38,7% versus 22,4%; $p = 0,036$). Esta última condição foi bastante comum, atingindo 31% da totalidade dos doentes. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos na prevalência de doença osteoarticular incapacitante nem de défice auditivo embora este último tenha mostrado uma tendencia para ser mais frequente no grupo mais idoso.

Tabela 3.2 – Factores de risco vascular e comorbilidades

Factor de risco/comorbilidade	Sem dados	Todos os doentes (nº=142)	Idade < 80 anos (nº=67)	Idade $\geq$ 80 anos (nº=75)	Valor de P
	nº(%)	nº(%)	nº(%)	nº(%)	
Hipertensão arterial	—	104(73,2)	51(76,1)	53(70,7)	0,464
Diabetes mellitus	—	39(27,5)	17(25,4)	22(29,3)	0,598
Hipercolesterolemia	24(16,9)	62(52,5)	31(58,5)	31(47,7)	0,243
Hipertrigliceridemia	54(38,0)	10(11,4)	7(19,4)	3(5,8)	0,084
Fumador ou ex-fumador	—	39(27,5)	24(35,8)	15(20,0)	0,035
Consumo de alcool >3 medidas/dia	—	20(14,1)	15(22,4)	5(6,7)	0,007
Fibrilhação auricular anterior	11(7,7)	37(28,2)	13(21,0)	24(34,8)	0,079
Fibrilhação auricular pré/intra-hospitalar	2(1,4)	55(39,3)	19(28,8)	36(48,6)	0,016
Cardiopatia isquémica	1(0,7)	34(24,1)	13(19,4)	21(28,4)	0,213
Insuficiência cardíaca	—	56(39,4)	19(28,4)	37(49,3)	0,011
Cardiopatia valvular	—	8(5,6)	4(6,0)	4(5,3)	1,000
Doença arterial periférica	—	11(7,7)	9(13,4)	2(2,7)	0,017
Acidente isquémico transitório	1(0,7)	21(14,9)	6(9,0)	15(20,3)	0,059
Défice visual	—	26(18,3)	13(19,4)	13(17,3)	0,750
Défice auditivo	—	22(15,6)	7(10,4)	15(20,3)	0,108
Doença osteoarticular	—	55(38,7)	25(37,3)	30(40,0)	0,743
Incontinência de esfínteres	—	44(31,0)	15(22,4)	29(38,7)	0,036
Terapêutica anti-trombótica prévia	2(1,4)	52(37,1)	21(31,3)	31(42,5)	0,174
Terapêutica antihipertensiva prévia	1(0,7)	86(61,0)	39(58,2)	47(63,5)	0,519
Terapêutica anti-arrítmica prévia	2(1,4)	18(12,9)	5(7,5)	13(17,8)	0,068
Terapêutica com estatinas prévia	2(1,4)	21(15,0)	10(14,9)	11(15,1)	0,981
Índice de Barthel pré AVC <100	—	63(44,4)	21(31,3)	42(56,0)	0,003
Rankin modificado pré-AVC >2	—	27(19,0)	5(7,5)	22(29,3)	0,001
IQCODE pré-AVC > 4,00	1(0,7)	26(18,4)	6(9,1)	20(26,7)	0,007
Índice de Charlson >1	—	78(54,9)	34(50,7)	44(58,7)	0,344

AVC: acidente vascular cerebral; IQCODE: “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly”.

A proporção de doentes tratados com anti-hipertensores e com estatinas era aproximadamente semelhante nos dois grupos, sendo próxima de 60% no primeiro caso e de 15% no segundo. Em relação à terapêutica anti-trombótica e com anti-arrítmicos, a proporção de doentes tratados era maior no grupo mais idoso, mas sem significado estatístico. Os factores de risco vascular e comorbilidades dos dois grupos de idade em comparação são apresentados na Tabela 3.2.

3.2.3 Dados da observação clínica geral e neurológica

O estado clínico na fase aguda é apresentado na Tabela 3.3. O número de doentes com pressão arterial sistólica inicial elevada é significativamente menor no grupo de doentes mais idoso (57,3% versus 76,1%; $p=0,018$), sendo também esse número tendencialmente menor relativamente à pressão arterial diastólica elevada, embora sem significado estatístico.

Do ponto de vista neurológico, na fase aguda da doença, o grupo de doentes mais idoso ficou mais gravemente afectado, sendo maior a proporção de doentes com afundamento do estado de consciência, medido através da escala de Glasgow (62,7% versus 31,3%; $p<0,001$), com afasia de qualquer tipo (42,7% versus 17,9%; $p = 0,001$) e com alteração da motilidade ocular (36,0% versus 20,9%; $p = 0,047$). Embora sem significado estatístico, a extinção também mostrou uma tendência para ser mais frequente neste grupo de doentes.

A avaliação neurológica global com a escala de NIHSS mostrou uma diferença altamente significativa entre os dois grupos, com uma proporção de doentes com um score ≥ 7 quase dupla no grupo de doentes mais idoso, em comparação com os doentes mais novos (65,3% versus 34,3%; $p<0,001$). Os scores médios da escala de NIHSS, para cada um dos grupos, foram, respectivamente, 11,4 e 7,3.

Tabela 3.3 – Dados da observação clínica geral e neurológica

Variável	Sem dados	Todos os doentes (nº=142)	Idade < 80 anos (nº=67)	Idade ≥ 80 anos (nº=75)	Valor de <i>P</i>
	nº(%)	nº(%)	nº(%)	nº(%)	
PA sistólica inicial (≥140)	—	94(66,2)	51(76,1)	43(57,3)	0,018
PA diastólica inicial (≥90)	—	36(25,4)	20(29,9)	16(21,3)	0,244
Frequência cardíaca inicial (≥100)	—	16(11,3)	8(11,9)	8(10,7)	0,811
Insuficiência cardíaca no início	—	32(22,5)	16(23,9)	16(21,3)	0,717
Score de Glasgow inicial (<15)	—	68(47,9)	21(31,3)	47(62,7)	0,000
Afasia	—	44(31,0)	12(17,9)	32(42,7)	0,001
Extinção	—	30(21,1)	10(14,9)	20(26,7)	0,087
Parésia de membro (1 ou mais)	—	114(80,3)	53(79,1)	61(81,3)	0,739
Parésia (> 1 membro)	—	93(65,5)	41(61,2)	52(69,3)	0,308
Parésia facial isolada	—	15(10,6)	6(9,0)	9(12,0)	0,556
Ataxia	—	20(14,1)	13(19,4)	7(9,3)	0,085
Alteração dos campos visuais	2(1,4)	31(22,1)	13(19,4)	18(24,7)	0,454
Alteração da motilidade ocular	—	41(28,9)	14(20,9)	27(36,0)	0,047
NIHSS inicial (≥7)	—	72(50,7)	23(34,3)	49(65,3)	0,000

PA: pressão arterial; NIHSS: “National Institutes of Health stroke scale”

3.2.4 Classificações clínica, imagiológica e etiológica dos enfartes cerebrais

Os resultados da comparação entre os dois grupos de idade relativamente às classificações clínica, imagiológica e etiológica são apresentados na Tabela 3.4. A classificação clínica dos doentes de acordo com os critérios do OCSF mostrou diferenças significativas entre ambos os grupos de doentes relativamente aos quatro subtipos clínicos ($p=0,001$). Os enfartes total e parcial da circulação anterior (enfartes TACI e PACI, respectivamente) foram significativamente mais frequentes no grupo de doentes com idade mais avançada (18,7% versus 6,0%, para o enfarte TACI; 48,0% versus 28,4%, para o enfarte PACI). Os enfartes lacunares e da circulação posterior (enfartes LACI e POCI, respectivamente) foram significativamente mais frequentes no grupo de doentes mais novo (52,2% versus 29,3%, para o enfarte LACI; 13,4% versus 4,0%, para o enfarte POCI).

Os subtipos imagiológicos não apresentaram diferenças major entre os dois grupos de idade. A TC cráneo-encefálica não mostrou alterações em cerca de um quarto do número

total de doentes, distribuídos igualmente por ambos os grupos. Verificou-se uma tendência para maior número de enfartes hemisféricos (cortical extenso, médio ou pequeno, subcortical extenso e juncional) no grupo de doentes mais idoso, e de enfartes subcorticais pequenos ou vertebrobasilares, no grupo mais jovem, mas sem alcançar significado estatístico.

Tabela 3.4 – Classificações clínica, imagiológica e etiológica dos enfartes cerebrais

Variável	Sem dados	Todos os doentes (nº=142)	Idade < 80 anos (nº=67)	Idade ≥ 80 anos (nº=75)	Valor de <i>P</i>
	nº(%)	nº(%)	nº(%)	nº(%)	
Classificação clínica do OCSF					
LACI	—	57(40,1)	35(52,2)	22(29,3)	0,001
TACI	—	18(12,7)	4(6,0)	14(18,7)	
PACI	—	55(38,7)	19(28,4)	36(48,0)	
POCI	—	12(8,5)	9(13,4)	3(4,0)	
Classificação imagiológica					
Sem alterações	—	36(25,4)	17(25,4)	19(25,3)	0,187
Subcortical pequeno	—	36(25,4)	21(31,3)	15(20,0)	
Território vertebrobasilar	—	10(7,0)	7(10,4)	3(4,0)	
Corticais médio e pequeno, subcortical extenso e juncional	—	51(35,9)	20(29,9)	31(41,3)	
Cortical extenso	—	9(6,3)	2(3,0)	7(9,3)	
Classificação etiológica					
Aterosclerose grandes vasos	—	6(4,2)	2(3,0)	4(5,3)	0,002
AVC cardioembólico	—	43(30,3)	17(25,4)	26(34,7)	
Oclusão de pequenos vasos	—	17(12,0)	15(22,4)	2(2,7)	
Etiologia indeterminada	—	75(52,8)	32(47,8)	43(57,3)	
Oclusão de pequenos vasos vs outros	—	17(12,0)	15(22,4)	2(2,7)	<0,001

AVC: acidente vascular cerebral; LACI: enfarte lacunar; TACI: enfarte total da circulação anterior; PACI: enfarte parcial da circulação anterior; POCI: enfarte da circulação posterior.

A classificação etiológica, de acordo com a aplicação estrita das normas do ensaio TOAST, não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos de doentes, à excepção do AVC por oclusão de pequenos vasos que foi mais frequente no grupo com idade inferior a 80 anos (22,4% versus 2,7%; $p < 0,001$). Nesta classificação, mais de 50% do total dos AVCs foram classificados como de etiologia indeterminada, na maior parte dos casos (61,3%) devido à presença de duas causas possíveis. Por esta razão, o número de AVCs atribuído a aterosclerose de grandes vasos foi muito reduzido (4,2% do

número total de AVCs). A proporção de AVCs cardioembólicos foi de 34,7% no grupo de idade mais avançada e 25,4% no outro grupo, sendo esta diferença não significativa.

3.2.5 Parâmetros laboratoriais

Os resultados da avaliação laboratorial (primeiro doseamento após o início do AVC) são apresentados na Tabela 3.5. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos, excepto relativamente aos triglicerídeos, em que a proporção de doentes com um valor igual ou superior a 200 mg/dl era maior no grupo menos idoso, embora o número de doentes envolvido seja muito pequeno. A proporção de doentes com um valor de HDL-colesterol inferior a 40 mg/dl mostrou tendência para ser maior no grupo menos idoso, embora sem alcançar significado estatístico ($p=0,077$).

Tabela 3.5 – Parâmetros laboratoriais

Variável	Sem dados	Todos os doentes (n°=142)	Idade < 80 anos (n°=67)	Idade ≥ 80 anos (n°=75)	Valor de <i>P</i>
	n°(%)	n°(%)	n°(%)	n°(%)	
Hemoglobina (≥15g/l)	—	19(13,4)	10(14,9)	9(12,0)	0,609
Leucócitos (≥10 000x10 ⁹ /l)	—	31(21,8)	13(19,4)	18(24,0)	0,508
Velocidade de sedimentação (>30mm)	8(5,6)	55(41,0)	23(37,1)	32(44,4)	0,389
Proteína C reactiva (>0,30mg/dl)	—	88(62,0)	37(55,2)	51(68,0)	0,117
Glicémia (≥140mg/dl)	—	38(26,8)	18(26,9)	20(26,7)	0,979
Ureia (≥44mg/dl)	5(3,5)	71(51,8)	32(49,2)	39(54,2)	0,564
Creatinina (1,1mg/dl)	—	42(29,6)	21(31,3)	21(28,0)	0,663
Colesterol total (≥200mg/dl)	1(0,7)	57(40,4)	27(40,3)	30(40,5)	0,977
Triglicerídeos (≥200mg/dl)	2(1,4)	13(9,3)	11(16,7)	2(2,7)	0,004
HDL-colesterol (<40mg/dl)	6(4,2)	49(36,0)	28(43,8)	21(29,2)	0,077
LDL-colesterol (≥130mg/dl)	6(4,2)	48(35,3)	20(31,3)	28(38,9)	0,352
Fibrinogénio (>400,0mg/dl)	39(27,5)	69(67,0)	30(62,5)	39(70,9)	0,365

3.2.6 Exames complementares de diagnóstico

Uma maior proporção do grupo de doentes mais idoso apresentou fibrilhação auricular durante o internamento hospitalar, na fase aguda (41,3% versus 23,9%; $p=0,027$). A doença fibrocalcificante mitral e/ou aórtica foi observada numa proporção muito elevada do número total de doentes (cerca de 90%), sendo também significativamente maior a

proporção de doentes no grupo mais idoso com esta alteração (97,1% versus 82,3%; $p=0,004$). Este grupo apresentou ainda maior número de doentes com estenose carotídea igual ou superior a 50%, documentada por Doppler (34,4% versus 19,0%; $p=0,053$). Outras alterações ecocardiográficas, como hipertrofia ventricular esquerda, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e alterações da motilidade da parede ventricular (discinésia ou aneurisma) ocorreram com igual frequência nos dois grupos. O número de doentes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi muito pequeno (4,5% do total). Os resultados dos exames complementares de diagnóstico nos dois grupos de idade são apresentados na Tabela 3.6.

Tabela 3.6 – Exames complementares de diagnóstico

Variável	Sem dados	Todos os doentes (n°=142)	Idade < 80 anos (n°=67)	Idade ≥ 80 anos (n°=75)	Valor de P
	n°(%)	n°(%)	n°(%)	n°(%)	
Fib. auricular intra-hospitalar	—	47(33,1)	16(23,9)	31(41,3)	0,027
Hipertrofia VE no ECG	—	15(10,6)	7(10,4)	8(10,7)	0,966
Alterações de isquémia no ECG	—	64(45,1)	28(41,8)	36(48,0)	0,458
Disfunção sistólica do VE	10(7,0)	6(4,5)	2(3,2)	4(5,7)	0,684
Hipertrofia VE (ecocardiograma)	10(7,0)	52(39,4)	23(37,1)	29(41,4)	0,611
D. fibrocalcificante mitral/aórtica	10(7,0)	119(90,2)	51(82,3)	68(97,1)	0,004
Discinésia/aneurisma (ecocardiograma)	10(7,0)	13(9,8)	7(11,3)	6(8,6)	0,601
Ecodoppler carotídeo (estenose ≥50%)	18(12,7)	33(26,6)	12(19,0)	21(34,4)	0,053

ECG: electrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo.

3.2.7 Complicações durante o internamento

Foi maior o número de doentes mais idosos que apresentou complicações durante o internamento, embora a diferença não chegue a alcançar significado estatístico ($p=0,085$) (Tabela 3.7).

Contudo, algumas das complicações, como incontinência urinária, perturbações da deglutição e infecção urinária, foram significativamente mais frequentes neste grupo de doentes. Pneumonia, que atingiu uma fracção elevada do total de doentes (27,5%), mostrou também tendência para ser mais frequente neste grupo de doentes mais idoso, mas sem significado estatístico.

Tabela 3.7 – Complicações durante o internamento

Complicações no internamento	Sem dados	Todos os doentes (nº=142)	Idade < 80 anos (nº=67)	Idade ≥ 80 anos (nº=75)	Valor de P
	nº(%)	nº(%)	nº(%)	nº(%)	
Presença de complicações	—	97(68,3)	41(61,2)	56(74,7)	0,085
Incontinência/algaliação	—	78(54,9)	25(37,3)	53(70,7)	0,000
Disfagia/entubação	—	34(23,9)	8(11,9)	26(34,7)	0,002
Infecção urinária	—	52(36,6)	17(25,4)	35(46,7)	0,009
Pneumonia	—	39(27,5)	14(20,9)	25(33,3)	0,097
Hemorragia maior	—	10(7,0)	2(3,0)	8(10,7)	0,103

3.2.8 Défice neurológico, letalidade e incapacidade à data da alta

O número de doentes que morreu durante o internamento foi de 11, representando 7,7% da coorte total. Os valores correspondentes para o número de casos fatais aos 28 dias são, respectivamente, 8 e 5,6%. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos, quer na proporção de casos fatais durante o internamento, quer até aos 28 dias. Dos sobreviventes no seu conjunto, à data da alta, a proporção de doentes incapacitados era elevada (63,3% tinham score > 2, 44,2% tinham um score > 3 e 24,4% tinham um score igual a 5, na avaliação pela escala de Rankin modificada; 72,5% tinham um score de Barthel inferior a 100). A comparação entre os grupos relativamente a incapacidade nos sobreviventes, utilizando o índice de Barthel, mostrou uma proporção significativamente mais elevada de doentes com índice de Barthel inferior a 100, no grupo de doentes mais idoso (83,6% versus 60,9%; $p=0,004$). A mesma comparação entre os grupos, com a escala de Rankin modificada, aplicada só aos doentes sobreviventes, mostrou uma proporção muito mais elevada de doentes com score de Rankin > 2 no grupo de doentes mais idoso (79,1% versus 46,9%; $p<0,001$) (Tabela 3.8).

Do ponto de vista neurológico, também o grupo de doentes mais idoso continuava mais gravemente afectado, como demonstrado pela maior proporção dos doentes sobreviventes à data da alta com score de NIHSS igual ou superior a sete (52,2% versus 26,6%; $p=0,003$). A mediana do score de NIHSS à data da alta era 7,0 no grupo de doentes mais idoso e 4,0 no outro grupo. Os doentes mais idosos tiveram ainda um tempo de

internamento significativamente mais longo (número médio de dias de internamento 17,1 versus 11,6; $p=0,011$), e foram mais vezes para uma instituição após a alta (34,3% versus 12,5%; $p=0,003$).

Tabela 3.8 – Estado funcional e estado vital à data da alta e aos 6 meses

Variável	Sem dados	Todos os doentes (nº=142)	Idade < 80 anos (nº=67)	Idade ≥ 80 anos (nº=75)	Valor de P
	nº(%)	nº(%)	nº(%)	nº(%)	
Estado funcional à data da alta					
Índ. Barthel à data da alta (<100)	11(7,7)	95(72,5)	39(60,9)	56(83,6)	0,004
Rankin à data da alta (>2)	—	94(66,2)	33(49,3)	61(81,3)	0,000
Rankin à data alta(sobreviventes)(>2)	11(7,7)	83(63,4)	30(46,9)	53(79,1)	0,000
NIHSS à data da alta (≥7)	11(7,7)	52(39,7)	17(26,6)	35(52,2)	0,003
Morte durante o internamento	—	11(7,7)	3(4,5)	8(10,7)	0,168
Morte até aos 28 dias	—	8(5,6)	3(4,5)	5(6,7)	0,722
Nº de dias de internamento – média(DP)	—	14,5(11,5)	11,6(7,2)	17,1(13,9)	0,011
Destino após a alta (sobreviventes)					
Instituição(Lar/outro hospital)	—	31(23,7)	8(12,5)	23(34,3)	0,003
Estado funcional aos 6 meses					
NIHSS aos 6 meses (≥7)	45(31,7)	22(22,7)	8(14,8)	14(32,6)	0,038
Índice Barthel aos 6 meses(<100)	32(22,5)	70(63,6)	31(51,7)	39(78,0)	0,004
Rankin aos 6 meses (>2)	—	81(57,0)	28(41,8)	53(70,7)	0,001
Rankin aos 6 meses (sobreviventes) (>2)	32(22,5)	49(44,5)	21(35,0)	28(56,0)	0,027
Morte até aos 6 meses	—	32(22,5)	7(10,4)	25(33,3)	0,001

Os resultados representam nº(%), a não ser que especificado de outro modo; NIHSS: “National Institutes of Health Stroke Scale”.

3.2.9 Défice neurológico, letalidade e incapacidade no fim do seguimento (6 meses)

Aos 6 meses tinham morrido 22,5% do número total de doentes, sendo aproximadamente triplo o número de mortes ocorridas no grupo de doentes mais idoso (33,3% versus 10,4%; $p=0,001$). Da totalidade dos sobreviventes, a proporção de doentes com incapacidade moderada a grave era elevada (44,5% tinham um score > 2, 24,5% tinham um score > 3 e 13,6% tinham um score igual a 5, na avaliação pela escala de Rankin modificada; 63,6% tinham um score de Barthel inferior a 100). A incapacidade nos sobreviventes foi mais frequente no grupo de doentes mais idoso, quer a medida utilizada

seja a escala de Rankin modificada ou o índice de Barthel (Tabela 3.8). Com a escala de Rankin modificada, a proporção de doentes com score > 2 foi de 56,0% no grupo de doentes mais idoso e de 35,0% no outro grupo ($p=0,027$). Com o índice de Barthel, a proporção de doentes com score < 100 foi de 78,0% no grupo de doentes mais idoso, e de 51,7% no outro grupo ($p=0,004$).

Como já tinha acontecido à data da alta, também no final do período de seguimento (6 meses), os doentes mais idosos apresentavam-se mais gravemente afectados do ponto de vista neurológico (Tabela 3.8). Devido a alguns doentes não terem sido observados presencialmente na consulta dos 6 meses, por mudança de residência para localidades distantes ou, em alguns casos, para o estrangeiro, o score de NIHSS, que é uma escala originalmente desenhada para ser preenchida através da observação directa do doente, foi avaliado em apenas 97 dos 110 sobreviventes (88,2%). Neste conjunto de doentes, um score igual ou superior a sete foi significativamente mais frequente no grupo dos doentes mais idosos (32,6% versus 14,8%; $p=0,038$). A mediana do score de NIHSS foi 3,0 neste grupo de doentes, e 2,0 no outro grupo.

3.3 Modelos preditivos

3.3.1 Características da população

Na análise multivariável foi incluído apenas o grupo de doentes que não tinha incapacidade prévia ao AVC, constituído pelos 115 do total de 142 doentes que tinham um score de Rankin pré-AVC igual ou inferior a 2. Estes 115 doentes tinham idade média de $78,6 \pm 5,7$ anos (mediana 78,0 anos; extremos de 70 a 92 anos), e 76 (66,1%) eram do sexo feminino. A idade média das mulheres era de $79,3 \pm 5,5$ anos (mediana 80,0; extremos 70 a 92 anos) e a dos homens era de $77,2 \pm 6,0$ anos (mediana 77,0; extremos 70 a 91 anos). Apenas 2 doentes (1,7%) eram de raça negra, sendo todos os outros de origem caucasiana. Os doentes foram observados com um atraso mediano de 4 dias (médio de 5,2 dias) após a data do início dos sintomas, tendo, na primeira semana, sido observados 80,9% dos doentes, e nas primeiras 2 semanas, 97,4% dos doentes.

As características demográficas e sociais, os factores de risco vascular, a situação clínica e neurológica, as classificações clínica e imagiológica dos enfartes cerebrais, os dados laboratoriais, os exames complementares de diagnóstico e a informação sobre o resultado à data da alta e aos seis meses, desta população de doentes são apresentados nas Tabelas 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 e 3.16.

Tabela 3.9 – Características socio-demográficas da população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

Características Socio-demográfica	Sem informação n°(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2 (115)
Sexo – n°(%)	—	
Sexo feminino		76(66,1%)
Sexo masculino		39(33,9%)
Idade - média$\pm$DP(mediana)	—	
Idade (todos os doentes)		78,6 $\pm$ 5,7(78,0)
Idade mulheres		79,3 $\pm$ 5,5(80,0)
Idade homens		77,2 $\pm$ 6,0(77,0)
Raça – n°(%)	—	
Raça branca		113(98,3%)
Raça negra		2(1,7%)
Estado civil – n°(%)	1(0,9%)	
Solteiro		4(3,5%)
Casado/companheiro		60(52,6%)
Viúvo		48(42,1%)
Divorciado/separado		2(1,8%)
Condições de vida – n°(%)	—	
Sozinho em casa		30(26,1%)
Em casa com esposa/companheiro		59(51,3%)
Em casa com outros		25(21,7%)
Em instituição		1(0,9%)
Grau de escolaridade – n°(%)	—	
Escolaridade zero		22(19,1%)
1 a 4 anos		57(49,6%)
5 a 11 anos		31(27,0%)
≥ 12 anos		5(4,3%)
Situação profissional – n°(%)	—	
Reformado activo		10(8,7%)
Reformado não activo		81(70,4%)
Doméstica		24(20,9%)

Tabela 3.10 – Factores de risco e comorbilidades da população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

Factor de risco/ /Comorbilidade	Sem informação n°(%)	Doentes com Rankin inicial ≤2 (115) n°(%)
Hipertensão arterial	—	85(73,9)
Diabetes mellitus	—	29(25,2)
Hipercolesterolemia	20(17,4)	52(54,7)
Hipertrigliceridemia	45(39,1)	8(11,4)
Tabagismo	—	
Não fumador		79(68,7)
Tabagismo activo		6(5,2)
Ex-fumador<5 anos		3(2,6)
Ex-fumador>5 anos		27(23,5)
Consumo de alcool	—	
Nunca consumiu		48(41,7)
Consumo de alcool (≤ 3 medidas)		49(42,6)
Consumo de alcool (>3<5 medidas)		10(8,7)
Consumo de alcool (≥5 medidas)		8(7,0)
Fibrilhação auricular (FA)		
FA anterior ao internamento	9(7,8)	27(25,5)
FA antes ou durante o internamento	1(0,9)	41(36,0)
Cardiopatía isquémica	1(0,9)	24(21,1)
Cardiopatía valvular	—	6(5,2)
Insuficiência cardíaca	—	39(33,9)
Doença arterial periférica	—	11(9,6)
Acidente isquémico transitório	1(0,9)	18(15,8)
Défice visual incapacitante	—	19(16,5)
Défice auditivo	—	15(13,0)
Doença osteoarticular incapacitante	—	37(32,2)
Incontinência de esfíncteres	—	26(22,6)
Terapêutica prévia ao AVC	1(0,9%)	
Antiagregantes plaquetários		33(28,9%)
Anticoagulação terapêutica		5(4,4%)
Antihipertensores		70(61,4%)
Estatinas		18(15,8%)
Anti-arrítmicos		12(10,5%)

AVC: acidente vascular cerebral

Tabela 3.11 – Dados da observação clínica geral e neurológica da população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

Variável	Sem informação Nº(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2 (115) nº(%)
PA sistólica inicial (≥ 140 mmHg)	—	78(67,8)
PA diastólica inicial (≥ 90 mmHg)	—	30(26,1)
Frequência cardíaca inicial (≥ 100)	—	14(12,2)
Insuficiência cardíaca no início	—	24(20,9)
Glasgow coma Score <15	—	47(40,9)
Afasia	—	34(29,6%)
Extinção	—	21(18,3)
Parésia de membro (1 ou mais)	—	91(79,1)
Parésia (> 1 membro)	—	74(64,3)
Parésia facial isolada	—	13(11,3)
Ataxia	—	17(14,8)
Alteração dos campos visuais	—	25(21,7)
Alteração da motilidade ocular	—	30(26,1)
NIHSS inicial (≥ 7)	—	49(42,6)

PA: pressão arterial; NIHSS: “National Institutes of Health Stroke Scale”

Tabela 3.12 – Classificações clínica e imagiológica dos enfartes cerebrais na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

Variável	Sem informação nº(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2 (115) nº(%)
Classificação clínica dos enfartes cerebrais	—	
LACI		47(40,9)
TACI		13(11,3)
PACI		45(39,1)
POCI		10(8,7)
Classificação imagiológica dos enfartes cerebrais	—	
sem alterações		27(23,5)
cortical extenso		6(5,2)
cortical médio		19(16,5)
cortical pequeno		13(11,3)
juncional		2(1,7)
subcortical extenso		10(8,7)
subcortical pequeno		30(26,1)
cortical do território da ACP		4(3,5)
cerebelo ou tronco cerebral		4(3,5)

LACI: enfarte lacunar; TACI: enfarte total da circulação anterior; PACI: enfarte parcial da circulação anterior; POCI: enfarte da circulação posterior; ACP: artéria cerebral posterior.

