



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Neurologia

### **ABCD2 score: Análise de recorrências vasculares em doentes com AIT e score ABCD2 <4**

Daniel Rodrigo Vicente de Araújo

**Orientado por:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patrícia Canhão

---

**JUNHO'2021**

## Resumo

**Introdução:** O score ABCD2 foi desenvolvido para avaliar o risco de recorrência em doentes com acidente isquêmico transitório (AIT), sendo que habitualmente doentes com pontuações altas ( $\geq 4$ ) são triados para avaliação urgente. Com este estudo procurou-se compreender as limitações da utilização deste score através da análise das recorrências vasculares em doentes com AIT e score ABCD2  $< 4$

**Métodos:** - Estudo retrospectivo de doentes seguidos na consulta de AIT entre 2004 e 2011. Foram analisadas características demográficas, fatores de risco vascular, clínica e etiologia do AIT, score ABCD2, terapêutica, assim como a ocorrência combinada e individual de AIT, acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM) e morte vascular aos 30 dias e 1 ano entre doentes com score ABCD2  $< 4$  e  $\geq 4$ , assim como em doentes com score ABCD2  $< 4$  com e sem recorrências vasculares.

**Resultados:** Incluíram-se 559 doentes – 201 doentes com score ABCD2  $< 4$ , 349 com score  $\geq 4$ . Os doentes com score ABCD2  $< 4$  apresentaram maior afeção do território vertebro-basilar (46,8% vs. 14,0%,  $p < 0.001$ ). Apresentaram menor risco de recorrência vascular aos 365 dias (9,4% vs. 16,1%,  $p = 0,034$ ); menor risco de AVC aos 30 dias (1,0% vs 4,6%,  $p = 0,044$ ) e aos 365 dias (2,2% vs. 8%,  $p = 0,008$ ). Cerca de 65% das recorrências vasculares nestes doentes ocorreram até aos 30 dias. Embora de forma não significativa, observou-se, adicionalmente, fibrilhação auricular em 4,5% destes doentes, estenose carotídea significativa em 5,0% e estenose intracraniana em 2,5%. Observou-se também maior frequência de AIT's prévios nos doentes com score ABCD2  $< 4$  com recorrências comparativamente aos restantes doentes com score baixo (35,3% vs. 5,4%,  $p = 0,004$ )

**Conclusão:** Os doentes AIT com score ABCD2  $< 4$  baixo apresentaram recorrências vasculares a curto e longo prazo assim como fatores de risco tratáveis associados a maior risco de recorrência. Estudos prospetivos futuros poderão averiguar a importância de AIT's prévios no risco de recorrência destes doentes.

## **Abstract**

**Background:** The ABCD2 score was developed to assess the risk of recurrence in patients with transient ischemic attack (TIA), where patients with high scores ( $\geq 4$ ) are typically screened for urgent evaluation. This study sought to understand the limitations of this score by analyzing vascular events in patients with TIA and ABCD2 score  $< 4$ .

**Methods:** Retrospective study of patients followed in the TIA consultation between 2004 and 2011. Demographic characteristics, vascular risk factors, clinical and etiology of TIA, ABCD2 score, treatment, as well as the combined and individual occurrence of TIA, stroke, acute myocardial infarction (MI) and vascular death at 30 days and 1 year were analyzed among patients with an ABCD2 score  $< 4$  and  $\geq 4$ , as well as in patients with an ABCD2 score  $< 4$  with and without vascular events.

**Results:** 559 patients were included – 201 patients with an ABCD2 score  $< 4$ , 349 with a score  $\geq 4$ . Patients with ABCD2 score  $< 4$  had more vertebrobasilar TIAs (46.8% vs. 14.0%,  $p < 0.001$ ). They had a lower risk of vascular events at 365 days (9.4% vs. 16.1%,  $p = 0.034$ ); lower risk of stroke at 30 days (1.0% vs. 4.6%,  $p = 0.044$ ) and at 365 days (2.2% vs. 8%,  $p = 0.008$ ). About 65% of vascular events in these patients occurred within 30 days. Although not significantly, atrial fibrillation was additionally observed in 4.5% of these patients, significant carotid stenosis in 5.0% and intracranial stenosis in 2.5%. A higher frequency of previous TIAs was also observed in patients with an ABCD2 score  $< 4$  with recurrences compared to other patients with a low score (35.3% vs. 5.4%,  $p = 0.004$ )

**Conclusion:** TIA patients with an ABCD2 score  $< 4$  had short- and long-term vascular recurrences as well as treatable risk factors associated with increased risk of recurrence. Future prospective studies may investigate the importance of previous TIAs in the risk of recurrence of these patients.

**Palavras-chave / Keywords:** AIT/ TIA, AVC/ Stroke; ABCD2

**O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.**

# Índice

<b>Introdução</b> .....	4
<b>Metodologia</b> .....	6
Avaliação e registo de dados .....	7
Eventos de Prognóstico .....	8
Análise estatística .....	8
<b>Resultados</b> .....	9
População geral .....	9
Comparação entre os doentes de acordo com a pontuação ABCD2 (< 4 e ≥4) .....	10
Análise de doentes com score ABCD2 <4 com recorrências vasculares .....	14
<b>Discussão</b> .....	20
<b>Conclusão</b> .....	24
<b>Referências</b> .....	25

## 1. Introdução

O acidente isquémico transitório (AIT) foi definido inicialmente como um déficit neurológico focal com duração inferior a 24 horas, de presumível origem vascular, limitado a uma área do cérebro ou olho perfundidos por artéria específica. (Fisher et al., 1962)(Millikan et al., 1975) Posteriormente, foi proposta uma nova definição baseada em critérios histológicos, atribuindo-se esta designação de AIT apenas na ausência de lesão cerebral. (Easton et al., 2009) No entanto, e apesar de esta última definição “*tissue-based*” ser aceite na comunidade científica, muitos clínicos e estudos na área clínica ainda adotam a primeira definição “*time-based*”.

Qualquer que seja a definição usada, existe elevado risco de ocorrência de eventos vasculares após um AIT, variando de acordo com o tipo de estudo, do local de realização, das características da população incluída e dos métodos usados. (Giles et al., 2007) (Amarencio et al., 2016) Um estudo prospetivo multicêntrico, em que participaram múltiplos países, reportou um risco de AVC até 30 dias pós-AIT de 2,8% e de 5,1% no primeiro ano. (Amarencio et al., 2016) Numa revisão sistemática recente o risco de ocorrer um AVC até aos 30 dias pós-AIT foi de 4,1%. (Shahjouei et al., 2021)

A prevenção de um evento isquémico, potencialmente mais grave, é o principal objetivo na orientação de doentes com AIT. Num estudo prospetivo, a avaliação e intervenção precoce pós-AIT reduziram em até 80% as recorrências vasculares a curto-prazo. (Rothwell et al., 2007) Publicações mais recentes, em que os doentes são tratados mais precocemente, reforçam também a existência de um risco de recorrência mais baixo do que previamente reportado. (Amarencio et al., 2016)

Uma das linhas de investigação tem sido a aferição do risco de recorrência vascular baseada nas características do doente e do AIT.(Rothwell et al., 2005) A estratificação dos doentes como tendo baixo ou alto risco de eventos vasculares pode ser útil para identificar as medidas mais adequadas de organização dos cuidados ou de terapêutica. Destaca-se a criação do *score* ABCD2 em 2007, que utiliza dados clínicos de fácil colheita, como a idade, pressão arterial na altura da observação, tipo e duração de sintomas e a presença de diabetes produzindo uma escala ordinal de risco a partir de 0 até 6/7 pontos onde pontuações mais

elevadas, principalmente a partir de 4, estão associadas a um risco mais elevado de recorrência (tabela 1).

