



Paula Cristina Rodrigues Cubeiro

## Acidente Vascular Cerebral: Fatores de Risco

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Armanda Emanuela Castro e Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Paula Cristina Rodrigues Cubeiro

# Acidente Vascular Cerebral: Fatores de Risco

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Armanda Emanuela Castro e Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Paula Cristina Rodrigues Cubeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010143404, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de Setembro de 2015.

---

(Paula Cristina Rodrigues Cubeiro)

**A tutora da monografia:**

---

(Professora Doutora Armanda Castro e Santos)

**A estudante:**

---

(Paula Cristina Rodrigues Cubeiro)

**Data:**

---

## **AGRADECIMENTOS**

Os meus mais sinceros agradecimentos a todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para a minha formação académica e para a realização desta monografia, em especial:

À minha orientadora, Professora Doutora Armanda Santos, pela ajuda, disponibilidade e empenho demonstrados, bem como pela orientação científica e revisão crítica.

Aos meus pais e irmão, pelo carinho e apoio e por terem sido o meu pilar ao longo de todos estes anos.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos conhecimentos transmitidos e por terem contribuído para a minha formação académica.

Ao João, pela força e motivação, e por me ter acompanhado em todas as etapas da minha vida académica.

Aos meus amigos, pela interajuda, amizade e por todos os momentos que partilhámos durante estes cinco anos de curso.

À cidade de Coimbra, pelo seu encanto, pela vida académica que me proporcionou e pelo que me fez crescer.

A todos, o meu muito obrigada!

*“O que impede de saber não são nem o tempo nem a inteligência, mas somente a falta de curiosidade.”*

**Agostinho da Silva**

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO .....	6
ABSTRACT .....	6
CAPÍTULO I – FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO AVC .....	7
<b>1.1. Introdução</b> .....	7
<b>1.2. Acidente vascular cerebral</b> .....	7
<b>1.3. Isquemia cerebral</b> .....	8
<b>1.4. Mecanismos celulares e moleculares envolvidos na isquemia cerebral</b> .....	8
<b>1.5. Epidemiologia do AVC</b> .....	10
CAPÍTULO II – FATORES DE RISCO: O SEU PAPEL NO AVC .....	11
<b>2.1. Fatores de risco não-modificáveis</b> .....	12
2.1.1 Idade.....	12
2.1.2 Género .....	13
<b>2.2. Fatores de risco modificáveis</b> .....	14
2.2.1 Hipertensão Arterial .....	14
2.2.2 Diabetes Mellitus .....	16
2.2.3 Dislipidemia .....	18
2.2.4 Tabagismo .....	19
2.2.5 Consumo de Álcool.....	20
2.2.6 Fatores Nutricionais.....	21
2.2.7 Sedentarismo .....	22
2.2.8 Obesidade .....	22
CAPÍTULO III – PREVENÇÃO DOS FATORES DE RISCO DO AVC.....	24
<b>3.1. Prevenção primária e secundária</b> .....	24
<b>3.2. Papel do farmacêutico</b> .....	26
CONCLUSÃO .....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29
ANEXO.....	32

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AIT	acidente isquêmico transitório
AMPA	ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolpropiónico
ATP	trifosfato de adenosina
AVC	acidente vascular cerebral
BHE	barreira hemato-encefálica
DNA	ácido desoxirribonucleico
EDHF	fator hiperpolarizante derivado do endotélio
ESO	<i>European Stroke Organization</i>
EUA	Estados Unidos da América
HTA	hipertensão arterial
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IL-10	interleucina 10
IMC	índice de massa corporal
KA	cainato
NF- $\kappa$ B	fator nuclear kappa B
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartato
NO	óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PG	prostaglandina
RNS	espécies reativas de nitrogênio
ROS	espécies reativas de oxigênio
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
TNF- $\alpha$	fator de necrose tumoral $\alpha$

## **RESUMO**

O acidente vascular cerebral (AVC) é um importante problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de mortalidade e de incapacidade no mundo. É caracterizado por uma interrupção do fluxo sanguíneo e consequente lesão cerebral. A sua incidência é aumentada por vários fatores de risco, sendo que 85% dos AVC que ocorrem podem ser prevenidos. Os fatores de risco são classificados em não-modificáveis, como a idade e o gênero e em modificáveis, como a hipertensão arterial, a diabetes *mellitus*, as doenças cardíacas, a dislipidemia, o tabagismo, o consumo de álcool, os fatores nutricionais, o sedentarismo e a obesidade. Os restantes 15% podem ser explicados por outras causas, como as infecções. Assim, a prevenção primária e secundária do AVC passa por um controlo dos fatores de risco modificáveis, em alguns casos recorrendo a terapêutica farmacológica adequada, de modo a conseguir impedir a sua ocorrência na população.

**Palavras-chave:** AVC; Fatores de risco; Prevenção primária; Prevenção secundária.

## **ABSTRACT**

Stroke is a major public health problem, being one of the leading causes of death and disability worldwide. It is characterized by a blood flow interruption and consequent brain injury. Its incidence is increased by several risk factors, and 85% of strokes that occur can be prevented. Risk factors are classified in non-modifiable, such as age and sex, and modifiable such as hypertension, diabetes *mellitus*, dyslipidemia, cardiac diseases, smoking, alcohol, diet, lack of physical activity and obesity. The remaining 15% can be explained by other causes, such as infections. Thus, primary and secondary stroke prevention implies the monitoring of these factors and in certain circumstances an appropriate drug therapy, in order to be able to prevent its occurrence in the population.