Tabela 3.13 – Parâmetros laboratoriais na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

VARIÁVEL	Sem informação nº(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2 (nº total - 115)	
		média±DP	nº(%)
Hemoglobina (g/dl)	—	13,2±1,9	
Hemoglobina (≥15g/dl)	—		17(14,8)
Hemoglobina (<10,0g/dl)	—		5(4,3)
Leucócitos (nºx10 ⁹ /L)	—	8231±2738	
Leucócitos(≥10 000x10 ⁹ /L)	—		23(20)
Plaquetas	—	241852±71080	
Velocidade de sedimentação(mm)	7(6,1)	33,3±25,5	
Velocidade de sedimentação(>30mm)	7(6,1)		41(38,0)
Proteína C reactiva (mg/dl)	—	1,38±3,56	
Proteína C reactiva (>0,30mg/dl)	—		66(57,4)
Glicémia (mg/dl)	—	133,7±61,3	
Glicémia (≥140mg/dl)	—		27(23,5)
Ureia (mg/dl)	4(3,5)	47,2±25,0	
Ureia (≥44mg/dl)	4(3,5)		56(50,5)
Creatinina (mg/dl)	—	1,0±0,4	
Creatinina (>1,1mg/dl)	—		29(25,2)
Colesterol total (mg/dl)	—	184±43	
Colesterol total (≥200mg/dl)	—		43(37,4)
Triglicerídeos (mg/dl)	1(0,9)	112±55	
Triglicerídeos (≥200mg/dl)	1(0,9)		10(8,8)
HDL-colesterol (mg/dl)	4(3,5)	45±13	
HDL-colesterol (<40mg/dl)	4(3,5)		45(40,5)
LDL-colesterol (mg/dl)	4(3,5)	114±37	
LDL-colesterol (≥130mg/dl)	4(3,5)		36(32,4)
Fibrinogénio (mg/dl)	33(28,7)	470,1±141,8	
Fibrinogénio (>400,0mg/dl)	33(28,7)		55(67,1)

Tabela 3.14 – Exames complementares de diagnóstico na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

VARIÁVEL	Sem informação nº(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2(115) nº(%)
Electrocardiograma	—	
Fibrilhação auricular intra-hospitalar		37(32,2)
Hipertrofia do ventrículo esquerdo		10(8,7)
Alterações de isquémia		48(41,7)
Ecocardiograma transtorácico	7(6,1)	
Disfunção sistólica ventricular esquerda		4(3,7)
Hipertrofia do ventrículo esquerdo		38(35,2)
D. fibrocalcificante mitral e aórtica		96(88,9)
Discinésia/aneurisma		12(11,1)
Doppler carotídeo	14(12,2)	
Estenose ≥ 50%		25(24,8)
Estenose ≥ 70%		14(13,9)

Tabela 3.15 – Complicações durante o internamento na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

Complicações no internamento	Sem informação Nº(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2 (115) nº(%)
Presença de complicações	—	70(60,9)
Incontinência/algáliação		52(45,2)
Disfagia/entubação		24(20,9)
Infecção urinária		37(32,2)
Pneumonia		26(22,6)
Hemorragia major		6(5,2)

Tabela 3.16 – Estado funcional e estado vital à data da alta e aos 6 meses na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral

Variável	Sem informação nº(%)	Doentes com Rankin inicial ≤ 2 (115) nº(%)
Estado funcional à data da alta		
Índ. Barthel à data da alta (<100)	6(5,2)	73(67,0)
Rankin à data da alta (>2)	—	67(58,3)
Rankin à data alta (sobreviventes) (>2)	—	61(56,0)
NIHSS à data da alta (≥ 7)	6(5,2)	35(32,1)
Morte durante o internamento	—	6(5,2)
Morte até aos 28 dias	—	6(5,2)
Nº de dias de internamento – média(DP)	—	13,4(10,3)
Destino após a alta (sobreviventes)	—	
Instituição (Lar/outro hospital)		23(21,1)
Estado clínico aos 6 meses		
NIHSS aos 6 meses (≥ 7)	33(28,7)	12(14,6)
Índice Barthel aos 6 meses (<100)	22(19,1)	53(57,0)
Rankin aos 6 meses (>2)	—	54(46,9)
Rankin aos 6 meses (sobreviventes) (>2)	—	32(34,4)
Morte até aos 6 meses	—	22(19,1)

Os resultados representam nº(%), a não ser que especificado de outro modo; NIHSS: “National Institutes of Health Stroke Scale”.

3.3.2 Comparação dos dois grupos de resultado

3.3.2.1 Características socio-demográficas

No final do período de seguimento (6 meses), destes 115 doentes sem incapacidade prévia ao AVC, 61 (53,0%) estavam livres de incapacidade (Rankin ≤ 2) e 54 (47,0%) tinham morrido ou ficado incapacitados (22 e 32 ou 19,1% e 27,8%, respectivamente). A comparação bivariada entre estes dois grupos (doentes com incapacidade ou morte aos 6 meses versus doentes sem incapacidade, discriminados por um score de Rankin final >2 e ≤ 2 , respectivamente) relativamente a variáveis demográficas, de factores de risco e outras comorbilidades, de avaliação clínica, laboratorial e imagiológica, e de etiologia do AVC, permitiu detectar associações significativas entre algumas delas e a variável resultado (Tabela 3.17). Assim, verificou-se que no grupo dos 54 doentes com morte ou incapacidade aos 6 meses (score de Rankin > 2) o predomínio do sexo feminino, já existente no conjunto dos doentes, era mais acentuado (79,6% versus 54,1%; $P = 0,004$), a fracção de doentes com idade igual ou superior a 80 anos era maior (57,4% versus 36,1%; $P = 0,022$) e o estado civil de solteiro, viúvo ou divorciado era mais frequente (60,4% versus 36,1%; $P = 0,01$). Não havia diferenças importantes entre os dois grupos no número de doentes que vivia sozinho (25,9% versus 26,2%; $P = 0,970$) e no número de doentes com baixa escolaridade, ≤ 4 anos (74,1% versus 63,6%; $P = 0,242$) ou sem escolaridade (22,2% versus 16,4%; $P = 0,428$).

Tabela 3.17 – Características socio-demográficas da população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral, dividida em dois grupos de resultado

DOENTES COM RANKIN INICIAL ≤ 2 (nº total – 115)						
Característica socio-demográfica	Sem dados nº(%)	Todos os doentes (115) nº(%)	Rankin final ≤ 2 (61) nº(%)	Rankin final > 2 (54) nº(%)	P	OR (IC a 95%)
Sexo (feminino)	—	76(66,1)	33(54,1)	43(79,6)	0,004	3,317(1,443-7,621)
Idade (≥ 80)	—	53(46,1)	22(36,1)	31(57,4)	0,022	2,389(1,127-5,063)
Solteiro/viúvo/divorciado	1(0,9)	54(47,4)	22(36,1)	32(60,4)	0,010	2,701(1,265-5,770)
Condições vida (sozinho)	—	30(26,1)	16(26,2)	14(25,9)	0,970	0,984(0,427-2,267)
Instrução(≤ 4 anos)	—	79(68,7)	39(63,9)	40(74,1)	0,242	0,620(0,278-1,384)
Sem instrução	—	22(19,1)	10(16,4)	12(22,2)	0,428	1,457(0,573-3,705)

3.3.2.2 Factores de risco vascular e comorbilidades

A comparação dos dois grupos de resultado relativamente à prevalência de antecedentes de hipertensão arterial e diabetes mellitus não mostrou diferenças significativas: a proporção de doentes com hipertensão arterial era de 72,2% no grupo que evoluiu para incapacidade e de 75,4% no outro grupo ($P = 0,698$), e a dos doentes com diabetes mellitus era de 29,6% e 21,3%, respectivamente ($P = 0,305$). Embora não tenha sido possível obter dados sobre a presença de antecedentes de hipercolesterolemia em 20 doentes (17,4%) e de hipertrigliceridemia em 45 doentes (39,1%), o que pode ser um factor de enviesamento dos resultados, os restantes doentes também não evidenciaram diferenças significativas entre os dois grupos (presença de hipercolesterolemia: 48,8% no grupo que evoluiu para incapacidade versus 59,3% no outro grupo; $P = 0,309$; presença de hipertrigliceridemia: 9,1% versus 13,5%, respectivamente; $P = 0,714$). O número de doentes com tabagismo activo ou que deixou de fumar menos de cinco anos antes do AVC não apresentava diferenças significativas entre os dois grupos, o mesmo acontecendo com o número de doentes com consumo excessivo de álcool. A fibrilhação auricular, quer avaliada apenas como antecedente, quer como antecedente associado a ocorrência intrahospitalar, distribuiu-se uniformemente pelos dois grupos: no primeiro caso, nos 106 doentes em que foi possível obter informação segura, havia antecedentes de fibrilhação auricular em 25,5% dos doentes que evoluíram desfavoravelmente, versus 25,4% no outro grupo ($P = 0,990$); no segundo caso, nos 114 doentes com informação, a distribuição era 39,6% e 32,8%, respectivamente ($P = 0,448$).

Relativamente a antecedentes de doença vascular clinicamente significativa, o grupo que evoluiu desfavoravelmente não apresentou maior proporção de doentes com cardiopatia isquémica (24,5% versus 18,0%; $P = 0,396$), doença arterial periférica (9,3% versus 9,8%; $P = 0,916$) ou que tinham sofrido acidentes isquémicos transitórios (15,1% versus 16,4%; $P = 0,850$). Com os antecedentes de insuficiência cardíaca, verificou-se um resultado semelhante (38,9% versus 29,5%; $P = 0,289$). Não foram também encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à medicação anti-trombótica, anti-hipertensiva e com estatinas, prévia ao AVC.

Tabela 3.18 – Factores de risco vascular e comorbilidades da população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral, dividida em dois grupos de resultado

DOENTES COM RANKIN INICIAL ≤ 2 (nº total – 115)						
Variável	Sem dados nº(%)	Todos os doentes (115) nº(%)	Rankin final ≤2 (61) nº(%)	Rankin final >2 (54) nº(%)	P	OR (IC a 95%)
Antecedentes:						
HTA	—	85(73,9)	46(75,4)	39(72,2)	0,698	0,848(0,369-1,951)
Diabetes mellitus	—	29(25,2)	13(21,3)	16(29,6)	0,305	1,555(0,667-3,625)
Hipercolesterolemia	20(17,4)	52(54,7)	32(59,3)	20(48,8)	0,309	0,655(0,289-1,484)
Hipertrigliceridemia	45(39,1)	8(11,4)	5(13,5)	3(9,1)	0,714	0,640(0,141-2,913)
Tabagismo (fumador activo ou ex-fumador há < 5 anos)	—	9(7,8)	6(9,8)	3(5,6)	0,498	0,539(0,128-2,270)
Alcool (>3 medidas/dia)	—	18(15,7)	11(18,0)	7(13,0)	0,455	0,677(0,242-1,892)
FA anterior	9(7,8)	27(25,5)	15(25,4)	12(25,5)	0,990	1,006(0,417-2,423)
FA pré ou intra-hospitalar	1(0,9)	41(36,0)	20(32,8)	21(39,6)	0,448	1,345(0,625-2,898)
Cardiopatía isquémica	1(0,9)	24(21,1)	11(18,0)	13(24,5)	0,396	1,477(0,598-3,649)
Insuficiência cardíaca	—	39(33,9)	18(29,5)	21(38,9)	0,289	1,520(0,700-3,303)
Doença arterial periférica	—	11(9,6)	6(9,8)	5(9,3)	0,916	0,935(0,269-3,257)
Acidente isquémico transitório	1(0,9)	18(15,8)	10(16,4)	8(15,1)	0,850	0,907(0,329-2,495)
Défice visual	—	19(16,5)	5(8,2)	14(25,9)	0,011	3,920(1,306-11,762)
Défice auditivo	—	15(13,0)	2(3,3)	13(24,1)	0,001	9,354(2,003-43,680)
Doença osteoarticular	—	37(32,2)	16(26,2)	21(38,9)	0,147	1,790(0,812-3,945)
Incontinência esfínteres	—	26(22,6)	9(14,8)	17(31,5)	0,032	2,655(1,067-6,604)
Terap. antitrombótica prévia	1(0,9)	38(33,3)	23(37,7)	15(28,3)	0,288	0,652(0,296-1,438)
Terap. antihipertensiva prévia	1(0,9)	70(61,4)	39(63,9)	31(58,5)	0,552	0,795(0,373-1,693)
Terap. antiarrítmica prévia	1(0,9)	12(10,5)	8(13,1)	4(7,5)	0,334	0,541(0,153-1,909)
Terap. com estatinas prévia	1(0,9)	18(15,8)	12(19,7)	6(11,3)	0,223	0,521(0,181-1,502)
Barthel pré-AVC (<100)	—	36(31,3)	11(18,0)	25(46,3)	0,001	3,918(1,685-9,112)
IQCODE pré AVC (≥4,00)	1(0,9)	7(6,1)	0(0,0)	7(13,2)	0,004	—
Índice de Charlson (>1)	—	55(47,8)	22(36,1)	33(61,1)	0,007	2,786(1,307-5,936)

HTA: hipertensão arterial; FA: fibrilhação auricular; IQCODE: “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly”

Já a presença de défices visual e auditivo e de incontinência de esfínteres, previamente ao AVC, associou-se de forma significativa com o grupo de doentes com resultado desfavorável: 25,9% versus 8,2%, com $P = 0,011$, para o défice visual; 24,1% versus 3,3%, com $P = 0,001$, para o défice auditivo; e 31,5% versus 14,8%, com $P = 0,032$ para a incontinência de esfínteres. A história de doença osteoarticular não mostrou diferenças major entre os grupos (38,9% versus 26,2%; $P = 0,147$). O grupo de doentes que evoluiu desfavoravelmente incluiu a totalidade dos sete doentes com défice cognitivo antes do AVC, definido por um score do IQCODE $\geq 4,0$ (13,2% versus 0,0%); uma maior proporção de doentes com comorbilidade médica geral mais grave, definida como um score do índice de comorbilidade de Charlson > 1 (61,1% versus 36,1%; $p=0,007$); e uma maior proporção de doentes com alguma limitação nas actividades básicas de vida diária já antes do AVC (índice de Barthel pré-AVC < 100) (46,3% versus 18,0%; $p=0,001$). Destaca-se que, no conjunto dos 115 doentes sem incapacidade prévia ao AVC, restavam 36 doentes com alguma limitação nas actividades básicas de vida diária, cuja distribuição pelos scores do índice de Barthel era a seguinte: 24 doentes tinham score 95; 10 doentes tinham score 90; 2 doentes tinham score 85.

Os achados da comparação dos dois grupos de resultado relativamente a factores de risco e a comorbilidades estão apresentados na Tabela 3.18.

3.3.2.3 Dados da observação clínica geral e neurológica

Na observação inicial, efectuada após a chegada do doente à enfermaria, a avaliação clínica cardíaca e dos parâmetros vitais não apresentava diferenças major entre os grupos. Verificou-se uma tendência para um maior número de doentes com pressão arterial (PA) sistólica elevada e insuficiência cardíaca no grupo com pior resultado final, mas não atingindo significado estatístico. A proporção de doentes com PA diastólica elevada foi sobreponível nos dois grupos. Pelo contrário, o estado neurológico era mais gravemente comprometido no grupo de doentes com resultado desfavorável. Assim, estes doentes tinham com mais frequência um score de Glasgow inferior a 15 (66,7% versus 18,0%; $p < 0,001$), afasia (46,3% versus 14,8%; $p < 0,001$), extinção (25,9% versus 11,5%; $p = 0,045$), parésia de mais do que um membro (79,6% versus 50,8%; $p = 0,001$), alteração dos campos visuais (35,2% versus 9,8%; $p = 0,001$) e alteração da motilidade ocular

(46,3% versus 8,2%; $p < 0,001$). O score de NIHSS inicial reflectiu esta diferença, com uma muito maior proporção de doentes com valor ≥ 7 no grupo com resultado final desfavorável (74,1% versus 14,8%; $p < 0,001$) (Tabela 3.19).

Tabela 3.19 – Dados da avaliação clínica geral e neurológica da população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral, dividida em dois grupos de resultado

DOENTES COM RANKIN INICIAL ≤ 2 (nº total – 115)						
Variável	Sem dados nº(%)	Todos os doentes (115) nº(%)	Rankin final ≤ 2 (61) nº(%)	Rankin final > 2 (54) nº(%)	P	OR(IC a 95%)
PA sistólica inicial (≥ 140)	—	78(67,8)	37(60,7)	41(75,9)	0,080	2,046(0,912-4,590)
PA diastólica inicial (≥ 90)	—	30(26,1)	15(24,6)	15(27,8)	0,698	1,179(0,513-2,714)
Frequência cardíaca inicial (≥ 100)	—	14(12,2)	5(8,2)	9(16,7)	0,166	2,240(0,701-7,156)
Insuficiência cardíaca no início	—	24(20,9)	10(16,4)	14(25,9)	0,209	1,785(0,718-4,439)
Score de Glasgow inicial (< 15)	—	47(40,9)	11(18,0)	36(66,7)	0,000	9,091(3,832-21,565)
Afasia	—	34(29,6)	9(14,8)	25(46,3)	0,000	4,981(2,051-12,093)
Extinção	—	21(18,3)	7(11,5)	14(25,9)	0,045	2,700(0,998-7,304)
Parésia (qualquer parésia)	—	104(90,4)	53(86,9)	51(94,4)	0,169	2,566(0,645-10,215)
Parésia de membro (1 ou mais)	—	91(79,1)	44(72,1)	47(87,0)	0,05	2,594(0,982-6,853)
Parésia (> 1 membro)	—	74(64,3)	31(50,8)	43(79,6)	0,001	3,783(1,648-8,684)
Parésia facial	—	94(81,7)	47(77,0)	47(87,0)	0,166	2,000(0,741-5,400)
Parésia facial isolada	—	13(11,3)	9(14,8)	4(7,4)	0,214	0,462(0,134-1,597)
Ataxia	—	17(14,8)	14(23,0)	3(5,6)	0,009	0,197(0,053-0,731)
Alteração dos campos visuais	—	25(21,7)	6(9,8)	19(35,2)	0,001	4,976(1,811-13,676)
Alteração da motilidade ocular	—	30(26,1)	5(8,2)	25(46,3)	0,000	9,655(3,346-27,861)
NIHSS inicial (≥ 7)	—	49(42,6)	9(14,8)	40(74,1)	0,000	16,508(6,492-41,980)

PA: pressão arterial; NIHSS: “National Institutes of Health Stroke Scale”.

3.3.2.4 Classificações clínica e imagiológica

A distribuição pelos dois grupos dos subtipos clínicos segundo a classificação do OCSF esteve em conformidade com a diferente gravidade do défice neurológico em ambos os grupos, sendo significativamente maior a proporção de doentes com síndromas clínicos menos graves (enfarte LACI) no grupo com boa evolução (50,8% versus 29,6%; $p=0,021$), e de doentes com síndromas clínicos mais graves (enfarte TACI) no grupo com evolução desfavorável (22,2% versus 1,6%; $p=0,001$). Os subtipos imagiológicos também se distribuíram de forma diferenciada pelos dois grupos, com os enfartes mais extensos (cortical extenso) a caírem exclusivamente no grupo com evolução desfavorável (11,1% versus 0,0%; $p=0,009$), e o conjunto dos enfartes cortical médio, cortical

pequeno, juncional e subcortical extenso, a serem significativamente mais frequentes neste grupo (53,7% versus 24,6%; $p=0,001$). O contrário aconteceu com os enfartes subcorticais pequenos e o conjunto dos enfartes da circulação posterior que foram mais frequentes no grupo com boa evolução (36,1% versus 14,8%, com $p=0,010$, para os enfartes subcorticais pequenos; e 11,5% versus 1,9%, com $p=0,065$, para os enfartes da circulação posterior). A distribuição dos subtipos clínicos e imagiológicos pelos dois grupos de resultado é apresentada na Tabela 3.20.

Tabela 3.20 – Classificações clínica e imagiológica na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral, dividida em dois grupos de resultado

DOENTES COM RANKIN INICIAL <= 2 (nº total – 115)							
Variável	Sem dados nº(%)	Todos os doentes (115) nº(%)	Rankin final<2 (61) nº(%)	Rankin final >2 (54) nº(%)	P	OR(IC a 95%)	
Classificação clínica							
LACI	—	47(40,9)	31(50,8)	16(29,6)	<0,001	17,143(2,146-136,912) 0,407(0,189-0,880)	
TACI	—	13(11,3)	1(1,6)	12(22,2)			
PACI	—	45(39,1)	20(32,8)	25(46,3)			
POCI	—	10(8,7)	9(14,8)	1(1,9)			
TACI	—	13(11,3)	1(1,6)	12(22,2)	0,001		
LACI	—	47(40,9)	31(50,8)	16(29,6)	0,021		
Classificação imagiológica							
Sem alterações	—	27(23,5)	17(27,9)	10(18,5)	<0,001		
Cortical extenso	—	6(5,2)	0(0,0)	6(11,1)			
Subcortical pequeno	—	30(26,1)	22(36,1)	8(14,8)			
Cortical médio, cortical pequeno, juncional e subcortical extenso	—	44(38,3)	15(24,6)	29(53,7)			
Cortical do território ACP e cerebelo ou tronco cerebral	—	8(7,0)	7(11,5)	1(1,9)			
Cortical extenso	—	6(5,2)	0(0,0)	6(11,1)	0,009	—	
Subcortical pequeno	—	30(26,1)	22(36,1)	8(14,8)	0,010	0,308(0,124-0,770)	

LACI: enfarte lacunar; TACI: enfarte total da circulação anterior; PACI: enfarte parcial da circulação anterior; POCI: enfarte da circulação posterior; ACP: artéria cerebral posterior.

3.3.2.5 Parâmetros laboratoriais e exames complementares de diagnóstico

Não foram encontradas diferenças entre os grupos relativamente a resultados laboratoriais, com excepção de valores elevados de leucócitos, velocidade de

sedimentação e proteína C-reativa, que foram mais frequentes no grupo com evolução desfavorável (27,8% versus 13,1%, com $p=0,05$, para elevação dos leucócitos; 49,0% versus 28,1%, com $p=0,025$, para elevação da velocidade de sedimentação; e 66,7% versus 49,2%, com $p=0,058$, para elevação da proteína C reactiva). A ocorrência de fibrilhação auricular durante o internamento não foi significativamente diferente nos dois grupos. Já a presença de alterações electrocardiográficas de isquémia foi mais frequente no grupo que evoluiu desfavoravelmente (53,7% versus 31,1%; $p=0,014$). Os dois grupos não diferiram relativamente à presença das várias alterações ecocardiográficas pesquisadas (disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença fibrocalcificante mitral e/ou aórtica e discinésia/aneurisma). O Doppler carotídeo mostrou estenose igual ou superior a 50% numa proporção maior de doentes do grupo que evoluiu desfavoravelmente, mas sem significado estatístico (Tabela 3.21).

3.3.2.6 Complicações durante o internamento

Durante o internamento, as complicações em geral, e várias complicações em particular, foram significativamente mais frequentes no grupo de doentes com evolução desfavorável (Tabela 3.22). Um grande número destes doentes apresentou incontinência ou foi algaliado (79,6% versus 14,8%; $p<0,001$), o que pode estar subjacente ao elevado número de infecções urinárias neles diagnosticadas (50% versus 16,4%; $p<0,001$). Também um elevado número destes doentes apresentou perturbação da deglutição ou entubação nasogástrica (38,9% versus 4,9%; $p<0,001$), o que pode de algum modo estar relacionado com a elevada incidência de pneumonia por eles apresentada (38,9% versus 8,2%; $p<0,001$). Todas as hemorragias major ocorridas durante o internamento aconteceram no grupo com evolução desfavorável ($p=0,007$). Dos 23 doentes que tiveram alta para uma instituição, 21 pertencem ao grupo que evoluiu desfavoravelmente ($p<0,001$).

Tabela 3.21 - Parâmetros laboratoriais e exames complementares de diagnóstico na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral, dividida em dois grupos de resultado

DOENTES COM RANKIN INICIAL ≤ 2 (nº total – 115)						
Variável	Sem dados nº(%)	Todos os doentes (115) nº(%)	Rankin final ≤2 (61) nº(%)	Rankin final >2 (54) nº(%)	P	OR(IC a 95%)
Parâmetros laboratoriais						
Hemoglobina (≥15,00 g/dl)	—	17(14,8)	12(19,7)	5(9,3)	0,116	0,417(0,137-1,272)
Leucócitos (≥10000X10 ⁹ /l)	—	23(20,0)	8(13,1)	15(27,8)	0,050	2,548(0,983-6,605)
Velocidade sedimentação (>30mm)	7(6,1)	41(38,0)	16(28,1)	25(49,0)	0,025	2,464(1,110-5,467)
Proteína C reactiva (>0,30 mg/dl)	—	66(57,4)	30(49,2)	36(66,7)	0,058	2,067(0,970-4,403)
Glicémia (≥140 mg/dl)	—	27(23,5)	12(19,7)	15(27,8)	0,306	1,571(0,659-3,741)
Ureia (≥44 mg/dl)	4(3,5)	56(50,5)	26(43,3)	30(58,8)	0,104	1,868(0,877-3,979)
Creatinina (>1,1 mg/dl)	—	29(25,2)	16(26,2)	13(24,1)	0,791	0,892(0,383-2,077)
Colesterol total (≥200 mg/dl)	—	43(37,4)	26(42,6)	17(31,5)	0,218	0,619(0,287-1,331)
Triglicérides (≥200 mg/dl)	1(0,9)	10(8,8)	7(11,5)	3(5,7)	0,334	0,463(0,113-1,889)
HDL-colesterol (<40 mg/dl)	4(3,5)	45(40,5)	22(37,3)	23(44,2)	0,457	1,334(0,624-2,853)
LDL-colesterol (≥130 mg/dl)	4(3,5)	36(32,4)	23(39,0)	13(25,0)	0,116	0,522(0,230-1,181)
Fibrinogénio (>400,0 mg/dl)	33(28,7)	55(67,1)	25(59,5)	30(75,0)	0,136	2,040(0,793-5,245)
Ex. complementares diagnóstico						
Fibrilhação auricular intra-hospitalar	—	37(32,2)	17(27,9)	20(37,0)	0,294	1,522(0,694-3,342)
Hipertrofia VE (ECG)	—	10(8,7)	4(6,6)	6(11,1)	0,387	1,781(0,475-6,682)
Alterações isquémia (ECG)	—	48(41,7)	19(31,1)	29(53,7)	0,014	2,564(1,197-5,491)
Disfunção sistólica VE	7(6,1)	4(3,7)	3(4,9)	1(2,1)	0,631	0,420(0,042-4,175)
Hipertrofia VE (ecocardiograma)	7(6,1)	38(35,2)	23(37,7)	15(31,9)	0,532	0,774(0,347-1,728)
D. fibrocalcificante mitral ou aórtica	7(6,1)	96(88,9)	53(86,9)	43(91,5)	0,450	1,623(0,458-5,754)
Discinésia/aneurisma	7(6,1)	12(11,1)	9(14,8)	3(6,4)	0,170	0,394(0,100-1,546)
Doppler carotídeo (≥50%)	14(12,2)	25(24,8)	11(18,6)	14(33,3)	0,092	2,182(0,872-5,458)

VE: ventrículo esquerdo; ECG: electrocardiograma.

Tabela 3.22 - Complicações durante o internamento na população de doentes sem incapacidade prévia ao acidente vascular cerebral, dividida em dois grupos de resultado

DOENTES COM RANKIN INICIAL <= 2 (nº total – 115)						
Variável	Sem dados nº(%)	Todos os doentes (115) nº(%)	Rankin final <=2 (61) nº(%)	Rankin final >2 (54) nº(%)	P	OR(IC a 95%)
Complicações durante o internamento						
Presença de complicações	—	70(60,9)	24(39,3)	46(85,2)	0,000	8,865(3,569-22,016)
Incont/algaliação	—	52(45,2)	9(14,8)	43(79,6)	0,000	22,586(8,569-59,530)
Disfagia/entubação	—	24(20,9)	3(4,9)	21(38,9)	0,000	12,303(3,411-44,382)
Infecção urinária	—	37(32,2)	10(16,4)	27(50,0)	0,000	5,100(2,153-12,083)
Pneumonia	—	26(22,6)	5(8,2)	21(38,9)	0,000	7,127(2,455-20,694)
Hemorragia major	—	6(5,2)	0(0,0)	6(11,1)	0,007	—
Destino após a alta (sobreviventes)						
Instituição (Lar ou outro hospital)	—	23(21,1)	2(3,3)	21(43,8)	0,000	22,944(5,017-104,929)

3.3.3 Factores preditivos independentes - modelos preditivos

Para o desenvolvimento dos modelos foram seleccionadas variáveis de cada um dos cinco grupos mencionados no capítulo dos “Métodos”. As variáveis utilizadas para gerar os modelos foram as mesmas para todos eles, à excepção das que diziam respeito à avaliação neurológica inicial (terceiro grupo), em que cada modelo recebeu variáveis de um diferente subgrupo. O primeiro grupo, constituído pelos dados demográficos, contribuiu com as variáveis idade e género, ficando de fora a variável pouco específica “solteiro, viúvo ou divorciado”, considerando também que não havia diferenças entre os dois grupos na proporção de doentes que vivia sozinho. Do segundo grupo foi escolhida a variável do exame clínico geral “pressão arterial sistólica inicial ≥ 140 mmHg”, que na análise bivariada tinha mostrado estar relacionada com o resultado. No quarto grupo foi seleccionada a variável imagiológica “cortical extenso”, que é uma categoria imagiológica claramente definida, de avaliação fácil e fortemente correlacionada com síndromes clínicas de AVC graves e mau resultado.¹⁷³ No quinto grupo, relativo à comorbilidade médica, devido à necessidade de reduzir o número de variáveis, em vez das comorbilidades individuais, optou-se pela escala sintética de comorbilidade médica geral, o índice de comorbilidade de Charlson na versão modificada, validada para uso como indicador de prognóstico em doentes com AVC,¹⁶⁰ e que, na análise bivariada, tinha apresentado associação significativa com o resultado. Outras variáveis de comorbilidade médica que tinham associação significativa com o resultado, como défice visual e défice auditivo, avaliados subjectivamente, são de fiabilidade questionável e foram excluídas. A variável IQCODE foi excluída porque o factor preditor (score $\geq 4,0$) era apenas presente em 7 doentes, para além de que a demência é um dos items que faz parte do índice de Charlson.