**Tabela 1-** Cálculo do Score ABCD2

ABCD <sup>2</sup> Score	Pontuação
<b>Idade &gt; 60 anos</b>	<b>1</b>
<b>PA &gt; 140/90 mmHg na avaliação inicial</b>	<b>1</b>
<b>Sinais Clínicos</b>	
<b>Perturbação da fala sem hemiparesia</b>	<b>1</b>
<b>Hemiparésia</b>	<b>2</b>
<b>Duração do AIT</b>	
<b>10-59 minutos</b>	<b>1</b>
<b>&gt;60 minutos</b>	<b>2</b>
<b>Diabetes</b>	<b>1</b>

O score ABCD2 foi validado em múltiplos estudos, em vários contextos (emergência, unidade de AVC, cuidados primários), apontando que doentes com pontuações mais elevadas (igual ou superior a 4) apresentavam risco aumentado de AVC precoce. (Johnston et al., 2007) Pela sua utilidade e facilidade de utilização, o ABCD2 continua a ser utilizado, tendo sido incorporado em múltiplos contextos e *guidelines* internacionais para orientar doentes com AIT.

Com a finalidade de melhorar a predição de recorrências, outras características clínicas e imagiológicas têm sido associadas ao score, como a existência de múltiplos AIT's prévios, lesões cerebrais isquémicas agudas em Ressonância Magnética de difusão ou a presença e grau de estenose carotídea. (Giles et al., 2010) (Giles et al., 2011) No entanto, estes scores "refinados", como o ABCD3-I2, não são habitualmente utilizados pois necessitam de recursos de exames complementares que não estão disponíveis na maior parte dos locais onde os doentes são inicialmente observados.

Apesar do uso disseminado do score ABCD2, diversos estudos de validação têm produzido resultados divergentes sobre a precisão do cálculo de risco a curto e longo prazo. (Wardlaw et al., 2015) (Giles et al., 2010) Têm sido apontadas várias limitações ao score,

pois doentes com pontuações baixas podem ter características que determinam maior risco de recorrência, como seja ter uma estenose carotídea pré-oclusiva ou fibrilhação auricular. (Amarenco et al., 2012) Numa revisão sistemática, os doentes com score baixo apresentaram um risco de AVC a 90 dias de 2,4%, embora na presença de estenose carotídea ou outros fatores de risco, este risco poderia subir até 3,9%.(Wardlaw et al., 2015)

Uma vez que doentes com baixa pontuação no score ABCD2 podem ter recorrência vascular, pretendemos neste estudo avaliar a frequência das recorrências vasculares em doentes seguidos numa consulta de AIT, de acordo com a pontuação do *score* ABCD2. Pretende-se, em particular, analisar os doentes com pontuações de *score* abaixo de 4 que tiveram recorrência, para compreender se existem algumas características que possam permitir identificar esses doentes com baixa pontuação, e, no entanto, com risco de recorrência.

## **2. Metodologia**

### **Desenho do estudo e seleção de pacientes**

Realizou-se um estudo retrospectivo de doentes consecutivos enviados à consulta de AIT, referenciados a partir do serviço de urgência do Hospital de Santa Maria, entre março de 2004 e dezembro de 2011. A realização deste estudo obteve aprovação da “Comissão de Ética para a Saúde”. Os participantes forneceram consentimento informado.

Definiu-se AIT como o défice neurológico focal, de etiologia presumivelmente vascular, restrito ao território de perfusão cerebral ou oftálmica, com duração inferior a 24 horas.

### **Avaliação e registo de dados**

Os doentes foram avaliados por médicos neurologistas com experiência em doenças cerebrovasculares e classificados de acordo com os critérios definidos (PC). Utilizou-se um formulário de registo e recolheram-se de modo sistemático os seguintes dados: idade, sexo, fatores de risco vascular [hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidémia, tabagismo (nunca, ex-fumador, presente), consumo álcool (ausente, >2/d sexo feminino ou > 4/d

masculino), fibrilhação auricular], antecedentes clínicos (AIT ou AVC prévio, cardiopatia isquémica), data do AIT, sintomas neurológicos do evento agudo, número de AIT's até ao evento que motivou a observação, território vascular do AIT, pontuação no *score* ABCD<sub>2</sub>, exame objetivo e neurológico, resultados de exames auxiliares ao diagnóstico (análises laboratoriais, tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica, Ressonância Magnética (RM) cerebral, Doppler carotídeo, Doppler Transcraniano (DTC), ECG, ecocardiograma transtorácico e transesofágico, ECG 24h Holter), intervenções terapêuticas e registo de eventos clínicos até a consulta de AIT. Definiu-se a etiologia do AIT segundo a classificação TOAST. (Adams et al., 1993)

As consultas de seguimento foram realizadas aos 30 dias, seis meses e 1 ano pós-AIT. Registou-se a ocorrência de eventos (AVC, AIT, enfarte agudo do miocárdio ou morte de causa vascular). Os doentes sem dados de seguimento 1 ano pós-AIT foram contactados telefonicamente. Adicionalmente, foram consultados os registos hospitalares dos doentes, registos do serviço de urgência (ALERT), assim como uma plataforma de registos informáticos inter-hospitalar (Portal da Saúde) para completar e confirmar a informação colhida.

## **Eventos de Prognóstico**

Considerou-se como evento de prognóstico primário a combinação de qualquer um dos eventos vasculares: AVC, AIT, EAM ou morte de causa vascular (prognóstico composto).

Considerou-se como evento de prognóstico secundário a ocorrência individual de qualquer um dos componentes do evento de prognóstico primário.

Os eventos de prognóstico definiram-se da seguinte forma:

AVC, como défice neurológico focal, de instalação aguda, com duração superior a 24 horas, e com confirmação por neuroimagem de lesão cerebral aguda (TC ou RM).

AIT, como défice neurológico focal de duração limitada, de etiologia presumivelmente vascular, atribuível ao território de perfusão cerebral ou oftálmica, com duração inferior a 24 horas.

Enfarte agudo do miocárdio (EAM), na presença dos seguintes sinais/sintomas: dor torácica típica, alterações eletrocardiográficas agudas e aumento dos biomarcadores séricos.

Morte de causa vascular, como morte súbita ou morte no período de 1 mês após um AVC ou EAM.

Analisaram-se estes eventos de prognóstico 30 dias e 1 ano após o AIT índice, que foi definido como o AIT que motivou a observação médica.

## **Análise estatística**

As variáveis contínuas são apresentadas como médias (desvio-padrão, DP) ou medianas (intervalo interquartil - IQR) e as variáveis dicotômicas como frequências e percentagens. Compararam-se as distribuições das características clínicas, resultados de exames, intervenções terapêuticas e recorrências entre pacientes com score ABCD2 baixo (<4) e elevado ( $\geq 4$ ) utilizando o teste qui-quadrado (com correção de Yates se necessário) para as variáveis dicotômicas, e teste t de *Student* ou o teste de *Mann-Whitney U* para as variáveis contínuas quando apropriado. O risco cumulativo das recorrências (total e individualmente) a 30 dias e a 1 ano nestes dois grupos foi calculado através do método de Kaplan-Meier. O *p-value* foi considerado significativo <0.05.

