



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**DÉBORATH LÚCIA DE OLIVEIRA DINIZ**

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E “WAKE-UP STROKE”:  
RELAÇÕES COM A APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E COM  
O ESTRESSE OXIDATIVO**

**FORTALEZA**

**2014**

**DÉBORATH LUCIA DE OLIVEIRA DINIZ**

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E “WAKE-UP STROKE”:  
RELAÇÕES COM A APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E COM  
O ESTRESSE OXIDATIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Veralice Meireles Sales de Bruin.

**FORTALEZA**

**2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências da Saúde

- 
- D61a      Diniz, Deborath Lúcia de Oliveira.  
            Acidente vascular cerebral isquêmico e “wake-up stroke”: relações com a apneia obstrutiva do sono e com o estresse oxidativo/ Deborath Lúcia de Oliveira Diniz. – 2014.  
            88 f.: il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2014.  
            Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Veralice Meireles Sales de Bruin.
1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Apneia do Sono Tipo Obstrutiva. 3. Estresse Oxidativo. I. Título.
- 

CDD 616.81

**DÉBORATH LUCIA DE OLIVEIRA DINIZ**

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E “WAKE-UP STROKE”:  
RELAÇÕES COM A APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E COM  
O ESTRESSE OXIDATIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

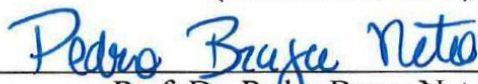
Aprovada em: **29 de setembro de 2014.**

**BANCA EXAMINADORA**



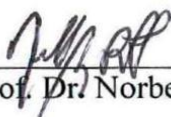
---

Profa. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin  
(Orientadora UFC)



---

Prof. Dr. Pedro Braga Neto  
(UECE)



---

Prof. Dr. Norberto Anízio Ferreira Frota  
(UNIFOR)

*A Deus, que me deu vida e propósito.*

*Aos meus pais, José Pinto Oliveira e Maria  
Lúcia Gomes de Oliveira, que investiram suas  
vidas na minha.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Veralice Meireles Sales de Bruin, pela excelente orientação de inestimável valor, além de grandes doses de generosidade e paciência.

Aos professores participantes da banca examinadora pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Ao fisioterapeuta Pedro Rodrigues Barreto pela colaboração na consecução dos exames poligráficos noturnos e avaliações dos pacientes.

Ao Dr. João José Freitas de Carvalho, chefe do Serviço de Neurologia do HGF, e aos colegas neurologistas do setor de emergência do Hospital Geral de Fortaleza pelo apoio para a realização deste trabalho.

Aos acadêmicos do curso de Medicina, Aline Araújo Menezes Moreira e Pedro Barbosa Oliveira pela colaboração.

A Senhora Maria Ionete Lima da Silva, funcionária do Hospital Geral de Fortaleza, pela realização das coletas de sangue.

Ao farmacêutico Emiliano Ricardo Vasconcelos Rios pela contribuição na dosagem dos níveis de nitrito e TBARS.

Aos pacientes que participaram do estudo, pela compreensão sobre a importância de estudos clínicos e compromisso demonstrado.

A meu esposo Alexandre e a meus filhos Danyel e Gabryel, pela compreensão nos momentos de ausência, quando necessitava de tempo para dedicação a esta tarefa.

*“O coração do entendido adquire o conhecimento, e o ouvido dos sábios busca a sabedoria.”*

Provérbios 18:15

## RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de incapacidade no mundo e uma das principais causas de morte. Dentre os subtipos de AVC isquêmico, encontra-se o chamado *wake-up stroke* (WUS), definido como o AVC isquêmico que é percebido pelo paciente ao acordar, e que contam com aproximadamente 20 a 25% dos casos. Os dados de diversos estudos são divergentes quanto à presença de diferenças clínicas, radiológicas e evolutivas entre os pacientes que acordaram com déficits e pacientes que os desenvolveram ao longo do dia, sendo necessário aprofundamento no estudo do mecanismo etiopatogênico. Fatores biológicos naturais relacionados ao ritmo circadiano tais como temperatura corporal, níveis hormonais, variabilidade do ritmo cardíaco, entre outros, influenciam este processo. A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) tem sido apontada como um fator independente que piora o prognóstico dos pacientes acometidos pela doença cerebrovascular. O presente estudo tem por objetivo avaliar as características clínico-demográficas dos casos com e sem WUS e suas relações com a SAOS e o estresse oxidativo, medido pelos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e nitrito. Foram estudados 70 pacientes sendo 57,1% homens com idade entre 32 e 80 anos ( $58,5 \pm 13,3$ ). *Wake-up stroke* foi observado 24,3% dos pacientes. Hipertensão arterial sistêmica (67,1%), diabetes (27,1%) e distúrbio do metabolismo lipídico (22,8%) foram as comorbidades mais frequentes. Diabetes e sedentarismo foram mais comuns nos casos com WUS ( $p < 0,05$ ). Na amostra total, 62,3% dos casos apresentavam AVC, leve a moderado, (NIHSS  $< 5$ ). Sonolência excessiva diurna (SED, Escala de Epworth  $> 10$ ) foi identificada em 20% dos pacientes. Não houve diferença entre os grupos com e sem WUS quanto à gravidade do AVC e grau de sonolência. Pacientes com sonolência eram mais jovens e mais sedentários ( $p < 0,05$ ). Os indivíduos com etilismo tinham maior grau de sonolência ( $p = 0,03$ ). Neste estudo, 29,6% dos casos apresentavam SAOS de leve intensidade (Índice de Apneia e Hipopneia - IAH:  $5 < \text{IAH} \leq 15$ ), e 66,7% apresentavam apneia moderada ou grave ( $15 < \text{IAH} \leq 30$ ); entre eles, 27,8% tinham SAOS grave ( $\text{IAH} > 30$ ). Os pacientes com SAOS eram mais idosos e apresentavam maior perímetro cervical e maior índice cintura quadril ( $p < 0,05$ ). Observou-se uma tendência para uma maior gravidade da SAOS nos pacientes com WUS ( $p = 0,05$ ). Os pacientes com WUS apresentaram uma tendência para níveis mais elevados de TBARS ( $p = 0,05$ ) e níveis menores de nitrito ( $p = 0,14$ ). Em conclusão, mais de 50% dos pacientes estudados com AVC isquêmico apresentavam SAOS moderada/grave. *Wake-up stroke* foi identificado em 25% dos casos e esses pacientes eram mais jovens, mais sedentários e apresentavam mais diabetes.



Observou-se uma tendência para maior ocorrência de SAOS e níveis elevados de TBARS nos pacientes com WUS.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Cerebral. Apneia do Sono Tipo Obstrutiva. Estresse Oxidativo.

## ABSTRACT

Stroke is the main cause of disability in the world and one of the main causes of death. Among the subtypes of ischemic stroke, there is found the called “wake-up stroke” (WUS), defined as the ischemic stroke which is perceived by the patients upon waking and that occurs within 20 to 25% of strokes. Some studies show absence of differences between patients that wake up with deficits and patients that developed the deficit along the day. Patients from this subgroup tend to have an unfavorable evolution in relation to the other subtypes, being necessary depth on the study of the etiopathogenic mechanisms. Natural biological factors related to the circadian rhythm such as body temperature, hormonal levels and variability of the cardiac rhythm, among others, influences this process. The Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSA) has appointed as an independent risk factor that worsens the prognostic. The study aims to evaluate the clinic-demographic characteristics from the cases with and without WUS e its relations with the OSA and the oxidative stress. Seventy patients, 57.1% being men with age between 32 and 80 years ( $58.5 \pm 13.3$ ) had been studying. WUS has observed in 24.3% of the patients. Hypertension (67.1%), diabetes (27.1%) and disturb of the lipid metabolism (22.8%) were frequent. Diabetes and previous physical inactivity were more common with WUS ( $p < 0.05$ ). In the total sample, 62.3% of the cases showed mild to moderate stroke (NIHSS  $< 5$ ). Excessive daytime somnolence (SED, Epworth Scale  $> 10$ ) was identified in 20% of the patients. There has not been difference among the groups with and without WUS in relation to the severity of stroke and the somnolence. Patients with somnolence were younger and more physical inactive ( $p < 0.05$ ). The individuals with alcoholism had the highest rate of somnolence ( $p = 0.03$ ). In this study, 29.6% of the cases showed OSA of mild intensity (Apnea and Hypopnea Index – AHI:  $5 < \text{AHI} \leq 15$ ), and 66.7% showed moderated or severe ( $15 < \text{AHI} \leq 30$ ); among them, 27.8% had severe OSA ( $\text{IAH} > 30$ ). The patients with OSA were older and showed large cervical perimeter and higher waist-hip index ( $p < 0.05$ ). It was observed a tendency for a greater severity of OSA on patients with WUS ( $p = 0.05$ ). The patients with WUS showed a tendency for higher levels of TBARS ( $p = 0.05$ ) and lower levels of nitrite ( $p = 0.14$ ). Shortly, approximately 50% of studied patients with ischemic stroke showed moderated/severe OSA. WUS was identified in 25% of the cases, and these patients were younger and diabetes more frequent. It has observed a tendency for a greater occurrence of OSA and high levels of TBARS on patients with WUS.

**Key words:** Stroke. Obstructive Sleep Apnea. Oxidative Stress.

## LISTA DE FIGURAS

|                 |                                                                                                          |           |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1</b> | <b>PWI-DWI – <i>mismatch</i></b>                                                                         | <b>25</b> |
| <b>Figura 2</b> | <b>Avaliação do parênquima cerebral</b>                                                                  | <b>26</b> |
| <b>Figura 3</b> | <b>DWI-<i>Flair-mismatch</i></b>                                                                         | <b>32</b> |
| <b>Figura 4</b> | <b>Hipóxia intermitente durante a SAOS e formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio</b>      | <b>35</b> |
| <b>Figura 5</b> | <b>Fluxograma da seleção e avaliação dos pacientes</b>                                                   | <b>42</b> |
| <b>Figura 6</b> | <b>Distribuição percentual do MRS no <i>wake up-stroke</i> e <i>non-wake-up stroke</i></b>               | <b>53</b> |
| <b>Figura 7</b> | <b>Distribuição percentual da escala de Bamford no <i>wake up-stroke</i> e <i>non-wake-up stroke</i></b> | <b>54</b> |
| <b>Figura 8</b> | <b>Índice de apneia-hipopneia em <i>wake-up stroke</i> e <i>non-wake-up stroke</i></b>                   | <b>58</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                  |                                                                                                                                                                                      |           |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1</b>  | <b>Impacto dos fatores de risco ecológicos no AVC</b>                                                                                                                                | <b>21</b> |
| <b>Tabela 2</b>  | <b>Características clínico-demográficas dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico</b>                                                                                   | <b>48</b> |
| <b>Tabela 3</b>  | <b>Análise comparativa das características clínico-demográficas dos pacientes com e sem <i>wake-up stroke</i></b>                                                                    | <b>50</b> |
| <b>Tabela 4</b>  | <b>Resultados das escalas aplicadas nos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico</b>                                                                                       | <b>51</b> |
| <b>Tabela 5</b>  | <b>Comparação entre os casos com e sem <i>wake-up stroke</i> de acordo com os questionários específicos estudados</b>                                                                | <b>52</b> |
| <b>Tabela 6</b>  | <b>Características clínico-demográficas dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de acordo com a presença ou ausência de sonolência</b>                                | <b>55</b> |
| <b>Tabela 7</b>  | <b>Características clínico-demográficas dos pacientes quanto à presença de apneia obstrutiva do sono moderada a grave (Índice de Apneia e Hipopneia&gt;20)</b>                       | <b>56</b> |
| <b>Tabela 8</b>  | <b>Resultados do estudo de poligrafia (Stardust, Respironics ®) nos pacientes estudados e de acordo com a presença/ausência de <i>wake-up stroke</i> (Teste <i>t</i> de Student)</b> | <b>57</b> |
| <b>Tabela 9</b>  | <b>Resultados das determinações de nitrito e TBARS no sangue dos pacientes estudados e de acordo com a presença/ausência de <i>wake-up stroke</i>.</b>                               | <b>59</b> |
| <b>Tabela 10</b> | <b>Resultados de estudos clínicos entre WUS e não-WUS</b>                                                                                                                            | <b>62</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|       |                                            |
|-------|--------------------------------------------|
| ACM   | Artéria Cerebral Média                     |
| AIT   | Acidente Isquêmico Transitório             |
| AVC   | Acidente Vascular Cerebral                 |
| AVCH  | Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico     |
| AVCI  | Acidente Vascular Cerebral Isquêmico       |
| CPAP  | <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> |
| DM    | Diabetes Melittus                          |
| DWI   | <i>Diffusion Weighted Imaging</i>          |
| ECG   | Eletrocardiograma                          |
| EEG   | Eletroencefalograma                        |
| ERO   | Espécies Reativas de Oxigênio              |
| ESS   | <i>Epworth Somnolence Scale</i>            |
| FLAIR | <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i> |
| IAH   | Índice de Apnéia/ Hipopnéia                |
| ICQ   | Índice Cintura-Quadril                     |
| IMC   | Índice de Massa Corpórea                   |
| IRM   | Imagem por Ressonância Magnética           |
| LACS  | <i>Lacunar Stroke</i>                      |
| MDA   | Malonildialdeído                           |
| LDL-C | LDL-Colesterol                             |
| MRS   | Escala de Rankin Modificada                |
| NCD   | <i>Non-Communicable Diseases</i>           |
| NEED  | N-1-naftilenodiamina                       |

|                  |                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------|
| NIHSS            | <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> |
| NO               | <i>Nitric oxid</i>                                |
| OCSP             | <i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>       |
| OSA              | <i>Obstructive Sleep Apnea</i>                    |
| PA               | Pressão Arterial                                  |
| PACS             | <i>Parcial Anterior Circulation Stroke</i>        |
| PCR-as           | PCR de alta sensibilidade                         |
| POCS             | <i>Posterior Circulation Stroke</i>               |
| rt-PA            | <i>Recombinant tissue plasminogen activator</i>   |
| SAOS             | Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono             |
| SED              | Sonolência Excessiva Diurna                       |
| SNC              | Sistema Nervoso Central                           |
| SpO <sub>2</sub> | Saturação Periférica de Oxigênio                  |
| TACS             | <i>Total Anterior Circulation Stroke</i>          |
| TBARS            | <i>Thiobarbituric acid reactive substances</i>    |
| TC               | Tomografia Computadorizada                        |
| TCLE             | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido        |
| UFC              | Universidade Federal do Ceará                     |
| WUS              | <i>Wake-up stroke</i>                             |

## SUMÁRIO

|              |                                                                          |           |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO</b>                                                        | <b>18</b> |
| <b>1.1</b>   | <b>Acidente vascular cerebral</b>                                        | <b>18</b> |
| <b>1.1.1</b> | <b><i>Definição</i></b>                                                  | <b>18</b> |
| <b>1.1.2</b> | <b><i>Epidemiologia</i></b>                                              | <b>18</b> |
| <b>1.1.3</b> | <b><i>Causas</i></b>                                                     | <b>19</b> |
| <b>1.2</b>   | <b>Fatores de risco</b>                                                  | <b>20</b> |
| <b>1.3</b>   | <b>Diagnóstico</b>                                                       | <b>22</b> |
| <b>1.3.1</b> | <b><i>Quadro clínico</i></b>                                             | <b>22</b> |
| <b>1.3.2</b> | <b><i>Stroke Mimics</i></b>                                              | <b>24</b> |
| <b>1.3.3</b> | <b><i>Exames complementares</i></b>                                      | <b>24</b> |
| <b>1.4</b>   | <b>Tratamento</b>                                                        | <b>27</b> |
| <b>1.4.1</b> | <b><i>Tratamento do AVC agudo</i></b>                                    | <b>27</b> |
| <b>1.4.2</b> | <b><i>Tratamento do AVC subagudo e crônico</i></b>                       | <b>29</b> |
| <b>1.5</b>   | <b><i>Wake-up Stroke</i></b>                                             | <b>30</b> |
| <b>1.6</b>   | <b>Síndrome da apneia obstrutiva do sono</b>                             | <b>33</b> |
| <b>1.6.1</b> | <b><i>Síndrome da apneia obstrutiva do sono e estresse oxidativo</i></b> | <b>34</b> |
| <b>1.6.2</b> | <b><i>Síndrome da apneia obstrutiva do sono e AVC</i></b>                | <b>36</b> |

|              |                                        |           |
|--------------|----------------------------------------|-----------|
| <b>2</b>     | <b>JUSTIFICATIVA</b>                   | <b>38</b> |
| <b>3</b>     | <b>HIPÓTESES</b>                       | <b>39</b> |
| <b>4</b>     | <b>OBJETIVOS</b>                       | <b>40</b> |
| <b>4.1</b>   | <b>Objetivo geral</b>                  | <b>40</b> |
| <b>4.2</b>   | <b>Objetivos específicos</b>           | <b>40</b> |
| <b>5</b>     | <b>MATERIAL E MÉTODOS</b>              | <b>41</b> |
| <b>5.1</b>   | <b>Local do estudo</b>                 | <b>41</b> |
| <b>5.2</b>   | <b>Delineamento do estudo</b>          | <b>41</b> |
| <b>5.3</b>   | <b>Coleta de dados</b>                 | <b>43</b> |
| <b>5.3.1</b> | <i>Dados clínico-demográficos</i>      | <b>43</b> |
| <b>5.3.2</b> | <i>Parâmetros antropométricos</i>      | <b>43</b> |
| <b>5.3.3</b> | <i>Poligrafia</i>                      | <b>44</b> |
| <b>5.3.4</b> | <i>Avaliação do estresse oxidativo</i> | <b>44</b> |
| <b>5.4</b>   | <b>Descrição da amostra</b>            | <b>45</b> |
| <b>5.5</b>   | <b>Critérios de inclusão</b>           | <b>45</b> |
| <b>5.6</b>   | <b>Critérios de exclusão</b>           | <b>46</b> |
| <b>5.7</b>   | <b>Análise estatística</b>             | <b>46</b> |
| <b>6</b>     | <b>ASPECTOS ÉTICOS</b>                 | <b>47</b> |



|          |                                                      |           |
|----------|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7</b> | <b>RESULTADOS</b>                                    | <b>48</b> |
| <b>8</b> | <b>DISCUSSÃO</b>                                     | <b>60</b> |
| <b>9</b> | <b>CONCLUSÃO</b>                                     | <b>66</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>                                   | <b>67</b> |
|          | <b>ANEXOS</b>                                        | <b>71</b> |
|          | <b>A- PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA</b>    | <b>72</b> |
|          | <b>B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> | <b>74</b> |
|          | <b>C- FICHA DE SELEÇÃO</b>                           | <b>77</b> |
|          | <b>D- ESCALA DE AVC DO NIH (NIHSS)</b>               | <b>80</b> |
|          | <b>E- ESCALA DE RANKIN MODIFICADA</b>                | <b>86</b> |
|          | <b>F- ESCALA DE BAMFORD (OSCP)</b>                   | <b>87</b> |
|          | <b>G- ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)</b>      | <b>88</b> |

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 Acidente vascular cerebral**

### **1.1.1 Definição**

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um evento eminentemente de origem vascular, de instalação súbita e que acarreta um dano neurológico focal ou global.