**Keywords:** Stroke; Risk factors; Primary prevention; Secondary prevention.

## **CAPÍTULO I – FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO AVC**

### **I.1. Introdução**

As doenças cerebrovasculares ocupam a segunda posição nas principais causas de morte em todo o mundo, sendo o AVC a mais comum dentro destas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 16,9 milhões de pessoas sofrem pela primeira vez um AVC, por ano, com uma mortalidade de cerca de 6 milhões de pessoas, o que representa 11% do número total de mortes.<sup>1,2</sup> A probabilidade de ocorrência do AVC na população é aumentada por vários fatores de risco, como a idade, a hipertensão arterial, e o tabagismo, entre outros, pelo que estudos recentes sugerem que 85% dos AVC podem ser prevenidos.<sup>3</sup>

Conhecer os principais fatores de risco associados ao AVC e saber como controlá-los é essencial para prevenir a sua ocorrência. Foi com esta premissa que surgiu a escolha do tema desta monografia, que tem como principal objetivo fazer uma sistematização dos referidos fatores de risco, tentando aprofundar os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a esta relação.

Neste capítulo introdutório procura-se fazer uma breve revisão dos conhecimentos atuais relativamente aos diferentes tipos de AVC e aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na isquémia cerebral, terminando com alguns dados epidemiológicos que evidenciam a magnitude desta patologia.

### **I.2. Acidente vascular cerebral**

O AVC manifesta-se por um défice neurológico focal de início súbito, que resulta de uma interrupção do fluxo sanguíneo no cérebro, aparentemente de causa vascular. Os seus sintomas manifestam-se durante mais de 24 horas, podendo inclusivamente levar à morte. Os sintomas mais comuns são a súbita perda de sensibilidade, fraqueza e/ou paralisia muscular que se reflete na face, no braço ou na perna, geralmente apenas num dos lados do corpo; os outros sintomas incluem afasia, confusão, dificuldade em falar, ver ou andar, tonturas, perdas de equilíbrio ou coordenação e dor de cabeça severa sem causa conhecida. Uma vez que diferentes regiões do cérebro são responsáveis por funções específicas, os danos decorrentes do AVC vão depender da estrutura cerebral que é lesada.<sup>4</sup>

O AVC pode ser de origem isquémica ou hemorrágica. O AVC isquémico ocorre quando um vaso sanguíneo que irriga o cérebro fica obstruído devido a um trombo ou

êmbolo. Este é o tipo de AVC mais comum, ocorrendo em 80-85% dos casos e é menos propício a ser fatal. O AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo sofre uma ruptura causando uma hemorragia no espaço subaracnóideo ou, mais frequentemente, no parênquima cerebral. O AVC hemorrágico é responsável por 15% de todos os casos de AVC. Por sua vez, usa-se o termo acidente isquêmico transitório (AIT) ou mini-AVC quando o fornecimento de sangue para o cérebro é interrompido devido à oclusão de um vaso sanguíneo e os sintomas se manifestam por um curto período de tempo, inferior a 24 horas.<sup>5</sup>

### **I.3. Isquémia cerebral**

A isquémia cerebral caracteriza-se por uma súbita redução do fluxo sanguíneo no cérebro, suficiente para alterar a função celular normal, e pode ser de dois tipos: focal ou global.<sup>6</sup> A isquémia cerebral focal é a situação mais frequente (é o caso do AVC isquêmico) e ocorre quando há oclusão de um vaso sanguíneo devido à formação de um trombo ou êmbolo, desenvolvendo-se isquémia apenas na região irrigada pelo vaso afetado. A área do cérebro que é apenas irrigada pelo vaso cerebral afetado sofre os danos mais severos e é denominada *zona isquêmica central ou foco isquêmico*, enquanto a área que circunda essa região se designa por *penumbra*. A região de penumbra é mantida pela circulação colateral e contém tecido cerebral funcionalmente afetado mas ainda viável. Na isquémia cerebral global há uma interrupção temporária ou permanente do fluxo sanguíneo em todo o córtex cerebral, resultando geralmente na morte de certas populações neuronais mais vulneráveis, como ocorre em caso de paragem cardíaca.<sup>6,7,8</sup>

### **I.4. Mecanismos celulares e moleculares envolvidos na isquémia cerebral**

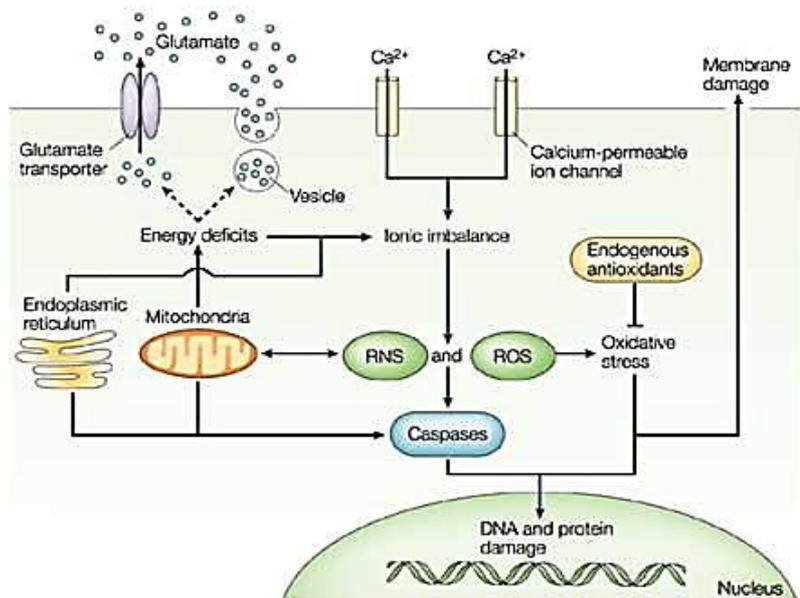
O cérebro tem um metabolismo energético com características próprias tais como: taxa metabólica elevada, reserva energética limitada e uma dependência crítica relativamente ao metabolismo aeróbio da glicose, o que faz com que tenha alta vulnerabilidade à lesão isquêmica.<sup>8</sup>

