



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Stella De Angelis Trivellato

**Importância do Holter na Avaliação de Pacientes
com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

**Botucatu
2022**

Stella De Angelis Trivellato

IMPORTÂNCIA DO HOLTER NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

**Botucatu
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Trivellato, Stella De Angelis.

Importância do Holter na avaliação de pacientes com
acidente vascular cerebral isquêmico / Stella De Angelis
Trivellato. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan
Capes: 40101100

1. Acidente vascular cerebral - Pacientes. 2. Fibrilação
atrial. 3. Ecocardiografia. 4 Eletrocardiografia
ambulatorial.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral;
Cardioembolismo; Fibrilação atrial; Holter; TOAST.

DEDICATÓRIA

Ao meus pais, SYMARA e SÉRGIO, pela fonte inesgotável de inspiração dentro e fora da medicina. Ao meu noivo, JOÃO LUCAS, por tudo o que tem me ensinado.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, por ter sido fundamental na minha formação profissional. Obrigado por sua orientação, confiança, apoio e disponibilidade sempre.

Ao Prof. Dr. RODRIGO BAZAN, professor excepcional com quem tive o privilégio de aprender durante toda a residência de Neurologia. É exemplo de competência e dedicação.

Aos Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN e Prof. Dr. GUSTAVO JOSÉ LUVIZUTTO, pelas excelentes contribuições durante o exame de qualificação do mestrado.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, por todo o cuidado e disponibilidade com a editoração da dissertação do mestrado.

À bibliotecária ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campos de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos FUNCIONÁRIOS DA SEÇÃO TÉCNICA DE PÓS-GRADUAÇÃO pela prestatividade com que sempre me atenderam.

Agradeço a TODOS que contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	iii
Lista de Figuras	v
Lista de Abreviaturas	vii
Resumo	1
Abstract	4
1. Introdução	6
2. Hipótese	11
3. Objetivos	13
4. Casuística e Métodos	15
5. Resultados	22
6. Discussão	31
7. Conclusões	36
8. Referências	38
9. Anexos	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características demográficas e clínicas dos pacientes internados por AVC isquêmico (n=1587 pacientes).....	24
Tabela 2.	Fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes internados na UAVC (n=1587 pacientes).....	25
Tabela 3.	Medicamentos em uso contínuo prévio dos pacientes internados na UAVC (n=1587 pacientes).....	25
Tabela 4.	Ritmos cardíacos identificados na avaliação de Holter 24 horas dos pacientes internados na UAVC (n=483 pacientes).....	25
Tabela 5.	Modelo de regressão logística múltipla ajustado para explicar a chance de indeterminação do TOAST em função da realização do Holter 24 horas, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=483 pacientes).....	26
Tabela 6.	Modelo de regressão logística múltipla ajustado para explicar a chance de mRS ≥ 4 na alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes).....	27
Tabela 7.	Modelo de regressão logística múltipla ajustado para explicar a chance de mRS ≥ 4 após 90 dias da alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes).....	27
Tabela 8.	Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS na alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes).....	28
Tabela 9.	Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS após 90 dias da alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes).....	29
Tabela 10.	Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS na alta hospitalar em função das variáveis do Holter 24 horas, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=483 pacientes).....	30
Tabela 11.	Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS após 90 dias da alta hospitalar em função das variáveis do Holter 24 horas, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=483 pacientes).....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da inclusão de pacientes no estudo	23
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AIT	Acidente isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina II
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doença cardiovascular
ECG	Eletrocardiograma
ESV	Extrassístoles supraventriculares
EV	Extrassístoles ventriculares
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência cardíaca
HIC	Hemorragia intracerebral
HSA	Hemorragia subaracnóidea
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
LACS	Síndromes Lacunares
mRS	Escala de Rankin modificada
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OR	Odds ratio
PACS	Síndromes da Circulação Anterior Parcial
POCS	Síndromes da Circulação Posterior
TACS	Síndromes da Circulação Anterior Total
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral

RESUMO

Importância do Holter na Avaliação de Pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico é a principal causa de incapacidade a longo prazo e a segunda causa de morte no mundo. Pode ser dividido etiológicamente em cinco tipos de acordo com a classificação TOAST, sendo um deles o AVC cardioembólico que tem a fibrilação atrial (FA) como principal desencadeador. O Holter 24 horas deve ser realizado quando há suspeita de arritmia e para AVC sem causa determinada; sua adequada investigação e caracterização podem auxiliar no manejo clínico e na prevenção de novos eventos. A FA eleva o risco de recorrência de AVC e geralmente as taxas de detecção se correlacionam com a duração do monitoramento cardíaco. **Objetivos:** Avaliar se o percentual de pacientes com AVC de etiologia indeterminada de acordo com a classificação TOAST diminui após realização do Holter 24 horas e verificar a capacidade preditiva das variáveis do Holter 24 horas no prognóstico após AVC isquêmico. **Casuística e Métodos:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, no qual foram realizadas avaliações clínica, neurológica, ecocardiográfica e Holter 24 horas de pacientes internados com diagnóstico de AVC isquêmico na Unidade de AVC do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP). A capacidade funcional foi avaliada na alta hospitalar e após 90 dias. Foram utilizados modelos de regressão linear múltipla e regressão logística múltipla ajustados pelos fatores confundidores. O nível de significância foi de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 1587 pacientes, sendo 89,8% da raça branca e 56,7% do sexo masculino, com média de 69 anos de idade. O exame de Holter 24 horas foi realizado em 483 (30,4%) pacientes, sendo identificado ritmo de FA em 64 pacientes, correspondendo a 13,3%, sendo que 20,3% daqueles que realizaram o exame desconheciam o histórico de arritmia cardíaca. Pacientes submetidos ao Holter 24 horas tiveram chance 83% maior de serem classificados como TOAST indeterminado (OR=1,83; IC95%:1,44-2,32; $p < 0,001$). Pacientes submetidos a trombólise, bem como aqueles que realizaram ecocardiograma, tiveram menor associação com Rankin ≥ 4 na alta hospitalar. **Conclusões:** A realização do Holter 24 horas durante internação por AVC isquêmico não reduz a

possibilidade de TOAST indeterminado. Em relação à capacidade preditiva dos dados clínicos sobre o prognóstico dos pacientes com AVC isquêmico, há benefício da trombólise e do ecocardiograma no mRS e no NIHSS, e a realização do Holter 24 horas mostra impacto positivo no NIHSS.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; fibrilação atrial; Holter; cardioembolismo; TOAST.

ABSTRACT

Importance of Holter in the Evaluation of Patients with Ischemic Stroke

Background: Ischemic stroke is the leading cause of long-term disability and the second leading cause of death worldwide. It can be etiologically divided into five types according to the TOAST classification, one of which is cardioembolic stroke that has atrial fibrillation (AF) as the main trigger. The 24-hour Holter should be performed when there is a suspicion of arrhythmia and for stroke without a specific cause; its proper investigation and characterization can help in the clinical management and in the prevention of new events. AF increases the risk of stroke recurrence, and detection rates generally correlate with the duration of cardiac monitoring. **Objectives:** To assess whether the percentage of patients with stroke of undetermined etiology according to the TOAST classification decreases after performing 24-hour Holter and to verify the predictive capacity of 24-hour Holter variables in the prognosis after ischemic stroke. **Methods:** This is an observational and retrospective study, in which clinical, neurological, echocardiographic and 24-hour Holter assessments were performed in patients hospitalized with a diagnosis of ischemic stroke at the Stroke Unit of Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP). Functional capacity was assessed at hospital discharge and after 90 days. Multiple linear regression and multiple logistic regression models adjusted for confounding factors were used. The significance level was $p < 0.05$. **Results:** A total of 1587 patients were included, 89.8% white and 56.7% male, with a mean age of 69 years. The 24-hour Holter exam was performed in 483 (30.4%) patients, and AF rhythm was identified in 64 patients, corresponding to 13.3%, and 20.3% of those who underwent the exam were unaware of the history of arrhythmia heart. Patients undergoing 24-hour Holter had an 83% greater chance of being classified as indeterminate TOAST (OR=1.83; 95% CI: 1.44-2.32; $p < 0.001$). Patients undergoing thrombolysis, as well as those undergoing echocardiography, had a lower association with Rankin ≥ 4 at hospital discharge. **Conclusions:** Performing 24-hour Holter during hospitalization for ischemic stroke does not reduce the possibility of indeterminate TOAST. Regarding the predictive capacity of clinical data on the prognosis of patients with ischemic stroke, there is a benefit of thrombolysis and echocardiography in the mRS and NIHSS, and the performance of 24-hour Holter shows a positive impact on the NIHSS.

Keywords: stroke; atrial fibrillation; Holter; cardioembolism; TOAST.

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é decorrente da obstrução aguda de fluxo sanguíneo cerebral, provocando isquemia tecidual e morte neuronal, devido a trombose, embolia ou hipoperfusão sistêmica no caso do AVC isquêmico ou decorrente do rompimento dos vasos, provocando sangramento no cérebro, levando a hemorragia intracerebral (HIC) ou hemorragia subaracnóidea (HSA). Aproximadamente 80% dos acidentes vasculares cerebrais são causados por infarto cerebral isquêmico e 20% por hemorragia cerebral¹. A fisiopatologia do AVC isquêmico está relacionada à redução do fluxo sanguíneo cerebral levando a falência da bomba de sódio e potássio, quebra da barreira hematoencefálica, edema citotóxico e morte celular².