O terceiro grupo incluiu as variáveis relativas à avaliação neurológica inicial do doente. Este grupo foi subdividido em quatro subgrupos alternativos, sendo cada subgrupo constituído por variáveis representando diferentes formas de avaliação da gravidade neurológica do doente. Como foi referido na secção dos “Métodos”, esta opção foi tomada devido às diferentes formas da avaliação neurológica do AVC apresentarem sobreposição de items, podendo haver correlação entre as variáveis, e para reduzir o número de variáveis. Cada subgrupo contribuiu com uma variável para um dos modelos, à excepção do subgrupo D que contribuiu com cinco variáveis distintas. Assim, a variável

de avaliação do estado de consciência, score de coma de Glasgow, dicotomizado entre 15 versus < 15, constituindo o subgrupo A, foi atribuída ao modelo 2; o score da escala de défice neurológico NIHSS (subgrupo B) foi seleccionado para o modelo 1; o subtipo TACI da classificação clínica do OSCP (subgrupo C), fortemente associado com mau resultado, foi escolhido para o modelo 3; e para o modelo 4 foram seleccionadas, entre as variáveis do exame neurológico geral formando o subgrupo D, as que mais fortemente se associavam com mau resultado e que tinham melhor fiabilidade. Estas variáveis foram afasia, extinção, parésia de mais do que um membro, alteração dos campos visuais e perturbação da motilidade ocular.

Foi assim possível desenvolver quatro modelos preditivos para o resultado de independência versus dependência ou morte aos 6 meses, diferindo apenas nas variáveis neurológicas utilizadas no seu desenvolvimento, e que, apesar do pequeno número de variáveis em que se baseiam, variando entre seis e dez, cobriram de uma forma completa os aspectos clinicamente mais relevantes da história e do exame objectivo, e incluíram dados de imagem (Tabela 3.23). A razão “número de eventos resultado por variável” (EPV) variou entre 9, para os três modelos que utilizaram seis variáveis no seu desenvolvimento, e 5 para o modelo que se baseou em 10 variáveis preditivas. A análise mostrou que os modelos não violam nenhuma das suposições estatísticas necessárias.

No modelo 1, em que foi utilizado o score de NIHSS como forma de avaliação do défice neurológico inicial, apenas três variáveis foram preditores independentes de resultado, com o risco de morte ou dependência aos 6 meses a ser mais elevado nos doentes do sexo feminino e com valores mais altos de pressão arterial sistólica inicial e de score de NIHSS inicial. A proporção de doentes classificada correctamente com este modelo foi de 85,2%. Este modelo explicou 60% da variância no resultado (R^2 de Nagelkerke). A curva ROC para este modelo é mostrada na fig. 3.1.

No modelo 2, utilizando a escala de Glasgow dicotomizada como a variável de défice neurológico clínico, o risco de morrer ou ficar dependente aos 6 meses foi mais alto nos doentes do género feminino, com score de Glasgow < 15, com enfarte cortical extenso na TC e com índice de comorbilidade de Charlson >1. Este modelo classificou correctamente 75,7% dos doentes e explicou 40,2% da variância no resultado (R^2 de Nagelkerke). A curva ROC para este modelo é mostrada na fig. 3.2.

No modelo 3, com o défice neurológico representado pela variável “grupo TACI” da classificação clínica do OSCP, foram cinco os preditores independentes de resultado

(maior risco de dependência ou morte aos 6 meses nos doentes do género feminino e com idade igual ou superior a 80 anos, pressão arterial sistólica inicial ≥ 140 mmHg, síndrome clínico TACI e índice de Charlson > 1). Este modelo classificou correctamente 71,3% dos doentes e explicou 33,3% da variância no resultado (R^2 de Nagelkerke). A curva ROC para este modelo é mostrada na fig. 3.3.

O modelo 4, com o défice neurológico caracterizado através de cinco variáveis neurológicas clínicas distintas, identificou sete preditores independentes de resultado, sendo maior o risco de ficar dependente ou morrer aos seis meses nos doentes do género feminino, de idade igual ou superior a 80 anos, e com pressão arterial sistólica inicial ≥ 140 mmHg, afasia, parésia de mais do que um membro, alteração da motilidade ocular e índice de Charlson > 1 . Este modelo classificou correctamente 75,7% dos doentes e explicou 52,7% da variância (R^2 de Nagelkerke). A curva ROC para este modelo é mostrada na fig. 3.4.

Tabela 3.23 - Modelos preditivos de morte ou dependência aos 6 meses (Rankin final > 2)

Variáveis	Preditores independentes de resultado em cada modelo –OR(IC a 95%)			
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Grupo 1				
Sexo	2,667(0,865-8,217)	2,531(0,922-6,947)	3,316(1,294-8,497)	2,939(0,942-9,176)
Idade ($< 80; \geq 80$)	+	+	2,330(0,947-5,729)	2,378(0,839-6,738)
Grupo 2				
PA sist inicial (≥ 140)	3,941(1,141-13,618)	+	2,642(1,012-6,901)	3,911(1,203-12,712)
Grupo 3				
Sub-grupo A				
Escala Glasgow (< 15)		6,409(2,540-16,166)		
Sub-grupo B				
NIHSS	1,509(1,281-1,777)			
Sub-grupo C				
TACI			9,969(1,170-84,904)	
Sub-grupo D				
Afasia				5,055(1,488-17,169)
Extinção				+
Parésia (> 1 membro)				8,138(2,400-27,593)
Campos visuais				+
Motilidade ocular				9,123(2,323-35,821)
Grupo 4				
Cortical extenso	+	6,91E+08(0,000-.)	+	+
Grupo 5				
Índice de Charlson(> 1)	+	2,410(0,977-5,943)	3,160(1,318-7,579)	3,453(1,218-9,793)
AUC(SE)	0,893(0,032)	0,817(0,041)	0,785(0,043)	0,857(0,034)
IC a 95% da AUC	(0,830-0,957)	(0,737-0,897)	(0,701-0,869)	(0,790-0,924)

+ - significa variáveis que foram incluídas no desenvolvimento do modelo, mas que não são preditores independentes de resultado.

PA: pressão arterial; NIHSS: “National Institutes of Health Stroke Scale”; TACI: enfarte total da circulação anterior; AUC: “area under the receiver operating characteristic curve”; SE: “standard error”; IC: intervalo de confiança.

O valor da AUC de cada um dos diferentes modelos é mostrado na Tabela 3.23. O modelo 1 é o que tem um valor de AUC mais elevada (0,893), e o modelo 3 mais baixa (0,785), sendo este o único modelo em que a AUC é inferior ao valor pré-especificado de 0,80. Não há, contudo, diferenças estatisticamente significativas entre as áreas dos diferentes modelos.

O modelo 1 está descrito na Tabela 3.24.

Tabela 3.24 – Resultados do modelo 1 (para prever morte ou dependência aos 6 meses)

Variável	β	EP	Odds ratio	IC a 95%
Constante	-4,613	0,954		
Género feminino	0,981	0,574	2,667	0,865-8,217
PA sistólica inicial (≥ 140 mmHg)	1,371	0,633	3,941	1,141-13,618
NIHSS inicial (diferença de 1 ponto no score)	0,411	0,084	1,509	1,281-1,777

B: coeficiente de regressão; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança; PA: pressão arterial; NIHSS: “National Institutes of Health Stroke Scale”

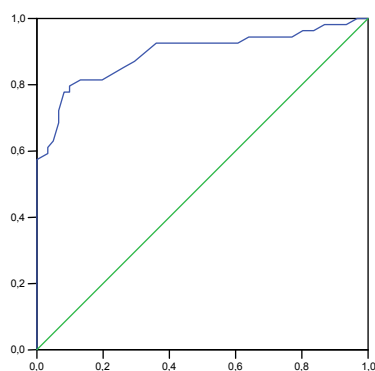


Figura 3.1 - Curva “receiver operating characteristic” (ROC) do modelo 1

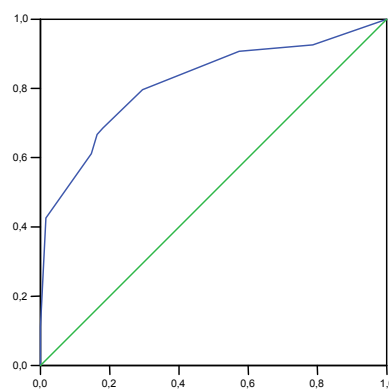


Figura 3.2 - Curva “receiver operating characteristic” (ROC) do modelo 2

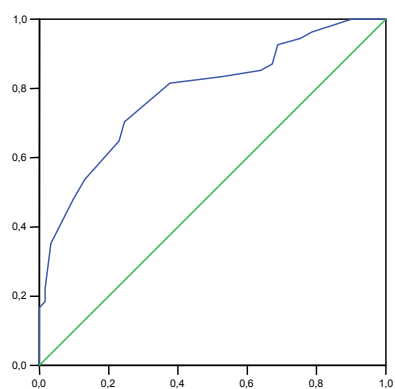


Figura 3.3 - Curva “receiver operating characteristic” (ROC) do modelo 3

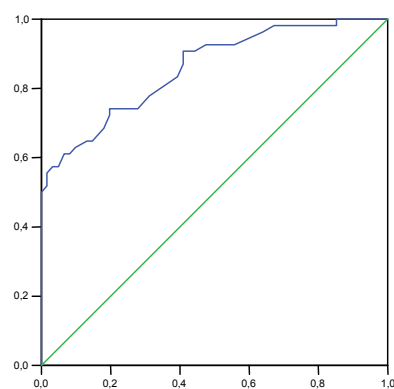


Figura 3.4 - Curva “receiver operating characteristic” (ROC) do modelo 4

4 DISCUSSÃO

O objectivo principal deste estudo consistiu em identificar os factores que determinam a passagem de um estado independente para um estado de dependência ou morte numa coorte de doentes idosos que sofrem o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida.

Paralelamente, como objectivo secundário, foram analisadas as características demográficas e sociais, os factores de risco vascular e comorbilidades, a apresentação clínica e o resultado desta coorte de doentes idosos, estratificada em dois grupos de idade.

4.1 Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade

Vários estudos têm-se dedicado a comparar as características demográficas, clínicas e de resultado de AVC entre doentes muito idosos e doentes mais jovens,^{85,106,109,111-117,119,120,122,127} mas até agora poucos estudos compararam grupos de idade apenas e especificamente entre os doentes idosos.

O número de doentes com mais de 80 anos ultrapassava o dos doentes com idade entre 70-79 anos, o que mostra a importância deste grupo de idade em termos de impacto social e nos cuidados de saúde. Marini *et al*, num estudo de base populacional, realizado entre 1994 e 1998, comparando doentes com o seu primeiro AVC isquémico, de idade igual ou superior a 80 anos, com todos os outros, verificaram que esse grupo representava um pouco mais de um terço (36,6%) de todos os doentes com enfarte cerebral.¹⁰⁶ Mas esta proporção não é estática e irá aumentar aceleradamente no futuro, como tem vindo a acontecer no passado recente, devido ao aumento da esperança de vida e à forte associação do AVC com a idade. Carrera *et al*,¹¹⁰ numa análise do “The Lausanne Stroke Registry”, de base hospitalar, comparando doentes internados pelo primeiro AVC ao longo de 25 anos (entre 1979 e 2003), verificaram que a percentagem de doentes internados com idade superior a 80 anos, subiu de 4,36% no período entre 1979-1987, para 21,49% no período entre 1996-2003.

4.1.1 Características socio-demográficas

Em comparação com o grupo de idade mais jovem (70-79 anos), o grupo mais idoso (≥ 80 anos) tinha um maior predomínio de doentes do sexo feminino, representando mais de três quartos dos doentes, tinha mais doentes viúvos e doentes a viver em casa de familiares ou acompanhados por cuidador e menos doentes a viver com o seu esposo/companheiro, e incluía a globalidade dos doentes a viver numa instituição antes do AVC. Estes achados estão em linha com os resultados de estudos prévios.^{85,106,109,111-}

^{117,119,120,122,127} O sexo feminino representa em todos os estudos mais de metade dos doentes nos grupos de idade mais avançada, apesar da incidência de AVC no sexo feminino ser mais baixa do que no sexo masculino, mesmo nestes grupos de idade.^{27,106} Este predomínio deve-se à esperança de vida mais longa das mulheres, levando a que, com o avanço da idade, a sua proporção aumente na população geral. Di Carlo *et al*, num estudo de base hospitalar, realizado em vários países da Europa, comparando doentes com o primeiro AVC ao longo da vida, isquémico ou hemorrágico, de idade igual ou superior a 80 anos, com os doentes mais jovens, encontraram uma proporção de doentes do sexo feminino, no grupo de doentes com idade avançada, de 66,9%.¹⁰⁹ No estudo de Marini *et al*, acima referido,¹⁰⁶ incluindo apenas doentes com AVC isquémico, com idade igual ou superior a 80 anos, a proporção de mulheres foi de 61,3%. Rojas *et al*,¹¹⁹ num estudo de base hospitalar realizado na Argentina, incluindo doentes com AVC isquémico e acidente isquémico transitório, e em que foram comparados dois grupos de idade (menos de 80 anos versus igual ou superior a 80 anos), encontraram, no grupo de idade mais avançada, 61,8% de mulheres. Todos estes valores são mais baixos do que os 77,3% encontrados no presente estudo. Contudo, na ausência de dados demográficos da população geral dos diversos países sobre a razão entre os géneros neste grupo de idades, não é possível valorizar esta diferença. Poderá existir em Portugal maior diferença na esperança de vida entre homens e mulheres do que noutros países. Outros estudos existem para demonstrar a forte predominância do sexo feminino em doentes com AVC de idade avançada, contudo, devido à utilização de limiares de idade diferentes para a definição dos grupos (70, 75, 85), as proporções não são directamente comparáveis com as deste trabalho.^{85,111-114,116,117,122,127}

Campion¹⁰⁸ referia, em 1994, que, na população acima dos 85 anos, metade dos homens vivia com as suas mulheres, mas só 10% das mulheres vivia com os seus

maridos/companheiros, devendo-se esta realidade ao facto das mulheres serem, em regra, mais novas que os seus maridos e viverem mais tempo que eles. Assim, não surpreende que, no presente estudo, o grupo de doentes mais idoso, constituído em grande parte por mulheres, tenha uma maior proporção de viúvos (viúvas) e uma menor proporção de doentes a viver com esposa/companheiro que o outro grupo. Contudo, o número de doentes a viver sozinho não era maior do que no outro grupo, enquanto que duplicava a proporção de doentes a viver com familiares ou apoiados por cuidador e surgia um pequeno grupo vivendo já em instituição. Poucos estudos publicados documentam as condições de vida pré-AVC, de modo diferenciado, por diferentes grupos de idade. Pohjasvaara *et al*,¹¹³ num estudo realizado em Helsínquia, comparando doentes internados por AVC isquémico, com idades entre 55-70 e 71-85 anos, encontraram uma proporção de doentes a viver sozinho mais elevada no grupo mais idoso, atingindo 50% dos doentes. Kammergaard *et al*,⁸⁵ num estudo de base hospitalar realizado em Copenhaga, comparando dois grupos de idade (<85 e ≥85 anos), encontraram uma proporção ainda maior de doentes a viver sozinhos no grupo mais idoso (83,5% dos doentes). Estas proporções são muito superiores às encontradas no presente estudo (apenas 22,7% dos doentes mais idosos vivia sozinho antes do AVC) e podem reflectir diferentes hábitos e padrões de vida em sociedades diferentes. Considerando o aspecto da institucionalização, Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ no estudo acima referido, realizado em vários países da Europa, incluindo Portugal, encontraram, como no presente estudo, uma proporção de doentes institucionalizados antes do AVC significativamente maior no grupo com idade igual ou superior a 80 anos, em comparação com todos os restantes doentes.

4.1.2 Factores de risco vascular e subtipos de acidente vascular cerebral isquémico

A comparação dos dois grupos de idade relativamente a factores de risco vascular e a subtipos de AVC isquémico mostrou diferenças importantes entre os grupos. Assim, quanto aos primeiros, o grupo mais idoso apresentava maior frequência de fibrilhação auricular pré ou intra-hospitalar, de insuficiência cardíaca e de antecedentes de acidente isquémico transitório; menor frequência de tabagismo, consumo excessivo de álcool e doença arterial periférica sintomática; e igual frequência de antecedentes de hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, assim como de cardiopatia isquémica.

Quanto aos subtipos de AVC isquémico, verificaram-se diferenças significativas em relação a todos os subtipos clínicos da classificação do OCSP, apresentando o grupo de doentes mais idoso maior proporção de enfartes totais e parciais da circulação anterior (enfartes TACI e LACI, respectivamente), e menor proporção de enfartes lacunares e da circulação posterior (enfartes LACI e POCI, respectivamente). A classificação etiológica TOAST mostrou diferenças significativas apenas em relação ao AVC por oclusão de pequenos vasos, que foi mais frequente no grupo de idade inferior a 80 anos. Contudo, nesta classificação, menos de metade dos doentes tiveram uma etiologia atribuída, tendo os restantes doentes sido incluídos no grupo de AVCs de causa indeterminada. A classificação imagiológica não mostrou diferenças significativas entre os grupos, embora se verificasse uma tendência para os enfartes subcorticais pequenos e da circulação posterior serem mais frequentes no grupo de doentes menos idoso, e para os enfartes corticais extenso, médio e pequeno, subcortical extenso e juncional serem mais frequentes no grupo de doentes mais velho.

Embora com alguns resultados contraditórios, a generalidade dos estudos tem vindo a evidenciar um diferente perfil de factores de risco nos doentes muito idosos, sofrendo o seu primeiro AVC, em comparação com os restantes doentes.^{85,106,109,111-117,119,120,122,127}

As principais características deste diferente perfil de factores de risco nos doentes mais idosos consistem numa maior frequência de antecedentes de fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, associada a uma menor frequência de antecedentes de hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabagismo e consumo de álcool.^{85,106,109,111,113,114,119,120,122} Foi este diferente perfil de factores de risco, associado à maior proporção de doentes com AVC cardioembólico e menor proporção de AVC aterotrombótico de grandes artérias, evidenciadas pelos doentes muito idosos, que levou alguns autores a sugerir que, com o avanço da idade, haveria uma deslocação de AVCs causados por doença arterial aterosclerótica para embolismo cardiogénico.^{85,111}

Contudo, os resultados dos estudos não são totalmente coincidentes, tendo alguns autores encontrado igual frequência de HTA e diabetes mellitus nos doentes muito idosos em comparação com os restantes doentes.^{106,111,113,122,127} Rojas *et al* encontraram uma maior proporção de doentes com HTA no grupo de doentes muito idoso.¹¹⁹ Relativamente a antecedentes de acidente isquémico transitório e doença arterial periférica sintomática os resultados são ainda menos convergentes.^{106,109,111,117} Alguns autores encontraram antecedentes de AIT com maior frequência no grupo de doentes mais idoso,^{109,122} mas na

maioria dos estudos não há diferença significativa na prevalência deste factor de risco entre os dois grupos de idade.^{106,111,113,117} A doença arterial periférica foi detectada, em alguns estudos, com mais frequência no grupo de doentes mais idoso,^{106,122} enquanto que noutro ocorreu a situação inversa.¹¹⁷

Em paralelo, alguns dos estudos que se debruçaram sobre a distribuição dos factores de risco por grupos de idade, também analisaram a distribuição de subtipos de AVC isquémico, quer utilizando uma classificação clínica (OCSP),^{106,109,122,127} quer uma classificação etiológica (TOAST ou “National Institute of Neurological Disorders and Stroke Classification”).^{113,114,117,131} Dois grandes estudos europeus, um de base hospitalar e outro de base populacional, utilizando a classificação do OCSP, e comparando, ambos, doentes com idade igual ou superior a 80 anos versus todos os restantes doentes, mostraram uma maior proporção de doentes com TACI e uma menor proporção de doentes com POCI no grupo de doentes mais idoso.^{106,109} Adicionalmente, um dos estudos¹⁰⁹ mostrou uma maior proporção de doentes com PACI no grupo de doentes mais idoso, e o outro¹⁰⁶ uma maior proporção de doentes com LACI no grupo menos idoso. De referir que dois estudos não mostraram diferenças significativas na distribuição dos subtipos clínicos de AVC isquémico, segundo a classificação do OCSP, por grupo de idade,^{122,127} um dos quais é um estudo de base hospitalar,¹²⁷ e o outro incluiu apenas doentes de raça negra, que se sabe diferirem em vários aspectos epidemiológicos e clínicos dos doentes de raça branca.¹²²

A comparação dos doentes idosos com os restantes doentes, relativamente a subtipos etiológicos de AVC isquémico, mostrou de forma generalizada maior frequência de AVC cardioembólico no grupo de doentes mais idoso.^{111,113,114,131} Pelo contrário, o AVC aterosclerótico de grandes artérias foi em geral mais frequente nos grupos de idade menos avançada,^{113,131} tendo sido encontrado apenas um estudo em que este tipo de AVC foi mais frequente no grupo dos doentes muito idosos.¹¹⁴ Inúmeros estudos, incluindo estudos patológicos, têm mostrado que os grandes enfartes hemisféricos têm muitas vezes etiologia cardioembólica. Yamanouchi *et al*,¹³⁵ num estudo de 132 autópsias de doentes com enfartes supratentoriais maciços, com idade média de 79 anos, verificaram que dois terços eram de etiologia cardioembólica, e destes mais de metade associava-se a fibrilhação auricular não valvular, concluindo que esta arritmia é uma causa muito importante de enfarte cerebral maciço nos idosos. Estes resultados suportam e dão consistência às proporções mais elevadas de fibrilhação auricular não valvular, TACI e

AVC cardioembólico encontradas simultaneamente, por muitos estudos, nos doentes muito idosos com AVC, em comparação com os restantes doentes.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com os da literatura, relativamente à maior frequência de fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, e à menor frequência de tabagismo e de consumo excessivo de álcool, no grupo de doentes mais idoso. Estão também de acordo em relação à distribuição dos subtipos clínicos do OCSP. O mesmo não aconteceu com os resultados da classificação TOAST, verificando-se uma maior proporção de AVCs cardioembólicos nos doentes muito idosos mas sem alcançar significado estatístico. Contudo, como já foi referido, nesta classificação não foi atribuída nenhuma etiologia a mais de metade dos doentes (52,8%), na maior parte dos casos (61,3%), devido à presença de duas etiologias potenciais, o que não pode deixar de enviesar os resultados. O mesmo tem acontecido com outros estudos, chegando a proporção dos AVCs de etiologia indeterminada na classificação TOAST a ultrapassar os 60%.^{113,129,130} À medida que a idade avança a possibilidade de haver duas etiologias potenciais para o AVC aumenta. Em populações muito idosas, devido à alta prevalência de patologia cardíaca, a proporção de doentes com alguma cardiopatia embolígena, major ou minor, é muito elevada. No presente estudo, 90% dos doentes tinham doença fibrocalcificante mitral, alteração esta que, na classificação TOAST, faz parte do grupo das cardiopatias embolígenas minor. Dentro deste grupo “indeterminado” haverá proporções desconhecidas de AVCs cardioembólicos e de outras etiologias, o que torna difícil a valorização dos dados desta classificação.

A classificação do OCSP tem, em relação à classificação TOAST, a vantagem de permitir atribuir, em regra, um subtipo específico a cada um de praticamente todos os doentes, para além de não incluir factores de risco na definição dos subtipos, o que é importante quando se quer avaliar a relação de factores de risco com os subtipos de AVC isquémico.¹²⁹ Assim, no presente estudo, a maior frequência, nos doentes mais idosos, de fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, associada à maior frequência dos síndromas clínicos mais graves da classificação do OCSP (enfartes TACI e PACI), que são os que mais frequentemente se associam a AVC cardioembólico, corresponde ao padrão que é, em geral, descrito na literatura. Di Carlo *et al* verificaram que a presença de fibrilhação auricular era um factor de risco independente para a ocorrência do enfarte TACI.¹⁸³ Mais de três quartos (76,5%) dos doentes com enfarte TACI no presente estudo tinham fibrilhação auricular.

As diferenças entre os grupos de idade encontradas no presente estudo em relação aos factores de risco e subtipos de AVC isquémico são tanto mais de realçar, quanto se trata de uma comparação, não entre doentes muito idosos e todos os outros, mas de dois diferentes grupos de doentes idosos. A fibrilhação auricular não valvular e a insuficiência cardíaca são condições com uma clara associação com a idade, sendo pouco frequentes até à sexta década de vida, altura a partir da qual se dá um aumento rápido e progressivo da sua incidência.^{123,124} Ambas predis põem a AVC isquémico. O estudo de Framingham mostrou, ao longo de 34 anos de seguimento, um excesso de AVCs superior a 4 vezes nos doentes com insuficiência cardíaca, e de quase cinco vezes nos doentes com fibrilhação auricular.¹²³ Em doentes com mais de 75 anos, a fibrilhação auricular é a causa simples mais importante de AVC isquémico.¹²⁴ Para além disso, tanto a fibrilhação auricular como a insuficiência cardíaca predis põem a AVCs isquémicos mais graves.^{83,84}

O mecanismo patogénico que está subjacente ao AVC cardioembólico associado a fibrilhação auricular não valvular tem a ver com a formação de trombos no apêndice auricular esquerdo.¹²⁴ A maior parte dos trombos auriculares associados a fibrilhação auricular origina-se no apêndice auricular esquerdo, devido à diminuição da sua contractilidade e consequente estase e diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo. Contudo, as velocidades de fluxo sanguíneo no apêndice auricular esquerdo em fibrilhação auricular flutuam com o tempo entre limites amplos, sendo influenciadas por vários outros factores, para além da força da contractilidade da sua própria parede, incluindo a pressão auricular e o esvaziamento da aurícula durante a diástole do ventrículo esquerdo. Este último factor tem a ver com as propriedades de relaxamento do ventrículo esquerdo, que por sua vez, são influenciadas por factores de risco clínicos, como HTA. Vários factores de risco clínicos para AVC têm vindo a ser relacionados com aumento da estase no apêndice auricular esquerdo, em doentes com fibrilhação auricular. Sabe-se que HTA, provavelmente através de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, leva a dilatação da aurícula esquerda e estase apendicular. Também idade avançada se associa independentemente com diminuição da contractilidade do apêndice e aumento da estase.

Ora, assim como a estase no apêndice auricular esquerdo varia com o tempo e é susceptível a múltiplas influências, também o risco de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular varia mais de 20 vezes, desde 0,5% por ano para doentes com idade inferior a 65 anos, sem doença cardíaca orgânica ou HTA, até 12% por ano para

doentes com AVC ou AIT prévios.¹²⁴ Uma revisão sistemática recente identificou como preditores independentes de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular, AVC/AIT prévios, HTA, idade avançada e diabetes mellitus, sendo o primeiro o preditor mais forte.¹⁸⁴ Estes preditores independentes são também factores de risco para AVC em doentes sem fibrilhação auricular, não sendo relacionados tradicionalmente com um mecanismo cardioembólico. Contudo, em doentes com fibrilhação auricular, os riscos absolutos de AVC associado a estes factores de risco são várias vezes mais altos do que em doentes sem fibrilhação auricular. A HTA associa-se com AVCs cardioembólicos em doentes com fibrilhação auricular. Em relação à diabetes mellitus, não está ainda esclarecido de que forma exerce o seu efeito nestes doentes. Os doentes com fibrilhação auricular e cada um destes factores de risco, tratados com varfarina, evidenciam uma redução substancial na incidência de AVC isquémico em comparação com os mesmos doentes tratados com aspirina. Este facto confirma a importância da etiologia cardioembólica nestes doentes.

Em resumo, o risco absoluto de AVC mais alto em doentes muito idosos com fibrilhação auricular não valvular parece ser explicado, pelo menos em parte, pela coexistência de outros factores de risco independentes, associados com a idade, e que potenciam a possibilidade de cardioembolismo ligada à própria fibrilhação auricular.¹⁸⁴ De referir que nesta revisão sistemática do “The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group”,¹⁸⁴ a insuficiência cardíaca e a doença coronária não foram preditores independentes de AVC em doentes com fibrilhação auricular não valvular, o que foi atribuído, no caso da insuficiência cardíaca, às dificuldades do diagnóstico clínico desta patologia, conduzindo possivelmente a classificação errada e anulação do poder preditivo.

Vários estudos têm demonstrado maior frequência de antecedentes de hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, nos grupos de doentes mais novos,^{85,109,117} o que, juntamente com a maior prevalência de tabagismo, tem sido relacionado com a maior proporção de AVCs aterotrombóticos de grandes vasos e AVCs lacunares encontrada neste grupo de doentes por vários autores.^{117,131} É possível que a razão para que no presente estudo não tenham sido encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de idade, relativamente aos três factores de risco (HTA, diabetes mellitus e hipercolesterolemia), resida apenas no facto de se estarem a comparar dois grupos de doentes idosos, e não os muitos idosos com todos os outros doentes. Ou que se deva à utilização de diferentes definições dos factores de risco. No presente estudo, a

definição de hipertensão arterial como factor de risco baseou-se apenas na história passada do doente, o que não acontece com todos os estudos. É de referir, a este propósito, que, no presente estudo, a proporção de doentes com PA sistólica inicial ≥ 140 mmHg era significativamente maior no grupo de doentes mais jovem. A informação sobre a presença de hipercolesterolemia prévia ao AVC foi incompleta devido a desconhecimento desta realidade por parte de doentes e familiares, e a ausência de diferenças entre os dois grupos no nível do colesterol sérico doseado durante o internamento é difícil de valorizar, visto haver uma tendência para subida do colesterol ao fim de 48 horas após o início do AVC, particularmente em grandes enfartes.¹⁸⁵

Contudo, vários autores chegaram, parcial ou globalmente, a resultados semelhantes aos do presente estudo. Asplund *et al*,¹¹¹ comparando doentes com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros, encontraram uma proporção semelhante de diabéticos nos dois grupos; Sharma *et al*,¹²⁷ comparando doentes com idade superior a 75 anos com todos os outros, encontraram proporções de diabéticos e hipertensos não significativamente diferentes nos dois grupos; Pohjasvaara *et al*,¹¹³ comparando doentes com idade entre 55-70 versus 71-85 anos, encontraram uma proporção de doentes hipertensos ligeiramente mais elevada no grupo mais jovem, mas sem significado estatístico; Olindo *et al*,¹²² comparando doentes de raça negra com idade igual ou superior a 85 anos com todos os outros doentes, encontraram uma proporção de doentes hipertensos igual nos dois grupos; Rojas *et al*,¹¹⁹ comparando doentes com idade igual ou superior a 80 anos com todos os outros, encontraram uma maior proporção de hipertensos no grupo de doentes mais idoso.

