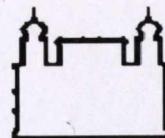




**Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências**



FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz - Bahia
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA

Dissertação de Mestrado

**PAPEL DA PROTEÍNA-C REATIVA NO PROGNÓSTICO
DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO**

Sandro Márcio Frizzera Scárdua

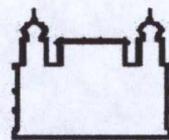
Salvador - BA
2004



003080



Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências



FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz - Bahia
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE
PÚBLICA

Dissertação de Mestrado

PAPEL DA PROTEÍNA-C REATIVA NO PROGNÓSTICO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Dissertação apresentada à Pós-Graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Autor:

Sandro Márcio Frizzera Scárdua

Orientador:

Prof. Dr. Washington Luís dos Santos

Salvador - BA
2004



S857

Scárdua, *Sandro* Márcio Frizzera.

Papel da Proteína-C Reativa no Prognóstico do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. / Sandro Márcio Frizzera Scárdua. – Salvador: FDC/FIOCRUZ, 2003.

65f.

Orientador: Dr. Washington Luís dos Santos

Dissertação (mestrado) – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências/ Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

1. Proteína C-reativa. 2. Acidente vascular cerebral isquêmico. I. Título
2. Prognóstico acidente vascular cerebral isquêmico

CDU: 612.353

Pós-Graduação em Medicina Interna

Mestrado e Doutorado

- ***FDC – Fundação para o desenvolvimento das Ciências***
Prof. Dr. Humberto de Castro Lima – Coordenador Geral

- ***FIOCRUZ – BA Fundação Oswaldo Cruz***
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz
Dr. Lain Carlos Pontes de Carvalho – Diretor

- ***EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública***
Profª Maria Luísa Carvalho Soliani – Diretora

- ***Pós-Graduação e Extensão***
Profª Maria Luísa Carvalho Soliani – Coordenadora

- ***Pós- Graduação em Medicina Interna***
Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho – Coordenador

Corpo Docente

Carlos Alfredo Marcílio de Souza	Bernardo Galvão Castro Filho
Antônio de Sousa Andrade Filho	Maria Marcílio Rabelo
Armênio da Costa Guimarães	Mittermayer Galvão Reis
Ana Marice Ladeia	Nelson Fernandes de Oliveira
Lain Pontes de Carvalho	Sérgio Marcos Arruda
Lucíola Maria Lopes Crisóstomo	Washington L. C. dos Santos
Maria Fernanda Rios Grassi	

**O que sabemos é uma gota.
O que ignoramos é um oceano.**

**Isaac Newton
(1643-1727)**

SUMÁRIO

	LISTA DE QUADROS E TABELAS	Vi
	LISTA DE FIGURAS	Vii
	LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	Viii
	RESUMO	ix
	ABSTRACT	X
1	INTRODUÇÃO.....	12
2	PROCESSO ATEROSCLERÓTICO.....	20
2.1	Aterosclerose E Proteína-C Reativa.....	26
2.2	Acidente vascular cerebral isquêmico PCR.....	32
3	EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS	41
4	ANÁLISE DA PROTEÍNA-C REATIVA.....	46
5	HIPÓTESES.....	50
6.	OBJETIVOS.....	52
6.1	Objetivo Geral.....	53
6.2	Objetivos Específicos.....	53
7.	CASUÍSTICA MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
7.1	Delineamento do Estudo.....	55
7.2	Protocolo de Pesquisa.....	56
7.3	População do Estudo.....	57
7.3.1	Critérios de Inclusão.....	58
7.3.2	Critérios de Exclusão.....	59
7.4	Material e Método.....	61
7.5	Período de Acompanhamento dos Pacientes.....	62
7.6	Variáveis de Desfecho.....	62
7.7	Variáveis de Interesse para Análise.....	63
7.8	Definições Operacionais.....	65
7.8.1	Evento Cerebrovascular Agudo.....	65
7.9	Análise Estatística.....	67

7.10	Considerações Éticas.....	68
8.	RESULTADOS	69
8.1	Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes Estudados.....	70
8.2	Comportamento da Proteína-C Reativa.....	78
9	DISCUSSÃO	83
10	CONCLUSÃO	92
	ANEXOS	94
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

LISTA DE QUADROS E TABELAS:

Tabela 1:	Perfil clínico e demográfico dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT).....	72
Tabela 2:	Resultados das análises laboratoriais nos pacientes com AVCI e AIT.....	75
Tabela 3:	Achados de radiografia de tórax, eletrocardiograma e tomografia axial computadorizada de crânio nos pacientes com AVCI ou AIT.....	76
Tabela 4:	Variáveis relacionadas a evolução clínica dos pacientes com AVCI ou AIT.....	78
Tabela 5:	Distribuição dos valores de PCR(1ª dosagem) entre os pacientes com AVCI ou AIT (mg/dl).....	80
Tabela 6:	Correlação entre níveis séricos de PCR-AS e desfechos clínicos avaliados.....	81
Tabela 7:	Correlação entre os níveis séricos de PCR-AS e escore do NIHSS no início do estudo e após uma semana nos pacientes com AVCI ou AIT.....	82

LISTA DE FIGURAS:

- Figura 1:** Esquema de ativação do sistema complemento através da Proteína-C Reativa.....14
- Figura 2:** Efeitos interativos entre os lípides séricos e a PCR na determinação de risco cardiovascular.....29
- Figura 3:** Taxa de eventos para acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial coronariana nos estudos WOSCOPS, CARE e LIPID, após a utilização randomizada de 40mg de pravastatina ou placebo.....40
- Figura 4:** Mortalidade proporcional por Doenças do Aparelho Circulatório, Brasil, 1998.....42
- Figura 5:** Distribuição dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) no período de julho a dezembro de 2002 admitidos na Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia, classificados de acordo com o diagnóstico final.....71
- Figura 6:** Número de pacientes por valor de PCR entre os grupos com AVCI ou AIT no período de julho a dezembro de 2002 admitidos na Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia, na admissão e após 1 semana.....79

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS:

AVCI	Acidente vascular cerebral agudo isquêmico
AIT	Ataque isquêmico transitório
DAC	Doença arterial coronariana
DNIR	Déficit neurológico isquêmico reversível
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PCR	Proteína-C Reativa
PCR-AS	Proteína-C Reativa de alta sensibilidade
SAA	Proteína sero-amilóide A
SMCs	Células musculares lisas da parede arterial
TNF	Fator de necrose tumoral
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular 1
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

RESUMO

Nos últimos anos pesquisadores vêm tentando uma melhor compreensão do processo aterosclerótico em função de níveis séricos persistentemente aumentados da proteína-C reativa (PCR), cada vez mais envolvida na definição de prognósticos nas lesões do leito arterial coronariano, tanto nos casos agudos quanto nos crônicos. Em função da similaridade entre os processos fisiopatológicos, mais recentemente esses pesquisadores têm voltado sua atenção para uma tentativa de estabelecer essas mesmas relações, antes descritas nas doenças coronarianas, para as doenças cerebro-vasculares, mais propriamente as doenças atero-trombóticas, e sua expressão clínica mais comum, o acidente vascular isquêmico agudo (AVCI), o mais freqüente evento vascular cerebral entre todos os acidentes vasculares cerebrais.

Neste trabalho, foram selecionados 27 pacientes com desordens motoras, que foram internados através da Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia (Salvador, Brasil) após tomografia computadorizada, no período de julho a dezembro de 2002, todos com diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório (AIT). Após análise do nível sérico de PCR (dosada na admissão e após uma semana da internação por método nefelométrico) e demais variáveis laboratoriais, clínicas e radiológicas, foi verificado que aqueles com quadros de AVCI apresentam valores de PCR mais elevados em comparação com aqueles com AIT, e que estes apresentavam piores desfechos clínicos (alta com seqüelas motoras e morte), a despeito de não ser encontrada diferença estatística significativa ($p=0.66$).

Conclusão: a PCR pode fazer parte na avaliação da extensão e da gravidade clínica do AVCI, bem como o prognóstico a curto prazo.

Palavras-chaves: acidente vascular cerebral isquêmico; proteína-C reativa; aterosclerose

ABSTRACT

In the recent years researchers have been trying to better understand the atherosclerotic process taking into account the persistently high levels of C-reactive protein. C-reactive protein levels have been increasingly used in the definition of prognosis of lesions that take place in the coronary arterial bed, both in acute and chronic diseases. The fact that coronary and cerebrovascular diseases share similar pathological mechanisms has prompted many researchers to also investigate the existence of associations between the former and the levels of C-reactive protein. Most attention has been given to the study of associations involving athero-thrombotic diseases, commonly expressed as acute cerebrovascular ischemic events.

In this work, we selected 27 patients with motor disorders that have been admitted in the emergency unit of the Hospital Portugues (a general hospital in Salvador, Brazil) from July to December 2002. All the patients were subject to CT scan of the cranium and had clinical diagnosis of acute ischemic cerebrovascular accident or transient ischemic attack. C-reactive protein was measured in the admission and one week after hospital admission using a nephelometric assay. These data were analyzed together with other clinical and laboratorial variables. Our data show that patients with acute ischemic cerebrovascular accident had higher levels of C-reactive protein than patients with transient ischemic attack. Patients with ischemic cerebrovascular accident also had more unfavorable outcomes (motor sequel and death). Such differences were not statistically different ($p=0.66$).

Conclusion: The CRP it can play an important part in the determination of the extension and clinical gravity of the stroke, as well as in the short term prognosis.

Keywords: ischemic cerebrovascular accident, C-reactive protein, atherosclerosis, transient ischemic attack.

1.

INTRODUÇÃO

Desde que Tillet e Frances em 1930 identificaram no soro de pacientes com pneumonia pneumocócica uma substância capaz de formar um precipitado quando combinada com o polissacarídeo da membrana plasmática do *Streptococcus Pneumoniae*, à qual denominaram proteína-C reativa (PCR), pouco havia se explorado com relação às possíveis aplicações da PCR na prática médica⁽¹⁾. Até a metade da década de 80, sua finalidade primordial era a de ser um marcador inespecífico dos processos inflamatórios e infecciosos, além de investigar doenças inflamatórias de natureza indeterminada. Assim, doenças de caráter inflamatório tinham na PCR um marcador sensível, porém não específico^(2,3,4).

A PROTEÍNA-C REATIVA

A mensuração da PCR no diagnóstico das condições inflamatórias e infecciosas tem importante valor⁽³⁾. Por se tratar de um reagente de fase aguda da inflamação. Presente em pequenas quantidades no plasma de indivíduos saudáveis, aumenta dramaticamente em resposta a uma variedade de condições inflamatórias e infecciosas. A PCR é sintetizada no hepatócito e estimulada pela ação de citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF)^(1,4,5,6). No soro de pacientes saudáveis, raramente a PCR excede 10mg/dl (quando medido através de ensaio

nefelométrico ultra-sensível), sendo na maioria das vezes inferior a 0,3mg/dl. Entretanto, pode-se verificar que em condições inflamatórias agudas sua concentração pode atingir níveis de até 350-400mg/dl em 48 horas, nas primeiras 6-8 horas já ocorrendo sua elevação (em alguns casos valores de até 1000mg/dl já foram detectados)^(1,7).

Mais recentemente, a Associação Americana do Coração (The American Heart Association – AHA) divulgou guia para a utilização e aplicação da PCR como marcador de doença cardiovascular. Neste documento, ficou bem estabelecida a função da PCR (medida através de ensaio altamente sensível) na estratificação de risco cardiovascular, com o objetivo de hierarquizar ações voltadas para a prevenção de eventos adversos naqueles pacientes de alto risco⁽⁸⁾.

A grande maioria da população tem como níveis basais de PCR-AS (proteína-C reativa medida por ensaio altamente sensível) valores inferiores a 0,1mg/dl. Entretanto, o ponto de corte adotado para a maioria dos estudos para avaliação de risco cardiovascular, valor acima do qual seria considerado anormal, é de 0,3mg/dl. Níveis séricos de PCR-AS são atualmente considerados um fator preditor independente o qual indica aumento de risco coronariano, podendo ser aplicado em quaisquer indivíduos para estratificar estes riscos^(1,8).

Os melhores métodos para quantificar a PCR são os métodos altamente sensíveis (ou ultra-sensíveis), principalmente aqueles que utilizam imunoenaios em látex (com destaque para o ensaio nefelométrico). Várias outras reações podem ser também utilizadas, entre elas os ensaios turbidimétricos, ensaios imunoenzimáticos e de hemaglutinação. Entretanto, os estudos que relacionam eventos vasculares e PCR têm se utilizado com maior freqüência os ensaios nefelométricos, devido à sua maior sensibilidade (a partir de 0,04mg/dl) e maior rapidez de detecção (em geral menos de 40 minutos) ^(1,2,3,4,5,9,10).

Por sua rapidez de elevação dos níveis séricos da PCR, e também de decréscimo (meia-vida de 4-9 horas), a PCR vem sendo preferida como marcador inflamatório de fase aguda. Em contraste, a velocidade de hemossedimentação (VHS), método tradicional de mensuração de atividade inflamatória, se eleva mais lentamente e permanece elevada por semanas depois de terminado o processo de doença. A VHS é preconizada por alguns autores como marcador evolutivo de condições em que se observa que um processo inflamatório torna-se crônico^(3,40). Outras vantagens da determinação sérica da PCR como marcador inflamatório de fase aguda é a não interferência dos nível de hemoglobina, idade do paciente, níveis séricos de albumina, entre outros^(1,2,3).

Algumas condições, tais como obesidade (índice de massa corpórea superior a 130% em relação ao ideal), grandes fumantes e pacientes com atividade fibrinolítica anormal (devido a anormalidades no complexo plasmina-antiplasmina), podem ter níveis de PCR sérica acima da faixa de normalidade^(12,13). Por outro lado, diabéticos podem apresentar níveis elevados de PCR independente de estarem com complicações vasculares clinicamente manifestas⁽¹⁴⁾.

Pesquisas têm sido feitas para descobrir o melhor marcador para os processos inflamatórios e infecciosos. Mais recentemente, com o avanço na compreensão dos fatores imuno-bioquímicos envolvidos na origem das lesões ateroscleróticas, demonstrando que os eventos inflamatórios são importantes nessa gênese, a relação das proteínas de fase aguda com a presença de processos isquêmicos passou a ser melhor estudada e compreendida. Mesmo substâncias até então relacionadas com outros processos inflamatórios, e outras ainda menos conhecidas, passaram a ser exaustivamente testadas com a finalidade de prever eventos na estratificação de risco para isquemia coronariana. Sabe-se que cerca de cinquenta por cento dos pacientes com infartos do miocárdio não apresentam alterações nos níveis de lipídios séricos⁽¹⁵⁾. Isto sugere que este foco de atenção maior, até recentemente dado aos níveis de lipídios no soro, pudesse ter também a participação de outros fatores.

Por extensão, os processos isquêmicos situados no sistema nervoso central passaram a ser melhor estudados objetivando avaliar a efetividade desta mesma estratificação, traçando-se um paralelo entre doenças isquêmicas coronarianas e processos vasculares isquêmicos de sistema nervoso central (usando como desfechos morte, seqüelas ou novos eventos isquêmicos), com estas mesmas substâncias^(16,17,18).

A avaliação da PCR-AS tem se destacado como um dos mais importantes marcadores de fase aguda relacionada aos processos isquêmicos para ambos, tanto em leito arterial coronariano quanto no sistema nervoso central^(8,9,12,18,19,20,21).

Na tentativa de se distinguir esses marcadores inflamatórios de fase aguda, várias outras substâncias foram pesquisadas até o momento, entre elas a proteína sero-amilóide A (SAA)^(2,3,6), o fibrinogênio^(3,6,22,23), a alfa-1 glicoproteína ácida⁽⁶⁾, a homocisteína^(7,19), apolipoproteína (A-1 e B-100)⁽¹⁹⁾, a interleucina-6^(7,73), e, mais recentemente, o d-dímero^(23,24). Outras ainda em fase investigação, a beta-tromboglobulina, o fibrinopeptídeo A, e a proteína carreadora de manose (MBP), ainda estão restritas a avaliações preliminares e não se encontram disponíveis para avaliações de grandes grupos^(2,24).

A função da PCR *in vivo* ainda é controversa, apesar desta proteína ser extensamente estudada. Tem sido demonstrada sua capacidade de ativar o complemento através da via clássica e de modular

a função de fagócitos, que são induzidos a produzirem fatores tissulares. Estes, por sua vez, podem interagir com o endotélio vascular. Outros efeitos são descritos, tais como redução da adesividade de neutrófilos à parede endotelial, inibição de atividade das plaquetas e opsonização de agentes infecciosos e células lesadas^(1,7,25,26,71).