Todos os dados foram analisados pelo SPSS Statistic Data Editor, versão 20.

## **3. Resultados**

### **População geral**

Incluíram-se no estudo 559 doentes. O tempo mediano entre o AIT e a avaliação na consulta de AIT foi de 3 dias (IQR 2-6). Os doentes apresentaram uma idade mediana de 65 anos (IQR 55-75) e houve predomínio ligeiro do sexo masculino (56,9%). O fator de risco mais prevalente foi a hipertensão arterial (65% dos pacientes), seguido da dislipidemia (52,9%), diabetes (17,4%) e tabagismo ativo (13,6%).

O score ABCD2 foi calculado em 550 doentes: 201 doentes (36,5%) apresentaram um score ABCD2 <4 e 349 doentes (63,5%) um score ABCD2  $\geq 4$ . As restantes características de base dos doentes estão apresentadas na tabela 2.

**Tabela 2** – Características dos doentes AIT incluídos no estudo

Características	Total de doentes N = 559 (%)
Sexo masculino	318 (56,9 %)
Idade mediana (IQR)	66 (56-75)
Hipertensão arterial	382 (68,5 %)
Diabetes mellitus	97 (17,4 %)
Dislipidemia	184 (52,9%)
Cardiopatia isquémica	57 (10,2%)
Fibrilhação auricular conhecida	39 (7,0%)
AIT prévio	60 (10,7%)
AVC prévio	30 (5,4 %)
Tabagismo Ativo	39 (11,2%)
Duração (minutos) mediana (IQR)	30 (10-120)
Sintomas motores	287 (51,3%)
Alteração do discurso (afasia ou disartria)	103 (18,4%)
Território vascular	
Carotídeo	374 (66,9%)
Vertebro-basilar	145 (25,9%)
Indeterminado	40 (7,2 %)
Classificação TOAST	
Cardioembólico	63 (11,3%)
Doença ateromatosa de grandes vasos	61 (10,9%)
Lacunar	108 (19,3%)
Outra	11 (2%)
Indeterminado	317 (56,7%)
Múltiplas etiologias	22 (3,9%)
Estudo incompleto	64 (11,4%)

## **Comparação entre os doentes de acordo com a pontuação ABCD2 (<4 e ≥4)**

### **Características de base e fatores de risco**

Os doentes com score ABCD2 < 4 eram mais novos (58 vs. 69 anos,  $p = <0,001$ ), tinham menor frequência de hipertensão arterial (52,2% vs. 76,6%,  $p = <0,001$ ) e de diabetes (5,5% vs. 24,1%,  $p = <0,001$ ). Exibiram maior taxa de tabagismo ativo comparativamente aos doentes com score ABCD2 ≥4 (17,9% vs. 11,2%,  $p = 0,038$ ). A duração do AIT foi menor nos doentes com score ABCD2 <4 (mediana de 15 vs. 60 minutos,  $p = <0,001$ ).

O território vertebro-basilar foi mais afetado nos doentes com score ABCD2 <4 (ABCD2 <4, 46,8% vs. ABCD2 ≥4, 14,0%,  $p < 0,001$ )

Não se encontraram diferenças significativas, entre os dois grupos, nas restantes características de base e antecedentes de risco vascular.

Salienta-se que nos doentes com score ABCD2 <4 se encontraram antecedentes de cardiopatia isquémica em 7,5%, fibrilhação auricular em 4,5% e AVC prévio em 7%. (Tabela 2)

### **Investigação etiológica**

De um modo geral, não se encontrou diferença na frequência de realização de exames complementares de diagnóstico entre os dois grupos, nomeadamente na TC-CE (ABCD2 <4, 94,5% vs. ABCD2 ≥4, 96,8%), Doppler dos vasos cervicais (ABCD2 <4, 94,4% vs. ABCD2 ≥4, 97,4%), Doppler transcraniano (ABCD2 <4, 94,4% vs. ABCD2 ≥4, 97,1%). A RM foi mais realizada nos doentes com score ABCD2 <4 (23,7% vs. 10,1%). Pelo contrário o ECG 24h (Holter) foi mais solicitado nos doentes com score ABCD2 ≥4 (ABCD2 <4, 40,7% vs. ABCD2 ≥4, 53,2%), assim como o ecocardiograma transtorácico (73,1% vs. 82,7%). O ecocardiograma transesofágico foi requisitado com frequência semelhante (6,5% vs. 3,7%).

As principais causas de AIT foram a doença de pequenos vasos (lacunar) e cardioembolismo. (Tabela 3) Não se encontraram diferenças significativas na etiologia dos AITs entre os dois grupos de doentes, no entanto encontrou-se uma tendência para a aterosclerose de grande artéria ser menos prevalente nos doentes com score ABCD2 <4 (7,5% vs. 13,2%,  $p = 0,058$ ). No entanto, destaca-se que no grupo de doentes com score ABCD2 <4, 10 doentes (5,0%) apresentavam estenose carotídea significativa (≥50%) e 5 doentes (2,5%) estenose intracraniana como causa do AIT.

**Tabela 3** Comparação das características entre doentes AIT com score ABCD2 <4 e ≥4.

	SCORE ABCD2 < 4 N= 201 (%)	SCORE ABCD2 ≥4 N = 349 (%)	P
Sexo masculino	125 (62,2%)	191 (54,7%)	0,106
Idade mediana (IQR)	58 (49-68)	69 (62-78)	<0,001
Intervalo mediano (dias) entre AIT e consulta (IQR)	3 (2-7)	4 (2-6)	0,244
Hipertensão	105 (52,2%)	270 (77,6%)	<0,001
Diabetes	11 (5,5%)	84 (24,1%)	<0,001
Dislipidemia	91 (45,5%)	184 (52,9%)	0,116
Cardiopatía isquémica	15 (7,5%)	41 (11,7%)	0,146
Fibrilhação auricular	9 (4,5%)	30 (8,6%)	0,101
AIT prévio	16 (8,0%)	42 (12%)	0,176
AVC prévio	14 (7,0%)	16 (4,6%)	0,323
Tabagismo Ativo	36 (17,9%)	39 (11,2%)	0,038
Duração (minutos) – mediana (IQR)	15 (5-52)	60 (20-180)	<0,001
Estenose Carotídea (≥50%)	10 (5,0%)	34 (9,7%)	0,069
Território vascular			<0,001
Carotídeo	88 (43,8%)	281 (80,5%)	
Vertebro-basilar	94 (46,8%)	49 (14%)	
Indeterminado	19 (9,5%)	19 (5,4%)	
Classificação TOAST			0,070
Cardioembólico	17 (8,5%)	43 (12,3%)	
Doença ateromatosa de grandes vasos	15 (7,5%)	46 (13,2%)	
Lacunar	37 (18,6%)	69 (19,8%)	
Outra	5 (2,5%)	6 (1,7%)	
Indeterminado	126 (62,7%)	186 (53,3%)	
Múltiplas etiologias	3 (1,5%)	19 (5,4%)	
Estudo Incompleto	34 (16,9%)	28 (8,0%)	

