



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LENISE VALLER

ASSOCIAÇÃO DO USO PRÉVIO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E ANTI-  
HIPERTENSIVOS NA GRAVIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL  
ISQUÊMICO DE ACORDO COM SEUS SUBTIPOS

CAMPINAS

2016

LENISE VALLER

ASSOCIAÇÃO DO USO PRÉVIO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E ANTI-  
HIPERTENSIVOS NA GRAVIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL  
ISQUÊMICO DE ACORDO COM SEUS SUBTIPOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos  
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

ORIENTADOR: LI LI MIN

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA LENISE VALLER E ORIENTADA PELO  
PROF. DR. LI LI MIN.

CAMPINAS

2016

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** Não se aplica.

Ficha catalográfica Universidade Estadual  
de Campinas Biblioteca da Faculdade de  
Ciências Médicas Maristella Soares dos  
Santos - CRB 8/8402

Valler, Lenise, 1979-

V243a Associação do uso prévio de ácido acetilsalicílico e anti-hipertensivos na gravidade do acidente vascular isquêmico de acordo com seus subtipos / Lenise Valler. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Li Li Min.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Aspirina. 3. Anti-hipertensivos. I. Li, Li Min, 1964-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Association between previous use of aspirin and anti-hypertensive drugs on the severity ischemic stroke according to its subtypes

**Palavras-chave em inglês:**

Stroke

Aspirin

Antihypertensive agents

**Área de concentração:** Fisiopatologia Médica

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Licio Augusto Velloso

Silméia Garcia Zanati

Bazan Antonio Luis Eiras

Falcao

**Data de defesa:** 09-05-016

**Programa de Pós-Graduação:** Fisiopatologia Médica

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**LENISE VALLER**

---

**ORIENTADOR: PROF. DR. LI LI MIN**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF. DR. LICIO AUGUSTO VELLOSO**

**2. PROFA. DRA. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN**

**3. PROF. DR. ANTONIO LUIS EIRAS FALCAO**

---

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 09 de maio de 2016**

## DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar, a Deus por todas as oportunidades que obtive ao longo da minha jornada.  
A minha família que sempre respeitou minhas decisões e esteve sempre por perto, mesmo longe.  
Ao meu marido, Fabricio, pela parceria e amor.  
Aos meus amigos, os de perto e os de longe, que sempre permaneceram ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr Li Li Min, pelo acolhimento e oportunidade de desenvolver pesquisa no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares na UNICAMP, pelos incentivos constantes.

A colaboração da Dra. Cynthia Resende Herrera e Wagner Mauad Avelar.

Aos meus colegas do ambulatório, pelas discussões e idéias para a efetivação da pesquisa realizada.

Aos funcionários do Ambulatório de Neurologia, Departamento de Neurologia.

A minha família.

Ao meu marido Fabricio Buchdid Cardoso.

Aos pacientes e seus familiares.

## RESUMO

Medicações antiplaquetárias e anti-hipertensivas pertencem à primeira linha no tratamento e prevenção das doenças cerebrovasculares e tem sido amplamente prescritas para pacientes com fatores de riscos cardiovasculares.

Objetivo: nossa hipótese é de que o uso de ácido acetilsalicílico e de anti-hipertensivos pode, além de reduzir a incidência e recorrência de eventos isquêmicos, reduzir a gravidade do acidente vascular isquêmico quando usados previamente ao evento.

Métodos: este é um estudo transversal realizado em dois hospitais públicos de referência no atendimento de acidente vascular cerebral na cidade de Campinas, São Paulo, com uma amostra consecutivas de pacientes atendidos entre janeiro e dezembro de 2014. Foi utilizado um questionário estruturado para coletar dados de pacientes internados com o diagnóstico nas primeiras 48 horas do início dos sintomas. Verificou-se o uso prévio auto declarado de medicações incluindo os agentes antiplaquetários nos últimos 7 dias e as principais classes de anti-hipertensivos nos últimos 30 dias. A gravidade do evento isquêmico na admissão foi avaliada através da escala *National Institute of Health Stroke*. Nós comparamos os pacientes com uso das medicações com aqueles sem uso anterior. Foi realizada uma análise de regressão linear generalizada para determinar os preditores de admissão de acordo com a escala.

Resultados: Entre os 287 pacientes, 91 (31,7%) relataram uso prévio de aspirina e 148 (51,6%) de alguma das classes de anti-hipertensivos. Entre os usuários de aspirina, a escala de gravidade foi significativamente mais baixa (menor gravidade) quando comparados com os não usuários (p.0036). Não houve diferença na gravidade entre os usuários de anti-hipertensivos.

Conclusões: a utilização de ácido acetilsalicílico no prazo de 7 dias anteriores ao início do acidente vascular isquêmico foi associada a redução da sua gravidade.

### **Palavras-chaves:**

Acidente vascular cerebral. Aspirina. Anti-hipertensivos.

## **ABSTRACT**

Antiplatelet and antihypertensive agents are first line prevention and therapy of cerebrovascular diseases and has been widely prescribed for patients with cardiovascular risk factors.

Objective: We hypothesize that previous use of aspirin and antihypertensive agents, in addition to in addition to reduction of incidence and recurrence of ischemic events, can reduce the stroke severity.

Methods: This cross-sectional study with a consecutive sample of ischemic stroke patients hospitalized in Campinas, Sao Paulo, in two stroke reference hospital, between January 2014 and December 2014. We used a questionnaire to collect data from patients admitted with a diagnosis within 48 hours. Previous use of antiplatelet agents, antihypertensive drugs was inspected. Previous use of antiplatelet drugs was defined as self-report of using aspirin within 7 days from stroke onset and previous use of antihypertensive was defined as self-report of using aspirin within 30 days. Baseline stroke severity was assessed according to the National Institutes of Health Stroke Scale. We compared patients with use of medications to those without previous use. A generalized linear regression analysis was performed to determine the predictors of admission according to the NHISS. Results: Among the 287 patients, 91 (31.7%) reported previous use of aspirin and 148 (51.6%) of any of antihypertensive classes. Among aspirin users, the severity score was significantly lower compared with nonusers (p.0036). There was no difference in severity between the antihypertensive users.

Conclusions: The use of aspirin within 7 days before the of ischemic stroke was associated with reduced severity.

### **Keywords:**

Stroke. Aspirin. Antihypertensive Agents

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Principais manifestações da doença aterotrombótica .....	15
<b>Figura 2.</b> Taxa de eventos cardiovasculares em 1 ano de acordo com o número de locais com doença aterosclerótica sintomática .....	16
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática da evolução da placa aterosclerótica desde etapas iniciais de disfunção endotelial até etapas avançadas .....	17
<b>Figura 4.</b> Fluoxograma dos pacientes.....	32
<b>Figura 5-</b> NIHSS à admissão conforme uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 07 dias.....	37
<b>Figura 6.</b> NIHSS de admissão segundo a etiologia do Acidente Vascular Cerebral isquêmico, conforme classificação TOAST.....	41

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características gerais da amostra.....	<b>33</b>
<b>Tabela 2.</b> Dados de apresentação à admissão e manejo de fase aguda.....	<b>34</b>
<b>Tabela 3.</b> Medicamentos de uso prévio.....	<b>35</b>
<b>Tabela 4.</b> Características dos subgrupos conforme uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 07 dias.....	<b>36</b>
<b>Tabela 4.</b> Características dos subgrupos conforme uso de anti-hipertensivo oral....	<b>38</b>
<b>Tabela 6.</b> Análise multivariável por regressão linear generalizada para identificação de variáveis preditoras do NIHSS de admissão.....	<b>39</b>
<b>Tabela 7.</b> Comparação do NIHSS de admissão entre os que estavam com AAS e não de acordo com o subtipo de AVCi.....	<b>41</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>DAC</b>	Doença Arterial Coronariana
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>AIT</b>	Acidente Isquêmico Transitório
<b>DAP</b>	Doença Arterial Periférica
<b>IAM</b>	Infarto Agudo do Miocárdio
<b>AVCi</b>	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
<b>LDLs</b>	Lipoproteínas de Baixa Densidade
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>DM</b>	Diabete <i>Melittus</i>
<b>ECM</b>	Matriz Extracelular
<b>Th</b>	T helper
<b>ON</b>	Óxido Nítrico
<b>ADP</b>	Difosfato de Adenosina
<b>DCV</b>	Doença Cardiovascular
<b>DNT</b>	Doenças Não Transmissíveis
<b>AAS</b>	Ácido Acetilsalicílico
<b>COX-1</b>	Ciclo-Oxigenase 1
<b>BCCs</b>	Bloqueadores de canal de Cálcio
<b>IECA</b>	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
<b>BRAs</b>	Bloqueadores dos receptores da angiotensina
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>CTA</b>	Angio-Tomografia Computadorizada
<b>MRA</b>	Angio-Ressonância Magnética

<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>NIHSS</b>	National Institutes of Health Stroke Scale
<b>FA</b>	Fibrilação Atrial
<b>mRS</b>	Escala Modificada de Rankin
<b>DP</b>	Desvios-padrão
<b>CE</b>	Cardioembólico
<b>AGV</b>	Aterosclerose de grandes vasos

## SUMÁRIO

1.Introdução e Revisão da Literatura.....	15
1.1 Aterotrombose .....	15
1.2 - O Endotélio.....	18
1.3 – As plaquetas.....	20
1.4- Epidemiologia da doença cardiovascular .....	21
1.5- Doença cardiovascular no Brasil .....	22
1.6- Epidemiologia da Doença Cerebrovascular .....	22
1.7 – A Doença Cerebrovascular no Brasil.....	23
1.8- Fármacos utilizados na Doença cerebrovascular.....	24
1.8.1 - O AAS (ácido acetilsalicílico).....	24
1.8.2- Uso na prevenção primária e secundária .....	24
1.8.3- Os anti-hipertensivos .....	25
2.Objetivos.....	27
2.1 Objetivo Geral.....	27
2.2 Objetivos Específico.....	27
3. Materiais e Métodos.....	28
3.1.1- Seleção dos Sujeitos.....	28
3.1.2- Critérios de Inclusão.....	28
3.1.3 - Critérios de Exclusão.....	28
3.2.1- Avaliação clínica, radiológica e laboratorial.....	29
3.2.2 -Perfil clínico e fatores de risco.....	29
<b>3.3- Avaliação do uso de medicações anteriores.....</b>	<b>30</b>
3.4- Análise estatística.....	30
5.Resultados.....	32
6. Discussão.....	42

7. Conclusão.....	48
8. Referencias Bibliográfica.....	49
9. Anexos.....	61
Anexo 1- Anexo 1 - Classificação de TOAST.....	62
Anexo 2 - Escala do <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> - NIHSS.....	64
Anexo 3 - Escala de Rankin Modificada.....	65
Anexo 4- Autorização para coleta de dados do Hospital Ouro Verde.....	66
Anexo 5- Parecer Cosubstanciado do CEP.....	67

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Aterotrombose

Aterotrombose, definida como a ruptura de placas ateroscleróticas com trombose superimposta, é a principal causa de mortalidade no ocidente (1). É um processo difuso que inicia precocemente na vida de crianças e adolescentes e progride na vida adulta. Afeta preferencialmente os vasos de grande e médio calibre, incluindo a carótida, aorta, coronárias, e artérias periféricas. Mais tardiamente, pode se manifestar clinicamente como doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), acidente isquêmico transitório (AIT) e doença arterial periférica(DAP). Figura 1 (2)

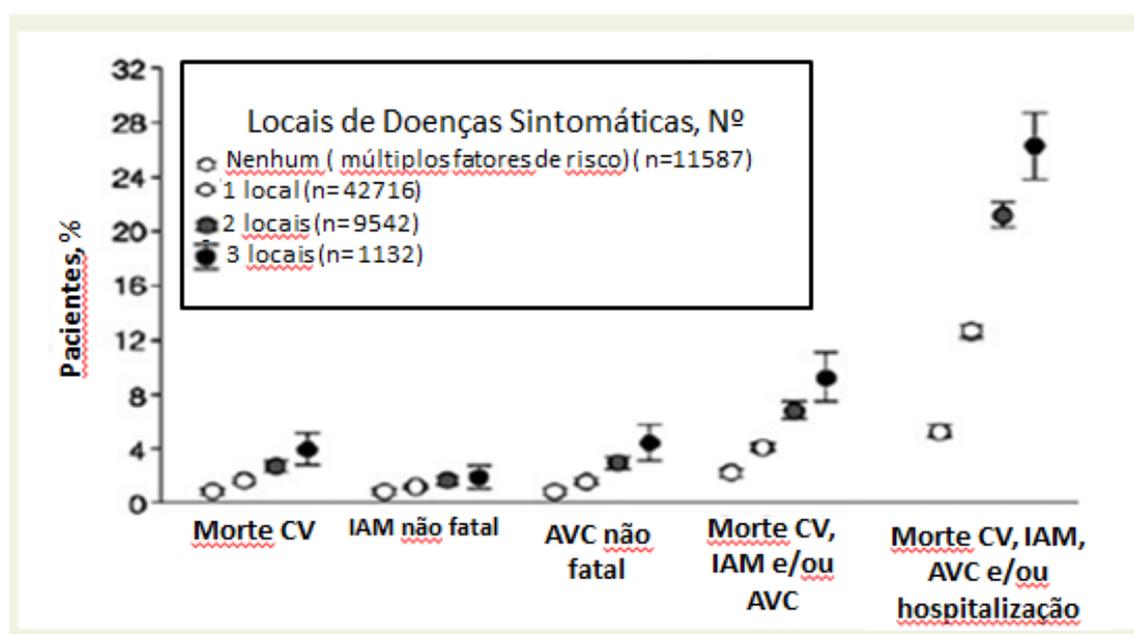
Figura 1 – Principais manifestações da doença aterotrombótica



De acordo com um registro internacional de pacientes ambulatoriais, a incidência em 1 ano de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral(AVC) ou hospitalização por um evento isquêmico é de 14% para aqueles com doença aterosclerótica estabelecida e 5% para pacientes com múltiplos fatores de risco (mais de dois) (3). Outros estudos também destacaram a importância clínica do assunto e o papel da aterosclerose como uma doença sistêmica com manifestações em múltiplos

leitos vasculares, indicando que esses pacientes apresentam um pior prognóstico e sobrevida (4). Figura 2.