A produção da PCR através da indução pela interleucina-6 tem sido bem descrita, e atualmente observa-se que este é o principal agente estimulador de sua produção pelo hepatócito. Devido à sua especificidade pela fosfocolina, pode-se dizer que todas as membranas celulares, inclusive as de patógenos como bactérias, vírus e fungos, podem ser reconhecidas como alvos pela PCR, que por fim desenvolve sua função biológica de defesa através da ativação da via clássica do complemento. O processo de ativação, por sua vez, estimula a ação das enzimas C3-convertase e, em menor escala, C5-convertase, promovendo a quebra de C3 em C3a e C3b, e de C5 em C5a e C5b^(5,27).

Cada uma dessas moléculas exerce papel crucial na função de defesa do organismo. Assim, a molécula de C3a, tal como a de C5a, promovem anafilaxia pela liberação de histamina pelos mastócitos, além de exercerem por si só a função de agentes quimiotáticos para leucócitos, principalmente a fração C5a. A fração C3b exerce seu papel através da opsonização, ela mesmo sendo o agente opsonizador e desta forma facilitando a fagocitose. Este é um importante mecanismo de defesa exercido pela ação da ativação do complemento nos organismos

agredidos. Por fim, a fração C5b é a responsável pela ativação de demais moléculas do sistema complemento (C6, C7, C8 e C9), todas envolvidas na lesão direta às membranas celulares. Desta forma, através de uma ativação não mediada por complexos antígeno-anticorpo, definida como via clássica de ativação do complemento, a PCR é reconhecida atualmente como uma das principais linhas de defesa inicial do hospedeiro contra agressões das mais diversas naturezas. Essa função tem sido destacada em vários estudos^(5,6,27).

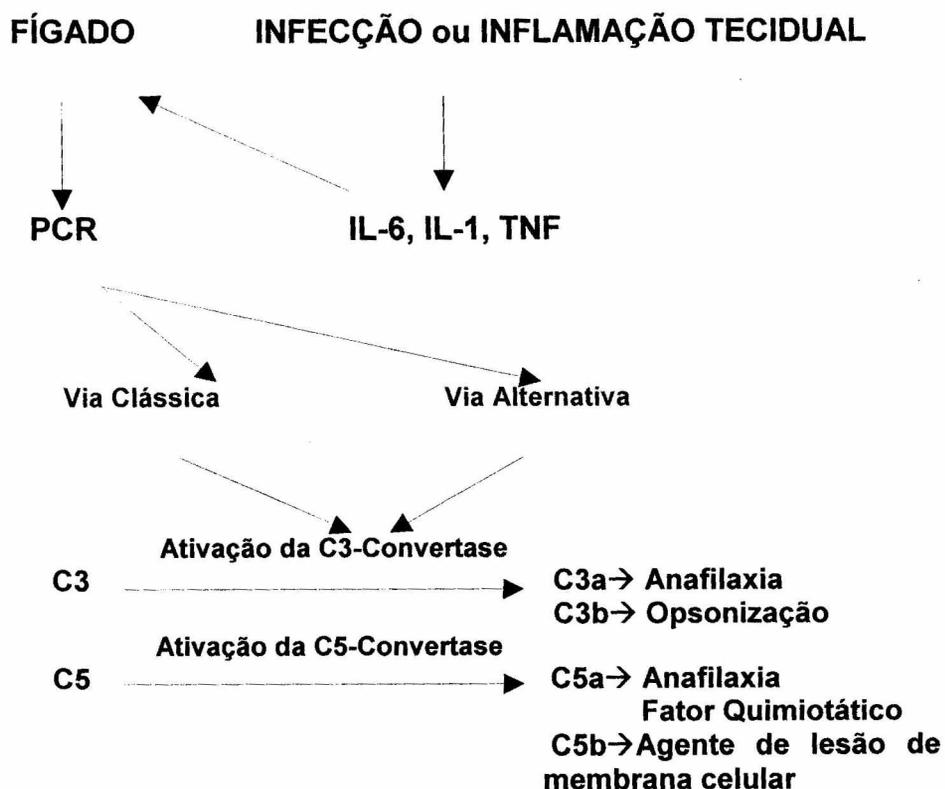


Figura 1: Esquema de ativação do sistema complemento através da Proteína-C Reativa

2.

O PROCESSO ATEROSCLERÓTICO

Evidências cada vez mais conclusivas têm associado o processo aterosclerótico a um fenômeno de natureza inflamatória. A partir da observação de que o endotélio vascular é dotado de intensa atividade metabólica, pesquisas têm sido direcionadas para melhor compreensão dos fatores que levam à instalação do processo ateromatoso na superfície arteriolar interna e suas conseqüências, notadamente o estabelecimento da placa aterosclerótica e sua ruptura, com um estado de isquemia distal já bem conhecido em suas diversas apresentações^(26,28,29).

Estudos dos processos aterogênicos *in vitro*, assim como a análise de tecidos *post mortem*, têm contribuído para entender melhor a aterogênese.

Coelhos alimentados com uma dieta rica em colesterol apresentam arteriosclerose⁽²⁸⁾. A primeira etapa ocorre em nível de superfície endotelial através da indução no surgimento de moléculas de adesão para leucócitos (principalmente monócitos e linfócitos-T). Dentre estas moléculas, identificam-se a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), E-selectina e P-selectina. Ainda não está muito claro de que forma o aumento na circulação de lipídios provoca alterações desta natureza no endotélio, mas as evidências sugerem que essas moléculas funcionam como gatilhos para o desencadeamento da aterosclerose⁽³⁰⁾.

Fatores endógenos protetores do endotélio podem ser inibidos nesta etapa. Alterações na superfície endotelial geradas pelo aparecimento de moléculas de adesão podem inibir a produção local de endotelina e do óxido nítrico, que são potentes vasodilatadores locais e conhecidos inibidores da expressão destas mesmas moléculas⁽²⁹⁾. O crescimento da placa pode alterar a função vasodilatadora do endotélio, favorecendo o aparecimento de fenômenos vasoespásticos⁽³¹⁾.

Recrutados nas fases iniciais da lesão endotelial, os leucócitos aderem e migram para o interior da íntima, através da ação de fatores quimiotáticos para monócitos (como a proteína quimiotática de monócitos 1 – MCP-1) e linfócitos (vários quimiotáticos envolvidos). Esses fatores são gerados pelo endotélio e por outras células da parede vascular. Uma vez dentro da parede vascular, a presença de leucócitos desencadeia o processo inflamatório, que aparentemente iniciará o processo aterosclerótico. Macrófagos formados a partir da diferenciação dos monócitos incorporados à parede vascular induzem a expressão de receptores na superfície endotelial para lipoproteínas modificadas (lipoproteínas de baixa densidade – *low density lipoprotein* – LDL). Além disso, mediadores gerados pelos linfócitos-T (gama-interferon, fator de necrose tumoral beta e alfa, e interleucina-2) promovem a diferenciação de monócitos em mais macrófagos e estimulam a divisão de células musculares lisas da parede arterial (SMCs). Como o processo é contínuo, fatores de crescimento fibrogênicos são continuamente produzidos no

local, resultando em aumento no número de SMCs e criando assim uma extensa matriz para o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas^(28,31).

Em abundância na placa, macrófagos produziram enzimas proteolíticas que são capazes de degradar o arcabouço de colágeno produzido pelas células musculares lisas, que em situações normais estabilizam as ligações intercelulares. Alfa-interferon produzido pelos linfócitos-T também inibe as SMCs na produção de colágeno. Assim podemos afirmar que através da produção de fatores tissulares (por macrófagos e monócitos) são os maiores responsáveis pelo início do processo trombótico na superfície já rota da placa aterosclerótica^(26,28,29).

Modelos de lesão aterosclerótica *in vivo* podem ser desenvolvidos em algumas espécies. Esses modelos sugerem que já não se pode atribuir um papel exclusivo das lipoproteínas, em particular a LDL, na gênese do processo aterosclerótico. Em ratos, nos quais existe uma deficiência congênita de receptores para LDL e apolipoproteína E, o processo aterosclerótico pode ser reproduzido apesar disso, e pode ser minimizado pelo bloqueio da cascata inflamatória⁽²⁸⁾.

Ao contrário da LDL, há fortes evidências quanto ao papel protetor das lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoprotein – HDL*) no mecanismo de formação de placas ateroscleróticas. Ao nível endotelial, elas podem antagonizar os efeitos oxidativos e neutralizar os

fatores pró-inflamatórios⁽²⁹⁾, contribuindo também na diminuição da concentração de LDL na íntima vascular através do “transporte reverso do colesterol”⁽³¹⁾.

Além dos mecanismos citados acima, existem outros mecanismos que ativam o processo inflamatório no contexto da aterogênese. A hipertensão, classificada como fator de risco clássico para doença coronariana, pode, através da angiotensina II, estimular a produção do ânion superóxido pelas SMCs e células endoteliais. Além disso, fatores pró-inflamatórios tais como interleucina-6 e as próprias quimiocinas MCP-1 e VCAM-1 são também produzidas pelo endotélio. A inibição deste processo através de inibidores da enzima de conversão da angiotensina-I em angiotensina-II poderia ser um dos benefícios clínicos adicionais destas drogas, que inibiriam assim também a aterosclerose⁽⁸⁾.

Outro exemplo é a diabetes mellitus, também fator de risco para a doença cardiovascular. Nesta doença há aumento na quantidade de macromoléculas estruturalmente geradas e modificadas pelo estado hiperglicêmico, as quais tem a capacidade de ativar a produção de citocinas inflamatórias. A própria adesão destas macromoléculas à superfície das células endoteliais contribui para a formação de citocinas⁽²⁹⁾. No entanto não há correlação entre diabetes mellitus e um aumento nos níveis séricos de PCR, que se elevariam nestes indivíduos muito mais em função do maior índice de massa corpórea e de complicações vasculares⁽¹⁴⁾.

A obesidade poderia também contribuir para o processo aterogênico de várias formas. Uma delas seria através da elevação dos níveis circulantes de lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density protein- VLDL*), que são geralmente produzidas a partir da gordura visceral. Adicionalmente, o aumento nos níveis circulantes de VLDL converte parte do HDL em VLDL, que é reconhecida como aterogênica principalmente por transformar-se em LDL através de processos oxidativos. Também sabe-se que os adipócitos são capazes de sintetizar citocinas tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e IL-6⁽²⁹⁾. Todavia, acredita-se que a maior contribuição da obesidade no aumento dos níveis séricos de PCR seria devido a constatação de que em torno de 30% da produção de todo o “pool” de interleucina-6 (IL-6) é produzido no tecido adiposo naqueles indivíduos com índice de massa corpórea elevada. Sabe-se também que a IL-6 é o maior indutor da síntese de PCR pelos hepatócitos^(32,33).

Infecções⁽³⁴⁾ têm sido apontadas em alguns trabalhos como importantes para o processo aterogênico, pois nas infecções há geração de citocinas inflamatórias, principalmente as infecções de caráter crônico. Nestas, anticorpos contra os agentes infecciosos produzidos no sítio primário de infecção seriam capazes de induzir à distância toda a cascata inflamatória observada nas placas de ateroma através da geração de citocinas inflamatórias⁽²⁹⁾. A associação de *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simples e citomegalovírus⁽³⁵⁾, tem sido associada ao mecanismo da aterogênese, inclusive com alguns estudos

demonstrando a existência destes agentes em placas de ateroma⁽³⁶⁾. Entretanto, pesquisas epidemiológicas recentes não demonstraram haver evidências de associação entre níveis de anticorpos circulantes contra estes agentes e risco de doença cardiovascular⁽²⁹⁾.

2.1 ATEROSCLEROSE E PROTEÍNA-C REATIVA

Atualmente associa-se níveis de PCR com doença aterosclerótica pelas características inflamatórias desta doença^(19,37,38,72), sendo a inflamação o principal mecanismo desencadeador das alterações patológicas que precedem a instabilidade da placa aterosclerótica na superfície vascular interna⁽⁷⁴⁾. Na doença coronariana aterosclerótica, há inúmeros relatos científicos que demonstram esta associação^(4,7,9,20,26,38,39,40,41,42), apesar de, em pelo menos um estudo, não ser possível confirmá-la⁽²⁵⁾. Desta forma, cada vez mais médicos têm incluído em sua rotina de avaliação de pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) a dosagem de PCR sérica como marcador de prognóstico nos casos sintomáticos, em especial nos casos de angina instável, assim como para a estratificação de risco nos pacientes sem sintomatologia^(7,9,20,38).

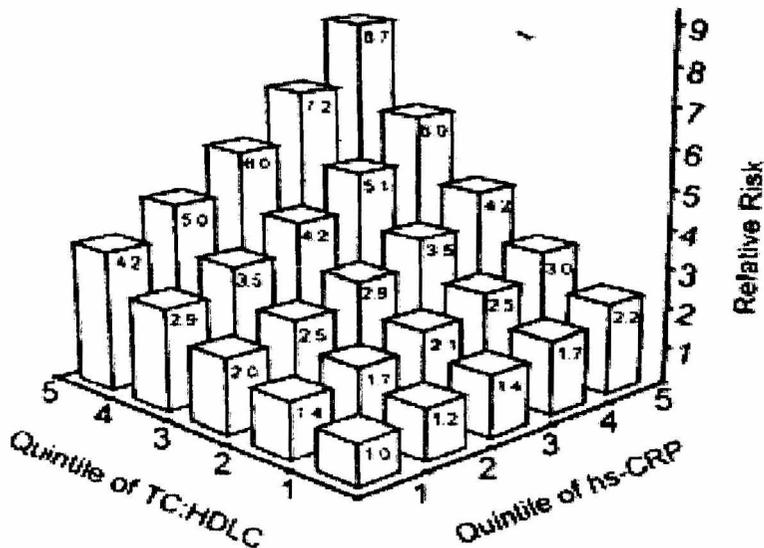
Todo esse esforço em relação ao papel da PCR tem seu fundamento estabelecido a partir da constatação de que uma proporção significativamente elevada de pacientes sem fatores de risco para doença cardiovascular classicamente conhecidos desenvolvem doenças cardiovasculares de etiologia isquêmica⁽²⁶⁾. Além disso, sabe-se metade dos pacientes que sofrem infartos agudos do miocárdio não têm como história pregressa alterações em seu perfil lipídico, segundo Braunwald⁽¹⁵⁾. Sabe-se também que 12 a 16% dos pacientes tratados de forma adequada para doença isquêmica cardíaca aguda (vasodilatadores, trombolíticos, anticoagulantes, anti-plaquetários e aqueles submetidos a terapia intervencionistas) desenvolvem, ao longo de quatro a seis meses seguintes, novo evento isquêmico cardíaco grave⁽²⁹⁾.

A perspectiva da aplicação de um teste diagnóstico para estabelecimento de risco cardiovascular global na população, realizado através da dosagem de um marcador inflamatório de fácil aplicabilidade, baixo custo e com especificidade/sensibilidade aceitáveis, fez com que inúmeros estudos fossem publicados, todos tentando mostrar que um ou outro marcador seria superior no estabelecimento destas metas^(3,6,43).

A PCR-AS apresenta algumas vantagens para o estudo das doenças cardiovasculares. Ao longo da última década, vários estudos epidemiológicos foram feitos utilizando-a na distinção entre indivíduos saudáveis e aqueles com doenças cardiovasculares. Nesses estudos comparou-se também a PCR com outras substâncias que seriam

potenciais marcadores^(19,41). Sendo a PCR de fácil mensuração, devido ao desenvolvimento de técnicas ultra-sensíveis, e de baixo custo, tem se tornado um marcador de aplicação para grandes populações.

Na doença coronariana de prognóstico reservado, agentes inflamatórios circulantes, principalmente a PCR-AS, se elevam rapidamente, o que indica a extensão do dano miocárdico devido à isquemia, ao processo isquemia-reperfusão e à própria intensidade do processo aterosclerótico por si só. Pacientes com processos isquêmicos crônicos rapidamente progressivos e sintomáticos as elevações dos níveis séricos de PCR-AS são mais marcantes, principalmente naqueles com angina instável. Interessante observar que entre os portadores de extensas áreas isquêmicas coronarianas e angina variante, ou naqueles com doença coronariana grave e angina estável, a elevação da PCR é menor. Dito de outra forma, apenas 20% dos pacientes com angina crônica estável e doença multivascular apresentam valores elevados de PCR-AS, em comparação com mais de 70% dos pacientes com angina instável que apresentam esta mesma elevação⁽²⁹⁾. Portanto, a instabilidade da angina resulta em elevação da PCR-AS. Ao contrário, a estabilidade da angina faz com que os níveis de PCR-AS se mantenham também estáveis.



hs-CRP: CRP determinada por ensaio ultra-sensível

TC: colesterol total

HDL: fração HDL do colesterol

Figura2: Efeitos interativos entre os lipídios séricos e a PCR na determinação de risco cardiovascular (extraído de Ridker, P – ref. 7).