O AVC é um grande problema de saúde pública no mundo todo, sendo responsável por uma importante parcela da morbidade e da mortalidade entre todas as doenças. Em 2010, a prevalência do AVC foi estimada em 33 milhões de pessoas, sendo a segunda principal causa de morte no mundo, contando por mais de 10% de todas as mortes³. No mundo, em 2015, a prevalência mundial de doenças cerebrovasculares foi de 42,2 milhões de pessoas; desses, 24,9 milhões foram eventos isquêmicos⁴. No Brasil, o AVC é a segunda causa de morte e a primeira causa de incapacidade.

O AVC é subdividido em isquêmico e hemorrágico. Para determinar o subtipo de AVC isquêmico, a forma mais utilizada é a classificação de TOAST, que define cinco grupos etiológicos, entre eles: aterosclerose de grandes vasos, cardioembólico, oclusão de pequenos vasos, outras causas como vasculites e coagulopatias e indeterminado - que engloba AVC determinados por duas ou mais causas ou AVC sem etiologia definida⁵. Outra forma de se classificar a etiologia do AVC isquêmico é utilizando-se da classificação ASCO. Nesta classificação, baseada em fenótipo, o paciente é caracterizado por A para aterosclerose, S para doença de pequenos vasos, C para fonte cardíaca, O por outra causa⁶.

Dentre as principais causas de AVC isquêmico, encontra-se o AVC cardioembólico, decorrente de oclusão de vasos cerebrais por êmbolos provenientes do coração. A incidência desse tipo específico de AVC foi estimada como 29-30% na população europeia, sendo muito semelhante entre homens e mulheres⁵. Doenças como arritmias cardíacas, disfunção valvar ou doenças do miocárdico são possíveis

etiologias do AVC cardioembólico, porém mais de 50% são causados pela fibrilação atrial (FA)⁷, e sua frequência aumenta consideravelmente com a idade⁸.

O AVC associado à FA está relacionado a um pior prognóstico se comparado a outras causas, visto que 50% dos acometidos apresentam sequelas graves, bem como um risco 60% maior de morte em três meses. Estudos mostram que pacientes com FA apresentam maior risco de recorrência do evento isquêmico, chegando a uma taxa de recorrência de cerca de 12% ao ano^{9,10}. Estima-se também que 16% dos pacientes com AVC tenham FA⁷. Porém, diversos estudos relatam a dificuldade no diagnóstico devido seu caráter episódico e, por vezes, assintomático^{7,11}.

No contexto do AVC, o manual de rotinas de AVC do Ministério da Saúde recomenda um eletrocardiograma (ECG) na admissão do paciente a fim de detectar precocemente alguma arritmia¹². Já o guideline da American Heart Association/American Stroke Association recomenda monitoramento cardíaco pelo menos nas primeiras 24 horas após o diagnóstico do AVC visando o diagnóstico de FA. No entanto, a duração, o ambiente (hospitalar ou ambulatorial) e o método de monitorização para detecção de FA após AVC não são claros¹³.

Estudos apontam que a taxa de detecção de FA no ECG de 12 derivações realizado na admissão do paciente com AVC é cerca de 2-5%. Jabaudon D et al avaliaram 149 pacientes com AVC ou acidente isquêmico transitório (AIT) e detectaram, com ECG padrão, arritmia em 6,7% dos pacientes, enquanto o Holter identificou FA em mais 5% dos pacientes que apresentavam ECG normal na entrada¹⁴. Outro estudo realizado por Wachter R et al também mostrou que a taxa de FA detectada pelo Holter é de 5% em 198 pacientes estudados¹⁵. Já o estudo EMBRACE avaliou 572 pacientes com diagnóstico de AVC ou AIT TOAST Indeterminado nos últimos seis meses, que ao serem submetidos ao Holter 24h diagnosticou FA em 3,2% deles¹⁶.

Uma revisão sistemática recente realizada por Liao J e colaboradores demonstraram, após avaliação de 588 pacientes, que a FA é detectada em 4,6% através da aplicação rotineira do monitoramento Holter 24 horas¹⁷. Em outro estudo realizado por Osama Alhadramy et al foi constatado FA paroxística em 9,2% dos pacientes com AIT ou AVC que foram submetidos ao monitoramento Holter

por uma média de 22,6 horas, todos com idade superior a 55 anos¹⁸. Um trabalho correspondente, feito por Hornig CR e colaboradores, também identificou FA em 3,3% dos pacientes com AVC com ECG normal na admissão e história clínica prévia negativa para alteração cardiológica¹⁹.

Contudo, a FA permanece subdiagnosticada por muitas vezes manifestar-se de maneira assintomática e paroxística. Até 30% dos pacientes com FA desconhecem seu diagnóstico e 25% dos pacientes com AVC associado à FA não têm diagnóstico prévio¹⁷. Dessa maneira, acredita-se que a FA seja um fator de risco importante para a recorrência de AVC, e vários estudos apontam que o monitoramento cardíaco prolongado através do Holter pode aumentar a detecção de FA após isquemia cerebral¹⁵.

A taxa de detecção de FA após AVC depende do tipo e duração do monitoramento cardíaco utilizado, variando de 2,8% a 13,7% na hospitalização inicial e aumentando com o monitoramento ambulatorial após a alta²⁰. Esse fato é importante, pois a FA é a arritmia cardíaca mais comum, sendo ainda mais prevalente com o aumento da idade, de forma que, a detecção precoce associada ao tratamento com anticoagulação é uma estratégia para redução da recorrência do AVC⁸.

Segundo a organização europeia, todos os pacientes com AVC e AIT devem ser submetidos à eletrocardiografia de 12 derivações. Além disso, recomenda-se, para pacientes com AVC e AIT observados após a fase aguda, que a monitorização do Holter de 24 horas seja realizada quando houver suspeita de arritmia e nenhuma outra causa de AVC foi encontrada (Classe I, Nível A)²¹. O guideline de 2013 da American Heart Association/American Stroke Association sugere que a realização do monitoramento cardíaco com Holter é mais efetivo na detecção dessa patologia, principalmente em pacientes com AVC sem causa definida e com curto tempo de hospitalização, e por consequente, breve período de supervisão cardíaca intra-hospitalar²².

É sabido que a anticoagulação reduz o risco de recorrência de AVC em pacientes com FA^{23,24}. A detecção dessa arritmia é essencial, pois o tratamento com anticoagulantes pode reduzir o risco de AVC em até dois terços dos pacientes²⁴. Acredita-se que a realização de uma monitorização cardíaca prolongada em

pacientes com diagnóstico de AVC ou AIT com ECG com ritmo sinusal na entrada pode aumentar a detecção de FA e, por conseguinte, promover profilaxia adequada desses pacientes, de modo a diminuir a taxa de recidiva de eventos cardiovasculares^{23,24}. Fato que se deve considerar dado que estudo americano mostrou que aproximadamente 1 a cada 4 eventos cerebrovasculares nos EUA são fruto de recorrência (185.000 de 795.000)²⁵.

Um estudo prospectivo de coorte multicêntrico envolvendo 1.135 pacientes com AVC ou AIT detectou FA em 4,3% após a realização de Holter 72h, sendo que 3,6% foram diagnosticados nas primeiras 24 horas de exame, de modo a levar a uma mudança relevante na terapia de um número considerável de pacientes²⁶. A detecção de FA após AVC oferece a oportunidade de reduzir o risco de recorrência do insulto, pela prescrição de um anticoagulante oral considerando que o risco anual de recorrência de AVC entre pacientes com FA é reduzido de 10% se tratados com antiagregantes plaquetários para 4% com anticoagulação^{27,28}. Além disso, foi observada relação custo benefício favorável a realização do Holter, porém a duração e o método ideal de monitoramento são desconhecidos²⁴.

2. HIPÓTESE

A realização do exame de Holter 24 horas na rotina de investigação dos pacientes com AVC isquêmico permite melhorar o diagnóstico etiológico e, desta forma, aumentar a chance de melhorar o prognóstico após o evento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo 1

Avaliar se o percentual de indeterminação do TOAST no AVC isquêmico diminui em função da realização do exame de Holter 24 horas.

3.2 Objetivo 2

Investigar a associação entre a indeterminação do TOAST e desfechos de prognóstico após AVC isquêmico.

3.3 Objetivo 3

Avaliar a capacidade preditiva das variáveis do exame de Holter 24 horas sobre o prognóstico dos pacientes após AVC isquêmico.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, composto por todos os atendimentos dos pacientes internados com diagnóstico de AVC isquêmico na Unidade de AVC (UAVC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP). A coleta de dados foi realizada em dois momentos (internação hospitalar e 90 dias após a alta hospitalar).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (CAAE 33892220.5.0000.5411), sendo obtida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.2 População

Foram incluídos todos os pacientes elegíveis admitidos na Unidade de AVC (UAVC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP) no período de outubro de 2012 a fevereiro de 2020. Trata-se de uma unidade financiada com fundo governamental (Portarias 664 e 665, abril de 2012) pertencendo à Linha de Cuidados em AVC. Realiza atendimentos em média de 35-40 pacientes por mês, sendo referência direta para 13 municípios da região. Presta assistência exclusivamente a pessoas que sofreram AVC por uma equipe multidisciplinar especializada, com padronização de condutas e protocolos específicos, que juntos geram impacto na redução de mortalidade e no grau de incapacidades dos pacientes.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os atendimentos consecutivos dos pacientes internados na Unidade de AVC, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de AVC isquêmico confirmado por avaliação clínica e exame de imagem como tomografia computadorizada (TC) na admissão e de controle, durante o período de outubro de 2012 a fevereiro de 2020.