Quando ocorre uma interrupção ao nível da perfusão sanguínea, os neurónios passam a utilizar glicose e oxigénio mais rapidamente do que a velocidade com que estes são fornecidos, o que origina uma rápida diminuição dos níveis de ATP (trifosfato de adenosina). Esta diminuição leva a uma falência das bombas dependentes de ATP, como a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, responsável por manter elevadas concentrações intracelulares de  $\text{K}^+$  e baixas concentrações intracelulares de sódio  $\text{Na}^+$ .<sup>8</sup> Em consequência, ocorre a despolarização da

membrana dos neurónios e a libertação de neurotransmissores para o espaço extracelular. A acumulação do neurotransmissor glutamato – que é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central – na fenda sináptica e no espaço extracelular está implicada nos processos deletérios que ocorrem numa situação de isquémia cerebral.

O glutamato ativa três classes de recetores ionotrópicos, cuja estimulação excessiva pode ser tóxica para os neurónios: os recetores *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), os recetores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os recetores cainato (KA), os quais permitem o influxo de catiões através dos canais associados aos recetores.

Em situações de excitotoxicidade (toxicidade que resulta da estimulação



**Figura 1 | Fisiopatologia da isquémia cerebral.** (Retirado de LO, EH. *et al.*, 2003).<sup>9</sup>

excessiva dos recetores de glutamato), o aumento excessivo de  $Ca^{2+}$  intracelular inicia uma série de eventos citoplasmáticos e nucleares, tais como a ativação de proteases, lipases e endonucleases. Na mitocôndria, a acumulação de  $Ca^{2+}$  leva a um aumento da produção de radicais livres como espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), que originam danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e ativação de caspases, que pode levar à apoptose neuronal.<sup>6,7,8</sup>

A resposta inflamatória ao dano tecidual é efetuada pelas células endoteliais, os astrócitos, a microglia e os neurónios. As microglias secretam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas. Paralelamente, ocorre disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) devido à ativação de metaloproteases, que degradam a membrana basal e a matriz extracelular da barreira, aumentando a permeabilidade da BHE e potenciando a infiltração de leucócitos, linfócitos e plaquetas, e a agregação plaquetar e a aderência à parede endotelial.<sup>6,8</sup>

A necrose e a apoptose são os principais mecanismos de morte celular após a lesão isquémica. Estes podem ser induzidos pela aumento excessivo de  $Ca^{2+}$  livre intracelular e/ou

pelo *stress* oxidativo. A mitocôndria desempenha um papel fundamental ao servir como um reservatório para proteínas pró-apoptóticas, como o citocromo c que uma vez libertado para o citoplasma ativa caspases, terminando na morte de tecido cerebral.<sup>10</sup>

## 1.5. Epidemiologia do AVC

O AVC é a segunda maior causa de morte em todo o Mundo e a principal causa de incapacidade permanente em adultos. Por ano, aproximadamente 795 000 pessoas sofrem um AVC nos Estados Unidos da América (EUA), o que significa que, em média, a cada 40 segundos alguém sofre um AVC. Destes, cerca de 610 000 AVCs ocorrem pela primeira vez e 185 000 são AVCs recorrentes.<sup>1</sup> Aproximadamente um terço das vítimas vem a falecer na sequência do AVC. Em 70% dos sobreviventes a capacidade de trabalho é afetada e 30% das vítimas de AVC fica dependente de cuidados de saúde.<sup>10</sup>

Em 2010, a sua prevalência era de 33 milhões, com 16,9 milhões de casos de pessoas a terem um AVC pela primeira vez, dos quais 11,6 milhões AVC isquémico e 5,3 milhões AVC hemorrágico. Cerca de 31% (5,2 milhões) destes AVC surgiram em pessoas com idades inferiores a 65 anos.<sup>1</sup>

Entre 1990 e 2010, nos países desenvolvidos, a incidência do AVC isquémico foi reduzida em 13%, com a mortalidade a diminuir 37%. Por sua vez, nos países de médio e baixo desenvolvimento não houve diminuição da incidência mas a mortalidade diminuiu cerca de 14%. No que diz respeito ao AVC hemorrágico, nos países desenvolvidos, houve uma redução da incidência em 19%, enquanto que nos países pouco desenvolvidos aumentou 22%. A mortalidade para este tipo de AVC diminuiu tanto em países desenvolvidos como nos países pouco desenvolvidos, em 38% e 23% respetivamente.<sup>1</sup>

Em 2011 os gastos com as vítimas de AVC atingiram cerca de 30,5 mil milhões de euros nos EUA e com projeções de aumentar para 167 mil milhões de euros em 2030. As mesmas projeções estimam um número adicional de 3,4 milhões de pessoas que sofrerão AVC com idade acima dos 18 anos para 2030, o que corresponde a um aumento de 20,5% relativamente a 2012.<sup>1</sup>

**Tabela II Dados referentes à incidência, prevalência e mortalidade do AVC.** (Adaptado de MOZAFFARIAN, D. *et al.*, 2015).<sup>1</sup>