Nem todos os pacientes com angina instável desenvolverão infarto agudo do miocárdio⁽²⁹⁾. Entretanto, praticamente todos os pacientes com quadros de infarto agudo do miocárdio precedidos por angina instável terão níveis elevados de PCR-AS à admissão.

Algumas considerações sobre a proteína-C reativa como marcador de doença isquêmica devem ser feitas:

- 1) a proteína-C reativa sérica eleva-se reações inflamatórias de forma inespecífica não específico, apesar de os métodos de detecção da PCR serem extremamente sensível^(1,44);

2) os níveis séricos de PCR se elevam antes mesmo do aparecimento de sintomas clínicos de doença isquêmica;

3) nas condições inflamatórias crônicas, diagnosticadas ou não, nos processos infecciosos ou outra agressão com até 2-3 semanas de antecedência, e nos casos de trauma recente, os níveis séricos de PCR podem também estar elevados (1,16,18).

4) no caso específico do infarto agudo do miocárdio, o nível sérico da PCR na maioria das vezes estará elevado, razão pela qual não servirá como valor prognóstico quanto a um desfecho desfavorável agudamente após a instalação do evento⁽⁷⁾;

5) níveis elevados de PCR-AS (acima de 0,3mg/dl) são encontrados em menos de 10% de indivíduos sem nenhuma patologia, em menos de 20% dos indivíduos com angina estável, em 65% daqueles com angina instável, e em mais de 90% dos indivíduos com infarto agudo de miocárdio nos quais havia como precedente angina instável⁽⁸⁾;

6) nos indivíduos nos quais não se suspeitou inicialmente de infarto agudo de miocárdio, ou seja, antes da elevação

dos marcadores séricos de isquemia, em menos de 50% dos casos houve elevação da PCR-AS⁽⁸⁾;

7) considerando que em 30% dos pacientes com angina instável grave e que em mais de 50% dos casos de infarto agudo do miocárdio não precedidos por angina instável a PCR-AS encontra-se nos valores normais, constatamos que a PCR-AS ainda é um marcador de comportamento heterogêneo^(8,15);

8) Não há correlação entre os níveis séricos de PCR e os níveis de lipídios circulantes nos casos de AVCI^(11,18).

Compreendida a íntima relação entre a doença aterosclerótica, eventos vasculares e níveis séricos de PCR, vários autores vêm produzindo trabalhos que enfocam o papel das estatinas no controle das dislipidemias^(9,37,45,46,47), na estabilização das placas de ateroma e, mais recentemente, na demonstração de que os níveis séricos da PCR podem ser reduzidos (uma vez que as estatinas têm ação comprovadamente anti-inflamatória e anti-trombótica), servindo desta forma como parâmetro de avaliação prognóstico em eventos cardiovasculares e cerebrovasculares^(25,40,48,49), mesmo naqueles indivíduos com perfil lipídico normal^(9,37).

2.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E PROTEÍNA-C REATIVA

Considerando a aterosclerose como um mecanismo de lesão endotelial generalizado de características inflamatórias, seria de se supor que alterações nos níveis séricos de PCR pudessem também ocorrer nos processos vasculares cerebrais e periféricos isquêmicos, a exemplo do que ocorre em leito coronariano .

Baseado nesta premissa, alguns estudos foram publicados com o objetivo de definir o papel da PCR-AS em eventos cerebrovasculares isquêmicos no sistema nervoso central.

Ridker e colaboradores⁽⁵⁰⁾, e outros autores^(16,17,18,34,44,51), demonstraram a associação entre os níveis séricos de PCR-AS e o valor prognóstico nos acidentes vasculares cerebrais de origem isquêmica. Vários estudos publicados ao longo dos últimos anos^(16,17,18,34,37,44) apoiam essa associação, mas um estudo feito pelo mesmo autor avaliando 1086 homens aparentemente saudáveis que participaram do “*Physicians Health Study*”⁽⁴¹⁾ observou que valores mais elevados de PCR associa-se com elevação de duas vezes para o risco de acidente vascular isquêmico em relação à população em geral, e que este aumento de risco era independente dos níveis de lipídios ou de outros fatores conhecidos. Neste mesmo estudo, verificou-se que a PCR-AS não é só um marcador

de fase aguda, mas que pode ser utilizado para estratificar risco que aparentemente não se modifica com o tempo. Pacientes com angina instável, e que a redução no risco de um infarto agudo de miocárdio pela aspirina, da ordem de 44%, poderia ser devido muito mais a efeitos anti-inflamatórios que anti-agregantes.

Conclusões semelhantes foram encontradas pelo mesmo autor em 244 mulheres aparentemente saudáveis que participaram do *Women's Health Study* e que subseqüentemente sofreram algum tipo de evento cardiovascular. Após análises multivariadas, detectou-se neste estudo um risco de sete vezes maior para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral isquêmico comparado aos controles quando havia níveis elevados de PCR-AS em condições basais, ou seja, antes do evento. Também neste estudo houve independência dos níveis de PCR em relação a vários outros fatores de risco envolvidos para acidente vascular cerebral⁽⁵³⁾.

Através da análise dos níveis séricos de PCR-AS em uma grande amostra populacional (sem antecédentes de desordens neurológicas prévias), extraída do estudo de Framingham, Rost e colaboradores⁽¹²⁾ constataram que há uma correlação linear positiva entre os níveis de PCR-AS e risco de acidente vascular isquêmico e ataque isquêmico transitório, principalmente entre idosos. O risco relativo encontrado para homens foi de 1,6 vezes e para mulheres de 2,1 vezes, quando feitos os ajustes multivariados para o outros fatores de risco.

Contudo, Canova e colaboradores⁽¹¹⁾ não encontraram diferenças significativas entre o nível de PCR-AS e subgrupos de pacientes que tiveram processos vasculares cerebrais agudos, e nem correlação com impacto clínico e déficits neurológicos. Entretanto, neste estudo não foram considerados os desfechos primários habituais, tais como novos eventos vasculares e/ou mortalidade (causa vascular ou não). Também não foi mencionado neste estudo os critérios de seleção da amostra. Como o próprio autor afirma, o número pequeno de pacientes limitou as conclusões. Entretanto em outros estudos utilizando amostras menores tem sido possível demonstrar correlação entre a elevação da PCR-AS e a presença de processos vasculares centrais isquêmicos^(16,17,18).

Nos estudos em que se conseguiu determinar a associação entre o nível sérico da PCR e desfechos desfavoráveis (seqüelas e morte), algumas variáveis relacionadas aos pacientes têm sido freqüentemente descritas, entre elas a presença de diabetes mellitus, história de evento vascular anterior, hipertensão, níveis basais de colesterol sérico total, idade, massa corpórea, nível de educação, atividade física e hábito de fumar^(16,17,18,24,49,51,52,54).

Gussekloo e colaboradores⁽⁴⁴⁾, na cidade de Leiden, Holanda, acompanharam 723 pacientes idosos por cinco anos observando a ocorrência de eventos vasculares, principalmente acidentes vasculares cerebrais. Os autores observaram que os pacientes que morreram ao final

do acompanhamento por AVC (13%) tinham níveis de PCR-AS elevados independente da faixa etária. Neste grupo havia o maior número de pacientes que apresentavam níveis acima de 20mg/dl de PCR-AS. Níveis pelo menos duas vezes maiores que o basal foram encontrados naqueles que morreram após este período de acompanhamento.

Di Napoli e colaboradores^(16,18,23,55,56,58) têm demonstrado, nos seus vários estudos, a presença de correlação entre níveis séricos elevados de PCR e a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais de origem isquêmica. Mais do que isso, têm observado que aqueles que desenvolveram eventos cardiovasculares até um ano após o evento cerebrovascular agudo (novo acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, principalmente), tinham níveis de PCR-AS maiores já na admissão hospitalar (geralmente acima de 1,5mg/dl) e também quando por ocasião da alta hospitalar^(16,18).

Em um destes estudos⁽¹⁶⁾ os autores aplicaram um rigoroso processo de inclusão para o estudo e registro de dados. Dos 128 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, houve uma correlação entre os níveis de PCR-AS e o prognóstico de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Foi utilizado ensaio nefelométrico para a dosagem da PCR-AS neste estudo, que ainda enumerou algumas conclusões importantes:

* os níveis elevados de PCR-AS se correlacionam com um processo inflamatório que se estabelece após um acidente vascular cerebral isquêmico agudo e também com uma persistente resposta inflamatória nos sobreviventes. Isto pode afetar a cascata de coagulação através da interferência sobre fatores tissulares e desta forma aumentar a mortalidade, teoricamente pela maior tendência à formação de trombina e fibrina, que não teriam mais a inibição adequada provocada pela anti-trombina III e a proteína C ativada, ambas com sua produção deprimida pelo aumento dos níveis circulantes de citocinas⁽³³⁾. Isso explica provavelmente a elevação observada dos níveis de fibrinogênio na maioria destes casos, apesar do nível elevado de fibrinogênio não ser considerado um preditor de mortalidade^(16,18);

* em torno de 26% dos pacientes que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico não apresentaram elevação dos níveis de PCR, observação feita também em estudos^(18,57);

* níveis elevados de PCR-AS apresentam correlação linear com a extensão do dano isquêmico cerebral, o que foi verificado em outro estudo do mesmo autor^(56,58);

* os níveis de PCR-AS podem servir como forma de estratificação de pacientes pós acidente vascular isquêmico, independente do tipo (tromboembólico, aterotrombótico, lacunar ou desconhecido (ver definições operacionais), quanto a alto e baixo risco para

desenvolvimento de novo evento cardiovascular e cerebrovascular, abrindo assim a perspectiva de abordagem e tratamento mais agressivo nesta população de risco ^(16,18,23,56,58).

Muir e colaboradores⁽¹⁷⁾ também relataram correlação entre níveis séricos de PCR-AS e mortalidade pós acidente vascular cerebral isquêmico. Dos 228 pacientes avaliados, verificou-se significância estatística nesta relação considerando como fatores determinantes a idade, o escore de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)^(anexo 3) e a dosagem sérica de PCR determinada até 72 horas do *ictus*. Neste trabalho, o autor coloca como possíveis causas de elevação da PCR-AS três explicações:

→ a concentração elevada da PCR-AS estaria relacionada à extensão do dano isquêmico, ou seja, seria um reflexo da intensidade da reação inflamatória produzida pela isquemia, sendo maior quanto mais grave fosse o dano;

→ a concentração elevada de PCR-AS refletiria a presença de lesões ateroscleróticas;

→ complicações secundárias ao acidente cerebrovascular isquêmico seriam também responsáveis pela elevação do reagente, tais como infecções.

Nos pacientes selecionados neste estudo de Muir e colaboradores foi alta a taxa de infartos documentados através de tomografias computadorizadas. Entretanto usualmente não se observarem alterações tomográficas cerebrais características de isquemia imediatamente após o acidente vascular, segundo Bamford⁽⁵⁹⁾.

Uma vez bem estabelecida a relação entre os níveis de PCR-AS e os eventos vasculares no sistema nervoso central, tem se tentado determinar o melhor momento para a realização da dosagem sérica da PCR-AS, na tentativa de melhorar a precisão na estratificação de risco para futuros eventos vasculares em indivíduos saudáveis, assim como para aqueles que já tiveram um evento inicial mas que apresentam risco de eventos vasculares futuros.

Winbeck e colaboradores⁽⁵⁷⁾ publicaram estudo no qual após avaliarem 176 pacientes que foram admitidos com quadro de acidente cerebral vascular isquêmico e que não sofreram reperfusão, chegaram à conclusão de que os níveis de PCR-AS determinados após coleta de soro nas primeiras 12 horas do início dos sintomas não guarda relação prognóstica adequada. Entretanto, um aumento do nível sérico desta entre 12 e 24 horas parece ser um bom preditor da ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares futuros^(55,60).

Apesar de todos os avanços na área, não se pode ainda, com os dados de literatura atuais, determinar com exatidão o valor prognóstico

da PCR-AS de acordo com as inúmeras situações clínicas de doença cerebro-vascular aguda, como tem sido feito no caso das doenças coronarianas⁽⁸⁾. Mas vários estudos estão sendo realizados para tentar determinar seu valor no prognóstico a curto ou longo prazo nestas doenças, o momento ideal para coleta, a quantidade de dosagens e a importância de conjugar este dado com os demais dados utilizados para a avaliação destes casos. Outros marcadores inflamatórios têm sido pesquisados com o objetivo de auxiliar na estratificação destes pacientes. Num futuro próximo é possível que a dosagem de PCR-AS faça parte da rotina de avaliação destes casos .

A utilização das estatinas, anteriormente indicadas em função de anormalidades no perfil lipídico de pacientes com manifestações clínicas de oclusão vascular em território coronariano, passou a ser avaliada para estabelecimento de seu benefício na prevenção primária ou secundária de outros eventos isquêmicos, principalmente sistema nervoso central. Alguns estudos estão sendo conduzidos especificamente com esta finalidade e outros estão sendo reavaliados à luz dos eventos cerebrovasculares.

Dentre estes, destaca-se o trabalho desenvolvido por Byington e colaboradores⁽⁴⁵⁾, que através da análise de três grandes levantamentos (WOSCOPS – *West of Scotland Coronary Prevention Study*, CARE – *Cholesterol and Recurrent Events*, e o LIPID – *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) sobre os efeitos da pravastatina (uma

droga do grupo das estatinas) na mortalidade por doenças cardiovasculares em geral, chegaram a conclusão que em média observa-se uma redução da ordem de 20% no total de acidentes vasculares cerebrais, com maior impacto naqueles de origem isquêmica, principalmente após pelo menos um ano de uso ininterrupto da droga.

Achados semelhantes também foram encontrados por outros autores com a simvastatina no estudo 4S – *Scandinavian Simvastatin Survival Study*. Neste estudo foi encontrada uma redução da ordem de 30% na taxa de eventos cerebrovasculares com o uso da droga⁽⁴⁶⁾.

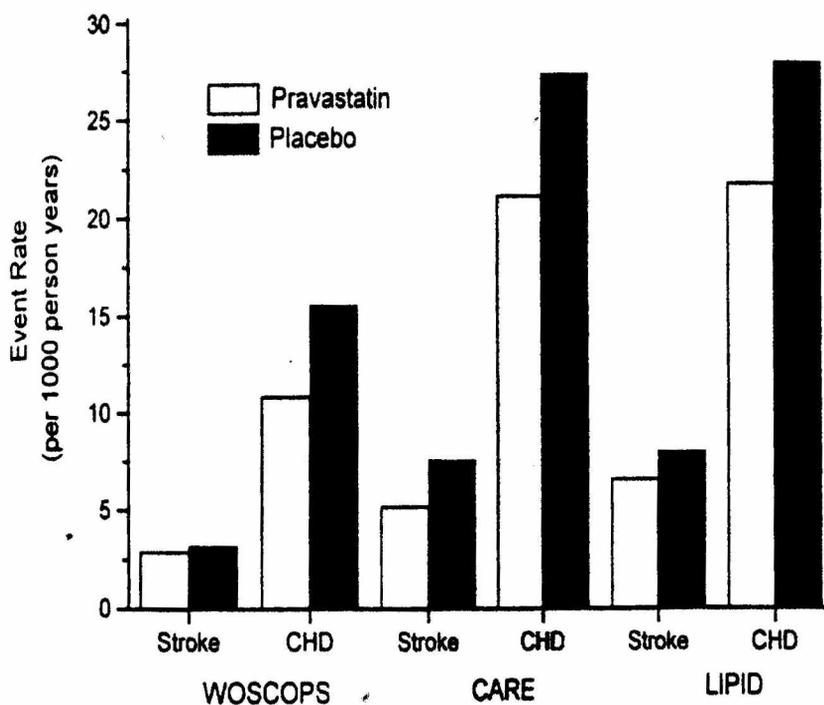


Figura 3: Taxa de eventos para acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial coronariana nos estudos WOSCOPS, CARE e LIPID, após a utilização randomizada de 40mg de pravastatina ou placebo (extraída de Plutzky, J – ref. 50).