**Figura 2- Taxa de eventos cardiovasculares em 1 ano de acordo com o número de locais com doença aterosclerótica sintomática**



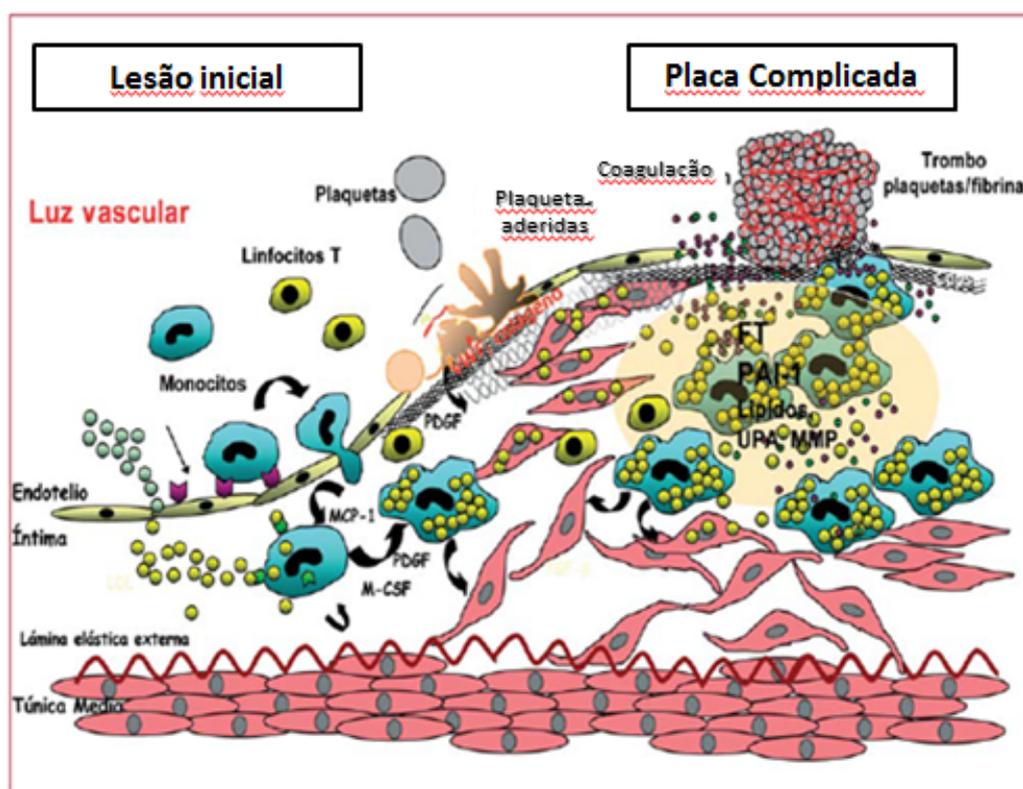
Adaptado de Steg G Ph, Bhatt DL, Wilson PWF et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 27; 297: 1197-1206

CV- cardiovascular      IAM – infarto agudo do miocárdio  
 AVC- acidente vascular cerebral

A aterotrombose é um processo patológico multifacetado. A patogênese desta condição envolve um grande número de vias biológicas, tais como o metabolismo lipídico e hormonal, inflamação e homeostase (5). Atualmente é bem definido que a trombose arterial tem origem a partir da lesão de uma placa aterosclerótica preexistente que contém um grande número de células pró-inflamatórias e mediadores. O primeiro passo no desenvolvimento da aterosclerose é a exposição

das células vasculares a um excesso de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) com concomitante ativação/disfunção endotelial seguido pela internalização e deposição dessas partículas na camada intimal (Fig. 3).

Figura 3- Representação esquemática da evolução da placa aterosclerótica desde etapas iniciais de disfunção endotelial até etapas avançadas



Adaptado de Libby P. *Inflammation in atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045–51

FT: fator tecidual; M-CSF: fator estimulador de colônia de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotática; MMP: metaloproteínas; PAI-1: inibidor de plasminogênio tipo 1 ativado; PDGF: fator de crescimento plaquetário; UPA: ativador de plasminogênio tipo uroquinase

A exposição contínua a fatores patogênicos tais como algumas doenças infecciosas, inflamação crônica subclínica, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM), estresse e fumo, contribuem para a lesão endotelial. O endotélio disfuncional e permeável permite que as partículas de LDLs se infiltrem ainda mais e se acumulem na matriz extracelular (ECM), onde se tornam alvos para modificações oxidativas e enzimáticas (Fig.3) (5).

LDLs modificadas aumentam uma série de reações pró-inflamatórias perpetuando o recrutamento e a transmigração de células inatas diferentes (monócitos, mastócitos, neutrófilos, células dendríticas), sendo os monócitos os mais importantes. A imunidade adquirida, dependente de células T [T helper (Th) 1 e Th2] e anticorpos, também está criticamente envolvida na progressão da aterosclerose (6-7). Uma vez que monócitos migraram ao subendotélio, eles se diferenciam em macrófagos, que então passam por um processo chamado de “polarização” (8). Neste processo, os macrófagos adquirem altos níveis de receptores de reconhecimento na superfície, que têm a capacidade de absorver ainda mais as partículas de LDLs modificadas, convertendo-se então nas células espumosas (9-11). Os macrófagos, após se tornarem células espumosas, se modificam para formar estrias de gordura e assim fornecer o material inicial para o núcleo lipídico da placa aterosclerótica madura. Normalmente, este acúmulo de lípidos impulsiona o crescimento da placa aterosclerótica. No entanto, as células inflamatórias que invadem a parede arterial durante a aterogênese, também secretam uma variedade de substâncias e fatores inflamatórios que influenciam profundamente as propriedades da parede arterial. Assim, nas fases mais posteriores do desenvolvimento da aterosclerose, a proliferação de células musculares lisas e o depósito de colágeno contribuem cada vez mais na formação da placa. O conteúdo da placa fica contido dentro de uma cápsula fibrosa rica em colágeno, que estabiliza a placa e previne o contato de seu núcleo trombogênico com a corrente sanguínea. Qualquer redução nesta capa fibrosa durante este processo pode aumentar a probabilidade de ruptura, o que se acredita ser o evento precipitante mais comum para a trombose nas coronárias e em outros leitos vasculares (12,13).

## **1.2 - O Endotélio**

A disfunção endotelial é considerada uma das etapas mais precoces da aterosclerose (13,14). Esta envolvida no recrutamento de células inflamatórias para a parede do vaso e na iniciação da aterosclerose. As células endoteliais produzem citocinas, moléculas de adesão e ajudam os leucócitos e outras células hematológicas na infiltração do ateroma (15). Na disfunção endotelial ocorre a

perda completa ou parcial do equilíbrio entre os vasoconstritores (endotelina, angiotensina II) e vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina), fatores de crescimento pró-aterogênicos e antiaterogênicos, além dos procoagulantes e anticoagulantes (16). A camada endotelial é uma barreira semipermeável que controla a difusão de moléculas plasmáticas, regula o tônus vascular e inflamatório e impede a formação de trombos (17,18). Constitui uma única camada de células que cobre toda a superfície dos vasos sanguíneos e fornece uma interface metabolicamente ativa entre sangue e tecidos. A integridade da barreira endotelial é determinada pela presença de complexas junções intercelulares (18). O endotélio saudável, desprovido de lesões ateroscleróticas, é também uma superfície altamente tromboresistente que limita a formação de trombos e a ocorrência de eventos isquêmicos. Com efeito, a camada endotelial expressa uma grande variedade de moléculas com propriedades antiplaquetárias, anticoagulantes e fibrinolíticas (19,20). A disfunção endotelial muitas vezes se manifesta em pontos onde há fluxo de bifurcação e a ativação do endotélio pode surgir de vários distúrbios cardiometabólicos, incluindo estresse oxidativo (por exemplo, promovido pelo fumo ou nos estados de hiperglicemia), o estresse mecânico devido à hipertensão, ou a função endotelial reduzida secundária a resistência à insulina. Mas o endotélio vascular serve não apenas como uma barreira passiva entre o sangue e a parede vascular, mas principalmente como um local estratégico na manutenção da homeostase vascular. Ele desempenha um papel fundamental na modulação do tônus vascular, calibre e fluxo sanguíneo em resposta a estímulos humorais, neurais e mecânicos, sintetizando e liberando substâncias vasoativas (18). Estudos experimentais pioneiros de Furchgott e Zawadzki (21, 22) mostraram que a presença de endotélio intacto é essencial para a vasoregulação, e quando o óxido nítrico (ON) é perdido, como após o desnudamento mecânico do endotélio ou devido a estados patológicos, a resposta normal vasodilatadora é substituída por constrição paradoxal. O rompimento da integridade funcional do endotélio vascular desempenha um papel integral em todas as fases da aterogênese. Além disso, o papel do endotélio estende-se à regulação da inflamação, ativação plaquetária e trombose. O ON medeia ativamente muitas destas funções exercidas pelo endotélio, em adição ao seu efeito vasodilatador potente, sendo capaz de neutralizar a adesão de leucócitos ao endotélio, a proliferação do músculo liso e a agregação plaquetária. Todas estas ações biológicas do ON o tornam um componente importante na defesa endógena

contra a lesão vascular, inflamação e trombose, todos os eventos-chaves envolvidos no curso da aterosclerose. A inflamação também desempenha um papel importante na aterotrombose (23). Ao promover inflamação na parede do vaso, o endotélio disfuncional prepara o terreno tanto para o início quanto para a progressão de lesões ateroscleróticas (24). A placa vulnerável normalmente contém um acúmulo importante de células inflamatórias, incluindo macrófagos e linfócitos T (25) e estas células podem enfraquecer ainda mais a estrutura do tecido conjuntivo da cápsula fibrosa do ateroma através da secreção de enzimas degradadoras de matriz extracelulares, facilitando a ruptura da placa (26).

Em 60% dos casos, a ruptura ocorre em regiões da placa onde a cápsula fibrosa é mais fina e as tensões mecânicas são maiores (27). O estado funcional do endotélio pode também afetar a ruptura de placa. Se esta ocorrer, a prevenção da formação de trombos é um passo crítico subjacente às manifestações clínicas da doença. Endotélio disfuncional leva a um aumento da produção de inibidor-1 do plasminogênio ativado, um inibidor de fibrinólise, e redução da produção do fator tecidual fibrinolítico contribuindo para um estado trombogênico. Ao perder as suas propriedades protetoras e permitir a ação, sem oposição dos fatores aterogênicos na parede do vaso, o endotélio disfuncional é um promotor tanto da trombose quanto da aterosclerose e, por conseguinte, dos eventos cardiovasculares (28).

### **1.3- As plaquetas**

As plaquetas são corpúsculos celulares sintetizado na medula óssea a partir de megacariócitos. As plaquetas possuem uma função bem conhecida na homeostasia e contribuem para a ativação endotelial, além de modular as respostas inflamatórias, permitindo o início das lesões aterotrombóticas e suas complicações subsequentes (29-31). As plaquetas são ativadas quando estimuladas por ácido araquidônico, difosfato de adenosina (ADP), trombina, produtos finais de glicação avançada ou quando em contato com moléculas de superfície da camada subendotelial. Embora a ativação seja causada por uma variedade de substâncias, as plaquetas respondem com a mesma série de ações, que incluem a mudança no formato discóide para uma estrutura pseudopodial, agregação com outras plaquetas e células sanguíneas, secreção de substâncias e liberação de ácido araquidônico, que é rapidamente convertido em prostaglandinas e lipoxigenases (32). A ativação plaquetária é a reação que marca a

aterotrombose. Sob condições fisiológicas, a resposta de agregação é iniciada quando as plaquetas circulantes encontram uma ruptura da placa aterosclerótica e são expostas a agonistas. A perda de moléculas de adesão para a parede do vaso, como o fator von Willebrand e colágeno, desencadeia um sinal que promove fluxo de íons, ativação de proteína quinase, polimerização do citoesqueleto e metabolismo do ácido araquidônico. Tais eventos intraplaquetários levam a mudanças conformacionais nos receptores de superfície da glicoproteína IIb/ IIIa, expondo locais de alta afinidade para o fibrinogênio que promove “ligações cruzadas” entre as plaquetas ativadas (33). A própria disfunção endotelial também é capaz de induzir adesão de plaquetas, sem a necessidade de exposição às moléculas mais profundas (34).

O conhecimento sobre a doença cardiovascular tem avançado além da noção de oclusão progressiva arterial para o reconhecimento de que a ruptura da placa e formação de trombos sobrepostos são as principais causas das síndromes clínicas. Consequentemente, a composição da placa (como determinante do risco de ruptura), em vez de estenose luminal, tornou-se o principal determinante dessa doença (35). Em contraste com a maioria das placas de alto risco coronárias, placas de alto risco carotídeas são consideravelmente mais estenóticas. Elas não são tão ricas em lipídios, mas são mais heterogêneas e fibrosas. Ruptura destas placas é freqüentemente causada por um hematoma intramural ou dissecação (36).