À luz do mecanismo etiopatogénico para cardioembolismo em doentes com fibrilhação auricular, acima referido, a ocorrência, no presente estudo e noutros estudos prévios^{106,111,113,122,127} de iguais proporções de doentes com HTA e diabetes mellitus nos dois grupos de idade, deixa de surgir como contraditória em relação à noção estabelecida de que a etiologia cardioembólica é a predominante nas idades avançadas e a etiologia aterosclerótica de grandes e pequenas artérias predomina nas idades menos avançadas. O que parece acontecer é que existe uma interacção destes factores de risco com a idade, sendo diferentes as consequências da sua presença em idades mais jovens ou mais avançadas. A diminuição do risco relativo para AVC que a hipertensão arterial apresenta com o avanço da idade¹²⁶ será “compensado” pela potenciação do risco cardioembólico induzida por este factor de risco em doentes idosos com fibrilhação auricular. Hart *et al*¹²⁴

referem que nos idosos a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo associada à hipertensão arterial nem sempre se resolve com a medicação antihipertensiva, não sendo claro se a estase do apêndice auricular esquerdo é revertida por um controlo adequado da HTA.

A revisão sistemática do “The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group”¹⁸⁴ identificou AVC/AIT prévios como o preditor independente mais forte para a ocorrência de AVC isquémico em doentes com fibrilhação auricular não valvular, variando o risco absoluto de AVC na presença deste factor de risco entre 5,9 a 10% por ano, conforme são presentes ou não outros factores de risco (HTA e diabetes mellitus). O AIT tem sido tradicionalmente considerado um marcador de doença das grandes artérias, mas sabe-se que podem ocorrer AITs típicos em relação com cardioembolismo.¹²⁶ Na base destes dados os autores sugerem que todos os doentes com fibrilhação auricular e AIT ou AVC prévios devem ser considerados de alto risco e tratados com anticoagulação, a não ser que contraindicada.¹⁸⁴ O presente estudo, em linha com os resultados de alguns outros estudos prévios,^{109,122} encontrou uma maior proporção de doentes com AIT prévio no grupo de doentes mais idoso, no limiar do estatisticamente significativo. Este achado enquadra-se com estes dados mais recentes sobre os factores de risco independentes para AVC isquémico em doentes com fibrilhação auricular. De qualquer modo, no presente estudo, os doentes com fibrilhação auricular não tinham mais AITs que os doentes sem fibrilhação auricular, sendo muito próxima a proporção de doentes com AITs nos dois grupos (13,0% e 15,3%, respectivamente).

Relativamente ao tabagismo, são inúmeros os estudos, comparando doentes muito idosos com todos os outros, que evidenciam, tal como no presente estudo, uma menor frequência deste factor de risco nos doentes mais idosos.^{85,106,109,113,117,119,122,127} Para além de uma razão de tipo geracional, na medida em que as mulheres, que constituem a grande maioria dos doentes deste grupo, pertencem a uma geração em que o tabagismo era predominantemente um hábito de homens, poderá existir também um efeito de selecção, tendo sobrevivido os doentes que não tinham este factor de risco. De salientar que esta maior proporção de fumadores no grupo de doentes mais jovem, no presente estudo, se associava a uma maior proporção de doentes com doença arterial periférica sintomática.

A presença de consumo excessivo de álcool numa proporção mais baixa do grupo de doentes mais idoso, no presente estudo, pode também em parte ser explicada pela própria idade mais avançada destes doentes. Contudo, Di Carlo *et al*,¹⁸³ num estudo de base

hospitalar em que foram avaliados os factores de risco de cada um dos diferentes subtipos clínicos de AVC isquémico, de acordo com a classificação do OCSF, verificaram que o consumo de álcool era um preditor independente de enfarte lacunar, que é um subtipo de AVC isquémico mais frequente entre os doentes menos idosos, e menos frequente nos muito idosos. Este foi também o tipo de distribuição dos AVCs lacunares no presente estudo, quer usando a classificação do OCSF, quer a classificação TOAST. Grau *et al*,¹³¹ num estudo de base hospitalar em que foram avaliados os factores de risco de diferentes subtipos de AVC isquémico, de acordo com uma versão ligeiramente modificada da classificação TOAST, verificaram que os doentes com AVC de grandes vasos eram mais frequentemente consumidores de álcool, ao passo que o contrário acontecia com os doentes com AVC cardioembólico, sendo que a idade média destes últimos doentes era significativamente mais elevada que a dos primeiros (nesse estudo, cardioembolismo era a etiologia mais frequente acima dos 70 anos e aterosclerose de grandes vasos era a etiologia mais frequente entre os 45 e 70 anos). Vários estudos indicam uma associação em forma de J entre o consumo de álcool e a aterosclerose carotídea, com consumidores ligeiros tendo menor risco que consumidores pesados ou não consumidores.¹³¹ No presente estudo, utilizando a classificação TOAST, não se verificou diferença significativa na ocorrência de AVC de grandes artérias entre os dois grupos. Contudo, como já foi referido, esta classificação não atribuiu nenhuma etiologia a mais de metade dos doentes (52,8%), e apenas 6 doentes na coorte total foram considerados como tendo AVC por aterosclerose de grandes artérias, o que não permite tirar quaisquer conclusões.

4.2 Modelos preditivos

4.2.1 Vantagens do estudo

Em muitos aspectos o desenvolvimento destes modelos está de acordo com as recomendações internacionais e de medicina baseada na evidência para a elaboração de estudos de predição de resultado em AVC.⁴³

A população de doentes que serviu de base ao desenvolvimento dos modelos é uma população homogénea, no sentido em que apenas inclui um subtipo patológico de AVC (enfarte cerebral), não misturando, desse modo, patologias que têm etiopatogenia e manifestações clínicas e de prognóstico diferentes. Não foram incluídos os doentes com AVC hemorrágico nem os doentes com acidente isquémico transitório, para aumentar a especificidade do estudo. O carácter homogéneo da população é ainda mais reforçado por ter sido apenas incluído o primeiro episódio de enfarte cerebral na vida, não misturando primeiros eventos com eventos recorrentes que representam fases diferentes da evolução da doença. Esta população foi descrita detalhadamente, relativamente a características socio-demográficas, estado funcional prévio ao AVC, factores de risco vascular, comorbilidades, manifestações clínicas, gravidade da doença e resultado aos seis meses, facilitando a comparação com outras coortes e com doentes individuais. Para além do limite de idade, o único critério de exclusão adicional foi a presença de incapacidade antes do AVC.

O desenvolvimento dos modelos foi baseado em dados de alta qualidade, colhidos prospectivamente, numa coorte de incepção adequada, em que cerca de 81% dos doentes foram observados nos primeiros sete dias após o início do AVC, e as observações subsequentes foram realizadas a intervalos fixos, padronizados e iguais para todos os doentes. Relativamente à avaliação do resultado de interesse (morte ou incapacidade ao fim de seis meses) não houve doentes perdidos ao longo do período de seguimento. De acordo com o que é recomendado, o resultado escolhido é clinicamente relevante para os doentes, sendo o termo “incapacidade” usado no sentido da nova classificação da OMS (“International Classification of Functioning, Disability and Health”),⁶⁵ como um termo abrangente que designa défices, limitações à actividade e à participação. A medida de resultado utilizada (escala de Rankin modificada), embora considerada como medindo essencialmente o componente da incapacidade relativo a limitações à actividade, é uma escala de incapacidade global bem validada e de fiabilidade comprovada, e com larga experiência de uso em doentes com AVC. O limiar que foi escolhido para discriminar entre dependência e independência nesta escala corresponde àquele que é consensualmente aceite como tendo esse significado (≤ 2 ; > 2).^{38,74} O momento escolhido para avaliação do resultado (6 meses após o AVC) corresponde à data em que se considera que a recuperação funcional do AVC está no essencial estabilizada e completa.^{51,59} As variáveis preditivas foram claramente definidas e as escalas de

avaliação de défice neurológico (NIHSS e GCS), assim como a classificação clínica do OCSF, têm validade comprovada e boa fiabilidade. A avaliação dos doentes a nível basal e aos 6 meses foi feita em todos casos por um único médico, o que permitiu assegurar uma avaliação padronizada, baseada em critérios consistentes.

Os modelos têm boa exactidão preditiva, com elevado poder de discriminação, o que foi demonstrado através da determinação da *area under the receiver operating characteristic curve*.

4.2.2 Limitações do estudo

Os modelos foram gerados numa coorte de doentes de base hospitalar, internados consecutivamente num dos Serviços de Medicina Geral do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental pelo seu primeiro AVC isquémico, sendo os critérios de exclusão uma idade inferior a 70 anos e um score de Rankin modificado pré-AVC > 2 . Sendo uma população de base hospitalar, pode não ser representativa de todos os doentes com AVC isquémico na comunidade, limitando a sua generalizabilidade. Correia *et al.*,¹⁶ no seu estudo de incidência de AVC no Norte de Portugal, realizado entre 1999-2000 e incluindo populações rurais e urbanas, verificaram que apenas 56% dos doentes com AVC tinham sido internados. Contudo, nesse mesmo estudo, a taxa de internamento foi maior na área urbana do que na área rural,¹² e, por outro lado, pode estar a ocorrer um aumento das taxas de internamento por AVC agudo, devido à crescente atenção prestada a esta doença, ao aparecimento de novas terapêuticas para a fase hiperaguda e para prevenção secundária, e à instituição de cuidado organizado de AVC, tanto na fase aguda como na fase de reabilitação crónica. Um aspecto que pode introduzir algum viés é o facto de, antes de chegar ao Serviço de Medicina, muitos doentes permanecerem algum tempo (por vezes, dias) no Serviço de Urgência, o que pode exercer algum efeito de selecção dos doentes mais graves, que morrem precocemente, ou dos doentes menos graves que têm alta directamente do Serviço de Urgência. É, contudo, pouco provável que o número de doentes envolvido seja significativo e possa afectar a possibilidade de generalizar os resultados a outras coortes de base hospitalar.

O número de doentes e de resultados a partir dos quais os modelos foram gerados é relativamente pequeno e foram feitas várias análises de regressão. Isto pode levar a

variáveis falsas-positivas em alguns modelos, e a variáveis importantes serem excluídas doutros por falta de poder estatístico.⁴⁴ Para evitar uma razão eventos por variável baixa privilegiaram-se variáveis de síntese, na forma de escalas de défice neurológico ou de comorbilidade, o que permitiu reduzir o número de variáveis. Contudo, com esta metodologia permanece a questão de saber quais são os défices individuais mais importantes no caso do score total duma escala ser um preditor independente de resultado, o que aconteceu no presente estudo, em que os scores de NIHSS, da escala de Glasgow e do índice de comorbilidade de Charlson foram preditores independentes de resultado em vários modelos.

Com um número pequeno de doentes e de resultados, o caracter completo e de detalhe dum modelo é afectado, havendo o risco de omitir variáveis potencialmente importantes. Weimar *et al*,⁸⁰ num estudo de coorte de base hospitalar, incluindo um elevado número de doentes com AVC isquémico, tiveram a possibilidade de desenvolver modelos preditivos completos, testando e comparando todas as variáveis até então sugeridas como potenciais preditores de resultado em estudos anteriores. Neste estudo, num modelo preditivo de recuperação completa versus recuperação incompleta ou morte até aos 100 dias, desenvolvido a partir de 41 variáveis colhidas até às 72 horas, as variáveis identificadas como preditores independentes de resultado foram complicações neurológicas, febre > 38°C, enfarte das artérias lenticuloestriadas, diabetes mellitus, AVC prévio, género feminino, idade, score de Rankin até às 72 horas, parésia do membro superior direito, parésia do membro superior esquerdo e score de NIHSS total na admissão.⁸⁰ Um modelo compreensivo pode não ter maior exactidão preditiva que outro menos compreensivo, mas esclarece com mais detalhe quais os factores de predição independente de resultado, o que é importante para compreender a fisiopatologia e o que determina a história natural da doença.

Embora as variáveis clínicas identificadas como preditores independentes de resultado no presente estudo estejam disponíveis na fase hiperaguda do AVC, os doentes foram avaliados na sua maioria ao longo dos primeiros 7 dias após o início do AVC, pelo que a exactidão dos modelos na fase hiperaguda do AVC é desconhecida.

Os modelos não foram validados externamente nem em relação a predições clínicas informais.

4.2.3 Comparação entre os modelos e escolha do modelo preditivo

Embora sem significado estatístico, a exactidão preditiva do modelo 1 foi superior à dos outros modelos. Para o desenvolvimento de cada um dos modelos foi utilizada uma ou um grupo de variáveis neurológicas clínicas diferente (Tabela 3.23). No modelo 1, a utilização de uma escala de défice neurológico como o NIHSS anulou qualquer contribuição independente para o resultado de algumas outras variáveis (idade dicotomizada, variável de imagem “cortical extenso/não cortical extenso” e o índice de comorbilidade de Charlson). Nos outros modelos isso não aconteceu. A escala de coma de Glasgow, no modelo 2, é o principal preditor independente de resultado, mas as variáveis “cortical extenso” e índice de Charlson também apresentam efeitos independentes sobre o resultado, assim como o género. No modelo 3, a variável “enfarte TACI” é um preditor independente de resultado, assim como o são o género, a idade, a pressão arterial sistólica inicial codificada e o índice de Charlson, sendo anulada, apenas, a contribuição independente para o resultado da variável “cortical extenso”. No modelo 4, os principais preditores independentes de resultado são três das cinco variáveis neurológicas clínicas, mas todas as outras variáveis, à excepção da variável de imagem, também contribuem independentemente para o resultado. Estes achados sugerem que o défice neurológico clínico é o mais importante preditor de dependência ou morte nesta coorte de doentes com AVC isquémico agudo, mas isso é tanto mais evidente quanto são utilizadas variáveis que traduzem de forma adequada esse défice. Se não se utilizarem variáveis de défice neurológico com boa validade e fiabilidade, emergem outras variáveis “secundárias” com contribuições independentes para o resultado, tornando os modelos mais complexos e com menor exactidão preditiva de prognóstico. Os achados do presente estudo demonstram como o resultado de uma análise multivariável é fortemente afectado pelas variáveis independentes utilizadas.⁸³ Por esta razão será feita uma comparação entre os modelos examinando, uma a uma, as variáveis que foram utilizadas no seu desenvolvimento e o modo como se comportaram em cada um dos modelos.

4.2.3.1 “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIHSS)

O NIHSS é uma escala de défice neurológico que foi desenhada em 1989, por um grupo de neurologistas, para utilização em ensaios clínicos de terapêutica em AVC isquémico agudo.⁶⁷ Tem sido usada em muitos ensaios, nomeadamente de trombólise. A importância deste tipo de escalas para ensaios de terapêuticas experimentais deve-se à complexidade e heterogeneidade das manifestações clínicas de AVC, transformando a avaliação de resultado em AVC num enorme desafio metodológico.¹⁶⁷ Por esta razão, estas escalas têm estado sob escrutínio intenso, visto que o uso de escalas que não sejam específicas, sensíveis e fiáveis pode invalidar todo o estudo. Contudo, o NIHSS, para além de continuar a ser usado em ensaios clínicos, ultrapassou rapidamente esta área de utilização, e transformou-se num dos instrumentos major para avaliação de défice neurológico em AVC agudo, cumprindo também funções de indicador de prognóstico, sendo actualmente usada por rotina em muitos centros de AVC.

Como já foi referido no capítulo sobre “Métodos”, qualquer escala de avaliação clínica de AVC, para ser útil em cuidado de AVC agudo ou em estudos clínicos, necessita de ter um conjunto de atributos, que em grande parte estão presentes no NIHSS (Tabela 2.5).¹⁶⁷

O NIHSS faz parte do grupo das escalas consensualmente aceites como as mais válidas e fiáveis.¹⁸⁶ A fiabilidade inter-observador desta escala é alta e a fiabilidade intra-observador é excelente, embora estes valores tenham sido calculados em investigadores submetidos a treino formal e certificados.^{63,67,168} A existência de instruções detalhadas padronizadas para cada item, separadamente, e, em particular, a disponibilidade, desde 1988, de um programa de treino em video, e, desde 2005, em DVD, com possibilidade de certificação, melhoram a fiabilidade interobservador, ao fornecer um padrão uniforme para uso da escala.^{167,168} O NIHSS tem um número de itens mais elevado que muitas outras escalas, contudo, devido à standardização da sua aplicação, tornada possível com o recurso às técnicas de video, e desde que seja previamente garantido treino adequado, pode ser completada muito rapidamente (menos de 10 minutos) junto de um doente, em contexto de cuidado agudo de AVC.¹⁷⁰

A elevada validade desta escala é a sua marca específica e uma das principais razões para a importância que adquiriu na avaliação de AVC agudo e em estudos observacionais e ensaios clínicos. No capítulo “Métodos” foram descritos os atributos do NIHSS quanto aos três tipos de validade: de conteúdo, de critério e de constructo. A validade de

conteúdo foi assegurada através duma escolha de itens representativa e de métodos equilibrados de construção da escala. Por um lado, foram incluídos na escala itens relativos a sinais neurológicos de cada uma das principais artérias do cérebro, tornando-a compreensiva; por outro lado, estes itens foram classificados de acordo com o grau de gravidade, através de scores ponderados, não privilegiando demasiado a função dos membros.^{67,162,170}

A validade de critério do NIHSS tem sido extensamente estudada e demonstrada em inúmeros estudos.^{63,67} Desde o estudo inicial em que a escala foi publicada⁶⁷ até ao momento presente, são numerosos os estudos que confirmam a validade de critério concorrente e a validade de critério preditivo. Na avaliação inicial, o score total do NIHSS correlacionou-se com o volume do enfarte aos 7 dias, demonstrando validade de critério concorrente; e correlacionou-se com o resultado clínico aos 3 meses, demonstrando validade de critério preditivo.⁶⁷ Johnston *et al*⁴⁸ demonstraram, num primeiro estudo, uma elevada correlação entre o score de NIHSS e o volume do enfarte por TC, medidos ambos uma semana após o AVC (correlação de Spearman 0,64); e, posteriormente, noutro estudo,⁹⁰ demonstraram uma elevada correlação entre o score de NIHSS basal e o volume do enfarte por RM (difusão) basal (correlação de Spearman 0,60). Fischer *et al*¹⁷¹ demonstraram que, em doentes com AVC agudo, um score de NIHSS ≥ 12 se correlaciona com uma alta probabilidade de encontrar uma artéria cerebral central ocluída, em arteriografia. Vários estudos têm demonstrado que esta escala é preditiva do tempo de internamento, do destino após a alta hospitalar, da sobrevivência e do resultado funcional.^{63,82,165,170} Apesar de não ter sido desenhada com o objectivo de prever resultado em AVC, a sua validade preditiva tem levado ao seu uso como indicador de prognóstico.^{167,170} Alguns estudos têm identificado quais são os itens do NIHSS com maior impacto sobre o resultado.⁷⁰

Relativamente à validade de constructo, um estudo de análise factorial sugeriu que o NIHSS tem dois constructos ou dimensões subjacentes principais, representando as funções cortical e motora dos hemisférios direito e esquerdo.^{164,172}

Vários autores têm analisado a estrutura do NIHSS e as características dos vários itens relativamente à sua fiabilidade, sensibilidade a mudança clínica e impacto sobre o resultado.^{70,164,187} A fiabilidade dos itens é variável, sendo bastante baixa em alguns deles (ataxia dos membros inferiores, parésia facial, disartria, nível de consciência, ordens de nível de consciência e défice sensitivo).¹⁶² Alguns dos itens são pouco

sensíveis a mudança clínica do doente (paralisia facial, disartria).⁶⁷ Outros itens (ataxia, nível de consciência, parésia facial) parecem não contribuir de um modo significativo para uma estrutura interna constituída por dois factores principais (função do hemisfério direito e função do hemisfério esquerdo).^{164,172} Alguns itens parece não serem relevantes para o resultado funcional a médio ou longo prazo.^{70,167}

Numa versão modificada do NIHSS, publicada em 2001, os itens com pior reprodutibilidade, menos sensíveis a mudança clínica e redundantes (nível de consciência, parésia facial, ataxia e disartria) foram removidos, e a graduação do défice sensitivo foi reduzida para presente ou ausente, para aumentar a fiabilidade deste item.¹⁸⁷ Contudo, Brott *et al*,⁶⁷ no estudo original em que a escala foi publicada, chamavam a atenção para que ganhos em fiabilidade devem ser ponderados contra perda de fidedignidade da escala, na medida em que ela se torna menos compreensiva, com menor capacidade de traduzir a larga variedade de síndromes isquémicas clínicas, podendo, com isso, perder validade. Uma das vantagens do NIHSS é esta escala ser aplicável a todos os subtipos de AVC, incluindo os da circulação posterior.¹⁶⁷ Removendo ataxia, perder-se-ia o único item que detecta enfarte do cerebello. Contudo, esta é uma questão em aberto, e, devido essencialmente à necessidade de escalas muito sensíveis aos efeitos de tratamento em ensaios clínicos, há autores que apontam para a necessidade de criação de escalas unidimensionais, específicas de grupos de AVC, para avaliação de défice após AVC cortical agudo, ou direito ou esquerdo.^{164,172} Outro argumento a favor desta via é o facto do NIHSS ser mais sensível a AVCs do hemisfério esquerdo, sendo os scores de AVCs do hemisfério esquerdo mais elevados em comparação com os do hemisfério direito, para igual volume de enfarte.¹⁷² Isto deve-se a que o NIHSS tem mais itens que avaliam funções de linguagem do que itens que avaliam funções mediadas pelo hemisfério direito.¹⁷²

De qualquer modo, em comparação com outras escalas, o NIHSS parece ter um sistema de graduação dos itens mais equilibrado, não privilegiando de uma forma arbitária a função motora dos membros, e incluindo uma larga variedade de itens, o que lhe permite reflectir com bastante rigor o grau global de défice neurológico.¹⁷⁰ Muir *et al*,¹⁷⁰ num estudo em que é comparada a exactidão preditiva de resultado aos três meses de três diferentes escalas de défice neurológico (NIHSS, “Canadian Neurological Scale”¹⁸⁸ e “Middle Cerebral Artery Neurological Score”¹⁸⁹) e do score de prognóstico de Guy,¹⁹⁰ atribuíram o melhor desempenho do NIHSS, relativamente às outras escalas, a este

desenho equilibrado da escala com numerosos itens correctamente ponderados, traduzindo com rigor a larga variedade de síndromas clínicos de AVC.

São estas características, acabadas de descrever, do NIHSS que explicam a diferença nos resultados obtidos entre os quatro modelos. Em todos os modelos, excepto no modelo 3, as variáveis neurológicas são os principais preditores de resultado, mas o NIHSS basal é a mais forte de todas, eliminando simultaneamente a contribuição independente para o resultado das variáveis relacionadas com o tamanho do enfarte e com a comorbilidade, o que não acontece com as outras variáveis neurológicas, e tornando o modelo mais simples e, ao mesmo tempo, com maior exactidão preditiva.

4.2.3.2 Escala de Coma de Glasgow

O score de coma de Glasgow, constituindo o factor preditivo mais importante do modelo 2, é uma variável com características muito diferentes das do NIHSS, não sendo uma escala específica de AVC. Esta escala foi desenvolvida em 1974 para descrever nível de consciência em doentes com traumatismo craneano,¹⁶¹ e, desde então, tem sido largamente usada como indicador de prognóstico em doentes com alteração do nível de consciência de qualquer etiologia, traumática ou não traumática. É uma escala menos completa que o NIHSS, avaliando a melhor resposta de três componentes, ocular, verbal e motor, e a sua utilização em doentes com AVC apresenta alguns problemas particulares, devido ao carácter focal dos sinais e sintomas de AVC.¹⁹¹

A depressão do estado de consciência, medida de múltiplas formas, em doentes com AVC agudo, constitui um importante indicador da gravidade do AVC, associando-se consistentemente, de forma independente, com mau resultado e maior mortalidade, e é uma importante variável tanto para o processo de decisão clínica, como para a selecção de doentes em ensaios de investigação.^{38,43,192} O instrumento que mais frequentemente é utilizado para avaliar o nível de consciência é a escala de coma de Glasgow. Contudo, em doentes com AVC, a avaliação dos itens da escala pode ser alterada por alguns sinais focais frequentes nestes doentes, o que pode prejudicar a exactidão da escala como medida do nível de consciência, e afectar o seu valor de prognóstico.^{38,191} É o caso de afasia, que diminui o score do componente verbal, sem que isso signifique depressão do estado de consciência. Também o componente motor poderá ser afectado em doentes com

tetraparésia, ou ser erradamente graduado no caso da resposta motora ser avaliada no membro parético.

Weir *et al*¹⁹¹ debruçaram-se sobre esta questão, avaliando em que medida estas características da escala afectavam a sua capacidade preditiva independente de resultado em doentes com AVC agudo, comparando o desempenho do score total e do score de cada um dos itens numa coorte de doentes de base hospitalar e no grupo dos doentes afásicos dessa coorte. Este estudo demonstrou que o score total de Glasgow contém informação de prognóstico valiosa, tanto para o conjunto dos doentes com AVC, como para os doentes afásicos, sendo os componentes com mais valor preditivo, o verbal e o ocular, e não havendo contribuição substancial do score motor.¹⁹¹ Estes resultados sugerem que em doentes com AVC agudo sem afasia, o componente verbal fornece informação de prognóstico, medindo o nível de consciência; e em doentes com afasia, o componente verbal pode reflectir a gravidade do AVC, e, desse modo, também predizer resultado.¹⁹¹ Contudo, devido aos valores de sensibilidade e especificidade não serem suficientemente altos, em particular, os valores da sensibilidade, Weir *et al*¹⁹¹ aconselham a não usar isoladamente os dados da escala de coma de Glasgow para tomar decisões no doente individual com AVC agudo, devendo ser combinada com outras variáveis num modelo de prognóstico. Neste estudo, usando a escala completa, o melhor limiar para predizer resultado foi o score máximo da escala (15), o que correspondeu ao limiar usado no presente estudo.

Estes resultados estão de acordo com os do presente estudo, em que, em análise bivariada, o score de Glasgow dicotomizado (15 versus <15) apresentou uma sensibilidade relativamente baixa (66,7%) em identificar doentes com mau prognóstico. Contudo, foi confirmado o seu papel como um preditor independente de resultado em AVC agudo, alcançando, integrado num modelo com outras variáveis, relativas a género, tamanho do enfarte e comorbilidades, uma exactidão preditiva elevada.

4.2.3.3 Variável de imagem “cortical extenso”

O modelo 2 é o único modelo no presente estudo em que a variável de imagem “cortical extenso/não cortical extenso” não foi removida, apresentando uma contribuição independente para o resultado. A razão para este facto pode estar relacionada com a fraca

validade da escala de coma de Glasgow como medida do défice neurológico em AVC, dado que não foi criada com esse objectivo, permitindo que a variável de imagem cumpra a função de “surrogate marker” da gravidade do défice neurológico neste modelo. Nos restantes modelos, as variáveis neurológicas utilizadas traduzem o défice neurológico relacionado com o AVC numa forma mais válida, anulando a contribuição independente da variável de imagem, como acontece em outros modelos publicados, desenvolvidos em coortes de doentes com AVC isquémico, relacionando o volume do enfarte com o resultado clínico.^{48,88,89}

É um facto estabelecido que o volume do enfarte está relacionado com o resultado, sendo este tanto pior quanto maior for o volume do enfarte, a não ser no caso de AVCs com localizações estratégicas, em que uma pequena lesão pode associar-se com mau resultado.⁹⁸ Mas, tanto o score de NIHSS como o síndrome clínico TACI reflectem o volume da lesão cerebral, e, no caso desta última variável, também a localização do enfarte, como foi demonstrado nos estudos de validação destas duas variáveis.^{67,171,173,175,193} Menezes *et al*¹⁰⁰ demonstraram um coeficiente de correlação entre o volume do enfarte e o score de NIHSS de 0,65. Não surpreende, por isso, que a variável de imagem não acrescente nada à exactidão preditiva dos modelos que incluem aquelas duas variáveis clínicas. Há ainda o problema de múltiplos factores enfraquecerem a relação do volume do enfarte com o défice neurológico e o resultado clínico, sendo um dos principais, a localização da lesão, e outro, a ausência de enfarte visível na TC numa proporção substancial de doentes.^{98,100}

Contudo, alguns estudos descobriram associações independentes entre o volume da lesão na TC ou RM e o resultado funcional.^{42,87,90} Hand *et al*,⁸⁹ num estudo em que procuraram analisar as razões para os resultados discrepantes dos estudos sobre a relação entre volume da lesão avaliada por RM (difusão) e resultado, concluíram que o volume da lesão não melhora a exactidão preditiva, e que só os estudos realizados em coortes de doentes altamente seleccionados, incluindo AVCs graves e excluindo AVCs lacunares e do tronco, é que chegaram a conclusão oposta. A relação entre o NIHSS e o resultado parece ser mais forte na parte inferior da escala, onde pequenos aumentos no NIHSS resultam em diminuições major na probabilidade de bom resultado, ao passo que a níveis mais elevados do score de NIHSS (>15) a relação é mais fraca. Isto significa que com AVCs pouco graves torna-se difícil que outros factores, como o volume do AVC, acrescentem poder preditivo em modelos incluindo o NIHSS inicial.^{82,89} No presente

estudo, o desenvolvimento dos modelos preditivos baseia-se numa coorte de doentes com todo o tipo de AVCs isquémicos, em que o score mediano do NIHSS foi seis e em que a proporção dos AVCs mais graves (enfartes totais da circulação anterior) foi relativamente baixa (11%), sendo assim esta mais uma razão para explicar a não contribuição independente da variável de imagem para o resultado.