3.

**EPIDEMIOLOGIA DOS ACIDENTES VASCULARES
CEREBRAIS**

No Brasil, dados do Ministério da Saúde extraídos do Sistema de Informações do SUS – DATASUS de 1998⁽⁶¹⁾, a partir da análise das Autorizações para Internação Hospitalar - AIH, mostram uma taxa de mortalidade por doença cerebrovascular em torno de 51,49/100.000 habitantes, correspondendo em números absolutos a 83084 mortes por ano. Em termos proporcionais, as doenças do aparelho circulatório constituem o grupo com a maior quantidade de óbitos (27,6%) dentro da mortalidade geral. Neste grupo, as doenças cerebrovasculares correspondem a 32,6% do total de óbitos, superando inclusive em números proporcionais as doenças isquêmicas do coração (29,6%).

Mortalidade Proporcional por Doenças do Aparelho Circulatório (Indicador RIPSA C-11) Brasil, 1998

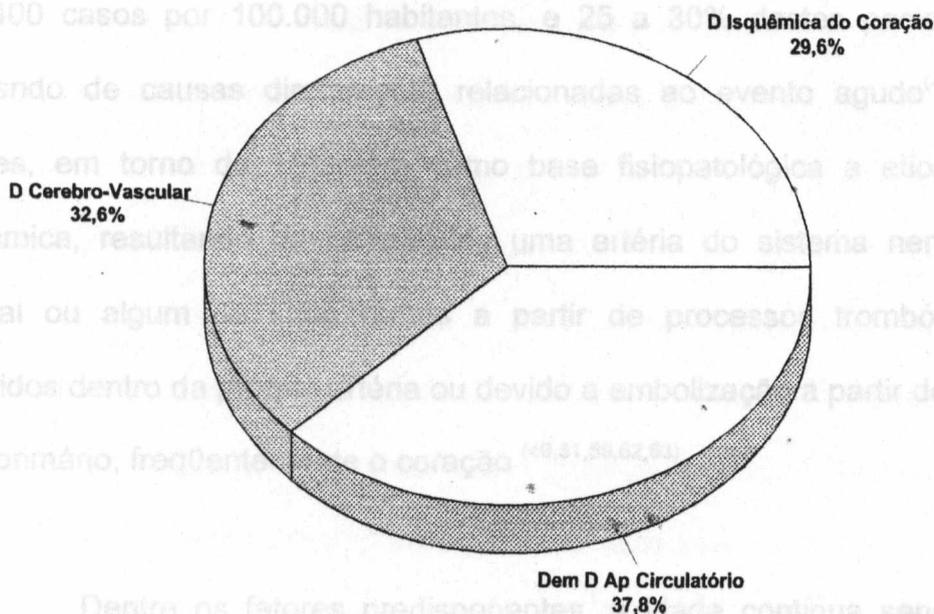


Figura 4: Mortalidade proporcional por Doenças do Aparelho Circulatório, Brasil, 1998 (Fonte: FUNASA-Fundação Nacional da Saúde/Ministério da Saúde – ref. 61)

Lessa descreve, através de estudo em que 1257 pacientes atendidos em um ano em serviços médicos da cidade de Salvador, Bahia, Brasil, as situações clínicas mais comumente relacionadas aos acidentes vasculares encefálicos. Aqui aponta-se a hipertensão como a principal condição relacionada (62,5%), seguindo-se diabetes mellitus e cardiopatias em geral. Não há especificação quanto ao tipo de acidente vascular encefálico neste estudo⁽⁷⁹⁾.

Considerada como a terceira maior causa de morte nos Estados Unidos e principal causa de dano neurológico em adultos, os acidentes vasculares cerebrais ocorrem na faixa de aproximadamente 500.000 novos casos ao ano naquele país, com incidência aproximada de 250-400 casos por 100.000 habitantes, e 25 a 30% destes pacientes morrendo de causas diretamente relacionadas ao evento agudo^(49,62). Destes, em torno de 75% têm como base fisiopatológica a etiologia isquêmica, resultando da oclusão de uma artéria do sistema nervoso central ou algum de seus ramos a partir de processos trombóticos ocorridos dentro da própria artéria ou devido a embolização a partir de um sítio primário, freqüentemente o coração ^(49,51,59,62,63).

Dentre os fatores predisponentes, a idade continua sendo o maior fator de risco não modificável. Pacientes idosos apresentam geralmente quadros mais graves (acima de 75 anos geralmente apresentam-se com escore de NIHSS acima de 20 – ver anexo 2), com complicações mais freqüentes, resposta à terapia trombolítica mais pobre

(e com maior taxa de complicação relacionada ao tratamento com trombolíticos), e mortalidade maior em comparação aos pacientes mais jovens. Apesar disso, ¼ destes pacientes têm idade inferior a 65 anos. Sexo e raça têm pouca influência quanto à incidência de AVC^(49,51).

Dentre os fatores cardiovasculares, a história de acidente vascular cerebral prévio e a fibrilação atrial merecem destaque. Se há história de acidente vascular prévio, estima-se recorrência tardia em até 14% ao ano. No caso da fibrilação atrial, a ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico geralmente leva a quadro de maior mortalidade e incapacidade^(49,51,59,62).

Vários fatores modificáveis têm sido relacionados ao risco maior de acidentes vasculares cerebrais, notadamente os de origem isquêmica⁽⁷⁵⁾. Entre eles destacam-se a hipertensão, o tabagismo, o diabetes mellitus, estados de hipercoagulabilidade, a própria fibrilação atrial, a insuficiência coronariana, a doença do sistema carotídeo (geralmente acima de 70% de oclusão), e outros menores^(49,51). Dentre os achados laboratoriais, uma vez instalado o processo agudo, o nível sérico de glicose é um marcador confiável de piora. Quadros de hiperglicemia têm sido associados com maiores taxas de morbidade/mortalidade. Essas taxas tendem a ser maiores também naqueles pacientes que se apresentam com nível de consciência diminuído e/ou com desvio conjugado do olhar, assim como naqueles que se apresentam com elevação acentuada da pressão arterial ou hipotensão, naqueles que se

apresentam febris e naqueles que nas primeiras 24 de instalação do quadro clínico desenvolvem cefaléia intensa, náuseas e vômitos^(51,70).

4.

ANÁLISE DA PROTEÍNA-C REATIVA

Muitos pesquisadores em todo o mundo fizeram avanços significativos na elucidação dos processos aterogênicos à luz das doenças coronarianas, tendo como fatores relevantes a função da PCR e os mecanismos inflamatórios por ela mediados. Grau⁽⁵⁴⁾, Dirnagl⁽⁶²⁾ e Pasceri⁽³⁰⁾ ilustram, através de seus trabalhos, a redescoberta da função PCR no contexto das alterações vasculares. Ridker e colaboradores, através de vários estudos^(20,21,28,29,38), conseguiram não só mostrar que havia uma relação consistente entre os níveis séricos de PCR-AS e eventos vasculares isquêmicos trabalhando com populações diferentes, como também identificaram uma série de variáveis relacionadas a prognóstico, abrindo caminho para que outros pesquisadores pudessem consolidar estes achados através de novas análises em outras situações^(20,21,28,29,38). O volume e a consistência destes resultados levou a AHA – American Heart Association a incluir a PCR-AS em uma das etapas de avaliação de risco coronariano, e hoje isto encontra-se bem estabelecido em termos de literatura.

Contudo, apesar de fisiopatologicamente a instalação da doença cerebrovascular, mais precisamente a doença cerebrovascular aguda oclusiva aterotrombótica (responsável pela grande maioria dos casos de doença cerebrovascular isquêmica aguda), ser idêntica ao que ocorre no leito arterial coronariano, a percepção de que a PCR poderia desempenhar um papel importante na estratificação de risco para no território vascular cerebral surgiu muito mais tardiamente.

Foram muitas as indagações que motivaram o desenvolvimento deste estudo:

A PCR está mesmo aumentada nos processos vasculares agudos isquêmicos em sistema nervoso central? Se estiver, seu valor elevado refletiria a gravidade e extensão da injúria isquêmica? Qual seria o melhor momento para se dosar a PCR? Seu valor mais elevado se relacionaria com desfechos mais desfavoráveis?

Dentre todos os estudos que tratam da doença cerebrovascular aguda e/ou dos processos aterotrombóticos em geral, a análise da PCR persiste como sendo ainda uma referência com pouco destaque na literatura. Considerando todo o substrato fisiopatológico que envolve a formação, e principalmente a ruptura, da placa aterosclerótica na circulação cerebral, as implicações da determinação deste reagente de fase aguda como marcador laboratorial sensível poderiam ajudar a definir o prognóstico (incapacidade e mortalidade) a curto, médio ou longo prazo, de maneira similar à que ocorre na circulação coronariana. Desta forma, a mensuração rotineira da PCR-AS naqueles que sofreram acidentes cerebrovasculares de origem isquêmica poderia ser uma maneira de auxiliar, juntamente com outros métodos amplamente utilizados na avaliação de morbidade/mortalidade (tais como exames de imagens e escores prognósticos^(49,64)), a definir que população de pacientes que se beneficiariam de medidas mais agressivas no tratamento de fatores modificáveis e principalmente na identificação daqueles que poderiam

obter resultados melhores com um tratamento mais intensivo utilizando drogas que interferissem nos processos inflamatórios que precedem a ruptura da placa aterosclerótica, como as estatinas^(24,51,76,77).

5.

HIPÓTESES

H0 : não há correlação entre os níveis séricos de proteína-C reativa e o prognóstico dos pacientes com acidentes vasculares agudos isquêmicos, independente de outras variáveis;

H1 : os níveis séricos de proteína-C reativa correlacionam-se positivamente com o prognóstico dos pacientes que sofreram processos vasculares agudos isquêmicos, independente de outras variáveis;

6.
OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o papel da proteína-C reativa como marcador prognóstico de curto prazo nos pacientes que sofreram acidentes vasculares cerebrais de etiologia isquêmica na fase aguda.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 - Avaliar se há correlação entre os níveis séricos da proteína-C reativa de alta sensibilidade e os desfechos desfavoráveis após eventos vasculares cerebrais isquêmicos no período de internação hospitalar;

2 - Comparar o valor dos níveis séricos da proteína-C reativa entre os subgrupos acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório.

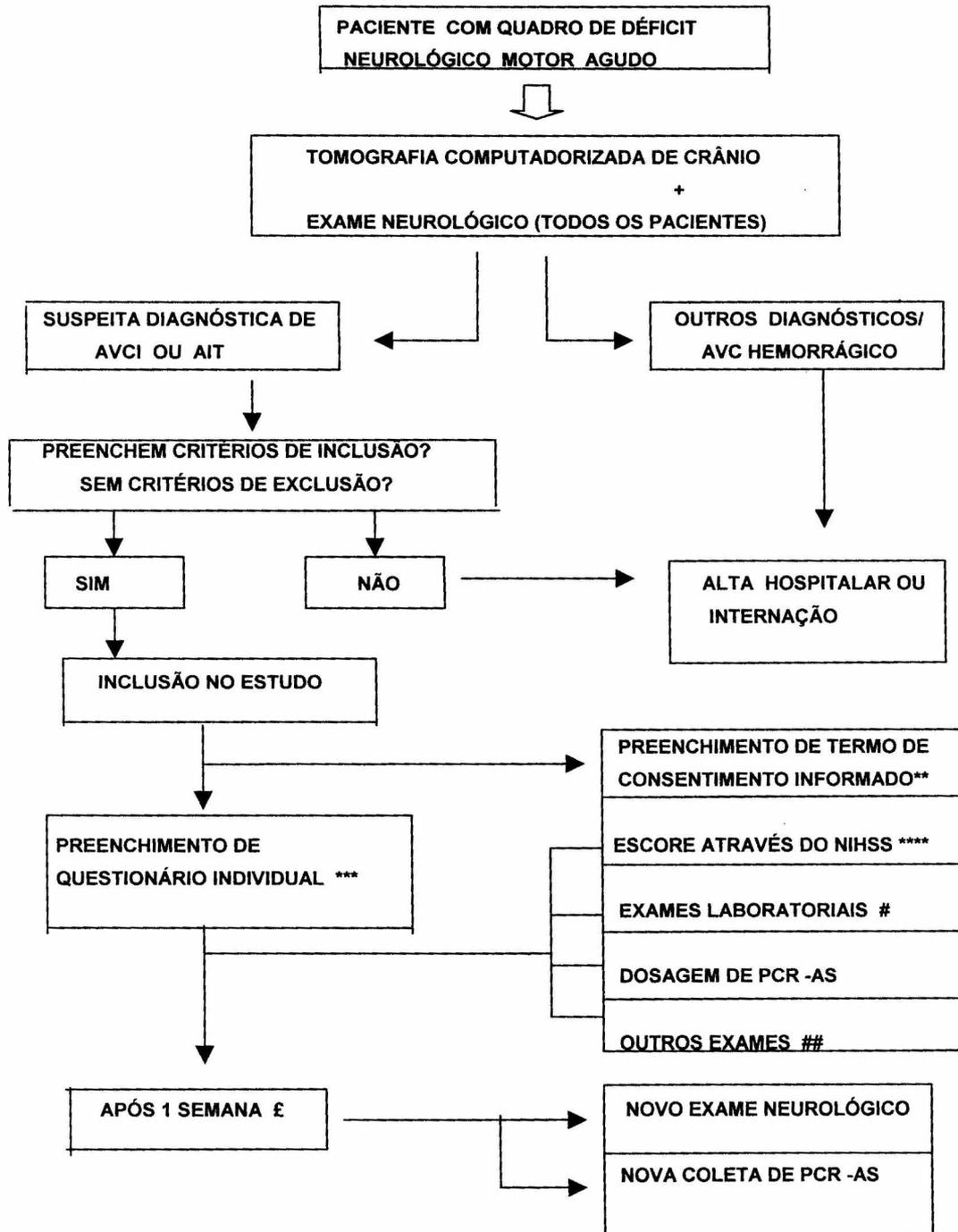
7.

CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo longitudinal prospectivo.

7.2 PROTOCOLO DE PESQUISA



* critérios de inclusão e de exclusão: ver abaixo em “POPULAÇÃO DO ESTUDO”;

** o termo de consentimento informado era assinado pelo próprio paciente ou, na impossibilidade deste, por um responsável legal;

*** ver anexo 2;

**** ver anexo 3;

os exames laboratoriais coletados na admissão hospitalar consistiam em hemograma, glicose, creatinina, uréia, sódio, potássio, cálcio, magnésio, gasometria arterial e líquido céfalo-raquidiano (os quatro últimos não obrigatoriamente em todos);

os outros exames não eram de caráter obrigatório para todos os pacientes e consistiam em ressonância nuclear magnética de crânio e ecocardiograma bidimensional transtorácico ou transesofágico;

£ os pacientes que foram incluídos no estudo mas que não completaram a semana de acompanhamento (alta hospitalar ou óbito) tiveram registro de exame clínico e coleta de sangue para dosagem de PCR-AS imediatamente antes da alta.

7.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes avaliados neste estudo foram indivíduos com desordens neurológicas motoras agudas admitidos na Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia, no período de 01/julho a 31/dezembro de 2002. O Hospital Português da Bahia é uma instituição privada com características assistenciais voltadas principalmente para tratamento de pacientes com problemas de saúde de alta complexidade que tenham seguros-saúde ou similares. A Unidade de Emergência presta atendimento fundamentalmente a pacientes com problemas clínicos e sua clientela é bastante heterogênea com relação ao nível social.

Todos aqueles com alterações neurológicas motoras agudas foram avaliados pelo médico plantonista que, após suspeita clínica inicial de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, solicitava exames laboratoriais e tomografia computadorizada de crânio. Após esse procedimento inicial o médico plantonista notificava o pesquisador.