#### **1.4- Epidemiologia da doença cardiovascular**

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa mundial de morte, sendo responsável por 17,3 milhões de mortes por ano em 2002, um número que deve ser ainda maior em 2030, chegando a mais de 23,6 milhões (37). Em 2008, as mortes por DCV representaram 30% de todas as mortes no mundo (38). Além disso, o custo global estimado da DCV em 2010 foi \$ 863 bilhões e esse valor deve ser de \$ 1044 bilhões em 2030 (39). Embora as tendências de taxa de mortalidade da DCV aterosclerótica reflitam uma redução relativa em todas as regiões do mundo, principalmente nas regiões mais desenvolvidas como América do Norte, Europa Ocidental e Austrália (40,41), o número absoluto está aumentando globalmente (42). Em parte isso ocorre pelo crescimento e envelhecimento da população, mas ainda pode ser um efeito das mudanças no estilo de vida, com alterações nos hábitos alimentares e aumento de fatores de

risco clássicos como HAS, tabagismo, dislipidemia, DM e obesidade. (43-45). Em todo o mundo, o envelhecimento da população, a globalização, a rápida urbanização e crescimento populacional tem modificado profundamente os padrões das doenças. As doenças não transmissíveis (DNT), dentre as quais a DCV é responsável por quase metade, superaram as doenças transmissíveis em número absoluto no mundo todo. Cada vez mais, as populações afetadas são aquelas em países de baixa e média renda, onde 80% dessas mortes ocorrem geralmente em idades mais jovens do que nos países de renda mais alta, e onde os recursos humanos e financeiros são mais limitados (46). Levando em conta todos estes aspectos, a DCV aterosclerótica pode ser considerada uma grande epidemia de saúde pública. Nos próximos anos, a incidência e custo irão aumentar principalmente nos países em desenvolvimento e isso faz com que sejam absolutamente necessários mais e melhores dados epidemiológicos (47).

### **1.5- Doença cardiovascular no Brasil**

As taxas de mortalidade por DCV diminuíram de forma consistente no Brasil ao longo das últimas duas décadas. Uma redução paralela nas taxas de mortalidade por todas as causas, também foi demonstrada. No início de 1980, a CVD constituía a principal causa de morte no Brasil, seguido por causas externas, doenças infecciosas, câncer e doenças respiratórias. Em 2003, o cenário foi semelhante, com um aumento relativo da mortalidade por câncer e um declínio na mortalidade por doenças infecciosas, agora na quinta posição (48). O processo de transição epidemiológica ainda está em curso no Brasil, onde a mortalidade por doenças infecciosas e por desnutrição está diminuindo de forma constante ao longo dos últimos 70 anos (mais acentuadamente entre 1930 e 1985) e a mortalidade por DCV aumentou até o início dos anos 1970 e, depois de um período de estabilidade aparente entre 1970 e 1985, agora mostra um declínio gradual semelhante ao que aconteceu nos países desenvolvidos nas décadas anteriores (49). A importância do controle da pressão arterial foi um fator determinante da redução global na mortalidade por DCV e também responde pela queda mais acentuada detectada na mortalidade por AVC, fazendo da doença arterial coronariana a principal causa de morte em homens a partir de 1999 (49). Os determinantes socioeconômicos também são responsáveis por esta redução nas taxas de mortalidade por DVC e isto é realçada pelo fato de que, apesar da

redução das taxas de mortalidade por DCV ter ocorrido em todas as regiões, foi mais acentuada nas regiões Sul e Sudeste, responsável por 75,4% do produto bruto interno e com um Índice de Desenvolvimento Humano mais elevado (50).

### **1.6- Epidemiologia da Doença Cerebrovascular**

Projeções realizadas na população americana mostram que, em 2030, um adicional de 4 milhões de pessoas terão tido um AVC, marcando um aumento de 21,9% na prevalência a partir de 2013 (51). O AVC matou coletivamente 12,9 milhões de pessoas em 2010, e respondeu por 1 em cada 4 mortes no mundo(52). Houve uma redução consistente das taxas de mortalidade ajustadas (por 100.000 habitantes) e este fato foi reconhecido como uma das 10 grandes conquistas da saúde pública nos Estados Unidos no século 20 (53). Ainda assim, a doença cerebrovascular continuou sendo a terceira causa de morte nos EUA e a segunda causa mais comum no mundo em 2010 (54). Um dos maiores desafios na epidemiologia do AVC é que 85% dos casos agora ocorrem nos países em desenvolvimento, onde os sistemas de saúde são menos eficazes e os dados epidemiológicos são escassos (55).

O AVC foi tradicionalmente considerado uma doença de pessoas idosas, no entanto, alguns estudos mostram que a proporção de eventos é maior em indivíduos com menos de 75 anos, especialmente em regiões de baixa e média renda. Embora nas últimas duas décadas tenha havido uma tendência de AVC em faixas etárias mais elevadas, a proporção de jovens (idade <20 anos) e adultos de meia idade (20-64 anos) afetados por AVC aumentou (56).

### **1.7 – A Doença Cerebrovascular no Brasil**

No Brasil, houve uma diminuição consistente e progressiva das taxas de mortalidade padronizadas por AVC durante as últimas três décadas (57). A redução paralela da mortalidade por todas as causas cardiovasculares também foi demonstrada e sugere que os mesmos fatores influenciaram ambos fenômenos. A redução da mortalidade por AVC foi evidente em todas as faixas etárias, mas diferiu em intensidade em todo o país, sendo mais perceptível nas duas regiões mais ricas ( sul e sudeste) e menos nas regiões mais pobres (58). Apesar disso,

devido ao crescimento da população e à transição epidemiológica, o número de mortes por AVC aumentou de forma absoluta (59). Existem poucos estudos de prevalência de AVC realizados na América Latina, e aqueles disponíveis na literatura tem utilizado diferentes metodologias. Apesar da falta de tais dados, todos os estudos confirmam o grande ônus da doença em todos os países. Um estudo estimou o custo da hospitalização por AVC em 2 hospitais públicos no Brasil (60). O valor médio de internação foi de US \$ 1.902 para AVC isquêmico e US \$ 4.101 para AVC hemorrágico. Os investigadores enfatizaram a necessidade de prevenção e tratamento eficazes para diminuição da incidência e conseqüentemente do custo.

## **1.8- Fármacos utilizados na Doença cerebrovascular**

### **1.8.1 - O AAS (ácido acetilsalicílico)**

O AAS é classificado no British National Formulary como um "fármaco anti-inflamatório não-esteróide", "antiplaquetário" e "analgésico não opióide". O principal modo de ação é a inibição irreversível da ciclo-oxigenase 1 (COX-1). Isto ocorre por meio de acetilação seletiva do grupo hidroxila no resíduo serina 530 (61). Este processo bloqueia o acesso do ácido araquidônico ao local de ligação da enzima, conduzindo à inibição irreversível da COX-1 e impedindo a geração de prostaglandinas, incluindo o tromboxano A<sub>2</sub>. Isto é particularmente importante para as células não nucleadas como as plaquetas, porque elas são incapazes de substituir a proteína inibida e o bloqueio permanece ao longo da vida das plaquetas (cerca de 7 a 10 dias)(62). A inibição da síntese de prostaglandinas também é responsável por propriedades analgésicas.

Uma metanálise de aproximadamente 50 estudos demonstrou que esta droga é capaz de reduzir em 15% a mortalidade por eventos vasculares fatais e 30% dos não fatais (63).Vários mecanismos tentando explicar porque os agentes antiplaquetários tem efeito protetor nas DCV e no AVCi foram propostos. Além das ações antitrombóticas diretas, os efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores na isquemia têm sido descritos (64-66).

### **1.8.2- Uso na prevenção primária e secundária**

O uso do AAS vem aumentando em todo mundo. Nos EUA, pelo menos 41% da população com mais de 40 anos refere uso regular (67). Junto com hipolipemiantes e anti-hipertensivos, é um dos medicamentos mais comumente usados para a prevenção primária e secundária da DCV, podendo reduzir o risco relativo primário em até 14,7% (68). Ainda assim, há grandes discrepâncias em relação às indicações de uso para prevenção primária em diferentes países, subdescrevendo este fato em diferentes diretrizes clínicas. A *Task Force US Preventive Services* atualmente recomenda o uso de AAS para um seleto grupo de adultos sem DCV nos quais o risco de IAM ou AVC é elevado e as perspectivas de cardioproteção superam os riscos de hemorragia (69). Já a *Food and Drug Administration* não recomenda o uso em contexto de prevenção cardiovascular primária (70). A tomada de decisão clínica na prevenção primária é muito mais complexa do que na prevenção secundária. Neste último caso, o benefício da terapêutica (20% de redução de risco relativo numa população cujo risco em 10 anos é maior do que 20%), quase sempre excede o risco absoluto de hemorragia grave intra e extracranianas (que varia entre 1% a 4%) (71). Na maioria dos estudos, o uso de AAS permitiu uma redução absoluta de eventos vasculares graves com aumento não significativo de AVC hemorrágico (72-73).

Antiplaquetários evitam a propagação de trombo arterial, previnem a recorrência de embolização e protegem a microcirculação da extensão do dano trombótico. Todos estes efeitos garantem não apenas uma redução da incidência do AVC, mas também uma diminuição da gravidade do evento, traduzindo-se em desfechos mais favoráveis (74). Quando usados antes de um AVC, estas drogas podem diminuir a agregação de plaquetas, a propagação e formação de trombos e assim reduzir a gravidade do evento, por limitar o tamanho e extensão da área isquêmica. Podem ainda melhorar a microcirculação cerebral e reduzir a penumbra isquêmica através da inibição de produtos vasoconstrictores derivados das plaquetas (75-77). Entretanto, quando testado na prática clínica, o efeito do uso prévio de antiplaquetários na redução da gravidade do AVCi ainda é controverso. Nesta perspectiva, um grande número de estudos tem avaliado esta questão (78-80), com resultados diversos. Os resultados discrepantes podem ser causados por amostras pequenas, escalas de gravidade e métodos de avaliação diferentes, fatores de confusão e heterogeneidade devido a vários mecanismos.

### 1.8.3- Os anti-hipertensivos

A hipertensão arterial é o mais importante fator de risco modificável para o AVC (81). O tratamento com anti-hipertensivo reduz significativamente o risco tanto do primeiro evento quanto da recorrência, independente da redução dos níveis pressóricos (82-84). Além disso, está claro que a baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo está associada com aumento da incidência de eventos cerebrovasculares (83). Grandes meta-análises mostram que as principais classes de agentes anti-hipertensivos, que incluem os  $\beta$ -bloqueadores, diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio (BCCs), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), produzem reduções comparáveis no risco para AVC (84). No entanto, as comparações diretas entre diferentes classes de anti-hipertensivos são limitadas e, conseqüentemente, o agente anti-hipertensivo ideal para a redução do risco de AVCi é incerto (82). Além de todos os estudos relacionando o efeito dos anti-hipertensivos com a redução da doença cerebrovascular, dados experimentais sugerem que alguns agentes anti-hipertensivos têm efeitos diretos neuroprotetores que podem ser responsáveis pela redução na gravidade do evento isquêmico e dos melhores resultados clínicos (85). No entanto, dados clínicos controversos tem sido relatados em relação a este possível efeito da utilização de diferentes classes de fármacos anti-hipertensivos antes de um AVCi (86-89). Alguns estudos reportaram um efeito benéfico do pré-tratamento com  $\beta$ -bloqueadores(88), BCC (91), IECA (87-88), e BRAs (86). Em contrapartida, outros não identificaram uma associação entre tratamento prévio com anti-hipertensivo e gravidade do AVCi ou desfechos clínicos tardios (90), tanto com diuréticos (87) quanto com  $\beta$ -bloqueadores (91). Em estudos mais recentes, o tratamento com diuréticos antes do AVCi foi associado com eventos menos graves. Na alta, pacientes com desfechos menos favoráveis foram menos prováveis de estar em uso prévio de  $\beta$ -bloqueadores ou diuréticos. (92)

## **OBJETIVOS**

### **2.1- Objetivo Geral**

Avaliar a relação entre o uso prévio de antiplaquetários e anti-hipertensivos na gravidade do AVCi

### **2.2 - Objetivos Específicos**

1. Verificar se o uso prévio de AAS se relaciona com AVCi mais leves
2. Verificar se o uso prévio de anti-hipertensivos se relaciona com AVCi mais leves
3. Avaliar se a redução da gravidade associada com o uso prévio das medicações citadas se correlaciona com os subtipos do AVCi

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Estudo transversal com pacientes atendidos na Unidade de Emergência do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e na Unidade Vascular Referenciada do Hospital Ouro Verde de Campinas no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2014, com diagnóstico de AVCi coletados a partir da data da aprovação do projeto.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP sob número (Número: 16765413.7.0000.5404, Universidade Estadual de Campinas)

### **3.1.1- Seleção dos Sujeitos**

Esta é uma amostra consecutiva de pacientes com AVCi internados em dois hospitais de referência públicos em Campinas, Brasil. Foram selecionados pacientes hospitalizadas nas primeiras 48 horas de sintomas.

### **3.1.2- Critérios de Inclusão**

Foram avaliados os pacientes que chegaram por procura espontânea com diagnóstico de AVCi nas primeiras 48 horas de sintomas com lesões isquêmicas diagnosticadas por Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC) de crânio. Pacientes de 18 a 95 anos foram incluídos.