O cérebro humano requer em média 50 ml de oxigênio, e 75 a 100mg de glicose por minuto, por 100g de tecido, para gerar a energia necessária ao seu funcionamento (TOOLE, 1998). Com pouca ou nenhuma tolerância à interrupção deste suprimento, e sem a capacidade de usar fontes alternativas de energia, em poucos minutos, o cérebro pode ser irreversivelmente lesado após uma obstrução vascular. A evolução do infarto cerebral é um processo dinâmico; na primeira hora, há um centro necrótico circundado por uma zona isquêmica (ou penumbra isquêmica). A zona de penumbra é a área de isquemia reversível. Ela reduz seu tamanho gradualmente com o tempo de oclusão arterial, deixando em seu lugar uma área isquêmica irreversível caso a artéria não seja recanalizada. Este processo depende de vários fatores como o sítio de oclusão, severidade da obstrução e circulação colateral. A zona de penumbra é o alvo para uma possível intervenção (TISSERAND *et al.*, 2014).

O AVC, portanto, é uma urgência neurológica. A ideia de que “Tempo é Cérebro” já está consagrada e reforça a necessidade de que uma adequada assistência se ofereça de forma precoce aos pacientes afetados (GOMEZ, 1993; SAVER, 2006).

### **1.1.2 Epidemiologia**

A cada ano, 15 milhões de pessoas sofrem um AVC no mundo; destes, cinco milhões morrem e cinco milhões ficam incapacitados, causando um grande impacto em suas famílias e na sociedade (MATHERS, 2008).

Os países de baixa e média renda são os que mais sofrem os prejuízos do AVC. Nesses países observa-se que o AVC representa 85% da mortalidade (O'DONNELL *et al.*, 2010). Embora, a incidência do AVC esteja caindo nos países desenvolvidos, o número absoluto está em elevação devido ao envelhecimento da população; Atualmente, é a segunda causa de morte entre as pessoas com mais de 60 anos e a quinta causa em pessoas entre 15 e 59 anos de idade. A mortalidade proporcional entre mulheres e homens é de 03: 2,5. Nos

países desenvolvidos, o AVC é a 4ª causa de morte, ficando atrás apenas das doenças cardíacas e do câncer. Nos Estados Unidos da América (EUA), a cada 04 minutos uma pessoa morre vítima de AVC (GO et al., 2014).

No Brasil, os estudos de incidência são de pacientes institucionalizados, variando de 108 a 168/100.000 habitantes. Neste país, as doenças cerebrovasculares são a 1ª causa de morte, sendo a taxa de mortalidade de 1,1/100.000 (CARVALHO, 2011; MATHERS, 2008).

O AVC faz parte das chamadas Doenças Não Transmissíveis (*Non-Communicable Diseases*), que são foco de atenção da Organização Mundial de Saúde, por ter sido previsto um aumento na mortalidade mundial de 15-20% por estas doenças entre 2010 e 2020. Juntamente com as doenças cardiovasculares, as doenças respiratórias crônicas, o diabetes e o câncer, o AVC compartilha os mesmos fatores de risco e, portanto, deve receber as mesmas estratégias de prevenção.

### **1.1.3 Causas**

As causas de infarto cerebral podem ser classificadas de acordo com seus mecanismos etiopatogênicos em (a) causas ateroscleróticas, (b) doença de pequenas artérias, (c) cardioembolismo e (d) outras causas (AMARENCO *et al.*, 2009).

A Doença Aterosclerótica é sem dúvida, a causa mais comum de AVC e pode acometer desde a aorta até os vasos intracranianos de médio e grande tamanho. O desenvolvimento de uma placa pode reduzir a luz vascular a um nível crítico, romper causando hemorragia, com subsequente formação de um coágulo ou trombo e obstrução local, ou ainda, lançar para a circulação debris e coágulos, ocluindo ramos distais. Em até 75% dos casos, a doença é assintomática até que o infarto ocorra; em 15 a 25%, ataques isquêmicos transitórios (AITs) sinalizarão o perigo de infarto, revelando a necessidade de medidas urgentes, que pode incluir intervenção na artéria acometida (TOOLE, 1998). A estenose de carótida é parte de um processo sistêmico, que leva a suspeitar de comprometimento em outros leitos arteriais, sintomáticos ou não, exigindo abordagem simultânea.

A Doença de pequenas artérias ou microangiopatia, cuja causa principal é a hipertensão arterial, leva à formação de infartos lacunares ou lacunas, chamados assim por seu pequeno tamanho, que não ultrapassa 15 mm. A oclusão destas arteríolas é decorrente da hipertensão sustentada, microateromatose ou êmbolo. Em dois terços dos casos, ocorre

deposição de fibrina e lipohialinose, que enfraquece a parede arterial (TOOLE, 1998). O mesmo processo etiopatogênico pode levar à ruptura destas pequenas artérias e hemorragias.

As principais anormalidades cardíacas que podem levar a um AVC são: fibrilação atrial, prótese valvar, infarto do miocárdio recente, trombo mural nas cavidades esquerdas, aneurisma ventricular esquerdo, síndrome do seio doente, miocardiopatia dilatada, fração de ejeção <35%, endocardite e massas intracardíacas (AMARENCO, 2009).

Outras causas importantes são: dissecção arterial, policitemia vera, doença falciforme, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, doença de Fabry, hiperhomocistinúria (homozigose), displasia fibromuscular e sífilis, dentre outras (AMARENCO, 2009).

## **1.2 Fatores de risco**

A presença de fatores de risco dá suporte ao diagnóstico clínico. Sexo, idade, etnia, história familiar, assim como diversas comorbidades influenciam vários mecanismos etiológicos.

Diferentes fatores de risco são comumente associados ao AVC isquêmico (AVCI) e dão suporte ao diagnóstico clínico. Por exemplo, sabe-se que o sexo masculino, idade avançada, cor negra, história familiar positiva e doenças associadas como a hipertensão e o diabetes influenciam negativamente vários mecanismos etiológicos (CAPLAN; HON, 2004).

Baseado em um estudo numeroso (INTERSTROKE) que envolveu 3000 pacientes, foi proposto que dez fatores de risco seriam responsáveis por mais de 90% dos eventos cerebrovasculares. Tais fatores são: hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, cardiopatias, etilismo, estresse psicossocial e depressão, dislipidemias, sedentarismo, dieta inadequada e obesidade. Destes, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, dieta inadequada e sedentarismo, são potencialmente modificáveis e seriam responsáveis por 80% dos casos (O'DONNELL *et al.*, 2010). Algumas doenças favorecem a um determinado mecanismo etiológico enquanto outras, como a hipertensão, predis põem a complicações diversas, tais como hemorragias e doenças de pequenos vasos. A hipertensão é o fator de risco mais importante para todos os subtipos de AVC (CAPLAN; HON, 2004). O manuseio dos fatores

de risco modificáveis é importante na prevenção do AVC. Portanto, o planejamento de ações efetivas neste campo é essencial (Tabela 1).

**Tabela 1- Impacto dos fatores de risco ecológicos no AVC.**

|                               | <b>Trombose</b> | <b>Lacuna</b> | <b>Embolia</b> | <b>HIC</b> | <b>HSA</b> |
|-------------------------------|-----------------|---------------|----------------|------------|------------|
| <b>Hipertensão</b>            | ++              | +++           |                | ++         | +          |
| <b>Hipertensão +++*</b>       |                 | +             |                | ++++       | ++         |
| <b>Doença Coronariana</b>     | +++             |               | ++             |            |            |
| <b>Claudicação</b>            | +++             |               | +              |            |            |
| <b>Fibrilação Atrial</b>      |                 |               | ++++           |            |            |
| <b>Síndrome do Nó Sinusal</b> |                 |               | ++             |            |            |
| <b>Valvulopatia</b>           |                 |               | +++            |            |            |
| <b>Diabetes</b>               | +++             | +             | +              |            |            |
| <b>Diátese Hemorrágica</b>    |                 |               |                | ++++       | +          |
| <b>Tabagismo</b>              | +++             |               | +              |            | +          |
| <b>Câncer</b>                 | ++              |               | ++             |            |            |
| <b>Idade</b>                  | +++             | +             | +              | +          |            |
| <b>Negros ou Asiáticos</b>    | +               | +             |                | ++         |            |

**Fonte:** Adaptado de CAPLAN; HON, 2004.

**Abreviaturas:** HIC: Hemorragia Intracerebral; HSA: Hemorragia Subaracnóidea

**Notas:** \*Hipertensão +++: Hipertensão severa.

Recentemente, tem sido mostrado que mais de 50% dos pacientes vítimas de AVC tem distúrbios do sono. A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), alterações na duração do sono e insônia tem sido associadas com o AVC (WU *et al.*, 2014).

A SAOS ocorre com frequência na população e apresenta uma associação direta com a hipertensão arterial (BASSETTI, 2005). De forma importante, foi demonstrado que a

SAOS é um fator de risco independente associada a aumento da mortalidade no AVC (YAGGI, 2005).

Wu et al., comparando 21438 pacientes com insônia e 64314 controles, observaram um risco 54% maior de AVCI entre os que sofriam de insônia. A incidência foi maior nos pacientes com Acidente Isquêmico Transitório (AIT), seguidos pelos AVCI, e depois, pelos casos de AVCH. De forma expressiva, esta associação mostrou-se mais intensa em pacientes mais jovens (18 a 34 anos) (WU et al., 2014).

### 1.3 Diagnóstico

No processo de diagnóstico do AVC considera-se que, em função da necessidade das medidas terapêuticas urgentes, exista uma janela de oportunidade reduzida para a definição diagnóstica e o tratamento. Em outras palavras, a suspeita clínica de AVC deve levar ao início de uma cadeia de procedimentos de urgência e esse processo deve ser realizado com a maior rapidez possível para um sucesso terapêutico. O tratamento efetivo do AVC depende do diagnóstico preciso, que é baseado no quadro clínico, forma de apresentação e evolução, presença de fatores de risco e condições clínicas concomitantes (CAPLAN; HON, 2004). A confirmação através de um exame de neuroimagem deve ser realizada.

#### 1.3.1 Quadro clínico

Deve ser ressaltado que a apresentação clínica do AVC é um reflexo de sua fisiopatologia. A perda súbita de uma ou mais funções cerebrais (linguagem, memória, força, sensibilidade, coordenação, equilíbrio, etc.) relaciona-se com a topografia vascular atingida.

A classificação *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP) é útil na avaliação do paciente, auxiliando na interpretação da neuroimagem inicial. A OCSP classifica os subtipos baseados no comprometimento preferencial da circulação:

- Síndromes Lacunares (*Lacunar Stroke* - LACS): pacientes se apresentam com déficit motor puro ou déficit sensitivo puro afetando no mínimo dois de face, braço e perna; déficit sensitivo-motor; ataxia-hemiparesia; disartria-*clumsy hand* ou distúrbio do movimento de instalação aguda.

- Síndrome da Circulação Anterior Total (*Total Anterior Circulation Stroke* - TACS): combinação de alteração de função cerebral superior (disfasia, discalculia, disfunção visuoespacial, negligência, dispraxia, etc), hemianopsia homônima, e déficit motor ou sensitivo de no mínimo dois de face, braço e perna.
- Síndrome da Circulação Anterior Parcial (*Partial Anterior Circulation Stroke* - PACS): dois dos três componentes da TACS, ou alteração de função cerebral superior pura, ou com déficit sensitivo ou motor mais restrito que na LACS.
- Síndrome da Circulação Posterior (*Posterior Circulation Stroke* - POCS): paralisia de nervo craniano com déficit sensitivo e/ou motor contralateral, déficits bilaterais sensitivos e/ou motores, desordem do movimento ocular conjugado, disfunção cerebelar sem déficits de tratos longos, hemianopsia isolada (BAMFORD *et al.*, 1991).

Os sintomas clínicos muitas vezes guardam uma relação com o tipo de mecanismo envolvido no AVC. Existem basicamente três mecanismos de isquemia cerebral: (1) redução global do fluxo sanguíneo cerebral, causado por um processo sistêmico; (2) bloqueio do fluxo sanguíneo de uma artéria por um processo local, geralmente aterosclerótico (trombose); (3) obstrução de uma artéria por um êmbolo, proveniente do coração (cardioembolismo), ou por um trombo em uma artéria maior, o qual migrou distalmente (arterioarterial).

Pacientes com processos sistêmicos geralmente não apresentam sintomas focais, mas sim um quadro composto por redução da atenção, escurecimento visual, sensação de desmaio iminente (lipotímia), palpitações, hipotensão, zumbidos, etc.

Pacientes com tromboembolismo apresentarão síndromes distintas de acordo com o território vascular acometido:

- Síndromes da circulação anterior ou carotídea (artérias cerebrais médias e/ou artérias cerebrais anteriores):
  - no lado esquerdo, ocorrem afasia, hemiparesia, hemihipoestesia e hemianopsia à direita;
  - no lado direito, negligência, inconsciência do próprio déficit, comprometimento das habilidades visuoespaciais, hemiparesia, hemihipoestesia e hemianopsia esquerda.

- Síndromes da circulação posterior (artérias cerebrais posteriores, artéria basilar, artérias vertebrais):
  - na artéria cerebral posterior esquerda, alexia sem agrafia, hemianopsia direita e hemihipoestesia direita;
  - na artéria cerebral posterior direita, desorientação topográfica, hemianopsia esquerda e hemihipoestesia direita;
  - no sistema vertebrobasilar, podem ocorrer alterações de nervos cranianos, vertigem, sinais motores e sensoriais cruzados ou bilaterais e ataxia (TOOLE, 1998).

### **1.3.2 “Stroke Mimics”**

Deve ser lembrado que entre os casos suspeitos de AVC, 10 a 20% têm outro diagnóstico, os chamados “*stroke mimics*”. Convulsão com paralisia de Todd, hipoglicemia e outros distúrbios metabólicos, tumores cerebrais, hematoma subdural, infecções do sistema nervoso central, esclerose múltipla, intoxicações, vestibulopatias, síncope, paralisia de Bell, enxaqueca, doenças de nervo ou raiz e distúrbios psiquiátricos devem ser considerados no diagnóstico diferencial.

### **1.3.3 Exames complementares**

O diagnóstico de AVCI exige um exame de imagem cerebral que deve comprovar ou descartar hemorragias e outras lesões que mimetizam o AVCI.

A tomografia computadorizada do crânio (TC), pela sua rapidez de aquisição e acessibilidade, é atualmente o método de escolha (JAUCH *et al.*, 2013). Nas primeiras horas, a regra é a ausência de alterações perceptíveis por esse método. Na maioria dos casos, as lesões podem ser detectadas após 6-12 horas. A TC sem contraste exclui hemorragia intracerebral e pode acessar outros critérios de exclusão, tais como hipoatenuação do parênquima, assim como discrimina outras lesões não vasculares como tumor cerebral. No entanto, é relativamente insensível aos pequenos infartos, especialmente na fossa posterior.

A imagem por ressonância magnética (IRM) é atualmente realizada em casos selecionados, principalmente quando restaram dúvidas no diagnóstico após a realização da

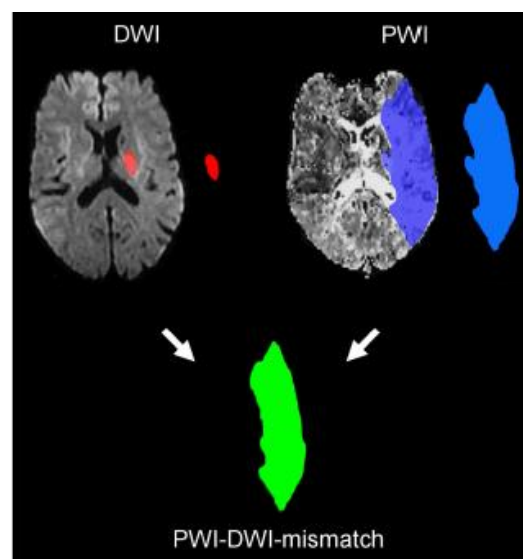


TC. As sequências padrão de IRM (imagens ponderadas em T1, T2 e FLAIR) tem baixa sensibilidade para isquemia aguda, enquanto que a imagem ponderada em difusão (*Diffusion-Weighted Imaging* - DWI) é o método de aquisição de imagem mais sensível e específica para o infarto agudo. Recentemente, tem sido mostrado que a identificação da gravidade ou intensidade da zona de penumbra parece ser um fator decisivo para a indicação de terapias de reperfusão. O *perfusion-diffusion mismatch* tem sido o método mais utilizado para acessar a zona de penumbra: a sequência DWI mostra a área de isquemia irreversível e a sequência de perfusão detecta a zona hipoperfundida (TISSERAND *et al.*, 2014). Lesões hipoperfundidas sem área de hiperintensidade no DWI representam a zona de penumbra (Figura 1).

A sequência FLAIR distingue lesões agudas, pequenas, profundas e na fossa posterior, assim como as diferencia das lesões crônicas. Também acessa o parênquima cerebral contribuindo para visualizar lacunas, leucoaraiose e infartos territoriais (Figura 2).

Tem sido sugerido que, devido a sua excelente sensibilidade e especificidade para diagnosticar o AVCI na fase aguda, a IRM seria essencial para o paciente com AVC. O exame dura menos de dez minutos, confirma a isquemia, exclui os *stroke mimics* e identifica a penumbra (*mismatch* perfusão-difusão), provendo informação adicional para a tomada de decisões.

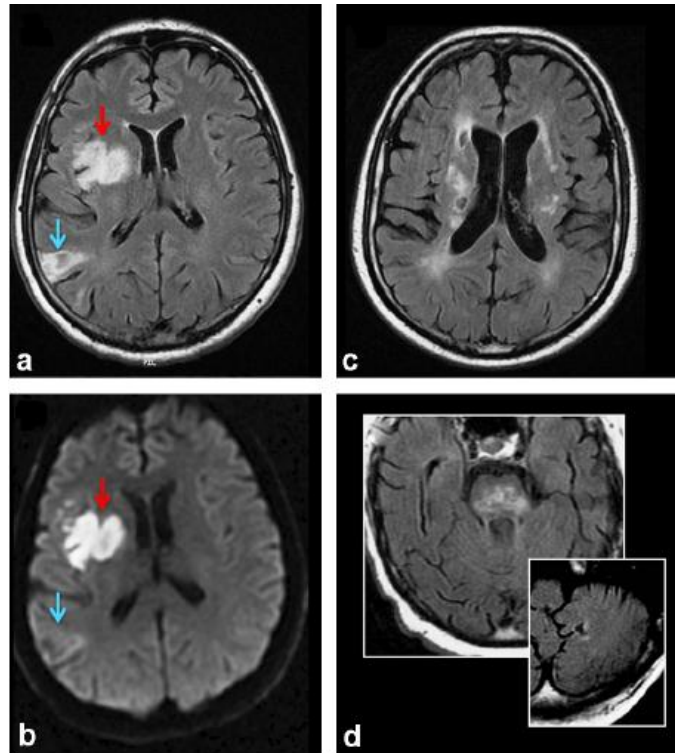
**Figura 1- PWI-DWI - mismatch**



A lesão menor na imagem pesada em difusão (DWI) representa o núcleo necrótico, enquanto a área maior na imagem de perfusão (PWI) identifica o tecido hipoperfundido. A diferença entre ambos os volumes (PWI-DWI-mismatch) representa o tecido alvo da terapia de reperfusão, a zona de penumbra.

Fonte: RIMMELE; THOMALA, 2014.

**Figura 2- Avaliação do parênquima cerebral: *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR)**



(a) e *diffusion-weighted*; (b) as imagens podem distinguir uma lesão menos recente (seta vermelha) de uma lesão antiga (seta azul) no mesmo paciente. Imagem em FLAIR; (c) e (d) mostrando leucopatia e infartos antigos.

Fonte: TISSERAND *et al.*, 2014.

As limitações do estudo por ressonância magnética são o custo, acessibilidade, duração relativamente longa do teste e vulnerabilidade aos artefatos de movimento. Quanto ao paciente, presença de marca-passo, implantes metálicos, agitação psicomotora e claustrofobia impedem a realização do exame. Na maioria das situações, a TC sem contraste proverá as informações necessárias ao manuseio do AVCI agudo (JAUCH *et al.*, 2013).