Dos pacientes atendidos no período, 32 foram selecionados, de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

7.3.1 Critério de Inclusão

Todos os pacientes atendidos na Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia no período de 01/julho a 31/dezembro de 2002, com idade superior a 21 anos e suspeita clínica inicial de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório de instalação aguda (com menos de 24 horas de aparecimento dos sintomas do déficit neurológico), após realização de tomografia computadorizada de crânio;

7.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam:

a – diagnóstico de acidente vascular cerebral do tipo hemorrágico (hematoma intra-parenquimatoso ou hemorragia subaracnóide);

b – quadro infeccioso bem definido ou fortemente suspeitado, de etiologia viral, bacteriana ou fúngica, adquiridos nas 4 semanas que antecederam a admissão;

c – processos inflamatórios crônicos em atividade, suspeitos ou confirmados;

d – uso de anti-inflamatórios não hormonais ou esteróides com tempo de duração do tratamento superior a 5 dias, até sete dias antes da admissão;

Nota: foram admitidos pacientes em uso de ácido acetil salicílico (AAS) nas doses recomendadas para profilaxia da agregação plaquetária (até 325mg/dia) por não ter sido encontrado, na literatura referenciada, nenhum estudo que fizesse restrições à utilização do mesmo ou que demonstrasse a interferência do seu uso na dosagem da PCR-AS;

e – processos patológicos não definidos, tais como febre de origem obscura, síndromes consuptivas e doenças mal caracterizadas;

f – portadores de neoplasias malignas;

g – hepatopatias graves (informação que foi fornecida pelo paciente ou responsável);

h – insuficiência renal crônica (idem);

i - grandes traumas recentes (até 30 dias antes da admissão);

j – cirurgia de moderada a grande porte recente (até 30 dias antes da admissão).

7.4 MATERIAL E MÉTODO

Para cada paciente foram colhidas duas amostras de sangue para dosagem de PCR-AS sérica, sendo que a primeira coleta no momento da admissão hospitalar e a segunda sete dias de internação. Para coleta das amostras foi utilizado o sistema de coleta a vácuo BD vacutainer (tubos de 5 ml sem aditivo). Imediatamente após cada coleta, a amostra foi centrifugada a 3000 rpm por 10 minutos e o soro separado e armazenado em freezer a -20°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$). Todas as amostras foram analisadas no intervalo de 3 a 5 dias após coleta. O equipamento utilizado para análise foi o BN 100 (Dade Behring), sistema totalmente automatizado que utiliza o método da nefelometria. O reagente utilizado (N Reagent High Sensitivity PCR) consiste de uma suspensão de partículas de poliestireno que estão revestidas de um anticorpo monoclonal anti-PCR. A concentração das partículas de poliestireno está ajustada de forma otimizada à medição da aglutinação nefelométrica nos sistemas BN 100. Isto confere à metodologia utilizada neste experimento alta sensibilidade e especificidade ^(64,66,67,68).

7.5 PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Os pacientes foram recrutados entre os meses de julho a dezembro de 2002, e acompanhados desde a sua admissão até a alta hospitalar. Durante este período foram incluídos os dados em banco de dados específico através de questionário individual de avaliação e acompanhamento^(anexo 2). A amostra constituída por estes pacientes caracterizou-se como uma amostra de conveniência. Quando o paciente não podia responder ao questionário, um familiar ou representante legal respondia às questões. As principais ocorrências no período de internação hospitalar eram também registradas, com atenção especial ao desfecho clínico por ocasião da alta hospitalar.

7.6 VARIÁVEIS DE DESFECHO

- 1 - Morte decorrente de evento cerebrovascular agudo**
- 2 - Alta hospitalar com seqüelas motoras**
- 3 - Alta hospitalar sem seqüelas motoras**

7.7 VARIÁVEIS DE INTERESSE PARA ANÁLISE

→ **Idade;**

→ **Raça:** distintos em 2 categorias: brancos e não brancos;

→ **Grau de instrução:** separados nas seguintes categorias:

analfabeto

1º grau (completo ou não)

2º grau (completo ou não)

superior (completo ou não)

→ **Hábito de fumar:** foram considerados tabagistas “todos aqueles que fumem regularmente, tragando a fumaça, em média três ou mais cigarros ao dia por período maior ou igual a um ano” (segundo Trevathan et al., 1983, e La Vecchia et al., 1986). Não foram considerados os tabagistas passivos;

→ **Escala de gravidade clínica segundo o National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS⁽⁷⁸⁾:** escala de gravidade dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Escala de fácil aplicabilidade, válida e confiável para medir função neurológica que se correlaciona com a

gravidade e a evolução a longo prazo destes pacientes, variando de 0 (normal) a 42 pontos^(anexo 3);

→ **Níveis de lípides séricos:** foram considerados normais, para efeito de definição, os valores definidos pela III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2003:

nível de colesterol total : até 200mg/dl

nível de LDL colesterol: até 100mg/dl

nível de HDL colesterol: acima de 40mg/dl

nível de triglicerídeos: até 200mg/dl;

→ **Atividade física:** exercer ou não atividade física regular, pelo menos por trinta minutos duas vezes na semana, independentemente da atividade ocupacional;

→ **Antecedentes médicos pessoais de interesse (informados pelo paciente ou responsável legal no momento da admissão):**

Hipertensão

Neoplasias

Dislipidemia

Doença Arterial Coronariana (com ou sem IAM)

Colagenoses

Cirurgias Recentes

Insuficiência Renal Crônica

Hepatopatias

Evidência de infecção recente (até duas semanas antes da inclusão no estudo)

Uso de anti-inflamatório não hormonal ou esteróide (até sete dias antes da inclusão no estudo)

Acidente Vascular Cerebral prévio

Diabetes Mellitus

Alergias

Trauma recente

Asma

7.8 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

Para efeito deste trabalho, ficam estabelecidas as seguintes definições operacionais:

7.8.1 Evento Cerebrovascular Agudo: déficit neurológico abrupto causado pela interrupção do suprimento sangüíneo a uma determinada área do cérebro;

*** Acidente vascular cerebral isquêmico agudo:** rápido desenvolvimento de sintomas ou sinais de perda da função cerebral de forma focal ou global, com sintomas iniciados nas últimas 24

horas ou que evoluíram para óbito, sem outra aparente causa que não a de origem vascular, com tomografia computadorizada demonstrando área de baixa atenuação, ausência de anormalidade ou área de alta atenuação dentro de outra com baixa atenuação (ou seja, área com degeneração hemorrágica), em região compatível com os sintomas e sinais clínicos apresentados, dentro de 28 dias a partir do aparecimento dos sintomas neurológicos (Bamford, 1991). Pode ser de três tipos quanto à natureza básica da lesão:

- **de natureza embólica**: causado por obstrução de segmento arterial por êmbolo de origem sistêmica, freqüentemente oriundo do coração;

- **de natureza trombótica**: causado por extensão de processo trombótico em segmento arterial imediatamente proximal ao local de oclusão;

- **de natureza indeterminada** : quando através de exames de imagem não se consegue chegar a uma conclusão quanto à sua origem (em torno de 40%);

* **Ataque Isquêmico Transitório**: déficit focal encefálico ou ocular reversível, secundário à oclusão de um segmento vascular arterial, com reversão completa dos sintomas em 24 horas;

7.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizada estatística descritiva para avaliar a frequência dos valores séricos da PCR nos grupos de AVC e AIT, assim como a sua distribuição a partir dos desfechos selecionados.

A Correlação de Spearman foi utilizada para análise do comportamento da PCR de acordo com a intensidade do quadro isquêmico cerebral definido pelo escore do NIHSS e para definição do melhor momento da coleta de amostra de soro para a análise do nível sérico de PCR-AS.

O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar a significância dos valores da PCR na caracterização dos desfechos clínicos.

Para as análise dos resultados deste trabalho, foi utilizado o programa estatístico Statacorp-STATA STATISTICAL SOFTWARE, College Station, Tx, USA, 2001. A significância estatística foi considerada para valores de “p” inferiores a 5%.

7.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa que originou este trabalho foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Português da Bahia, com parecer favorável nº 013/2002.

Todos os pacientes (e respectivos familiares e/ou acompanhantes) foram abordados pelo pesquisador e convidados a participar do estudo, ocasião em que também eram verbalmente esclarecidos quanto aos objetivos e demais informações relacionadas ao mesmo. Em seguida todos receberam um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, de acordo com a resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, o qual foi assinado em duas vias pelo paciente ou familiar responsável (que ficou com uma cópia) e pelo pesquisador^(anexo).

8.

RESULTADOS

8.1 PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS PACIENTES ESTUDADOS

Dos 32 pacientes selecionados para o estudo, 4 foram excluídos por perda de dados de acompanhamento e 1 por encontrar-se com suspeita clínica e radiológica de tuberculose pulmonar em atividade. Nos 27 pacientes restantes, 22 tiveram diagnóstico inicial de AVCI e 5 de AIT ao final do estudo (um paciente com suspeita diagnóstica inicial de AIT confirmou tratar-se de AVC). O sexo masculino predominou (15/27 pacientes - 55%), vinte e um pacientes (77,7%) tinham idade superior a 66 anos e eram da raça branca (21/27 pacientes – 77,7%). No grupo avaliado 18 pacientes eram hipertensos (66%), sendo que no grupo com AVCI 17 pacientes tinham hipertensão (81,8%). Quatro dos 27 pacientes informaram ser diabéticos (14,2% em toda a amostra, 3 no grupo AVCI e 1 no grupo AIT). Além daqueles pacientes que informaram ser diabéticos, 12 pacientes (44,4%) apresentavam-se hiperglicêmicos (glicemia acima de 110mg/dl) por ocasião da admissão no estudo (11 no grupo AVCI e 1 no grupo AIT), entretanto este achado não foi valorizado na análise dos resultados.

O exame físico foi direcionado para as alterações neurológicas para definição do escore do NIHSS e para identificação de condições que pudessem ser caracterizadas como critérios de exclusão.

Diagnóstico dos pacientes estudados

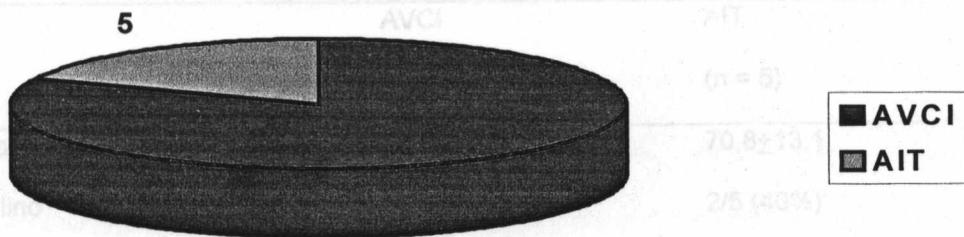


Figura 5: Distribuição dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) no período de julho a dezembro de 2002 admitidos na Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia, classificados de acordo com o diagnóstico final.

Um terço dos pacientes estudados tinha história médica prévia de dislipidemia (9/27 pacientes – 33,3%), dos quais 8 apresentaram AVCI e 1 AIT. Não foi questionado o uso prévio de agentes hipolipemiantes.

As características gerais da amostra foram sintetizadas na tabela 1:

Tabela 1: Perfil clínico e demográfico dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT):

	AVCI (n = 22)	AIT (n = 5)
Idade (média)	73,1±11,3	70,8±13,1
Sexo Masculino	13/22 (59%)	2/5 (40%)
Raça branca	17/22 (77%)	4/5 (80%)
Fumantes	1/22 (4,5%)	2/5 (40%)
Sedentários	19/22 (86,3%)	5/5 (100%)
Hipertensão	17/22 (81,8%)	1/5 (20%)
Diabetes Mellitus	3/22 (13,6%)	1/5 (20%)
Hiperglicemia por ocasião da admissão	11/22 (50%)	1/5 (20%)
Dislipidemia	8 (36,3%)	1 (20%)
Doença arterial coronariana	6 (27,2%)	1 (20%)
Infarto agudo do miocárdio	3 (13,6%)	-
Acidente Vascular Cerebral prévio	5 (22,7%)	1 (20%)

Vinte e quatro pacientes da amostra (88%) referiram ser sedentários e não tabagistas. Seis pacientes do grupo AVCI (27,2%) e 1 do grupo AIT (20%) informaram ser portadores de doença arterial coronariana. Três pacientes em toda a amostra já havia sofrido um infarto agudo do miocárdio, todos do grupo AVCI. Aproximadamente um quarto dos pacientes do grupo AVCI (5 pacientes – 22,7%) e AIT (1 paciente – 20%) tinham histórico de acidente vascular cerebral prévio, não especificado como isquêmico ou hemorrágico.

Dos 5 pacientes do grupo AVCI com passado de AVC prévio, 4 tinham como antecedentes hipertensão arterial, 3 eram dislipidêmicos e 2 eram diabéticos, em um deles coexistiam todas essas condições. À exceção de um paciente, todos também apresentaram valor elevado da PCR-AS no início e uma semana após. Quatro pacientes deste grupo tiveram desfechos desfavoráveis (3 tiveram alta com seqüela motora e um faleceu). O único paciente do grupo AIT com passado de AVC não tinha nenhum destes antecedentes médicos e teve alta sem seqüelas motoras.

Em toda a amostra houve 12 pacientes (44,4%) com glicemias elevadas (acima de 110mg/dl, média de 180mg/dl, variando de 112 a 310mg/dl) à admissão hospitalar (11 do grupo AVCI e 1 do grupo AIT). Com relação ao número de leucócitos, três pacientes (11,1%), todos do grupo AVCI, apresentavam valores acima do normal (12000/mm³) em todos os casos formas maduras de polimorfonucleares. Quatro pacientes (3 do grupo AVCI e 1 do grupo AIT) tinham diagnóstico laboratorial de anemia (hematócrito menor que 35% e hemoglobina menor que 13g%), com valores de hematócrito que variaram de 24% (1 paciente) a 34% (3 pacientes), e de 7,0g% (1 paciente) a 12g% (3 pacientes) para hemoglobina. Não foi observado nenhum caso de trombocitopenia.

Sete pacientes (26%), todos do grupo AVCI, apresentavam níveis de creatinina acima de 1,2mg/dl à admissão hospitalar (1,3 a 3,0mg/dl), mas em nenhum havia menção à presença de insuficiência

renal. Destes, 2 tinham informado histórico de doenças renais no passado (litíase e pielonefrite), e seus valores de creatinina à admissão não ultrapassaram 1,6mg/dl (normal até 1,1mg/dl). Oito pacientes (29,6%), todos do grupo AVCI, apresentavam valores de uréia plasmática acima de 40mg/dl à admissão hospitalar (41 a 107mg/dl), havendo correspondência com valores de creatinina sérica elevada em 5 destes.

Cinco pacientes apresentavam níveis séricos de sódio fora da faixa de normalidade, e em 1 (no grupo AVCI) detectou-se hiponatremia ($\text{Na}^+ < 125\text{mEq/l}$) e nos demais (2 do grupo AVCI e 2 do grupo AIT) hipernatremia ($\text{Na}^+ > 145\text{mEq/l}$). Com relação aos níveis de potássio sérico, 2 pacientes apresentaram valores inferiores a 3,5mEq/l (3,3 e 3,4mEq/l) e um acima de 5,0mEq/l (5,1mEq/l), sendo todos do grupo AVCI. Em três pacientes houve perdas de dados de sódio e potássio.

Os valores resultantes das avaliações laboratoriais feitos por ocasião da admissão estão descritas na tabela 2.

Tabela 2: Achados laboratoriais nos pacientes com AVCI ou AIT :

Parâmetro Laboratorial	AVCI (n=22)							AIT (n=5)						
	Média	DP*	min	0,25	mdn#	0,75	max	média	DP	min	0,25	mdn#	0,75	max
Glicose (mg/dl)	146,4	62,4	78	95	119	198	277	142	94,5	88	94	98	119	310
Hemoglobina g%)	13,5	2,1	7	12	14	15	16	14	1,4	12	14	14	14	16
Hematócrito (%)	40,1	5,9	24	36	41	44	48	42,4	5,7	34	41	43	44	50
Leucócitos (mm3)	9362	4266	4000	6700	8300	10900	23100	8860	2087	5800	7800	9400	10300	11000
Creatinina (mg/dl)	1,2	0,48	0,5	0,9	1,15	1,3	3,0	0,9	0,18	0,7	0,9	1,0	1,0	1,2
Uréia (mg/dl)	41,8	25,4	16	23	35	53,2	107	26,6	3	25	25	25	26	32
Sódio (mEq/l)	141,6	5,1	125	141	143	145	147	144	1,9	142	143	143	146	146
Potássio (mEq/l)	4,16	0,45	3,3	4	4,1	4,4	5,1	4,2	0,45	3,5	4,3	4,3	4,6	4,6
PCR:1ªmedida (mg/dl)	2,85	4,4	0,02	0,16	1,3	3,7	19,1	3,42	7,1	0,02	0,02	0,17	0,7	16,2
PCR:2ªmedida (mg/dl)	4,6	5,7	0,02	0,36	1,21	9,2	16,5	0,34	0,23	0,08	0,08	0,47	0,5	0,5

* desvio-padrão

mediana

n: número de pacientes

Na análise das tomografias computadorizadas de crânio, havia sinais de isquemia em 15 (59,2% da amostra - todos do grupo AVCI), sem alteração em quatro (14,8% da amostra – 3 do grupo AIT e 1 do grupo AVCI) e outros achados tais como atrofia cortical, áreas de gliose e desmielinização difusa em oito deles (29,6%). Dos pacientes com evidências tomográficas de isquemia, 68% pertenciam ao grupo de pacientes com diagnóstico de AVCI. Destes 15 pacientes, 11(73%) apresentaram valores séricos de PCR elevados no início e após uma

semana , sendo que 1 teve alta sem seqüela motora (6%). Nove tiveram alta com seqüelas motoras (60%) e 5 morreram (33,3%).