### **3.1.3 - Critérios de Exclusão**

Os pacientes foram excluídos do estudo se estivessem em uso de anticoagulantes orais ou se o AVCi foi atribuído à etiologia indeterminada ou outras causas determinadas segundo os critérios de TOAST (93). ( ANEXO 1)

### **3.2.1- Avaliação clínica, radiológica e laboratorial**

A gravidade do AVCi na admissão foi avaliada pelo neurologista que realizou o primeiro atendimento do paciente usando a escala do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)(ANEXO 2). Ambos os hospitais tinham acesso a TC, CTA, RM, MRA, ECG, ecocardiografia transtorácica e Holter 24 horas. Além disso, um dos hospitais tinha Doppler transcraniano, ecocardiografia transesofágica e Angiografia Digital. Os pacientes foram manejados conforme protocolo da instituição, sendo que a participação no estudo não acarretou nenhuma mudança em relação ao tratamento recebido, realização de exames e condutas adotadas.

A classificação dos subtipos de AVC foi definida ainda na internação pela equipe assistente, que era livre para escolher os métodos de investigação de acordo com cada caso. Perfil lipídico e demais dados laboratoriais foram avaliados durante a internação. O subtipo do AVCi foi revisado pela autora em todos os casos ainda durante a hospitalização e, se necessário, ambulatorialmente por outro neurologista vascular após três meses.

### **3.2.2 Perfil clínico e fatores de risco.**

Os pacientes tiveram a gravidade de sua doença classificada pela escala NIHSS. A escala geralmente é aplicada pelo médico da emergência ou pelo neurologista quando o paciente é admitido no hospital. No caso de ausência, a escala foi aplicada por neurologista colaborador da pesquisa.

As informações clínicas, tais como dados demográficos do paciente (idade, sexo), fatores de risco vasculares (história de AIT ou AVC prévio, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial (FA), HAS, DM, dislipidemia, tabagismo), bem como de glicemia sérica e pressão arterial sistólica e diastólica na admissão foram coletadas através dos registros médicos. Escala de Rankin Modificada (mRS) (ANEXO 3) prévio e intervalo entre o início dos sintomas até a chegada no hospital também foram coletados por registros. Doença arterial

coronariana foi diagnosticada em casos com história de infarto agudo do miocárdio, angina estável ou instável, ou procedimentos de revascularização coronária. A insuficiência cardíaca congestiva foi diagnosticada pela história positiva. AF foi diagnosticada pela eletrocardiografia. "Fumante" foi definido como tabagismo atual ou nos últimos 5 anos. Etilismo foi definido como consumo semanal acima de 21 unidades de álcool para homens e 14 unidades para mulheres, sendo que cada unidade de álcool equivale à 1gramas de álcool.

### **3.3 Avaliação do uso de medicações anteriores**

Medicamentos anteriores foram determinados por meio de entrevistas com os pacientes, seus familiares ou médico assistente. O uso prévio de antiagregantes plaquetários e anti-hipertensivos foi avaliado. Uso anterior de drogas antiplaquetárias foi definido como uso regular de aspirina nos últimos 7 dias antes do início do AVCi.

Hipertensão arterial sistêmica foi definida como diagnóstico prévio de hipertensão arterial, tratamento regular com anti-hipertensivos além de duas ou mais medidas de pressão arterial antes do evento com leituras acima de 140/ 90mmHg. Uso de anti-hipertensivos foi definido como o uso regular nos últimos 30 dias.

### **3.4 Análise estatística**

O número de pacientes necessários para análise estatística deste estudo foi calculado com base em dados de prevalência da doença sendo de aproximadamente 200 pacientes que fazem uso de medicações previamente (antiplaquetário ou anti-hipertensivo) e 200 que não o fazem.

Para a análise descritiva, as variáveis quantitativas foram expressas em médias e desvios-padrão (DP), quando suas distribuições eram normais e medianas e quartis (intervalo interquartil), quando não normais. As variáveis categóricas foram representadas por meio de suas frequências absolutas e relativas.

Os sujeitos do estudo foram categorizados em usuários e não usuários prévios de AAS. Na análise univariada entre os grupos, as variáveis categóricas foram

comparadas pelo teste do qui-quadrado (para a análise do mRS, foi utilizado o teste do qui-quadrado de tendência linear). A normalidade das variáveis contínuas incluídos no estudo foi verificada por meio de gráficos e métodos estatísticos.

As variáveis normais foram comparadas pelo teste t de Student. Para dados de distribuição não normal, teste de Mann-Whitney foi utilizado. Para determinar os preditores de admissão de acordo com o NIHSS, utilizamos a análise de regressão linear múltipla generalizada. Apenas aqueles com variáveis com nível de significância maior de 0,10 foram considerados elegíveis para inclusão.

Idade e mRs anteriores foram inserido no modelo independente da significância devido a plausibilidade biológica. Devido à violação da suposição de linearidade, o NIHSS foi transformado para análise multivariada e, novamente transformado para o seu valor original na apresentação final dos resultados. A interação entre o uso de AAS com NIHSS foi verificada por meio de adição de um termo de interação para análise multivariada. Todos os testes foram bicaudais e foram considerados estatisticamente significativos com valores de  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados usando o software Statistical Package for Social Sciences (versão 20.0, SPSS, Chicago, IL, EUA), STATA e R (R Programming Language).

## RESULTADOS

Um total de 411 pacientes foram abordados nos dois hospitais durante este estudo. Entre estes, 14 pacientes foram excluídos por causa do uso prévio de anticoagulantes; 110 pacientes foram excluídos por causa do mecanismo de acidente vascular cerebral ou outro critério de exclusão. A amostra final incluiu 287 pacientes (figura 4)

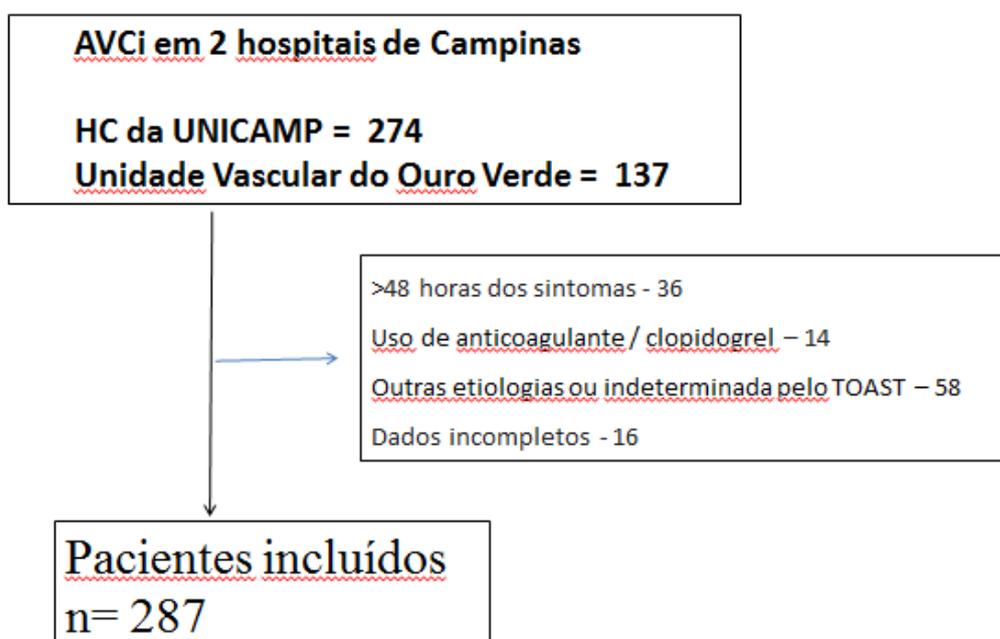


Figura 4- Fluograma dos pacientes

A amostra final incluiu 287 pacientes. A média de idade dos pacientes foi de  $67 \pm 12$  anos e 177 (61,7%) eram homens. As características clínicas da amostra do estudo são apresentadas na Tabela 1 e 2

**Tabela 5. Características gerais da amostra**

<b>Variável</b>	<b>Total (n = 287)</b>
<b>Idade</b> (média ± desvio padrão)	67 ± 12
<b>Masculino</b>	177 (61,7)
<b>Etnia</b>	
Branco	228 (79,4)
Não-branco	59 (20,6)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão	231 (80,5)
Diabetes Mellitus	105 (36,6)
Dislipidemia	43 (15,0)
IAM prévio	47 (16,4)
AVC/AIT prévio	46 (16,0)
ICC	18 (6,3)
Marcapasso cardíaco	5 (1,7)
Fibrilação atrial	56 (19,5)
<b>LDL</b> (mediana e quartis)	99 (74 – 127)
<b>Hábitos de vida</b>	
Etilismo	44 (15,3)
Tabagismo	70 (24,4)
Ex-tabagista	28 (9,8)
<b>Escala de Rankin prévia (mRS)</b>	
0	259 (90,2)
1	11 (3,8)
2	8 (2,8)
3	7 (2,4)
4	1 (0,3)
5	1 (0,3)

Os dados são apresentados como n (% válido), exceto se especificado.

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva.

Variáveis com perdas - n (%): LDL 176 (61,3).

---

**Tabela 6. Dados de apresentação à admissão e manejo de fase aguda**

<b>Variável</b>	<b>Total (n = 287)</b>
<b>Sinais vitais (mediana e quartis)</b>	
Pressão arterial sistólica	150 (138 – 170)
Pressão arterial diastólica	90 (80 – 100)
Glicemia	124 (102 – 166)
<b>NIHSS (mediana e quartis)</b>	7 (3 – 13)
<b>Wake-up stroke</b>	71 (24,7)
<b>Trombólise</b>	22 (7,7)
<b>Classificação etiológica TOAST</b>	
Aterosclerose de grandes artérias	98 (34,1)
Cardioembólico	109 (38,0)
Oclusão de pequenos vasos	80 (27,9)

Os dados são apresentados como n (% válido), exceto se especificado.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

Variáveis com perdas - n (%): PAS 77 (26,8); PAD 77 (26,8); Glicemia 123 (42,9).

Noventa e um pacientes (31,7%) tinham usado AAS pelo menos uma vez no prazo de 7 dias que precederam o início do AVC (grupo AAS), enquanto 192 pacientes não tinham (grupo não ASS).

A maioria dos pacientes, 51,6% (148) faziam uso regular de algum anti-hipertensivo nos últimos 30 dias. Entre as classes, diurético foi reportado como usada por 22,6%, seguido de  $\beta$ -bloqueador (20,2%) e IECA (18,1%). Além disso, 10,5% dos pacientes referiam uso de três ou mais anti-hipertensivos. (Tabela 3)

**Tabela 7. Medicamentos de uso prévio**

<b>Variável</b>	<b>Total (n = 287)</b>
<b>Ácido acetilsalicílico</b> (nos últimos 07 dias)	91 (31,7)
<b>Anti-hipertensivo oral</b> (qualquer)	148 (51,6)
$\beta$ -bloqueador	58 (20,2)
Diurético	65 (22,6)
IECA	52 (18,1)
Bloqueador dos canais de cálcio	32 (11,1)
Bloqueador de angiotensina II	50 (17,4)
Outros	6 (2,1)
<b>Três ou mais anti-hipertensivos orais</b>	30 (10,5)

Todos os dados são apresentados como n (%), exceto se especificado.

Pacientes do grupo AAS e não AAS foram comparados e as características clínicas gerais são apresentadas na Tabela 4. Os pacientes do grupo AAS foram significativamente mais velhos, tinham mais DM, IAM e AVC prévio quando comparados aos pacientes não AAS. O NIHSS de admissão entre estes grupos apresentou diferença significativa (Figura 5).