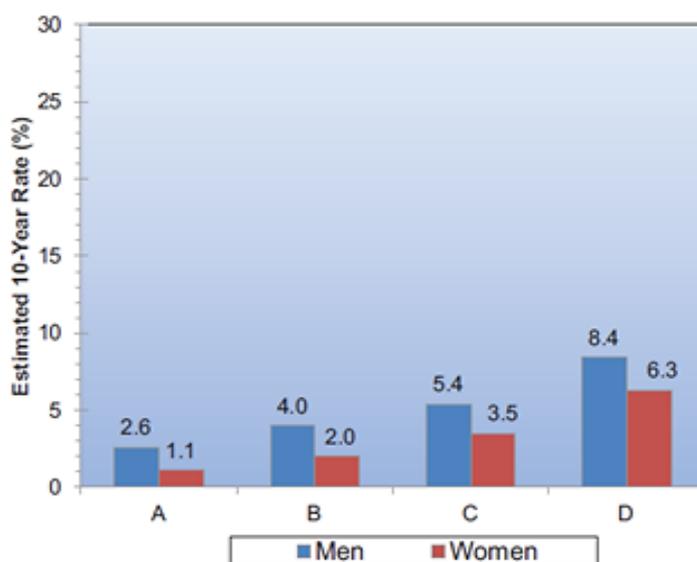
Population Group	Prevalence, 2012: Age ≥20 y	New and Recurrent Attacks, All Ages	Mortality, 2011: All Ages*	Hospital Discharges, 2010: All Ages	Cost, 2011
Both sexes	6600 000 (2.6%)	795 000	128 932	1 015 000	\$33.6 Billion
Males	3 000 000 (2.6%)	370 000 (46.5%)†	52 335 (40.6%)†	485 000	...
Females	3 600 000 (2.7%)	425 000 (53.5%)†	76 597 (59.4%)†	530 000	...

## CAPÍTULO II – FATORES DE RISCO: O SEU PAPEL NO AVC

Um fator de risco de AVC é definido como uma característica de um indivíduo que aumenta o risco de AVC em comparação com alguém sem essa característica.<sup>10</sup>

Os fatores de risco podem ser classificados em modificáveis e não-modificáveis. Os primeiros são aqueles sobre os quais se pode atuar, em que a sua correção reduz a probabilidade da doença, como por exemplo, a hipertensão arterial, as doenças cardíacas como a fibrilhação auricular, o tabagismo ou a diabetes *mellitus*. Já os não-modificáveis incluem a idade, género, bem como fatores genéticos, entre outros. Estima-se que esses fatores, muitas vezes coexistentes, sejam responsáveis por 60%-80% do risco de AVC na população.<sup>10</sup> Deste modo o AVC pode ser suscetível de prevenção, através do tratamento apropriado destes fatores de risco.

A hipertensão arterial, a diabetes *mellitus* e a dislipidemia são considerados fatores de risco **definitivos** para o AVC porque ensaios clínicos aleatórios mostraram que ao modificá-los é possível reduzir a ocorrência do mesmo. Por outro lado, o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, os fatores nutricionais e o consumo de álcool são **prováveis** fatores de risco uma vez que estudos



	A	B	C	D
Blood Pressure*	95-105	138-148	138-148	138-148
Diabetes	No	No	Yes	Yes
Cigarette Smoking	No	No	No	Yes

**Figura ii | Estimativa do risco de AVC dentro de 10 anos em adultos de 55 anos de idade, de acordo com os vários níveis de fatores de risco.** (Adaptado de MOZAFFARIAN, D. *et al.*, 2015).<sup>1</sup>

observacionais apontaram para uma associação com o AVC.<sup>10</sup>

Neste trabalho serão abordados com maior profundidade os seguintes fatores de risco: idade, género, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidemia, consumo de álcool, fatores nutricionais, sedentarismo e obesidade. Em particular, será explorado o impacto destes fatores de risco no AVC, incluindo os mecanismos moleculares que desencadeiam e que favorecem a ocorrência de um AVC.

## 2.1. Fatores de risco não-modificáveis

Os fatores de risco não-modificáveis apresentados são a idade e o gênero, por serem os mais importantes e mais estudados.

### 2.1.1 Idade

A idade é o mais importante fator de risco não-modificável para todos os tipos de AVC. Apesar de serem conhecidos cada vez mais casos de AVC em grupos de indivíduos jovens (25 a 44 anos), a sua incidência e prevalência aumenta com a idade. Por cada década sucessiva depois dos 55 anos, a probabilidade de ocorrência do AVC duplica tanto em homens como em mulheres. Para além disso, 75-89% dos AVC ocorrem em pessoas com idade acima dos 65 anos. Destes 50% ocorrem em idade acima dos 70 anos e aproximadamente 25% em idade acima dos 85 anos. Devido à tendência demográfica no sentido do envelhecimento da população é preocupante a prevalência do AVC.<sup>11</sup>

Estes dados são ainda mais preocupantes se se considerar que nesta idade as sequelas são mais difíceis de curar e o tempo de recuperação é mais lento.<sup>1</sup> Por outro lado, nos indivíduos com idade superior a 65 anos o risco de um AVC recorrente triplica num período de 10 anos quando comparado com indivíduos mais jovens.<sup>11</sup>