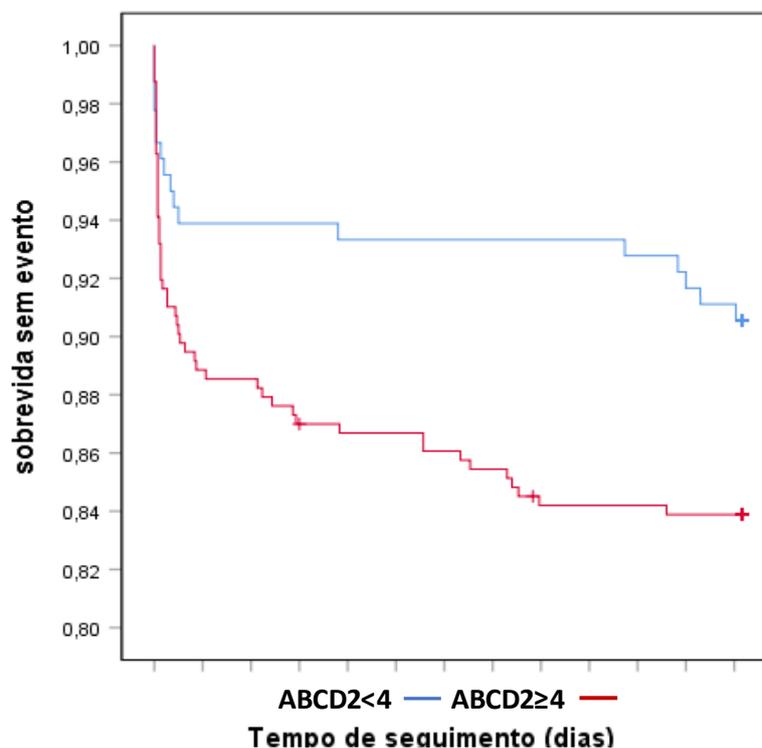
### **Prevenção secundária**

A terapêutica antiagregante foi prescrita com frequência semelhante nos doentes com pontuação ABCD2<4 ou ≥4 (91,5% vs. 91,1%,  $p= 0,995$ ). As estatinas foram menos prescritas nos doentes com score ABCD2<4 (74,6% vs. 85,9%,  $p= 0,001$ ), assim como os anti-hipertensores (49,3% vs. 76,1%,  $p<0,001$ ). Não se encontrou diferença na prescrição de anticoagulantes entre os grupos (5,5% vs. 8,6%,  $p= 0,233$ ).

### **Evento de prognóstico primário**

Em 544 doentes com registo de prognóstico nos primeiros 30 dias após o AIT, ocorreram 47 eventos vasculares, com menor frequência no grupo com score ABCD2<4 comparativamente aos doentes com score ABCD2≥4 [11 (5,6%) vs. 36 (10,4%); OR 1,97, IC 95% 0,98-3,97,  $p= 0,075$ ] embora sem significância estatística.

Em 503 doentes com informação de prognóstico no primeiro ano de seguimento após o AIT, ocorreram 69 eventos vasculares, com menor frequência nos doentes com score ABCD2<4 face aos doentes com score ABCD2≥4 [17 (9,4%) vs. 52 (16,1%); log rank  $p = 0,034$ ]. A sobrevida sem recorrência vascular entre os dois grupos, neste período, está representada na Fig.1.



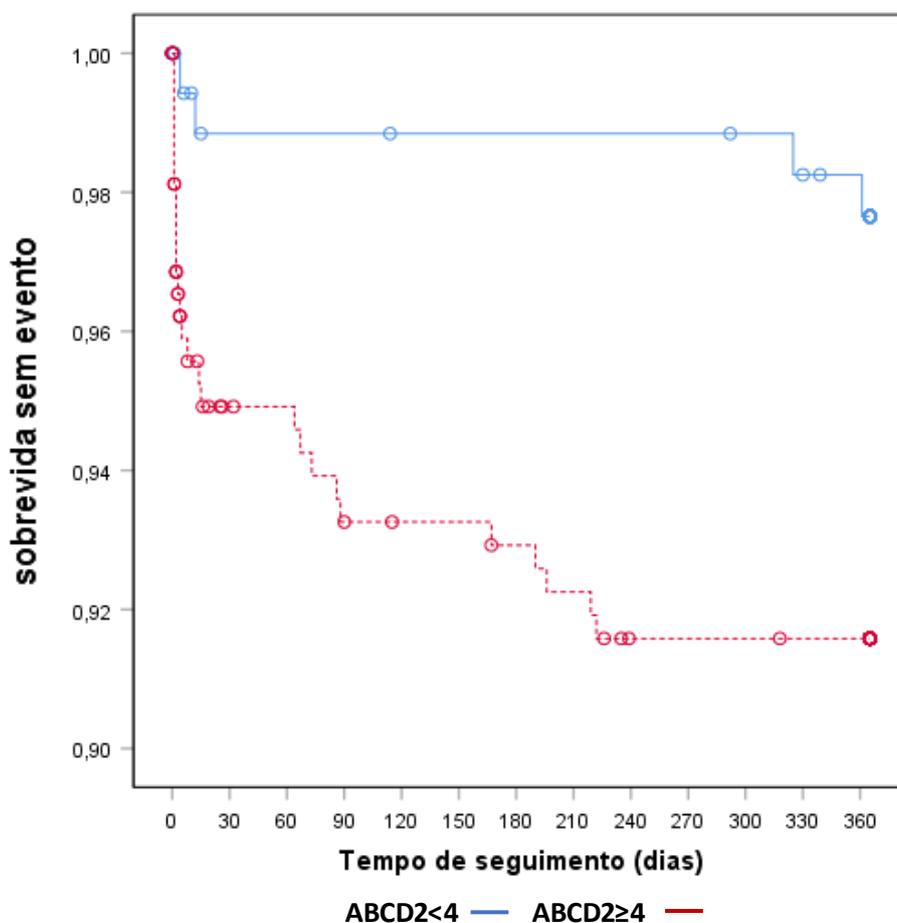
**Figura 1** - Sobrevida sem qualquer evento vascular (AVC, AIT, EAM ou morte vascular) em doentes AIT, de acordo com a pontuação ABCD2 < 4 ou ≥ 4

### Eventos de prognóstico secundários

Durante o período de seguimento de um ano após o AIT, ocorreram 30 AVCs, 35 AITs, 2 EAM e 2 mortes de causa vascular.

A frequência de AVC foi inferior nos doentes com ABCD2 < 4, quer aos 30 dias [2 (1,0%) vs. 16 (4,6%); OR 4,75, IC 95% 1,08-20,89, p= 0,044] quer aos 365 dias [4 (2,2%) vs. 26 (8%); Log rank p = 0,008]. (Figura 2)

Não se encontrou diferença na frequência dos restantes tipos de recorrência vascular. A frequência de AIT foi semelhante nos doentes com score ABCD2 < 4 vs. ABCD2 ≥ 4 [11 (6,1%) vs. 24 (7,4%), Log Rank p= 0,530]. Ocorreram 2 EAM: 1 (0,6%) no grupo com score ABCD2 < 4 e 1 (0,3%) no grupo com score ABCD2 ≥ 4 (Log rank p = 0,708). Ocorreram duas mortes de causa vascular: 1 (0,6%) no grupo com score ABCD2 < 4, e 1 (0,3%) no grupo com score ABCD2 ≥ 4 (Log rank p= 0,730).