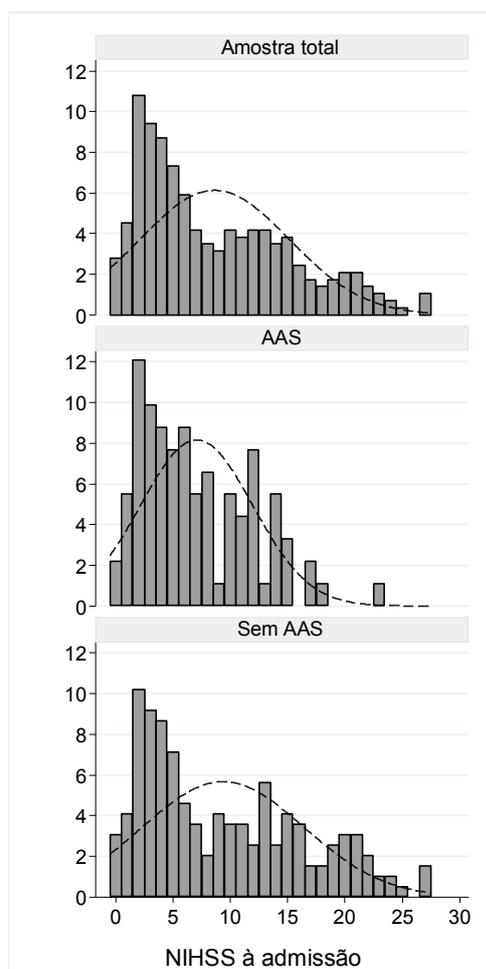
Tabela 4. Características dos subgrupos conforme uso de AAS nos últimos 07 dias

Variável	Total (n = 287)	Uso de AAS		Valor p
		Não	Sim	
<b>Etnia branco</b>	228 (79,4)	157 (80,1)	71 (78,0)	0,685
<b>Sexo masculino</b>	177 (61,7)	122 (62,2)	55 (60,4)	0,770
<b>Wake-up stroke</b>	71 (24,7)	45 (23,0)	26 (28,6)	0,305
<b>Escala de Rankin prévia</b>				
0	259 (90,2)	181 (92,3)	78 (85,7)	
1	11 (3,8)	3 (1,5)	8 (8,8)	
2	8 (2,8)	5 (2,6)	3 (3,3)	
3	7 (2,4)	6 (3,1)	1 (1,1)	0,028
4	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,1)	
5	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	
<b>Hipertensão</b>	231 (80,5)	153 (78,1)	78 (85,7)	0,128
<b>Tabagismo</b>				
Nunca fumou	189 (65,9)	125 (63,8)	64 (70,3)	
Ex-tabagista	28 (9,8)	19 (9,7)	9 (9,9)	0,456
Tabagista	70 (24,4)	52 (26,5)	18 (19,8)	
<b>Diabetes mellitus</b>	105 (36,6)	57 (29,1)	48 (52,7)	< 0,001
<b>Dislipidemia</b>	43 (15,0)	24 (12,2)	19 (20,9)	0,057
<b>Etilismo</b>	44 (15,3)	33 (16,8)	11 (12,1)	0,299
<b>IAM prévio</b>	47 (16,4)	19 (9,7)	28 (30,8)	< 0,001
<b>Insuficiência cardíaca congestiva</b>	18 (6,3)	10 (5,1)	8 (8,8)	0,230
<b>Marcapasso cardíaco</b>	5 (1,7)	1 (0,5)	4 (4,4)	0,018
<b>AVC/AIT prévio</b>	46 (16,0)	22 (11,2)	24 (26,4)	0,001
<b>Fibrilação atrial</b>	56 (19,5)	35 (17,9)	21 (23,1)	0,299
<b>Anti-hipertensivo</b>	148 (51,6)	80 (40,8)	68 (74,7)	< 0,001
<b>Três ou mais anti-hipertensivos</b>	30 (10,5)	13 (6,6)	17 (18,7)	0,002
<b>Classificação etiológica TOAST</b>				
Aterosclerose de grandes art.	98 (34,1)	71 (36,2)	27 (29,7)	
Cardioembólico	109 (38,0)	71 (36,2)	38 (41,8)	0,520

Oclusão de pequenos vasos	80 (27,9)	54 (27,6)	26 (28,6)	
<b>Trombólise</b>	22 (7,7)	19 (9,7)	3 (3,3)	0,061
<b>Idade</b> (média ± desvio padrão)	67,2 ± 12,2	65 ± 13	70 ± 9	0,008
<b>Pressão arterial sistólica</b> (mmHg)	150 (139 – 170)	150 (137 – 170)	150 (137 – 162)	0,893
<b>Pressão arterial diastólica</b> (mmHg)	90 (80 – 100)	90 (80 – 100)	90 (80 – 100)	0,564
<b>Glicemia</b> (mg/dL)	125 (102 – 167)	122 (102 – 165)	128 (101 – 186)	0,351
<b>NIHSS</b>	7 (3 – 13)	7 (3 – 15)	6 (3 – 11)	0,036
<b>LDL</b>	99 (74 – 127)	100 (80 – 131)	85 (58 – 105)	0,031
<b>Tempo de ictus à admissão</b>	406 (130 – 1010)	370 (115 – 1002)	443 (199 – 1094)	0,343

Os dados são apresentados como n (% válido), exceto se especificado. IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

**Figura 5. NIHSS à admissão conforme uso de ácido acetilsalicílico nos últimos 07 dias**



Pacientes do grupo anti-hipertensivos e não anti-hipertensivos foram comparados e as características clínicas gerais são apresentadas na Tabela 5. Os pacientes do grupo anti-hipertensivos foram significativamente mais tabagistas, diabéticos, tinham HAS e AVC prévio quando comparados aos pacientes não anti-hipertensivos. O NIHSS de admissão entre estes grupos não apresentou diferença significativa.

**Tabela 8. Características dos subgrupos conforme uso de anti-hipertensivo oral**

Variável	Total (n = 287)	Uso de anti-hipertensivo		Valor p
		Não	Sim	
<b>Etnia branco</b>	228 (79,4)	116 (83,5)	112 (75,7)	0,103
<b>Sexo masculino</b>	177 (61,7)	94 (67,6)	83 (56,1)	0,044
<b>Wake-up stroke</b>	71 (24,7)	36 (25,9)	35 (23,6)	0,659
<b>Escala de Rankin prévia</b>				
0	259 (90,2)	127 (91,4)	132 (89,2)	
1	11 (3,8)	4 (2,9)	7 (4,7)	
2	8 (2,8)	3 (2,2)	5 (3,4)	
3	7 (2,4)	3 (2,2)	4 (2,7)	0,657
4	1 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	
5	1 (0,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	
<b>Hipertensão</b>	231 (80,5)	95 (68,3)	136 (91,9)	< 0,001
<b>Tabagismo</b>				
Nunca fumou	189 (65,9)	80 (57,6)	109 (73,6)	
Ex-tabagista	28 (9,8)	15 (10,8)	13 (8,8)	0,011
Tabagista	70 (24,4)	44 (31,7)	26 (17,6)	
<b>Diabetes mellitus</b>	105 (36,6)	40 (28,8)	65 (43,9)	0,008
<b>Dislipidemia</b>	43 (15,0)	14 (10,1)	29 (19,6)	0,024
<b>Etilismo</b>	44 (15,3)	25 (18,0)	19 (12,8)	0,226
<b>IAM prévio</b>	47 (16,4)	21 (15,2)	26 (17,6)	0,592
<b>Insuficiência cardíaca congestiva</b>	18 (6,3)	6 (4,3)	12 (8,1)	0,186
<b>Marcapasso cardíaco</b>	5 (1,7)	2 (1,4)	3 (2,0)	0,698
<b>AVC/AIT prévio</b>	46 (16,0)	15 (10,8)	31 (20,9)	0,019

<b>Fibrilação atrial</b>	56 (19,5)	23 (16,5)	33 (22,3)	0,219
<b>Classificação etiológica TOAST</b>				
Aterosclerose de grandes art.	98 (34,1)	51 (36,7)	47 (31,8)	
Cardioembólico	109 (38,0)	50 (36,0)	59 (39,9)	0,662
Oclusão de pequenos vasos	80 (27,9)	38 (27,3)	42 (28,4)	
<b>Trombólise</b>	22 (7,7)	11 (8,0)	11 (7,4)	0,864
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	91 (31,7)	23 (16,5)	68 (45,9)	< 0,001
<b>Idade</b> (média ± desvio padrão)	67,2 ± 12,2	66 ± 12	68 ± 13	0,998
<b>Pressão arterial sistólica(mmHg)</b>	150 (139 – 170)	150 (130 – 170)	150 (140 – 160)	0,851
<b>Pressão arterial diastólica(mmHg)</b>	90 (80 – 100)	90 (80 – 100)	90 (80 – 100)	0,473
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	125 (102 – 167)	120 (102 – 159)	126 (101 – 170)	0,519
<b>NIHSS</b>	7 (3 – 13)	7 (4 – 14)	7 (3 – 12)	0,433
<b>LDL</b>	99 (74 – 127)	104 (78 – 130)	95 (66 – 112)	0,153
<b>Tempo de ictus à admissão</b>	406 (130 – 1010)	373 (125 – 926)	425 (139 – 1156)	0,554

Os dados são apresentados como n (% válido), exceto se especificado. IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; TOAST: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

A análise multivariável por regressão linear generalizada para identificar preditores do NIHSS na admissão revelou que um AVCi menos grave foi associada ao sexo feminino, HAS, DM, ausência de tabagista, dislipidemia, TOAST e uso prévio de aspirina.(Tabela 6)

**Tabela 6. Análise multivariável por regressão linear generalizada para identificação de variáveis preditoras do NIHSS na admissão**

Variável	Coefficiente (B)	EP	IC 95%	chi <sup>2</sup>	Valor p
<b>Idade</b> (a cada ano)	0.02	0.03	-0.04 a 0.07	0.27	0.607
<b>Sexo feminino</b>	1.65	0.73	0.22 a 3.07	5.14	0.023
<b>Hipertensão</b>	2.84	0.91	1.05 a 4.63	9.64	0.002
<b>Diabetes</b>	-1.53	0.76	-3.01 a -0.04	4.06	0.044

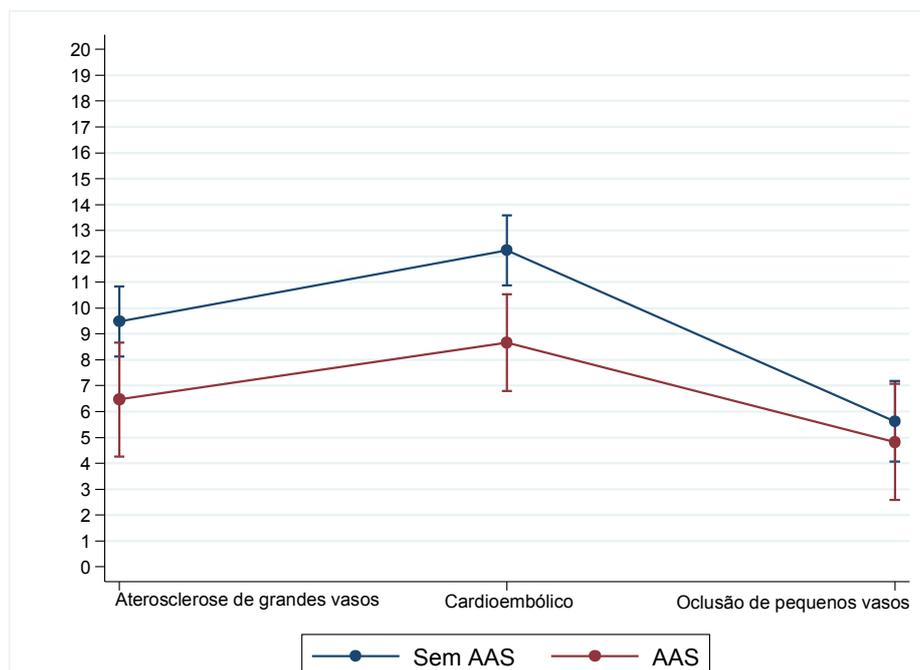
<b>Dislipidemia</b>	1.94	0.96	0.06 a 3.83	4.09	0.043
<b>IAM prévio</b>	1.16	1.00	-0.81 a 3.13	1.33	0.249
<b>AVC/AIT prévio</b>	1.06	0.99	-0.89 a 3.01	1.14	0.286
<b>Tabagismo (ref.: nunca)</b>					
Ex-tabagista	- 1.69	1.18	-3.99 a 0.62	2.06	0.151
Tabagista atual	1.61	0.84	-0.03 a 3.25	3.72	0.054
<b>mRS prévio (cada categoria)</b>	1.30	0.58	0.16 a 2.44	5.03	0.025
<b>TOAST (ref.: oclusão de pequenos vasos)</b>					
Aterosclerose de grandes vasos	3.13	0.86	1.44 a 4.82	13.13	< 0.001
Cardioembólico	5.36	0.88	3.64 a 7.08	37.20	< 0.001
<b>Uso prévio de AAS (últimos 07 dias)</b>	- 2.59	0.82	-4.20 a -0.99	10.01	0.002
<b>Uso prévio de anti-hipertensivo oral</b>	- 0.85	0.75	-2.32 a 0.62	-1.30	0.255

---

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; EP: Erro Padrão; IC: Intervalo de Confiança; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC/AIT: Acidente Vascular Cerebral / Acidente Isquêmico Transitório; mRS: modified Rankin Scale; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; AAS: Ácido Acetilsalicílico.

Quando um termo de interação (uso prévio de AAS X classificação TOAST) foi adicionado ao modelo de regressão, não houve efeito de interação entre eles (Figura 6). Assim, a classificação TOAST independentemente se relaciona com menor pontuação na escala de NIHSS.

Especificamente, a doença microvascular foi fortemente associada com eventos isquêmicos mais leves do que qualquer outro subtipo de AVCi. Quando a doença microvascular foi usada como referência, o efeito do AAS na doença aterosclerótica de grandes vasos (p 0,268) e cardioembólica (p 0,116) teve uma tendência não significativa de benefício (tabela 7).



**Figura 6. NIHSS de admissão segundo a etiologia do AVCi conforme classificação TOAST**

<sup>a</sup> Ajustado para idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e mRS prévia.

<sup>b</sup> As barras representam Intervalos de Confiança de 95%

**Tabela 7- Comparação do NIHSS de admissão entre os que estavam com AAS e sem AAS de acordo com o subtipo de AVCi**

Variável	Com AAS		Sem AAS		Valor p <sup>**</sup>
<b>Microvascular</b>	6,46	(4,2-8,6)	9,48	(8,1-10,8)	0.50
<b>Atero de grandes artérias</b>	4,82	(2,5-7,0)	5,62	(4,0-7,1)	0.24
<b>Cardioembólico</b>	8,66	(6,7-10,5)	12,23	(10,8-13,5)	0.12

\* Devido à violação do pressuposto de linearidade, o NIHSS foi transformado para a análise multivariável e novamente transformado para seu valor original para a apresentação final dos resultados.

\*\* A interação entre o uso de AAS ou AHO com o TOAST foi verificada através da adição de um termo de interação à análise multivariada.

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a demonstrar o efeito do uso prévio de AAS na gravidade do AVC em uma população brasileira. A principal conclusão foi que o uso do AAS nos 7 dias anteriores ao AVCi foi associado com uma redução média de 2,59 no valor do NIHSS (-4,20 a -0,99), após a correção para outras variáveis.