4.4 Métodos

A partir do acesso aos prontuários eletrônicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP foram obtidas as seguintes variáveis dos pacientes elegíveis: avaliação clínica, avaliação neurológica, avaliação ecocardiográfica e avaliação do Holter 24 horas.

4.4.1 Avaliação clínica

Foram coletados dados de prontuários eletrônicos referentes às avaliações clínicas realizadas pela equipe médica assistente durante o período de internação na UAVC. Os dados coletados foram: idade, sexo, raça (branca/não branca), comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, arritmias como fibrilação atrial ou flutter atrial e história de AVC prévio), medicações de uso contínuo (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, anticoagulante, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA) e estatinas).

4.4.2 Avaliação neurológica

Foram coletados dados de prontuários eletrônicos referentes às avaliações neurológicas realizadas pela equipe médica durante internação na UAVC e 90 dias após alta hospitalar. Os dados coletados foram: histórico de AVC prévio, pontuação obtida na escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)²⁹ (admissão, alta hospitalar e 90 dias após alta), classificação do quadro clínico pela escala de Oxfordshire ou Bamford³⁰, Classificação TOAST³¹, escala modificada de Rankin³² (prévio, alta hospitalar, 90 dias após alta), recorrência de AVC, presença de estenose do sistema carotídeo e vertebro-basilar e sua quantificação.

4.4.2.1 *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*

A escala de NIHSS é utilizada em diversos ensaios, com boa confiabilidade entre avaliadores e tem como característica a medida indireta da incapacidade geral do paciente, embora não tenha relação linear entre a gravidade da doença e o volume da lesão isquêmica. Pontuações maiores em sua maioria

correspondem a maiores áreas infartadas e maior calibre do vaso ocluído. A escala contém 11 itens, pontuando de 0 a 42 pontos. Avalia nível de consciência, orientação, capacidade de obedecer a comandos, motricidade ocular, campos visuais, paresia facial, força nos quatro membros, ataxia, sensibilidade, linguagem, disartria e extinção (Anexo A).²⁹

4.4.2.2 Classificação Clínica de Bamford

Os pacientes foram classificados segundo a Classificação Clínica de Bamford sendo alocados em um dos quatro grupos de acordo com os sintomas e sinais apresentados. É importante ressaltar que deve ser utilizado o padrão clínico no momento do déficit máximo do primeiro evento cerebrovascular para classificar o paciente, e não necessariamente o padrão no momento do exame, quando algumas características podem ter sido resolvidas. A classificação de Bamford divide os AVCs agudos em: síndromes lacunares (LACS), síndromes da circulação anterior total (TACS), síndromes da circulação anterior parcial (PACS) e síndromes da circulação posterior (POCS) (Anexo B).³⁰

4.4.2.3 Classificação TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)

Esta classificação é utilizada para definição da etiologia do AVC. Classifica em cinco subtipos de AVC isquêmico, correlacionado por provável evento etiológico: 1) aterosclerose de grandes artérias, 2) cardioembolismo, 3) oclusão de pequenos vasos, 4) acidente vascular cerebral de outra etiologia determinada e 5) acidente vascular cerebral de etiologia indeterminada. A classificação indeterminada engloba os pacientes que não terminaram o protocolo de investigação, que apresentam duas causas possíveis para o AVC e aqueles em que apesar da investigação não foi possível definir a etiologia. Este sistema de classificação apresenta confiabilidade entre avaliadores alta (Anexo C).³¹

4.4.2.4 Escala de Rankin modificada (mRS)

Esta escala é comumente utilizada para avaliação da incapacidade funcional do indivíduo. Tem pontuação que varia de 0 a 6 da seguinte maneira: 0 -

sem sintomas; 1 - nenhuma incapacidade significativa, apesar dos sintomas (capaz de realizar todos os deveres e atividades usuais); 2 - leve incapacidade (incapaz de realizar todas as atividades anteriores, mas capaz de cuidar de seus próprios assuntos sem assistência); 3 - incapacidade moderada (requer alguma ajuda, mas capaz de andar sem assistência) 4 - incapacidade moderadamente severa (Incapaz de andar sem assistência e incapaz de atender às necessidades corporais sem assistência); 5 - incapacidade grave (acamado, incontinente e requer cuidados e atenção constantes); 6 - óbito (Anexo D).³²

4.4.3 Avaliação ecocardiográfica

A avaliação ecocardiográfica transtorácica foi realizada em todos os pacientes durante a internação na UAVC. A avaliação ecocardiográfica transesofágica foi realizada quando houve suspeita de shunt intracardíaco direito-esquerdo ao ecocardiograma transtorácico ou outros achados que necessitaram de melhor elucidação diagnóstica.

A partir destes exames, foram verificados os seguintes parâmetros: diâmetro do átrio esquerdo (AE, mm), massa do ventrículo esquerdo (MVE, g), fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Teichholz (%); presença de alterações da contratilidade segmentar; presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo; remodelamento do ventrículo esquerdo; disfunção diastólica grave; disfunção diastólica moderada; disfunção diastólica leve; insuficiência valvar aórtica grave; insuficiência valvar aórtica moderada; insuficiência valvar aórtica leve; insuficiência valvar mitral grave; insuficiência valvar mitral moderada; insuficiência valvar mitral leve.

4.4.4 Avaliação do Holter 24 horas

O monitoramento Holter permite o registro contínuo do eletrocardiograma, ritmo e da frequência cardíaca, durante o período de 24 horas. As manifestações eletrocardiográficas consideradas na análise do Holter 24 horas foram: frequência cardíaca (FC) mínima e máxima; presença de fibrilação atrial ou flutter atrial não detectados em exames anteriores; extrassístoles supraventriculares (ESV): baixa taxa de ocorrência (<30/h) ou elevada taxa de

ocorrência (>30/h); taxa de ocorrência de taquicardias supraventriculares; extrassístoles ventriculares (EV): baixa taxa de ocorrência (<30/h) ou elevada taxa de ocorrência (>30/h); taxa de ocorrência de taquicardias ventriculares e taxa de ocorrência de pausas com duração superior a 2,0 segundos.

4.5 Protocolo de investigação etiológica no AVC isquêmico

O protocolo de investigação em nossa instituição é baseado na classificação TOAST. Todos os pacientes são submetidos a tomografia computadorizada cerebral na admissão, enquanto alguns passam por uma varredura adicional após 24 horas. Dependendo da evolução clínica, a ressonância magnética é realizada para pacientes com eventos de circulação posterior ou com diagnóstico duvidoso. Quando o paciente chega dentro das primeiras 8 horas após o ictus, é realizada angiotomografia das artérias cerebrais e cervicais. Quando o paciente chega com mais de 8 horas após o ictus, o ultrassom duplex das artérias cervicais e o Doppler transcraniano são realizados. Quando a evolução clínica exige, o estudo é completado com angiotomografia ou angiografia digital. O ecocardiograma transtorácico é realizado para todos os pacientes. O ecocardiograma transesofágico é solicitado quando existe suspeita ou observação de shunt direito-esquerdo, durante o exame transtorácico, ou quando outros achados necessitam de melhor elucidação. Todos os pacientes são submetidos a eletrocardiograma na admissão e 24 horas de monitorização cardíaca. O Holter de 24 horas é realizado para pacientes com mais de 55 anos de idade, quando há suspeita de arritmias, e para AVC cuja origem foi classificada como criptogênica. Também são realizadas investigações laboratoriais para sífilis, doença de Chagas, hemoglobina glicada, hormônio estimulante da tireoide (TSH), colesterol total e frações e triglicérides. Um painel autoimune também é realizado para pacientes com menos de 55 anos de idade.

4.6 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e porcentagens.

Os modelos estatísticos foram construídos para responder separadamente cada objetivo proposto no estudo.

Para todos os objetivos, foram considerados os potenciais confundidores (variáveis com $p < 0,20$ identificadas no modelo maximal e que tinham relevância clínica): idade, sexo, raça, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, fibrilação atrial, AVC prévio, uso contínuo das medicações: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, anticoagulante oral, IECA, BRA, estatinas, NIHSS na admissão, TOAST na admissão e mRS na admissão.