**Figura 2** - Sobrevivência sem AVC em doentes AIT de acordo com a pontuação ABCD2 <4 ou ≥4

## **Análise de doentes com score ABCD2 <4 com recorrências vasculares**

### **Características de base**

Dos 201 doentes com pontuação ABCD2 <4, 17 doentes com score ABCD2 <4 apresentaram recorrências vasculares durante o ano de seguimento. Nos doentes com recorrência de evento vascular a idade mediana foi 67 anos, e a maioria era do sexo masculino. Dentro deste grupo de doentes com ABCD2 <4, comparando os que tiveram qualquer tipo de recorrência com os que não tiveram, não se observou diferença no sexo, idade, distribuição de fatores de risco vascular, duração do AIT, território vascular ou etiologia. A única diferença que se verificou foi a maior frequência de AIT prévio no grupo dos doentes com recorrência [6 (35,3%) vs 10 (5,4%),  $p=0,004$ ] (Tabela 4).

Aproximadamente metade dos doentes com recorrência tinha hipertensão arterial ou dislipidemia, e 1 doente sofria de diabetes. Um doente tinha antecedentes de fibrilhação auricular, e nenhum tinha antecedentes de AVC ou de cardiopatia isquémica. Havia antecedentes de AIT prévio em 6 doentes.

Os sintomas neurológicos transitórios destes doentes incluíram: hemihipostesia (11), hemiparesia/diminuição da força (4), ataxia (3), alteração do discurso / afasia/ disartria (2), amaurose (1) e alteração visual inespecífica (1).

O AIT ocorreu no território carotídeo em 7 doentes e no território vertebro-basilar em 8 doentes; não foi possível atribuir território vascular em 2 doentes.

**Tabela 4** Comparação das características entre doentes AIT com score ABCD2 <4 com e sem recorrências

	Com recorrência N=17	Sem recorrência N= 184	P
Sexo masculino	11 (64,7%)	114 (62,0%)	0,954
Idade mediana (IQR)	67 (53-74)	57 (49-67)	0,153
Intervalo mediano (dias) entre AIT e consulta (IQR)	3 (1-5)	3 (2-7)	0,965
Hipertensão	9 (52,9%)	96 (52,2%)	1,000
Diabetes	1 (5,9%)	10 (5,4%)	1,000
Dislipidemia	9 (52,9%)	82 (44,6%)	0,644
Cardiopatia isquémica	0 (-)	15 (8,2%)	0,434
Fibrilhação auricular	1 (5,9%)	8 (4,3%)	1,000
AIT prévio	6 (35,3%)	10 (5,4%)	0,004
AVC prévio	0 (-)	14 (7,6%)	0,566
Tabagismo Ativo	4 (23,5%)	32 (17,4%)	0,648
Duração (em minutos) – mediana (IQR)	10 (3,5-45)	17 (7-54,5)	0,717
Território vascular			1,000
Carotídeo	7 (41,2%)	81 (44,0%)	
Vertebro-basilar	8 (47,1%)	86(46,7%)	
Indeterminado	2 (11,8%)	17 (9,2%)	

## Etiologia

Nos doentes que tiveram recorrência de eventos vasculares, a etiologia do AIT foi a doença de pequenos vasos (síndrome lacunar) em 5 doentes, doença ateromatosa de grandes vasos em 2 doentes (estenose carotídea significativa ( $\geq 50\%$ ) em 1 doente, estenose intracraniana noutra doente) e cardioembolismo em 1 doente. Em 9 doentes não se identificou a etiologia do AIT: estudo negativo em 6 doentes, múltiplas etiologias em 1 doente (Placa ateroma aórtica procidente+ lacunar) e estudo incompleto em 2 doentes.

**Tabela 5** Comparação da etiologia do AIT entre doentes com score ABCD2 <4 com e sem recorrências

	Com recorrências N = 17	Sem recorrências N= 184	P
Classificação TOAST			0,548
Cardioembólico	1 (5,9%)	16 (8,7%)	
Aterosclerose de grande artéria	2 (11,8%)	12 (6,5%)	
Estenose Carotídea ( $\geq 50\%$ )	1 (5,9%)	9 (4,9%)	
Lacunar	5 (29,4%)	32 (17,4%)	
Outra	0 (-)	5 (2,7%)	
Indeterminado	9 (53,0%)	117 (63,6%)	
Múltiplas etiologias	1 (5,9%)	2 (1,1%)	
Estudo incompleto	2 (11,8%)	32 (17,4%)	

## Prevenção secundária

Todos os 17 doentes com recorrência foram tratados com medicação antitrombótica (16 doentes com antiagregantes, o doente com fibrilhação auricular com anticoagulação), 15 doentes receberam estatinas (ou outro anti-dislipidémico), 8 doentes receberam anti-hipertensores.

## Eventos de prognóstico

Durante o período de seguimento ocorreram 4 AVCs, 11 AITs, 1 EAM e 1 morte de causa vascular nos doentes com score ABCD2<4. Na tabela 6 representam-se algumas características dos doentes e respetivas recorrências vasculares. Na figura 3 estão representadas as sobrevidas sem recorrência para os diferentes tipos de recorrência vascular avaliados durante o período de seguimento. Como se ilustra na figura 3, grande parte dos eventos ocorreram pouco tempo depois do AIT. No que respeita à ocorrência de AVC, 2 dos 4 doentes tiveram este evento de prognóstico precocemente (4 e doze dias depois do AIT), em ambos o AIT tinha tido duração superior a 120 minutos, tinha sido do território vertebro-basilar, e nenhum tinha tido um AIT prévio. Também foi precoce o evento de enfarte miocárdio, 10 dias após o AIT. A ocorrência de AIT foi também precoce em grande parte dos doentes (Tabela 6)