Muitos estudos têm sugerido que os usuários prévios de drogas antiplaquetárias tem um AVCi menos grave quando comparados com os que não usam (79-80,91,94), possivelmente relacionado com a diminuição da carga de trombos (tamanho do trombo) ou edema perilesional. No entanto, as conclusões de outros estudos têm sido diferentes, demonstrando que não houve nenhum efeito dos antiplaquetários na gravidade do AVCi.(78, 95-99). Estes achados discrepantes podem ter ocorrido por muitas razões, incluindo amostras pequenas (97), uso de diferentes escalas neurológicas para avaliação de gravidade (79) e heterogeneidade do AVCi sem consideração de seu mecanismo etiológico (100).

Em um dos estudos mais importantes, a terapia antiplaquetária prévia foi associada com a diminuição da gravidade em todos os subtipos segundo a classificação de TOAST (79). Na maioria dos estudos mais recentes, os pacientes que usavam agentes antiplaquetários eram substancialmente mais propensos a alcançar um bom resultado funcional no longo prazo(16% de benefício absoluto, número necessário para tratar de 6.3) (91,101) e ter menor gravidade quando medido pela NIHSS (91,96).

Apesar destes trabalhos mostrando a redução na gravidade do AVCi entre usuários de antiplaquetário, o mecanismo subjacente não é completamente compreendido. Agentes antiplaquetários podem ter um papel que vai além da prevenção da lesão e agregação de plaquetas, desempenhando também um papel crítico na constituição de até 50% do volume de trombo (76).

Estudos que avaliaram a agregação de plaquetas após um AVCi mostraram que a atividade plaquetária foi significativamente maior em pacientes com AVC isquêmico em comparação com indivíduos controles (74,102). Alta atividade plaquetária (medida pela expressão de CD62p circulante) está fortemente associada com desfechos clínicos adversos após um AVCi. A maioria dos estudos detectou que

os antiplaquetários substancialmente ou parcialmente suprimem a ativação plaquetária (103-105) e a expressão de CD62p, sendo este efeito mais marcado quando testado para o clopidogrel (75).

Esta informação faz um paralelo com um estudo que relatou o uso do AAS e um menor volume de isquemia medido pela sequência ponderada em difusão da RM (82). Embora este fato tenha sido atribuído às suas ações anti-plaquetários e conseqüente menor volume do trombo como já descrito, outros efeitos neuroprotetores também podem estar envolvidos. Em modelos animais de isquemia cerebral, tanto o pré-tratamento quanto a administração de AAS em doses de 15 mg/kg a 80 mg/kg de peso corporal é neuroprotetor, indicado pela redução do tamanho da isquemia (106-108). In vitro, estes estudos mostraram que o uso prévio de AAS previne a neurotoxicidade pela inibição da proteína quinase C atípica, que é um sinal final na morte neural induzida por NMDA (109-111) e pela redução do estresse oxidativo através dos efeitos inibitórios no metabolismo energético mitocondrial (112). Também em estudos experimentais, tem-se documentado que os agentes antiplaquetários têm ações multifuncionais que vão além dos efeitos neuroprotetores e antiplaquetários, que incluem efeitos vasculares e anti-inflamatórios. (113-117). A combinação destes e de outros mecanismos ainda pouco conhecidos pode em parte explicar a redução da gravidade do AVC associado com o pré- tratamento antiplaquetário, como relatado em nosso estudo.

Em relação aos anti-hipertensivos, dados experimentais também mostram que algumas classes podem ter efeito neuroprotetor, reduzindo a gravidade do AVCi e melhorando desfechos (118).

No entanto, a mesma controvérsia clínica descrita em relação aos antiplaquetários também é verificada em relação ao uso prévio de anti-hipertensivos e seu efeito na gravidade do AVCi. Alguns estudos relataram um efeito benéfico do pré-tratamento com  $\beta$ -bloqueadores (89,91), com IECA (87, 88) e com BRAs (120). Em contraste, outros estudos não identificaram a associação entre anti-hipertensivo usados previamente e gravidade do AVCi (90).

Um trabalho mostrou que agentes que aumentam a angiotensina II (bloqueadores de receptores da angiotensina do tipo 1, diuréticos e BBC) não diferem em relação a diminuição da gravidade do AVCi quando comparados com agentes que diminuem a angiotensina II ( $\beta$ -bloqueadores e IECA)(121). O mecanismo proposto era que drogas

que provocam o aumento da angiotensina II teriam efeito mais neuroprotetor pela promoção da ativação de receptores da angiotensina não-tipo 1 (AT1), particularmente os tipo 2. O receptor AT1 medeia vários efeitos adversos sobre a pressão arterial, remodelação cardiovascular e aterosclerose (122). Ao contrário, o receptor tipo 2 encontra-se aumentado após um evento isquêmico cerebral e sua ativação possivelmente resulta em aumento na resistência a isquemia neuronal e vasodilatação segmentar em regiões isquêmicas com garantia de recrutamento vascular. (123). Entretanto, neste mesmo estudo, o uso pré AVCi de anti-hipertensivos (qualquer classe) foi associado com um evento menos grave e este efeito pareceu ser independente de qualquer efeito na pressão arterial.

O efeito benéfico dos agentes anti-hipertensivos em geral sobre a gravidade do AVC pode ser mediado através de uma variedade de mecanismos. O dano endotelial já foi descrito na fisiopatogênese da doença aterotrombótica e na patogênese da doença cerebrovascular. Agentes anti-hipertensivos auxiliam no remodelamento vascular através da redução da rigidez arterial, bem como melhoram o estado estrutural e funcional da microcirculação, compreendida pelas arteríolas, capilares e vênulas. Estes efeitos tendem a melhorar a capacidade vasodilatadora, reserva vascular cerebral e fluxo colateral para territórios com isquêmica (125). A estratégia de proteção vascular crônica, da qual o uso anti-hipertensivo é uma parte, afeta favoravelmente o endotélio vascular (126-127).

Um estudo observacional que descreveu pacientes com primeiro AVCi em uso de IECA no momento do início dos sintomas, documentou que estes tiveram menor concentração de proteína C sérica e melhores desfechos funcionais (128), sugerindo que esta classe de anti-hipertensivo também possui propriedades anti-inflamatórias. Existem vários mecanismos potenciais pelos quais os IECAs podem fornecer benefício para pacientes com AVC, além da redução da PA. Os dados experimentais sugerem que o sistema de renina angiotensina modula o processo aterosclerótico, e que a angiotensina II exerce ações pró-inflamatória na parede vascular, induzindo a produção de radicais livres e hidroxilação de citoquinas e moléculas de adesão (129-134). Os IECAs poderiam proporcionar neuroproteção através do bloqueio da disfunção endotelial mediada pela angiotensina II, além da peroxidação lipídica e subsequente estresse oxidativo, além do acúmulo de cálcio intracelular e hipertrofia de músculo liso (135). Além disso, o IECA possivelmente contribui na manutenção do equilíbrio homeostático com regulação de fatores fibrinolíticos e pró-coagulantes (136)

e aumento do fluxo sanguíneo (137). Estudos recentes utilizando ultrassonografia com doppler transcraniano têm mostrado que perindopril pode melhorar a reatividade vasomotora cerebral em doentes com infartos lacunares (135) e o tratamento com quinapril pode melhorar a reatividade vascular cerebral induzida por metionina em voluntários saudáveis (138).

Neste estudo, o uso prévio de qualquer classe de anti-hipertensivo não se associou com a redução da gravidade do AVCi. Chama a atenção o fato de que mais da metade da amostra estava em uso de anti-hipertensivos e aproximadamente 10% referiam uso regular de 3 ou mais drogas.

Uma vez que o efeito das drogas poderia estar relacionado ao mecanismo do AVCi, nos examinamos o impacto do efeito benéfico do AAS usando o critério de TOAST. O subtipo do AVCi de acordo com os critérios TOAST é um preditor significativo e já bem definido para a sobrevivência a longo prazo e resultado funcional. Especificamente, AVC lacunar tem uma razão de chances de 3.1 para resultado bom em 3 meses (139). Após dois anos, os pacientes do subgrupo microvascular são 3 vezes mais prováveis de estar vivo do que aqueles com o subtipo cardioembólico (CE)(140). Neste trabalho, a classificação TOAST também foi um fator independentemente associado com um AVC de menor gravidade, considerando que a etiologia microvascular foi associada com uma pontuação menor do NIHSS da admissão. Usando microvascular como referência, o NIHSS médio da chegada em pacientes que tiveram etiologia de aterosclerose de grandes vasos (AGV) foi 3,19 pontos mais elevados (1,44 para 4,82) e aumentou 5,36 pontos no caso de um AVC de causa CE (3.64 a 7.08).

Quando se acrescentou um termo de interação no modelo de regressão linear generalizado (entre o uso AAS prévio e a classificação de TOAST), não houve efeito da interação entre eles, confirmando que etiologias propostas pelo TOAST são capazes de prever de forma independente os valores mais baixos na escala NIHSS. No entanto, houve uma tendência de benefício com o uso prévio de AAS tanto nos pacientes com doença de AGV como na etiologia CE, podendo refletir a necessidade de uma amostra maior de registrar de forma significativa este benefício.

A contribuição relativa da trombose mediada por plaquetas em cada um desses mecanismos foi previamente estudada, com dados histológicos apoiando a idéia de que há um aumento da ativação plaquetária nos casos de AGV e CE em comparação com microvascular. O trombo é geralmente 3 vezes maior no AVC de causa CE do

que no AGV e o grau de estreitamento vascular é inferior nos casos de CE. Os trombos de ambos os tipos de AVCi consistem de fibrina, plaquetas e glóbulos vermelhos, e a área total de fibrina-positivo não diferem entre si, ao passo que a razão entre a área da fibrina foi de 3 vezes maior em AGV quando comparado com CE(141). Apesar da idéia de que os trombos CE são geralmente pobres em plaquetas, houve uma maior proporção de hemácias e uma proporção reduzida de fibrina, mas não houve diferença significativa na proporção de plaquetas (142).

Raras pesquisas clínicas tem focado no valor ou nas mudanças de marcadores de ativação plaquetária e interações plaquetas-leucócitos na tentativa de prever a evolução clínica de diferentes subtipos de AVC em uso terapêutico de antiplaquetários. Marcadores da ativação plaquetária (CD63 e CD62P) foram significativamente mais presentes após um AVC de causa AGV em comparação com microvascular em um estudo prospectivo de AVC não-CE (143, 144). Uma meta-análise recente reforçou esses achados, demonstrando um número significativamente maior de polimorfismo da glicoproteína IIIa (alelo PLA2) pró-trombótico em alguns subtipos de AVC, indicando um maior envolvimento de plaquetas (145). O polimorfismo PLA2 da GPIIIa é formado pela substituição de leucina para prolina na posição 33, e é uma das variantes mais estudados na tentativa de estabelecer uma ligação entre aterotrombose e doenças cerebrovasculares. AVCi foi significativamente associado com a presença do alelo PLA2. Em análise de subgrupo com base na etiologia do AVCi, houve associação significativa entre AVC de causa AGV e CE, mas não de causa microvascular. (143, 146)

Mais recentemente, a capacidade de agentes antiplaquetários usados nos 7 dias anteriores a um AVCi diminuir a gravidade do AVC foi confirmada como sendo significativamente maior nos casos de AGV do que nos outros subtipos, em um estudo com 1.622 pacientes (100). Outros estudos correspondem bem com esta conclusão, em termos do efeito diferencial de uso prévio de antiplaquetários por mecanismo do AVC. O uso de AAS antes do evento foi associado com menor mortalidade em 4 semanas, no entanto, este efeito benéfico foi observado em pacientes com AGV e CE, mas não entre os pacientes com AVC microvascular (94). Ainda em concordância com este achado, uma meta-análise recente investigou se o uso de antiplaquetários foi capaz de modificar a etiologia de AVC e documentou que houve redução significativa na incidência de AVC por causa AGV, aumento da incidência de CE e nenhum efeito sobre a incidência de microvascular (147).

O atual trabalho pode não ter apresentado resultados positivos em relação ao uso de anti-hipertensivos por limitações inerentes a um estudo observacional. Ainda, pode haver viés de memória quando a história do uso de medicações é coletada, considerando que o uso regular não foi verificado laboratorialmente.

Optou-se por excluir outros agentes antiplaquetários que não o AAS. Isso porque a frequência do uso de outros fármacos foi baixa e assim, nossas conclusões seriam extendidas apenas para o AAS. Não é possível descartar se o uso de clopidogrel ou mesmo combinações de dois agentes antiplaquetários poderia apresentar efeitos diferentes. Em um registro canadense, tanto aspirina quanto clopidogrel usados antes do AVC foram associados com AVC de menor gravidade (91). No entanto, não há evidência de que a combinação de aspirina com outras drogas antiplaquetárias melhora os resultados clínicos em comparação com o AAS isolado (148).

Finalmente, não houve avaliação laboratorial da resposta individual ao antiplaquetário, isto é, determinar a resistência ao AAS como um fenômeno possível. Entretanto, a resposta deficiente ao AAS tem sido relatada (149) e pode afetar não apenas os resultados clínicos, mas também a gravidade do evento e o volume da lesão isquêmica.

## CONCLUSÃO

Nossos achados confirmam os estudos mais recentes de que o uso prévio de AAS está associado com menor gravidade nos casos de AVCi, quando medido pela escala de NIHSS na admissão. Possivelmente este efeito difere entre os subtipos etiologicos mas não foi possível mostrar isto de forma significativa. O uso prévio de anti-hipertensivos não foi associado com a gravidade do AVCi. Nosso trabalho reforça a necessidade de avaliar os pacientes de risco cardiovascular elevado e expandir o uso de antiplaquetário neste grupo.