Estudos vasculares intracranianos não invasivos como angiotomografia ou angiorressonância são indicados em situações onde há possibilidade de realização de trombólise intra-arterial ou trombectomia mecânica, mas não devem adiar a trombólise endovenosa quando esta é indicada.

Algumas vezes é necessário o estudo do líquido cefalorraquidiano para afastar a possibilidade de hemorragia subaracnóidea ou inflamação do sistema nervoso.

Na pesquisa do mecanismo etiopatogênico, os métodos diagnósticos utilizados são o eletrocardiograma, ecodoppler das artérias cervicais, ecocardiograma, Holter, exames laboratoriais para pesquisa de trombofilias, doenças imunológicas e outras condições que possam causar vasculopatias não ateroscleróticas.

## **1.4 Tratamento**

A doença cerebrovascular é heterogênea em sua apresentação e os pacientes precisam de conduta individualizada, o que vai depender do tempo do início dos sintomas, tipo, localização e gravidade do insulto vascular.

### **1.4.1 Tratamento do AVC agudo**

O AVC agudo é a emergência neurológica mais comum, e o tratamento efetivo tem uma janela terapêutica reduzida de 4,5 horas (HACKE *et al.*, 2008). Dessa forma, o diagnóstico deve ser assumido até que se prove o contrário e o atendimento na sala de emergência é priorizado.

O atendimento pré-hospitalar tem um papel importante na cadeia de sobrevivência ao AVC, com dados indicando que os pacientes que recorrem a ele constituem a maioria dos que chegam até 03 horas do início do evento (JAUCH *et al.*, 2013).

Nesta etapa do atendimento, é realizada a identificação dos sinais e sintomas que indicam um AVC; inicia-se a monitoração cardíaca e o apoio às funções vitais. O paciente deve ser transportado rapidamente para uma instituição apropriada, que deve ser notificada previamente.

Na Sala de Emergência, é dada continuidade à manutenção das funções vitais através do posicionamento do paciente em graduando a cabeça a 0°, caso não haja risco de aspiração; ou a 30°, caso haja; administração de oxigênio suplementar (cânula nasal, máscara de Venturi). Nos casos em que a  $\text{SatO}_2 \leq 94\%$ , uma ventilação adequada, limpeza das vias aéreas superiores, e, se necessário, instalação de cânula orofaríngea ou ventilação com pressão positiva devem ser providenciados.

Neste momento, é necessário promover a manutenção da volemia, através da instalação de acesso venoso com solução salina isotônica, pois a desidratação causa aumento da viscosidade do sangue, redução do fluxo sanguíneo cerebral ( $<30\text{ml/kg/d}$ ) e aumento da área isquêmica. Nesta fase, não se trata a hipertensão arterial se  $\text{PAS} \leq 220\text{mmHg}$  e/ou  $\text{PAD} \leq 120\text{mmHg}$ , pois ela faz parte de um mecanismo de compensação que tende a assegurar a perfusão cerebral e à normalização em poucos dias.

Os distúrbios da glicose devem ser corrigidos prontamente, pois a hiperglicemia estimula a glicólise anaeróbica com aumento da produção de lactato e acidose local, o que causa aumento da área de lesão; a hipoglicemia, por sua vez, pode causar dano cerebral irreversível, além de ser um mimetizador de AVC.

Quando existe tecido cerebral viável (zona de penumbra), a recanalização do vaso ocluído deve ser realizada; na maioria dos casos, através do trombolítico ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) por via venosa (Classe I, Nível de Evidência A).

A administração da substância é reservada a pacientes selecionados por critérios de inclusão e exclusão a fim de minimizar o risco de sangramento. Os critérios de inclusão são idade  $>18$  anos, presença de déficit neurológico mensurável, tempo de início dos sintomas até 4,5 horas (JAUCH *et al.*, 2013). Os critérios de exclusão absolutos são: traumatismo craniano significativo ou AVC prévio nos últimos três meses; sintomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, história de hemorragia intracerebral, presença de neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa ou aneurisma, cirurgia intracraniana ou intraespinhal recentes, TC demonstrando hipodensidade  $> 1/3$  do hemisfério cerebral, punção arterial em sítio não compressível nos últimos 07 dias, contagem de plaquetas abaixo de 100.000, uso de heparina dentro das últimas 48 horas, com tempo de tromboplastina parcial ativado elevado, uso corrente de anticoagulante oral com *International normalised ratio* (INR)  $> 1,7$  ou tempo de protrombina  $>$  que 15 segundos, uso corrente de outros antitrombóticos com testes de coagulação alterados, glicemia  $< 50\text{mg/dl}$ . Para tratamento na janela de tempo estendida de 4,5 horas, adicionam-se os seguintes critérios de exclusão: idade  $> 80$  anos, infarto extenso (*National Institutes of Health Stroke Scale* - NIHSS $>25$ ), uso de anticoagulante oral independente do INR, história de diabetes e AVC prévio (JAUCH *et al.*, 2013). Crescentes evidências indicam que seria mais lógico mover-se do paradigma de terapia baseado no tempo, para terapia baseada em demonstração da presença de tecido com potencial de recuperação (LOU *et al.*, 2014).

A administração de trombolítico por via arterial é uma opção ao tratamento de pacientes selecionados com evento isquêmico de grande volume e duração < 6 horas resultante da oclusão da ACM e que não são candidatos ao tratamento trombolítico endovenoso (classe I, nível de evidência B). Trombectomia mecânica pode ser útil sozinha ou em combinação com fibrinólise intrarterial em pacientes selecionados, como os que não responderam à trombólise endovenosa (classe IIb, nível de evidência B), ou nos quais há contraindicação (classe IIa, nível de evidência C). A utilidade de angioplastia e/ou, *stenting* intracranianos não está estabelecido (classe IIb, nível de evidência C) (JAUCH *et al.*, 2013).

#### **1.4.2 Tratamento do AVC subagudo e crônico**

A definição da causa básica do insulto vascular é mandatória para a prevenção de outros eventos, assim como o tratamento dos fatores de risco. A definição da causa básica do insulto vascular é mandatória para a prevenção de outros eventos, assim como o tratamento dos.

Alguns pacientes necessitarão de correção de lesões cervicais ou cardíacas, tais como estenose de carótida e valvulopatias, seja através de cirurgia ou técnicas endovasculares (CAPLAN; HON, 2004). A maioria, entretanto, necessitará de tratamento medicamentoso como antitrombóticos (antiagregantes ou anticoagulantes), anti-hipertensivos e estatinas, além de controle dos fatores de risco.

A terapia antitrombótica com antiagregantes plaquetários (aspirina, clopidogrel, aspirina + dipiridamol) é indicada em diversas condições para prevenção da recorrência do AVCI: doença aterotrombótica, doença de pequenos vasos, miocardiopatia, a maioria das trombofilias, doença falciforme, dissecção arterial, entre outras (FURIE *et al.*, 2011).

Os anticoagulantes são utilizados na maioria das cardiopatias emboligênicas, na Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide e em algumas trombofilias. Na Trombose Venosa Cerebral, é provável o benefício dos anticoagulantes.

Um estudo de meta-análise revelou que medicações anti-hipertensivas estão indicadas para prevenção da recorrência do AVC (classe I, nível de evidência A); o impacto da redução da Pressão Arterial (PA) na recorrência ocorreu tanto em hipertensos quanto normotensos (classe IIa, nível de evidência B) (RASHID; LEONARDI-BEE; BATH, 2003). Ao lado do tratamento medicamentoso, modificações no estilo de vida resultam em redução

da PA, tais como, redução da ingestão de sal, consumo de dieta rica em frutas e verduras e pobre em gorduras, exercícios físicos aeróbicos regulares, perda de peso, consumo moderado de bebidas alcoólicas (classe IIa, nível de evidência C) (KERNAN *et al.*, 2014).

Um estudo de meta-análise que incluiu pacientes em uso de estatinas (prevenção primária e secundária) observou que pode haver redução da incidência de AVC e que este efeito teria correlação com a extensão da redução das taxas de LDL-C (AMARENCO *et al.*, 2004). A Academia Americana de Cardiologia de 2014 para prevenção secundária recomenda a terapia com estatinas para redução do LDL-C em pacientes com presunção de aterosclerose, níveis de LDL-C  $\geq 100\text{mg/dl}$  e evidência de outras comorbidades cardiovasculares (Classe I, nível de evidência A) (KERNAN *et al.*, 2014).

### 1.5 **Wake-up Stroke**

Em torno de 20-25% dos pacientes acometidos por AVC, a hora exata do início dos sintomas é desconhecida, pois os déficits são percebidos ao acordar (NADEAU *et al.*, 2005; RIMMELE; THOMALLA, 2014; SILVA *et al.*, 2010). Isto vai de encontro a um dos principais critérios de inclusão à trombólise: a definição da janela de tempo de tratamento (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY GROUP, 1995; HACKE *et al.*, 2008; JAUCH *et al.*, 2013).

As evidências sobre as diferenças entre *wake-up stroke* (WUS) e *non-wake-up stroke* (não-WUS) ainda são controversas. Relatos conflitantes mostram diferenças quanto às características clínicas, fatores de risco e prognóstico. A maioria registra semelhanças entre os fatores de risco, mas há maiores controvérsias em relação à apresentação clínica e à evolução (KIM *et al.*, 2011).

Um estudo anterior envolvendo 17.398 pacientes (*International Stroke Trial*, IST) avaliou questões relacionadas ao quadro clínico e evolução, demonstrando não haver diferenças significativas em relação à idade, sexo e pressão arterial média entre WUS e não-WUS. Neste estudo, pacientes com WUS apresentaram menos fibrilação atrial comparados a não-WUS, menos síndrome TACS, menor grau de comprometimento da consciência, e mais síndromes lacunares. Embora se previsse menor probabilidade de

dependência funcional dos pacientes com WUS devido à apresentação clínica mais branda (predominância de LACS), a morbidade foi similar entre os grupos (MORADIYA; JANJUA, 2013), observando deterioração funcional relativamente mais acentuada nos WUS.

Em um estudo retrospectivo envolvendo 2.289 pacientes, em que foram utilizadas para a avaliação a escala de Rankin modificada (MRS) e a escala de AVC do NIH (NIHSS), os casos de WUS associaram-se a piores desfechos clínicos (KIM *et al.*, 2011).

Em um estudo retrospectivo de base populacional nos Estados Unidos da América, no qual 1854 pacientes com AVC foram avaliados no departamento de emergência e 90 dias após, a proporção de WUS foi de 14% e não foi encontrada esta associação. (MACKEY *et al.*, 2011).

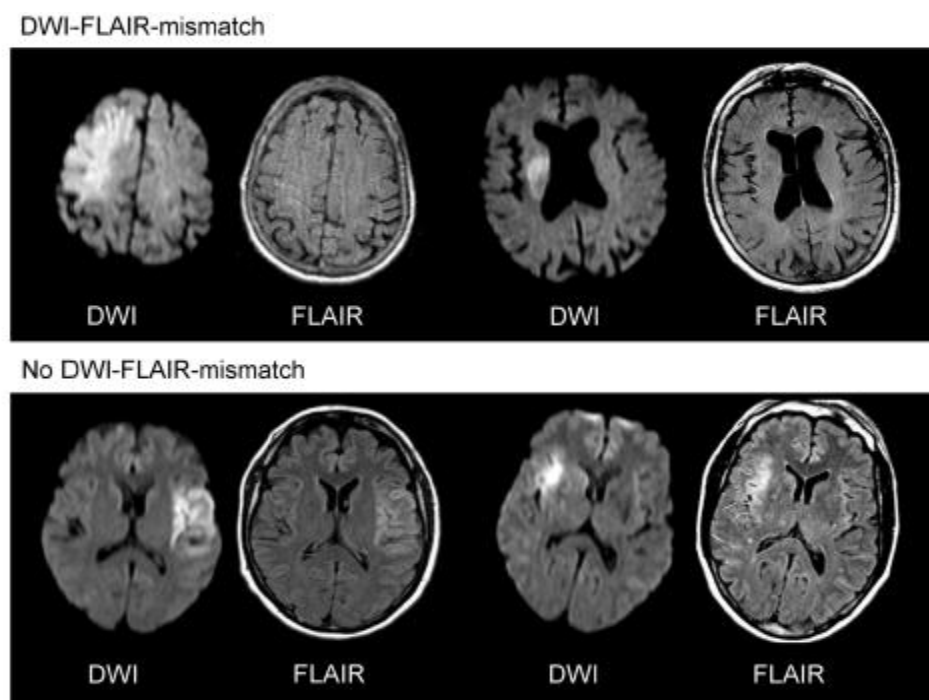
Uma grande dificuldade terapêutica para os pacientes que vão dormir bem e acordam com déficit neurológico focal compatível com AVC é que eles não apresentam a hora exata do início dos sintomas determinada e, portanto, não são elegíveis para o tratamento trombolítico. Em relação a tal dificuldade, Mackey e colaboradores observaram que se não fosse levada em consideração a janela de tempo, em torno de 36% dos pacientes com WUS seriam elegíveis à trombólise, contra 25% dos pacientes com não-WUS (MACKEY *et al.*, 2011).

Estudos de neuroimagem que objetivam identificar a viabilidade do tecido da penumbra isquêmica, independente do tempo de sintomas, estão em andamento. Uma definição sobre tais medidas de avaliação podem viabilizar uma melhora da elegibilidade desses pacientes para tratamento. Portanto, uma definição de critérios de neuroimagem pode superar a dificuldade da janela terapêutica nesses pacientes e viabilizar a terapia trombolítica para muitos (RIMMELE; THOMALLA, 2014)

A evolução cronológica do AVC pode ser inferida a partir da IRM. Em minutos, o edema citotóxico causado pela morte neuronal pode ser visualizado pelo coeficiente aparente de difusão (ADC) obtido a partir da imagem ponderada em difusão (DWI). Uma a quatro horas após o evento isquêmico ocorre aumento de água dentro da lesão e isso é detectado pela Imagem-pesada em T2. Sabe-se que uma limitação de definição da imagem causada pelo efeito do volume parcial do líquido cerebrospinal ocorre em T2. A imagem obtida pela *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) apresenta definição e qualidade superior para melhor definir a lesão. No entanto a imagem por FLAIR não é disponível até 2-3 horas após o início

do evento. Deve ser ressaltado que a ausência de lesão em FLAIR e a presença de lesão na DWI indicam que o evento isquêmico ocorreu há menos de 2-3 horas ampliando a possibilidade de terapia trombolítica. Dessa forma, o *mismatch* entre as duas imagens DWI-FLAIR é uma ferramenta para alcançar o momento de intervenção quando não se sabe a hora do início dos sintomas (Figura 3).

**Figura 3- DWI-FLAIR- *mismatch***



A linha de cima exemplifica 02 casos de lesões isquêmicas claramente visíveis na imagem pesada em difusão (DWI), sem hiperintensidades detectáveis no FLAIR. Na linha inferior, uma clara hiperintensidade pode ser vista no FLAIR na mesma área da lesão em DWI (sem *mismatch* DWI-FLAIR).

Fonte: RIMMELE; THOMALLA, 2014.

Encontra-se em andamento o ECASS IV, um estudo de fase III, que objetiva verificar se os pacientes que se encontram entre 4,5 e 9 horas do início dos sintomas, ou os apresentaram ao acordar (WUS), e que possuam uma área de penumbra isquêmica significativa, teriam melhores desfechos que o placebo (UNIVERSITY OF GLASGOW, 2014).



## 1.6 Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A SAOS é um distúrbio respiratório do sono caracterizado por episódios intermitentes de completa cessação dos esforços respiratórios por dez ou mais segundos (apneia) ou redução significativa da amplitude da respiração (hipopneia) (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014). A obstrução recorrente da via aérea superior durante o sono resulta em diminuição do fluxo aéreo e dessaturação repetitiva da oxihemoglobina, acarretando hipóxia intermitente e crônica (REMMERS *et al.*, 1978). Tais episódios podem levar a queda de saturação de 95% até a 80% nos casos graves. A diminuição da oxigenação alveolar, presente nos episódios de SAOS, associada à hipercapnia e despertares frequentes, leva a estimulação do sistema nervoso simpático e alteração na regulação dos barorreflexos, resultando em elevação da frequência cardíaca com consequente aumento da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco e elevação da pressão sanguínea. A consequente redução do débito cardíaco leva ao decréscimo do fluxo sanguíneo cerebral que pode contribuir para o risco de isquemia cerebral, agravando principalmente situações clínicas onde já existem lesões ateromatosas (BOUNHOURE *et al.*, 2005).

Fatores de risco para a SAOS incluem idade, sexo masculino, obesidade, etilismo, anomalias craniofaciais, tabagismo, pescoço curto e menopausa nas mulheres. Na população em geral, tem sido mostrado que 4% dos adultos do sexo masculino e 2% do sexo feminino são portadores de SAOS (YOUNG *et al.*, 1993). Nos homens, a prevalência da SAOS aumenta de 4% na terceira década para em torno de 50% na sétima década; nas mulheres, de 3% para 36% (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014).

Os sintomas típicos são o ronco e os episódios de apneia, ou pausas respiratórias, observados por terceiros. A finalização de um episódio de apneia associa-se com ronco explosivo, movimentos corporais bruscos e interrupção do sono. A fragmentação do sono ocasiona outros sintomas secundários presentes na SAOS, tais como, sonolência excessiva diurna, fadiga, irritabilidade, déficit de atenção e de memória, cefaleia matutina e alterações de humor.

A confirmação do diagnóstico e a avaliação da gravidade, determinada pelo índice de apneia/hipopneia (IAH), são realizadas através de métodos poligráficos durante o sono; outras medidas importantes incluem a gravidade da dessaturação de oxigênio, e o nível de sonolência diurna associada (SHAMSUZZAMAN; GERSH; SOMERS, 2003). Um índice de

05-15 representa apneia leve, 15-30, apneia moderada e acima de 30, apneia grave. Aproximadamente 01 em 05 adultos tem, no mínimo, apneia leve, e 01 em 15 adultos tem, no mínimo, apneia moderada (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014).

Os critérios para o diagnóstico da SAOS, segundo a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (2005) da Academia Americana de Medicina do Sono, incluem: sonolência excessiva diurna, não explicada por outras causas, e/ou dois ou mais dos seguintes sintomas e sinais, não explicados por outras condições: asfixia ou respiração difícil durante o sono, despertares noturnos recorrentes, sensação de sono não restaurador, fadiga diurna e dificuldade de concentração. Adicionalmente, é imprescindível que sejam demonstrados cinco ou mais apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforços respiratórios, por hora de sono, através de monitoração adequada durante uma noite inteira. Deve ser ressaltado que, em adultos assintomáticos, o diagnóstico poderá ser realizado na presença de 15 ou mais eventos de apneia/hipopneia por hora.

Estudos clínicos sugerem que a SAOS é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares como hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e AVC (GHARIBEH; MEHRA, 2010).