O aumento da suscetibilidade de AVC para pessoas de maior idade está relacionado com a perda de massa cerebral, que diminui cerca de 0,1% por ano entre os 20 e os 60 anos, e mais rapidamente a partir daí, afetando intensamente o córtex frontal e parietal. Para além disso, a substância cinzenta (constituída pelo corpo celular dos neurónios) diminui constantemente a partir da adolescência, com o volume da substância branca (constituída pelos axónios mielinizados) a atingir o pico aos 40 anos e a diminuir a partir daí.<sup>11</sup> Mudanças na substância branca do cérebro relacionadas com a idade podem potenciar a isquémia, tais como a diminuição da atividade da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase e o descréscimo da função da mitocôndria. A diminuição da atividade da  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase com o aumento da idade pode comprometer a manutenção dos gradientes iónicos. Esta enzima tem uma importante função ao manter uma concentração baixa de  $\text{Na}^+$  intracelular, que permite a reconstituição do gradiente em caso de falha energética. A função mitocondrial também aparece mais fragilizada em idades mais avançadas, o que se traduz numa redução de formação de ATP.<sup>12</sup>

A microvasculatura cerebral que forma a BHE é alterada durante o envelhecimento já que entre os 50 e os 70 anos a área de superfície capilar diminui. Tais mudanças podem levar a uma disrupção ao nível da perfusão local: reduções de 50% podem prejudicar a síntese de ATP e diminuir a capacidade dos neurónios de gerar potenciais de ação, enquanto reduções

severas acima de 80% podem levar a oligoemia (diminuição do volume de sangue ou do aporte de sangue para determinada região), a danos no endotélio e a subsequente rutura da microcirculação, e no limite a desequilíbrios eletrolíticos e isquemia cerebral.<sup>11</sup> Deste modo alterações relacionadas com o envelhecimento podem estar na origem do número de casos de AVC em idades mais avançadas.<sup>11</sup>

### 2.1.2 Género

A ocorrência e mortalidade no AVC também difere consoante o género, tanto para o AVC isquémico como para o AVC hemorrágico. O AVC é mais prevalente em homens do que em mulheres. Mulheres com idade inferior a 55 anos têm menor incidência do que os homens, com exceção dos 35 aos 44 anos. Dados disponíveis mostram que as mulheres, em média, têm o seu primeiro AVC 4 anos mais tarde do que os homens, e com maior taxa de mortalidade (13% superior à dos homens). Em relação aos resultados funcionais após AVC, as mulheres ficam com menor qualidade de vida e maior dependência face a terceiros, recuperando mais lentamente.<sup>13,14</sup>

Muitas hormonas influenciam vários aspetos da circulação cerebral. Uma das mais importantes é o estrogénio, particularmente o 17 $\beta$ -estradiol. As células musculares lisas e as células endoteliais expressam recetores específicos e enzimas metabólicas que interagem com os esteróides. Quando estes se ligam vão desencadear várias vias de sinalização que afetam a reatividade vascular via ativação da sintase do óxido nítrico e subsequente produção de óxido nítrico (NO), indução de prostaglandinas vasodilatadoras (PGs) e inibição do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Estas moléculas vasoativas vão promover melhor perfusão sanguínea durante e depois da isquemia cerebral e diminuir a permeabilidade da BHE e o stress oxidativo.<sup>15</sup>

A formação de placas ateroscleróticas também é inibida por ação dos estrogénios através de um efeito antiproliferativo de células musculares, da diminuição da acumulação de lipoproteínas e oxidação, redução da aderência de monócitos e prevenção de trombos. A progesterona tem igualmente efeitos a nível cerebral ao diminuir a inflamação, o stress oxidativo e o edema.<sup>15</sup>

Em relação aos homens, os mecanismos neuroprotetores atribuídos ao estrogénio e à progesterona são menos aparentes do que nas mulheres devido aos baixos níveis destas hormonas na circulação. Ainda pouco se sabe sobre os possíveis efeitos da testosterona a nível vascular. A sinalização celular pela testosterona ocorre através do seu recetor, que também é expresso nas células dos vasos sanguíneos produzindo tromboxanos, que potenciam a vasoconstrição das artérias cerebrais e a trombogénese através da sua potente

ação agregante plaquetar. A testosterona também inibe EDHF, embora de forma menos pronunciada relativamente aos estrogénios.<sup>15</sup>

O aumento da incidência durante os 35-44 anos e após menopausa pode ser explicado por fatores como: uso de anticoncepcionais orais, gravidez e perda de proteção dada pelos estrogénios após a menopausa. A menopausa está associada a um aumento do peso, síndrome metabólica e aumento da pressão arterial, que constituem fatores de risco para a ocorrência de AVC.<sup>15</sup> O risco de AVC em mulheres que tomam anticoncepcionais orais parece ser baixo e estar associado a outros fatores de risco. O mecanismo de ação encontra-se mal esclarecido mas parece apontar para o aumento do risco de trombose venosa. Já durante a gravidez, a incidência de AVC isquémico é de 4 a 26 por cada 100 000 partos e está igualmente agrupado a outros fatores de risco, presentes antes da gravidez.<sup>13</sup>

## 2.2. Fatores de risco modificáveis

Os fatores de risco modificáveis incluem: hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, doenças cardíacas, dislipidémia, tabagismo, consumo de álcool, fatores nutricionais, sedentarismo e obesidade.

A sua relação com os diferentes tipos de AVC foi observada no estudo INTERSTROKE, o primeiro estudo de fatores de risco, com 3000 casos de AVC e 3000 controlos de 22 países diferentes. Os resultados mostraram que cinco fatores de risco originaram cerca de 80% dos casos, nomeadamente a hipertensão arterial, o tabagismo, a obesidade, os fatores nutricionais e o sedentarismo. Se a estes fossem adicionados mais cinco fatores de risco – consumo de álcool, diabetes *mellitus*, causas cardíacas, depressão e stress psicossocial – então o valor percentual subiria para 90%.<sup>16</sup> De seguida vão ser apresentados alguns destes fatores de risco.