Para verificar a associação entre a realização do exame de Holter 24 horas e o desfecho TOAST indeterminado ajustou-se um modelo de regressão logística múltipla inserindo, no componente determinístico, as variáveis de confundimento que apresentaram $p < 0,20$ quando associadas individualmente com cada desfecho. (Objetivo 1)

Para verificar a associação entre a presença de TOAST indeterminado com os desfechos de prognóstico Rankin desfavorável ($mRS \geq 4$) na alta e 90 dias após a alta hospitalar, foram ajustados modelos de regressão logística múltipla, enquanto que para investigar a associação entre a presença de TOAST indeterminado com os desfechos NIHSS na alta e NIHSS de 90 dias após a alta hospitalar foram ajustados modelos de regressão linear múltipla com resposta normal. Em cada um dos modelos foram inseridas variáveis de confundimento que apresentaram $p < 0,20$ quando associadas individualmente com cada desfecho. (Objetivo 2)

Para verificar a associação entre as variáveis do Holter 24 horas e os desfechos NIHSS na alta e 90 dias após a alta hospitalar, foram ajustados modelos de regressão linear múltipla com resposta normal inserindo, no componente determinístico, as variáveis de confundimento que apresentaram $p < 0,20$ quando associadas individualmente com cada desfecho. (Objetivo 3)

Nos modelos finais, as associações foram consideradas estatisticamente significantes se $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o software SPSS v21.

5. RESULTADOS

5.1 Inclusão de pacientes no estudo

Foram admitidos 2248 pacientes na UAVC no período de outubro de 2012 a fevereiro de 2020. Destes, 1806 tiveram diagnóstico confirmado de infarto cerebral. Destes pacientes, 1587 tiveram diagnóstico de AVC isquêmico e foram incluídos no estudo (Figura 1).

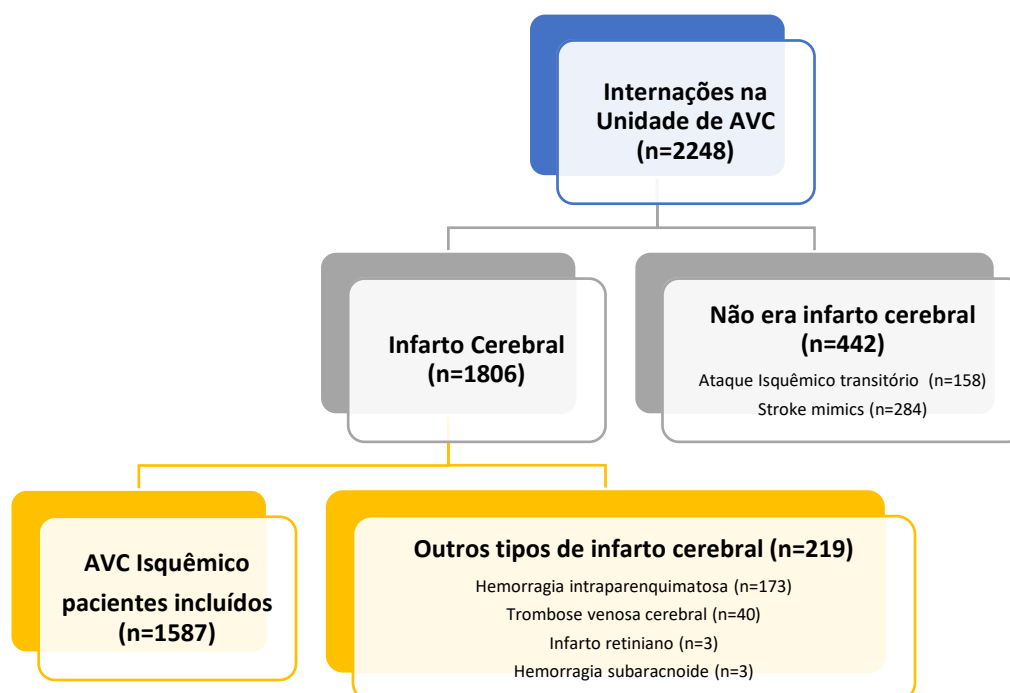


Figura 1. Fluxograma da inclusão de pacientes no estudo

5.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes internados por AVC isquêmico

A tabela 1 mostra as características demográficas dos pacientes internados por AVC isquêmico, bem como informações sobre classificação TOAST, classificação clínica de Bamford e o grau de incapacidade pela escala de Rankin modificada.

Foram avaliados 1587 pacientes internados com diagnóstico de AVC isquêmico. A maioria era da raça branca, sendo 1425 (89,8%) pacientes, a média de idade foi de 69 anos, 900 (56,7%) pacientes eram do sexo masculino e 204 (12,9%) pacientes apresentavam história prévia de AVC ou AIT.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes internados por AVC isquêmico (n= 1587 pacientes)

Variáveis	n (%)
Sexo masculino	900 (56,7)
Idade (anos)	68,7±13,5
Raça (branca)	1425 (89,8)
História de AVC prévio	204 (12,9)
TOAST indeterminado	616 (38,8)
TOAST cardioembólico	355 (22,4)
TOAST grandes vasos	269 (17,0)
TOAST pequenos vasos	274 (17,3)
TOAST outras causas	73 (4,6)
AVC isquêmico LACS	328 (20,7)
AVC isquêmico PACS	540 (34,0)
AVC isquêmico POCS	278 (17,5)
AVC isquêmico TACS	441 (27,8)
mRS 0 prévio	1102 (69,4)
mRS 1 prévio	243 (15,3)
mRS 2 prévio	87 (5,5)
mRS 3 prévio	103 (6,5)
mRS 4 prévio	45 (2,8)
mRS 5 prévio	7 (0,4)

Valores expressos em número e porcentagem ou em média e desvio padrão. AVC: acidente vascular cerebral; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; LACS: síndromes lacunares; PACS: síndromes da circulação anterior parcial; POCS: síndromes da circulação posterior; TACS: síndromes da circulação anterior total; mRS: Escala de Rankin modificada.

As tabelas 2 e 3 apresentam os fatores de risco para doenças cardiovasculares e os medicamentos utilizados no momento da internação por AVC isquêmico.

Tabela 2. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes internados na UAVC (n=1587 pacientes)

Variáveis	n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	1202 (75,7)
Diabetes mellitus	544 (34,3)
Dislipidemia	348 (21,9)
Fibrilação atrial	247 (15,6)
Tabagismo	699 (44)
Etilismo	395 (24,9)
Uso de drogas ilícitas	18 (1,1)

Valores expressos em número e porcentagem. UAVC: Unidade de Acidente Vascular Cerebral.

Tabela 3. Medicamentos em uso contínuo prévio dos pacientes internados na UAVC (n=1587 pacientes)

Variáveis	n (%)
Ácido acetilsalicílico	454 (28,6)
Clopidogrel	60 (3,8)
Anticoagulantes orais	81 (5,1)
IECA/BRA	736 (46,4)
Estatinas	438 (27,6)

Valores expressos em número e porcentagem. UAVC: Unidade de Acidente Vascular Cerebral; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

A avaliação de Holter 24 horas foi realizada em 483 (30,4%) pacientes com AVC isquêmico, sendo identificado ritmo de fibrilação atrial em 64 (13,3%) pacientes, sendo que 13 (20,3%) pacientes que realizaram o exame desconheciam o histórico de arritmia cardíaca.

Tabela 4. Ritmos cardíacos identificados na avaliação de Holter 24 horas dos pacientes internados na UAVC (n=483 pacientes)

Variáveis	n (%)
Ritmo sinusal	415 (85,9)
Fibrilação atrial	64 (13,3)
Marca passo	1 (0,2)
Taquicardia atrial	3 (0,6)

Valores expressos em número e porcentagem. UAVC: Unidade de Acidente Vascular Cerebral.

5.3 Associação entre a realização do exame Holter 24 horas e o percentual de indeterminação do TOAST no AVC isquêmico (Objetivo 1)

Os resultados da tabela 5 mostram que os pacientes submetidos ao Holter 24 horas tiveram 83% maior chance de serem classificados como TOAST indeterminado (OR=1,83; IC95%:1,44-2,32; $p<0,001$).

Essa tabela também mostra que os pacientes com FA (OR=0,13; IC95%:0,08-0,19; $p<0,001$), assim como, aqueles submetidos ao ecocardiograma transtorácico tiveram menor probabilidade de ser classificado como TOAST indeterminado (OR=0,28; IC95%:0,20-0,41; $p<0,001$).

E os dados obtidos também mostram que quanto maior a escala de Rankin, a chance de TOAST indeterminado aumenta cerca de 16%.

Tabela 5. Modelo de regressão logística múltipla ajustado para explicar a chance de indeterminação do TOAST em função da realização do Holter 24 horas, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=483 pacientes)

Variáveis	OR	IC 95%		p
Fibrilação atrial	0,13	0,08	0,19	<0,001
mRS prévio	1,16	1,05	1,29	0,004
Ecocardiograma	0,28	0,20	0,41	<0,001
Holter 24 horas	1,83	1,44	2,32	<0,001

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p<0,20$ na regressão logística múltipla para a chance de indeterminação do TOAST e que apresentaram sentido de associação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; mRS: Escala de Rankin modificada.