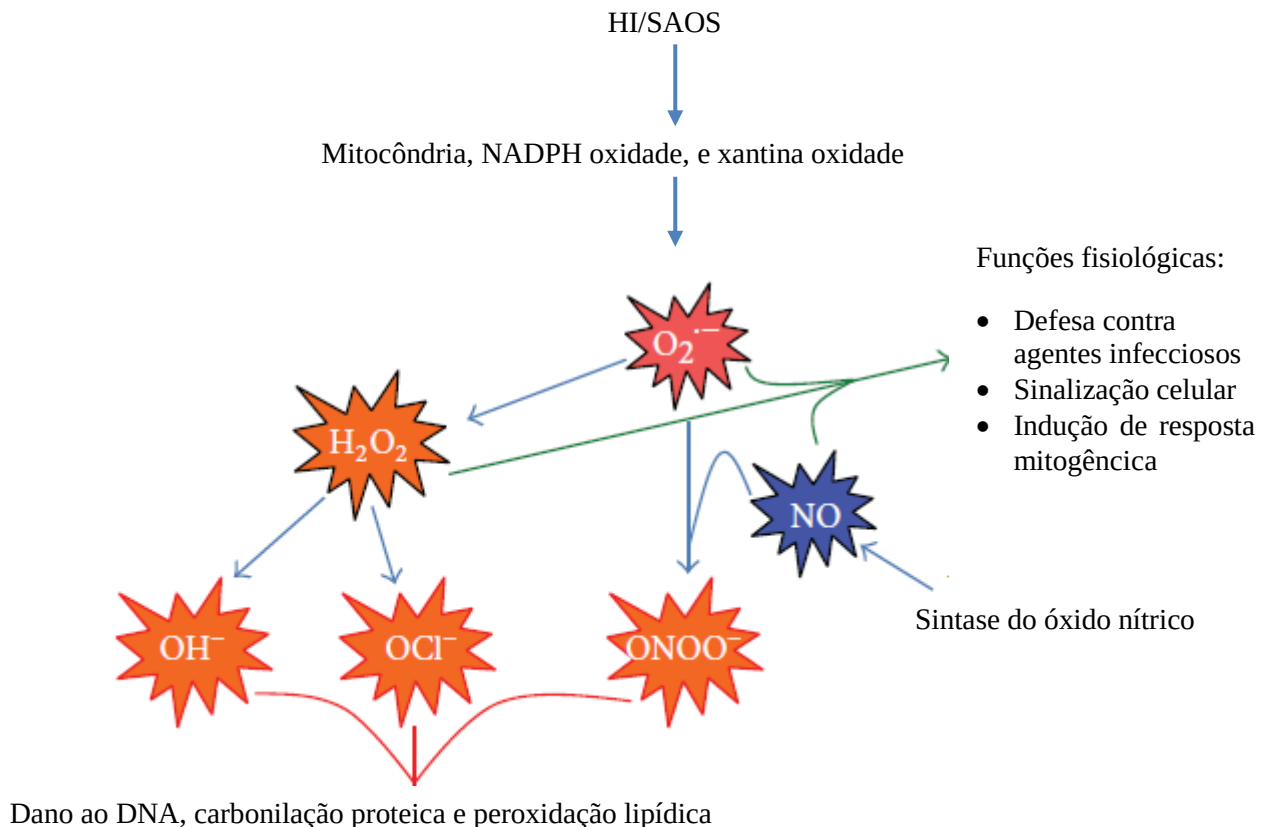
Vários mecanismos são sugeridos incluindo ativação simpática aumentada, alterações do metabolismo, distúrbios da coagulação, aumento da agregação plaquetária, alterações metabólicas, inflamação, disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo (WALLACE; RAMOS; RUNDEK, 2012).

### **1.6.1 Síndrome da apneia obstrutiva do sono e estresse oxidativo**

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre mecanismos de defesa antioxidantes e produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O metabolismo do oxigênio durante a respiração normal gera espécies reativas de oxigênio (ERO) como subprodutos, que são eliminadas através de sistemas antioxidantes. Quando esta produção excede a capacidade dos antioxidantes, o estresse oxidativo se estabelece, e ocorrem danos às células e tecidos. Estudos experimentais e em humanos parecem concordar com a ideia de que a hipóxia intermitente que ocorre na SAOS, associada com os episódios de apneia podem promover disfunção endotelial através do estresse oxidativo (PRABHAKAR, 2002). A ocorrência episódica de reoxigenação assemelha-se a modelos de isquemia-reperusão, os

quais representam um estresse oxidativo, com superprodução de ERO, principalmente ânions superóxidos ( $O_2^{\cdot-}$ ) (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014) (Figura 4).

**Figura 4- Hipóxia intermitente durante a SAOS e formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.**



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrogênio, HI: hipóxia intermitente, NADPH oxidase: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase, NO: óxido nítrico,  $O_2^{\cdot-}$ : ânion superóxido  $OCl^{\cdot}$ : ânion hipoclorito,  $OH^{\cdot}$ : ânion hidroxila,  $ONOO^{\cdot}$ : peroxinitrito, SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.

Fonte: Adaptado de BADRAN; AYAS; LAHER, 2014.

A adição de um elétron ao oxigênio produz o ânion superóxido considerado uma ERO, que interage com outras moléculas propagando a formação de ERO/ERN secundárias, tais como peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e peroxinitrito. Este último é um subproduto da reação com o óxido nítrico, importante vasodilatador derivado do endotélio, que tem sua biodisponibilidade reduzida. A disfunção endotelial promovida pelo estresse oxidativo pode desencadear e agravar a aterosclerose, uma condição na qual a luz vascular

estreita-se pelo acúmulo de materiais como colesterol, macrófagos, debris celulares e outras substâncias.

A peroxidação lipídica é um importante marcador de estresse oxidativo, pois os lipídeos são facilmente oxidados. Alguns estudos demonstraram níveis elevados de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), um marcador de peroxidação lipídica no AVC. Por outro lado, outros estudos mostraram níveis reduzidos de nitrato/nitrito, que são subprodutos do metabolismo normal do óxido nítrico (*nitric oxide* - NO) (JAUCH *et al.*, 2013).

Schulz *et al.* mostraram o aumento da produção destes ânions em pacientes com SAOS e sua redução com a terapia com CPAP (SCHULZ *et al.*, 2000). Mais tarde, Htoo *et al.* demonstraram que o fator nuclear *kappaB* (NF- $\kappa$ B), um fator de transcrição nuclear pró-inflamatório, é ativado em pacientes com esta doença, levando a um estado inflamatório sistêmico, sendo reduzido após a terapia com CPAP (HTOO *et al.*, 2006).

### **1.6.2 Síndrome da apneia obstrutiva do sono e AVC**

A SAOS aumenta significativamente o risco de AVC e morte por qualquer causa. Previamente, foi mostrado que a SAOS é um fator de risco independente, incluindo em relação à Hipertensão Arterial Sistêmica, que se associa com uma maior mortalidade no AVC (YAGGI, 2005).

A prevalência da SAOS no AVC varia entre os estudos, ficando em torno de 62 a 72%. Um estudo de meta-análise mostrou uma prevalência de 38% de SAOS moderada à grave, com os autores recomendando estudo de sono em todos os pacientes que sofreram um AVC de qualquer tipo (JOHNSON; JOHNSON, 2010).

Os mecanismos relativos à influência da SAOS no AVC ainda não foram totalmente esclarecidos, podendo ser complexos e envolverem fatores diversos. Durante os episódios repetitivos de apneia aguda, ocorrem hipoxemia, hipercapnia, aumento da atividade simpática, picos de hipertensão arterial e arritmias cardíacas. Uma associação entre a SAOS e estados de hipercoagulabilidade, estresse vascular oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial foi demonstrada (GAMI *et al.*, 2005).

Deve ser enfatizado que durante os episódios de apneia, observa-se um decréscimo do fluxo sanguíneo cerebral secundário à redução do débito cardíaco, que pode

contribuir para o risco de isquemia cerebral, agravando principalmente situações clínicas onde já existem lesões ateromatosas. Tem sido aventado que isso deve ser mais importante durante o sono REM, que combina maior metabolismo e maior demanda de oxigênio por parte do encéfalo e onde ocorre um maior número de eventos respiratórios obstrutivos. Episódios repetitivos de dessaturação causando alternância entre hipóxia e reperfusão levam à produção de EROs; o estresse oxidativo vascular resultante aumenta o risco de aterosclerose.

É possível que a inflamação possa ser um mecanismo unificador entre a SAOS e AVC. Quercioli, Mach e Montecucco (2010) em uma ampla revisão, observaram que mecanismos inflamatórios estão envolvidos na patogênese das doenças cardiovasculares na SAOS. A inflamação tem surgido como um fator crítico na patogênese da aterosclerose em todas as fases da formação do ateroma. O processo de inflamação vascular envolve proteínas, citocinas anti-inflamatórias, adipocinas e algumas interações complexas entre células, proteínas e outros fatores, tais como, IL-6 e TNF- $\alpha$  (QUERCIOLI; MACH; MONTECUCCO, 2010). Alterações inflamatórias têm sido associadas ao AVC em concomitância com a SAOS. Medeiros e colaboradores mostraram que nos pacientes com AVC e SAOS ocorre um aumento significativo de fatores inflamatórios em função do grau de apneia (MEDEIROS *et al.*, 2011).

Considerando a relevância epidemiológica do AVC e suas potenciais associações com a SAOS, torna-se importante avaliar a influência da SAOS no AVCI. Mais ainda, os casos de *wake-up stroke* e *non-wake-up stroke* quanto às características clínicas, presença da SAOS, gravidade dos episódios de dessaturação e índices de estresse ainda não foram suficientemente estudados.

## 2 JUSTIFICATIVA

A realização deste estudo justifica-se pelas evidências de associação entre os episódios repetitivos de apneia intermitentes presentes na SAOS, com consequente dessaturação, fenômeno de isquemia/reperfusão cerebral, alterações inflamatórias e estresse oxidativo, culminando com uma lesão isquêmica. Esta cascata de acontecimentos seria mais intensa no AVCI percebido ao acordar (WUS), cujo processo desenrolou-se durante o sono.

Tem sido questionado se as características clínicas desses pacientes apresentam peculiaridades próprias, assim como sua evolução. É discutível também a presença e a gravidade da SAOS nestes pacientes. Sobressai-se, assim, a importância do estudo das características clínicas, da ocorrência de SAOS e das alterações do estresse oxidativo no *wake-up stroke*.

### 3 HIPÓTESES

- A apneia obstrutiva do sono ocorre com maior frequência no “*wake-up stroke*”.
- A dessaturação na apneia obstrutiva do sono é mais intensa no “*wake-up stroke*”.
- O grau de estresse oxidativo relaciona-se com a apneia obstrutiva do sono nos casos de acidente vascular cerebral.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar uma população com acidente vascular cerebral isquêmico quanto às características clínico-demográficas e quanto à presença de *wake-up stroke*, e suas possíveis associações com apneia obstrutiva do sono e estresse oxidativo.

### 4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência da apneia obstrutiva do sono nos pacientes com AVCI.
- Comparar a frequência de apneia obstrutiva do sono nos casos de AVC em pacientes com e sem *wake-up stroke*.
- Comparar as características clínicas nos pacientes com e sem *wake-up stroke*.
- Comparar os resultados da poligrafia nos pacientes com e sem *wake-up stroke*.
- Comparar os níveis de estresse oxidativo entre os pacientes com e sem *wake-up stroke*.



## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Local do estudo

O Hospital Geral de Fortaleza (HGF) é um hospital terciário da rede SUS, referência para atendimento ao AVC agudo no Estado do Ceará. No período de novembro de 2013 a julho de 2014, a unidade de AVC do HGF recebeu um total de 391 pacientes provenientes da emergência, com uma média de 43 pacientes/mês.

### 5.2 Delineamento do estudo

Este é um estudo transversal envolvendo 70 pacientes com diagnóstico de AVC Isquêmico. Todos os pacientes foram avaliados com até 15 dias do início do evento.

Neste período foram pré-selecionados, através dos prontuários, 146 pacientes de acordo com o perfil epidemiológico e clínico, levando em consideração a idade, o diagnóstico, o tempo de aparecimento dos sintomas, a presença de comorbidades e a gravidade do quadro clínico. Os pacientes foram abordados com informações do estudo e convidados a participar do mesmo. Com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, sendo preenchida uma ficha de seleção (Anexo B), onde constava a identificação completa do paciente: nome, data do nascimento, idade, sexo, número do prontuário hospitalar, endereço, telefones. Discriminava-se na ficha o sintoma inicial, com a data, hora, e se seria ou não *wake-up stroke*.

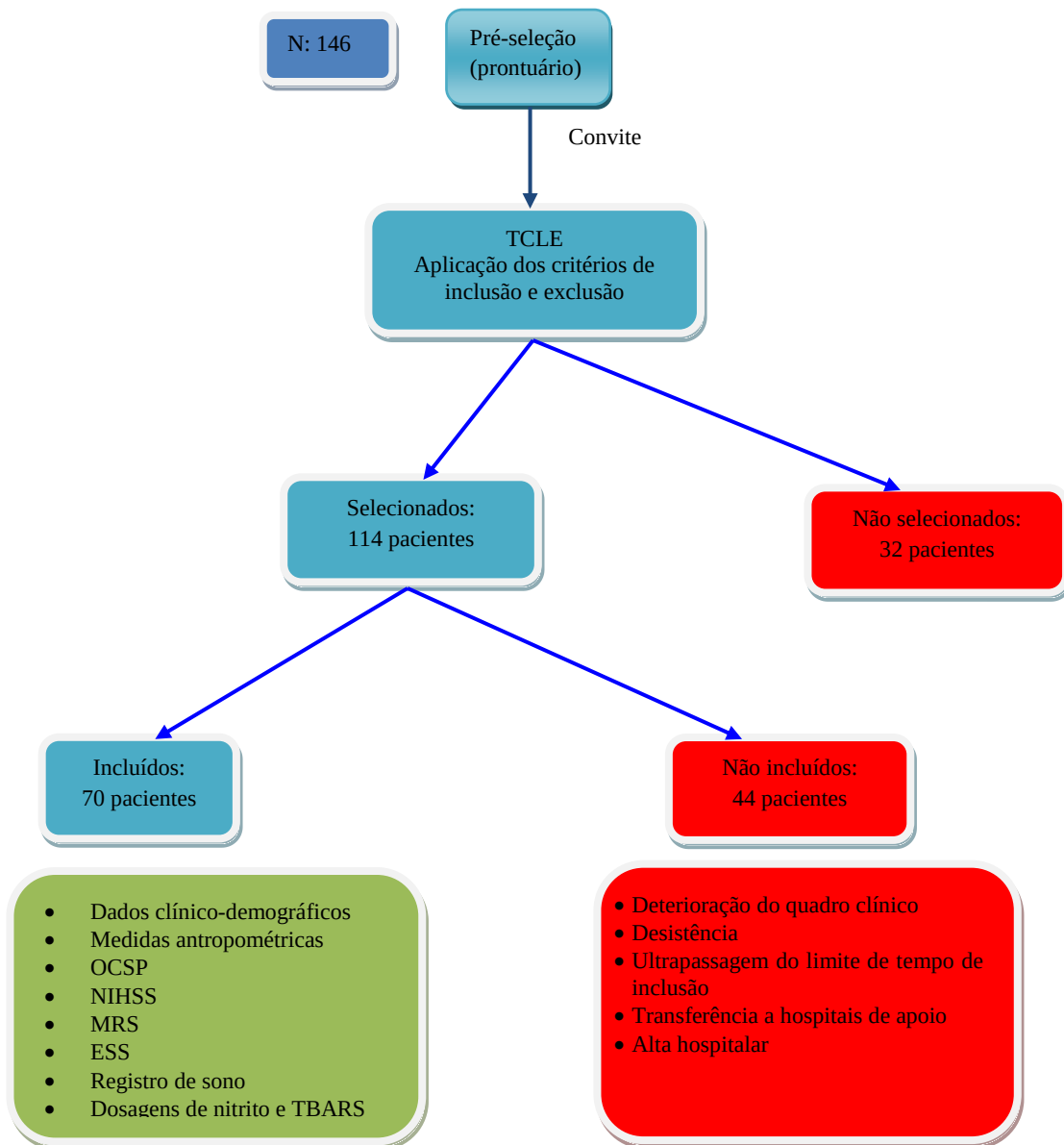
Foram selecionados 114 pacientes por preencherem os critérios de inclusão ao estudo. Estes critérios compreendiam a idade entre 18 e 85 anos, tempo de início dos sintomas menor que 15 dias, exame de neuroimagem (TC ou IRM) que excluísse lesão não isquêmica, quadro clínico-neurológico estável, e capacidade do paciente ou de seu familiar de fornecer o TCLE. Os pacientes também deveriam não apresentar qualquer dos critérios de exclusão: NIHSS acima de 25 pontos, déficit de compreensão grave o suficiente para impedir a consecução dos testes de avaliação e presença de comorbidades graves.

Foram incluídos 70 pacientes, sendo colhidos os dados clínico-demográficos, medidas antropométricas e aplicadas escalas de avaliação. A exclusão de 44 pacientes foi

motivada por diversos fatores, dentre os quais, deterioração do quadro clínico, desistência, ultrapassagem do limite de tempo de inclusão, transferência a hospitais de apoio, alta hospitalar.

Em 70 pacientes foram realizados estudos de sono de noite inteira através do polígrafo Stardust II. Em 54 pacientes foram coletadas amostras de sangue para dosagem de nitrito, e em 56 pacientes para dosagem de TBARS, como medidas de estresse oxidativo (Figura 5).

**Figura 5 - Fluxograma da seleção e avaliação dos pacientes.**



ESS: Epworth Somnolence Scale, MRS: Modified Rankin Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, OSCP: Oxfordshire Stroke Community Project, TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances, TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

### 5.3 Coleta de dados

#### 5.3.1 Dados clínico-demográficos

Os dados clínico-demográficos coletados foram idade, sexo, presença de hipertensão, diabetes, dislipidemia, cardiopatias, tabagismo, etilismo, sedentarismo e obesidade. Hipertensão foi definida como uma pressão sistólica  $\geq 140$  mm Hg, pressão diastólica  $\geq 90$  mm Hg, e/ou uso corrente de anti-hipertensivos (PICKERING *et al.*, 2005). Diabetes foi definida como presença de uma glicemia de jejum  $\geq 126$ mg/dl, concentração de glicose pós-prandial  $\geq 200$ mg/dl, ou sintomas de diabetes e uma concentração de glicose plasmática (independente do tempo da última refeição)  $\geq 200$ mg/dl (SACKS *et al.*, 2011). Dislipidemia foi definida como alteração nos níveis de lipídeos séricos, onde o LDL-C  $\geq 100$ mg/dl, HDL-C  $< 40$ mg/dl e/ou triglicérides  $> 150$ mg/dl (FLETCHER *et al.*, 2005). As cardiopatias foram detectadas pela história reportada pelo próprio paciente, assim como pelo ECG e monitoração cardíaca disponível na unidade de internação. Classificamos os pacientes como fisicamente ativos quando envolvidos em atividade física de moderada a intensa por, no mínimo, 150 minutos /semana. Etilismo foi definido como a ingestão de mais de 30 drinques por mês. Tabagismo foi definido como o uso de tabaco até os últimos 12 meses (O'DONNELL *et al.*, 2010).

#### 5.3.2 Parâmetros antropométricos

Os seguintes parâmetros antropométricos relacionados a risco cardiovascular foram avaliados: índice de massa corpórea, que foi calculada como a razão entre o peso e o quadrado da altura (BAZZANO *et al.*, 2010), perímetro cervical, (*Neck Circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study*, 2010), circunferência da cintura e índice cintura-quadril. (DAVIDSON; PATEL, 2008; O'DONNELL *et al.*, 2010). O perímetro cervical foi medido em um ponto imediatamente abaixo da laringe (pomo de Adão) e perpendicular ao maior eixo do pescoço, sendo considerado anormal se  $> 43$  cm em homens e  $> 38$  cm em mulheres (MEDEIROS *et al.*, 2011); a circunferência da cintura foi medida com o paciente em ortostase, posicionando a trena ao redor da cintura no topo da crista ilíaca, sendo considerada anormal  $> 102$  cm; a circunferência do quadril foi medida horizontalmente ao nível do grande trocânter do fêmur, com o paciente em ortostase; e o índice cintura quadril foi calculado pela razão entre estes valores, sendo anormal quando  $> 1,0$  nos homens e  $> 0,8$  nas mulheres. A análise do sono foi avaliada clinicamente através da escala

de sonolência de Epworth (ESS) (BERTOLAZI *et al.*, 2009); a gravidade da lesão isquêmica, através do NIHSS (BROTT *et al.*, 1989) (ANEXO C); a capacidade funcional do indivíduo, através da MRS (DE HAAN *et al.*, 1995) (ANEXO D); e a localização clínica da lesão, através da OCSP (BAMFORD *et al.*, 1991) (ANEXO F).