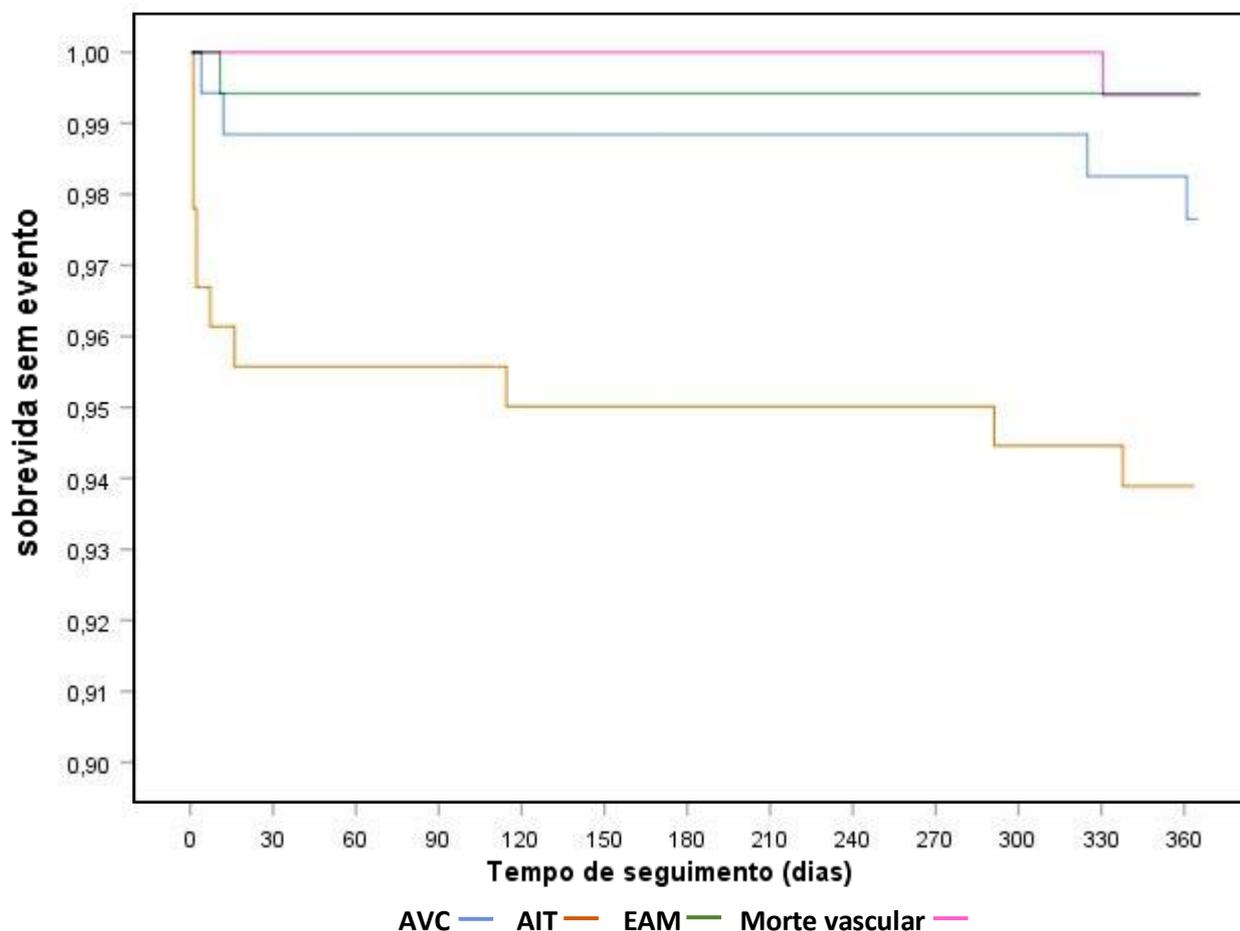
Dos 17 eventos vasculares neste período, 9 ocorreram nos doentes com pontuação ABCD2=3, 5 no grupo com pontuação ABCD2=2, 2 com pontuação ABCD2=1 e 1 no grupo de doentes com pontuação ABCD2=0. Na tabela 7 mostra-se o tipo de recorrências vasculares nos doentes com score ABCD2<4, distribuídas segundo a pontuação ABCD2. Em dois doentes, não foi possível quantificar a pontuação para além de classificar como sendo <4 por omissão de dados.

Sexo	Idade (anos)	Score ABCD2	Duração (minutos)	Território	Etiologia	AIT's prévios	AITs nos últimos 3 meses	Antecedentes de FA	Tempo após AIT (dias)	Recorrência
Feminino	57	3	120	Vertebro-Basilar	Lacunar	Não	0	Não	12	AVC
Masculino	69	2	5	Vertebro-Basilar	Sem causa	Sim	1	Não	325	AVC
Masculino	77	3	306	Vertebro-Basilar	Sem causa	Não	0	Não	4	AVC
Masculino	60	3	20	Carotídeo	Cardioembólico	Não	0	Sim	361	AVC
Masculino	87	3	30	Vertebro-Basilar	Incompleto	Não	0	Não	10	EAM
Masculino	69	3	5	Carotídeo	Estenose carotídea >50%	Sim	2	Não	330	Morte vascular
Feminino	49	0	2	Carotídeo	Sem causa	Não	0	Não	292	AIT
Masculino	34	1	10	Carotídeo	Incompleto	Sim	1	Não	6	AIT
Masculino	67	2	10	Vertebro-Basilar	Lacunar	Não	0	Não	1	AIT
Masculino	44	3	2	Indeterminado	Múltiplas	Não	0	Não	0	AIT
Feminino	77	3	360	Carotídeo	Sem causa	Não	0	Não	114	AIT
Feminino	69	2	2	Carotídeo	Sem causa	Sim	1	Não	339	AIT
Feminino	63	2	1	Vertebro-Basilar	Estenose Intracraniana	Não	0	Não	15	AIT
Masculino	36	2	30	Carotídeo	Sem causa	Não	0	Não	0	AIT
Masculino	59	1	5	Vertebro-Basilar	Lacunar	Não	0	Não	0	AIT
Feminino	71	3	15	Indeterminado	Lacunar	Sim	0	Não	1	AIT
Masculino	77	3	60	Vertebro-Basilar	Lacunar	Sim	0	Não	0	AIT

**Tabela 6** - Recorrências vasculares nos doentes com pontuação ABCD2<4

**Tabela 7** Recorrências vasculares de acordo com a distribuição das pontuações ABCD2 no grupo de doentes com pontuação ABCD2<4

	SCORE ABCD2=0 N=7	SCORE ABCD2=1 N=22	SCORE ABCD2 =2 N=68	SCORE ABCD2 =3 N=102
AVC	0	0	1 (1,5%)	3 (2,9%)
AIT	1 (14,3%)	2 (9,1%)	4 (5,9%)	4 (3,9%)
EAM	0	0	0	1 (1,0%)
Morte de causa vascular	0	0	0	1 (1,0%)
TOTAL	1 (14,3%)	2 (9,1%)	5 (7,4%)	9 (8,8%)



**Figura 3** - Sobrevida sem recorrência nos doentes AIT com pontuação ABCD2<4 de acordo com o tipo de recorrência

## 4. Discussão

Neste estudo, em que se incluíram e seguiram doentes com AIT referenciados a uma Consulta de AIT, observou-se o risco de 8,6 % de ocorrência de eventos vasculares aos 30 dias e de 13,7% durante o primeiro ano de seguimento. Os eventos mais frequentes foram AIT e AVC, sendo muito pouco frequentes a ocorrência de enfarte de miocárdio ou morte vascular. A frequência destes eventos foi semelhante à reportada em estudos anteriores. (Correia et al., 2015) (Amarenco et al., 2016) O risco de AVC foi de 3,6% a 30 dias, e de 6% a 1 ano. Estes valores estão dentro dos apontados em estudos anteriores sobre a incidência de AVC a curto e longo prazo pós-AIT. (Amarenco et al., 2016) (Shahjouei et al., 2021)