## REFERÊNCIAS

1. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004; 25:1197–1207
2. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1161-78
3. Steg G, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *The Journal of the American Medical Association* 2007; 297: 1197–1206
4. Steg G Ph, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206
5. Lippi G, M Franchini, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 502-512
6. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281–91
7. McLeod O, Silveira A, Fredrikson GN, Gertow K, Baldassarre D, Veglia F. Plasma autoantibodies against apolipoprotein B-100 peptide 210 in subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 232: 242–8
8. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte heterogeneity in cardiovascular disease. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 553–62
9. Koga J, Aikawa M. Crosstalk between macrophages and smooth muscle cells in atherosclerotic vascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2013; 57:24-8
10. Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 36–46
11. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Vascul Pharmacol* 2005;8:15-19
12. Stratmann B, Tschoepe D. Atherogenesis and atherothrombosis – focus on diabetes mellitus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009); 291–303

13. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90:40L–8L.
14. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2002; 7: 227–39.
15. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462–78.
16. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 2006; 86: 279–367
17. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 439–53
18. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 333–8
19. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3339–47
20. Badimon L, Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(Suppl 1): 30–9.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376
22. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276: 1186–1188
23. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126
24. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–372
25. Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87–90
26. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by

- an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36–44
27. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992; 140: 665–673
  28. Li J, Zhao SP, Li XP, Zhuo QC, Gao M, Lu SK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997;61:165–169
  29. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002; 8: 1227-34.
  30. Badimón L, Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24 Suppl 1:30-9
  31. Badimón L, Badimón JJ, Vilahur G, Segales E, Llorente V. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32: 225-31
  32. Willoughby S, Holmes A, Loscalzo J. Platelets and cardiovascular disease. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2002; 1: 273–288
  33. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *The New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1553–1559
  34. Massberg S, Brand K, Gruner S, Page S, Muller E, Muller I, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med.* 2002; 196: 887- 96
  35. Corti R, Fuster V, Badimon JJ, Hutter R, Fayad Za. New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Ann NY Acad Sci* 2001; 947: 181–95.
  36. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1018–31
  37. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442
  38. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *Circulation.* 2012; 126: 2769–2775

39. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 4;60(22):2343-8
40. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med*. 2004; 117: 219–27
41. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular accidents in Europe and other areas of the world. *Heart*. 2002; 88: 119–24
42. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29-e322
43. Erdine S, Aran SN. Current status of hypertension control around the world. *Clin Exp Hypertens*. 2004; 26: 731–8
44. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002; 62(Suppl 2): S1–9.
45. Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredo L, Braguinsky J, Cobenas C, et al. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab*. 2004; 30: 335–9
46. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Logstrup S, McGhie DV, et al. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *Glob Heart*. 2012 Dec;7:297-305
47. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610e1619
48. Prata PR. The epidemiologic transition in Brazil. *Cad Saúde Publ*. 1992; 8(2): 168–75
49. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970–2000. *Heart*. 2006; 92: 453–60
50. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa de Assistência Médico-Sanitária 2002. Available from: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2003/indic\\_sociais2003.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2003/indic_sociais2003.pdf).

51. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 933–944.
52. Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2144–62.
53. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke*. 2011; 42: 2351–2355
54. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 January 18; 383: 245–254
55. Donnan GA. Stroke in developing countries: the looming epidemic. *Int J Stroke* 2011; 6: 97
56. Cairncross F. Economics: age, health and wealth. *Nature*. 2007; 448: 875–876
57. Charles A, Curioni CC, Cunha CB, Veras R. Progressive Decline in Stroke Mortality in Brazil From 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. *Stroke*. 2006; 37: 2784–2789
58. Kalache A, Aboderin I. Stroke: the global burden. *Health Policy Plan*. 1995; 10: 1–21
59. Schramm JM, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Epidemiological transition and the study of burden of disease in Brazil. *Ciencia & Saude Coletiva*. 2004; 9: 897–908
60. Christensen MC, Valiente R, Silva GS. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 142–9
61. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 1975; 56: 624–32
62. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978; 61: 314–19
63. Antiplatelet Trialists' Collaboration- Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke

- by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
64. Riepe MW, Kasischke K, Raupach A. Acetylsalicylic acid increases tolerance against hypoxic and chemical hypoxia. *Stroke* 1997; 28: 2006–11.
  65. Kuhn W, Muller T, Bttner T, Gerlach M. Aspirin as a free radical scavenger: consequences for therapy of cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26: 1959–60.
  66. Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NFkappaB activation. *Science* 1996; 274: 1383–5
  67. Pignone M, Anderson GK, Binns K, Tilson HH, Weisman SM. Aspirin use among adults aged 40 and older in the United States: Results of a national survey. *Am J Prev Med.* 2007; 32: 403–407
  68. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 1796–1801
  69. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 396–404
  70. US Food and Drug Administration. Use of Aspirin for Primary Prevention of Heart Attack and Stroke. June 27, 2014. <http://www.fda.gov>
  71. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA et al. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458–73
  72. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60
  73. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess.* 2013 Sep; 17(43):1-253

74. Yi HK, Liou CW, Chang HW, Lan MY, Liu JS, Chen MC. Link between platelet activity and outcomes after an ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 120-8.
75. Joseph R, Han E, Tsering C, Grunfeld S, Welch KM. Platelet activity and stroke severity. *J Neurol Sci*. 1992; 108 :1– 6
76. Joseph R, D'Andrea G, Oster SB, Welch KM. Whole blood platelet function in acute ischemic stroke. Importance of dense body secretion and effects of antithrombotic agents. *Stroke*. 1989; 20: 38–44
77. Rosenblum WI, El-Sabban F. Platelet aggregation in the cerebral microcirculation: Effect of aspirin and other agents. *Circ Res*. 1977; 40: 320–328.
78. De Keyser J, Herroelen L, De Klippel N. Early outcome in acute ischemic stroke is not influenced by the prophylactic use of low dose aspirin. *J Neurol Sci* 1997; 145: 93-6.
79. Willerdink JL, Bendixen B, Adams HP, et al. Effect of prior aspirin use on stroke severity in the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke* 2001; 32: 2836-40
80. Grotta J, Lemak N, Gary H, Fields W, Vital D. Does platelet antiaggregant therapy lessen the severity of stroke? *Neurology* 1985; 35: 632-6
81. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 517–584
82. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 2160–2236
83. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362: 1527–1535
84. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in

- the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665
85. Ravenni R, Jabre JF, Casiglia E, Mazza A. Primary stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy? *Neurol Int*. 2011; 3:12
  86. Fuentes B, Fernandez-Dominguez J, Ortega-Casarrubios MA, SanJosé B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E, et al. Treatment with angiotensin receptor blockers before stroke could exert a favourable effect in acute cerebral infarction. *J Hypertens*. 2010; 28: 575–581
  87. Chitravas N, Dewey HM, Nicol MB, Harding DL, Pearce DC, Thrift AG. Is prestroke use of angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with better outcome? *Neurology*. 2007; 68: 1687–1693
  88. Selim M, Savitz S, Linfante I, Caplan L, Schlaug G. Effect of pre-stroke use of ACE inhibitors on ischemic stroke severity. *BMC Neurology*. 2005; 5:10
  89. Laowattana S, Oppenheimer SM. Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. *Neurology*. 2007; 68: 509–514
  90. De Raedt S, Haentjens P, De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, Luijckx GJ, et al. Pre-stroke use of betablockers does not affect ischaemic stroke severity and outcome. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 234–240
  91. Dowlatshahi D, Hakim A, Fang J, Sharma M. Pre admission antithrombotics are associated with improved outcomes following ischaemic stroke: a cohort from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke*. 2009; 4: 328–334
  92. Konstantinos T; Vasilios G; Stella DB; Spanou M; Papadopoulou M; Kazantzidou P; Kostaki S; et al. Effects of different classes of antihypertensive agents on the outcome of acute ischemic stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015; 17: 275–280
  93. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35– 41
  94. Kalra L, Perez I, Smithard DG, Sulch D. Does previous use of aspirin affect outcome in ischemic stroke? *Am J Med*. 2000; 108: 205–209
  95. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A et al. Antiplatelet treatment does not reduce the severity of subsequent stroke. European Stroke Prevention Study 2 Working Group. *Neurology* 1999; 53: 825–829

96. Ricci S, Lewis S, Sandercock P; IST Collaborative Group. Previous use of aspirin and baseline stroke severity: an analysis of 17,850 patients in the International Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 1737–1740
97. Karepov V, Bornstein NM, Hass Y, Korczyn AD. Does daily aspirin diminish severity of first-ever stroke? *Arch Neurol*. 1997; 54: 1369 –1371
98. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Venti M, Alberti A, Milia P, et al. Previous use of antithrombotic agents and neurological functional outcome at discharge in patients with ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1957–1961
99. Libman R, Sharfstein S, Barr W. Stroke outcome in patients already taking aspirin. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1999; 8: 423– 425
100. Kim WJ<sup>1</sup>, Ko Y, Yang MH, Im SH, Park JH, Lee J, et al. Differential effect of previous antiplatelet use on stroke severity according to stroke mechanism. *Stroke* 2010; 41: 1200–1204
101. Sanossian N, Saver JL, Rajajee V, Selco SL, Kim D, Razinia T, et al. Premorbid antiplatelet use and ischemic stroke outcomes. *Neurology* 2006; 66: 319–323
102. Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Schuler M, Bugge F, et al. Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33: 2570–2574
103. Van Kooten F, Ciabattini G, Koudstaal PJ, Dippel DWJ, Patrono C. Increased platelet activation in the chronic phase after cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999; 30: 546–549
104. Grau AJ, Ruf A, Vogt A, Lichy C, Bugge F, Patscheke H, et al. Increased fraction of circulating activated platelets in acute and previous cerebrovascular ischemia. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 298–301
105. Yip HK, Chen SS, Liu JS, Chang HW, Kao YF, Lan MY et al. Serial changes in platelet activation in patients after ischemic stroke: role of pharmacodynamic modulation. *Stroke*. 2004 Jul; 35: 1683-7
106. Zheng Z, Schwab S, Grau A, Berger C. Neuroprotection by early and delayed treatment of acute stroke with high dose aspirin. *Brain Res* 2007; 1186: 275–280
107. De Cristobal J, Moro MA, Davalos A, Castillo J, Leza JC, Camarero J, et al. Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischaemia in rats. *J Neurochem* 2001; 79: 456–459

108. Lorenzo Fernández P. Neuroprotection by aspirin in cerebrovascular pathology. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2002; 119: 311-20
109. Crisanti P, Leon A, Lim DM, Omri B. Aspirin prevention of NMDA-induced neuronal death by direct protein kinase C<sub>α</sub> inhibition. *J Neurochem* 2005; 93: 1587–1593
110. Madajka M, Korda M, White J, Malinski T. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb Res* 2003; 110: 317–21
111. Lopez-Farre A, Caramelo C, Esteban A, Alberola ML, Millás I, Montón M, Casado S. Effects of aspirin on platelet–neutrophil interactions. Role of nitric oxide and endothelin-1. *Circulation* 1995; 91: 2080–8
112. Maharaj H, Maharaj DS, Daya S. Acetylsalicylic acid and acetaminophen protect against oxidative neurotoxicity. *Metab Brain Dis* 2006; 21: 189–199
113. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2518–2532
114. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Houth JG, Weber UJ, Pedersen PM, et al. Early infection and prognosis after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001; 10: 217–221
115. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III20–III26
116. Huang ZS, Teng CM, Lee TK, Shun CT, Wang CY. Combined use of aspirin and heparin inhibits in vivo acute carotid thrombosis. *Stroke* 1993; 24: 829–836
117. Minnerup J, Schäbitz WR. Multifunctional actions of approved and candidate stroke drugs. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 43–52
118. Talbert RL. Role of antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers in combination with calcium channel blockers for stroke prevention. *J Am Pharm Assoc* 2010; 50: e116-250
119. Laowattana S, Oppenheimer SM. Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. *Neurology*. 2007; 68: 509–514
120. Fuentes B<sup>1</sup>, Fernández-Domínguez J, Ortega-Casarrubios MA, San José B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. Treatment with angiotensin receptor

- blockers before stroke could exert a favourable effect in acute cerebral infarction. *J Hypertens*. 2010; 28: 575–581
121. Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Selco SL, Rajajee V, Razinia T, et al. Angiotensin 2 type 2 receptor activity and ischemic stroke severity *Neurology* 2005; 65: 851–854
  122. Fournier A, Achard JM, Boutitie F, Mazouz H, Mansour J, Oprisiu R, et al. Is the angiotensin II type 2 receptor cerebroprotective? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 182–189
  123. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 Feb 12; 117(6): 743-53
  124. Safar M, Struijker-Boudier HA. New goals in hypertension management: target-organ protection beyond blood pressure lowering. *Drugs* 2003; 63: 45–47
  125. Dickinson C. Strokes and their relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 91–96
  126. Fagan S, Hess DC, Hohnadel EJ, Pollock DM, Ergul A. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2220– 2225
  127. Schiffrin E. Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they predict outcome in response to antihypertensive therapy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 617–624
  128. Di Napoli M, Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2003, 34: 2922-2929
  129. Daugherty A, Manning WM, Cassis LA: Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 2000, 105: 1605-1612
  130. Yoshimoto T, Fukai N, Sato R, Sugiyama T, Ozawa N, Shichiri M, et al. Antioxidant effect of adrenomedullin on angiotensin II-induced reactive oxygen species generation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* 2004, 145: 3331-3337
  131. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999, 100: 1223-1229