No modelo 4, em que o défice neurológico está representado por um grupo de variáveis clínicas distintas, e não por uma escala ou classificação validadas, verificou-se uma situação semelhante à dos modelos 1 e 3, com a variável de imagem a não dar nenhuma contribuição independente para o resultado. Isto deve-se às características do grupo de variáveis neurológicas escolhido, todas elas indicativas de gravidade neurológica do AVC.

Apesar de tudo isto, a variável de imagem utilizada no presente estudo tem dois componentes, representando simultaneamente uma medição de tamanho e de localização do enfarte (enfarte cortical extenso do território da artéria cerebral média), o que poderia constituir uma vantagem para a predição de resultado. Como foi acima referido, o volume do enfarte correlaciona-se com a função cerebral e o resultado clínico, contudo, esta correlação é limitada e relativamente modesta.^{98,100} Além do volume, a localização do enfarte liga-se de forma determinante com os défices neurológicos. Contudo, a localização do AVC, categorizada por territórios vasculares, está muito pouco estudada relativamente ao seu impacto no resultado funcional.⁸⁰ Menezes *et al*,¹⁰⁰ num estudo com o objectivo de quantificar o impacto da localização sobre a gravidade do défice neurológico, e diferenciar este impacto do do volume, construíram vários tipos de atlas cerebrais e verificaram que o volume do enfarte explicava 38% da variação na gravidade do AVC, enquanto que a combinação de volume e localização explicavam 62% da variação. Weimar *et al*,⁸⁰ num estudo com 1754 doentes, em que foi desenvolvido um modelo preditivo de resultado funcional aos cem dias após AVC (dependência ou morte versus independência), com base em todas as variáveis previamente sugeridas como preditores independentes de resultado, incluindo a gravidade inicial do AVC, medida através do NIHSS, verificaram que o enfarte no território das artérias lenticuloestriadas constitui um preditor independente de mau resultado. O autor conclui que, dado que este achado foi independente da gravidade inicial do AVC, possivelmente reflecte a experiência clínica de maior potencial de reorganização de enfartes corticais em comparação com enfartes subcorticais.⁸⁰

A variável de imagem utilizada no presente estudo (cortical extenso versus não cortical extenso) não representa uma medida quantitativa, estandardizada e protocolada, do volume da lesão em todos os doentes, sendo por isso menos informativa do que variáveis de volume quantitativas utilizadas noutros estudos. É uma variável de território vascular, categorial, que foi escolhida por apresentar boa fiabilidade e alta especificidade para mau resultado. Contudo, esta escolha faz-se à custa da sensibilidade, na medida em que o factor preditivo está presente num pequeno número de doentes, reduzindo a sua exactidão preditiva global, que, no presente estudo, em análise bivariada, foi de 58%. Só em estudos com maior número de doentes e com avaliação radiológica estandardizada será possível avaliar com rigor a contribuição para o resultado funcional da dimensão e localização da lesão cerebral em AVC.

4.2.3.4 Subtipo TACI da classificação clínica do OCSF

O subtipo TACI da classificação clínica do OCSF foi um dos preditores independentes de resultado no modelo 3, em conjunto com todas as restantes variáveis utilizadas para o desenvolvimento do modelo, à excepção da variável imagem “cortical extenso/não cortical extenso”, que neste modelo não apresentou contribuição independente para o resultado. A classificação clínica do OCSF define, através de variáveis clínicas simples, quatro subtipos clínicos de enfarte cerebral (TACI, PACI, LACI e POCI), correspondendo cada um deles a uma base anatómica definida (território vascular), e, pelo menos, em parte, a um ou mais mecanismos fisiopatológicos potencialmente predominantes.¹³³ É uma classificação simples e rápida de aplicar, com validade de conteúdo e boa fiabilidade interobservador demonstrada.¹⁹⁴ Vários estudos investigaram a validade de critério desta classificação, comparando o diagnóstico de subtipo clínico com as lesões correspondentes na TC e RM crânio-encefálicas ou necrópsia, e verificaram que esta classificação identifica correctamente a localização e o tamanho do enfarte em três quartos dos doentes, sendo, assim, um guia bastante razoável para o sítio e tamanho prováveis de qualquer enfarte cerebral, o que a torna particularmente útil na fase inicial do AVC quando ainda não há imagem visível na TC.^{173,175,193} Esta classificação deve basear-se, idealmente, no défice neurológico máximo apresentado pelo doente após o início do AVC, contudo, nos estudos de validação existentes, esta premissa não foi

rigorosamente controlada, sendo, assim, esta uma das razões que podem explicar a falta de correspondência entre o síndrome clínico e a lesão imagiológica em um quarto dos doentes.¹⁷⁵ Outros estudos têm demonstrado validade preditiva para esta classificação. Os subtipos clínicos apresentam diferentes padrões estabelecidos de morte precoce, incapacidade a longo prazo e recorrência.^{133,174,193} Pinto *et al*, num estudo de coorte de base hospitalar, verificaram que o subtipo clínico de AVC é um preditor independente de resultado na alta.¹⁷⁴

O subtipo TACI é o síndrome clínico correspondente a isquémia nos territórios superficial e profundo da artéria cerebral média, associada ou não a isquémia do território da artéria cerebral anterior.¹³³ Esta foi a correspondência clinico-patológica definida por Bamford *et al*¹³³ no estudo original em que a classificação foi pela primeira vez publicada. Posteriormente, outros enfartes têm sido considerados “compatíveis” com o síndrome TACI: enfarte cortical de tamanho médio do território da artéria cerebral média e o enfarte subcortical extenso ou enfarte estriatocapsular, causado por um trombo no tronco da artéria cerebral média obstruindo a origem de alguns dos ramos lenticulo-estriados.^{133,173,175} De qualquer modo, um síndrome TACI indica sempre lesão cortical e/ou subcortical significativa, com probabilidade de ser devida a oclusão do tronco da artéria cerebral média ou de um dos seus ramos major.¹⁷⁵ Embolismo (cardíaco ou artéria-a-artéria) parece ser o mecanismo fisiopatológico predominante deste subtipo clínico de AVC.¹³³ Num estudo de validação da classificação do OCSP em prever a localização e o tamanho do enfarte, TACI foi o subtipo clínico com maior exactidão preditiva.¹⁷³ Este subtipo apresenta uma letalidade muito elevada e uma probabilidade de bom resultado funcional negligível.^{133,173} Bamford *et al*,¹³³ no estudo OCSP, verificaram que a quase totalidade (95%) dos doentes com TACI estavam mortos ou incapacitados aos seis meses. Pinto *et al*¹⁷⁴ verificaram que o síndrome TACI associa-se a um número mais elevado de complicações médicas e neurológicas, tempo de internamento mais longo e sequelas neurológicas mais graves, tendo sido, num estudo de base hospitalar, o mais forte preditor de mau prognóstico na alta.

Contudo, apesar duma especificidade muito elevada para mau resultado, a sensibilidade do subtipo TACI em identificar doentes com mau prognóstico é bastante baixa, reduzindo a sua exactidão preditiva. A proporção de doentes com TACI é variável de estudo para estudo, conforme as coortes são de base populacional ou hospitalar. De qualquer modo, é, habitualmente, o menos frequente dos subtipos clínicos de AVC da classificação do

OCSF, representando, por vezes, proporções bastante baixas (13% no estudo de Pinto *et al.*¹⁷⁴ 16% no estudo de Bamford *et al.*¹³³). Significa isto que com esta variável categorial o factor preditivo está presente num pequeno número de doentes, não havendo qualquer capacidade de identificar doentes com mau prognóstico fora do pequeno grupo de doentes que tem o síndrome TACI. Anderson *et al.*¹⁹³ num estudo de validação da classificação do OCSF, verificou que um modelo avaliando o risco de morte ou dependência a um ano incluiu várias variáveis clínicas reflectindo a gravidade do défice neurológico, mas não os subtipos clínicos da classificação OCSF, o que o levou a concluir que esta classificação clínica deve ser usada em conjunção com outras variáveis para conseguir melhor discriminação entre grupos com diferentes prognósticos.

Os resultados do presente estudo reflectem esta situação, na medida em que, o número de doentes com o enfarte TACI foi apenas de 13, representando 11% do grupo total de doentes, e destes, 12 (92%) tiveram mau resultado aos 6 meses, o que dá uma especificidade de 98%. A sensibilidade desta variável para identificar doentes com mau resultado, no presente estudo, foi apenas de 22% (12/54). Globalmente, a exactidão preditiva desta variável TACI não é elevada (62,6%), e, apenas em conjunto com outras variáveis, demográficas e de comorbilidade, o modelo alcança uma exactidão preditiva boa, embora inferior à do modelo 1. De salientar que a variável “enfarte cortical extenso” não teve contribuição independente para o resultado neste modelo, o que é um achado lógico atendendo à relação acima referida entre o síndrome TACI e o enfarte cortical extenso do território da artéria cerebral média.

4.2.3.5 Variáveis neurológicas clínicas distintas

No modelo 4, para caracterizar o status neurológico do doente, foi utilizado um grupo de cinco variáveis neurológicas clínicas distintas, o que sobrecarregou o modelo, originando uma razão EPV igual a cinco, o que pode levar à identificação de preditores falsos-positivos (“overfitting”), ou à remoção inapropriada de variáveis do modelo (“underfitting”).⁴⁴ Neste modelo, os preditores neurológicos independentes de resultado foram as variáveis categoriais “afasia”, “parésia de mais de um membro” e “parésia do olhar”, não tendo havido contribuição independente para o resultado das variáveis “extinção” e “campos visuais”. A afasia é uma causa frequente de incapacidade a longo

prazo.^{195,196} O grau de parésia é considerado um preditor independente consistente de resultado tanto em relação a sobrevivência como incapacidade.^{38,43} Counsell *et al*,⁴³ na sua revisão sistemática sobre modelos preditivos em AVC, verificaram que parésia menos grave era um preditor independente de sobrevivência num estado independente em 80% dos modelos em que esta variável tinha sido incluída. A variável “parésia do olhar” incluiu, no presente estudo, todas as perturbações da motilidade ocular, não tendo sido feita a separação dos doentes com desvio conjugado do olhar, dos doentes com movimentos oculares desconjugados. De qualquer modo, a alteração que predominou foi o desvio conjugado do olhar, tendo sido pequeno o número de doentes com diplopia e parésia de nervos oculomotores. O desvio conjugado do olhar é um factor de prognóstico conhecido para mau resultado.^{192,197,198} Tijssen *et al*,¹⁹⁸ num estudo de coorte de base hospitalar, prospectivo, verificaram que os doentes com desvio conjugado do olhar tinham significativamente maior mortalidade ou incapacidade aos 3 meses em comparação com uma coorte geral de doentes internados por AVC. Este mesmo estudo demonstrou que os doentes que tinham desvio conjugado do olhar para a esquerda tinham maior volume de lesão cerebral e pior prognóstico que os doentes que tinham desvio conjugado do olhar para a direita, apesar de ser mais frequente a presença de desvio conjugado do olhar em lesões do lado direito do cérebro.¹⁹⁸ Contudo, neste estudo não foi feita análise multivariável, pelo que não foram explorados os factores que poderão explicar o mau prognóstico associado a desvio conjugado do olhar. Um destes factores poderá ter a ver com uma possível associação entre desvio conjugado do olhar e depressão do nível de consciência, que é um factor estabelecido de mau prognóstico.³⁸ Outro factor poderá estar relacionado com a associação muito frequente entre desvio conjugado do olhar e défices neurológicos graves, que, por sua vez, reflectem a presença de enfartes hemisféricos extensos, envolvendo a maior parte ou todo o território da artéria cerebral média.¹⁹⁸ Daí, talvez, a razão para que, no presente estudo, no modelo 4, a variável “cortical extenso” não tenha tido contribuição independente para o resultado.

4.2.3.6 Índice de comorbilidade de Charlson

Todos os modelos foram ajustados para a presença de comorbilidades, sumarizadas através do índice de comorbilidade de Charlson numa versão modificada, validada para

AVC por Goldstein *et al.*^{159,160} O índice de comorbilidade de Charlson foi desenvolvido originalmente como um indicador de mortalidade para doentes com variadas patologias, internados num Serviço de Medicina Geral, e, em seguida, validado numa coorte de mulheres com cancro da mama.¹⁵⁹ Inclui dezanove patologias que são ponderadas de acordo com a sua associação com mortalidade a um ano. É um índice extensamente validado, contudo, só em 2004 foi publicado o primeiro estudo de validação em doentes com AVC isquémico.¹⁶⁰ Neste estudo de validação foi usada uma versão da escala ligeiramente diferente da original, tendo sido removidos os itens “doença cerebrovascular” e “hemiplegia” por estarem relacionados com a condição em estudo. Como este estudo de validação foi retrospectivo, com a avaliação da comorbilidade feita com base nos códigos ICD-9-CM da alta hospitalar, que têm pouca informação clínica, as categorias separadas para doença hepática ligeira versus moderada ou grave assim como para doença renal ligeira versus moderada ou grave foram unificadas numa categoria cada, pelo que a escala passou a ter dezasseis itens.¹⁶⁰ Para além destas limitações, este estudo de validação foi feito numa coorte de doentes com AVC isquémico, de base hospitalar, quase inteiramente constituído por doentes do sexo masculino (98,4%).¹⁶⁰ Neste contexto, e com ajustamento para a gravidade inicial do AVC, medida através da “Canadian Neurological Scale”,¹⁸⁸ o índice de comorbilidade de Charlson foi um preditor independente tanto de resultado funcional na alta como de mortalidade a um ano, sendo considerado válido para ajustamento de comorbilidade em estudos de resultado de AVC envolvendo grandes bases de dados, e podendo eventualmente ser útil, também, em estudos de AVC com colheita prospectiva de dados.¹⁶⁰

Contudo, recentemente, num estudo de coorte de base hospitalar, prospectivo, com o objectivo de avaliar o impacto global da comorbilidade sobre o resultado de AVC isquémico ao fim de quatro meses após o seu início, e em que a gravidade do défice neurológico basal foi avaliada com a escala de NIHSS, o índice de Charlson na versão original não foi um preditor independente de resultado, não tendo assim sido confirmados os resultados do estudo anterior.¹⁹⁹ Neste estudo, ao contrário do que aconteceu com o score total do índice de comorbilidade de Charlson, algumas condições comórbidas isoladas, como fibrilhação auricular, doença coronária e diabetes mellitus, foram independentemente associadas com mau resultado, levando os autores (Fischer *et al.*)¹⁹⁹ a considerar aconselhável analisar as várias comorbilidades individualmente em vez de utilizar um índice de comorbilidade geral, na investigação de resultado em AVC. Várias

razões podem justificar os resultados opostos dos dois estudos, uma delas sendo a enorme diferença na metodologia (retrospectivo versus prospectivo; utilização de códigos ICD no primeiro estudo e avaliação directa dos doentes no segundo estudo) e nas populações dos dois estudos (doentes quase exclusivamente do sexo masculino, no primeiro estudo). Outra diferença tem a ver com a escala de défice neurológico utilizada em cada estudo: a “Canadian Neurological Scale” no primeiro estudo e a escala de NIHSS no segundo.

No presente estudo, na análise bivariada, o índice de Charlson, na versão utilizada por Goldstein *et al*,¹⁶⁰ associou-se significativamente com o resultado, e, na análise multivariável, foi um preditor independente de resultado em todos os modelos, à excepção do modelo 1. Como a única diferença entre os modelos está na variável neurológica utilizada, que no modelo 1 é o score de NIHSS, só se pode concluir que foi o ajustamento para a gravidade neurológica basal, feito através do score de NIHSS, que eliminou a contribuição independente para o resultado do índice de comorbilidade de Charlson. Estes achados são concordantes com os do estudo de Fischer *et al*,¹⁹⁹ em que também o score de NIHSS foi utilizado para a avaliação do défice neurológico inicial. Parece poder concluir-se que, quando o ajustamento para a gravidade neurológica basal é feito através duma medida mais válida e exacta de défice neurológico em AVC, como é a escala de NIHSS, a comorbilidade, definida de uma forma sumariada através do índice de comorbilidade de Charlson, perde o seu valor preditivo independente. Ou, dito de outra maneira, a influência da comorbilidade, avaliada duma forma sumariada, sobre o resultado, demonstrada na análise bivariada e nos modelos 2, 3 e 4, poderá ser mediada através da gravidade neurológica do AVC.

Appelros *et al*,⁸³ num estudo prospectivo, de base populacional, com o objectivo de identificar preditores independentes de AVC grave e morte precoce, sendo a gravidade do AVC definida através do score de NIHSS inicial (<6 versus ≥ 6), encontraram, como preditores independentes de AVC grave, insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e demência, e como preditores de morte até aos 28 dias, insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular, demência, hipertensão arterial e viver só. Quando, no modelo para morte aos 28 dias, foi incluído o score de NIHSS basal como variável independente, os preditores independentes passaram a ser, apenas, a gravidade do AVC e a demência, tendo sido anulada a influência da insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e hipertensão arterial.⁸³ Este estudo confirma que alguns factores de risco e comorbilidades, como insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e demência, têm impacto sobre a gravidade

dos sintomas neurológicos iniciais e a mortalidade na fase aguda.⁸³ Estes achados levam os autores a questionar que se incluam na mesma análise factores de risco vascular pré-AVC e diferentes manifestações de gravidade neurológica do AVC, porque estes dois grupos de factores reflectem diferentes fases do desenvolvimento da mesma doença.⁸³

Os achados do presente estudo apontam no mesmo sentido, na medida em que o índice de comorbilidade de Charlson teve um efeito independente sobre o resultado nos modelos em que o défice neurológico de AVC estava, pode-se dizer, relativamente “mal” representado, deixando de ter esse efeito independente quando o défice neurológico agudo passou a estar representado por uma escala de validade elevada, sugerindo que o efeito negativo da comorbilidade em AVC se dá através do aumento da gravidade do AVC. No estudo de Appelros *et al*,⁸³ no modelo para morte aos 28 dias, após introdução do score de NIHSS basal, demência foi a única comorbilidade que permaneceu como preditor independente de resultado, o que levanta várias questões importantes para investigação. No presente estudo, na medida em que, para o desenvolvimento dos modelos, apenas foi utilizada uma variável sintética de comorbilidade, e não condições individuais, não foi possível avaliar o efeito individualizado de condições comórbidas sobre o resultado, e se, eventualmente, alguma comorbilidade actuarial sobre o resultado independentemente da gravidade do défice neurológico.

4.2.3.7 Pressão arterial sistólica inicial

Em todos os modelos, excepto no modelo 2, a variável “pressão arterial sistólica inicial”, codificada em duas categorias (<140 ; ≥ 140 mmHg), foi um preditor independente de mau resultado. A pressão arterial (PA) agudamente elevada é uma característica do modo de apresentação do AVC isquémico, ocorrendo, na fase inicial, na grande maioria dos doentes (até cerca de 80%), mesmo nos que, previamente, eram normotensos.^{200,201} Esta PA inicial elevada, desce, muitas vezes, espontaneamente ao longo de horas ou dias após o AVC, acabando por estabilizar nos valores habituais do doente. A fisiopatologia desta elevação aguda da PA não está totalmente esclarecida, devendo-se provavelmente a múltiplos mecanismos, entre eles a tensão causada pela doença e a hospitalização.²⁰⁰ Contudo, a PA sobe logo nos primeiros minutos após o início dos sintomas de AVC, sugerindo que esta subida está intimamente associada ao próprio mecanismo patogénico

do AVC, ou seja, à própria oclusão vascular, podendo constituir uma resposta protectora para melhorar a perfusão cerebral.^{202,203} Em AVC agudo, a autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral está prejudicada, tornando a perfusão cerebral mais dependente dos níveis da PA.²⁰⁴ Quando a perfusão cerebral diminui para menos de 50%, o cérebro isquémico torna-se dependente da perfusão sistémica, (pressão de perfusão cerebral = pressão arterial média – pressão intracraniana).²⁰⁵ A subida inicial da PA poderá reflectir a activação de sistemas neuro-endócrinos, como o sistema nervoso simpático e o eixo renina-angiotensina, resultando num aumento da contractilidade cardíaca, da frequência cardíaca e do tono vascular.²⁰⁰ Esta resposta fisiopatológica do organismo pode, assim, ajudar a aumentar a perfusão do tecido cerebral em risco na zona de penumbra. A favor desta interpretação, ligando a subida da PA à própria oclusão vascular, está um estudo realizado por Mattle *et al*,²⁰⁶ em que é avaliada a evolução da PA num grupo de doentes submetido a trombólise intra-arterial. Nos doentes em que a trombólise intra-arterial induziu uma recanalização adequada da artéria responsável pelo AVC, comprovada por arteriografia, verificava-se um declínio marcado e rápido da PA sistólica nas primeiras horas após a terapêutica. Nos restantes doentes a PA sistólica descia significativamente menos e mais lentamente. Assim, este estudo parece apontar para que, na mesma medida em que a oclusão arterial desencadeia uma resposta hipertensiva, a sua resolução faz descer a PA para os níveis habituais.

Não há acordo na literatura sobre o modo como o nível de PA na fase aguda do AVC afecta o resultado a curto ou longo prazo. Uma revisão sistemática, avaliando a relação entre PA elevada em AVC agudo e resultado subsequente, mostrou que os doentes com AVC isquémico com valores de PA mais elevada tinham maior probabilidade de morte, dependência e risco de recorrência de AVC.²⁰⁰ Contudo, esta revisão sistemática tem muitas limitações, quer porque os estudos em que se baseou eram muito diferentes entre si, quer porque não foi possível avaliar se as relações evidenciadas entre a PA e o resultado do AVC eram independentes de outros factores potencialmente confundidores, entre eles, a idade e a gravidade do AVC.²⁰⁰ Os estudos utilizados nesta revisão sistemática diferiam, entre outros aspectos, no tipo de AVCs, sendo apenas de cinco o número de estudos focando-se sobre AVC isquémico, e diferiam ainda na definição de PA, na forma e no momento em que a PA era medida, e na data e tipo de resultado avaliado.²⁰⁰

Muitos estudos sobre PA “precoce” em AVC isquémico agudo utilizam medidas de PA efectuadas em momentos variáveis após a chegada do doente ao hospital, muitas vezes dentro das primeiras 24 horas, apesar de se saber que, ao fim de poucas horas, muitos doentes têm já a sua PA estabilizada nos seus valores habituais.^{205,207} Stead *et al*,²⁰⁵ num estudo de coorte de doentes com AVC isquémico, em que a PA foi medida dentro de minutos após a chegada ao hospital, verificaram que um valor baixo de PA precoce, seja sistólica, diastólica ou média, se associa com maior risco de mortalidade aos 90 dias, e que um valor elevado de PA precoce também provavelmente se associa com maior risco de morte aos 90 dias. Contudo, os limiares de PA alta ou baixa em doentes com AVC isquémico agudo não coincidem com as definições utilizadas noutros contextos.¹⁴² Neste estudo, em relação à PA sistólica, o menor risco de mortalidade aos 90 dias foi obtido com valores de PA sistólica entre 156 e 220 mmHg, aumentando o risco quer com valores superiores a 220 mmHg quer inferiores a 155 mmHg. Em relação à PA diastólica, o menor risco de mortalidade aos 90 dias foi obtido com valores de PA diastólica entre 70 e 105 mmHg, aumentando o risco quer com valores inferiores a 70 mmHg quer superiores a 105 mmHg.²⁰⁵ Com a PA média, verificava-se uma situação semelhante: o risco mais baixo de mortalidade aos 90 dias situava-se com valores entre 100 a 140 mmHg, sendo o risco maior abaixo ou acima destes limites. Ajustando para idade, género e score de gravidade neurológica, só os valores mais baixos de PA sistólica, diastólica ou média se mantinham como preditores independentes de maior risco de mortalidade aos 90 dias, em comparação com a extensão óptima de valores de PA. Após ajustamento para os mesmos factores, os valores mais altos de PA sistólica, diastólica ou média, não se mantinham como preditores independentes de maior risco de mortalidade, provavelmente devido ao pequeno número de doentes e baixo poder estatístico.²⁰⁵ Outros autores também encontraram uma relação em forma de U entre o nível de PA na fase aguda do AVC isquémico e o resultado.²⁰⁸

Várias razões tornam plausível que os doentes com PA muito elevada na fase aguda do AVC tenham pior prognóstico. Os doentes com HTA prévia ao AVC têm mais frequentemente PA elevada na fase aguda do AVC. Assim, os doentes que têm PA agudamente muito elevada também podem ter mais lesão vascular crónica e mais lesão de órgãos-alvo, podendo ser esta uma das justificações para terem pior prognóstico.²⁰³ Outra razão poderá ter a ver com o edema cerebral associado a PA elevada. Tem sido demonstrado que valores de PA elevados às 24 horas após AVC agudo se associam com

edema cerebral agravado.^{200,206} O risco de recorrência do AVC parece ser maior nos doentes com PA mais elevada, sistólica ou diastólica.²⁰⁰ A PA elevada após AVC pode facilitar a transformação hemorrágica de tecido isquémico em que a barreira hematoencefálica está lesada, o que tem sido sugerido por vários estudos de modelos animais.^{200,203} O mau prognóstico associado a PA baixa pode provavelmente ser explicado em termos de autoregulação cerebral prejudicada e de diminuição da pressão de perfusão cerebral causada por descida da PA sistémica.²⁰⁵

Alguns estudos têm-se debruçado sobre o perfil da PA na fase inicial do AVC, avaliado através de medidas seriadas da PA, e a sua relação com o resultado.^{201,207} Christensen *et al.*,²⁰⁷ num estudo prospectivo, de base hospitalar, de doentes admitidos até seis horas após o início do AVC, em que foram feitas medidas seriadas da PA desde a entrada até ao sétimo dia de internamento, e em que o resultado foi avaliado através da escala de Rankin aos três meses, verificaram que o perfil da PA era significativamente diferente no enfarte cerebral ligeiro a moderado comparado com o enfarte grave. Neste estudo, um valor de PA mais elevado na admissão, com descida rápida nas primeiras horas, correlacionava-se com enfarte ligeiro a moderado e resultado mais favorável, ao passo que um valor de PA relativamente menos elevado na admissão, mas que se mantém elevado nas fases posteriores, associava-se com AVC grave e resultado desfavorável.²⁰⁷ Neste estudo, em enfarte ligeiro a moderado, a PA medida 24 horas após a admissão foi semelhante à PA do doente três meses após AVC.²⁰⁷

Yong *et al.*,²⁰¹ num estudo utilizando a população de doentes do primeiro ensaio “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS),²⁰⁹ realizado igualmente com o objectivo de examinar o efeito de diferentes perfis de PA na fase aguda do AVC sobre incapacidade a longo prazo, chegou a resultados coincidentes com os do estudo anterior. Assim, uma PA basal mais alta, quer sistólica quer diastólica, foi um preditor independente de resultado favorável aos 90 dias; e, no grupo dos doentes tratados com placebo, um nível médio mais baixo dos valores de PA sistólica ou diastólica entre a entrada e as 72 horas, assim como menor variabilidade da PA diastólica foram preditores independentes de bom resultado aos 90 dias.²⁰¹ Deste grupo de doentes tratado com placebo, o subgrupo de doentes com resultado favorável também apresentou uma descida mais rápida da PA, definindo-se assim um perfil em tudo idêntico ao evidenciado no estudo de Christensen *et al.*^{201,207} Contudo, neste estudo (ensaio ECASS) os doentes com

PA sistólica superior a 185 mmHg ou PA diastólica superior a 110 mmHg, em medições repetidas, antes da entrada no ensaio, tinham sido excluídos.

Os resultados do estudo de Mattle *et al*,²⁰⁶ acima referido, podem de algum modo lançar luz sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas variações da PA na fase aguda do AVC isquémico. Mattle *et al*²⁰⁶ mostraram que a PA desce quando a artéria ocluída é recanalizada por trombólise intra-arterial, mas não desce ou desce menos se a recanalização é inadequada. Poderá acontecer que nos doentes com AVC ligeiro a moderado ocorra uma recanalização espontânea, desse modo deixando de ser necessária a persistência da PA elevada, e ocorrendo uma descida mais rápida da PA. Pelo contrário, nos AVCs mais graves, em que a oclusão arterial será persistente, a resposta natural do organismo dá-se no sentido de assegurar a manutenção da PA em níveis elevados.²⁰⁶ Esta perspectiva leva a encarar a evolução da PA em AVC agudo como uma consequência da gravidade do AVC, e não o contrário, e pode ter implicações para o tratamento da PA elevada neste contexto.²⁰³ A PA cai espontaneamente nas primeiras horas numa proporção elevada de doentes com AVC agudo, não se justificando qualquer intervenção terapêutica nestes doentes. Quando a PA permanece alta, e não desce, existe uma elevada probabilidade de se tratar duma grave lesão neurológica já na admissão, com persistência de oclusão, e tratamento da PA alta não inverte nenhum destes processos.²⁰³ Neste caso, a razão para tratar a PA elevada poderá ter a ver com a redução do agravamento de edema, em particular, após as 24 horas, quando já não se coloca o problema de salvar a penumbra.²⁰³

Todos os estudos acabados de referir são dificilmente comparáveis e os seus resultados podem não ser necessariamente contraditórios. Uma razão possível para os resultados opostos poderá estar na relação em forma de U entre os níveis de PA e o resultado, encontrada por alguns autores.^{205,208} Contudo, outras razões existem. Por exemplo, ao contrário dos estudos anteriores, alguns autores observaram uma associação entre a queda da PA na fase aguda do AVC e deterioração neurológica e mau resultado. É o caso de Castillo *et al*,²⁰⁸ que num estudo de coorte de base hospitalar, verificou que uma queda da PA sistólica superior a 20 mmHg entre a admissão e o primeiro dia, se associava com deterioração neurológica e mau resultado. Avaliando a proporção de doentes que neste estudo recebeu terapêutica anti-hipertensiva, iniciada já no Departamento de Emergência, verifica-se que ela é significativamente maior no grupo de doentes que evoluiu desfavoravelmente, em qualquer dos resultados considerados.²⁰⁸ Assim, uma explicação

para estes resultados divergentes pode, em parte, estar no carácter espontâneo ou não da descida da PA na fase inicial do AVC agudo. Uma descida espontânea da PA é uma alteração benigna e favorável, ao contrário de uma descida induzida por fármacos, que pode ser prejudicial.²¹⁰

No presente estudo, a PA arterial inicial foi medida apenas na primeira observação de cada doente, efectuada alguns dias após o início do AVC (mediana: 4 dias), o que dificulta a interpretação dos resultados. Não tendo sido registado o valor da PA à entrada no Serviço de Urgência, não é possível ter uma noção de evolução, ou se os valores à entrada se comportavam da mesma maneira em relação ao resultado, ou, pelo contrário, de maneira diferente ou até oposta. Assim, no presente estudo, a variável “PA sistólica inicial” não é uma medida precoce da PA após o início do AVC agudo, reflectindo já uma evolução. A única conclusão segura que se pode tirar é que ao fim de alguns dias após o início do AVC, uma PA sistólica mais elevada é um preditor independente de resultado desfavorável, depois de ajustamento para variáveis demográficas, gravidade neurológica e comorbilidades. É tentador considerar que este grupo de doentes corresponde ao grupo de doentes com AVCs mais graves e pior prognóstico do estudo de Christensen *et al.*,²⁰⁷ em que a PA baixa menos e mais lentamente em relação aos valores basais de PA. Mas não estando na posse dos valores à entrada no Serviço de Urgência, não é possível confirmar esta hipótese. Também pode ter acontecido que estes doentes já à entrada tivessem um valor de PA sistólica mais elevado que os restantes doentes, suportando assim a hipótese de que PA elevada em geral se associa com mau prognóstico.