A tabela 3 sumariza os resultados dos demais exames utilizados na avaliação dos pacientes selecionados para o estudo.

Tabela 3: Achados de radiografia de tórax, eletrocardiograma e tomografia axial computadorizada de crânio nos pacientes com AVCI ou AIT :

Tipo de exame	AVCI (n= 22)	AIT (n= 5)
<u>Radiografia de tórax</u>		
Normal	2	0
Aumento de área cardíaca	4	2
Infiltrado pulmonar	1	0
Combinação dos achados acima	5	3
Outros achados menores (enfisema pulmonar, ectasia de aorta torácica, pleuropatias, sinais de hipertensão pulmonar)	10	1
<u>Eletrocardiograma</u>		
Normal	3	0
Fibrilação atrial	4	1
Hipertrofia de ventrículo esquerdo	1	1
Zona(s) eletricamente inativa(s)	3	1
Combinação dos achados acima	1	1
Achados menores e/ou inespecíficos (sobrecargas atriais, alterações difusas ou localizadas da repolarização ventricular, extra-sístoles atriais ou ventriculares, bradi ou taquicardia sinusal, bloqueios de ramo ou hemi-bloqueios)	9	2
<u>Tomografia Computadorizada de Crânio</u>		
Normal	1	3
Áreas de isquemia	15	0
Infartos lacunares	0	0
Achados diversos (atrofia cortical, desmielinização, gliose, dilatação dos sistemas ventriculares)	6	2

n: número de pacientes

A evolução clínica dos pacientes analisados mostrou que o escore do NIHSS foi maior no grupo AVCI em relação ao grupo AIT (tabela 4). A média elevada do escore manteve-se na segunda avaliação, e esta elevação associa-se diretamente com o tempo de permanência intra-hospitalar elevado e desfechos desfavoráveis.

Não houve correspondência entre o diagnóstico inicial na admissão e o diagnóstico final neste estudo em 1 paciente (um paciente com diagnóstico inicial de AIT que após nova avaliação foi considerado como um AVCI).

Vinte e nove por cento dos pacientes tiveram desfechos favoráveis (9 pacientes, 4 do grupo AVCI e 5 grupo AIT), 48,1% tiveram alta com seqüela motora (13 pacientes, todos do grupo AVCI) sendo que 18,5% morreram (5 pacientes), todos do grupo AVCI. O diagnóstico definitivo na alta hospitalar foi de AVCI em 22 pacientes (81,4%) e de AIT em cinco pacientes (19%). A média de permanência intra-hospitalar foi de 18,8 dias, maior nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico ($21 \pm 19,5$ dias) em relação àqueles com ataque isquêmico transitório ($5,4 \pm 3,3$ dias). Quatro pacientes não concluíram uma semana de observação proposta pelo protocolo da pesquisa. Destes, 1 não concluiu porque morreu e três por receberem alta médica precoce por não apresentarem seqüelas motoras.

Tabela 4: Variáveis relacionadas a evolução clínica dos pacientes com AVCI ou AIT:

	AVCI (n=22)	AIT (n=5)
NIHSS – admissão (média)	13,5	0,6
NIHSS – após 1 semana (média)	12,4	0,6
Tempo de internação (média em dias)	21	6,5
Seqüelas motoras (n)	13/22 (59%)	-
Mortes (n)	5/22 (23%)	-

n: número de pacientes

Observação: por definição o termo “**Ataque Isquêmico Transitório**” encerra, em sua definição, o caráter reversível do déficit neurológico agudo. Portanto, o valor do escore do NIHSS deveria ser zero para todos aqueles com AIT, a não ser que os mesmos já apresentassem seqüelas motoras prévias, como foi o caso destes pacientes .

8.2 COMPORTAMENTO DA PROTEÍNA-C REATIVA

Os valores séricos de PCR-AS estiveram aumentados em 16 dos vinte e um pacientes com diagnóstico inicial de AVCI quando de sua primeira mensuração (76%). Por ocasião da segunda medida, dezessete pacientes apresentaram ainda níveis séricos elevados (80%) de PCR-AS, dos quais em um paciente houve decréscimo e em dois outros houve aumento para um valor acima do normal. Entre aqueles com diagnóstico de AIT, os níveis séricos de PCR-AS estiveram acima de 0,3md/dl em

2(40%) dos cinco pacientes na mensuração inicial, passando a ser elevada em 4 pacientes após uma semana (gráfico 1).

Comportamento dos níveis séricos de PCR-AS entre os pacientes com AVCI e AIT (acima ou abaixo de 0,3mg/dl), na admissão hospitalar e após 1 semana

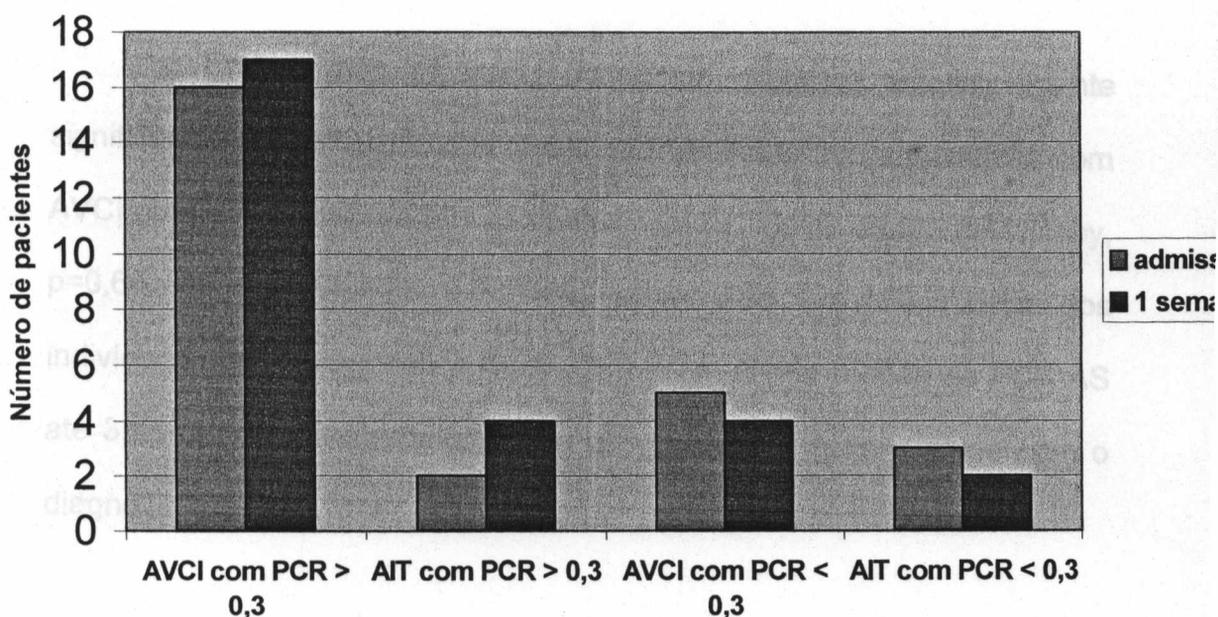


Figura 6 : Número de pacientes por valor de PCR entre os grupos com AVCI ou no período de julho a dezembro de 2002 admitidos na Unidade de Emergência Hospital Português da Bahia, na admissão e após 1 semana.

Dos 15 pacientes que apresentaram sinais de isquemia em sistema nervoso central após exame tomográfico de crânio na admissão, em quatro (26,6%) não houve elevação dos níveis séricos de PCR-AS na primeira mensuração. Destes, em um foi feito diagnóstico inicial de AIT, nos demais AVCI. Nova determinação sérica de PCR-AS mostrou que em um destes quatro com diagnóstico de AVCI o valor se manteve abaixo do

limite superior da normalidade (0,3mg/dl), elevando-se nos demais. Nos 11 pacientes restantes com diagnóstico de AVCI à tomografia computadorizada de crânio e PCR-AS sérica elevada, em um houve diminuição do valor da mesma para níveis abaixo do limite superior da normalidade por ocasião da segunda mensuração. Nos demais os níveis séricos de PCR-AS estiveram elevados (figura 6).

Embora não se tenha observado diferença estatisticamente significativa na distribuição dos níveis de PCR-AS entre os pacientes com AVCI quando comparada aos pacientes com AIT (teste de Mann-Whitney, $p=0,66$, RR 1,0, CI 95% 0,52-1,89), observa-se que três quartos dos indivíduos com o diagnóstico de AVCI tiveram níveis séricos de PCR-AS até 3,68 mg/dl , níveis maiores que os observados para o grupo com o diagnóstico de AIT.

Tabela 5: Distribuição dos níveis séricos de PCR-AS (1ª dosagem) entre os pacientes com AVCI ou AIT (mg/dl):

	n	MÉDIA	DP*	Quartis					p
				Mínimo	25%	Mediana	75%	Máximo	
AVC	22	2,8	4,4	0,02	0,14	1,3	3,7	19,1	0,19
AIT	5	3,7	7,0	0,02	0,02	0,17	0,7	16,2	0,49

n: número de pacientes

DP: desvio padrão

A comparação dos valores do escore do NIHSS observados na primeira avaliação com os valores iniciais da PCR-AS demonstram, através do coeficiente de Spearman, correlação positiva ($r=0,17$) nesta amostra, apesar de estatisticamente não significativa ($p=0,44$).

Apesar de não se notar diferença estatística ($p=0,34$, teste de Mann-Whitney), os valores iniciais da PCR-AS no grupo de pacientes com desfechos desfavoráveis (morte ou alta com seqüelas motoras) mostraram-se maiores que no grupo com desfechos favoráveis (alta sem seqüelas motoras) (tabela 6).

Tabela 6: Correlação entre níveis séricos de PCR-AS e desfechos clínicos avaliados

	n	média	DP	quartis				
				Mínimo	25%	mediana	75%	Máximo
Desfechos desfavoráveis (morte/seqüelas motoras)	18	3,19	4,84	0,02	0,16	1,5	3,84	19,15
Desfechos favoráveis	9	2,7	5,53	0,02	0,08	0,56	2,06	16,2

n: número de pacientes
DP: desvio padrão

Cerca de 76,4 % dos pacientes com níveis séricos iniciais de PCR-AS maiores que 0,3mg/dl tiveram desfechos desfavoráveis, enquanto que esses desfechos ocorreram 55,5% dos pacientes com valores séricos iniciais de PCR-AS normais ou igual a 0,3mg/dl (Correlação de Spearman, RR 1,37, CI 95% 0,72-2,61).

Como observado na tabela 7, o nível sérico inicial da PCR-AS e após uma semana é de duas vezes maior quando o desfecho foi favorável. Conclui-se que o valor inicial, alto ou baixo, pouco se alterou na dosagem subsequente. Quando se analisa seu valor no grupo de pacientes com desfechos desfavoráveis, não se observa correlação. Já os

níveis séricos de PCR-AS dosados na admissão hospitalar e o valor do escore do NIHSS inicial também não se correlacionam, independente dos desfechos. Há discreta correlação quando comparado o nível sérico da PCR-AS com o NIHSS após uma semana naqueles com desfechos desfavoráveis. Já o valor do escore do NIHSS mostrou-se fortemente correlacionado no início e após uma semana, independentemente dos desfechos, mostrando que o grau de severidade clínica dos pacientes selecionados manteve-se igual entre a admissão hospitalar e o término do período de observação.

Tabela 7: Correlação entre os níveis séricos de PCR-AS e escore do NIHSS no início do estudo e após uma semana nos pacientes com AVCI ou AIT:

			DESFECHOS FAVORÁVEIS		DESFECHOS DESFAVORÁVEIS	
			p	r	p	r
PCR INICIAL	X	PCR APÓS 1 SEMANA	0,14	0,66	0,26	0,28
PCR INICIAL	X	NIHSS DA ADMISSÃO	sem correlação		0,22	0,29
PCR APÓS 1 SEMANA	X	NIHSS APÓS 1 SEMANA	Sem correlação		0,06	0,46
ESCORE DO NIHSS INICIAL	X	ESCORE DO NIHSS APÓS 1 SEMANA	<0,05	0,9	<0,05	0,9

p : significância estatística

r: coeficiente de correlação

9.
DISCUSSÃO

tempo mais prolongado que os utilizados nos estudos da literatura (de imediato a 72 horas^(4,7,11,16,17,18,56,57,58)) talvez pudesse revelar de forma mais adequada o comportamento da PCR e sua relação com um prognóstico a curto prazo destes pacientes com processos isquêmicos em sistema nervoso central, talvez por expressar um estado inflamatório persistente gerado por um processo aterogênico extenso, num momento em que complicações infecciosas imediatas pudessem ser tratadas e outras co-morbidades de natureza inflamatória ainda não tivessem chance de se estabelecer. Também o momento inicial da coleta de sangue para análise da PCR não poderia ser tão imediato a ponto de causar dificuldades operacionais. Assim, optou-se pela dosagem nas primeiras 24 horas após a admissão do paciente no estudo.

A quantificação da PCR sérica neste estudo foi feita através do ensaio imuno-nefelométrico (método de alta sensibilidade - PCR-AS), tecnologia que somente agora vem sendo incorporada nas rotinas dos laboratórios de análise clínica, um método que tem alta sensibilidade e especificidade. A comparação dos nossos achados com os da literatura algumas vezes foi dificultado pelo fato de alguns estudos não utilizarem o ensaio nefelométrico na dosagem da PCR^(12,44), e outros sequer descreverem qual método foi utilizado^(18, 56,58).

O registro de gravidade clínica dos casos selecionados deveria ser objetivo, facilmente graduado à beira do leito e com validade atestada^(24,49,78). Optamos pela escala de gravidade clínica proposta pelo NIHSS como a melhor forma de mensurar clinicamente a gravidade do evento neurológico agudo^(anexo 2).

tempo mais prolongado que os utilizados nos estudos da literatura (de imediato a 72 horas^(4,7,11,16,17,18,56,57,58)) talvez pudesse revelar de forma mais adequada o comportamento da PCR e sua relação com um prognóstico a curto prazo destes pacientes com processos isquêmicos em sistema nervoso central, talvez por expressar um estado inflamatório persistente gerado por um processo aterogênico extenso, num momento em que complicações infecciosas imediatas pudessem ser tratadas e outras co-morbidades de natureza inflamatória ainda não tivessem chance de se estabelecer. Também o momento inicial da coleta de sangue para análise da PCR não poderia ser tão imediato a ponto de causar dificuldades operacionais. Assim, optou-se pela dosagem nas primeiras 24 horas após a admissão do paciente no estudo.

A quantificação da PCR sérica neste estudo foi feita através do ensaio imuno-nefelométrico (método de alta sensibilidade - PCR-AS), tecnologia que somente agora vem sendo incorporada nas rotinas dos laboratórios de análise clínica, um método que tem alta sensibilidade e especificidade. A comparação dos nossos achados com os da literatura algumas vezes foi dificultado pelo fato de alguns estudos não utilizarem o ensaio nefelométrico na dosagem da PCR^(12,44), e outros sequer descreverem qual método foi utilizado^(18, 56,58).

O registro de gravidade clínica dos casos selecionados deveria ser objetivo, facilmente graduado à beira do leito e com validade atestada^(24,49,78). Optamos pela escala de gravidade clínica proposta pelo NIHSS como a melhor forma de mensurar clinicamente a gravidade do evento neurológico agudo^(anexo 2).

Pelos critérios rigorosos implantados na seleção dos pacientes para inclusão neste estudo, o tamanho da amostra ficou muito aquém do esperado dentro do espaço de tempo para coleta de dados, o que comprometeu a possibilidade de generalizar os resultados e as conclusões. Entretanto, os valores séricos da PCR-AS mostraram-se de uma maneira geral mais altos naqueles pacientes com AVCI que naqueles com ataque isquêmico transitório (para os quartis mais elevados - tabela 5). Achado semelhante foi encontrado no trabalho de Muir e col.⁽¹⁷⁾, no qual os valores séricos da PCR-AS foram mensurados 72 horas após o desenvolvimento de acidente vascular cerebral isquêmico numa grande população hospitalar. Winbeck⁽⁵⁷⁾ e Curb⁽⁷⁷⁾ também encontraram achados semelhantes, assim como Gussekloo⁽⁴⁴⁾ e Rost⁽¹²⁾, que utilizaram amostras de soro de outros estudos (este último do estudo de Framingham). Somente no trabalho de Canova e col.⁽¹¹⁾ não foi encontrada essa associação.