### 5.3.3 Poligrafia

Os pacientes selecionados foram avaliados quanto à presença de SAOS através de poligrafia noturna de variáveis respiratórias tipo III (Stardust II, Respironics ®) de noite inteira. O aparelho possui os seguintes canais: oximetria de pulso, cinta piezo elétrica torácica para detecção de esforço respiratório, com sensor de posição para captura de parâmetros de frequência cardíaca, e cânula nasal para detecção do fluxo aéreo e de roncos. Apneia central foi definida como ausência do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, ou redução de  $\geq 90\%$  da linha de base, associada a ausência de esforço abdominal e torácico. Apneia obstrutiva foi definida como a interrupção do fluxo de ar com duração superior a 10 segundos, ou redução de  $\geq 90\%$  da linha de base, na presença de esforço toracoabdominal. Apneia mistas são definidas pela ausência de fluxo aéreo, ou redução de  $\geq 90\%$  da linha de base, sem esforço toracoabdominal e com presença do mesmo no final do evento. Hipopneia foi definida como uma diminuição de 50% na soma dos movimentos torácicos com duração mínima de 10 segundos, seguido por uma diminuição da saturação de oxigênio de pelo menos 4% (GHARIBEH; MEHRA, 2010). Índice de dessaturação (eventos/h) foi definido como uma queda de saturação basal de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) de no mínimo 4% em relação ao valor basal do sinal. A leitura manual do traçado foi realizada por um técnico treinado em todos os casos. Os casos foram classificados como tendo SAOS leve (IAH<15), moderada (IAH: 15-30) ou grave (IAH  $\geq 30$ ).

### 5.3.4 Avaliação do estresse oxidativo

Para avaliação laboratorial coletou-se 03 ml de sangue de cada paciente entre 7-10 horas da manhã; o soro foi centrifugado, distribuído em 03 alíquotas; e armazenado a -80° de temperatura até a análise. O teste do ácido tiobarbitúrico foi usado para determinar o malonildialdeído (MDA), uma estimativa da taxa de lipoperoxidação: as amostras foram lavadas com salina gelada, os tecidos foram homogeneizados a 10% com tampão fosfato de potássio, retirado uma alíquota de 250  $\mu$ L e posto em banho-maria a 37° por uma hora, em seguida, adicionado 400  $\mu$ L de ácido perclórico 35% e centrifugado a 14000 rpm por 20

minutos a 4°C. O sobrenadante foi retirado e posto em contacto com 400 µL de ácido tiobarbitúrico 0,6%, e a mistura foi incubada a 95-100° C por uma hora; após resfriar, a absorbância do sobrenadante foi lida a 532 nm. Uma curva-padrão foi gerada usando 1,1,3,3-tetrametoxipropane. Os resultados foram expressos como nmol de MDA/mg de proteína. Para medir o nitrito, o método é baseado na utilização do reagente de Griess que mostra a presença de nitrito na amostra por uma reação de diazotação que forma um cromóforo de cor rósea. O reagente é preparado utilizando partes iguais de Ácido Fosfórico 5%, N-1-naftilenodiamina (NEED) 0,1%, Sulfanilamida 1% em ácido fosfórico 5% e água destilada. Para realização do ensaio foi adicionado 100µL do sobrenadante do homogenato a 10%, feito com tampão de fosfato de potássio, em 100µL do reagente de Griess, para o branco foi adicionado 100µL do reagente em 100µL de tampão e para a obtenção da curva do padrão foram feitas diluições em série (100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56 µM) de nitrito. Todo o ensaio foi feito em uma placa de 96 poços e a leitura feita na faixa de absorbância de 560nm.

#### **5.4 Descrição da amostra**

A amostra foi constituída de casos consecutivos encaminhados para a unidade de AVC do Hospital Geral de Fortaleza, pertencente à rede SUS, durante o período de novembro de 2013 a julho de 2014, sendo selecionados entre aqueles que preenchiam os critérios de elegibilidade. Eram 70 pacientes de ambos os sexos, entre 32 e 83 anos de idade, e diagnóstico de AVCI, por exclusão de hemorragia ou outras lesões, através de tomografia computadorizada do crânio.

#### **5.5 Critérios de inclusão**

Pacientes entre 18 e 85 anos, de ambos os sexos, que sofreram um AVCI há 15 dias ou menos, tendo um exame de neuroimagem (TC ou IRM) que excluía lesão não isquêmica, com quadro clínico e neurológico estáveis, e capazes de fornecer o TCLE (familiar ou paciente).

## **5.6 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram: presença de sequelas graves, expressa por um NIHSS > 25 pontos, déficit de compreensão importante o suficiente para impedir a consecução dos testes, ou a presença de comorbidades graves.

## **5.7 Análise estatística**

Foram analisados os parâmetros demográficos, os resultados das escalas de avaliação, a análise das poligrafias de sono e resultados dos exames laboratoriais. A análise descritiva foi apresentada como números absolutos, frequência, variação, média e desvio padrão. O teste de Fisher ou qui-quadrado foi usado para comparar as variáveis categóricas; o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas, e o teste *t* de Student para as variáveis com distribuição normal e igualdade de variância. O programa utilizado foi o SPSS for Windows, versão 17.0. A significância estatística considerada por  $p < 0.05$ .

## **6 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi registrado na Plataforma Brasil sob o número 01113112.7.0000.5054, recebendo aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará pelo parecer número 422.106. Aos pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram prestados esclarecimentos quanto à natureza da pesquisa, seus objetivos, escalas de avaliação e exames complementares a que seriam submetidos. Àqueles que concordaram em participar do estudo, ou a seus familiares, foi solicitada a assinatura do TCLE.

## 7 RESULTADOS

Foram estudados 70 pacientes com idade entre 32 e 83 anos ( $58,5 \pm 13,3$ ). Houve uma predominância de indivíduos do sexo masculino ( $N=40$ ; 57,1%) sobre o sexo feminino ( $N=30$ ; 42,9%). *Wake-up stroke* foi diagnosticado em 17 pacientes (24,3%); 53 pacientes (75,7%) foram identificados como *non-wake-up stroke*. Hipertensão arterial sistêmica foi confirmada na maioria dos casos ( $N=47$ ; 67,1%). Diabetes foi encontrado em mais de um quarto da população estudada ( $N=19$ ; 27,1%). Distúrbio do metabolismo lipídico foi confirmado em 16 pacientes (22,8%). Em 46 pacientes (65,7%) foi identificado um padrão de vida sedentário, 24 pacientes (34,3%) tinham história de atividade física regular, que incluía pelo menos 150 minutos de atividade por semana. Tabagismo foi relatado por 22 pacientes (31,4%). Etilismo foi encontrado em 17 pacientes (26,1%) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Características clínico-demográficas dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico.**

| <b>Variáveis</b>                 |                   | <b>N=70</b>                       |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| <b>Sexo (Masculino/Feminino)</b> | <b>N</b>          | <b>40/30</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(57,1/42,9)</b>                |
| <b>Idade</b>                     | <b>Média</b>      | <b>32-83</b>                      |
|                                  | <b>(DP)</b>       | <b>(58,5<math>\pm</math>13,3)</b> |
| <b>Hipertensão</b>               | <b>Sim/Não</b>    | <b>47/23</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(67,1/32,9)</b>                |
| <b>Diabetes</b>                  | <b>Sim/Não</b>    | <b>19/51</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(27,1/72,9)</b>                |
| <b>Hiperlipidemia</b>            | <b>Sim/Não</b>    | <b>16/49</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(22,8/77,2)</b>                |
| <b>Tabagismo</b>                 | <b>Sim/Não</b>    | <b>22/48</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(31,4/68,6)</b>                |
| <b>Etilismo</b>                  | <b>Sim/Não</b>    | <b>17/53</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(26,1/73,9)</b>                |
| <b>Cardiopatía</b>               | <b>Sim/Não</b>    | <b>6/61</b>                       |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(8,5/91,5)</b>                 |
| <b>Sedentarismo</b>              | <b>Sim/Não</b>    | <b>47/23</b>                      |
|                                  | <b>(%)</b>        | <b>(67,1/32,9)</b>                |
| <b>Perímetro cervical</b>        | <b>Variação</b>   | <b>30,0-50,0</b>                  |
|                                  | <b>Média (DP)</b> | <b>39,8 (5,1)</b>                 |
| <b>IMC</b>                       | <b>Variação</b>   | <b>21,4-38,6</b>                  |
|                                  | <b>Média (DP)</b> | <b>27,0 (3,8)</b>                 |
| <b>Cintura (cm)</b>              | <b>Variação</b>   | <b>65-134</b>                     |
|                                  | <b>Média (DP)</b> | <b>95,5 (12,4)</b>                |
| <b>Quadril (cm)</b>              | <b>Variação</b>   | <b>62-124</b>                     |
|                                  | <b>Média (DP)</b> | <b>97,8 (11,0)</b>                |
| <b>ICQ</b>                       | <b>Variação</b>   | <b>0,75-1,12</b>                  |
|                                  | <b>Média (DP)</b> | <b>0,96 (0,07)</b>                |

**Abreviaturas:** ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corpórea, DP: desvio-padrão.



Os valores antropométricos considerados foram a circunferência da cintura, o índice cintura-quadril (ICQ), o perímetro cervical, e o índice de massa corpórea (IMC). Na população estudada, a medida da cintura revelou-se anormal (cintura>102 cm) em 17 pacientes (24%). As mulheres apresentaram maior número de casos com ICQ anormal (ICQ>0.8, 89%) que os homens (ICQ>1.0, N=55,0%) (Teste exato de Fisher,  $p=0,002$ ). Com relação às medidas de perímetro cervical, 46,6% das mulheres apresentavam um perímetro cervical anormalmente elevado (>37 cm) e entre os homens, apenas 32,5% (>43 cm) (Teste exato de Fisher,  $p=0,21$ ). No grupo inteiro, observou-se que 40% dos pacientes (N=28) apresentavam IMC normal, 40% tinham sobrepeso (N=28) e 20% (N=14) apresentavam obesidade; não houve diferença entre homens (37% IMC normal; 49% sobrepeso e 14% obesidade) e mulheres (40% IMC normal; 40% sobrepeso e 20% obesidade) (Teste exato de Fisher,  $p=0,56$ ); dois homens apresentavam obesidade grave (IMC>35).

Nesse estudo, observamos que diabetes foi mais comum entre os casos com *wake-up stroke* (Teste exato de Fisher,  $p=0,03$ ), assim como sedentarismo (Teste exato de Fisher,  $p=0,04$ ). Os casos com e sem *wake-up stroke* não apresentavam diferenças quanto ao gênero e idade. Não houve diferença na ocorrência de hipertensão arterial e dislipidemia entre os dois grupos. Hábitos prévios de tabagismo e etilismo foram encontrados de forma semelhante entre os dois grupos (Tabela 3).

**Tabela 3 - Análise comparativa das características clínico-demográficas dos pacientes com e sem wake-up stroke.**

| Variáveis                           | Non Wake-up<br>(N=53) | Wake-up<br>(N=17) | Valor de<br><i>p</i> |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Sexo Feminino N (%)</b>          | 23 (43,4)             | 7 (41,2)          | <sup>a</sup> 0,87    |
| <b>Idade, Variação</b>              | 32-82                 | 40-83             | <sup>b</sup> 0,95    |
| <b>Média (DP)</b>                   | 58,6 (13,9)           | 58,4 (11,6)       |                      |
| <b>Hipertensão N (%)</b>            | 33 (62,7)             | 14 (82,4)         | <sup>a</sup> 0,15    |
| <b>Diabetes N (%)</b>               | 11 (20,8)             | 8 (47,1)          | <sup>*a</sup> 0,03   |
| <b>Dislipidemia N (%)</b>           | 12 (22,6)             | 5 (29,4)          | <sup>a</sup> 0,47    |
| <b>Tabagismo N (%)</b>              | 16 (30,2)             | 6 (35,3)          | <sup>a</sup> 0,69    |
| <b>Etilismo N (%)</b>               | 10 (18,8)             | 5 (29,4)          | <sup>a</sup> 0,47    |
| <b>Cardiopatia (%)</b>              | 6 (11,3)              | 1 (5,9)           | <sup>a</sup> 0,68    |
| <b>Sedentarismo N (%)</b>           | 32 (60,4)             | 14 (82,4)         | <sup>*a</sup> 0,04   |
| <b>Perímetro cervical, Variação</b> | 32-52                 | 30-54             | <sup>b</sup> 0,92    |
| <b>Média (DP)</b>                   | 39,7 (4,6)            | 39,9 (6,6)        |                      |
| <b>IMC, Variação</b>                | 21,4-38,6             | 21,4-37,6         | <sup>b</sup> 0,74    |
| <b>Média (DP)</b>                   | 27,1 (3,7)            | 26,6 (4,6)        |                      |
| <b>Cintura (cm) Variação</b>        | 65-134                | 76-128            | 0,83                 |
| <b>Média (DP)</b>                   | 95,3 (12,3)           | 96,12 (9,9)       |                      |
| <b>Quadril (cm) Variação</b>        | 67-124                | 62-122            | 0,90                 |
| <b>Média (DP)</b>                   | 97,9 (9,9)            | 97,5 (14,3)       |                      |
| <b>ICQ, Variação</b>                | 0,80-1,12             | 0,75-1,04         | <sup>b</sup> 0,51    |
| <b>Média (DP)</b>                   | 0,97 (0,07)           | 0,95 (0,07)       |                      |

**Abreviaturas:** DP: desvio-padrão, ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corpórea.

**Notas:** <sup>a</sup> Teste exato de Fisher, <sup>b</sup> Teste *t* de Student, \* *p*<0,05.

Os resultados relativos às escalas aplicadas em todos os pacientes estudados são apresentados na Tabela 4. Na amostra, 62,3% dos casos apresentavam sinais de um AVC, leve, moderado, ou com poucos sintomas conforme avaliados pela escala NIHSS (NIHSS<5). De forma semelhante, conforme avaliação pela escala MRS, 62,3% dos pacientes

apresentavam sinais indicativos de um AVC leve ( $MRS \leq 2$ ). De acordo com o comprometimento territorial vascular (Escala OCSP ou de Bamford), os casos com e sem *wake up stroke* apresentavam comprometimento variável dos diversos territórios vasculares comprometidos. Nos pacientes em geral, sintomas de sonolência nos últimos 30 dias (ESS - Escala de Epworth  $>10$ ) foram identificados em 20% dos pacientes.

**Tabela 4 - Resultados das escalas aplicadas nos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (N=70).**

| Variáveis |            | N=70        |
|-----------|------------|-------------|
| NIHSS     | Variação   | 0-18        |
|           | Média (DP) | 5,20 (4,76) |
| MRS       | Variação   | 0-5         |
|           | Mediana    | 2           |
| OCSP      | Variação   | 1- 4        |
|           | Mediana    | 2           |
| ESS       | Variação   | 0-16        |
|           | Média (DP) | 6,4 (3,8)   |

**Abreviaturas:** DP: desvio-padrão, EES: escala de sonolência de Epworth, MRS: escala de Rankin modificada, NIHSS: escala de AVC do NIH, OCSP: escala de Bamford

**Nota:**  $p < 0,05$

Não foram encontradas diferenças nos questionários aplicados entre os casos com e sem *wake-up stroke* (Tabela 5).

**Tabela 5 - Comparação entre os casos com e sem *wake-up stroke* de acordo com os questionários específicos estudados (Teste de Mann-Whitney).**

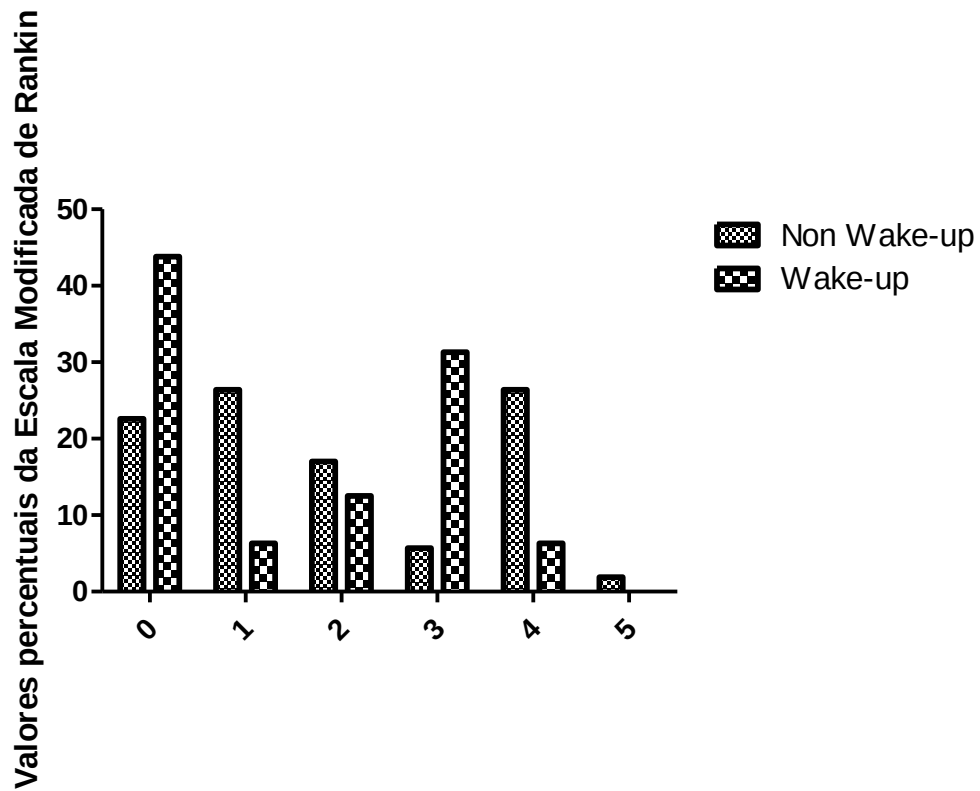
| Variáveis |                   | Non Wake-up<br>N=45 | Wake-up<br>N=20 | Valor de<br><i>p</i> |
|-----------|-------------------|---------------------|-----------------|----------------------|
| NIHSS     | <b>Variação</b>   | 0-14                | 0-18            | 0.58                 |
|           | <b>Média (DP)</b> | 4,8 (4,1)           | 6,2 (6,1)       |                      |
| MRS       | <b>Variação</b>   | 0-5                 | 1-5             | 0.18                 |
|           | <b>Mediana</b>    | 2,0                 | 2,5             |                      |
| OCSP      | <b>Variação</b>   | 1-4                 | 1-4             | 0.10                 |
|           | <b>Mediana</b>    | 2                   | 3               |                      |
| ESS       | <b>Variação</b>   | 0-16                | 0-12            | 0.46                 |
|           | <b>Média (DP)</b> | 6,3 (3,7)           | 7,0 (4,1)       |                      |

**Abreviaturas:** DP: desvio-padrão, ESS: escala de sonolência de Epworth, MRS: escala de Rankin modificada, NIHSS: escala de AVC do NIH, OCSP: escala de Bamford

**Nota:**  $p < 0,05$

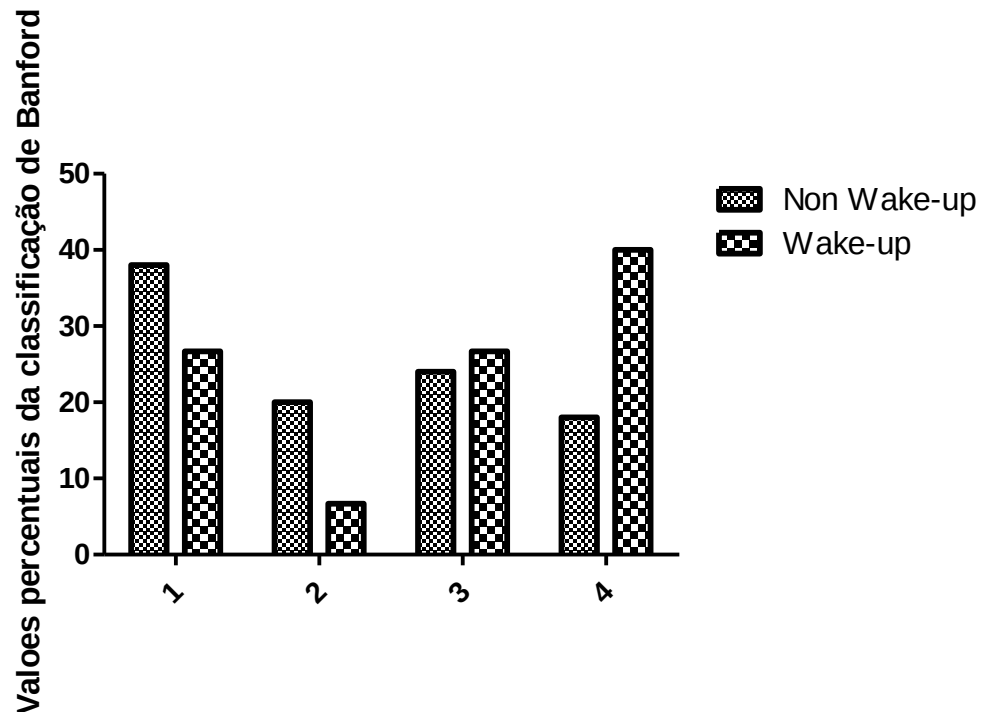
A Figura 6 mostra a distribuição percentual dos casos estudados de acordo com o MRS. Os pacientes com *non-wake-up stroke* apresentavam uma distribuição mais uniforme da gravidade. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (Teste exato de Fisher,  $p=0,10$ ).