5.4 Associação entre indeterminação do TOAST e os desfechos de prognóstico no momento da alta e 90 dias após a alta hospitalar (Objetivo 2)

As tabelas 6 e 7 apresentam, por meio da regressão logística múltipla, os fatores associados ao Rankin desfavorável ($mRS \geq 4$) na alta e 90 dias após a alta hospitalar. Entre os achados temos que pacientes com diabetes têm chance 67% maior de $mRS \geq 4$ na alta; assim como, pacientes com AVC isquêmico classificados pela escala de Bamford como LACS, têm chance 2% maior de $mRS \geq 4$ na alta. Além disso, quanto maior o NIHSS de admissão, maior a chance de $mRS \geq$

4 na alta, sendo que a cada aumento de pontuação na escala de NIHSS da admissão, há uma chance 29% maior. Por outro lado, os pacientes submetidos a trombólise, bem como aqueles que realizaram ecocardiograma, tiveram menor associação com $mRS \geq 4$ na alta, sendo 56% menor em casos de trombólise e 75% menor nos pacientes submetidos ao ecocardiograma. Ao avaliar o mRS em 90 dias, foi constatado que o avanço da idade esteve associado a maior chance de $mRS \geq 4$ em 90 dias, sendo que a cada ano acrescido na idade, a chance aumentou em média 4%. Além disso, o valor de NIHSS na alta, bem como o mRS na alta, estiveram associados a maior mRS em 90 dias, sendo que a cada ponto acrescido no NIHSS, a chance de $mRS \geq 4$ em 90 dias aumentou em média 7% e a cada ponto agregado a escala de mRS, a chance aumentou 8,2 vezes.

Tabela 6. Modelo de regressão logística múltipla ajustado para explicar a chance de $mRS \geq 4$ na alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes)

Variáveis	OR	IC 95%		p
Diabetes mellitus	1,67	1,22	2,29	0,001
Ecocardiograma	0,25	0,15	0,41	<0,001
Trombólise	0,44	0,29	0,67	<0,001
AVC isquêmico LACS	2,02	1,27	3,23	0,003
NIHSS admissão	1,29	1,25	1,33	<0,001

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p < 0,20$ na regressão logística múltipla para a chance de $mRS \geq 4$ na alta e que apresentaram sentido de associação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; AVC: acidente vascular cerebral; LACS: síndromes lacunares; NIHSS: National Institute of Health Stroke.

Tabela 7. Modelo de regressão logística múltipla ajustado para explicar a chance de $mRS \geq 4$ após 90 dias da alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes)

Variáveis	OR	IC 95%		p
Idade	1,04	1,03	1,06	<0,001
NIHSS alta	1,07	1,02	1,12	0,010
mRS alta	8,26	5,84	11,67	<0,001

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p < 0,20$ na regressão logística múltipla para a chance de $mRS \geq 4$ após 90 dias da alta hospitalar e que apresentaram sentido de associação. OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; mRS: Escala de Rankin modificada.

Na tabela 8, observa-se, por meio da regressão linear múltipla para NIHSS da alta hospitalar, que entre os pacientes que realizaram ecocardiograma ou Holter 24 horas, observou-se uma diminuição média de 1,13 e 0,85 pontos no NIHSS da alta, respectivamente, em relação aos que não realizaram tais exames. Pode-se, também, constatar que entre os pacientes que foram submetidos à trombólise, observou-se uma diminuição de 2,26 pontos no NIHSS da alta, em relação aos pacientes que não foram trombolisados.

Essa tabela também apresenta que a cada ano de aumento na idade, há um aumento de 0,03 pontos no NIHSS da alta. Do mesmo modo, a cada ponto do NIHSS na admissão, houve um aumento médio de 0,68 pontos no NIHSS da alta hospitalar. E nos pacientes classificados como TACS ou POCS, observou-se um aumento de 0,74 e 0,92 pontos no NIHSS da alta, respectivamente.

Tabela 8. Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS na alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes)

Variáveis	β	IC 95%		p
Idade	0,03	0,02	0,05	<0,001
Ecocardiograma	-1,13	-1,96	-0,30	0,007
Trombólise	-2,26	-2,86	-1,65	<0,001
Holter 24 horas	-0,85	-1,28	-0,41	<0,001
NIHSS admissão	0,68	0,65	0,72	<0,001
AVC isquêmico TACS	0,74	0,18	1,30	0,010
AVC isquêmico POCS	0,92	0,24	1,60	0,008

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p < 0,20$ na regressão linear múltipla para a pontuação do NIHSS na alta hospitalar e que apresentaram sentido de associação. IC95%: intervalo de confiança de 95%; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; AVC: acidente vascular cerebral; TACS: síndromes da circulação anterior total; POCS: síndromes da circulação posterior.

A tabela 9 apresenta, por meio da regressão múltipla linear para NIHSS em 90 dias após a alta hospitalar, alguns fatores que tiveram correlação com o aumento do NIHSS em 90 dias, entre eles, a idade, o NIHSS da alta, o antecedente de AVC prévio e o mRS tanto da admissão quanto da alta. A cada ano de aumento na idade, há um aumento do NIHSS em 90 dias após a alta em 0,02 pontos. A cada ponto acrescido no NIHSS da alta, há um aumento médio de 0,76 pontos no NIHSS em 90 dias após a alta. A cada ponto acrescido no mRS, tanto da admissão, quanto

da alta, observamos um aumento de 0,19 e 0,22 pontos respectivamente, no NIHSS em 90 dias após a alta. Entre os pacientes com histórico de AVC prévio, observamos um aumento de 0,49 pontos no NIHSS em 90 dias após a alta.

Entre os pacientes submetidos à trombólise, observou-se uma diminuição de 0,46 pontos no NIHSS em 90 dias após a alta, em relação aos pacientes que não foram trombolisados.

Tabela 9. Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS após 90 dias da alta hospitalar em função de TOAST indeterminado, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=1587 pacientes)

Variáveis	β	IC 95%		p
Idade	0,02	0,01	0,03	<0,001
AVC prévio	0,49	0,08	0,89	0,019
mRS admissão	0,19	0,04	0,34	0,012
Trombólise	-0,46	-0,85	-0,07	0,020
NIHSS alta	0,76	0,72	0,80	<0,001
mRS alta	0,22	0,07	0,36	0,004

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p < 0,20$ na regressão linear múltipla para a pontuação do NIHSS após 90 dias da alta hospitalar e que apresentaram sentido de associação. IC95%: intervalo de confiança de 95%; AVC: acidente vascular cerebral; mRS: Escala de Rankin modificada; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

5.5 Associação entre as variáveis do Holter 24 horas e os desfechos de prognóstico no momento da alta e 90 dias após a alta hospitalar (Objetivo 3)

Na tabela 10, pode-se observar, por meio da regressão linear múltipla para NIHSS na alta hospitalar, que a cada ponto acrescido na NIHSS da admissão, houve um aumento médio de 0,62 pontos no NIHSS da alta. Outro fator associado ao aumento do NIHSS na alta hospitalar, foi a FC mínima obtida no exame de Holter 24 horas, sendo que a cada um batimento a mais na FC mínima, ocorre um aumento em média de 0,04 pontos no NIHSS da alta hospitalar. Entretanto, a cada um batimento a mais na FC máxima, o NIHSS da alta diminuiu em média 0,03 pontos. E entre os pacientes submetidos à trombólise, observa-se que houve redução do NIHSS da alta em média de 2,10 pontos.

Tabela 10. Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS na alta hospitalar em função das variáveis do Holter 24 horas, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=483 pacientes)

Variáveis	β	IC 95%		p
NIHSS admissão	0,62	0,57	0,66	<0,001
FC mínima	0,04	0,01	0,07	0,022
FC máxima	-0,03	-0,04	-0,01	<0,001
Trombólise	-2,10	-2,93	-1,28	<0,001

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p < 0,20$ na regressão linear múltipla para a pontuação do NIHSS na alta hospitalar e que apresentaram sentido de associação. IC95%: intervalo de confiança de 95%; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; FC: frequência cardíaca.

Na tabela 11, observa-se, pelo modelo de regressão linear múltipla para NIHSS em 90 dias após a alta hospitalar, que tanto a idade quanto o NIHSS da admissão e da alta estão relacionados a um maior valor de NIHSS em 90 dias após a alta hospitalar. A cada ano aumentado na idade do paciente, observamos um aumento de 0,04 pontos no NIHSS em 90 dias após a alta. A cada ponto acrescido ao NIHSS, tanto da admissão, quanto da alta, observamos um aumento, respectivamente, de 0,05 e 0,77 pontos no NIHSS em 90 dias após a alta. Contudo, a cada um batimento a mais na FC máxima, o NIHSS em 90 dias após a alta diminuiu em média 0,01 pontos.

Tabela 11. Modelo de regressão linear múltipla ajustado para explicar a pontuação do NIHSS após 90 dias da alta hospitalar em função das variáveis do Holter 24 horas, corrigido pelas variáveis de confundimento (n=483 pacientes)

Variáveis	β	IC 95%		p
Idade	0,04	0,02	0,05	<0,001
NIHSS admissão	0,05	0,00	0,11	0,58
FC máxima	-0,01	-0,02	0,00	0,106
NIHSS alta	0,77	0,70	0,84	<0,001

Modelo parcimonioso, incluindo somente as variáveis com $p < 0,20$ na regressão linear múltipla para a pontuação do NIHSS após 90 dias da alta hospitalar e que apresentaram sentido de associação. IC95%: intervalo de confiança de 95%; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; FC: frequência cardíaca.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, a realização de Holter 24 Horas durante a internação por acidente vascular cerebral isquêmico não foi capaz de reduzir a indeterminação do TOAST.