Um aspecto a salientar é que no modelo 2 a variável “score de coma de Glasgow” anulou a contribuição independente para o resultado da variável “PA sistólica inicial codificada”, que em todos os restantes modelos foi um preditor independente de resultado, podendo isto significar a existência duma relação entre pressão arterial inicial elevada e depressão do nível de consciência. Como já foi referido, uma PA persistentemente elevada em AVC agudo associa-se com edema cerebral, ou, eventualmente, com maior frequência de transformação hemorrágica do enfarte cerebral.^{200,206} O edema cerebral tem como uma das suas principais manifestações clínicas a depressão do nível de consciência. Assim, à luz destes mecanismos fisiopatológicos, não surpreende que a variável depressão do nível de consciência, medida pela escala de coma de Glasgow, elimine a contribuição independente da PA sistólica inicial elevada, na medida em que ela deverá traduzir a forma como esta última variável afecta o resultado.

4.2.3.8 Variáveis demográficas (idade e género)

Relativamente às variáveis demográficas, não se verificaram diferenças substanciais entre os modelos. O género feminino foi um preditor independente de resultado nos quatro modelos, tornando difícil perceber quais os factores que estão subjacentes a este achado. Vários estudos englobando doentes com AVC, de todas as idades, têm demonstrado que o género feminino é um preditor independente de mau resultado em AVC.^{80,211} Provavelmente, o género feminino é um marcador para vários factores epidemiológicos e clínicos que não estão ainda discriminados.⁸⁰ A idade dicotomizada (70-79 anos versus ≥ 80 anos) não foi um preditor independente de resultado nos modelos 1 e 2, e foi um fraco preditor independente nos modelos 3 e 4. Aquilo que distingue os modelos 1 e 2 dos modelos 3 e 4 está na utilização, pelos primeiros, de variáveis que avaliam nível de consciência e têm elevada validade para medir gravidade neurológica em AVC. Este achado sugere que, no presente estudo, o efeito da idade é mediado através da gravidade neurológica do AVC, ou, eventualmente, através de localizações de AVC com maior probabilidade de afectar o nível de consciência. Nos doentes mais idosos pode ocorrer uma acumulação de factores adversos que se sabe estarem associados com a idade, como insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e défice cognitivo, os quais, por sua vez, são preditores de AVC grave.⁸³

4.2.3.9 Conclusão

No modelo 1, a mais elevada exactidão preditiva e a utilização de uma variável neurológica com elevada fiabilidade e validade demonstradas para AVC, conjugam-se com simplicidade, sendo por estas razões o melhor modelo. A inexistência de diferença significativa entre as AUCs dos diferentes modelos, no presente estudo, pode dever-se ao número relativamente pequeno de doentes e consequente falta de poder estatístico para evidenciar essa diferença. A variável NIHSS, embora aparentemente complexa, torna-se simples devido aos instrumentos de apoio e padronização da sua utilização. O número de variáveis que foi usado para o desenvolvimento deste modelo foi seis, originando uma razão EPV próxima da que é recomendada.⁴³

4.2.4 Comparação com outros modelos preditivos de resultado desenvolvidos em doentes idosos com AVC de qualquer subtipo patológico

Existe um grande número de estudos em que são desenvolvidos modelos de predição de resultado ou em que são feitas análises multivariáveis com o objectivo de identificar preditores independentes de resultado em doentes com AVC em geral, de qualquer subtipo patológico, ou AVC isquémico, em particular. Contudo, são muito poucos os estudos deste tipo dirigidos a grupos seleccionados de doentes idosos com AVC em geral, isquémico ou hemorrágico, e ainda menos estudos envolvem apenas doentes idosos com AVC isquémico. Na maior parte dos estudos em que são avaliadas as características epidemiológicas, clínicas e de resultado, de doentes idosos com AVC, comparando-as com as dos doentes menos idosos, e em que são feitas, adicionalmente, análises para identificar preditores independentes de resultado, estas últimas análises, em regra, são feitas com a coorte global de doentes, e não, separadamente, com os doentes idosos. Nos poucos estudos focados sobre doentes idosos, e em que são desenvolvidos modelos especificamente com este grupo de doentes, o desenvolvimento dos modelos nem sempre constitui o objectivo primário do estudo. Nestes estudos, os modelos são essencialmente explanatórios, pretendendo identificar factores de risco para um mau resultado, e não tanto modelos preditivos, gerados com o objectivo de determinar o prognóstico de um doente com determinadas características. Provavelmente por esta razão, os modelos reais, em si mesmos, não são publicados nestes estudos. Para além disso, grande parte dos estudos que existem têm muitas limitações de ordem metodológica. Assim, a comparação dos resultados do modelo desenvolvido no presente estudo com os dos modelos de prognóstico existentes para doentes idosos é muito precária, e serve essencialmente para pôr em relevo as diferenças entre os estudos.

Para além do desenho do estudo e do tipo de análise multivariável utilizado, em concordância com esse desenho, muitos outros factores influenciam o resultado de um modelo preditivo de prognóstico em AVC. O tipo de coorte, de base populacional ou hospitalar, o número de doentes em que foi gerado o modelo, os critérios de inclusão e exclusão dos doentes, as suas características epidemiológicas e clínicas, a forma como são definidas as variáveis independentes e as variáveis resultado, o tipo de variáveis

escolhido e a sua fiabilidade e validade, o momento escolhido para a observação basal e as observações de seguimento, a colheita prospectiva ou não prospectiva dos dados, todas estas variáveis podem influenciar o resultado e dificultar a comparação entre modelos.⁴³

Os estudos seleccionados para a presente comparação são os estudos com colheita de dados prospectiva que examinam, utilizando o mesmo tipo de análise multivariável que o presente estudo (regressão logística), a predição de resultado em AVC em doentes idosos, independentemente de ser ou não ser este o principal objectivo do trabalho. Foi excluído um estudo realizado em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, devido à colheita de dados ser retrospectiva e incluir apenas doentes com AVC isquémico moderado a grave.²¹²

4.2.4.1 População dos estudos

Os estudos em que foi feita análise de predição de resultado, incidindo sobre doentes idosos com AVC de qualquer subtipo patológico, baseiam-se em populações muito diferentes. Um dos estudos, realizado por Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ é de base hospitalar, multicêntrico, tendo decorrido em vários países da Europa Ocidental e Hungria, e engloba um elevado número de doentes (4499) com o seu primeiro AVC ao longo da vida, de qualquer subtipo patológico, incluindo hemorragia subaracnoideia, e excluindo apenas AITs. Neste estudo, os doentes foram divididos em dois grupos de idade (<80 e ≥80 anos), tendo o grupo com idade igual ou superior a 80 anos, 1358 doentes, e foram feitas análises multivariáveis para identificação de preditores independentes de resultado, específicas para cada um dos grupos de idade. Um segundo estudo, realizado em Espanha por Arboix *et al*,¹¹⁴ baseia-se numa coorte de base hospitalar, com 262 doentes, de idade igual ou superior a 85 anos, tendo sido incluídos todos os subtipos de acidentes neurológicos, primeiro ao longo da vida ou subsequentes (AITs, enfartes cerebrais, hemorragia intracerebral primária, hemorragia subaracnoideia, hematoma subdural espontâneo e hematoma epidural). Outro estudo, de Bhalla *et al*,¹²¹ multicêntrico, realizado em dez países da Europa (seis da Europa Ocidental e quatro da Europa Oriental), baseia-se numa coorte de base hospitalar, constituída por 1847 doentes com o seu primeiro AVC ao longo da vida, e inclui todos os subtipos patológicos de AVC, excepto hemorragia subaracnoideia. Os doentes foram divididos arbitrariamente em dois

grupos de idade, desta vez, entre idade < 75 anos versus idade ≥ 75 anos (1112 e 725 doentes, respectivamente), e foi feita uma avaliação de preditores independentes de resultado em cada um dos grupos de idade, separadamente. Um último estudo, realizado na Austrália por Shen *et al*,¹¹⁶ é um estudo de coorte de base hospitalar, incluindo 186 doentes com AVC isquémico ou hemorrágico, primeiro ao longo da vida ou recorrente, e com idade igual ou superior a 65 anos. São excluídos os doentes mais jovens (idade < 65 anos) e com hemorragia subaracnoideia e AIT. Neste estudo é mencionada a existência de considerável diversidade étnica. Apenas neste último estudo, a identificação de preditores independentes de resultado em AVC constituiu o objectivo principal.

O AVC é um grupo heterogéneo de condições, constituído por quatro subtipos patológicos: o enfarte cerebral, a hemorragia intracerebral primária, a hemorragia subaracnoideia, e o AVC indeterminado. Todas estas condições têm mecanismos fisiopatológicos, características clínicas e prognósticos diferentes. Não é por isso indiferente, do ponto de vista de identificação de preditores independentes de resultado, considerá-las em conjunto ou separadamente. Igualmente, não é indiferente considerar apenas o primeiro AVC ao longo da vida, ou qualquer AVC, primeiro ou recorrente, na medida em que as duas situações representam fases diferentes da evolução da doença.

O presente estudo baseia-se numa coorte de base hospitalar, de 115 doentes, exclusivamente com AVC isquémico, o primeiro da sua vida, e com idade igual ou superior a 70 anos. Do ponto de vista racial e étnico, é uma população homogénea. Para além disso, esta coorte não incluiu doentes com incapacidade pré-AVC, definida como um score de Rankin > 2 , devido a que o objectivo pretendido para o desenvolvimento do modelo preditivo era identificar os factores que determinavam de forma independente a transição para morte ou incapacidade ao fim de seis meses em doentes que tinham sofrido o seu primeiro AVC isquémico. Não fazia, por isso, sentido incluir doentes que já tivessem incapacidade pré-AVC. Trata-se, assim, duma população menos heterogénea, quer em termos da patologia em estudo, quer em termos de estado funcional, e também do ponto de vista étnico, comparativamente com as populações dos estudos anteriormente mencionados.

Os estudos acima referidos são de base hospitalar, como o presente estudo. Contudo, mesmo entre populações de base hospitalar pode haver diferenças consideráveis, devido a diferentes critérios de admissão. Em Portugal, num estudo de incidência realizado no Norte do país,¹⁶ a taxa de internamento hospitalar dos doentes com AVC agudo foi de

56%. Esta taxa é semelhante à do estudo do OSCP (54%),²¹ mas muito diferente da taxa de 95% do estudo de Erlangen, na Alemanha.²¹³ Para além de diferenças nas taxas de internamento entre diferentes países, pode também haver variações de lugar para lugar e de hospital para hospital, dentro do mesmo país, e variações ao longo do tempo.³⁸

4.2.4.2 Características epidemiológicas e clínicas das populações de doentes

A importância da comparação dos dados epidemiológicos e clínicos das populações dos vários estudos, e das variáveis utilizadas para as descrever, deve-se a que o resultado duma análise multivariável é fortemente afectado pelas variáveis independentes utilizadas e suas características.⁸³

Os doentes incluídos no presente estudo tinham idade igual ou superior a 70 anos, sendo este limiar diferente do limiar utilizado em todos os estudos seleccionados para esta comparação: ≥ 65 anos, para o estudo de Shen *et al*;¹¹⁶ ≥ 75 anos, para o estudo de Bhalla *et al*;¹²¹ ≥ 80 anos, para o estudo de Di Carlo *et al*;¹⁰⁹ ≥ 85 anos, para o estudo de Arboix *et al*.¹¹⁴

Aproximadamente dois terços dos doentes, no presente estudo, eram do género feminino. Esta proporção, aparentemente muito semelhante às proporções encontradas por Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ Arboix *et al*¹¹⁴ e Bhalla *et al*,¹²¹ que são, respectivamente, 66,9%, 70% e 68%, deixa de o ser se se entrar em consideração com os limites de idade que definem cada coorte. No estudo de Shen *et al*¹¹⁶ a proporção de mulheres era muito inferior à dos outros estudos (52%), o que pode, pelo menos em parte, ser explicado pela idade mais jovem dos doentes deste estudo. A proporção de mulheres na população geral aumenta com a idade, devido à sua esperança de vida mais longa, o que se reflecte num número progressivamente mais elevado de doentes do género feminino à medida que a idade avança, embora a razão entre as taxas de incidência específicas de cada género se mantenha inalterada.²⁷ Como cada coorte tem um limiar de idade para inclusão de doentes diferente, as proporções de doentes do sexo feminino encontradas em cada estudo não são comparáveis.

A caracterização quanto a condições de vida e a factores de risco cerebrovasculares é muito variável de estudo para estudo, sendo mais exaustiva nuns estudos do que noutros. Apenas no estudo de Di Carlo *et al* são apresentados os dados relativos a todos os

factores de risco considerados mais importantes, enquanto que, em relação a condições de vida, é apenas referida a proporção de doentes institucionalizada pré-AVC.¹⁰⁹ Nos outros três estudos, os dados relativos a factores de risco cerebrovasculares são mais escassos, não havendo sequer informação sobre fibrilhação auricular no estudo de Bhalla *et al.*¹²¹ Nos estudos de Bhalla *et al.*¹²¹ e de Shen *et al.*¹¹⁶ os dados referentes a condições de vida são mais detalhados do que nos outros estudos. Outro aspecto a dificultar a comparação entre os estudos está na utilização de diferentes critérios para definir cada factor de risco, o que acontece mesmo no caso dos factores de risco mais importantes, como HTA e fibrilhação auricular. No estudo de Arboix *et al.*¹¹⁴ não é dada qualquer definição para a maior parte dos factores de risco.

No presente estudo a proporção de doentes com HTA pré-AVC foi muito elevada (73,9%), superior às proporções encontradas no estudos de Di Carlo *et al.*¹⁰⁹ e Shen *et al.*¹¹⁶ (44% e 63%, respectivamente). Nos outros dois estudos não são fornecidos dados sobre este factor de risco.^{114,121} No estudo de Di Carlo *et al.*,¹⁰⁹ o limiar utilizado para definir hipertensão arterial foi mais elevado do que o do presente estudo, devendo ser esta, pelo menos, uma das explicações para a diferença nos valores de prevalência encontrados. Em relação a fibrilhação auricular, no presente estudo, a proporção de doentes com este factor de risco foi de 36%, ligeiramente mais elevada do que a encontrada nos estudos de Arboix *et al.*¹¹⁴ e Shen *et al.*¹¹⁶ (32% em cada), e bastante mais elevada do que a encontrada no estudo de Di Carlo *et al.*¹⁰⁹ (26,3%). É de referir que a definição da variável fibrilhação auricular, usada neste último estudo, foi semelhante à do presente estudo, e, sendo os doentes do estudo de Di Carlo *et al.*¹⁰⁹ mais velhos, deveriam ter uma prevalência mais elevada de fibrilhação auricular. Contudo, o estudo de Di Carlo *et al.*¹⁰⁹ inclui vários subtipos patológicos de AVC, o que torna difícil qualquer comparação entre as populações.

Subjacente a todas estas comparações deve estar sempre presente que a coorte do presente estudo é, à partida, muito diferente das coortes dos outros estudos, em particular, relativamente aos tipos patológicos de AVC incluídos e relativamente à idade, que vai desde doentes com 65 anos ou mais, até doentes com 85 anos ou mais. Para além disso, a coorte do presente estudo sofreu ainda um processo de selecção adicional, ao serem excluídos os doentes com incapacidade prévia ao AVC.

A caracterização do estado funcional anterior ao AVC, quando existe, é feita de maneira diferente de estudo para estudo. No estudo de Arboix *et al.*¹¹⁴ não foi feita. Nos restantes

estudos, foi utilizada uma escala diferente em cada estudo: a escala de Rankin modificada (score <2 versus ≥ 2), no estudo de Di Carlo *et al.*¹⁰⁹ o índice de Barthel (score >18 versus ≤ 18 , numa escala de 0 a 20) no estudo de Bhalla *et al.*¹²¹ e a escala “Functional Independence Measure” (FIM)²¹⁴ no estudo de Shen *et al.*¹¹⁶ No presente estudo, como já referido, foram excluídos os doentes com incapacidade prévia ao AVC, definida como um score de Rankin > 2. Ligada com o estado funcional pré-AVC está a presença de comorbilidades, cuja descrição foi muito limitada em todos os estudos em análise, e em nenhum deles foi utilizada uma escala de comorbilidade, como no presente estudo.

A forma como é avaliada a gravidade do AVC, que é um factor fundamental para modelos de prognóstico a aplicar em doentes com AVC agudo, é um dos aspectos em que os estudos mais diferem. Todos os estudos em análise utilizam formas não padronizadas para avaliar a gravidade neurológica dos AVCs.^{109,114,116,121} São diferentes tanto o número como o tipo das variáveis neurológicas individuais escolhidas. Uma variável de prognóstico tão importante como nível de consciência é avaliada em dois estudos através da escala de coma de Glasgow, dicotomizada em coma/não coma,^{109,121} noutro estudo é feita uma avaliação qualitativa (estado de consciência alterado/não alterado),¹¹⁴ e no último é avaliado apenas o componente verbal da escala de coma de Glasgow.¹¹⁶ No presente estudo, a gravidade do AVC foi avaliada duma forma padronizada, através da escala de NIHSS. Vários estudos, do mesmo modo que o presente estudo, têm demonstrado que, após ajustamento para a gravidade do AVC, medida através do NIHSS, muitos preditores de prognóstico potenciais perdem significado estatístico.^{82,215} Estas diferenças, por si só, tornam os estudos dificilmente comparáveis.

Outra forma de avaliar clinicamente o AVC agudo é através da aplicação da classificação clínica do OCSP. Esta classificação considera quatro subtipos clínicos, de gravidade distinta e com implicações de prognóstico, e tem boa fiabilidade e validade.¹³³ Foi aplicada apenas num dos estudos,¹⁰⁹ tendo sido encontradas proporções dos vários subtipos clínicos muito diferentes das do presente estudo. Contudo, nesse estudo, 41,3% dos doentes, no grupo com idade igual ou superior a 80 anos, não tiveram o seu tipo patológico de AVC definido, por falta de imagiologia cerebral, tornando impossível qualquer comparação relevante.

4.2.4.3 Variáveis resultado e momento da avaliação do resultado

Em modelos preditivos, um resultado diferente implica variáveis preditivas diferentes. Por outro lado, dado o padrão de recuperação dos doentes com AVC isquémico, com grande variabilidade de doente para doente, mas podendo necessitar, em muitos casos, de vários meses até ser atingido o planalto, também não é indiferente o momento em que é avaliado o resultado. Como foi referido na introdução, a data de avaliação do resultado não deve ser nem demasiado precoce em relação à data da ocorrência do AVC agudo, nem demasiado tardia. Embora ressalvando para a variabilidade individual, os doentes com AVC atingem, em média, o máximo da recuperação funcional por volta dos 6 meses, começando em seguida a declinar lentamente.³⁸ Este declínio pode ter várias razões, entre elas, envelhecimento, recorrência de AVC, progressão de comorbilidades e suspensão da fisioterapia.³⁸ Outro aspecto a considerar, na comparação entre estudos, é que os padrões de recuperação dos vários subtipos patológicos de AVC podem não ser sobreponíveis.³⁸

Cada um dos estudos seleccionados para esta comparação avaliou um resultado diferente. No estudo de Di Carlo *et al*¹⁰⁹ foram desenvolvidos dois modelos preditivos, um deles avaliando incapacidade aos 3 meses, definida como um índice de Barthel inferior a 15 (numa escala de 0 a 20), e outro avaliando “desvantagem” aos 3 meses, definida como um score de Rankin modificado entre 2 e 5. No estudo de Bhalla *et al*,¹²¹ foram também desenvolvidos dois modelos, um para morte aos 3 meses, e outro para incapacidade aos 3 meses, sendo a incapacidade definida por um score do índice de Barthel ≤ 18 (numa escala de 0 a 20). É de salientar que a população que serviu de base ao desenvolvimento de ambos os modelos de Di Carlo *et al*,¹⁰⁹ e do segundo modelo de Bhalla *et al*,¹²¹ foi a população dos doentes sobreviventes aos 3 meses, o que metodologicamente é errado e elimina qualquer possibilidade de comparação com o presente estudo. Para aplicar qualquer destes modelos a um doente com AVC agudo, seria necessário tentar saber por antecipação se ele vai estar ou não vivo ao fim de 3 meses, e no caso da resposta ser afirmativa, então o modelo poderia ser aplicado. No estudo de Arboix *et al*,¹¹⁴ a variável resultado escolhida foi o estado vital no momento da alta hospitalar, implicando que o momento de avaliação do resultado varia de doente para doente, conforme a data da alta. No estudo de Shen *et al*¹¹⁶ foram desenvolvidos dois modelos preditivos, um para o resultado “morte dentro de um ano após o AVC”, e outro para o resultado “estar vivo e independente um ano após o AVC”. Neste estudo, a escala utilizada para definir

independência pós-AVC foi a FIM, tendo sido escolhido um limiar que representa independência funcional com supervisão.¹¹⁶ Esta escala não avalia apenas actividades básicas de vida diária, incluindo também itens de função cognitiva, o que a torna diferente do índice de Barthel.¹¹⁶ No presente estudo, o resultado avaliado foi morte ou incapacidade aos 6 meses, definido como um score de Rankin entre 3 e 6.

4.2.4.4 Validade estatística e validação do modelo

Nos aspectos da validade estatística, os estudos também não são comparáveis. Apesar da razão EPV não ser referida por nenhum dos estudos, é possível verificar que, pelo menos no estudo de Arboix *et al*,¹¹⁴ em que o número de doentes incluído no estudo é relativamente pequeno, e o resultado avaliado é a mortalidade à data da alta, o valor mínimo recomendado de 10 eventos-resultado por variável independente introduzida no modelo não foi respeitado. O modelo escolhido no presente estudo tem uma razão EPV de 9.

Em nenhum dos estudos, os modelos foram internamente validados, à excepção do de Shen *et al*,¹¹⁶ em que, como no presente estudo, são apresentados os valores da *area under the ROC curve* para os modelos desenvolvidos. Relativamente a validação externa ou comparação com predições clínicas informais, não foi feita em nenhum dos estudos, para nenhum dos modelos.

4.2.4.5 Preditores independentes de resultado

Sendo tão diferentes as populações de doentes dos vários estudos e as variáveis utilizadas para descrever as suas características epidemiológicas e clínicas, assim como as variáveis de resultado escolhidas e o momento em que foi feita a avaliação de resultado, não surpreende que os preditores independentes de resultado encontrados em cada estudo sejam também diferentes.

Comparando os modelos relativamente às variáveis resultado que serviram de base para o seu desenvolvimento, aquele que mais se aproxima do modelo do presente estudo é o de Shen *et al*¹¹⁶ em que o resultado avaliado foi “estar vivo e independente um ano após o

AVC”. Neste modelo, foram identificados como preditores independentes de resultado, oito variáveis: idade, disfasia, incontinência urinária, perda de campo visual, tipo de AVC (hemorragia), capacidade de caminhar, independência pré-AVC e viver em casa antes do AVC.¹¹⁶ Deste conjunto de variáveis, cinco dizem respeito à situação neurológica do doente, e entre elas encontram-se os mais fortes preditores de resultado neste modelo (capacidade de caminhar e disfasia). A este núcleo de variáveis associou-se a idade e uma variável de estado funcional pré-AVC, que pode ter alguma correlação com as comorbilidades existentes.

Não é possível comparar este modelo com o modelo 1 do presente estudo, porque neste último modelo foi feita uma avaliação padronizada do défice neurológico, através da escala de NIHSS, o que altera completamente a interacção entre as variáveis. Contudo, no modelo 4 do presente estudo, que foi desenvolvido com base em cinco variáveis neurológicas clínicas distintas, associadas às variáveis demográficas, género e idade, à PA sistólica inicial, ao índice de comorbilidade e à variável de imagem “cortical extenso”, foi encontrado um padrão de preditores independentes de resultado, em parte, semelhante. Os preditores de resultado mais importantes foram três variáveis neurológicas (parésia de mais do que um membro, parésia do olhar e afasia), a que, como aconteceu no modelo acima referido, também se associou a idade e, neste caso particular, o índice de comorbilidade. A principal diferença entre os dois modelos está na variável “género feminino” que foi preditor independente de resultado no modelo 4 do presente estudo e não no modelo de Shen *et al.*¹¹⁶ O género feminino é provavelmente um “surrogate marker” para vários factores que não estão ainda discriminados.⁸⁰ Pode acontecer que algumas das variáveis que entraram no modelo de Shen *et al.*,¹¹⁶ mas não no modelo 4 do presente estudo, como independência pré-AVC, viver em casa antes do AVC e incontinência urinária, sejam os factores através dos quais o género feminino se associa com mau resultado, e tenham, desse modo, anulado, nesse modelo, o efeito independente do género para o resultado. As mulheres com AVC são mais velhas e mais frequentemente viúvas em comparação com os homens com AVC, o que pode levar a que tenham maior grau de incapacidade e vivam mais vezes com familiares ou em instituição antes do AVC. No estudo de Shen *et al.*,¹¹⁶ os dados sobre estas variáveis não foram discriminados por sexo, não sendo, por isso, possível avaliar o fundamento destas considerações.

4.2.5 Comparação com outros modelos preditivos desenvolvidos em doentes com AVC isquémico

Em contraste com a falta de modelos, utilizando análise de regressão logística, desenvolvidos especificamente em doentes com AVC isquémico e idade avançada, são numerosos os modelos desenvolvidos em doentes com AVC isquémico em geral, de qualquer idade. Muitos destes estudos utilizam, como no presente estudo, a escala de NIHSS como medida da gravidade neurológica inicial do AVC. Alguns deles são elaborados segundo as recomendações para estudos preditivos de qualidade, descritas por Counsell *et al*⁴³ e Sackett *et al*,⁵⁶ tornando a comparação com o presente estudo mais simples. Para o propósito desta comparação, mais sumária do que a anterior, os estudos serão divididos em dois grupos: um primeiro grupo de estudos que utiliza, para o desenvolvimento dos modelos, variáveis clínicas associadas ou não a variáveis de localização do enfarte cerebral; e um segundo grupo em que, para além das variáveis clínicas, também é introduzida uma variável quantitativa do volume do enfarte.

4.2.5.1 Modelos baseados em variáveis clínicas

Um dos aspectos importantes para o desenvolvimento dum modelo de prognóstico em AVC é a forma como é avaliada a gravidade do défice neurológico do AVC, que, no caso do AVC isquémico, tem sido, em muitos estudos, o principal preditor independente de resultado. Muitos dos estudos mais recentes, focados sobre AVC isquémico, utilizam a escala de NIHSS para a avaliação do défice neurológico, como também aconteceu no presente estudo. Por este motivo, para esta comparação serão seleccionados os estudos que utilizam a escala de NIHSS.