O risco de ocorrência de eventos vasculares após o AIT foi menor nos doentes com score ABCD2<4 comparativamente aos doentes com pontuação≥4. Estes resultados estão de acordo com os múltiplos estudos que avaliaram a capacidade preditiva do score ABCD2, sendo evidente o aumento da frequência de recorrências em doentes com pontuações mais elevadas. (Galvin et al., 2011) (Giles et al., 2010) No entanto, e como nos tínhamos proposto a estudar, verificámos que ocorreram eventos vasculares no grupo de doentes com pontuações baixas (ABCD2<4), quer a curto ou a longo prazo. A maioria das recorrências vasculares neste grupo, cerca de 65%, ocorreram até 30 dias após o AIT. Nestes doentes, o risco de AVC foi de 1,1% a 30 dias e de 2,2% a 1 ano. A frequência dos restantes eventos de prognóstico, AIT, enfarte agudo de miocárdio ou morte vascular, não foi significativamente diferente consoante a estratificação do score ABCD2. A incidência de AVC em doentes com score <4 obtida que encontrámos está em concordância com um estudo recente sobre a incidência de AVC até 1 ano após AIT, que reportou um risco de recorrência de 3,2% a 1 ano.(Amarenco et al., 2016) Os nossos achados são concordantes com a revisão sistemática de Wardlaw *et al*, onde, apesar da maior incidência de AVC's em doentes com pontuação mais elevada, cerca de 1 em cada 5 recorrências ocorre em doentes com score ABCD2<4.(Wardlaw et al., 2015) É importante reforçar o conceito que os doentes com baixa pontuação podem estar em risco de ter um evento vascular, pois generalizou-se o uso do score ABCD2 e da sua estratificação <4 ou ≥ 4 para triagem e orientação de doentes com AIT. (Easton et al., 2009a; NICE, 2008) O nosso trabalho confirma que alguns doentes sofreram recorrência vascular, apesar da baixa pontuação do score ABCD2.

Uma das explicações para que os doentes com baixa pontuação terem risco de AVC ou outro evento vascular poderá ser a existência de características que aumentem o risco vascular e que não são medidas pelo score ABCD2. Encontrámos antecedentes de cardiopatia isquémica em 7,5% dos doentes, AVC prévio em 7%, antecedentes de fibrilhação auricular em 4,5%, etiologia cardioembólica em 8,5%, e doença ateromatosa significativa em 7,5% dos doentes com score baixo ABCD2. Estes achados estão de acordo com outros estudos que demonstraram a limitação do score ABCD2 em discriminar doentes com importantes antecedentes de risco vascular, nomeadamente fibrilhação auricular e cardiopatia embolígena, que condicionam o risco de recorrência de AVC, com necessidade de intervenção terapêutica imediata (p.ex anticoagulação). (Wardlaw et al., 2015)(Amarenco et al., 2012) Destaca-se, aqui, entre os doentes com recorrência vascular, a ocorrência de AVC num doente com história de fibrilhação auricular e AIT de causa cardioembólica apesar da prescrição de anticoagulantes após o evento. No grupo de doentes com pontuação ABCD2<4 encontrou-se doença ateromatosa significativa em 7,5% dos casos, nomeadamente estenose carotídea significativa em 5,0% e estenose intracraniana em 2,5%. Dos doentes que sofreram recorrências vasculares durante o período de seguimento, 1 apresentava estenose carotídea significativa e outra estenose intracraniana, tendo ocorrido morte vascular a um destes doentes durante o seguimento. Estes achados reforçam a necessidade de realizar estudo urgente de vasos extra e intracranianos nos doentes com AIT, independentemente do score ABCD2. A necessidade desta avaliação urgente é reforçada por estudos, que demonstraram que o risco de recorrência vascular em doentes com score ABCD2≥4 pode ser semelhante àquele apresentado por doentes com score ABCD2<4 e estenose carotídea/intra-craniana significativa (Amarenco et al., 2012) (Amarenco et al., 2016). Outros estudos mostraram adicionalmente que a presença de estenose carotídea e/ou estenose arterial intracraniana se associaram significativamente a AVC não só a curto prazo, mas até 3 anos após o AIT inicial (Kiyohara et al., 2014). Assim o score ABCD2, e nomeadamente a utilização do cut-off de 4, não deve ser usado para discriminar a presença de estenose carotídea ou intracraniana nos doentes AIT (Ois et al., 2009)(Fairhead et al., 2005).

Em comparação com os doentes com pontuações ABCD2 ≥4, os doentes do grupo de ABCD2<4 eram mais novos, com menor prevalência de HTA e diabetes, o AIT tinha tido menor duração e mais frequentemente atribuído a isquémia do território vertebrobasilar, não tendo

sido notada diferença na etiologia de AIT entre os dois grupos. Uma explicação para maior afeção do território vertebrobasilar nestes doentes pode relacionar-se com os sintomas da isquémia vertebrobasilar não pontuarem na parte clínica do score ABCD2, como são exemplo os sintomas sensitivos isolados por compromisso talâmico, ou a presença de dismetria, diplopia, vertigem, ataxia, ou defeitos do campo visual. Um estudo recente demonstrou que doentes com AIT não-consensual, descrito pelos autores como associado, principalmente, a sintomas típicos da circulação posterior, possuíam um elevado risco de recorrência a curto e longo prazo, assim como uma frequência de achados cardiovasculares patológicos semelhante à encontrada em doentes com AIT clássico (associado a fraqueza motora e disfasia p.ex), apesar de apresentarem um score ABCD2 mais baixo. (Tuna et al., 2021) O nosso trabalho aponta nessa direção, ao verificarmos que muitos dos doentes com pontuação baixa que tiveram recorrências vasculares tinham tido AIT do território vertebrobasilar.

Os nossos resultados mostraram adicionalmente que os doentes com score ABCD2 <4 que sofreram recorrências vasculares durante o seguimento apresentavam mais frequentemente história de AIT prévio comparativamente aos outros doentes com esta pontuação, sugerindo que este antecedente cerebrovascular confere um risco acrescido de recorrência nestes doentes com score ABCD2 baixo. Esta informação é também suportada por estudos anteriores. (Ois et al., 2008) (Appelros et al., 2017)

Reconhecem-se algumas limitações do estudo, nomeadamente o desenho retrospectivo e a reduzida amostra de doentes com score ABCD2<4 com recorrência vascular durante o período de seguimento, limitando o poder estatístico na análise destes doentes. Adicionalmente, o diagnóstico diferencial entre AIT e outros eventos neurológicos transitórios (“TIA mimics”) pode ser outro fator limitante. Poucos doentes realizaram RM cerebral, que poderia ter ajudado na classificação do evento, apesar do diagnóstico sintomático ser o mais utilizado na prática clínica. A RM contribui para a classificação etiológica dos doentes AIT, nomeadamente na identificação de doença de pequenos vasos (lacunar), assim como na distinção entre AIT e outros eventos neurológicos transitórios (Giles et al., 2010). Estudos prévios mostraram que a presença de áreas de restrição à difusão na RM, indicativas de isquémia aguda, aumenta o risco de recorrência a curto prazo de eventos isquémicos, e que a integração destes achados no score ABCD2 melhora a previsão de risco

de recorrência. (Purroy et al., 2004) (Redgrave et al., 2007) (Giles et al., 2010). Seria muito interessante saber se os doentes com score ABCD2 que tiveram recorrência precoce de AVC ou AIT teriam lesões isquémicas agudas na RM, de forma a poder ser este um marcador de risco para a recorrência. Outra limitação que apontamos é a elevada percentagem de doentes com etiologia indeterminada, o que limitou a análise e interpretação dos resultados. Cerca de 62,7% dos doentes com score ABCD2<4 não apresentaram uma etiologia determinada de AIT, sendo que em 44,3% destes doentes não foi determinada a causa de AIT mesmo após investigação completa. No entanto, estes resultados estão em linha com observações anteriores, mostrando que cerca de 40% dos doentes AIT são classificados com etiologia indeterminada ou criptogénica. (Hart et al., 2014)

Como pontos fortes do estudo admite-se o acesso a uma extensa base de dados de doentes com AIT, a recolha de múltiplas variáveis clínicas de forma consecutiva e sistemática, a elevada frequência do estudo etiológico, e a informação muito completa acerca do seguimento dos eventos de prognóstico a curto e longo prazo, recorrendo ao acesso complementar de registos hospitalares dos doentes.