132. Skurk T, Van Harmelen V, Hauner H. Angiotensin II Stimulates the Release of Interleukin-6 and Interleukin-8 From Cultured Human Adipocytes by Activation of NF- $\kappa$ B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 1199-1203
133. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19: 1623-1629
134. Michel JB: Renin-angiotensin system and vascular remodelling. *Med Sci (Paris)* 2004, 20: 409-413
135. Francis GS. ACE inhibition in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001, 342: 201-202
136. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Triposkiadis FK, et al. Fibrinolytic/ hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol. *Am J Hypertens* 2000, 13: 783-788
137. Walters M, Muir S, Shah I, Lees K. Effect of Perindopril on Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Lacunar Infarction. *Stroke* 2004, 35: 1899-1902
138. Chao CL, Lee YT. Impairment of cerebrovascular reactivity by methionine-induced hyperhomocysteinemia and amelioration by quinapril treatment. *Stroke* 2000, 31: 2907-2911
139. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. 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 Jul 13; 53(1): 126-31
140. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec 1; 32(12): 2735-40
141. Sato Y, Ishibashi-Ueda H, Iwakiri T, Ikeda Y, Matsuyama T, Hatakeyama K, et al. Thrombus components in cardioembolic and atherothrombotic strokes. *Thromb Res* 2012; 130: 278–80
142. Marder VJ, Chute DJ, Starkman S, Abolian AM, Kidwell C, Liebeskind D et al. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2086–93

143. Tsai NW, Chang WN, Shaw CF, Jan CR, Chang HW, Huang CR et al. Levels and value of platelet activation markers in different subtypes of acute non-cardio-embolic ischemic stroke. *Thromb Res* 2009; 124: 213–8
144. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews* 2011; 25: 155–167
145. Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e100239
146. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: An observational study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 749 –754
147. Rajkumar CA, Floyd CN, Ferro A. Antiplatelet therapy as a modulator of stroke aetiology: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep; 80(3): 331-41
148. Hohlfeld T, Weber AA, Junghans U, Schumacher M, Boucher M, Schrör K, et al. Variable platelet response to aspirin in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 43–50
149. Zheng AS, Churilov L, Colley RE, Goh C, Davis SM, Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol* 2013;70: 208–213

## ANEXOS

### Anexo 1 - Classificação de TOAST

#### 1. Aterosclerose de Grandes Artérias

Nos infartos por aterosclerose de grandes artérias os exames dos vasos (através de Doppler de carótidas, Doppler transcraniano, angiorressonância ou angiotomografia dos vasos cranianos) demonstram estenose maior que 50% ou oclusão de grandes ramos arteriais. A tomografia do crânio (TC) ou Ressonância magnética do crânio (RM) em geral demonstra lesões cerebrais maiores que 1,5 cm de diâmetro. Outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia.

#### 2. Cardioembolismo

Os infartos cardioembólicos são decorrentes de oclusão de vaso cerebral por êmbolos provenientes do coração. As principais doenças cardíacas potencialmente emboligênicas podem ser classificadas em Alto e Médio risco de embolização

Fontes potenciais de grande e médio risco para cardioembolia, segundo a classificação do TOAST

##### Fontes de Alto Risco

- Prótese valvar sintética
- Estenose mitral com fibrilação atrial
- Fibrilação atrial (que não seja isolada)
- Trombo atrial esquerdo sésil
- Doença do nó sinusal
- Infarto agudo do miocárdio recente (<4 semanas)
- Trombo ventricular esquerdo
- Cardiomiopatia dilatada
- Segmento acinético do ventrículo esquerdo
- Mixoma atrial
- Endocardite infecciosa

##### Fontes de Médio Risco

- Prolapso de valva mitral

Calcificação do anel mitral  
Estenose mitral sem fibrilação atrial  
Turbulência atrial esquerda  
Aneurisma de septo atrial  
Forame oval patente  
Flutter atrial  
Fibrilação atrial isolada  
Prótese valvar biológica  
Endocardite asséptica  
Insuficiência cardíaca congestiva  
Segmento hipocinético do ventrículo esquerdo  
Infarto agudo do miocárdio com mais de 4 semanas e menos de 6 meses

### **3. Oclusão de Pequenas Artérias (MICROVASCULAR)**

Nos infartos por oclusão de pequenas artérias cerebrais, também chamados infartos lacunares, em geral a TC ou RM demonstram lesões pequenas (lacunas), no território de artérias perforantes, ou seja, núcleos da base, tálamo, tronco cerebral, coroa radiada e cápsulas interna e externa menores que 1,5 cm de diâmetro. Ocorrem por degeneração dos pequenos vasos e arteríolas perforantes, por ação direta da hipertensão arterial crônica, associado ou não ao Diabetes Mellitus.

### **5. Infartos por Outras Etiologias**

Infartos com outras etiologias englobam todas as causas que diferem destas três primeiras, por exemplo: vasculopatias não ateroscleróticas (Moyamoya, dissecação arterial), desordens hematológicas (anemia falciforme), coagulopatias (deficiência de fatores fibrinolíticos), vasculites (varicela, lupus, meningite), etc.

### **6. Infartos de Origem Indeterminada**

Os infartos de causa indeterminada são aqueles que não se enquadram nas categorias anteriores, apesar de investigação completa.

Anexo 2 - Escala do *National Institutes of Health Stroke Scale- NIHSS*

	Descrição	Escore	Pontos
1a	Nível de consciência	0 – alerta 1 - sonolento 2 – obnubilado 3 – comatoso	
1b	Orientação (perguntar mês e idade)	0 - responde ambas corretamente 1 - responde 1 corretamente 2 - não responde nenhuma	
1c	Resposta a comandos	0 - obedece ambos corretamente 1 - obedece 1 corretamente 2 - não obedece	
2	Olhar	0 - movimento horizontal normal 1 - paralisia parcial do olhar 2 - paralisia completa do olhar	
3	Campo visual	0 - nenhum defeito 1 - hemianopsia parcial 2 - hemianopsia bilateral	
4	Movimento facial	0 – normal 1 - paresia facial leve 2 - paresia facial parcial 3 - paralisia completa unilateral	
5	Função motora membro superior 5a. Esquerdo 5b. Direito	0 - nenhuma queda 1 - queda antes de 5 segundos 2 - queda antes de 10 segundos 3 - nenhum movimento contra a gravidade 4 - nenhum movimento	
6	Função motora membro inferior 6a. Esquerdo 6b. Direito	0 - nenhuma queda 1 - queda antes de 5 segundos 2 - queda antes de 10 segundos 3 - nenhum movimento contra a gravidade 4 - nenhum movimento	
7	Ataxia	0 - sem ataxia 1 - ataxia em 1 membro 2 - ataxia em 2 membros	
8	Sensibilidade	0 – normal 1 - perda sensitiva leve 2 - perda sensitiva severa	
9	Linguagem	0 – normal 1 - afasia leve 2 - afasia severa 3 - mutismo ou afasia global	
10	Articulação da fala	0 – normal 1 - disartria leve 2 - disartria severa	
11	Extinção ou inatenção	0 – ausente 1 - leve - perda de 1 modalidade 2 - severa - perda de 2 modalidades	

## Anexo 3 - Escala de Rankin Modificada

Escala de Rankin modificada

---

<b>0</b>	<b>Sem sintomas</b>	
<b>1</b>	<b>Nenhuma deficiência significativa, a despeito dos sintomas:</b>	Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
<b>2</b>	<b>Leve deficiência</b>	Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
<b>3</b>	<b>Deficiência moderada</b>	Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
<b>4</b>	<b>Deficiência moderadamente grave</b>	Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
<b>5</b>	<b>Deficiência grave</b>	Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
<b>6</b>	<b>Óbito</b>	

---

## Anexo 4- Autorização para coleta de dados do Hospital Ouro Verde



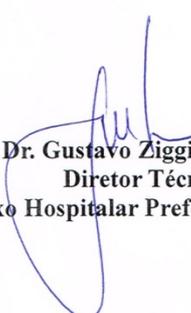
*Complexo Hospitalar Prefeito Edivaldo Orsi*  
*SPDM – Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina*



Campinas, 25 de Fevereiro de 2014.

### Autorização para Coleta de Dados

Eu, Gustavo Ziggiatti Guth responsável pela instituição Complexo Hospitalar Prefeito Edivaldo Orsi de Campinas, declaro estar ciente dos requisitos da Resolução CNS/MS 466/12 e suas complementares e declaro que tenho conhecimento dos procedimentos/instrumentos aos quais os participantes da presente pesquisa serão submetidos. Assim autorizo a coleta de dados do projeto de pesquisa intitulado “*Efeito do uso prévio de antiplaquetários, anti-hipertensivos na gravidade do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico de acordo com os seus subtipos*”, sob responsabilidade da pesquisadora Lenise Valler após a aprovação do referido projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa-Unicamp.

  
**Dr. Gustavo Ziggiatti Guth**  
**Diretor Técnico**  
**Complexo Hospitalar Prefeito Edivaldo Orsi**

## Anexo 5- Parecer Cosubstanciado do CEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



**PARECER COSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeito do uso prévio de antiplaquetários, anti-hipertensivos na gravidade do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico de acordo com os seus subtipos

**Pesquisador:** LENISE VALLER

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 16765413.7.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 483.397

**Data da Relatoria:** 16/12/2013

**Apresentação do Projeto:**

Este projeto é um estudo observacional sobre o efeito do uso prévio de medicamentos anti-agregantes plaquetários e anti-hipertensivos na gravidade dos diferentes subtipos de acidente vascular isquêmico. Os participantes serão pacientes atendidos na unidade de Emergência do Hospital de Clínicas-UNICAMP, com diagnóstico de acidente vascular isquêmico. Serão coletados dados clínicos e laboratoriais e antecedentes de uso de anti-agregantes plaquetários, e/ou anti-hipertensivos na admissão do participante ao serviço de Emergência. O acidente vascular isquêmico será classificado em subtipos segundo a classificação de Toast em: aterosclerose de grande artéria, cardio-embolismo ou oclusão de pequenos vasos. Para essa classificação, o participante poderá ser submetido aos seguintes exames: tomografia computadorizada de crânio, angiogramografia de vasos intra e extra crâneos, ressonância magnética, angiorressonância magnética de crânio, eletrocardiograma, Doppler transcraniano, ecocardiograma transtorácico ou transesofágico, arteriografia. Essa classificação será feita pelo médico assistente do Serviço de emergência do HC-UNICAMP e revisado pelo neurologista no momento da alta ou no retorno ambulatorial. A gravidade do acidente vascular isquêmico será definida pela escala de gravidade "National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)" realizada por neurologista treinado quando o paciente for admitido no hospital e nas primeiras 48 horas. Os

Endereço: Rua Jessé de Veiga de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 452.297

participantes, serão divididos em dois grupos conforme o uso previço ou naõ de anti-agregantes plaquetários e anti-hipertensivos e estratificados em subgrupos de acidente vascular isquêmico e seus dados comparados.

**Objetivo da Pesquisa:**

Investigar se o efeito de uso previço de antiplaquetários e anti-hipertensivos na gravidade do AVC isquêmico pode ser diferente entre os seus principais subtipos aterosclerose de grandes artérias (AGA), occlusão de pequenos vasos (OPV), cardioembólico (CE).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos possíveis estão relacionados com os exames que serão realizados pelo participante, durante o atendimento. Naõ há risco direto do estudo. Naõ há benefício direto ao participante. O benefício indireto do estudo seria a comprovação da menor gravidade do acidente cerebral isquêmico em usuários de medicações anti-plaquetárias e anti-hipertensivas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto foi apresentado de forma adequada. Os itens de capa e apresentação dos pesquisadores na pagina inicial estão completos. O projeto contém os itens resumo, sumário, revisão bibliográfica e objetivos completos e adequados. Foram adequados os itens justificativa, aspectos éticos do projeto, metodologia proposta, o cronograma e orçamento conforme solicitado.

O item "Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro" no projeto detalhado está colocado que serão 200 participantes no grupo em uso previço de anticoagulantes e anti-hipertensivos e 200 sem uso previço. O projeto apresentado na plataforma Brasil, foi adequado em consonância com o projeto detalhado conforme solicitado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

No TCLE foi feita a identificação do projeto e a pesquisadora responsável conforme solicitado pelo CEP. Foi adequado o item de quem fará a apresentação do TCLE e a obtenção do consentimento. No TCLE foram descritos os objetivos, a justificativa da pesquisa e os procedimentos que serão utilizados de forma objetiva e de fácil compreensão, conforme solicitado. Os riscos e desconfortos foram descritos de forma adequada. Também foram esclarecidas as formas de ressarcimento e medidas de reparo caso haja algum risco. Os itens de participação voluntária, confidencialidade e independência para retirada do consentimento sem prejuízo na assistência, endereço para localização do pesquisador e do CEP foram colocados adequadamente. Foram anexados ao projeto as classificações que serão utilizadas:

Endereço: Rua Jesséia Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 453.397

classificação de Toas, escala "National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)", questionário que será usado para coleta dos dados. Foram adequados todos os itens solicitados pelo CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está adequado e em acordo com a Res. CNS 466-2012, após resolução de pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parcial e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS).

CAMPINAS, 09 de Dezembro de 2013

**Aassinador por:**  
Fátima Aparecida Bottcher Luiz  
(Coordenador)

Endereço: Rua Jessé de Viveira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br