### 2.2.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HTA) é o mais importante e melhor documentado fator de risco, tanto para o AVC isquémico como para o AVC hemorrágico, e também para o AIT. É definida como a pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg ou como a pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. Aproximadamente 77% das pessoas que sofrem AVC pela primeira vez têm uma pressão arterial com valores acima dos 140/90 mmHg.<sup>1</sup> Uma diminuição da PAS em 2 mmHg está associada com uma redução de 25% para o AVC, e na PAD uma redução de 50%. O tratamento da PAS em doentes com idade superior a 80 anos também é preventivo: uma redução de 160 mmHg para 145 mmHg diminui o risco de AVC em 30% dentro de 2 anos.<sup>3</sup>

Na maioria dos países, menos de 30% das pessoas com hipertensão diagnosticada têm a pressão arterial controlada, e cerca de 90% dos AVC ocorrem em pessoas com hipertensão descontrolada.<sup>13</sup> Este controlo é ainda mais importante devido ao risco significativamente menor de AVC recorrente com pressão arterial controlada.<sup>1</sup>

A relação entre a HTA e a circulação cerebral é muito próxima, uma vez que o cérebro é um dos órgãos com melhor perfusão sanguínea e, em geral, o que mais sofre as consequências da HTA. As alterações vasculares cerebrais decorrentes da mesma são um dos aspetos mais preocupantes e que constituem um fator de risco para o AVC. Estas alterações manifestam-se aos seguintes níveis:

- **Hipertrofia e remodelação vascular:** A hipertensão causa um aumento da pressão na parede das artérias. Para manter esta tensão num intervalo fisiológico, a parede das artérias tende a aumentar devido a alterações estruturais nas células endoteliais e nas células musculares lisas, conhecidas como remodelação vascular. Esta é caracterizada por uma degradação e reorganização da matriz extracelular ativada pelas metaloproteases, e parece estar associada com uma redução da hiperémia (aumento do fluxo sanguíneo em regiões de elevada atividade neuronal). Verifica-se ainda a perda de arteríolas e de capilares intracerebrais, o que resulta numa diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, e consequentemente numa hipoperfusão crónica do cérebro.<sup>17</sup> Em resposta ao aumento da pressão arterial, as artérias não conseguem contrair e podem provocar edema e disfunção da BHE, que vão potenciar a isquémia cerebral;<sup>17</sup>

- **Danos endoteliais:** A função endotelial que é vital para a manutenção do tónus vascular está diminuída com a hipertensão devido às alterações estruturais das células endoteliais. A sua disfunção resulta na redução dos mecanismos vasodilatadores, que envolvem a produção de NO, PG, entre outras moléculas. A perda do efeito vasodilatador do NO pode potenciar o processo de isquémia cerebral e maximizar a hipóxia e a morte neuronal. Para além disso, o *stress oxidativo* promove a reação entre o  $O_2^-$  e o NO, reduzindo a sua disponibilidade e promovendo alterações a nível endotelial;<sup>17</sup>

- **Aumento da permeabilidade e edema cerebral:** A hipertensão provoca rutura da BHE por mecanismos que envolvem a inflamação, *stress oxidativo* e moléculas vasoativas. A disfunção endotelial aumenta a produção de ROS e a circulação de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez conseguem ativar a expressão de moléculas de adesão, favorecendo a adesão de leucócitos ao endotélio e aumentando a sua permeabilidade. Desta forma a hipertensão compromete a função barreira do endotélio vascular;<sup>17</sup>

- **Efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** O SRAA é um dos principais meios de regulação da pressão arterial. Muitas vias de sinalização intracelulares ativadas pelo SRAA parecem terminar na produção de ROS, que estão implicadas no processo de remodelação vascular. A atividade das metaloproteases também parece ser modulada pelo SRAA, levando à disfunção endotelial.<sup>17</sup>

Com a incidência da HTA na população e os seus potenciais efeitos deletérios na função cerebral, torna-se imperativo ter valores controlados. A melhor forma de o garantir passa pela adoção de um estilo de vida saudável, e se necessário recorrer a terapêutica anti-hipertensora.<sup>3</sup>

### 2.2.2 Diabetes Mellitus

A diabetes *mellitus* é também um importante fator de risco para a ocorrência de AVC, particularmente do AVC isquémico. Os doentes que sofrem de diabetes têm 1,5 a 3 vezes maior risco de terem um AVC e o dobro da probabilidade de recorrência. Para além disso, as sequelas são significativamente piores em doentes diabéticos, apresentando maior mortalidade e incapacidade neurológica e funcional.<sup>18</sup> Os doentes diabéticos têm ainda maior suscetibilidade à aterosclerose e uma maior prevalência de outros fatores de risco, como a hipertensão arterial e a dislipidemia. A nível etário, a incidência de AVC isquémico é aumentada em diabéticos com idades abaixo dos 65 anos.<sup>1</sup>