No entanto, o presente estudo tem semelhança com os trabalhos de Di Napoli⁽¹⁶⁾, Muir⁽¹⁷⁾, Canova⁽¹¹⁾ e Winbeck⁽⁵⁷⁾. Nesses estudos, utilizou-se somente ensaio nefelométrico para avaliação laboratorial das amostras. Com relação à seleção dos pacientes, alguns estudos prospectivos não fazem nenhum tipo de seleção baseado nos critérios de exclusão aqui relacionados^(11,17,19). Em outros, estes mesmos critérios são respeitados^(16,18,57,58). Aqui tentamos seguir rigorosamente os critérios anteriormente estabelecidos, sem os quais vieses adicionais poderiam comprometer o resultado final.

Dos estudos realizados prospectivamente com a finalidade de correlacionar níveis séricos de PCR com AVCI^(11,16,17,18,55,56,57,58), o número de pacientes avaliados variou de 65 a 250 pacientes. No presente estudo a mostra foi de 27 pacientes. No entanto podemos observar que há uma tendência que coincide com as conclusões encontradas nos estudos acima citados, ou seja, nos pacientes com diagnóstico de AVCI os níveis séricos de PCR encontram-se aumentados e este aumento associa-se diretamente com desfechos adversos (tabela 6).

Di Napoli e colaboradores^(16,18,23,33,56,58) vêm conduzindo trabalhos que não só confirmam essa associação como também estabelecem que há uma relação de causa e efeito entre os níveis séricos elevados de PCR-AS e desfechos desfavoráveis a longo prazo, tais como morte de causa vascular e novo acidente vascular cerebral isquêmico. Quando a dosagem sérica de PCR-AS foi obtida de soro coletado dentro das primeiras 24 horas do evento agudo, observa-se que estes valores correlacionam-se diretamente à extensão do dano neurológico⁽⁵⁸⁾. Nosso estudo mostra que naqueles pacientes que apresentaram desfechos desfavoráveis os valores séricos de PCR-AS são mais elevados (tabela 6), sendo três vezes maior quando se analisa a mediana através dos quartis de distribuição. Pelos nossos resultados, 74% dos pacientes com valores de PCR-AS acima do normal evoluíram com desfechos desfavoráveis.

Em nenhum trabalho citado verificou-se o comportamento dos níveis séricos da PCR em pacientes com ataque isquêmico transitório (AIT) de forma prospectiva. Em nosso estudo verificamos que todos os pacientes com este diagnóstico apresentaram, ao final de uma semana, valores séricos de PCR-AS acima do limite da normalidade, porém abaixo dos valores encontrados para os pacientes com AVCI. Com relação aos pacientes com AVCI, os níveis séricos de PCR-AS são persistentemente mais elevados em relação ao grupo AIT, tanto na admissão quanto por ocasião da segunda dosagem, uma semana após a admissão hospitalar.

Sessenta e oito por cento dos pacientes do grupo AVCI apresentavam isquemia à tomografia de crânio por ocasião da admissão, 27,2% apresentavam outros achados e em 0,04% o exame foi normal. Este dado não coincide com os achados de Bamford⁽⁵⁹⁾, nos quais mais de 50% dos AVCI não tinham isquemia pelos achados tomográficos na fase aguda. Já os pacientes com AIT, 60% deles tinham aspectos tomográficos de crânio normal.

Um aspecto que poderia contribuir para as conclusões deste estudo seria a diferenciação entre aqueles pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico do tipo aterotrombótico daqueles com acidente vascular cerebral isquêmico do tipo embólico. Entretanto, como não houve investigação clínica adicional em todos os pacientes através de exames adicionais tais como doppler de carótidas e ecocardiograma trans-esofágico, para que se pudesse estimar a possibilidade de cada um destes tipos ocorrer, evitamos discorrer sobre essas diferenças.

Os processos isquêmicos agudos no sistema nervoso central são um grave e persistente problema de alta morbi-mortalidade, afetando indivíduos muitas vezes economicamente ativos, que dessa forma são precocemente afastados de suas atividades laborais. Isso ocasiona enormes custos para os sistemas de saúde em função de internações prolongadas, complicações variadas e convalescença arrastada. Assim, parece razoável pensarmos em estratégias de detecção precoce de indivíduos com potencial para o desenvolvimento de AVCI ou AIT. Vale ressaltar que um episódio de AIT é seguido por um AVCI em 40% das vezes num espaço de um mês, se nenhuma medida protetora for tomada⁽⁴⁹⁾. Na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, os acidentes vasculares cerebrais foram estudados há 20 anos por Lessa e colaboradores⁽⁷⁹⁾. A aplicação destas estratégias preventivas, como a dosagem sérica de PCR-AS, em populações selecionadas tais como diabéticos, hipertensos, obesos, dislipidêmicos e naqueles que já tiveram um AVCI ou AIT, pode reduzir os custos futuros do tratamento destas complicações. A prevenção de eventos isquêmicos em sistema nervoso central pode poupar os poucos recursos disponíveis para saúde pública. Nosso trabalho visa dar essa contribuição, e efetivamente tenta fornecer subsídios para que novos estudos possam aprofundar essas reflexões. Achemos que nossos resultados merecem reflexões para que outros trabalhos possam estabelecer uma relação de custo-benefício na aplicação da dosagem sérica da PCR-AS em pacientes que pertençam a grupos de risco para o desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos.

O papel da PCR-AS enquanto marcador prognóstico imediato para pacientes com diagnóstico de AVCI foi mostrado nesse estudo. Através da análise dos valores encontrados na admissão e após uma semana de acompanhamento, demonstrou-se que a PCR-AS eleva-se em pacientes com AVCI, e atinge níveis séricos maiores do que aqueles com AIT. Níveis séricos maiores de PCR-AS foram observados também em pacientes com desfechos desfavoráveis, como morte ou seqüelas motoras. Entretanto, é necessário afirmar que as conclusões não podem ser definitivas, pois a análise estatística não mostrou significância em função do número de pacientes ter sido pequeno.

É possível que resultados mais consistentes sejam alcançados com a expansão do número de pacientes. A ampliação do número de pacientes provavelmente mostrará o valor da PCR-AS na avaliação dos pacientes com doenças isquêmicas cerebrais. O acompanhamento destes pacientes por períodos mais prolongados também possibilitará avaliar qual o melhor momento para se avaliar a PCR quanto a desfechos a longo prazo. Por fim, seria possível identificar indivíduos que poderiam fazer uso mais direcionado de estatinas com a finalidade de se reduzir o valor da PCR e, por extensão, a possibilidade de dano no leito vascular cerebral.

Considerando o custo/benefício para pacientes com doença ou pacientes com potencial para o desenvolvimento de doenças isquêmicas cerebrais, acreditamos, com base em nossos resultados, que a mensuração sérica

da proteína-C reativa pode trazer benefícios diretos por diminuir custos para o sistema de saúde em geral, e os sistemas públicos em particular.

10.

CONCLUSÕES

1 - A proteína-C reativa eleva-se nos soros de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. Níveis elevados de PCR no soro destes pacientes também indicam a ocorrência de desfechos desfavoráveis;

2 - Nos pacientes com diagnóstico de ataque isquêmico transitório há uma elevação menor nos níveis séricos da PCR, comparados com os níveis encontrados naqueles com acidente vascular cerebral isquêmico;

3 - Podemos assim concluir que ainda são necessários estudos adicionais com maior número de pacientes para se avaliar melhor o papel da proteína-C reativa como marcador de prognóstico das doenças isquêmicas cerebrais agudas.

Anexo 1: Aspectos gerais dos 27 pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) e Ataque Isquêmico Transitório (AIT) no período de julho a dezembro de 2002 admitidos na Unidade de Emergência do Hospital Português da Bahia selecionados para o estudo:

Nº	Idade (anos)	Sexo	Raça *	HAS	DM	Dislipidemia	DAC	AVC prévio	DIAG	NIHSS Inicial	NIHSS 1ª sem. (mg/dl)	PCR Inicial (mg/dl)	PCR 1ª sem.	Desfecho #
1	87	f	b	sim	não	sim	sim	sim	AVCI	10	1	1,54	2,99	ASS
2	69	m	m	sim	não	não	sim	não	AVCI	27	39	19,15	3,71	M
3	81	f	n	sim	não	não	sim	não	AVCI	9	9	1,91	1,02	ACS
4	79	m	b	sim	não	não	não	não	AVCI	24	22	0,87	0,03	ACS
5	50	f	b	sim	não	sim	não	não	AIT	0	0	0,01	0,07	ASS
6	76	m	m	não	não	não	não	não	AIT	0	0	0,01	0,48	ASS
7	73	m	m	sim	não	não	não	não	AVCI	21	4	1,47	0,02	ASS
8	74	m	b	sim	sim	não	não	não	AVCI	10	10	0,66	0,32	ACS
9	75	f	b	sim	não	sim	sim	não	AVCI	15	10	0,41	0,41	ACS
10	68	m	b	sim	não	sim	sim	não	AVCI	0	0	0,95	MV	ASS
11	54	f	b	sim	não	não	não	não	AVCI	3	3	0,09	0,46	ACS
12	80	f	b	não	não	sim	sim	sim	AVCI	10	8	2,85	0,39	ACS
13	86	f	b	não	não	não	não	sim	AIT	3	3	0,17	0,46	ASS
14	79	m	b	não	não	não	não	não	AVCI	20	21	11,20	0,42	ACS
15	74	m	b	não	não	não	sim	não	AVCI	2	2	0,05	0,06	ACS
16	52	m	b	sim	não	não	não	não	AVCI	15	23	1,09	15,00	M
17	75	m	m	sim	sim	sim	não	não	AVCI	24	15	3,84	9,79	ACS
18	62	f	b	sim	sim	sim	não	sim	AVCI	20	22	0,13	1,41	ACS
19	89	f	b	sim	não	não	não	não	AVCI	17	12	3,68	8,69	ACS
20	69	m	m	sim	não	não	não	sim	AVCI	3	3	4,79	14,70	ACS
21	60	m	b	sim	sim	sim	não	não	AVCI	1	0	2,58	4,78	ASS
22	87	m	b	não	não	sim	não	não	AVCI	17	18	4,28	10,93	M
23	95	f	b	sim	sim	não	não	sim	AVCI	23	23	2,17	MV	M
24	58	m	b	sim	não	não	sim	não	AVCI	1	1	0,15	0,08	ACS
25	69	f	b	sim	sim	não	não	não	AVCI	26	26	0,01	16,50	M
26	72	m	b	não	sim	não	sim	não	AIT	0	0	16,20	MV	ASS
27	70	f	b	não	não	não	não	não	AIT	0	0	2,17	MV	ASS

* as raças distinguiram-se em b-brancos, m-mulatos e n-negros;

as siglas representam "alta sem seqüelas motoras"- ASS, "alta com seqüelas motoras"- ACS e "morte"-M

AVC – acidente vascular cerebral, HAS – hipertensão arterial sistêmica, DM – diabetes mellitus, DIAG – diagnóstico, DAC – doença arterial coronariana.

ANEXO 2: preenchida por: _____

Questionário de avaliação e acompanhamento

Dados pessoais:

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: () masc () fem

Raça: () branco () mulato () negro () asiático

Grau de instrução: () analfabeto () 1º grau incompeteto
() 2º grau incompleto () universitário incompleto
() universitário completo

Endereço para correspondência: _____

Telefone para contato: _____

Dados específicos de interesse, história da doença

Sedentarismo: () sim () não

Tabagismo (mais que 3 cigarros ao dia): () sim () não

Antecedentes mórbidos:	personais	familiares
Neoplasias	()	()
Hipertensão	()	()
Diabetes Mellitus	()	()
Dislipidemia	()	()
Colagenoses	()	()
Alergias	()	()
Cirurgias recentes (até 30 dias)	()	()
Traumas recentes(até 30 dias)	()	()
Doença arterial coronariana	()	()
Infarto agudo de miocárdio	()	()
Asma	()	()
Hepatopatias	()	()
Doença renal	()	()
Uso de AINE / esteróide recente	()	()
Infecção recente (até 30 dias)	()	()
Acidente vascular encefálico anterior	()	()

Diagnóstico(s) de Internação:

Exames de admissão:

Glicose: _____ Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____

Leucócitos: _____ Segm.: _____ Bast.: _____

Eosino: _____ Linfo: _____

Mono: _____

Plaquetas: _____

Creatinina: _____ Uréia: _____ Sódio: _____

Potássio: _____ Magnésio: _____ Cálcio: _____

Gasometria arterial (se houver): ph- pCO2- pO2-

Bicarbonato- BE- SatO2-

LCR (se houver):

Rx de tórax (laudo descritivo): _____

Eletrocardiograma: _____

Tomografia computadorizada de crânio:

1º em _____

Laudo descritivo _____

2º em _____

Laudo descritivo _____

3º em _____

Laudo descritivo _____

Ressonância nuclear magnética (se houver):

Data: _____

Laudo descritivo: _____

	Admissão	1º semana	alta
NIHSS	_____	_____	_____
Proteína C reativa	_____	_____	_____
VHS	_____	_____	_____

Ventilação mecânica: () sim () não

Tempo de duração: _____

Ecocardiograma bidimensional: () sim () não
 Transtorácico () transesofágico ()
 Presença de trombo em VE: () sim () não

Intercorrências durante internação:

Data: _____

Descrição: _____

Data: _____

Descrição: _____

Data: _____

Descrição: _____

DESFECHO: () MORTE () ALTA SEM SEQUELAS MOTORAS () ALTA COM SEQUELAS MOTORAS

DIAGNÓSTICO(S) DE ALTA:

DIAS DE PERMANÊNCIA INTRA-HOSPITALAR:

() QUARTO/ENFERMARIA () UTI
 () SEMI-INTENSIVA () OUTROS

DATA DE ADMISSÃO: _____

DATA DA ALTA HOSPITALAR: _____

TEMPO DE PERMANÊNCIA(dias): _____

ANEXO 3

Escala de Acidente Vascular Cerebral National Institutes of Health Stroke Escala – NIHSS

Instrução	Definição da escala
1a – <u>Nível de consciência</u>	<p>0 – Alerta, responde com entusiasmo; 1 – Não alerta, mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage; 2 – Não alerta, requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados); 3 – Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido, arreflexo</p>
1b – <u>Perguntas de nível de consciência (mês e idade)</u>	<p>0 – Responde ambas as questões corretamente; 1 – Responde uma questão corretamente; 2 – Não responde nenhuma questão corretamente</p>
1c – <u>Comandos de nível de consciência (abrir e fechar olhos e mãos)</u>	<p>0 – Realiza ambas as tarefas corretamente; 1 – Realiza uma tarefa corretamente; 2 - Não realiza nenhuma tarefa corretamente</p>
2 – <u>Melhor olhar</u> (movimentos oculares horizontais)	<p>0 – Normal; 1 – Paralisia parcial do olhar. Este escore é dado quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar; 2 – Desvio forçado ou paresia total do olhar não reativo por manobra oculocefálica</p>
3 – <u>Visual</u> (teste de todos os quadrantes através de contagem dos dedos)	<p>0 - Sem perda visual; 1 – Hemianopsia parcial; 2 - Hemianopsia completa; 3 - Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical)</p>
4 – <u>Paralisia facial</u> (estímulo a movimentos faciais)	<p>0 – Movimentos faciais simétricos; 1 – Paralisia leve (perda da prega nasolabial, assimetria do sorriso); 2 – Paralisia facial (paralisia total ou quase total da região inferior da face);</p>

3 – Paralisia completa (ausência de movimentos de face das regiões superiores e inferiores da face)

5 e 6– Motor para mãos e pés

0 – Sem queda; mantém o membro 90° (ou 45°) por 10 seg.