## 5. Conclusão

Apesar do risco de eventos vascular ter sido mais elevado em doentes com pontuação no score ABCD2  $\geq 4$ , documentámos risco de eventos vasculares em doentes com score ABCD2  $< 4$ , a curto e longo prazo. O score ABCD2 não permitiu discriminar doentes com fatores de risco para a recorrência de AVC, como a estenose carotídea e a fibrilhação auricular, pelo que estes doentes necessitam de realizar estudo etiológico urgente, dos vasos cervicais, intracranianos e cardíaco.

A recorrência vascular em doentes com pontuação ABCD2  $< 4$  ocorreu na maior parte dos casos precocemente, e consistiu em AVC, AIT ou EAM. Como fatores que podem fazer pensar em maior risco de recorrência de eventos vasculares encontramos a presença de episódios prévios de AIT, e a elevada frequência de AIT do território vertebrobasilar, fatores a merecer investigação em estudos prospetivos futuros.

## 6. Referências

- Adams, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. (1993). 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; a Journal of Cerebral Circulation*.
- Amarenco, P., Labreuche, J., & Lavallée, P. C. (2012). Patients with transient ischemic attack with ABCD2 <4 can have similar 90-day stroke risk as patients with transient ischemic attack with ABCD2 ≥4. *Stroke*, 43(3), 863–865. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636506>
- Amarenco, P., Lavallée, P. C., Labreuche, J., Albers, G. W., Bornstein, N. M., Canhã, P., Caplan, L. R., Donnan, G. A., Ferro, J. M., Hennerici, M. G., Molina, C., Rothwell, P. M., Sissani, L., Školoudík, D., Steg, P. G., Touboul, P. J., Uchiyama, S., Vicaut, É., & Wong, L. K. S. (2016). One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412981>
- Appelros, P., Berglund, M. H., & Ström, J. O. (2017). Long-term risk of stroke after transient ischemic attack. *Cerebrovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000451061>
- Correia, M., Fonseca, A. C., & Canhã, P. (2015). Short-term outcome of patients with possible transient ischemic attacks: A prospective study. *BMC Neurology*. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0333-1>
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E., & Sacco, R. L. (2009a). Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardio. In *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E., & Sacco, R. L. (2009b). Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.192218>
- Fairhead, J. F., Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2005). Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000170368.82460.b4>
- Fisher, C. M. (1962). Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks. *Canadian Medical Association Journal*.
- Galvin, R., Geraghty, C., Motterlini, N., Dimitrov, B. D., & Fahey, T. (2011). Prognostic value of the ABCD2 clinical prediction rule: A systematic review and meta-analysis. *Family Practice*. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmr008>
- Giles, M. F., Albers, G. W., Amarenco, P., Arsava, E. M., Asimos, A. W., Ay, H., Calvet, D., Coutts, S. B., Cucchiara, B. L., Demchuk, A. M., Johnston, S. C., Kelly, P. J., Kim, A. S., Labreuche, J., Lavallee, P. C., Mas, J. L., Merwick, A., Olivot, J. M., Purroy, F., ... Rothwell, P. M. (2011). Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- Vs time-defined TIA: A multicenter study. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182309f91>
- Giles, Matthew F., Albers, G. W., Amarenco, P., Arsava, M. M., Asimos, A., Ay, H., Calvet, D., Coutts, S., Cucchiara, B. L., Demchuk, A. M., Johnston, S. C., Kelly, P. J., Kim, A. S., Labreuche, J.,

- Lavallee, P. C., Mas, J. L., Merwick, A., Olivot, J. M., Purroy, F., ... Rothwell, P. M. (2010). Addition of brain infarction to the ABCD2 score (ABCD2I): A collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578971>
- Giles, Matthew F., & Rothwell, P. M. (2007). Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70274-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70274-0)
- Giles, Matthew F., & Rothwell, P. M. (2010). Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischemic attack risk scores. *Stroke*, 41(4), 667–673. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571174>
- Johnston, S. C., Rothwell, P. M., Nguyen-Huynh, M. N., Giles, M. F., Elkins, J. S., Bernstein, A. L., & Sidney, S. (2007). Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60150-0)
- Kiyohara, T., Kamouchi, M., Kumai, Y., Ninomiya, T., Hata, J., Yoshimura, S., Ago, T., Okada, Y., & Kitazono, T. (2014). ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003077>
- Millikan, C. H., CH, M., & RB, B. (1975). A classification and outline of cerebrovascular diseases II. *Stroke*, 6, 564–616.
- NICE. (2008). Stroke-Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA): NICE guidance (CG68). *Stroke: Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA)*.
- Ois, A., Cuadrado-Godia, E., Rodríguez-Campello, A., Jimenez-Conde, J., & Roquer, J. (2009). High risk of early neurological recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548032>
- Ois, A., Gomis, M., Rodriguez-Campello, A., Cuadrado-Godia, E., Jimenez-Conde, J., Pont-Sunyer, C., Cuccurella, G., & Roquer, J. (2008). Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.505438>
- Purroy, F., Montaner, J., Rovira, Á., Delgado, P., Quintana, M., & Álvarez-Sabín, J. (2004). Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141703.21173.91>
- Redgrave, J. N. E., Coutts, S. B., Schulz, U. G., Briley, D., & Rothwell, P. M. (2007). Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.477380>
- Rothwell, P. M., Giles, M. F., Flossmann, E., Lovelock, C. E., Redgrave, J. N. E., Warlow, C. P., & Mehta, Z. (2005). A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66702-5)
- Rothwell, Peter M., Giles, M. F., Chandratheva, A., Marquardt, L., Geraghty, O., Redgrave, J. N., Lovelock, C. E., Binney, L. E., Bull, L. M., Cuthbertson, F. C., Welch, S. J., Bosch, S., Carasco-Alexander, F., Silver, L. E., Gutnikov, S. A., & Mehta, Z. (2007). Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61448-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61448-2)

- Shahjouei, S., Sadighi, A., Chaudhary, D., Li, J., Abedi, V., Holland, N., Phipps, M., & Zand, R. (2021). A 5-Decade Analysis of Incidence Trends of Ischemic Stroke after Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. In *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3627>
- Tuna, M. A., & Rothwell, P. M. (2021). Diagnosis of non-consensus transient ischaemic attacks with focal, negative, and non-progressive symptoms: population-based validation by investigation and prognosis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31961-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31961-9)
- Wardlaw, J. M., Brazzelli, M., Chappell, F. M., Miranda, H., Shuler, K., Sandercock, P. A. G., & Dennis, M. S. (2015). ABCD2 score and secondary stroke prevention: Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. In *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001780>