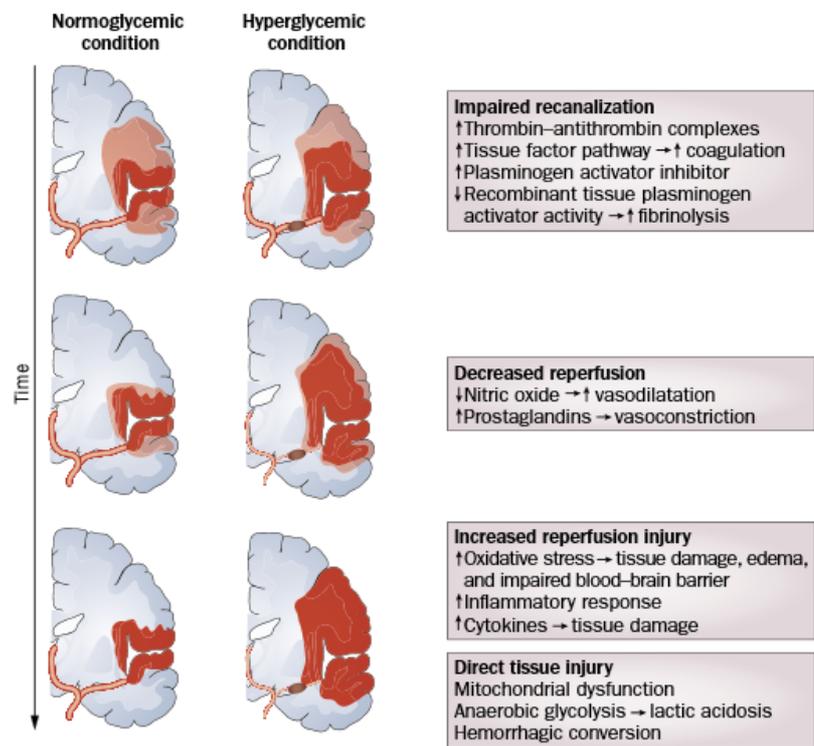
De acordo com os conhecimentos atuais, existem quatro principais mecanismos que têm vindo a ser associados com o aumento do risco de ocorrência de AVC devido à hiperglicémia em doentes diabéticos: acidose, ROS e RNS, inflamação e disfunção mitocondrial.

#### **Acidose:**

A glicose é o único substrato energético para o cérebro, tanto em condições aeróbicas como em anaeróbicas. Durante a isquémia, em que se verifica anaerobiose, a glicólise é o único processo capaz de produzir ATP, mas que também tem outro produto, o lactato. A acumulação de lactato resulta numa diminuição do pH que vai provocar danos neuronais. Os doentes diabéticos cujos valores de glicose se encontram descontrolados apresentam hiperglicémia, que vai potenciar a produção excessiva de corpos cetónicos e agrava a acidose metabólica que se verifica nos tecidos cerebrais.<sup>18</sup>

## Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio:

A produção excessiva de ROS e de RNS que ocorre durante a isquemia leva a disfunção endotelial, altera a reatividade aos vasodilatadores, e provoca lesões focais, entre outros, como já foi referido. O aumento do processo de glicólise, causada pela hiperglicemia, resulta na formação de grandes quantidades de NADH, o que vai favorecer o transporte de elétrons na cadeia respiratória da mitocôndria para o oxigênio,



**Figura iii | Diferenças durante a isquemia cerebral num indivíduo normoglicêmico e num indivíduo hiperglicêmico.** (Adaptado de KRUYT, N, *et al.*, 2010).<sup>19</sup>

produzindo grandes quantidades de  $O_2^{\cdot-}$ . Este, por sua vez, ao reagir com o NO origina peroxinitrito ( $ONOO^{\cdot}$ ), que altera a estrutura e a permeabilidade da BHE.<sup>18</sup>

### Inflamação:

O fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) controla a expressão de vários genes inflamatórios. Durante a hiperglicemia, este é rapidamente ativado nas células vasculares, o que resulta na transcrição de muitas citocinas pró-inflamatórias, potenciando o processo inflamatório que ocorre durante a isquemia cerebral e o aumento da adesão dos leucócitos.<sup>18</sup>

### Disfunção mitocondrial:

A hiperglicemia é responsável pela disfunção mitocondrial através do aumento do stress oxidativo. Em células neuronais com hiperglicemia, a atividade das enzimas mitocondriais diminuiu, enquanto que a atividade do citocromo c e das caspases foi superior. Estes eventos podem contribuir para aumentar a vulnerabilidade dos neurónios à isquemia, já que esta por si só causa aumento da geração de ROS, disrupção da função mitocondrial das células endoteliais e libertação de fatores apoptóticos.<sup>18</sup>

### 2.2.3 Dislipidemia

Uma associação entre o colesterol total e o AVC isquémico tem sido encontrada em alguns estudos, mas não na sua maioria. Para o AVC hemorrágico, o colesterol total elevado tem levado a um aumento da sua ocorrência.<sup>1</sup> Por outro lado, cada aumento de 1mmol de colesterol total (38,7 mg/dL) foi associado com 25% de aumento do risco de AVC isquémico.<sup>13</sup>

Relativamente ao colesterol HDL, a maioria dos estudos mostrou uma relação inversa com o AVC. O estudo *Northern Manhattan Stroke Study* (NOMASS) associou altos níveis de colesterol HDL com reduzido risco de AVC isquémico, enquanto no estudo *Cardiovascular Health Study* (CHS) esta redução só foi confirmada nos homens. Cinco estudos prospectivos verificaram uma diminuição do risco de AVC que variou de 11% a 15%, por cada aumento de 10mg/dL de colesterol HDL.<sup>13</sup>

Os resultados de estudos epidemiológicos que avaliaram a relação entre triglicerídeos e AVC isquémico têm sido incertos uma vez que alguns usam os valores em jejum e outros não. Os níveis de triglicerídeos em jejum não têm sido relacionados com risco de AVC isquémico, enquanto que para os valores pós-prandiais se verificou um aumento do risco de 15% de AVC isquémico por cada aumento de 89mg/dL em triglicerídeos. O risco de AVC isquémico em 10 anos foi de 16,7% e de 12,2% em homens e mulheres, respetivamente, com idade de 55 anos, com níveis de triglicerídeos na ordem dos 443mg/dL.<sup>13</sup>