Figura 6 - Distribuição percentual do MRS no *wake up-stroke* e *non-wake-up stroke*



A Figura 7 mostra que os casos *non-wake-up stroke* apresentavam diversos tipos de comprometimento vascular de acordo com a região cerebral acometida (Escala de OSCP). Os pacientes com *wake-up stroke* mostraram uma preferência pela circulação posterior. Não houve diferença significativa entre os grupos (Teste exato de Fisher, 0,29).

**Figura 7 - Distribuição percentual da escala de Bamford no *wake up-stroke* e *non-wake-up stroke*.**



Notas: 1. LACS; 2. PACS; 3. TACS; 4. POCS.

Nesse estudo, comparando pacientes com e sem sonolência excessiva diurna (SED), os pacientes com SED eram mais jovens ( $p=0,02$ ), tinham mais relato de etilismo ( $p=0,03$ ), e mais registros de vida sedentária prévia ( $p=0,03$ ) (Tabela 6). Semelhante associação com a idade não foi encontrada na literatura, antes pelo contrário, os relatos mostram a idade avançada como fator de risco para a SAOS, que é uma das principais causas de sonolência diurna (BADRAN; AYAS; LAHER, 2014).

**Tabela 6 - Características clínico-demográficas dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de acordo com a presença ou ausência de sonolência (N=70).**

| <b>Variáveis</b>               | <b>Sem sonolência<br/>N=56</b> | <b>Com sonolência<br/>N=14</b> | <b>Valor de<br/><i>p</i></b> |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <b>Sexo masculino N (%)</b>    | <b>31 (55,4)</b>               | <b>10 (71,4)</b>               | <sup>a</sup> <b>0,33</b>     |
| <b>Idade</b>                   |                                |                                |                              |
| <b>Variação</b>                | 32-83                          | 32-78                          |                              |
| <b>Média (DP)</b>              | 60,5 (12,9)                    | 50,3 (13,2)                    | <sup>*b</sup> 0,02           |
| <b>Wake-up stroke N (%)</b>    | 9 (16,1)                       | 6 (42,9)                       | <sup>a</sup> 0,11            |
| <b>HAS N (%)</b>               | 39 (69,6)                      | 7 (50%)                        | <sup>a</sup> 0,17            |
| <b>Diabetes N (%)</b>          | 14 (25)                        | 2 (14,3)                       | <sup>a</sup> 0,71            |
| <b>Dislipidemia N (%)</b>      | 14 (25)                        | 5 (35,7)                       | <sup>a</sup> 0,71            |
| <b>Tabagismo N (%)</b>         | 17 (30,4)                      | 6 (42,9)                       | <sup>a</sup> 0,49            |
| <b>Etilismo N (%)</b>          | 11 (19,6)                      | 6 (42,9)                       | <sup>*a</sup> 0,03           |
| <b>Cardiopatia N (%)</b>       | 8 (14,3)                       | 2 (14,3)                       | <sup>a</sup> 0,36            |
| <b>Sedentarismo N (%)</b>      | 33 (58,9)                      | 12 (85,7)                      | <sup>*a</sup> 0,03           |
| <b>Cintura (cm)</b>            |                                |                                |                              |
| <b>Variação</b>                | 65-134                         | 77-114                         |                              |
| <b>Média (DP)</b>              | 96,7 (12,3)                    | 93,4 (12,9)                    | <sup>b</sup> 0,42            |
| <b>Quadril (cm)</b>            |                                |                                |                              |
| <b>Variação</b>                | 62-124                         | 85-115                         |                              |
| <b>Média (DP)</b>              | 98,54                          | 96,27                          | <sup>b</sup> 0,54            |
| <b>Perímetro cervical (cm)</b> |                                |                                |                              |
| <b>Variação</b>                | 30-54                          | 33,5-50                        |                              |
| <b>Média (DP)</b>              | 39,6 (5,4)                     | 41,5 (4,1)                     | <sup>b</sup> 0,25            |
| <b>IMC</b>                     |                                |                                |                              |
| <b>Variação</b>                | 21,4-38,6                      | 23,0-37,6                      |                              |
| <b>Média (DP)</b>              | 27,1 (3,6)                     | 27,1 (4,9)                     | <sup>b</sup> 0,98            |
| <b>Índice Cintura-Quadril</b>  |                                |                                |                              |
| <b>Variação</b>                | 0,75-1,09                      | 0,84-1,12                      |                              |
| <b>Média (DP)</b>              | 0,97 (0,7)                     | 0,97 (0,8)                     | <sup>a</sup> 0,96            |

**Abreviaturas:** DP: desvio-padrão, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IMC: índice de massa corpórea

**Notas:** <sup>a</sup> Teste exato de Fisher; <sup>b</sup> Teste t de Student, \**p*<0,05.

Não havia diferença entre os pacientes com e sem sonolência quanto a gravidade dos sintomas (NHI>5 - 65% vs 63%, respectivamente, *p*=0,58)

Neste estudo, 33,3% dos casos apresentavam SAOS leve ou ausente, e 66,7% apresentavam apneia moderada ou grave; entre eles, 27,8% eram casos graves. Os pacientes

com SAOS tinham idade mais avançada ( $p=0,003$ ), maior perímetro cervical ( $p=0,02$ ) e maior índice cintura-quadril ( $p=0,01$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 - Características clínico-demográficas dos pacientes quanto à presença de apneia obstrutiva do sono moderada a grave (Índice de Apneia e Hipopneia >20).**

| Variáveis                         | IAH≤20<br>N=37          | IAH>20<br>N=33          | Valor de<br>p |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| Sexo (M/F) N (%)                  | 13/14 (35,1/64,9)       | 17/8 (51,5/48,5)        | 0,14          |
| Idade, Variação / Média (DP)      | 32-82 / 53,1(12,0)      | 40-79 / 63,4(11,9)      | *0,003        |
| IMC, Variação / Média (DP)        | 22,9-31,3 / 26,8 (2,8)  | 21,4-31,6 / 27,9 (5,2)  | 0,39          |
| PC (cm), Variação / Média (DP)    | 31,5-47,5 / 38,2 (3,8)  | 30-54 / 41,4 (6,2)      | *0,02         |
| Cintura (cm),Variação /Média (DP) | 77-114 / 94,5 (8,9)     | 76-134 / 100,0 (14,4)   | 0,11          |
| Quadril (cm),Variação /Média (DP) | 85-11 / 99,0 (8,6)      | 62-124 / 98,0 (13,5)    | 0,90          |
| ICQ, Variação / Média (DP)        | 0,80-1,12 / 0,95 (0,07) | 0,84-1,41 / 1,02 (0,10) | *0,01         |
| HAS N (%)                         | 14 (37,8)               | 18 (54,5)               | 0,13          |
| Cardiopatia N (%)                 | 2 (5,4)                 | 1 (3,1)                 | 0,60          |
| DM N (%)                          | 4 (10,8)                | 9 (27,3)                | 0,07          |
| Dislipidemia N (%)                | 6 (16,2)                | 5 (15,2)                | 0,96          |
| Etilismo N (%)                    | 6 (16,2)                | 3 (9,1)                 | 0,48          |
| Tabagismo N (%)                   | 7 (18,9)                | 8 (24,2)                | 0,62          |
| Sedentarismo N (%)                | 18 (48,6)               | 14 (42,4)               | 0,53          |
| NIHSS, Variação<br>Média (DP)     | 0-18<br>4,7 (4,6)       | 0-18<br>5,5 (5,2)       | 0,52          |
| MRS, Variação<br>Média (DP)       | 0-4<br>1,96 (1,4)       | 0-5<br>2,12 (1,6)       | 0,71          |
| ESS, Variação<br>Média (DP)       | 2-16<br>7,08 (4,1)      | 0-12<br>5,78 (3,5)      | 0,24          |
| Nitrito, média (DP)               | 26,4 (5,5)'             | 17,6 (3,3)              | 0,18          |
| TBARS, média (DP)                 | 3,06 (0,25)             | 3,76 (0,49)             | 0,21          |

**Abreviaturas:** DM: diabetes mellitus, DP: desvio-padrão, ESS: escala de sonolência de Epworth, HAS: hipertensão arterial sistêmica, ICQ: índice cintura-quadril, IMC: índice de massa corpórea, MRS: *Modified Rankin Scale*, NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*, OCSP: escala de Bamford, PC: perímetro cervical, TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. Nota: \* $p<0,05$ .



Observou-se uma tendência para uma maior gravidade das SAOS nos pacientes com *wake-up stroke* (Tabela 8).

**Tabela 8 - Resultados do estudo de poligrafia (Stardust, Respironics ®) nos pacientes estudados e de acordo com a presença/ausência de *wake-up stroke* (Teste *t* de Student).**

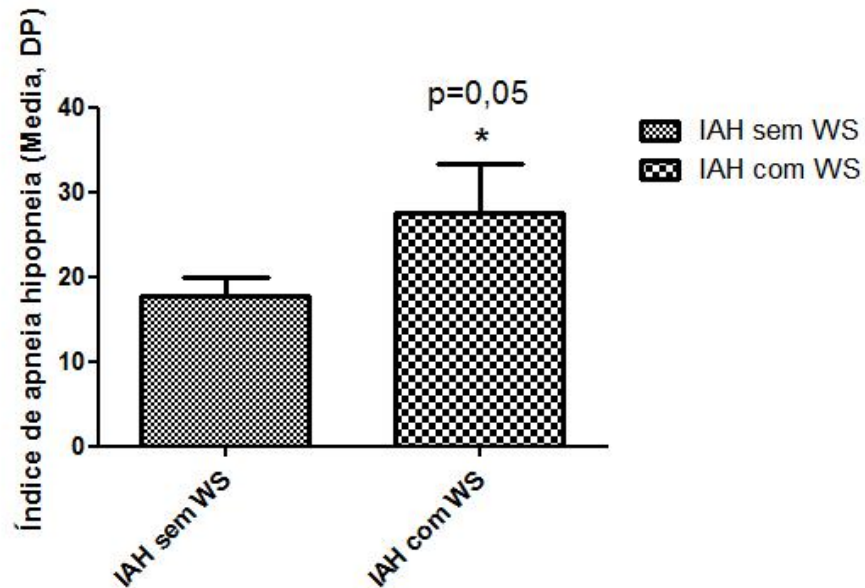
| Variáveis                               | Todos os pacientes | <i>Non-wake-up</i> | <i>Wake-up</i> | Valor de <i>p</i> |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| <b>IAH, Variação</b>                    | 1,2-74,0           | 1,2-44,3           | 5,4-74,0       | 0,05              |
| <b>Media, (DP)</b>                      | 20,3(14,3)         | 17,8(10,7)         | 25,7(19,6)     |                   |
| <b>ID, Variação</b>                     | 3,6-80,0           | 3,6-80,0           | 4,1-60,6       | 0,89              |
| <b>Media, (DP)</b>                      | 25,6 (22,2)        | 25,3(23,2)         | 26,3(20,9)     |                   |
| <b>SaO<sub>2</sub>&lt;90%, Variação</b> | 0-95               | 0-95               | 0,5-79         | 0,70              |
| <b>Media, (DP)</b>                      | 20,7 (4,6)         | 19,5 (5,7)         | 29,5 (8,5)     |                   |
| <b>SaO<sub>2</sub> média, Variação</b>  | 82-98              | 84-98              | 82-97          | 0,87              |
| <b>Media, (DP)</b>                      | 93,8(3,84)         | 93,8(3,77)         | 93,6(4,16)     |                   |
| <b>SaO<sub>2</sub> mínima, Variação</b> | 33-87              | 33-87              | 49-87          | 0,78              |
| <b>Media, (DP)</b>                      | 71,2(13,8)         | 70,8(14,5)         | 72,1(12,6)     |                   |

**Abreviaturas:** DP: desvio-padrão, IAH: índice de apneia e hipopneia, ID: índice de dessaturação de oxigênio, SaO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio

**Nota:**  $p < 0,05$

Os casos com e sem *wake-up stroke* não apresentaram diferenças quanto à avaliação pelo estudo com poligrafia. No entanto, observou-se uma preferência por um maior aumento do IAH nos casos com *wake-up stroke* (Figura 8).

**Figura 8 - Índice de apneia-hipopneia em wake-up stroke e non-wake-up stroke.**



As determinações de nitrito não revelaram diferença significativa entre os grupos; no entanto, as de TBARS revelaram uma tendência para maior nível de estresse oxidativo nos pacientes com WUS ( $p=0,05$ ) (Tabela 9).

**Tabela 9 - Resultados das determinações de nitrito e TBARS no sangue dos pacientes estudados e de acordo com a presença/ausência de *wake-up stroke*.**

| Grupos                      |     | Nitrito (pg/ml)<br>Media (DP) | <i>p</i> | TBARS<br>Media (DP) | <i>p</i> |
|-----------------------------|-----|-------------------------------|----------|---------------------|----------|
| Wake-up                     | Sim | 11,5 (2,76)                   | 0,14     | 4,15 (0,62)         | 0,05     |
|                             | Não | 20,7 (3,56)                   |          | 3,14 (0,21)         |          |
| NIHSS>5                     | Sim | 17,0 (3,45)                   | 0,65     | 3,61 (0,33)         | 0,32     |
|                             | Não | 19,6 (4,82)                   |          | 3,13 (0,29)         |          |
| SAOS                        | Sim | 28,4 (5,83)                   | 0,19     | 3,33 (0,39)         | 0,71     |
|                             | Não | 17,1 (4,17)                   |          | 3,58 (0,53)         |          |
| Hipertensão                 | Sim | 21,6 (5,93)                   | 0,39     | 2,99 (0,28)         | 0,18     |
|                             | Não | 16,6 (2,86)                   |          | 3,62 (0,31)         |          |
| Diabetes                    | Sim | 18,1 (2,73)                   | 0,87     | 3,26 (0,23)         | 0,32     |
|                             | Não | 19,1 (7,96)                   |          | 3,79 (0,59)         |          |
| Tabagismo                   | Sim | 18,6 (3,33)                   | 0,77     | 3,40 (0,25)         | 0,82     |
|                             | Não | 20,7 (5,21)                   |          | 3,54 (0,62)         |          |
| Obesidade                   | Sim | 23,9 (4,03)                   | 0,68     | 3,32 (0,29)         | 0,21     |
|                             | Não | 28,3 (5,99)                   |          | 4,39 (1,00)         |          |
| Sonolência excessiva diurna | Sim | 20,7 (3,45)                   | 0,09     | 3,31 (0,22)         | 0,66     |
|                             | Não | 8,46 (3,67)                   |          | 3,57 (0,70)         |          |

**Abreviaturas:** DP: desvio padrão, NIHSS: escala de AVC do NIH, SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono, TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

**Nota:**  $p < 0,05$

## 8 DISCUSSÃO

As características clínico-demográficas, assim como a gravidade dos pacientes dessa amostra de 70 indivíduos com AVCI, estão de acordo com a maioria dos estudos relatados na literatura sobre este tema no que se refere ao sexo (KIM *et al.*, 2011; MORADYIA; JANJUA, 2013; SILVA *et al.*, 2011; NADEU *et al.*, 2005; TANIMOTO *et al.*, 2013; ADAMS *et al.*, 2008), dislipidemia (KIM *et al.*, 2011; MORADYIA; JANJUA, 2013; SILVA *et al.*, 2011; NADEU *et al.*, 2005; TANIMOTO *et al.*, 2013; ADAMS *et al.*, 2008; JIMÉNEZ *et al.*, 2007), cardiopatias ((KIM *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2011; NADEU *et al.*, 2005; ADAMS *et al.*, 2008), tabagismo (KIM *et al.*, 2011; MORADYIA; JANJUA, 2013; SILVA *et al.*, 2011; TANIMOTO *et al.*, 2013; JIMÉNEZE *et al.*, 2007), e etilismo (KIM *et al.*, 2011; MORADYIA; JANJUA, 2013; MACKEY *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2011; NADEU *et al.*, 2005; TANIMOTO *et al.*, 2013; ADAMS *et al.*, 2008; JIMÉNEZ *et al.*, 2007).

Em relação à idade, os pacientes eram mais jovens, e provavelmente isto associa-se ao fato de os pacientes estudados terem sido provenientes de uma Unidade de AVC daquele hospital (CARVALHO, 2011). No presente estudo, uma frequência de 24,3% de casos de *wake-up stroke* foi encontrada dentre os pacientes com AVCI. Dessa forma, o estudo atual se assemelha a outros previamente relatados que descrevem uma incidência entre 13,5% e 38,9% (Tabela 10). É importante observar que, em relação à idade, alguns estudos divergem, mostrando pacientes de maior idade entre os WUS (NADEU *et al.*, 2005; TANIMOTO *et al.*, 2013; ADAMS *et al.*, 2008; JIMÉNEZ *et al.*, 2007).

Em relação ao sexo, em metade dos estudos que estudaram esta característica, observou-se uma predominância do sexo feminino entre os pacientes com WUS (MACKEY *et al.*, 2011; JIMÉNEZ *et al.*, 2007). Na nossa amostra, não houve preferência quanto ao sexo. Deve também ser registrado que no estudo atual, os pacientes não apresentavam diferenças antropométricas entre os casos com e sem WUS.