Weimar *et al*^{80,81} têm vindo a desenvolver modelos com o objectivo específico de serem usados na estratificação de ensaios clínicos. Estes autores, num estudo de coorte de base hospitalar, multicêntrico, com elevado número de doentes (1754), com idade média de $68,1 \pm 12,7$ anos, não seleccionados, à excepção da exclusão dos doentes com score de Rankin pré-AVC ≥ 4 , desenvolveram dois modelos preditivos, considerando, no seu desenvolvimento, pela primeira vez, simultaneamente, todas as variáveis que tinham sido,

até então, sugeridas como preditores independentes de resultado. Estas variáveis foram colhidas até 72 horas após o início do AVC. Os resultados, avaliados aos 100 dias, foram restituição funcional completa (índice de Barthel ≥ 95) versus restituição funcional incompleta ou morte, num modelo, e morte, noutro modelo. As variáveis identificadas como preditores independentes de mau resultado no primeiro modelo foram idade, género feminino, antecedentes de AVC prévio, diabetes mellitus, score de NIHSS total na admissão, os itens do NIHSS “parésia do braço esquerdo” e “parésia do braço direito”, score de Rankin modificado entre as 48 e 72 horas após a admissão, enfarte das artérias lenticuloestriadas, febre $> 38^{\circ}\text{C}$, e complicações neurológicas. No modelo avaliando morte aos 100 dias, os preditores independentes de mau resultado foram apenas a idade, o score de NIHSS total e febre $> 38^{\circ}\text{C}$.⁸⁰ Estes modelos já se encontram validados, interna e externamente, e em relação a predições clínicas informais.⁹⁵

Estes modelos baseiam-se em dados colhidos até às 72 horas, pelo que a sua aplicação nas primeiras horas após o início do AVC é incerta. Como este período é a janela terapêutica para muitos fármacos, há necessidade de modelos que possam ser aplicados nessa fase. Para corresponder a esta necessidade, Weimar *et al*⁸¹ desenvolveram outro par de modelos, com a mesma população, a mesma metodologia e focados nos mesmos resultados avaliados aos 100 dias, excepto em que só foram incluídas as variáveis com possibilidade de ser avaliadas por rotina no momento da admissão dos doentes. Os preditores independentes de resultado nos dois modelos (restituição funcional incompleta ou morte, num modelo, e morte, noutro modelo) foram os mesmos: idade e score de NIHSS total, sendo este último o principal preditor de resultado. Estes modelos também se encontram validados interna e externamente.⁸¹

Outros modelos têm características mais explanatórias. Adams *et al*,⁸² num estudo com o objectivo de avaliar o poder preditivo do NIHSS basal em comparação com o do subtipo etiológico TOAST, e utilizando a população recrutada para o ensaio TOAST, constituída por 1268 doentes com AVC isquémico agudo, primeiro ou recorrente, dentro das primeiras 24 horas, desenvolveu vários modelos para resultado excelente e resultado bom ou excelente, avaliado aos 7 dias e 3 meses. O resultado foi definido através do índice de Barthel e da “Glasgow Outcome Scale”.⁹⁷ Os preditores independentes de resultado, no modelo para resultado excelente aos 3 meses, foram idade, score de NIHSS basal, oclusão de pequenas artérias, raça não branca e AVC prévio; no modelo para resultado bom ou excelente aos 3 meses, os preditores independentes de resultado foram os

mesmos, com exclusão de AVC prévio.⁸² O preditor independente de resultado mais forte nestes modelos foi o score de NIHSS basal, tendo sido demonstrado um declínio agudo na probabilidade de bom resultado por cada aumento de um ponto no score de NIHSS, em particular, entre os scores 5 a 15.⁸² Apesar do subtipo etiológico “oclusão de pequenos vasos” ter mantido uma contribuição independente para o resultado, após ajustamento para a gravidade neurológica do AVC, a sua contribuição para o resultado é menos importante do que a do NIHSS basal. Os modelos desenvolvidos neste estudo não foram validados, e os autores advertem para que os resultados do estudo devem ser considerados exploratórios, devido a que os dados que serviram de base para a sua realização provêm dum ensaio clínico que teve os seus critérios de inclusão e exclusão, e podem não ser representativos de todos os doentes com AVC isquémico.⁸²

Chang *et al*,²¹⁵ num estudo realizado em Taiwan, de base hospitalar, prospectivo, incluindo 360 doentes, com idade média de $64,9 \pm 12,7$ anos, internados até 48 horas após o início do seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, desenvolveram dois modelos preditivos, ambos para morte aos três meses, utilizando como variáveis independentes apenas dados disponíveis no momento da admissão. Devido ao pequeno número de eventos-resultado, o número de variáveis independentes introduzidas nos modelos foi reduzido. O modo de desenvolvimento dos dois modelos foi semelhante em tudo, excepto na variável “subtipo de AVC” incluída. Num dos modelos, em que a variável “subtipo de AVC” utilizada foi AVC da circulação posterior, os preditores independentes de mau resultado foram género masculino, NIHSS inicial, história de doença cardíaca e AVC da circulação posterior. No outro modelo, em que a variável “subtipo de AVC” foi oclusão de pequenos vasos, os preditores independentes de resultado foram apenas sexo masculino e NIHSS inicial.²¹⁵ Ao contrário do estudo de Adams *et al*,⁸² neste estudo oclusão de pequenos vasos não se associou com melhor resultado, o que pode reflectir a incerteza e reduzida fiabilidade dum diagnóstico basal de subtipo etiológico de AVC. Estes modelos foram validados internamente.²¹⁵ Em ambos os modelos, o mais forte preditor de morte aos 3 meses foi a gravidade do AVC na admissão, medida pelo NIHSS.

Fischer *et al*,¹⁹⁹ num estudo realizado com o objectivo de avaliar o impacto global de comorbilidades sobre o resultado de AVC, de base hospitalar, incluindo 266 doentes com AVC isquémico agudo, primeiro ou recorrente, não seleccionados, com idade média de $67,2 \pm 14,4$ anos, observados dentro das primeiras 48 horas após o AVC, e utilizando o

índice de comorbilidade de Charlson para sumarizar as comorbilidades pre-existentes, desenvolveram um modelo preditivo para o resultado “morte ou incapacidade” aos 4 meses após o AVC, definido através da escala de Rankin modificada (score ≤ 2 versus > 2). Os preditores independentes de resultado encontrados foram apenas o score de NIHSS na admissão e fibrilhação auricular, sendo o score de NIHSS na admissão o principal preditor de resultado.¹⁹⁹ O score global do índice de comorbilidade de Charlson não foi um preditor significativo de resultado. Neste estudo foi ainda desenvolvido um segundo modelo em que, em vez do índice de comorbilidade de Charlson, foram introduzidas comorbilidades individuais. Neste modelo, os preditores independentes de resultado foram, do mesmo modo, o score de NIHSS na admissão e fibrilhação auricular, mas, agora, associados a dois dos itens do índice de comorbilidade de Charlson: doença coronária e diabetes mellitus. O score de NIHSS na admissão continuou a ser o principal preditor de resultado.¹⁹⁹

São muitas as diferenças que estes estudos apresentam entre si e com o presente estudo. Algumas destas diferenças, relativas ao número de doentes, ao tipo de população seleccionado e ao momento da observação inicial, estão descritas na Tabela 4.1. Com excepção da informação sobre as variáveis independentes utilizadas para gerar cada modelo, as restantes características de cada modelo, relativas ao tipo de resultado escolhido, ao momento em que foi avaliado, e aos respectivos preditores independentes de resultado, são apresentadas na Tabela 4.2.

Tabela 4.1 – Estudos em que foram desenvolvidos modelos de prognóstico para acidente vascular cerebral isquémico baseados em variáveis clínicas: características da população incluída em cada estudo

Estudo	População	Nº de doentes	Idade média	AVC (1º/recorrente)	Momento observação	Alguns critérios exclusão
Adams, 1999 ⁸²	ensaio TOAST	1268	-	1º ou recorrente	até 24 horas	-
Weimar, 2002 ⁸⁰	hospitalar	1754	68	1º ou recorrente	até 72 horas	Rankin pré-AVC > 3
Weimar, 2004 ⁸¹	hospitalar	1079	67	1º ou recorrente	até 6 horas	Rankin pré-AVC > 3
Chang, 2006 ²¹⁵	hospitalar	360	65	1º	até 48 horas	trombólise
Fischer, 2006 ¹⁹⁹	hospitalar	266	67	1º ou recorrente	até 48 horas	-
Presente estudo	hospitalar	115	79	1º	até 7 dias	Rankin pré-AVC > 2 Idade < 70

TOAST : “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment”; AVC: acidente vascular cerebral.

Tabela 4.2 – Estudos em que foram desenvolvidos modelos de prognóstico para acidente vascular cerebral isquêmico baseados em variáveis clínicas: tipo de resultado avaliado e preditores independentes identificados

Estudo	Momento avaliação do resultado	Resultado avaliado	Preditores independentes de resultado
Adams, 1999 ⁸²	3 meses	Excelente (GOS=1 e IB>18)	Idade, score de NIHSS basal, oclusão de pequenas artérias, raça não branca e AVC prévio
		Bom ou excelente (GOS=1 a 2 e IB≥12)	Idade, score de NIHSS basal, oclusão de pequenas artérias e raça não branca
Weimar, 2002 ⁸⁰	100 dias	Restituição funcional completa (IB≥95) vs restituição incompleta ou morte	Idade, gênero feminino, AVC prévio, diabetes mellitus, score de NIHSS total na admissão, os itens do NIHSS parésia do braço esquerdo e direito, score Rankin 48 a 72 h após admissão, enfarte artérias lenticulo-estriadas, febre > 38°C e complicações neurológicas
		Morte	Idade, score de NIHSS total na admissão e febre > 38°C
Weimar, 2004 ⁸¹	100 dias	Restituição funcional completa (IB≥95) vs restituição incompleta ou morte	Idade e score de NIHSS total na admissão
		Morte	Idade e score de NIHSS total na admissão
Chang, 2006 ²¹⁵	3 meses	Morte	Gênero masculino, score de NIHSS inicial, antecedentes de doença cardíaca e AVC da circulação posterior
		Morte	Gênero masculino e score de NIHSS inicial
Fischer, 2006 ¹⁹⁹	4 meses	Morte ou incapacidade (score de Rankin≤2 vs>2)	Score de NIHSS inicial e fibrilhação auricular
		Morte ou incapacidade (score de Rankin≤2 vs>2)	Score de NIHSS inicial, fibrilhação auricular, doença coronária e diabetes mellitus
Presente estudo	6 meses	Morte ou incapacidade (score de Rankin≤2 vs>2)	Gênero feminino, PA sistólica inicial e score de NIHSS inicial

GOS: “Glasgow Outcome Scale”; IB: Índice de Barthel; NIHSS: “National Institute of Health Stroke Scale”; AVC: acidente vascular cerebral; PA: pressão arterial.

Contudo, apesar destas diferenças, há um elemento comum a todos os modelos: a gravidade neurológica do AVC, medida pelo NIHSS, é um preditor independente de resultado, seja ele morte ou incapacidade. Não só no presente estudo, mas também nos outros estudos mencionados nesta comparação, muitos preditores de prognóstico potenciais perderam significado estatístico após ajustamento para a gravidade do AVC, através do NIHSS.^{81,215} Adams *et al*,⁸² ao comparar a contribuição relativa, para o resultado, do NIHSS e do subtipo etiológico TOAST “oclusão de pequenos vasos”, concluíram que, no momento presente, o NIHSS é o preditor mais poderoso de resultado em AVC isquémico, fornecendo informação de prognóstico que pode ser útil para médicos, doentes e famílias. O presente estudo é, assim, mais um estudo que confirma a força e importância do NIHSS na predição de resultado em AVC isquémico. O que não tinha ainda sido demonstrado até agora e o presente estudo vem fazê-lo é que o NIHSS mantém a sua característica de importante preditor de resultado mesmo quando aplicado a coortes constituídas exclusivamente por doentes com idade avançada sofrendo o seu primeiro AVC isquémico.

Num dos modelos de Weimar *et al* (predição de restituição funcional incompleta ou morte aos 100 dias, com colheita de dados até às 72 horas), o género feminino foi, como aconteceu no presente estudo, um preditor independente de resultado, apesar de, para o desenvolvimento desse modelo, terem sido consideradas todas as variáveis até então sugeridas como preditores independentes de resultado.⁸⁰ Este achado realça o pouco conhecimento que há do significado da contribuição independente para o resultado do género feminino,⁸⁰ e reforça a necessidade de aprofundar o estudo de factores associados a este género que possam explicar a sua contribuição para mau resultado em AVC isquémico.

A comorbilidade, descrita através do índice de comorbilidade de Charlson, não foi um preditor independente de resultado no modelo de Fischer *et al*,¹⁹⁹ como aconteceu no modelo 1 do presente estudo. Uma explicação possível para este achado pode ter a ver com uma sobrecarga relativamente pequena de comorbilidades na amostra do presente estudo, por ser uma amostra seleccionada, de que foram excluídos os doentes com incapacidade moderada a grave. Contudo, o facto do índice de comorbilidade de Charlson ter sido um preditor independente de resultado em todos os modelos em que foram usadas variáveis neurológicas menos válidas do que o NIHSS, como medida da gravidade neurológica do AVC, e não o ter sido quando o NIHSS foi utilizado, sugere que o efeito

das comorbilidades sobre o resultado pode ocorrer por via dum efeito sobre a gravidade do AVC.

Os resultados do presente estudo parecem, assim, sugerir que, à semelhança do que acontece com os doentes com AVC isquémico em geral, de qualquer idade, também no grupo particular dos doentes mais idosos, apesar de terem mais comorbilidades associadas, a gravidade neurológica do AVC permanece o principal determinante de mau resultado aos seis meses. De qualquer modo, há que ter em conta que a coorte de doentes do presente estudo constituía um grupo de doentes idosos com menor sobrecarga de comorbilidades e com bom estado funcional antes do AVC, na medida em que foram excluídos os doentes que tinham um score de Rankin pré-AVC > 2 . Os resultados do presente estudo não são, assim, generalizáveis a todos os doentes idosos com AVC isquémico.

4.2.5.2 Modelos baseados em variáveis clínicas e de quantificação do volume do enfarte

Muitos dos estudos realizados em anos recentes sobre predição de resultado em AVC isquémico exploram a combinação de informação clínica colhida na fase aguda com a quantificação do volume do enfarte, medida por técnicas de imagem (TC ou RM por difusão). Em parte, pelo menos, este interesse em avaliar a capacidade preditiva independente duma medida quantitativa do volume da lesão tem a ver com necessidades da investigação clínica.^{48,216} Em modelos animais pré-clínicos, o volume do enfarte é utilizado como um marcador substituto para avaliar o efeito de terapêuticas neuroprotectoras.^{98,216} Os ensaios clínicos fase 3 utilizam, actualmente, como resultados primários, scores de escalas de actividades básicas de vida diária, incapacidade ou défice neurológico, medidos entre os três a seis meses após o AVC. Uma medida de resultado substituta que reflectisse com exactidão os resultados a longo prazo de AVC, e que pudesse ser avaliada numa fase precoce da recuperação do AVC, permitiria reduzir o tempo e os custos dos ensaios de AVC agudo.⁴⁸

Johnston *et al*, com base na população altamente seleccionada de doentes do ensaio RANTTAS, desenvolveram vários modelos preditivos, combinando informação clínica, incluindo o score de NIHSS, com o volume da lesão ao fim duma semana, medido por TC.^{42,48,217} As medidas-resultado primárias foram avaliadas aos três meses, utilizando o

índice de Barthel e a “Glasgow Outcome Scale”.⁹⁷ Numa primeira série de modelos, as variáveis independentes clínicas foram colhidas na fase aguda e o volume do enfarte foi medido ao fim de uma semana após o AVC.⁴² Neste estudo, os modelos combinando informação clínica e de imagem foram estatisticamente superiores aos modelos baseados apenas em informação clínica, embora a diferença tivesse duvidosa relevância clínica.⁴² Uma segunda série de modelos, desenvolvidos com a mesma metodologia dos anteriores, apenas com a diferença da informação clínica ter sido obtida ao mesmo tempo que a informação de imagem (uma semana após o AVC), não demonstrou valor preditivo adicional dos modelos combinando informação clínica e de imagem, em comparação com os modelos meramente clínicos.⁴⁸ Estas duas séries de modelos puseram em evidência uma vez mais, como no presente estudo, a importância e consistência do NIHSS como preditor de resultado em AVC isquêmico, tendo esta variável sido um preditor independente de resultado em todos os modelos desenvolvidos, mesmo nos que incluíam o volume da lesão como uma das variáveis independentes.^{42,48}

Estes e outros estudos tornaram visíveis as limitações da TC como medida precoce de resultado em AVC isquêmico.^{42,48,98} Vários factores atenuam a relação entre o volume do enfarte e o resultado clínico, alguns deles tendo a ver com limitações intrínsecas à técnica. Um factor importante é a localização da lesão, visto que uma lesão de pequeno volume numa localização crítica pode conduzir a resultados devastadores. Exemplos de outras variáveis confundidoras são a idade, atrofia cerebral prévia ao AVC, enfartes cerebrais prévios, ocorrência variável de complicações médicas ou variação individual na capacidade de recuperação após um AVC.⁹⁸ Contudo, duas características intrínsecas da técnica, em especial, limitam o seu uso na predição de resultado em AVC isquêmico: um importante “floor effect”, implicando a ausência de enfarte visível na TC numa minoria substancial de doentes; e a inaptidão da TC para medir o volume do enfarte na fase aguda, quando a predição de resultado é mais necessária no caso de ensaios clínicos em AVC isquêmico.^{90,98}

Estas limitações da TC conduziram a uma concentração da atenção na RM (difusão), dado que esta técnica mostra as lesões isquémicas muito cedo após o início dos sintomas de AVC, podendo ser usada em modelos para predição precoce de resultado.^{89,90} Os estudos até agora realizados sobre o valor preditivo da informação fornecida pela RM (difusão) em AVC isquêmico agudo têm dado resultados contraditórios.⁸⁶⁻⁹⁰ Thijs *et al*,⁸⁶ numa população de 63 doentes com AVC não lacunar do território da circulação anterior,

e para um resultado avaliado um mês após o AVC ($IB < 85$ versus ≥ 85), verificaram que o volume medido por RM (difusão) era um preditor independente de resultado, juntamente com a idade e o score de NIHSS. Baird *et al*,⁸⁷ num estudo retrospectivo, realizado com os dados duma população de 66 doentes com AVC da circulação anterior, em que o resultado foi medido através do índice de Barthel entre um e três meses após o AVC, desenvolveram uma “escala de três itens” em que os preditores independentes de resultado foram o volume da lesão medido por RM (difusão), o tempo desde o início dos sintomas até à realização da RM e o score de NIHSS. Wardlaw *et al*,⁸⁸ num estudo realizado com uma população não seleccionada de 108 doentes internados consecutivamente por AVC isquémico agudo, em que a gravidade neurológica basal do AVC foi avaliada pela “Canadian Neurological Scale”, e o resultado aos seis meses avaliado pela escala de Rankin modificada, apenas descobriram como preditores independentes de resultado, a idade e a gravidade do AVC. Hand *et al*,⁸⁹ num estudo realizado, igualmente, numa população não seleccionada de 82 doentes consecutivamente internados por AVC isquémico, e avaliando o resultado aos três meses através da escala de Rankin modificada, encontraram como preditores independentes de resultado, do mesmo modo, apenas a idade e o score de NIHSS basal. Johnston *et al*,⁹⁰ num estudo combinando os doentes de vários ensaios clínicos (ensaios “Glycine Antagonist in Neuroprotection” e citicolina 010 e 018),¹⁰¹⁻¹⁰⁴ num total de 382 doentes, e avaliando resultados extremos (excelente e devastador) aos três meses, definidos pelo NIHSS, índice de Barthel e escala de Rankin modificada, verificaram que o volume do enfarte medido por RM (difusão) contribui de forma independente para o resultado, mas que a amplitude da contribuição é bastante pequena, sendo reduzida e, provavelmente, sem significado clínico, a diferença na exactidão preditiva entre modelos com e sem esta variável de imagem. Por outro lado, o NIHSS foi, como nos outros estudos, um preditor de resultado em todos os modelos.

Como já foi referido na Introdução, Hand *et al*,⁸⁹ ao comparar o seu estudo com estudos prévios,^{86,87,88} salientam os factos da gravidade do AVC ser maior nas populações dos estudos em que o volume por RM (difusão) foi um preditor independente de resultado e desses estudos não incluírem enfartes lacunares, sugerindo assim um efeito diferencial do volume por RM (difusão) na predição de resultado, conforme a gravidade dos AVCs da população em estudo. Já Adams *et al*⁸² tinha demonstrado que a relação entre o NIHSS e o resultado era muito forte na parte média da escala, entre os scores 5 e 15, tornando-se

menos acentuada com scores mais elevados. Assim, em populações com AVCs ligeiros a moderados, a gravidade neurológica basal medida pelo NIHSS associar-se-á muito fortemente com o resultado, anulando a contribuição independente de outros factores; já o mesmo poderá não acontecer com AVCs mais graves.⁸² Contudo, pode haver outras explicações para a ausência de um impacto substancial do volume do enfarte medido por RM (difusão) sobre o resultado em AVC isquémico. Para além das variáveis confundidoras já referidas a propósito da TC, e do factor de localização do enfarte, existe a elevada correlação entre o NIHSS e o volume do enfarte, medido por TC ou RM, demonstrada por vários estudos.^{67,90} Tanto o volume do enfarte como o NIHSS, medem, de alguma forma, a gravidade do AVC, contudo, não são exactamente iguais, e, provavelmente, o NIHSS capta melhor os elementos relacionados com o resultado.^{48,90,216} De qualquer modo, o que os dados até agora existentes parecem indicar é que o poder preditivo do volume do enfarte medido por RM (difusão), a existir, é pequeno e consistentemente menos significativo do que a gravidade neurológica basal do AVC, sendo pouco provável que tenha qualquer relevância clínica em grupos não seleccionados de doentes com AVC isquémico.^{89,90,216} Para além disso, a utilidade de modelos com este tipo de variáveis no contexto clínico é afectada pela exigência duma abordagem padronizada, para a qual nem sempre existem as infraestruturas necessárias.⁹⁰ Estes achados reforçam a importância dos modelos baseados em variáveis clínicas, como o modelo desenvolvido no presente estudo, em particular os modelos que utilizam a escala de NIHSS como medida da gravidade do AVC.

5 CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES PARA O FUTURO

O AVC é um problema major de saúde pública, ocupando, a nível mundial, o segundo lugar como causa de morte. Presentemente, em Portugal, constitui, de igual modo, a segunda causa de morte, logo a seguir a cancro em geral. Embora a incidência e a mortalidade por AVC pareçam estar a declinar nos anos mais recentes, o AVC continua a ter um enorme “peso” nas sociedades e nos sistemas de saúde, para o que contribuem não só os valores destes indicadores epidemiológicos, mas também a incapacidade residual, de que é a principal causa na população adulta.

Os doentes idosos com AVC isquémico constituem, no momento presente, a maioria dos doentes com esta patologia e, com o aumento da esperança de vida, a sua contribuição para o conjunto total dos doentes com enfarte cerebral irá aumentar, na medida em que a incidência de AVC aumenta com o avanço da idade. Apesar disso, estes doentes têm sido muito menos estudados que os doentes mais jovens com AVC.

O presente estudo teve como objectivo principal descrever a contribuição do AVC para a passagem de um estado independente para um estado de dependência ou morte numa coorte de doentes idosos (idade igual ou superior a 70 anos) que sofreram o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida, e identificar os factores que determinam essa transição. Paralelamente foi feita uma descrição das características demográficas e sociais, dos factores de risco e das comorbilidades, da apresentação clínica e do resultado desta coorte de doentes idosos, estratificada em dois grupos de idade (70-79 anos versus ≥ 80 anos). Neste capítulo as conclusões em relação a cada um destes objectivos serão abordadas separadamente. As implicações para a prática clínica e para a investigação serão expostas em conjunto.

5.1 População global de doentes

No presente estudo, considerando a totalidade dos doentes, aos 6 meses após o AVC, um pouco mais de um quinto dos doentes tinha morrido, e, dos sobreviventes, uma proporção elevada (44,5%) tinha incapacidade moderada a grave. Estas proporções, em particular a

dos doentes incapacitados, são mais altas do que as encontradas em estudos incluindo doentes de todas as idades com o seu primeiro AVC isquémico, reflectindo o pior prognóstico dos doentes mais idosos com AVC isquémico, em que uma proporção importante apresenta incapacidade já antes do AVC. Considerando apenas os doentes sem incapacidade prévia ao AVC, aos 6 meses, cerca de um quinto tinha morrido, e, dos sobreviventes, um pouco mais de um terço estava incapacitado. Neste caso, as proporções encontradas foram próximas das de estudos de base populacional incluindo doentes de todas as idades com o seu primeiro AVC isquémico.

5.2 Comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade

A comparação dos doentes estratificados em dois grupos de idade mostrou um diferente perfil de factores de risco e de subtipos clínicos e etiológicos de AVC isquémico no grupo de doentes mais idoso, com idade igual ou superior a 80 anos, em comparação com o grupo de doentes com idade entre 70 a 79 anos. Assim, para além das diferenças já conhecidas entre os doentes muito idosos com AVC isquémico e todos os restantes doentes, evidenciadas por vários trabalhos, o presente estudo veio demonstrar que existem diferenças mesmo quando a comparação é feita entre os doentes muito idosos e os doentes idosos.

O diferente perfil de factores de risco nos doentes muito idosos, no presente estudo, caracterizou-se por uma maior proporção de doentes com fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, e uma menor proporção de doentes com antecedentes de tabagismo e consumo excessivo de álcool. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de idade em relação a antecedentes de HTA, diabetes mellitus e hipercolesterolemia.

Relativamente aos subtipos clínicos e etiológicos de enfarte cerebral foram, igualmente, encontradas diferenças significativas entre os dois grupos de idade. O grupo de doentes mais idoso apresentou uma maior proporção dos subtipos TACI e PACI, e uma menor proporção dos subtipos LACI e POCI, da classificação clínica do OCSP; e apresentou uma menor proporção de enfartes do subtipo “oclusão de pequenos vasos”, da classificação etiológica TOAST.

A maior frequência, nos doentes mais idosos, de fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, associada à maior frequência dos síndromas clínicos mais graves e de pior prognóstico da classificação clínica do OCSP (os enfartes TACI e PACI), que são os que mais frequentemente se associam a AVC cardioembólico, corresponde ao padrão que é, em geral, descrito na literatura, para comparações entre os doentes muito idosos com todos os outros. Este achado no presente estudo, numa comparação que envolve apenas doentes idosos (os muito idosos com os idosos), vem reforçar ainda mais a importância e o carácter específico da fibrilhação auricular e da etiologia cardioembólica relativamente ao enfarte cerebral nos doentes muito idosos.

5.3 Identificação de factores preditivos de resultado em doentes idosos com AVC isquémico

O resultado de qualquer doença é um fenómeno multifactorial, susceptível de ser influenciado por um conjunto muito vasto de factores, de ordem médica e não só, sendo também importantes outros aspectos como nível de educação e situação social e económica. Os doentes idosos com AVC, para além de características particulares de ordem demográfica e social, têm uma sobrecarga de comorbilidades superior à dos doentes mais jovens, pelo que mais factores interagem para condicionar a evolução final, tornando mais complexa a identificação das variáveis que determinam o resultado nestes doentes.

Como é referido no capítulo Introdução, são muitos os problemas e dificuldades existentes com a predição de resultado em AVC em geral e AVC isquémico em particular, apesar do grande número de estudos já realizado. Para além da dificuldade intrínseca da análise multivariável, muitos dos estudos até agora realizados não preenchem os critérios mínimos necessários de validade interna e externa para fornecerem informação útil sobre determinantes de resultado em AVC. Para além disso, os estudos são dificilmente comparáveis uns com os outros, porque diferem ou nas populações de doentes em que se baseiam, ou nos resultados que avaliam, ou nas variáveis independentes utilizadas para o desenvolvimento dos modelos, ou em todos estes aspectos simultaneamente.

Em relação a doentes idosos, o número de estudos é muito reduzido, dirigindo-se ou a doentes com qualquer subtipo patológico de AVC ou a subgrupos particulares de doentes idosos com AVC isquémico, com resultados dificilmente generalizáveis ao conjunto dos doentes.

No presente estudo, foram desenvolvidos quatro modelos para predição do resultado “morte ou incapacidade aos seis meses”, numa coorte de base hospitalar de doentes idosos com o primeiro AVC isquémico ao longo da vida, e que não tinham incapacidade significativa antes da ocorrência do AVC. Estes modelos são semelhantes entre si, excepto nas variáveis traduzindo a gravidade do défice neurológico utilizadas no seu desenvolvimento. Para além do género feminino, apenas as variáveis neurológicas clínicas foram preditores independentes de resultado em todos os modelos. O modelo com melhor exactidão preditiva foi aquele em que a variável neurológica utilizada foi o score da escala de défice neurológico NIHSS, que é uma escala com elevada validade e fiabilidade para caracterização do défice neurológico em AVC. Neste modelo, para além do score de NIHSS, só mais duas variáveis foram preditores independentes de resultado: o género feminino e a pressão arterial sistólica inicial.

O score de NIHSS demonstrou ser um importante preditor independente de resultado em doentes idosos, não incapacitados, sofrendo o seu primeiro AVC isquémico, eliminando a contribuição independente para o resultado de vários outros preditores potenciais, o que não aconteceu quando a gravidade do AVC foi medida através de outras variáveis de validade e fiabilidade mais incerta.

Estes resultados apontam para que a gravidade do défice neurológico inicial é o principal factor a condicionar o resultado aos seis meses em doentes idosos, sem incapacidade prévia, que sofrem o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida. Estudos anteriores tinham já demonstrado uma correlação semelhante entre a gravidade inicial do AVC e o prognóstico em doentes com AVC isquémico de todas as idades, mas, tanto quanto foi possível saber, não numa coorte constituída exclusivamente por doentes idosos.

O género feminino é também um preditor independente de mau resultado nesta coorte, não estando discriminados os factores associados a este género que poderão explicar a sua correlação com mau resultado.

A comparação dos factores preditivos independentes que emergiram em cada um dos modelos demonstra em que medida o resultado numa análise multivariável é fortemente afectado pelas variáveis independentes utilizadas para o seu desenvolvimento. O presente

estudo, ao comparar quatro modelos, em tudo semelhantes, excepto nas variáveis neurológicas clínicas utilizadas, pôs em evidência algumas interacções entre variáveis que podem ser importantes para perceber o que se passa com os doentes idosos, nomeadamente as interacções entre a variável de comorbilidade médica geral e a gravidade neurológica do AVC, e entre a PA sistólica inicial e o score de coma de Glasgow.