A taxa de detecção de FA após AVC é altamente dependente do tipo e da duração do monitoramento cardíaco empregado, variando de 2,8% a 13,7% de acordo com o tempo do método utilizado^{20,33}. Com base na evidência de que o monitoramento mais prolongado detecta taxas mais altas de fibrilação atrial, as diretrizes atuais incluem uma nova recomendação para monitoramento do ritmo cardíaco de aproximadamente 30 dias de duração dentro de 6 meses após um evento de AVC de etiologia indefinida³⁴.

Muitos pacientes com FA podem permanecer sem o diagnóstico após o AVC devido às baixas taxas de monitoramento cardíaco ambulatorial e à falta de sensibilidade das técnicas tradicionais de monitoramento para detectar FA paroxística^{35,36}. A utilização de monitorização prolongada melhorou dramaticamente a habilidade de detecção de períodos curtos e assintomáticos de FA em pacientes com AVC.

O estudo EMBRACE avaliou 572 pacientes com AVC isquêmico, sem diagnóstico de FA, com randomização para monitorização contínua de 30 dias vs. Holter de 24 horas. As taxas de detecção de FA foram de 16,1% no grupo com monitorização prolongada vs. 3,2% no grupo Holter 24 horas¹⁶. Dessa mesma forma, o estudo CRYSTAL-AF (Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation), avaliou 441 pacientes com AVC criptogênico, comparando o registro por meio de um dispositivo implantado a longo prazo com procedimentos padrão de atendimento (estudos de ECG convencionais ou Holter de 24 horas). Aos 6 meses, a fibrilação atrial havia sido detectada em 8,9% dos pacientes no grupo intervenção *versus* 1,4% dos pacientes no grupo controle^{37,38}. Do mesmo modo, outro estudo prospectivo multicêntrico, com coorte de cerca de 1000 pacientes, fornece evidências de que um monitoramento prolongado de Holter de 72 horas aumenta marcadamente a detecção de FA em comparação com o padrão atual de diagnóstico (Holter de 24 horas)³⁹. Por fim, o estudo Find-AF RANDOMISED também demonstrou a superioridade da extensão do tempo de monitorização cardíaca, analisando Holter de 10 dias vs 24 horas em aproximadamente 400

pacientes; a fibrilação atrial foi detectada em 5% no grupo controle e 14% no grupo de estudo¹⁵.

Dessa forma, nota-se que estudos que avaliaram a detecção de FA em AVC isquêmico utilizando monitoramento cardíaco de longa duração apresentaram taxas mais altas do que as observadas neste estudo, bem como taxas mais altas do que as observadas em coortes de controle com apenas ECG ou monitoramento de 24h^{16,38,40,41}.

Apesar de difícil, o diagnóstico de fibrilação atrial paroxística é altamente relevante em pacientes com isquemia cerebral visto que a FA está relacionada a aproximadamente 15% dos AVC e o tratamento adequado com anticoagulação reduz o risco anual de recorrência em dois terços^{41,42,43}. A avaliação cardíaca precoce e o prolongamento do monitoramento com Holter podem melhorar o diagnóstico em comparação com o Holter de 24 horas⁴⁴.

Neste trabalho, avaliamos 1587 pacientes em internação por AVC isquêmico. Foi realizado Holter 24 horas em 483 pacientes, nesses, o ritmo de FA foi encontrado em 64 pessoas, correspondendo a 13,3% dos pacientes submetidos ao exame, sendo que 13 pessoas desconheciam o histórico de arritmia cardíaca (20,3%). O achado sobrepõe-se ao encontrado na literatura atual que varia de 1%-5%^{14,17,45-54}.

Em pacientes sem histórico de fibrilação atrial previamente conhecida, estudos mostram que com a extensão do monitoramento para 48 horas, as taxas de detecção aumentam de 4,8% (24 horas) para 6,4% (48 horas)⁴⁴. Quando estendido para 72 horas, as taxas de detecção aumentaram de 2% a 4% a cada 24 horas adicionais de monitoramento⁴⁹.

Normalmente, as diretrizes americanas e europeias orientam o monitoramento cardíaco para pacientes com AVC isquêmico, mas geralmente não oferecem recomendações específicas quanto à modalidade ou duração⁵⁵⁻⁵⁷, de modo que ainda permanece difícil definir o método e a duração ideais para o monitoramento prolongado do ECG após AVC isquêmico na prática clínica¹⁵. O que vemos na literatura é que o aumento da duração do monitoramento parece estar associado ao aumento das taxas de detecção de FA^{48,49,58}.

Embora a literatura forneça evidência de que métodos de monitorização prolongada proporcionem maiores taxas de detecção de FA, seu uso ainda não está amplamente disponível. Entre as vantagens do uso do Holter estão os fatos de que ele já é aplicado rotineiramente na maioria dos centros clínicos, as equipes já são familiarizadas com o método e não são necessários novos dispositivos de custo mais elevado^{24,59}. É preciso fazer uma consideração a respeito do fato que atualmente gravadores de loop específicos não estão disponíveis na maioria dos centros clínicos¹⁵. Além disso, devemos ponderar custo-benefício do método, bem como aceitação e adesão do paciente ao tipo do exame realizado⁵⁸.

Quando foi avaliada a capacidade preditiva dos achados clínicos sobre o prognóstico dos pacientes após AVC isquêmico, observou-se que o antecedente pessoal de DM esteve relacionado a pior prognóstico, avaliado a escala de Rankin, considerando que, no presente estudo, pacientes diabéticos apresentaram chance 67% maior de $mRS \geq 4$ na alta hospitalar. O dado encontrado vai de acordo com a literatura atual. Diversos estudos mostraram associação entre diabetes e pior desfecho neurológico baseado na escala de Rankin modificada⁶⁰⁻⁶⁵.

No presente estudo também foi observado que pacientes submetidos à trombólise apresentaram melhor desfecho neurológico na alta, baseado na escala de Rankin, considerando que a chance de $mRS \geq 4$ foi 56% menor nesse grupo. Temos diversos estudos que também sugerem resultados mais favoráveis em pacientes com AVC tratados com trombólise em comparação aos sem tal tratamento⁶⁶⁻⁷⁰. Além disso, verificamos que pacientes submetidos a trombólise, apresentam uma diminuição estatisticamente significativa de 2,26 pontos no NIHSS da alta hospitalar e de 0,46 pontos no NIHSS em 90 dias após a alta em relação aos pacientes que não foram trombolisados.

O grau de dependência funcional, avaliado na alta e após 90 dias da alta por meio da escala de Rankin modificada, foi associado a valores mais altos da pontuação do NIHSS na admissão e na alta. Dessa forma, no presente trabalho, constatou-se que a cada ponto acrescido ao NIHSS da admissão, aumentou em 29% a chance de $mRS \geq 4$ na alta; e que a cada ponto incorporado ao NIHSS da alta, aumentou em 7% a chance de $mRS \geq 4$ em 90 dias após a alta.

Os pacientes que realizaram ecocardiograma transtorácico tiveram 72% menor chance de serem classificados como TOAST indeterminado. Além disso, o ecocardiograma realizado durante a internação também foi evidenciado como fator contrário ao mau prognóstico, uma vez que aqueles que foram submetidos ao exame, tiveram 75% menos associação com $mRS \geq 4$. A importância dessa associação está no fato de que ao se determinar a causa do acidente vascular cerebral, pode-se realizar a profilaxia secundária adequada, reduzindo a taxa de recorrência do evento cerebrovascular. Assim sendo, determinando a causa do AVC, é possível identificar condições em que a anticoagulação seria a profilaxia adequada^{43,71}. O ecocardiograma é uma ferramenta que possui um importante papel nesse intuito. Observou-se também a importância da realização do ecocardiograma e do Holter 24 horas na internação, com associação positiva ao NIHSS da alta, dado que se verificou uma diminuição média de 1,13 e 0,85 pontos respectivamente, no NIHSS da alta.

A distribuição das diferentes classificações TOAST foi semelhante ao relatado na literatura⁷². A incidência de TOAST indeterminado foi de cerca de 30% (38,8%), de pequenos vasos foi de 17,3%, a de grandes vasos de 17%, cardioembólico de 22,4% e a de outras causas foi de 4,6%.

Existem algumas limitações para o estudo. Os pacientes que não conseguiram realizar um monitoramento cardíaco prolongado, por exemplo, com um loop gravador de eventos ou holter estendido por mais de 24 horas, podem ter o diagnóstico de FA prejudicado. Infelizmente, o monitoramento de longo prazo não é acessível na maioria dos hospitais públicos do Brasil e, portanto, não estava disponível aos pacientes incluídos neste estudo.

7. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que a realização do Holter 24 horas durante a internação por AVC isquêmico não está associada a redução da chance de classificação como TOAST indeterminado. A taxa de detecção de nova FA observada em pacientes com AVC por meio do Holter 24 horas é de 20,3% nesse estudo. Os pacientes diabéticos, aqueles classificados pela escala de Bamford como LACS e os com maior pontuação NIHSS de admissão apresentam maiores chances de mRS ≥ 4 na alta. E os pacientes submetidos à trombólise ou ao ecocardiograma têm menor associação com mRS ≥ 4 na alta e há redução da pontuação no NIHSS da alta. Nos pacientes submetidos ao Holter 24 horas há redução da pontuação no NIHSS da alta.