Nesta amostra foi observado que os pacientes com WUS apresentavam mais diabetes e relatos de hábitos sedentários. Diabetes foi registrado em 47,1% dos pacientes com WUS, enquanto que os casos não-WUS apresentavam apenas 20,8%. Tanto o quanto investigamos, relatos semelhantes não foram previamente encontrados na literatura. Não há uma explicação imediata para tal achado, porém deve ser lembrado que sedentarismo e SAOS são dois fatores predisponentes para a manifestação de diabetes.

Significativamente, a proporção de sedentarismo foi maior entre os pacientes com WUS (82,4%) do que entre os pacientes com não-WUS. De forma importante, precisa ser lembrado que a atividade física regular reduz o risco de AVC, e que o combate a hábitos de vida sedentários deve ser prioridade em todo o sistema de saúde. A inatividade física acarreta vários efeitos patogênicos como aterosclerose, aumento da trombogenicidade, desequilíbrio no sistema nervoso autônomo, aumento da inflamação sistêmica e de fatores de coagulação (VII, IX, vWF). A atividade física regular reduz os principais fatores de risco relacionados ao AVC regulando a pressão arterial, diminuindo o excesso de peso, reduzindo LDL-C e aumentando o HDL-C, além de manter a tolerância normal à glicose (LI; SIEGRIST, 2012). Nos pacientes com WUS, o sedentarismo promove a presença dos fatores de risco, que teria sua ação potencializada por atuar sinergicamente com outros, como, p. ex. os episódios de isquemia-reperusão da SAOS.

Na análise das escalas de avaliação, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação à gravidade nos dois grupos. É oportuno registrar que a maioria dos estudos que fez esta análise mostrou um NIHSS significativamente mais elevado entre os WUS. Kim et al. (2011) adicionalmente verificou um MRS mais elevado neste grupo. Os estudos longitudinais associaram WUS a um prognóstico mais desfavorável, inclusive com deterioração funcional desproporcional ao quadro clínico inicial.

A Tabela 10 mostra os relatos de pacientes com WUS quanto a gravidade, presença de SAOS e território vascular acometido (Escala OCSP).

**Tabela 10 - Resultados de estudos clínicos entre WUS e não-WUS.**

| Referência                           | N     | WUS (%)         | Diferenças clínico-demográficas (p<0,05)          | OCSP (p<0,05) | NIHSS (p<0,05) | MRS inicial (p<0,05) | Presença de SAOS (p<0,05) |
|--------------------------------------|-------|-----------------|---------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------------|---------------------------|
| (KIM <i>et al.</i> , 2011)           | 2289  | 27,8%           | SD                                                | NR            | ↑              | ↑                    | NR                        |
| (MORADIYA, JANJUA, 2013)             | 17398 | 29,6%           | ↓ sonolência,<br>↓ FA                             | LACS          | NR             | NR <sup>a</sup>      | NR                        |
| (MACKEY <i>et al.</i> , 2011)        | 1854  | 14,3%           | ↑ idade, ↑ sexo feminino,                         | NR            | ↑              | NR                   | NR                        |
| (SILVA <i>et al.</i> , 2010)         | 676   | 19,3%           | SD                                                | NR            | SD             | NR                   | NR                        |
| (NADEAU <i>et al.</i> , 2005)        | 2585  | 13,5%           | ↑ idade,<br>↑ HAS severa,<br>↑ tabagismo          | LACS          | NR             | NR                   | NR                        |
| (TANIMOTO <i>et al.</i> , 2013)      | 72    | 38,9%           | ↑ idade, ↓ FA,<br>↑ LDL-colest,<br>↑ roncos       | NR*           | SD             | NR                   | SD                        |
| (JIMÉNEZ-CONDE <i>et al.</i> , 2007. | 813   | 17,9%           | ↑ idade, ↑ obesidade,<br>↑ sexo feminino,<br>↓ FA | NR            | ↑              | NR                   | NR                        |
| (ADAMS <i>et al.</i> , 2008)         | 801   | 5% <sup>b</sup> | ↑ tabagismo,                                      | NR            | ↑              | NR                   | NR                        |

**Abreviaturas:** FA: fibrilação atrial, HAS: hipertensão arterial, LACS: síndrome lacunar, MRS: escala de Rankin modificada, NIHSS: escala de AVC do NIH, NR: não registrado, OCSP: *Oxfordshire Community Stroke Project*, SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono, SD: sem diferença, WUS: *wake-up stroke*.

A maioria dos estudos não avaliou as síndromes clínicas; os que o fizeram encontraram associação de WUS com síndromes lacunares (MORADYIA; JANJUA, 2013, NADEU *et al.*, 2005). No estudo atual, os diversos tipos de comprometimento de território vascular conforme avaliados pela escala OCSP estavam representados.

Verificou-se no estudo atual uma tendência dos pacientes com WUS em apresentarem mais hipertensão (WUS: 82,4%; não-WUS: 62,7%), o que foi também demonstrado no estudo de Nadeau *et al.* (2005), que contou com 2585 pacientes.

Boden-Albala et al. (2012) acompanharam uma coorte de 2088 pacientes avaliados inicialmente pela ESS, encontrando maior incidência de AVCI entre os pacientes que apresentavam SED (HD, 2.74 [95% intervalo de confiança, 1.38–5.43]), ajustada para diversos fatores de risco, concluindo tratar-se de um fator de risco independente (BODEN-ALBALA *et al.*, 2012). Em nossa amostra, 20% dos pacientes apresentavam sonolência excessiva. Neste grupo específico os pacientes eram mais jovens ( $p=0,02$ ). É possível que esta associação se deva ao fato de que os distúrbios de sono, mais especificamente a insônia, são importantes fatores de risco nesta população (WU *et al.*, 2014). SED ocorre em vários distúrbios do sono, como insônia e SAOS. Um período de sono curto de 06 horas ou menos por noite está relacionado a diabetes, hipertensão arterial, desregulação dos hormônios envolvidos na saciedade, obesidade e doença coronariana. Tem sido demonstrado que o sono curto compromete a sensibilidade à insulina, aumenta o tônus simpático e os níveis de cortisol, e altera os marcadores inflamatórios (PAN *et al.*, 2014).

Neste estudo, observou-se associação entre etilismo e sonolência excessiva diurna. Deve ser lembrado que a relação entre o uso de álcool e apneia/hiponeia é conhecida (GHARIBEH; MEHRA, 2010). De forma importante, o uso de álcool pode associar-se a comprometimento neuronal e isso contribui para a manifestação de sonolência excessiva diurna.

Registrou-se também uma associação significativa entre SED e sedentarismo. Atribuímos à redução da duração do sono os seguintes efeitos combinados biológicos e comportamentais: obesidade, irritabilidade, impaciência, pessimismo, inabilidade para seguir dietas e atividade física (BODEN-ALBALA *et al.*, 2012). Deve ser ressaltado que os fatores que determinam a gravidade da sonolência excessiva diurna nos pacientes em geral e nos casos com AVCI ainda precisam de maior investigação. No nosso estudo, os pacientes com AVC mais jovens apresentavam maior grau de sonolência. De acordo com as características examinadas, esses pacientes não apresentavam maior gravidade de sintomas (NIHSS) e/ou maior gravidade de SAOS que justificasse tal achado.

Observou-se uma tendência para uma maior gravidade do IAH entre os casos de WUS. Em concordância com os dados ora apresentados, um relato anterior confirma uma maior incidência de SAOS nos casos de WUS. Estudo anterior envolvendo 71 pacientes observou diferença significativa nos índices de apneia-hipopneia em casos de WUS, o que

levou os autores a definirem SAOS como fator de risco independente para este grupo de pacientes (HSIEH *et al.*, 2012).

De uma forma em geral, praticamente todos os pacientes apresentavam SAOS de alguma gravidade, embora não se previsse este resultado tomando como base a ESS. Pode-se dizer que nesse estudo o grau de sonolência não teve relação com a gravidade da SAOS. Tais achados reforçam o conceito que a sonolência excessiva diurna é de origem multifatorial e não somente determinada pela presença da SAOS.

Os pacientes com AVCI e SAOS apresentaram idade mais avançada, maior perímetro cervical e maior índice cintura-quadril. Tais achados são esperados considerando-se que na população em geral, a SAOS manifesta-se mais nos indivíduos mais idosos e relaciona-se de forma direta com o aumento do peso. Vale ressaltar que as medidas de perímetro cervical têm sido apontadas como particularmente importantes na SAOS nos casos de AVCI influenciando inclusive a evolução da gravidade da doença. Nestes estudos, pacientes com AVCI e maior perímetro cervical evoluíram de forma mais grave e com maior mortalidade (MEDEIROS *et al.*, 2011).

Existem evidências de que a SAOS é fator de risco independente para o desenvolvimento de diabetes (WALLACE; RAMOS; RUNDEK, 2012). O estudo atual demonstra que a SAOS é frequente nos pacientes com AVCI, chegando a acometer até 66,7% dos pacientes. Tais dados estão de acordo com estudos anteriores, que descrevem que a prevalência de SAOS no AVC chega até a 60%.

A SAOS é um fator que se associa a maior variabilidade e aumentos da pressão arterial durante o sono. Sabe-se que os episódios de apneia associam-se a descargas do sistema noradrenérgico expondo a maior risco o sistema cardiovascular e neural. Aumento da disfunção cognitiva, depressão e sonolência são algumas das repercussões clínicas conhecidas associadas à SAOS. Durante os episódios de apneia também ocorrem períodos de dessaturação de oxigênio de graus variáveis, desde dessaturações rápidas e de curta duração, a períodos longos com dessaturações acentuadas. Permanece por ser confirmada a influência que uma dessaturação importante durante o período do sono pode influenciar a lesão do tecido cerebral nos casos de AVCI, e particularmente no WUS.

De forma interessante os casos com WUS tenderam a apresentar níveis mais elevados de TBARS e níveis mais baixos de nitrito, indicando que um aumento do estresse



oxidativo pode estar presente nesses pacientes. Um aumento do número de casos estudados e um estudo de outros marcadores de estresse oxidativo podem vir a esclarecer melhor os dados atuais.

Diversas limitações ao estudo atual devem ser mencionadas. A amostra consistiu de 70 indivíduos e um maior número de casos poderia vir a esclarecer melhor as manifestações da poligrafia e do estresse oxidativo. Os exames de marcadores adicionais do estresse oxidativo também poderiam ter sido mais esclarecedores. O estudo de pacientes de uma unidade de AVC limitou as conclusões do estudo atual para uma amostra mais geral como aquela encontrada em uma unidade de emergência onde a variabilidade de idade e gravidade do AVCI é maior. No entanto, diversos aspectos aqui relatados estão de acordo com dados prévios da literatura. Deve ser mencionado que até a presente data, o número de estudos de WUS ainda é limitado.

Finalizando, SAOS é frequente nos casos com AVCI e tende a ser mais frequente nos pacientes com WUS. Entre os casos com AVCI, WUS aparece em quase 1/4 dos pacientes, associando-se significativamente nesta amostra com sedentarismo e diabetes. Sedentarismo, alcoolismo e obesidade foram alguns dos fatores associados à SAOS e sonolência diurna. Mais estudos sobre a influência da SAOS sobre os pacientes com AVCI com e sem WUS pode esclarecer o papel dessas alterações do sono sobre a evolução e gravidade da doença.

## 9 CONCLUSÃO

SAOS é frequente nos pacientes com AVCI.

Os casos com e sem *wake-up stroke* não diferiram quanto às características clínicas.

Sedentarismo associa-se com sonolência excessiva diurna e *wake-up stroke*.

SAOS moderada a grave ocorre em quase metade dos casos com AVCI.

Observou-se uma tendência para maior gravidade da SAOS nos casos com *wake-up stroke*.

Não houve diferença das medidas poligráficas gerais entre os pacientes com e sem *wake-up stroke*.

Observou-se uma tendência a maiores níveis de estresse oxidativo nos casos de *wake-up stroke*.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS JR, H. P. et al. Treating patients with 'wake-up' stroke: the experience of the AbESTT-II trial. **Stroke**, v. 39, n. 12, p. 3277-3282, Dec. 2008.
- AMARENCO, P. et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. **Cerebrovasc. Dis.**, v. 27, n. 5, p. 502-508, 2009.
- AMARENCO, P. et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. **Stroke**, v. 35, n. 12, p. 2902-2909, Dec. 2004.
- BADRAN, M.; AYAS, N.; LAHER, I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. **Oxid. Med. Cell Longev.**, v. 2014, p. 985258, 2014.
- BAMFORD, J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. **Lancet**, v. 337, n. 8756, p. 1521-1526, 1991.
- BASSETTI, C. L. Sleep and stroke. **Semin. Neurol.**, v. 25, n. 1, p. 19-32, Mar. 2005.
- BAZZANO, L. A. et al. Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. **Ann. Neurol.**, v. 67, n. 1, p. 11-20, Jan. 2010.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, p. 877-883, 2009.
- BODEN-ALBALA, B. et al. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes**, v. 5, n. 4, p. 500-507, July 2012.
- BOUNHOURE, J. P. et al. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. **Bull. Acad. Natl. Med.**, v. 189, n. 3, p. 445-464, Mar. 2005.
- BROTT, T. M. D. et al. Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale. **Stroke**, v. 20, n. 7, p. 864-870, 1989.
- CAPLAN, L. R.; HON, F. K. S. Clinical diagnosis of patients with cerebrovascular disease. **Prim. Care**, v. 31, n. 1, p. 95-109, 2004.
- De CARVALHO, J. J. et al. Stroke Epidemiology, Patterns of Management, and Outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. **Stroke**, v. 42, n. 12, p. 3341-3346, 2011.
- DAVIDSON, T. M. M. D.; PATEL, M. R. Waist Circumference and Sleep Disordered Breathing. **Laryngoscope**, v. 118, n. 2, p. 339-347, 2008.
- DE HAAN, R. et al. The Clinical Meaning of Rankin 'Handicap' Grades After Stroke. **Stroke**, v. 26, n. 11, p. 2027-2030, Nov. 1995.

FLETCHER, B. et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. **Circulation**, v. 112, n. 20, p. 3184-209, Nov. 2005.

FURIE, K. L. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 227-276, Jan. 2011.

GAMI, A. S. et al. Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. **N. Eng. J. Med.**, v. 352, n. 12, p. 1206-1214, 2005.

GHARIBEH, T.; MEHRA, R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. **Nat. Sci. Sleep**, v. 2, p. 233-255, 2010.

GOMEZ, C. R. Editorial: Time is brain! **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.**, v. 3, n. 1, p. 1-2, 1993.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, n. 13, p. 1317-1329, 2008.

HSIEH, S. W. et al. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. **J. Neurol.**, v. 259, n. 7, p. 1433-1439, July 2012.

HTOO, A. K. et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. **Sleep Breath**, v. 10, n. 1, p. 43-50, Mar. 2006.

JAUCH, E. C. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 870-947, Mar. 2013.

JOHNSON, K. G.; JOHNSON, D. C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. **J. Clin. Sleep Med.**, v. 6, n. 2, p. 131-137, Apr. 2010.

KERNAN, W. N. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 45, n. 7, p. 2160-2236, Jul. 2014.

KIM, B. J. M. D. M. et al. Ischemic Stroke During Sleep: Its Association With Worse Early Functional Outcome. **Stroke**, v. 42, n. 7, p. 1901-1906, 2011.

LI, J.; SIEGRIST, J. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease—A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 9, n. 2, p. 391-407, 2012.

LOU, M. et al. Susceptibility-Diffusion Mismatch Predicts Thrombolytic Outcomes: A Retrospective Cohort Study. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, July 2014.

MACKAY, J. M.; MENSAH, G. A. **The Atlas of Heart Disease and Stroke**. [S.l.]: World Health Organization and Center of Disease Control and Prevention, 2004.

MACKEY, J. M. et al. Population-based study of wake-up strokes. **Neurology**, v. 76, n. 19, p. 1662-1667, 2011.

MATHERS, C. D. E. A. **Global burden of disease:** data sources, methods and results. [S.l], 2008.

MEDEIROS, C. A. M. et al. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, v. 57, p. 559-564, 2011.

MORADIYA, Y.; JANJUA, N. Presentation and outcomes of "wake-up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.**, v. 22, n. 8, p. e286-92, Nov. 2013.

NADEAU, J. O. et al. Outcome after stroke upon awakening. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 32, n. 2, p. 232-236, May 2005.

O'DONNELL, M. J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet**, v. 376, n. 9735, p. 112-123, 2010.

PAN, A. et al. Sleep duration and risk of stroke mortality among Chinese adults: Singapore Chinese health study. **Stroke**, v. 45, n. 6, p. 1620-1625, Juny 2014.

PICKERING, T. G. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Hypertension**, v. 45, n. 1, p. 142-161, Jan. 2005.

PRABHAKAR, N. R. Sleep apneas: an oxidative stress? **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 165, n. 7, p. 859-860, 2002.

PREIS, S. R. et al. Neck Circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 8, p. 3701-3710, 2010.

QUERCIOLO, A.; MACH, F.; MONTECUCCO, F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Sleep Breath.**, v. 14, n. 3, p. 261-269, 2010.

RASHID, P.; LEONARDI-BEE, J.; BATH, P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. **Stroke**, v. 34, n. 11, p. 2741-2748, Nov. 2003.

REMMERS, J. E. et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. **J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.**, v. 44, n. 6, p. 931-938, Juny 1978.

RIMMELE, D. L.; THOMALLA, G. Wake-Up Stroke: Clinical Characteristics, Imaging Findings, and Treatment Option - an Update. **Front Neurol.**, v. 5, p. 35, 2014.

SACKS, D. B. et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. e61-99, Juny 2011.

SAVER, J. L. Time Is Brain—Quantified. **Stroke**, v. 37, n. 1, p. 263-266, Jan. 2006.

SCHULZ, R. et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, n. 2, Pt. 1, p. 566-570, Aug. 2000.

SHAMSUZZAMAN, A. M.; GERSH, B. J.; SOMERS, V. K. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. **JAMA**, v. 290, n. 14, p. 1906-1914, 2003.

SILVA, G. S. et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. **Cerebrovasc. Dis.**, v. 29, n. 4, p. 336-342, 2010.

SUNWOO, B.; KUNA, S. T. Ambulatory Management of Patients with Sleep Apnea: Is There a Place for Portable Monitor Testing? **Clin. Chest Med.**, v. 31, n. 2, p. 299-308, 2010.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE rt-PA STROKE STUDY GROUP Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, n. 24, p. 1581-1588, 1995.

TISSERAND, M. et al. Patient "candidate" for thrombolysis: MRI is essential. **Diagn. Interv. Imaging**, Aug. 2014.

TOOLE, J. F. **Cerebrovascular Disorders**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.

WALLACE, D. M.; RAMOS, A. R.; RUNDEK, T. Sleep disorders and stroke. **Int. J. Stroke**, v. 7, n. 3, p. 231-242, Apr. 2012.

WU, M.-P. et al. Insomnia Subtypes and the Subsequent Risks of Stroke: Report From a Nationally Representative Cohort. **Stroke**, Apr. 2014.

YAGGI, H. K. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 2034-2041, 2005.

YOUNG, T. et al. The Occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, n. 17, p. 1230-1235, 1993.

## **ANEXOS**

## ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPESQ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DUPLO CEGO RANDOMIZADO E CONTROLADO DOS EFEITOS DO CITALOPRAM NA RECUPERAÇÃO MOTORA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO

**Pesquisador:** DÉBORATH LÚCIA DE OLIVEIRA DINIZ

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Versão:** 3

**CAAE:** 01113112.7.0000.5054

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

**Tipo de Notificação:** Nova versão TCLE

**Detalhe:**

**Justificativa:** As assinaturas do voluntário da pesquisa, testemunha e pesquisadores encontram-

**Data do Envio:** 15/09/2013

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 422.106

**Data da Relatoria:** 10/10/2013

**Apresentação da Notificação:**

Notificação referente ao estudo já aprovado por este comitê "ESTUDO DUPLO CEGO RANDOMIZADO E CONTROLADO DOS EFEITOS DO CITALOPRAM NA RECUPERAÇÃO MOTORA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO"

**Objetivo da Notificação:**

Informar e solicitar ao CEP aprovação para nova versão de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**Fax:** (85)3223-2903

**E-mail:** comepe@ufc.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ/ PROPEAQ



Continuação do Parecer: 422.106

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos e benefícios da pesquisa já referidos no parecer de aprovação foram mantidos.