1 – Queda; mantém o membro 90° (ou 45°) mas cai antes de 10 seg.; não bate na cama ou outro suporte;

2 – Algum esforço contra a gravidade; membro não cai ou não mantém 90° (ou 45°), cai na cama mas tem alguma força contra a gravidade;

3 – Nenhum esforço contra a gravidade, membro despenca;

4 – Nenhum movimento;

0 – Sem queda, mantém a perna em posição a 30° por 5 segundos;

1 – Queda; perna cai próximo ao final do período de 5 seg.;

2 – Algum esforço contra a gravidade; perna cai na cama próximo aos 5 segundos, mas tem alguma força contra a gravidade;

3 – Nenhuma força contra a gravidade, perna cai imediatamente;

4 - Nenhum movimento;

9 – Amputação, fusão articular, explicar;

6a – Perna esquerda;

6b – Perna direita;

(membros superiores em extensão de 90° - sentado-, ou

45°- deitado, perna a 30°, sempre deitada. Considera-se queda se o braço cai antes de 10 seg., e a perna em 5 segundos)

7 – Ataxia de membros

(testes índex-nariz, calcanhar-joelho e Romberg)

0 – Ausente;

1 – Presente em um membro;

2 – Presente em dois membros;

Se presente, a ataxia é em

MSD: sim=1 não=2

Amputação ou fusão articular=9 (explique);

MSE: sim=1 não=2

Amputação ou fusão articular=9 (explique);

MID: sim=1 não=2

Amputação ou fusão articular=9 (explique);

MIE: sim=1 não=2

Amputação ou fusão articular=9 (explique);

8 – Sensório

0 – Normal; nenhuma perda;

1 - Perda sensorial leve a moderada; sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou é abafada, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar mas o paciente está ciente que está sendo tocado;

2 -Perda de sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado;

9 – Melhor linguagem

0 – Sem afasia, normal;

1 – Afasia leve a moderada; alguma perda óbvia na fluência ou na facilidade de compreensão, sem limitação significativa nas idéias expressas ou na forma de expressão;

2 – Afasia grave; toda a comunicação é através de expressões fragmentadas; grande necessidade de inferência, questionamento e adivinhação por parte do ouvinte, informação muito limitada e a comunicação fica a cargo quase que exclusivamente do examinador;

3 – Mudo, afasia global; nenhuma fala útil ou compreensão auditiva;

10 – Disartria

0 – Normal;

1 – Leve a moderada; paciente arrasta pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses, pode ser entendido com alguma dificuldade;

2 – Grave; fala do paciente é tão empastada que chega a ser ininteligível, na ausência de disfasia ou com disfasia desproporcional, ou é mudo/ anártico;

9 – Intubado ou outra barreira física; explique;

11 – Extinção ou desatenção

0 – Nenhuma anormalidade;

1 – Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação bilateral simultânea em uma das modalidades sensoriais;

4 – Profunda hemi-desatenção ou hemi-desatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta somente para um lado do espaço;

12 – Função motora distal

(mão do paciente elevada,
solicita-se que estenda seus dedos

e observa-se se há algum movimento
de flexão por 5")

0 – Normal (nenhuma flexão após 5");

1 – Pelo menos alguma extensão após 5", mas não totalmente estendido; movimentos dos dedos não comandados não recebem nota;

2 – Nenhuma extensão voluntária após 5"; movimento dos dedos em outro momento não recebe nota

Identificação do(a) paciente: _____

Data: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Título do Projeto: Papel da Proteína-C Reativa no Prognóstico do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Investigador principal: Sandro Márcio Frizzera Scárdua

Telefone: (071) 288-5124

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir em participar, é importante que entenda o por quê esta pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, solicito que leia com atenção as informações abaixo e, se preferir, discuta com sua família ou seus amigos. Se alguma coisa não estiver totalmente clara, pergunte-me no momento que desejar. Se precisar de maiores informações, também estarei à inteira disposição para tirar qualquer dúvida. Pense o tempo que for necessário para decidir se deseja participar deste estudo ou não.

O objetivo deste estudo é saber se o aumento no sangue de uma determinada substância, chamada **proteína-C reativa**, que nosso corpo produz normalmente, serve para determinar se um paciente que teve um determinado tipo de acidente vascular cerebral (“derrame”) poderá ter menos ou mais complicações no futuro. O período em que este estudo se realizará envolvendo você será o tempo de sua permanência no Hospital, encerrando-se quando da sua alta hospitalar.

A sua escolha para este estudo deve-se ao fato do você ter apresentado um problema de saúde no qual o estudo da substância acima poderá ter alguma utilidade, principalmente se há chances maiores de complicações futuras. Espero que outros 70 pacientes, como você, possam também participar deste estudo.

Sua participação neste estudo não é obrigatória. Se decidir participar, você assinará este termo em 2(duas) vias, ficando em poder de uma. Se decidir sair no meio da pesquisa, também não haverá nenhum problema, e isto não afetará em nada os cuidados que você já vem recebendo da equipe que lhe assiste.

Sua colaboração se dará da seguinte forma: primeiro, serão feitas perguntas para você ou aos seus familiares sobre dados pessoais, hábitos de vida e história de doenças no passado. Depois, será feito um exame médico comum, e o resultado anotado em uma ficha. Por fim, será colhida uma amostra de sangue em três ocasiões: uma quando for internado, outra após uma semana de internação, e uma última antes da alta hospitalar. Possivelmente estes exames que interessam à pesquisa serão colhidos junto com outros exames que o seu médico assistente irá solicitar, de forma que você não será incomodado com coletas de sangue repetidas. Seu material coletado, ou seja, sua amostra de sangue, que será utilizada para esta pesquisa servirá apenas para esta pesquisa, não sendo utilizado para outras finalidades.

É importante que você saiba que a participação neste estudo não implica em nenhum tipo de risco para sua saúde, assim como nenhuma mudança de tratamento será feita pelo fato de participar dele. Ou seja, seu médico e toda a equipe de profissionais que lhe atendem continuarão a trabalhar da mesma maneira com relação ao seu problema, sempre da melhor forma possível.

As informações que serão levantadas através deste estudo não trarão nenhum benefício para o tratamento de seu problema atual. Entretanto, talvez no futuro outros pacientes com problemas semelhantes ao seu possam ter um tratamento que faça com que se recuperem de uma forma melhor.

Todas as informações referentes a você serão mantidas em segredo. Qualquer informação pessoal que saia deste Hospital terá seu nome e endereço retirados, de forma que não será possível a sua identificação.

Os resultados deste estudo possivelmente serão publicados e você pode solicitar uma cópia. Aqui também não serão divulgados seus dados pessoais.

O médico responsável por este estudo declara não estar recebendo nenhum tipo de remuneração, sob qualquer pretexto. Também não estão previstos pagamentos aos pacientes envolvidos por participarem desta pesquisa.

Se por um acaso você se sentir prejudicado de alguma forma, ou quiser apresentar alguma queixa quanto à forma como foi orientado durante o estudo, poderá ser feito contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Português de Salvador, através do telefone (71)

Este estudo no qual você estará participando será revisado pelo Comitê de Ética e pela Diretoria Científica do Hospital Português de Salvador

No caso de emergência ou informações adicionais, favor entrar em contato com o pesquisador responsável através do número (71) 249-6920.

Antes de assinar este documento, eu fui suficientemente informado(a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os exames que serão feitos, os inconvenientes, os benefícios e os perigos que podem ocorrer quando eu estiver participando. Eu conversei diretamente com o médico responsável pela pesquisa e/ou seu representante identificado e ele respondeu a todas as perguntas que fiz sem deixar dúvidas. Eu sei que posso desistir de participar da pesquisa a qualquer momento. Sei que o tratamento que receberei não depende da realização deste estudo e que poderei pedir para interromper a pesquisa sem que isso traga qualquer tipo de alteração quanto aos cuidados que receberei de meu médico assistente e de toda a equipe de profissionais do Hospital Português que cuidam de meu problema. Aceito participar voluntariamente da pesquisa, permitindo que meus registros médicos sejam inspecionados por representantes do governo e do Comitê de Ética do Hospital Português, para conferir se este estudo está sendo feito corretamente.

Nome do paciente

Assinatura

Data

Nome do representante do
Paciente

Assinatura

Data

Pessoa que apresentou
a pesquisa

Assinatura

Data

Responsável pesquisa

Assinatura

Data

Salvador 06 de junho de 2002

Ao Dr. Sandro Scardua

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Português comunica a V.^{sa} que avaliou e aprovou a execução no Hospital Português do Projeto de Pesquisa intitulado “Papel da Proteína C Reativa no Prognóstico do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”. Trata-se de um estudo com coletas de dados de prontuário, contato com o paciente ou seu representante, e coleta de 03 (três) amostras de sangue, precedido pelo consentimento informado e sem intervenções terapêuticas.

Atenciosamente



Octávio Messeder
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa HP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Clyne B, Olshaker JS: The C-Reactive Protein. J Emerg Med 1999;17(6):1019-25.

- 2- Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. Ann Clin Biochem. 1998 ;35 (Pt 6):745-53.

- 3- Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. International Committee for Standardization in Haematology (expert panel on blood rheology). J Clin Pathol 1988; 41(11):1203-12.

- 4- Macintyre SS, Kushner I, Samols D. Secretion of C-reactive protein becomes more efficient during the course of the acute phase response. J Biol Chem 1985 ; 260:4169-73.

- 5- Volanakis JE. Human C-Reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001; 38(2-3):189-97.

6- Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Sem Arthritis Rheum* 1990;20(3):129-147.

7- Ridker PM: High-Sensitivity C-Reactive Protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 104(22):E127.

8- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease : Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention, and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511.

9- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Inv.: Measurement of C-Reactive Protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001; 344(26):1959-65.

- 10- Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47(3):444-50.
- 11- Canova CR, Courtin C, Reinhart WH. C-Reactive Protein (CRP) in cerebro-vascular events. *Atherosclerosis* 1999; 147(1):49-53.
- 12- Rost NS; Wolf PA; Kase CS; Kelly-Hayes M; Silbershatz H; Massaro JM; D'Agostino RB; Franzblau C; Wilson PW. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32(11):2575-79.
- 13- Tracy RP; Psaty BM; Macy E; Bovill EG; Cushman M; Cornell ES; Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):2167-76.
- 14- Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12):1971-7.
- 15- Braunwald E. Partners Health Care System and the Department of Medicine, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. *N Engl J Med* 1997; 337(19):1360-9.

- 16- Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke : an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32(4):917-924.
- 17- Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR.. C-Reactive Protein and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke* 1999; 30(5):981-5.
- 18- Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke* 2001; 32(1):133-138.
- 19- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Méd* 2000; 342(12):836-43.
- 20- Doggen CJ, Berckmans RJ, Sturk A, Manger Cats V, Rosendaal FR. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men. *J Intern Med* 2000;248(5):406-14.
- 21- Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002;144(2):233-238.

- 22- Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118(12):956-63.
- 23- Di Napoli M, Papa F. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002; 33(7):1763-71.
- 24- Feinberg WM, Erickson LP, Bruck D, Kittelson J. Hemostatic markers in Acute Ischemic Stroke: association with stroke type, severity, and outcome. *Stroke* 1996; 27(8):1296-300.
- 25- Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-Reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *American Heart Journal* 2001;141:206-210.
- 26- Morrow DA, Ridker PM. C-Reactive Protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin North Am.* 2000 ; 84(1):149-61.
- 27- Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(4):901.
- 28- Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88(8A):10K-15K.

- 29- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- 30- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct Proinflammatory effect of C-Reactive Protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18):2165-8.
- 31- Giannini, SD: Aterosclerose / Dislipidemias Clínica e Terapêutica: fundamentos práticos, pág. 23-25. São Paulo: BG Cultural São Paulo: BG Cultural ; 1998.
- 32- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction – a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4):972-8.
- 33- Di Napoli, M: Early Inflammatory Response in Ischemic Stroke. *Thromb Res* 2001; 103(3):261-4.
- 34- Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998; 50(6):1722-8.

- 35- Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Enhanced progression of early atherosclerosis is related to Chlamydia pneumoniae (Tiwari Acute Respiratory) seropositivity. *Circulation* 2001; 103(10):1390-5.
- 36- Grau AJ, Buggle F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee T, Maiwald M, Rohlf M, Suhr H, Fiehn W, Becher H. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 1995 ; 26(3):373-9.
- 37- White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin Therapy and the Risk of Stroke. *N Engl J Med*, 2000;343(5):317-327.
- 38- Mendall MA; Strachan DP; Butland BK; Ballam L; Morris J; Sweetnam PM; Elwood PC. C-Reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21(19):1584-90.
- 39- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Méd* 2000; 343(8):522-9.

40- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-Reactive Protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47(3):403-11.

41- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14):973-9.

42- Van Der Meer IM; De Maat MP; Hak AE; Kiliaan AJ; Del Sol AI; Van Der Kuip DA; Nijhuis RL; Hofman A; Witteman JC. C-Reactive Protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: The Rotterdam Study. *Stroke* 2002; 33(12):2750-5.

43- Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10(5):435-441.

44- Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-Reactive Protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Apr;20(4):1047-51.

45- Byington RP; Davis BR; Plehn JF; White HD; Baker J; Cobbe SM; Shepherd J. Reduction of Stroke Events with Pravastatin : The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103(3):387-92.

46- Kjekshus J. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64-68.

47- Di Napoli M. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000;55:1066-67.

48- Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Associations between change in C-Reactive Protein and serum lipids during statin treatment. *Ann Med*. 2000; 32(8):579-83.

49- Accidente Vascular Cerebral Agudo. In: Richard O. Cummins. *Suporte Avançado de Vida em Cardiologia*. American Heart Association and Fundación Interamericana del Corazón. 1999.

50- Plutzky J, Ridker PM. Statins for Stroke: the second story? *Circulation (editorial)*, 2001; 103(3):387-92.

51- Demchuk AM, Buchan AM. Predictors of Stroke Outcome. *Neurol Clin*. 2000 May; 18(2):455-73.

52- Ford ES, Giles WH. Serum C-Reactive Protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(4):1052-6.

- 53- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective Study of C-Reactive Protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98(8):731-3.
- 54- Grau AJ. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia. *Neurology* 1997; 49(supl. 4):S47-S51.
- 55- Di Napoli M. Clinical use of C-Reactive Protein for Prognostic Stratification in Ischemic Stroke: has the time come for including it in the patient risk profile? *Stroke* 2003;34:375.
- 56- Di Napoli M, Di Gianfilippa G, Sollecito A, Bocola V. C-Reactive Protein and outcome after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31(1):238-9.
- 57- Winbeck K; Poppert H; Etgen T; Conrad B; Sander D. Prognostic Relevance of Early Serial C-Reactive Protein Measurements After First Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33(10):2459-64.
- 58- Di Napoli M. C-reactive protein and acute phase of ischaemic stroke. *Br Med J* 2001;322:1605-6.

59- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337(8756):1521-6.

60- Winbeck K, Sander D. Clinical use of C-Reactive Protein for Prognostic Stratification in Ischemic Stroke: has the time come for including it in the patient risk profile?: response. *Stroke* 2003;34:375-376.

61- Brasil. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde- Sistema Único de Saúde/DATASUS. Brasília: Ministério da Saúde. 1998.

62- Dirnagl U, Iadecola C. and Moskowitz M.: Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999; 22(9):391-7.

63- Wood AJJ. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2000 ;343(10):710-722.

64- Côté R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989; 39(5):638-43.

- 65- Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46(4):461-8.
- 66- Rodgers J, Bayston R. Determination of C-reactive protein: an evaluation of three methods. *Med Lab Sci* 1991; 48(2):122-5.
- 67- Mohr JP; Caplan LR; Melski JW; Goldstein RJ; Duncan GW; Kistler JP; Pessin MS; Bleich HL. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978; 28(8):754-62.
- 68- Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2001; 47 (2 Pt 2):418-425.
- 69- Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:235-50.
- 70- Foulkes MA, Wolf Pam, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988; 19(5):547-54.

- 71- Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):265-270.
- 72- Greaves DR , Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 2002;23(11):535-541.
- 73- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106(5):506-512.
- 74- Abdelmouttaleb I; Danchin N; Ilardo C; Aimone-Gastin I; Angioï M; Lozniewski A; Loubinoux J; Le Faou A; Guéant JL. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 137(2):346-51.
- 75- Hinton RC. Thrombosis and cerebrovascular disease. *Med Clin North Am* 1998; 82(3):523-44.
- 76- Jonsson N; Asplund K. Does Pretreatment with Statins Improve Clinical Outcome After Stroke? A pilot case-referent study. *Stroke* 2001; 32(5):1112-5.

77- Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003; 107(15):2016-20.

78- Oliveira-Filho J, Silva SCS, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU, Bacellar . Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003; 61:1047-51.

79- Lessa, I. Epidemiologia dos Acidentes Vasculares Encefálicos na Cidade de Salvador, Bahia, Brasil. II. Principais Fatores de Risco. *Boletim de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1984; 96:524-531.