Em relação a capacidade preditiva dos dados clínicos sobre o prognóstico dos pacientes com AVC isquêmicos, o presente estudo reforça o benefício da trombólise quando analisados mRS e NIHSS, e a importância da realização do ecocardiograma e do Holter 24 horas, com impacto positivo no mRS e NIHSS.

8. REFERÊNCIAS

1. Gagliardi RJ, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2ª edição. Rio de Janeiro. Editora Elsevier; 2019.
2. Leist M, Nicotera P. Cell Death: apoptosis versus necrosis. In: Welch KMA, Caplan LR, et al. Primer on Cerebrovascular Diseases. San Diego: Academic Press; 1997:101-4.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095-128.
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report from the American Heart Association [published correction appears in Circulation. 2018 Mar 20;137(12):e493]. Circulation. 2018;137(12):e67-e492.
5. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke. 2001;32(12):2735-40.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):502-8
7. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45(2):520-6.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285(18):2370-5.
9. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). Stroke. 2001;32(2):392-8.

10. Mattle HP. Long-term outcome after stroke due to atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:3-8.
11. Testai FD. The relevance of atrial fibrillation in stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):253-5.
12. Ministério da Saúde <http://portalsaude.saude.gov.br/>
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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*. 2018;49(3):e46-e110.
14. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2004;35(7):1647-51.
15. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF randomised): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(4):282-90.
16. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Math M, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467-77.
17. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38(11):2935-40.
18. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2010;41(11):2596-600.
19. Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W. Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(4):297-302.
20. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377-87.

21. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
22. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, 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* 2013;44(3): 870-947.
23. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD000185.
24. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, Gage BF, Johnston SC. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1514-20.
25. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322.
26. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(12):3357-64.
27. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(19):2441-8.
28. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis, antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-67.
29. Meyer BC, Hemmen TM, Jackson CM, Lyden PD. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials. *Stroke.* 2002;33(5):1261-6.
30. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet.* 1991;337(8756):1521-6.

31. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
32. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30(8):1538-41.
33. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2689-94.
34. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
35. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012;126(7):806-14.
36. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1445-52.
37. Bernstein RA, Sanna T, Diener H, et al. CRYtogenic STroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF). International Stroke Conference 2014, San Diego, California, USA; 2014. p. LB11.
38. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370(26):2478-86.
39. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with

- ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357-64.
40. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Langhorne P, Lees KR. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2013;44(9):2525-31.
41. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):429S-456S.
42. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD000185.
43. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
44. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous Holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 2010;41(12):2884-8.
45. Hornig CR, Haberbosch W, Lammers C, Waldecker B, Dorndorf W. Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(4):297-302.
46. Francis DA, Heron JR, Clarke M. Ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with transient focal cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(3):256-9.
47. Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP, van der Meche FG, Kappelle LJ. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke*. 1986;17(2):192-5.
48. Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz JM, Da Costa A, Michel D, Roche F. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003;8(3):194-9.

49. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T. Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22(7):1082-4.
50. Bell C, Kapral M. Use of ambulatory electrocardiography for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(1):25-31.
51. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent Holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;21(2):89-93.
52. Shafqat S, Kelly PJ, Furie KL. Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. *Intern Med J.* 2004;34(6):305-9.
53. Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M. Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2010; 41(11):2596-2600.
54. Schaer BA, Zellweger MJ, Cron TA, Kaiser CA, Osswald S. Value of routine holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic events. *Stroke.* 2004;35(3):e68-70.
55. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA). London: Royal College of Physicians; 2008.
56. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. 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.* 2011;42(1):227-76.
57. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(5):457-507.

58. Afzal MR, Gunda S, Waheed S, Sehar N, Maybrook RJ, Dawn B, Lakkireddy D. Role of Outpatient Cardiac Rhythm Monitoring in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(10):1236-45.
59. Mayer F, Stahrenberg R, Gröschel K, Mostardt S, Biermann J, Edelmann F, et al. Cost-effectiveness of 7-day-Holter monitoring alone or in combination with transthoracic echocardiography in patients with cerebral ischemia. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(12):875-84
60. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):780-92.
61. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2013; 332(1-2):45-50.
62. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011;77(10): 965-72.
63. Roquer J, Rodriguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Jiménez-Conde J, Dégano IR, Ois A. Ischemic stroke in prediabetic patients. *J Neurol* 2014; 261(10):1866-70.
64. Tang H, Zhang S, Yan S, Liebeskind DS, Sun J, Ding X, et al. Unfavorable neurological outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke is associated with incomplete recanalization after intravenous thrombolysis. *J Neurointerv Surg* 2016;8(4):342-6.
65. Saxena A, Anderson CS, Wang X, Sato S, Arima H, Chan E, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT2 Study. *Stroke* 2016;47(3):682-8.
66. Choi JC, Jang MU, Kang K, Park JM, Ko Y, Lee SJ, et al. Comparative effectiveness of standard care with IV thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(1):e001306.

67. Logallo N, Kvistad CE, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Mild stroke: safety and outcome in patients receiving thrombolysis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2014;198:37-40.
68. Urra X, Ariño H, Llull L, Amaro S, Obach V, Cervera Á, Chamorro Á. The outcome of patients with mild stroke improves after treatment with systemic thrombolysis. *PLoS One.* 2013;8(3):e59420.
69. Hassan AE, Hassanzadeh B, Tohidi V, Kirmani JF. Very mild stroke patients benefit from intravenous tissue plasminogen activator without increase of intracranial hemorrhage. *South Med J.* 2010;103(5):398-402.
70. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J, Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke.* 2014;45(3):765-9.
71. Teodoro RS, Sampaio Silva G, Modolo GP, Trivellato SA, de Souza JT, Luvizutto GJ, et al. The Role of Transthoracic Echocardiography in the Evaluation of Patients With Ischemic Stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:710334.
72. Carod-Artal FJ, Casanova Lanchipa JO, Cruz Ramírez LM, Pérez NS, Siacara Aguayo FM, Moreno IG, et al. Stroke subtypes and comorbidity among ischemic stroke patients in Brasilia and Cuenca: a Brazilian-Spanish cross-cultural study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(1):140-7.

9. ANEXOS

Anexo A - National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a. Nível de consciência: O investigador deve escolher uma resposta se uma avaliação completa for impedida por obstáculo como tubo endotraqueal, barreira para fala, trauma/bandagem orotraqueal. A pontuação 3 é escolhida somente se o paciente não se mover (além de postura reflexa) em resposta a estímulo nocivo.	0- Alerta, responde com entusiasmo. 1- Não alerta, mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage. 2- Não alerta, requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados) 3- Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido e sem reflexo.	
1b. Perguntas de nível de consciência: O paciente é questionado sobre o mês e sua idade. A resposta deve ser correta – não há crédito parcial por chegar perto. Pacientes afásicos e em estado de estupor que não compreendem as perguntas marcam pontuação 2. Pacientes incapazes de falar por causa de intubação traqueal, trauma orotraqueal, disartria grave ou qualquer causa, barreira para fala, ou qualquer outro problema não secundário à afasia recebem 1. É importante que somente a resposta inicial seja classificada e que o examinador não “ajude” o paciente com sinais verbais ou não verbais.	0-Responde ambas as perguntas corretamente 1- Responde uma questão corretamente 2-Não responde a nenhuma questão corretamente	
1c. Comandos de nível de consciência: Pede-se que o paciente abra e feche seus olhos e então segure e solte a mão não parética. Substituir outro comando de etapa única se as mãos não puderem ser utilizadas. Crédito é concedido se uma tentativa inequívoca for feita, mas não concluída devido à fraqueza. Se o paciente não responder ao comando, a tarefa deve ser demonstrada a ele ou ela (pantomima) e o resultado deve ser classificado (ou seja, seguir nenhum, ou dois comandos). Os pacientes com trauma, amputação ou outros impedimentos físicos devem receber comandos de etapa única adequados. Somente a primeira tentativa é classificada.	0 - Alerta, responde com entusiasmo. 1- Não alerta, mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage. 2- Não alerta, requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados) 3- Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido e sem reflexo.	
2. Melhor olhar conjugado: Somente movimentos oculares horizontais serão testados. Movimentos oculares voluntários ou reflexivos (oculocefálicos) serão classificados, mas o teste calórico não é realizado. Se o paciente tiver um desvio conjugado dos olhos, que pode ser superado por atividade voluntária ou reflexiva, a pontuação será 1. Se um paciente tiver paresia de um nervo periférico isolado (CN III, IV ou VI), marcar 1. O olhar é testável em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ocular, curativos, cegueira pré-existente, ou outro distúrbio de acuidade	0 - Normal 1- Paralisia parcial do olhar; o olhar está anormal em um ou ambos os olhos, mas desvio forçado ou paresia total do olhar não está presente. 2- Desvio forçado ou paresia total não revertida por manobra oculocefálica.	