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

O Novo TCLE está bem escrito, possui linguagem simples, informa o sujeito de todas as etapas da pesquisa e descreve seus procedimento, riscos e benefícios. Apresenta os contatos do pesquisador e do CEP.

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

Foi apresentado ao CEP nova versão de TCLE.

**Recomendações:**

Sem Recomendações

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

Aprovada nova versão para TCLE.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FORTALEZA, 11 de Outubro de 2013

---

Assinador por:  
**FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Cel. Nunes de Melo, 1127  
**Bairro:** Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

**ANEXO B****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Versão 02.

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do sujeito da pesquisa: \_\_\_\_\_

Identidade: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) M ( ) F

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

**DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. Título do Projeto de Pesquisa: Estudo duplo cego randomizado e controlado dos efeitos do Citalopram na recuperação motora do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.
2. Pesquisadora: Déborath Lúcia de Oliveira Diniz – Neurologista

**EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE**

**CONVITE:** Você está sendo convidado pela Dra. Déborath Lúcia de Oliveira Diniz a participar como voluntário de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Esta pesquisa vai estudar novas formas de tratar os problemas causados pelo AVC Isquêmico (Trombose). Este estudo busca avaliar o efeito de um medicamento antidepressivo no tratamento do AVC Isquêmico, independente de seu papel na Depressão. Além disto, procura compreender a influência da Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS), um problema comum em pacientes portadores de AVC Isquêmico, e sua relação com a Depressão.

**PROCEDIMENTOS:** Você receberá todos os cuidados necessários durante o período de internamento, de acordo com o protocolo de tratamento do AVC do Serviço de Neurologia do HGF, assim como durante o acompanhamento ambulatorial.

Após sua aceitação em participar do estudo, serão realizados exames laboratoriais através de uma coleta de sangue, que são os seguintes: hemograma completo, glicemia, colesterol, triglicerídeos, T4 livre, TSH, creatinina e sumário de urina. Eles fazem parte da investigação de todos os pacientes que sofreram um AVC ou tem Depressão, não acarretando riscos a mais por serem coletados, causando um pequeno desconforto pelo ato da coleta em si. Se seu quadro clínico revelar necessidade, estes exames poderão ser repetidos. Você passará pela avaliação de um fisioterapeuta para medir o estado de sua função motora que foi alterada pelo AVC. Um exame de poligrafia será realizado para investigar se você é portador da SAOS. O exame consiste de uma avaliação não invasiva durante o sono: você dormirá com uma faixa em torno de seu tórax com um sensor de fluxo de ar, e um oxímetro no dedo, que é um sensor de oxigenação do sangue; portanto, trata-se de um procedimento sem riscos para você, com pouco ou nenhum desconforto. Você participará de um sorteio para receber um medicamento durante 90 dias, que pode ser o medicamento da pesquisa ou o placebo; placebo é um comprimido que não tem substâncias terapêuticas, ou seja, não possui efeito medicamentoso. Você não saberá qual dos dois tipos de medicamento receberá, até o final do estudo. Deverá ser tomado 01 comprimido pela manhã, entre 07 e 09 horas.

Após a alta hospitalar, você comparecerá a consultas no 45º e 90º dias, onde será reexaminado pelos pesquisadores e pelo fisioterapeuta para acompanhar sua recuperação motora. Para auxiliá-lo no acompanhamento, receberá telefonemas da equipe a cada 15 dias.

**GARANTIAS:**

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa e a todos os procedimentos utilizados, assim como os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo a qualquer momento sem que isto lhe traga qualquer prejuízo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto, divulgadas apenas entre estudiosos do assunto.
4. Os exames serão realizados sem despesas para você.
5. Você não receberá qualquer pagamento por participar desta pesquisa.

**RISCOS E DESCONFORTOS:** Os riscos que você corre são mínimos, pois o medicamento utilizado não efeitos colaterais importantes e são bem conhecidos há mais de 10 anos. Em mais de 10% dos pacientes que usam este medicamento podem aparecer os seguintes efeitos colaterais: boca seca, náusea, sonolência, insônia, aumento da produção de suor. Em menos de 10% dos pacientes podem aparecer os seguintes efeitos adversos: tremor, diarreia, distúrbios da ejaculação, rinite, dispepsia, fadiga, vômitos, ansiedade, falta de apetite, dor abdominal, agitação, impotência, sinusite, sintomas pré-menstruais, diminuição do desejo sexual, dores articulares, dores musculares, confusão mental, tosse, dor de cabeça, hipotensão ortostática, sensação de formigamento, aumento do volume urinário, prurido, taquicardia, vermelhidão na pele, alterações no peso.

**CONTATOS DOS RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA:**

- Dra. Déborath Lúcia de Oliveira Diniz: Ambulatório de Neurologia do Hospital Geral de Fortaleza. Endereço: Rua Ávila Goulart 900. Telefone: 31013160, 31013297, 96190289.
- Dra. Veralice Sales de Bruin: Departamento de Medicina Clínica da UFC. Endereço: Rua Professor Costa Mendes 1608. Telefone: 3366-8052

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1127. Rodolfo Teófilo. Telefone: 3366-8344.

O abaixo assinado \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada deste termo.

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome da testemunha: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

(se o voluntário não souber ler)

Nome do profissional que aplicou o TCLE: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO C

### FICHA DE SELEÇÃO

|                    |
|--------------------|
| DATA DA AVALIAÇÃO: |
|--------------------|

#### I - Identificação:

|                                      |         |                     |            |                              |             |
|--------------------------------------|---------|---------------------|------------|------------------------------|-------------|
| Nome:                                |         | Data<br>Nascimento: | Idade      | Sexo:<br><br>[   ] M [   ] F | Prontuário: |
| Endereço (rua, número, complemento): |         |                     |            | Bairro:                      |             |
| CEP                                  | Cidade: | Estado:             | Telefones: |                              |             |

#### II – Início dos sintomas:

|          |       |       |          |
|----------|-------|-------|----------|
| Sintoma: | Data: | Hora: | Wake up: |
|----------|-------|-------|----------|

#### III - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

| Critérios de Inclusão                                                                 | SIM | NÃO |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Paciente entre 18 e 85 anos, de qualquer sexo                                         |     |     |
| AVCI $\leq$ 15 dias                                                                   |     |     |
| Exame de neuroimagem (CT ou RNM) que exclua lesão não isquêmica                       |     |     |
| Quadro clínico hemodinâmico ou neurológico estável                                    |     |     |
| Capaz de fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (familiar ou paciente) |     |     |

## IV - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

| GERAIS                                                                         | SIM | NÃO |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Sequelas graves - pontuação na NIHSS > 25 pontos na linha de base              |     |     |
| Déficit de compreensão grave o suficiente para impedir a consecução dos testes |     |     |
| Comorbidade graves                                                             |     |     |

## V – FATORES DE RISCO:

|                      | SIM | NÃO |
|----------------------|-----|-----|
| HIPERTENSÃO ARTERIAL |     |     |
| DIABETES             |     |     |
| DISLIPIDEMIA         |     |     |
| TABAGISMO            |     |     |
| CARDIOPATIA          |     |     |
| SEDENTARISMO         |     |     |
| OBESIDADE            |     |     |
| STRESS/DEPRESSÃO     |     |     |
| ETILISMO             |     |     |

## VI - DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

|      |        |     |        |       |      |     |
|------|--------|-----|--------|-------|------|-----|
| PESO | ALTURA | IMC | P CERV | C ABD | QUAD | ICQ |
|------|--------|-----|--------|-------|------|-----|

## VII - ESCALAS:

|       |     |         |         |
|-------|-----|---------|---------|
| NIHSS | mRS | BAMFORD | EPWORTH |
|-------|-----|---------|---------|

|            |         |     |
|------------|---------|-----|
| KAROLINSKA | BARTHEL | HAD |
|------------|---------|-----|

## VIII – REGISTRO DO SONO:

|               |     |                        |                         |      |
|---------------|-----|------------------------|-------------------------|------|
| DATA DO EXAME | IAH | SPO <sub>2</sub> MÉDIA | SPO <sub>2</sub> MÍNIMA | SAOS |
|---------------|-----|------------------------|-------------------------|------|

## IX – STRESS OXIDATIVO:

|                |         |       |
|----------------|---------|-------|
| DATA DA COLETA | NITRITO | TBARS |
|----------------|---------|-------|

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

## ANEXO D

### ESCALA DE AVC DO NIH (NIHSS)

#### 1a. Nível de Consciência (LOC)

0. alerta (se o paciente responder com entusiasmo)

1. sonolento (se o paciente não estiver alerta, mas obedece ao menor estímulo dado, pergunta ou responde)

2. estuporoso (se o paciente não estiver alerta, mas requer repetidos estímulos para atender, ou é obnubilado e requer forte ou estímulo doloroso para fazer determinado movimento (não é estereotipado)).

3. letárgico (se o paciente responde somente com reflexo motor ou respostas autonômicas ou é totalmente insensível)

Score do Componente 1a: \_\_\_\_\_

#### 1b. LOC Perguntas

Pergunte ao paciente o mês e sua idade. Não dê crédito parcial. Analise somente a resposta inicial. Não ajude o paciente com sinais verbais ou não verbais.

- 0 respondeu a ambas corretamente
- 1 respondeu a uma corretamente (ou é incapazes de falar devido a uma entubação endotraqueal ou disartria)
- 2 respondeu a ambas incorretamente (ou a pacientes afásicos e estupor que não entende)

Score do Componente 1b: \_\_\_\_\_

#### 1c. LOC Comandos

Peça ao paciente para abrir e fechar os olhos e para abrir e fechar a mão (não-parética). Substitua outro comando 1-passo se as mãos não podem ser usadas. Dê créditos por tentativas de respostas limitadas pela fraqueza. Deve usar gestos para comunicar.

- 0. obedece a ambos corretamente
- 1. obedece a um corretamente
- 2. ambos incorretamente

Score do Componente 1c: \_\_\_\_\_



## 2. Visão

Apenas teste movimentos horizontais. Use manobras voluntárias ou reflexivas, mas não use testes calóricos.

- 0. normal
- 1. paralisia parcial da visão (se o contemplar fixamente é anormal em ambos os olhos mas melhora com uma manobra oculocefálica, ou é anormal em apenas um olho)
- 2 divergência forçada (se o paciente tem desvio forçado ou total contemplar fixamente de ambos os olhos que não responde a manobra oculocefálica)

Escore do Componente 2: \_\_\_\_\_

## 3. Campos visuais

Teste todos os quatro quadrantes por confrontação (contando os dedos usando 1, 2, ou 5 dedos). Pode usar ameaça visual se necessário. Duplique a estimulação simultaneamente para visão e anote a presença ou ausência de extinção em resposta a questão 13 (negligência).

- 0. nenhuma perda visual (ou cegueira monoocular sem déficit de campo visual no outro olho)
- 1. hemianopsia parcial (ou quadrantanopsia)
- 2. hemianopsia completa
- 3. hemianopsia bilateral (ou para cegueira, incluindo cegueira cortical)

Escore do Componente 3: \_\_\_\_\_

## 4. Paresia Facial

Peça ao paciente para sorrir e fechar os olhos. Pode usar gestos. Pontue simetria da careta para estímulos dolorosos em pacientes que não podem seguir comando.

- 0. movimento normal
- 1. paresia secundária (para prega nasolabial apagada ou sorriso assimétrico)
- 2. paresia parcial (para total ou quase total paralisia da parte baixa da face)
- 3. paralisia completa ( para ausência de movimento em ambas parte de cima (testa) e parte de baixo da face)

Escore do Componente 4: \_\_\_\_\_

### 5,6. Braço Motor Direito e Braço Motor Esquerdo

Peça ao paciente para estender cada braço individualmente 45 graus se supino ou 90 graus se sentado e segurar por 10 segundos completos. Deve usar gestos.

- 0. nenhuma flutuação
- 1. flutuar (se o braço baixar antes dos 10 segundos mas não bater na cama ou outro suporte)
- 2. algum esforço contra a gravidade (se o paciente levanta o braço mas não pode estendê-lo completamente, ou se o braço flutua até a cama outro suporte)
- 3. nenhum esforço contra a gravidade
- 4. nenhum movimento
- X. sem condições de exame (somente se o membro é amputado ou a junta testada é imobilizada)

Escore do Componente 5: \_\_\_\_\_

Escore do Componente 6: \_\_\_\_\_

### 7,8. Perna Motor Direita e Perna Motor Esquerda

Peça ao paciente para estender cada perna individualmente 30 graus em posição supino e segurar por 5 segundos completos. Deve usar gestos.

- 0. nenhuma flutuação
- 1. flutuar (se a perna baixar antes dos 5 segundos mas não bater na cama ou outro suporte)
- 2. algum esforço contra a gravidade (se o paciente levanta a perna mas não pode estendê-la completamente, ou se a perna flutua até a cama outro suporte)
- 3. nenhum esforço contra a gravidade
- 4. nenhum movimento
- X. sem condições de exame (somente se o membro é amputado ou a junta testada é inarticulada)

Escore do Componente 7: \_\_\_\_\_

Escore do Componente 8: \_\_\_\_\_

### 9. Membro Ataxia

Teste com os olhos abertos. Peça ao paciente para executar manobras dedo-nariz-dedo e calcanhar-jelho bilateralmente. Analise a ataxia somente se presente sem proporção de fraqueza. Não analise ataxia em pacientes que não pode compreender comandos ou que tenham membros paralisados. Em pacientes cegos, teste braços tocando o nariz de posição estendida.

- 0. ausente
- 1. presente em 1 membro
- 2. presente em 2 ou mais membros
- X. sem condições de exame (somente se o membro é amputado ou a junta testada é imobilizada)

Escore do Componente 9: \_\_\_\_\_

### 10. Sensorial

Teste a sensibilidade usando uma “picada de alfinete” pode-se utilizar estímulos dolorosos se o paciente é obnubilado ou afásico. Somente analise sensação perdida que é devido ao derrame cerebral. Teste braços (não mãos), pernas, tronco e face.

- 0. normal
- 1. perda parcial (se o paciente sente a alfinetada no lado afetado ao um grau inferior que no lado não afetado ou se o paciente sente o toque mas não a alfinetada no lado afetado ou se o paciente faz movimentos propositadamente ao estímulo dolorosos)
- 2. perda completa (se o paciente não está sendo ciente ao toque ou não responde ao estímulo doloroso (incluindo paciente em coma) ou que tenha perda sensorial bilateral)

Escore do Componente 10: \_\_\_\_\_

### 11. Melhor Linguagem

Da escala, peça ao paciente para descrever o que está acontecendo na figura, dar nome aos itens e ler as palavras e frases. Se o paciente tem perda visual, coloque os objetos em suas mãos peça ao paciente para identificá-los. Peça ao paciente entubado ou disártrico para escrever. Também use informação sobre função de linguagem obtida em outras partes do exame.

- 0. nenhuma afasia
- 1. leve a moderada afasia (se o paciente é capaz de comunicar algo apesar de algumas anormalidades em fluência, nomeação, repetição ou obedecer a comandos)
- 2. afasia severa (se a comunicação é fragmentada e requer muita interferência do paciente, perguntando e adivinhando)
- 3. mudo (ou tem afasia global, ou está em coma)

Escore do Componente 11: \_\_\_\_\_

### 12. Disartria

Peça ao paciente para ler as palavras e frases do questionário.

- 0. articulação normal
- 1. leve a moderada disartria [se o paciente pronuncia indistintamente qualquer palavra mas pode ser entendido (mesmo com alguma dificuldade)]
- 2. incompreensível ou pior [se a fala está tão inarticulável que seja incompreensível (na ausência de ou sem proporção para qualquer afasia) ou é mudo devido a uma anartria]
- X. sem condições de exame (somente se o paciente é entubado ou tem qualquer outra barreira física para falar)

Escore do Componente 12: \_\_\_\_\_

### 13. Negligência/Desatenção

Negligência é somente analisada se presente e então nunca é intestestável.

- 0. nenhuma negligência (para qualquer paciente que pareça atender em ambos os lados, mesmo que afásico)

- 1. negligência parcial [se o paciente tem meia-desatenção ou extinção ao estímulo simultâneo bilateral a uma das seguintes modalidades: visual, espacial, tátil, audível, pessoal (incluindo negação da doença ou anosognosia)]
- 2. negligência completa (se o paciente tem semi-atenção a mais de uma modalidade, não reconhece sua própria mão, ou se orienta somente de um lado do espaço)

Escore do Componente 13: \_\_\_\_\_

Escore total da escala NIH Stroke (0-42): \_\_\_\_\_

### QUESTIONÁRIO DA NIHSS

-VOCÊ SABE COMO.

-PÉS NO CHÃO.

-CHEGUEI EM CASA DO TRABALHO.

-PERTO DA MESA NA SALA DE JANTAR.

-ELES OUVIRAM ELE FALAR NO RADIO ONTEM À NOITE.

-MAMÃE

-TECO-TECO

-CINQUENTA-CINQUENTA

- LABIRINTO

-OBRIGADO

-JOGADOR DE BEISEBOL

## ANEXO E

### ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

| ESCORE | CLASSIFICAÇÃO                 | DESCRIÇÃO                                                                                                                   |
|--------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Assintomático                 | Regressão dos sintomas                                                                                                      |
| 1      | Sintomas leves                | Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias                                                               |
| 2      | Incapacidade leve             | Incapaz de realizar todas as suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades habituais sem ajuda |
| 3      | Incapacidade moderada         | Requer alguma ajuda para realizar suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda                                           |
| 4      | Incapacidade moderada a grave | Incapaz de andar e de realizar suas atividades sem ajuda                                                                    |
| 5      | Incapacidade grave            | Limitado a cama, incontinente, requer cuidados de enfermagem e atenção constantes                                           |
| 6      | Óbito                         |                                                                                                                             |

## ANEXO F

### OSCP (ESCALA DE BAMFORD)

- Circulação Anterior Total (TACS):

Paciente apresenta todas as três características:

- Distúrbio da função cortical (afasia, apraxia, agnosia, negligência, anosognosia, etc);
- Hemianopsia homônima;
- Novo déficit sensitivo ou motor envolvendo pelo menos duas das três áreas: face, membro superior, membro inferior.

- Circulação Anterior Parcial (PACS):

Paciente apresenta até duas das três características acima

- Lacuna (LACS)

Síndromes típicas: hemiparesia motora pura, síndrome sensitiva pura, síndrome sensitivo-motora, ataxia-hemipareasia, disartria *clumsy-hand*;

- Circulação posterior (POCS)

Síndromes típicas de alterações de tronco e/ou cerebelo, com sinais de nervos cranianos, ataxia, dismetria, etc.

## ANEXO G

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição de apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida recentemente. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação tem afetado seu modo de vida. Use a escala e tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

0 - nunca cochila

1 - pequena chance de cochilar

2 - chance razoável ou moderada de cochilar

3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

( ) Sentado e lendo

( ) Assistindo TV

( ) Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)

( ) Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção

( ) Deitado a tarde quando as circunstâncias permitem

( ) Sentado e conversando com alguém

( ) Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool

( ) No carro, parado por alguns minutos no tráfego

Normal: <10

Total: \_\_\_\_\_