Quando outras variáveis, com menor validade do que o score de NIHSS, são usadas para caracterizar o défice neurológico inicial do AVC, o índice de comorbilidade médica de Charlson, passou a ser também um preditor independente de resultado. Isto significa que, pelo menos em parte, o efeito da comorbilidade, medida através de um índice de comorbilidade médica geral, sobre o resultado destes doentes idosos, ocorre por intermédio da maior gravidade neurológica do AVC. Este achado, a ser confirmado em estudos com maior número de doentes e com as comorbilidades individuais discriminadas, é da maior relevância, podendo indicar que as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares representam um mesmo processo patológico, o que terá importantes implicações relativamente a prevenção e terapêutica.

A variável PA sistólica inicial foi um preditor independente de resultado em todos os modelos, excepto no modelo 2, em que a gravidade neurológica do AVC, avaliada pelo score de coma de Glasgow, anulou a sua contribuição para o resultado. Embora seja difícil interpretar o significado do valor da PA sistólica inicial no presente estudo, os resultados obtidos parecem apontar para que a persistência de PA sistólica elevada ao longo dos primeiros dias após AVC poderá estar relacionada com depressão do nível de consciência, e desse modo afectar o resultado. A explicação para esta relação entre PA sistólica elevada, alguns dias após o início do AVC, e depressão do nível de consciência, poderá estar na formação de edema cerebral, que ocorre em AVC agudo na presença de valores elevados de PA.

A variável idade dicotomizada não foi um preditor independente de resultado nos modelos em que a gravidade neurológica foi avaliada através do NIHSS e da escala de coma de Glasgow, e foi um fraco preditor nos outros dois modelos. Este achado poderá também traduzir alguma interacção entre a idade e a gravidade neurológica do AVC. O subtipo imagiológico “cortical extenso” mostrou ter pouca relevância para a predição de resultado nesta coorte de doentes, após ajustamento para as variáveis clínicas utilizadas no desenvolvimento de cada um dos quatro modelos.

5.4 Implicações para a prática clínica

Os achados do presente estudo sugerem algumas considerações relevantes para a prática clínica:

- O facto dos doentes idosos, que constituem uma proporção crescente do conjunto dos doentes com AVC isquémico, terem um alto risco de morte ou incapacidade determinadas pelo próprio AVC, torna-os um alvo importante para tratamento agudo da lesão neurológica. Até ao momento presente, os doentes com idade igual ou superior a 80 anos foram excluídos ou estão subrepresentados nos ensaios clínicos de trombólise, por receios quanto à segurança deste tipo de tratamento nesta faixa etária. Contudo, na base dos resultados de uma revisão sistemática recente de alguns estudos de coorte, comparando doentes com AVC isquémico, tratados com rtPA, com idade igual ou superior a 80 anos, com os restantes doentes,²¹⁸ o risco de hemorragia intracerebral sintomática parece não ser superior nos doentes mais idosos, não se confirmando os receios de falta de segurança, o que abre uma janela de oportunidade para avaliação do benefício de trombólise neste grupo de doentes, o que já está a ser feito;²¹⁹
- A prevenção e tratamento da patologia cardiovascular e cerebrovascular deve ser encarada como um todo, e a prevenção do enfarte cerebral nos doentes idosos passa pela prevenção e tratamento, de acordo com as recomendações baseadas na melhor evidência, do conjunto das doenças cardiovasculares, em particular, da insuficiência cardíaca e da fibrilhação auricular;
- Uma das maneiras de reduzir a morbidez e mortalidade do AVC isquémico pode residir na diminuição do impacto dos factores que aumentam a gravidade do AVC; igualmente, neste sentido, é importante a prevenção e tratamento da patologia cardiovascular nos doentes idosos, com relevo para a insuficiência

cardíaca e a fibrilhação auricular, podendo conduzir não só a menos enfartes cerebrais mas também a enfartes menos graves;

- Deve ser dada a maior ênfase à anticoagulação terapêutica, para prevenção primária e secundária de AVC, nos doentes idosos com fibrilhação auricular, em particular, na presença de outros factores de risco vascular que potenciam o risco cardioembólico desta arritmia;
- A persistência até aos estratos de idade mais avançada de uma elevada proporção de doentes com HTA e diabetes mellitus, associada à interacção que parece existir entre estes factores de risco e a fibrilhação auricular, no sentido da potenciação do risco cardioembólico desta arritmia, poderá ter implicações para a prevenção e tratamento do AVC isquémico, no sentido de reforçar a importância do tratamento destes factores de risco em doentes com fibrilhação auricular;
- O NIHSS é uma escala de défice neurológico de alto valor preditivo para resultado em AVC isquémico, devendo ser introduzida na avaliação de rotina de todos os doentes com esta patologia.

5.5 Implicações para a investigação

O presente estudo constituiu uma primeira abordagem da temática da identificação dos factores que determinam a passagem de um estado independente para um estado de dependência ou morte em doentes idosos sofrendo o seu primeiro AVC isquémico ao longo da vida.

O melhor modelo preditivo gerado no presente estudo (modelo 1), apesar da sua conformidade com as recomendações de qualidade para modelos preditivos, necessita ainda de ser submetido a validação externa numa ou mais coortes independentes de doentes, antes de ser utilizado em investigação ou na prática clínica. Só então ficará

confirmada a sua generalizabilidade. Deve também ser comparado com predições clínicas informais.

Algumas sugestões para aprofundar o conhecimento dos factores preditivos de resultado em doentes idosos com AVC isquémico, a partir da experiência do presente estudo, incluem:

- realização de estudos, de preferência, de base comunitária, de forma a serem representativos de todos os doentes idosos com AVC isquémico, com recrutamento de um número de doentes suficientemente elevado para permitir avaliar simultaneamente a contribuição para o resultado de um número muito superior de variáveis potencialmente preditivas de resultado;
- avaliar duma forma detalhada o impacto das comorbilidades individuais, quer sobre a gravidade do AVC, quer para o resultado a curto e longo prazo;

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. WHO 2006.
2. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31:1588-1601.
3. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276.
4. Feigin V, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2:43-53.
5. Dobkin B. The economic impact of stroke. *Neurology* 1995;45(suppl 1):S6-S9.
6. World Health Organization Mortality Statistics. WHO, 2003. Electronic citation.
7. Direcção Geral de Saúde. Elementos Estatísticos 1999. DGS, Maio 2002.
8. Direcção Geral de Saude. Risco de morrer em Portugal. DGS 2004.
9. Direcção Geral de Saúde. Risco de morrer em Portugal. DGS 1999.
10. Direcção Geral de Saúde. Elementos Estatísticos, 2004. DGS, Setembro 2006
11. Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; 56:275-286.
12. Correia M. Acidentes vasculares cerebrais e sintomas e sinais neurológicos focais transitórios: registo prospectivo na comunidade. Tese de doutoramento, Porto 2006.
13. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-1986. 2. Incidence, case-fatality and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:16-22.
14. Rodrigues M, Noronha MM, Vieira-Dias M, Lourenço S, Santos-Bento M, Fernandes H, Reis F, Machado-Cândido J. Stroke incidence and case-fatality in Portugal: POP-Basis 2000 study. Final results. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl 4), 47 (Abstract).
15. Rodrigues M, Noronha MM, Vieira-Dias M, Lourenço S, Santos-Bento M, Fernandes H, Reis F, Machado-Cândido J. Stroke in Europe: Where is Portugal? POP-Basis 2000 study. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl 4), 72 (Abstract).

16. Correia M, Silva MR, Matos I, Magalhães R, Lopes JC, Ferro JM, Silva C. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke* 2004; 35:2048-2053.
17. Czlonkowska A, Ryglewicz D, Weissbein T, Baranska-Gieruszczak M, Hier DB. A prospective community-based study of stroke in Warsaw, Poland. *Stroke* 1994; 25:574-551.
18. Wolfe CDA, Rudd AG, Howard R, Coshall C, Stewart J, Lawrence E, Hajat C, Hillen T. Incidence and case-fatality rates of stroke subtypes in a multiethnic population: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:211-216.
19. Terent A. Trends in stroke incidence and 10-year survival in Söderhamn, Sweden. *Stroke* 2003; 34:1353-1358.
20. Monkava Y, Nakagawa H, Naruse Y, Nishijo M, Miura K, Tabata M, Hirokawa W, Kagamimori S, Honda M, Yoshita K, Hayashi K. Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study. *Stroke* 2000; 31:1583-1587.
21. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K, Vessey M, Fowler G, Molyneux A, Hughes T, Burn J, Wade D. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-1986. 1. Methodology, demography and incident cases of first-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1373-1380.
22. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*; 27:550-558.
23. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terent A. High incidence rates of stroke in Örebro, Sweden: further support for regional incidence differences within Scandinavia. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:161-168.
24. Feigin VL, Wiebers DO, Nikitin YP, O'Fallon WM, Whisnant JP. Stroke epidemiology in Novosibirsk, Russia: a population-based study. *Mayo Clinic Proceedings* 1995; 28: 847-852.
25. Vibo R, Kõrv J, Haldre S, Roose M. First-year results of the Third Stroke Registry in Tartu, Estonia. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:227-231.
26. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS, Stamaelopoulos S. Stroke incidence and case fatality in Southern Greece: the Arcadia Stroke Registry. *Stroke* 1999; 30:363-370.
27. Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Breteler MMB. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:317-321.

28. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PAG, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P, for the Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363:1925-1933.
29. Rodgers H, Greenaway J, Davies T, Wood R, Steen N, Thomson R. Risk factors for first-ever stroke in older people in the North East of England: a population-based study. *Stroke* 2004; 35:7-11.
30. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007; 262:85-88.
31. Hankey GJ, Warlow C. Treatment and second prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354:1457-1463.
32. Freire Gonçalves A, Massano Cardoso S. Prevalência dos acidentes vasculares cerebrais em Coimbra. *Acta Médica Portuguesa* 1997; 10:543-550.
33. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. Reducing the burden of stroke and improving the public health. In: *Stroke: a practical guide to management*, 2nd ed, section 18. Oxford: Blackwell Scientific, 2001: 762-784.
34. Malmgren R, Bamford J, Warlow C, Sandercock P, Slattery J. Projecting the number of patients with first ever strokes and patients newly handicapped by stroke in England and Wales. *BMJ* 1989; 298:656-660.
35. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419-1423.
36. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomojima N, Rodgers A, Lawes CM, Evans DB. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361:717-725.
37. Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999; 53(Supp 4):S15-S24.
38. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. A practical approach to the management of stroke patients. In: *Stroke: a practical guide to management*, 2nd ed, section 10.2.7. Oxford: Blackwell Scientific, 2001: 414-441.
39. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37:2957-2962.

40. Demaerschalk BM. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument provides valid quantitative estimates of outcome probabilities and aids clinical decision-making. *Stroke* 2006; 37:2865-2866.
41. DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH Stroke Scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999; 30:1208-1212.
42. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Knaus WA, Wang X-Q, Haley Jr EC, for the RANTTAS Investigators. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:448-455.
43. Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12:159-170.
44. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002; 33:1041-1047.
45. Counsell C, Dennis M, McDowall M. Predicting functional outcome in acute stroke: comparison of a simple six variable model with other predictive systems and informal clinical prediction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:401-405.
46. The Food Trial Collaborators. Performance of a statistical model to predict stroke outcome in the context of a large, simple, randomized, controlled trial of feeding. *Stroke* 2003; 34:127-133.
47. Adams Jr HP, Leclerc JR, Bluhmki E, Clarke W, Hansen MD, Hacke W. Measuring outcomes as a function of baseline severity of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:124-129.
48. Johnston KC, Wagner DP, Haley Jr EC, Connors Jr AF, for the RANTTAS Investigators. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. *Stroke* 2002; 33:466-472.
49. Weir N, Dennis M, on behalf of the Scottish Stroke Outcomes Study Group. Towards a national system for monitoring the quality of hospital-based stroke services. *Stroke* 2001; 32:1415-1421.
50. Braitman LE, Davidoff F. Predicting clinical states in individual patients. *Ann Int Med* 1996; 125:406-412.
51. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke* 2000; 31:1429-1438.
52. Stone SP, Allder SJ, Gladman JRF. Predicting outcome in acute stroke. *Br Med Bul* 2000; 56:486-494.

53. Kwakkel G, Wagenaar RC, Boudewijn JK, Lankhorst GJ. Predicting disability in stroke – a critical review of the literature. *Age and Ageing* 1996; 25:479-489.
54. Katz MH. *Multivariable analysis: a practical guide for clinicians*, 2nd ed. Cambridge 2006.
55. Wyatt JC, Altman DG. Commentary: Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten? *BMJ* 1995; 311:1539-1541.
56. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd ed. Boston: Little, Brown & Co., 1991.
57. Task Force on Stroke Impairment, Task Force on Stroke Disability and Task Force on Stroke Handicap. Symposium Recommendations for Methodology in Stroke Outcome Research. *Stroke* 1990; 21(suppl II): II-68-II-73.
58. Gresham GE. Stroke outcome research. *Stroke* 1986;17:358-360.
59. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22:281-299.
60. Kwakkel G, Kollen B, Twisk J. Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke* 2006; 37:2348-2353.
61. Jorgenson HS, Nakayama H, Pedersen PM, Kammergaard L, Raaschou HO, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke, II: time course of recovery: The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:406-412.
62. Roberts L, Counsell C. Assessment of clinical outcomes in acute stroke trials. *Stroke* 1998; 29:986-991.
63. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; 5:603-612.
64. World Health Organization. *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps*. Geneva, Switzerland:WHO 1980.
65. World Health Organization. *Towards a common language for functioning, disability and health*. Geneva: WHO; 2002.
66. Barak S, Duncan PW. Issues in selecting outcome measures to assess functional recovery after stroke. *NeuroRx* 2006; 3:505-524.
67. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.
68. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-215.

69. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965;14:61-65.
70. Appelros P, Terént A. Characteristics of the National Institute of Health Stroke Scale: results from a population-based stroke cohort at baseline and after one year. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:21-27.
71. Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Diener H-C. Assessment of functioning and disability after ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:2053-2059.
72. Jongbloed L. Prediction of function after stroke: a critical review. *Stroke* 1986; 17:765-776.
73. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel Index and modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999; 30:1538-1541.
74. Uyttenboogaart M, Stewart RE, Vroomen PCAJ, De Keyser J, Luijckx G-J. Optimizing cutoff scores for the Barthel Index and the Modified Rankin Scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke* 2005; 36:1984-1987.
75. Weir NU, Counsell C E, McDowell M, Gunkel A, Dennis MS. Reliability of the variables in a new set of models that predict outcome after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:447-451.
76. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277:488-494.
77. Schulz UGR. Predicting functional outcome in acute stroke – prognostic models and clinical judgment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:351-352.
78. Hier DB, Edelstein G. Deriving clinical prediction rules from stroke outcome research. *Stroke* 1991; 22:1431-1436.
79. Segal ME, Whyte J. Modeling case mix adjustment of stroke rehabilitation outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76:154-161.
80. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener H-C. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002; 249:888-895.
81. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 2004; 35:158-162.
82. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang K-C, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after

- stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53:126-131.
83. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terént A. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke* 2002; 33:2357-2362.
 84. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003; 34:122-126.
 85. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS. Short and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age and Ageing* 2004;33:149-154.
 86. Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke* 2000; 31:2597-2602.
 87. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, Barber PA, Parsons M, Darby D, Davis S, Caplan LR, Edelman RE, Warach S. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *The Lancet* 2001; 357:2095-2099.
 88. Wardlaw JM, Keir SL, Bastin ME, Armitage PA, Rana AK. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.
 89. Hand PJ, Wardlaw JM, Rivers CS, Armitage PA, Bastin ME, Lindley RI, Dennis MS. MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006; 66:1159-1163.
 90. Johnston KC, Wagner DP, Wang X-Q, Newman GC, Thijs V, Sen S, Warach S and for the GAIN, Citicoline and ASAP Investigators. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? Definitions and explanations. *Stroke* 2007; 38:1820-1825.
 91. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1873-1880.
 92. Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Predicting outcome in hyper-acute stroke: validation of a prognostic model in the Third International Stroke Trial (IST3). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* published online 31 Aug 2007; doi:10.1136/jnnp.2007.126045.
 93. Wade DT, Hower RL. Outlook after acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Q J Med* 1985; 56:601-608.
 94. Wade DT, Hower RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:177-182.

95. German Stroke Study Collaboration. Predicting outcome after acute ischemic stroke: an external validation of prognostic models. *Neurology* 2004; 62:581-585.
96. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh III EE, and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993; 24:35-41.
97. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage – a practical scale. *Lancet* 1975; 1:480-484.
98. Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowsky LL, Haley EC, for the RANTTAS Investigators. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. *Stroke* 1999; 30:293-298.
99. The RANTTAS Investigators. A Randomized Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Acute Stroke (RANTTAS). *Stroke* 1996; 27:1453-1458.
100. Menezes NM, Ay H, Zhu MW, Lopez CJ, Singhal AB, Karonen JO, Aronen HJ, Liu Y, Nuutinen J, Koroshetz WJ, Sorensen AG. The real estate factor: quantifying the impact of infarct location on stroke severity. *Stroke* 2007; 38:194-197.
101. Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC Jr, Levin B, Ordronneau P, Phillips SJ, Rundek T, Snipes RG, Thompson JLP, for the GAIN Americas Investigators. Glycine Antagonist In Neuroprotection for patients with acute stroke (GAIN Americas): a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1719-1728.
102. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, Orgogozo JM, Whitehead J, for the GAIN International Investigators. Glycine Antagonist (gavestinel) In Neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1949-1954.
103. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol* 2000; 48:713-722.
104. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE, for the Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57:1595-1602.
105. Jorgensen HS. The Copenhagen Stroke Study experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1996; 6:5-16.
106. Marini C, Baldassarre M, Russo T, De Santis F, Sacco S, Ciancarelli I, Carolei A. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology* 2004; 62:77-81.

107. Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, Scafato E, Carbonin P, Amaducci L, Inzitari D, for the ILSA Working Group. Stroke in an elderly population: incidence and impact on survival and daily function. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:141-150.
108. Champion EW. The oldest old. *N Eng J Med* 1994; 330:1819-1820.
109. Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Wolfe CDA, Tilling K, Ebrahim S, Inzitari D, for the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Stroke in the very old: clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: a European perspective. *Stroke* 1999; 30:2313-2319.
110. Carrera E, Maeder-Ingvar M, Rossetti AO, Devuyst G, Bogousslavsky J. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years: The Lausanne Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:97-103.
111. Asplund K, Carlberg B, Sundström G. Stroke in the elderly: observations in a population-based sample of hospitalized patients. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2:152-157.
112. Dennis MS, Burn JPS, Sandercock PAG, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24:796-800.
113. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997; 28:729-735.
114. Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:36-41.
115. Turaj W, Slowik A, Szczudlik A. First ischemic stroke in the very old: etiology, clinical course and outcome. *Przegl Lek* 2003; 60:512-515 (Abstract).
116. Shen Q, Cordato D, Chan DKY, Hung WT, Karr M. Identifying the determinants of 1-year post-stroke outcomes in elderly patients. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:114-120.
117. Arboix A, Miguel M, Císcar E, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108:638-643.
118. Al Rajeh S. Stroke in the elderly aged 75 years and above: a study from Saudi Arabia. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:402-406.
119. Rojas JI, Zurrú MC, Romano M, Patrucco L, Cristiano E. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old – risk factor profile and stroke subtype

- between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol* 2007; 14:895-899.
120. Lee M, Huang WY, Weng HH, Lee JD, Lee TH. First-ever ischemic stroke in very old Asians: clinical features, stroke subtypes, risk factors and outcome. *Eur Neurol* 2007; 58:44-48.
 121. Bhalla A, Grieve R, Tilling K, Rudd AG, Wolfe CDA. Older stroke patients in Europe: stroke care and determinants of outcome. *Age and Ageing* 2004; 33:618-624.
 122. Olindo S, Cabre P, Deschamps R, Chatot-Henry C, René-Corail P, Fournier P, Saint-Vil M, May F, Smadja D. Acute stroke in the very elderly: epidemiological features, stroke subtypes, management and outcome in Martinique, French West Indies. *Stroke* 2003; 34:1593-1597.
 123. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.
 124. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32:803-808.
 125. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly (The Framingham Study). *Arch Intern Med* 1987; 147:1561-1564.
 126. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke: The Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28:1839-1843.
 127. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M. Strokes in the elderly – higher acute and 3-month mortality: an explanation. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9:2-9.
 128. Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:25-29.
 129. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005; 36:891-901.
 130. Landau WM, Nassief A. Time to burn TOAST. *Stroke* 2005; 36:902-904.
 131. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener H-C. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32:2559-2566.
 132. Nakayama H, Jorgenson HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25:808-813.

133. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
134. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman D. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994; 44:626-634.
135. Yamanouchi H, Tomonaga M, Shimada H, Matsushita S, Kuramoto K, Toyokura Y. Nonvalvular atrial fibrillation as a cause of fatal massive cerebral infarction in the elderly. *Stroke* 1989; 20:1653-1656.
136. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke - background and study protocol. *Stroke* 1985;16:885-890.
137. Wang S-L, Pan W-H, Lee M-C, Gheng S-P, Chang M-C. Predictors of survival among elders suffering strokes in Taiwan: observation from a nationally representative sample. *Stroke* 2000; 31:2354-2360.
138. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1:263-276.
139. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, El-Saed A, Psaty BM. Vascular events, mortality and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005; 65:835-842.
140. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, LeValley AJ, Lefkowitz D, El-Saed A, Psaty BM. Blood pressure level and outcomes in adults aged 65 and older with prior ischemic stroke. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1309-1316.
141. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ* 1980; 58:113-130.
142. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
143. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160.
144. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication n° 02-5215, 2002.

145. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. The physicians' guide to helping patients with alcohol problems. Government Printing Office, Washington DC, 1995.
146. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* 1988;152:209-213.
147. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Medicine* 1989;19:1015-1022.
148. Jorm AF, Broe GA, Creasey H, Sulway MR, Dent O, Fairley MJ, Kos SC, Tennant C. Further data on the validity of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). *Intern J Geriatric Psychiatry* 1996;11:131-139.
149. Mulligan R, Mackinnon A, Jorm AF, Giannakopoulos P, Michel JP. A comparison of alternative methods of screening for dementia in clinical settings. *Arch Neurol* 1996;23:532-536.
150. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, Leys D. Preexisting dementia in stroke patients: baseline frequency, associated factors and outcome. *Stroke* 1997;28:2429-2436.
151. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini Mental State' : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
152. Jorm AF, Scott R, Cullen JS, MacKinnon AJ. Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med* 1991; 21:785-790.
153. Dromerick AW, Edwards DF, Diringer MN. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev* 2003;40:1-8.
154. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19:604-607.
155. Johnson KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke : experience from the RANTAS Trial. *Stroke* 1998; 29:447-53.
156. De Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke. *Stroke* 1995; 26:2027-2030.
157. Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Diener H-C. Assessment of functioning and disability after ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2053-2059.

158. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke* 1991;22:1242-1244.
159. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-383.
160. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke* 2004;35:1941-1945.
161. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
162. Hantson L, De Keyser J. Neurological scales in the assessment of cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 1994;4(suppl 2):7-14.
163. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institute of Health Stroke Scale: extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997;28:307-310.
164. Lyden P, Lu M, Jackson C, Marler J, Kothari R, Brott T, Zivin J. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke scale: results of a factor analysis. *Stroke* 1999; 30:2347-2354.
165. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 2003;34:134-137.
166. Duncan P, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, Katz RC, Lamberty K, Reker D. Management of adult stroke rehabilitation care: a clinical practice guideline. *Stroke* 2005; 36:e100-e143.
167. Lyden P, Hantson L. Assessment scales for the evaluation of stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7:113-127.
168. Lyden P, Raman R, Liu L, Grotta J, Broderick J, Olson S, Shaw S, Spilker J, Meyer B, Emr M, Warren M, Marler J. NIHSS training and certification using a new digital video disk is reliable. *Stroke* 2005; 36:2446-2449.
169. Hulley SB, Martin JN, Cummings SR. Planning the measurements: precision and accuracy. In: *Designing clinical research*. Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 37-49.
170. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996; 27:1817-1820.

171. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle HP. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36:2121-2125.
172. Millis SR, Straube D, Iramaneerat C, Smith Jr EV, Lyden P. Measurement properties of the National Institutes of Health Stroke Scale for people with right- and left-hemisphere lesions: further analysis of the Clomethiazole for Acute Stroke-Ischemic (CLASS-I) Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88:302-308.
173. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Sellar RJ, Warlow CP. The validity of a simple clinical classification of acute ischaemic stroke. *J Neurol* 1996;274-279.
174. Pinto AN, Melo TP, Lourenço ME, Leandro MJ, Brázio A, Carvalho L, Franco AS, Ferro JM. Can a clinical classification of stroke predict complications and treatments during hospitalization? *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:204-209.
175. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:558-562.
176. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, et al. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology* 1993; 43:1021-1027.
177. Crowther MA, Ginsberg JS. Deep venous thrombosis. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*, 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
178. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep; 36(3):959-69.
179. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758.
180. Bartlett JG, Dowell SF, Mendell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-382.
181. Guerreiro M, et al. Mini-Mental State – MMS. Laboratório de Estudos da Linguagem do Centro de Estudos Egas Moniz, Hospital de Santa Maria, 1993.
182. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001; 32:1310-1317.

183. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CDA, Giroud M, Rudd A, Burger I, Ghetti A, Inzitari D, for the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. The European Community Stroke Project. *J Neurol Sci* 2006; 244:143-150.
184. The Stroke Risk in Atrial fibrillation Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
185. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003; 34:2050-2059.
186. D'Olhaberriague L, Litvan I, Mitsias P, Mansbach HH. A reappraisal of reliability and validity studies in stroke. *Stroke* 1996; 27:2331-2336.
187. Lyden PD, Lu M, Levine S, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 2001; 32:1310-1317.
188. Cote R, Hachinski VC, Shurvell BL, Norris JW, Wolfson C. The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17:731-737.
189. Orgogozo JM, Capildeo R, Anagnostou CN, Juge O, Pere JJ, Dartigues JF, Steiner TJ, Yotis A, Rose FC. Development of a neurological score for the clinical evaluation of sylvian infarctions. *Presse Med* 1983;12:3039-3044.
190. Allen C. Predicting the outcome of acute stroke: a prognostic score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:475-480.
191. Weir CJ, Bradford APJ, Lees KR. The prognostic value of the components of the Glasgow Coma Scale following acute stroke. *Q J Med* 2003; 96:67-74.
192. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC. Prognosis of acute stroke. *Neurology* 1987; 37:221-225.
193. Anderson CS, Taylor BV, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Validation of a clinical classification for subtypes of acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1173-1179.
194. Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slaterry J, Sandercock PAG. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24:1801-1804.
195. Pederson PM, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants and recovery. *Annals of Neurology* 1995; 38:659-666.

196. Ferro JM, Mariano G, Madureira S. Recovery from aphasia and neglect. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (Suppl 5):6-22.
197. Oxbury JM, Greenhall RCD, Grainger KMR. Predicting the outcome of stroke: acute stage after cerebral infarction. *Br Med J* 1975; 3:125.
198. Tijssen CC, Schulte BP, Leyten AC. Prognostic significance of conjugate eye deviation in stroke patients. *Stroke* 1991; 22:200-202.
199. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Schoenenberger RA, Kappeler L, Höllinger P, Schroth G, Ballinari P, Mattle HP. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:108-113.
200. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43:18-24.
201. Yong M, Diener H-C, Kaste M, Mau J. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 26:2619-2625.
202. Broderick J, Brott T, Barsan W, Haley EC, Levy D, Marler J, Sheppard G, Blum C. Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1438-1443.
203. Lindsberg PJ. High blood pressure after acute cerebrovascular occlusion: risk or risk marker? *Stroke* 2005; 36:268-269.
204. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, Hankey GJ, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. What are this person's problems? A problem-based approach to the general management of stroke. In: *Stroke: a practical guide to management*, 2nd ed, section 15.7. Oxford: Blackwell Scientific, 2001: 414-441.
205. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, Weaver AL, Brown Jr RD. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65:1179-1183.
206. Mattle HP, Kappeler L, Arnold M, Fischer U, Nedeltchev K, Remonda L, Jakob SM, Schroth G. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36:264-268.
207. Christensen H, Meden P, Overgaard K, Boysen G. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:142-147.
208. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35:520-527.

209. Boysen G, Hacke W. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS): study design and progress report. *Eur J Neurol* 1995; 1:213-219.
210. Boysen G. Persisting dilemma: To treat or not to treat blood pressure in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35:526-527.
211. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D. Sex differences in the clinical presentation, resource use and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34:1114-1119.
212. Zuliani G, Cherubini A, Ranzini M, Ruggiero C, Atti AR, Fellin R. Risk factors for short-term mortality in older subjects with acute ischemic stroke. *Gerontology* 2006; 52:231-236.
213. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemssen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stocker TR. A prospective community-based study of stroke in Germany - The Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3 and 12 months. *Stroke* 1998; 29:2501-2506.
214. "Guide for use of the Uniform Data Set for Medical Rehabilitation (Adult FIM), version 4.0" (State University of New York, Buffalo, 1993).
215. Chang Ku-Chou, Tseng Mei-Chiun, Tan Teng-Yeow, Liou Chia-Wei. Predicting 3-month mortality among patients hospitalized for first-ever acute ischemic stroke. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:210-317.
216. Barber PA, Powers W. MR DWI does not substitute for stroke severity scores in predicting stroke outcome. *Neurology* 2006; 66:1138-1139.
217. Johnston KC, Connors Jr AF, Wagner DP, Haley Jr EC. Predicting outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models. *Stroke* 2003; 34:200-202.
218. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of ≥ 80 versus < 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing* 2006; 35:572-580.
219. Whiteley W, Lindley R, Wardlaw C, Slattery J. Third International Stroke Trial. *International Journal of Stroke* 2006; 1:172-176.