visual ou campos visuais devem ser testados com movimentos reflexivos, e uma escolha feita pelo investigador. Estabelecer contato visual e, em seguida, mover-se sobre o paciente de lado a lado irá ocasionalmente esclarecer a presença de uma paralisia de olhar parcial.		
3. Visual: Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente deve ser encorajado, mas se olha para o lado do movimento dos dedos, deve ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Marque 1 somente se uma clara assimetria, incluindo quadrantanopsia, for encontrada. Se o paciente é cego por qualquer causa, marque 3. Estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver uma extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder à questão 11.	0 - Sem perda visual. 1- Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3- Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).	
4. Paralisia facial: Pergunte ou use pantomima para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou sorrir e fechar os olhos. Considere a simetria de contração facial em resposta a estímulo doloroso em paciente pouco responsivo ou incapaz de compreender. Na presença de trauma /curativo facial, tubo orotraqueal, esparadrapo ou outra barreira física que obscureça a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	0 - Movimentos normais simétricos. 1- Paralisia facial leve (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2- Paralisia facial central evidente (paralisia facial total ou quase total da região inferior da face). 3- Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior da face).	
5. Motor para braços: O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços (palmas para baixo) a 90° (se sentado) ou a 45° (se deitado). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pelo braço não-parético. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulação no ombro, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.	0- Sem queda; mantém o braço 90° (ou 45°) por 10 segundos completos. 1- Queda; mantém o braço a 90° (ou 45°), porém este apresenta queda antes dos 10 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte. 2- Algum esforço contra a gravidade; o braço não atinge ou não mantém 90o (ou 45°), cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3- Nenhum esforço contra a gravidade; braço despenca. 4- Nenhum movimento. NT - Amputação ou fusão articular, explique: _____ 5a. Braço esquerdo 5b. Braço direito	
6. Motor para pernas: A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30o (sempre na posição supina). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação	0- Sem queda; mantém a perna a 30o por 5 segundos completos. 1- Queda; mantém a perna a 30o, porém esta apresenta queda antes dos 5 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte. 2- Algum esforço contra a gravidade; a perna não atinge ou não mantém 30o, cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade.	

dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pela perna não-parética. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulação no quadril, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.	3- Nenhum esforço contra a gravidade; perna despenca. 4 = Nenhum movimento. NT- Amputação ou fusão articular, explique: _____ 6a. Perna esquerda 6b. Perna direita	
7. Ataxia de membros: Este item é avaliado se existe evidência de uma lesão cerebelar unilateral. Teste com os olhos abertos. Em caso de defeito visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes índice-nariz e calcanhar Joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, somente, se for desproporcional à fraqueza. A ataxia é considerada ausente no paciente que não pode entender ou está hemiplégico. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulações, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha. Em caso de cegueira, teste tocando o nariz, a partir de uma posição com os braços estendidos.	0 - Ausente. 1 - Presente em 1 membro. 2 - Presente em dois membros. NT - Amputação ou fusão articular, explique: _____	
8. Sensibilidade: Avalie sensibilidade ou mímica facial ao beliscar ou retirada do estímulo doloroso em paciente torporoso ou afásico. Somente a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é registrada como anormal e o examinador deve testar tantas áreas do corpo (braços [exceto mãos], pernas, tronco e face) quantas forem necessárias para checar acuradamente uma perda hemisensitiva. Um escore de 2, "grave ou total" deve ser dado somente quando uma perda grave ou total da sensibilidade pode ser claramente demonstrada. Portanto, pacientes em estupor e afásicos irão receber provavelmente 1 ou 0. O paciente com AVC de tronco que tem perda de sensibilidade bilateral recebe 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, marque 2. Pacientes em coma (item 1a=3) recebem arbitrariamente 2 neste item.	0 - Normal; nenhuma perda. 1- Perda sensitiva leve a moderada; a sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou diminuída do lado afetado, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar, mas o paciente está ciente de que está sendo tocado. 2- Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.	
9. Melhor linguagem: Uma grande quantidade de informações acerca da compreensão pode obtida durante a aplicação dos itens precedentes do exame. O paciente é solicitado a descrever o que está acontecendo no quadro em anexo, a nomear os itens na lista de identificação anexa e a ler da lista de sentença anexa. A compreensão é julgada a partir destas respostas assim como das de todos os comandos no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interfere com os testes, peça	0- Sem afasia; normal. 1- Afasia leve a moderada; alguma perda óbvia da fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das idéias expressão ou forma de expressão. A redução do discurso e/ou compreensão, entretanto, dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador pode identificar figuras ou item da lista de nomeação a partir da resposta do paciente. 2- Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; grande necessidade de interferência, questionamento e	

ao paciente que identifique objetos colocados em sua mão, repita e produza falas. O paciente intubado deve ser incentivado a escrever. O paciente em coma (Item 1A=3) receberá automaticamente 3 neste item. O examinador deve escolher um escore para pacientes em estupor ou pouco cooperativos, mas a pontuação 3 deve ser reservada ao paciente que está mudo e que não segue nenhum comando simples.	adivinhação por parte do ouvinte. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o ouvinte carrega o fardo da comunicação. O examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente. 3- Mudo, afasia global; nenhuma fala útil ou compreensão auditiva.	
10. Disartria: Se acredita que o paciente é normal, uma avaliação mais adequada é obtida, pedindo-se ao paciente que leia ou repita palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser graduada. Somente se o paciente estiver intubado ou tiver outras barreiras físicas a produção da fala, este item deverá ser considerado não testável (NT). Não diga ao paciente por que ele está sendo testado.	0 - Normal. 1- Disartria leve a moderada; paciente arrasta pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses, pode ser entendido, com alguma dificuldade. 2- Disartria grave; fala do paciente é tão empastada que chega a ser ininteligível, na ausência de disfasia ou com disfasia desproporcional, ou é mudo/anártrico. NT= Intubado ou outra barreira física; explique_____	
11. Extinção ou Desatenção (antiga negligência): Informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o paciente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, o escore é normal. Se o paciente tem afasia, mas parece atentar para ambos os lados, o escore é normal. A presença de negligência espacial visual ou anosagnosia pode também ser considerada como evidência de negligência. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.	0- Nenhuma anormalidade. 1- Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais. 2-Profunda hemi-desatenção ou hemi-desatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta somente para um lado do espaço.	

Anexo B - Classificação Clínica de Bamford para AVC Agudo

1. Síndromes lacunares (LACS)

- Síndrome motora pura
- Síndrome sensitiva pura
- Síndrome sensitivo-motora
- Disartria – “Clumsy Hand”
- Hemiparesia atáxica.
 - * s/ afasia, distúrbio visuoespacial, distúrbio do campo visual.
 - * déficits proporcionados.

2. Síndromes da circulação anterior total (TACS)

- Hemiplegia
- Hemianopsia
- Disfunção cortical superior (linguagem, função visuoespacial, nível de consciência).
 - * 25% secundária ao hematoma intraparenquimatoso.

3. Síndromes da circulação anterior parcial (PACS)

- Deficit sensitivo-motor + hemianopsia
- Deficit sensitivo-motor + disfunção cortical
- Disfunção cortical + hemianopsia
- Disfunção cortical + motor puro (monoparesia)
- Disfunção cortical isolada.

4. Síndromes da circulação posterior (POCS)

- Paralisia de nervo craniano (única ou múltipla) ipsilateral + déficit S/M contralateral
- Déficit S/M bilateral
- Alt. movimentos conjugados dos olhos
- Disfunção cerebelar s/ déficit de trato longo ipsilateral
- Hemianopsia isolada ou cegueira cortical.

Anexo C - Classificação TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)

1. Aterosclerose de Grandes Artérias

Nos infartos por aterosclerose de grandes artérias, os exames dos vasos (por intermédio de Doppler de carótidas, Doppler transcraniano, angiorressonância ou angiotomografia dos vasos cranianos) demonstram estenose maior que 50% ou oclusão de grandes ramos arteriais (intra ou extracranianos) do mesmo lado da lesão central ou placas complexas na aorta ascendente ou transversa (> 4mm). A tomografia do crânio (TC) ou ressonância magnética do crânio (RM) em geral demonstra lesões cerebrais maiores que 1,5 cm de diâmetro. Outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia.

2. Cardioembolismo

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

3. Oclusão de Pequenas Artérias (lacunas)

Nos infartos por oclusão de pequenas artérias cerebrais, também chamados infartos lacunares, o paciente apresenta clínica de síndrome lacunar (déficit neurológico sem comprometimento cortical) e, em geral, a TC ou RM demonstram lesões pequenas (lacunas) no território de artérias perfurantes, ou seja, núcleos da base, tálamo, tronco cerebral, coroa radiada e cápsulas interna e externa menores que 1,5 cm de diâmetro. Ocorrem por degeneração dos pequenos vasos e de arteríolas perfurantes, por ação direta da hipertensão arterial crônica, associada ou não ao diabetes melito.

4. Infartos por Outras Etiologias

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

5. Infartos de Origem Indeterminada

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

Anexo D - Escala de Rankin modificada

0	ASSINTOMÁTICO
1	SINTOMAS SEM INCAPACIDADE <i>Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias.</i>
2	INCAPACIDADE LEVE <i>Incapaz de realizar todas suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda.</i>
3	INCAPACIDADE MODERADA <i>Requer alguma ajuda para as suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa.</i>
4	INCAPACIDADE MODERADA A GRAVE <i>Incapacidade de andar sem ajuda, incapacidade de realizar suas atividades sem ajuda.</i>
5	INCAPACIDADE GRAVE <i>Limitado a cama, incontinência, requer cuidados de enfermeiros e atenção constante.</i>
6	ÓBITO