O uso de estatinas reduz o colesterol LDL em cerca de 30 a 50%, e o risco de AVC em doentes com aterosclerose. O efeito benéfico destes fármacos no AVC isquémico é devido aos seus efeitos pleiotrópicos (anti-inflamatório, imunomodulador, anti-trombótico e vasodilatador). Mas apesar da utilização de estatinas ser claramente indicada para a prevenção secundária após AVC isquémico, ainda pouco se sabe sobre o seu potencial para reduzir o risco de AVC na população saudável.<sup>3,13</sup>

### 2.2.4 Tabagismo

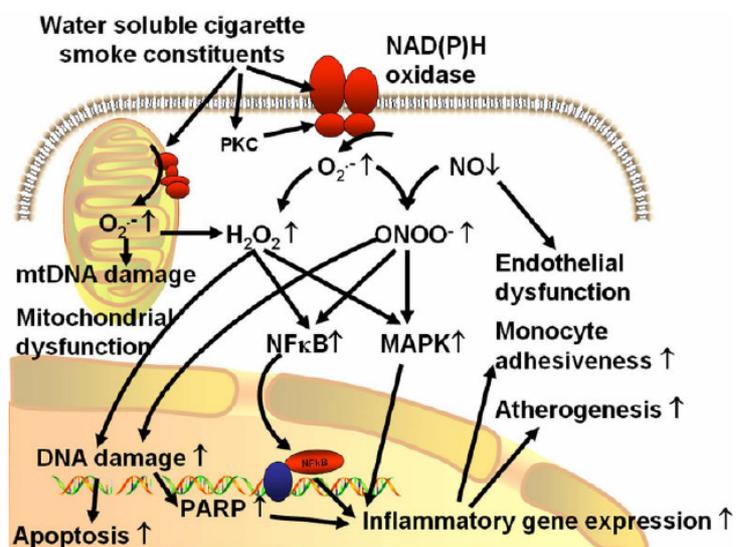
O tabagismo funciona como um fator de risco independente para o AVC isquêmico, apesar dos dados disponíveis para o AVC hemorrágico serem menos consistentes.<sup>1</sup> O número anual de mortes por AVC atribuído ao tabagismo, nos EUA parece rondar os 17 800, o que representa 12 a 14%.<sup>13</sup>

Uma meta-análise de 32 estudos estima que o risco relativo para AVC isquêmico foi de 1,92 para fumadores quando comparado com não fumadores, com diferenças a nível etário: em doentes com menos de 55 anos o risco foi de 2,9, em doentes com 55-74 anos foi de 1,8 e em doentes com mais de 74 anos foi de 1,1.<sup>13</sup>

O tabagismo também consegue potenciar o efeito de outros fatores de risco como a hipertensão arterial e o uso de contraceção oral.<sup>3</sup> Fumar apenas um cigarro aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial e diminui a distensão cardíaca. Além dos efeitos imediatos, a exposição ativa e passiva ao fumo do cigarro é associada com o desenvolvimento de aterosclerose.<sup>13</sup>

A cessação tabágica contribui para uma rápida diminuição do risco de AVC e de outros eventos cardiovasculares, em cerca de 50% 1 ano após cessar o consumo de tabaco, sendo o risco comparável ao dos não fumadores 5 anos mais tarde.<sup>1</sup>

Os efeitos do tabaco a nível vascular parecem estar relacionados com o stress oxidativo, inflamação e danos endoteliais. Os constituintes solúveis do fumo do tabaco entram na corrente sanguínea e conseguem ativar diretamente a produção de ROS e de citocinas pró-inflamatórias, o que diminui a biodisponibilidade de NO, causando disfunção endotelial e mitocondrial.



**Figura iv | Efeitos dos constituintes solúveis do fumo do tabaco a nível vascular.** (Retirado de CSISZAr, A., et al., 2009).<sup>20</sup>

O stress oxidativo induz danos a nível do DNA, ativando a enzima PARP-I. Fatores de transcrição ativados na sequência do stress oxidativo potenciam a expressão de genes inflamatórios, aumentando a chegada de monócitos circulantes e promovendo a sua adesão ao endotélio. Este facto contribui para o desenvolvimento de aterosclerose, especialmente se outros fatores de risco estiverem presentes.<sup>20</sup>

### 2.2.5 Consumo de Álcool

A relação entre o álcool e a incidência do AVC parece não ser consensual: o consumo abusivo de álcool (> 60 g/d ou mais de 5 bebidas por dia) está associado a um aumento do risco de AVC isquêmico e hemorrágico. Contudo, o seu consumo moderado (20-30 g/d ou 1 a 2 bebidas por dia) pode reduzir até 30% este risco.<sup>13</sup>

Numa meta-análise de 35 estudos observacionais foi verificado que o consumo de mais de 60 g de álcool está associado a um risco aumentado de 69% no AVC isquêmico e mais do dobro do risco no AVC hemorrágico. O consumo de menos de 12 g/d ou menos de uma bebida está associado a um risco reduzido de AVC, tanto isquêmico como hemorrágico, com o consumo de 12 a 24 g/d a ter o menor valor de risco de AVC isquêmico. Esta associação foi similar para homens e mulheres, embora o risco tenha sido ligeiramente menor no sexo feminino, com exceção do consumo superior a 60 g/d, onde o risco foi notavelmente superior.<sup>13, 21</sup>

**Tabela 2 | Resultados de estudos observacionais para verificar o efeito do álcool no risco de ocorrência de AVC.** (Adaptado de REYNOLDS, K., *et al.*, 2003).<sup>21</sup>

	No. of Studies	Alcohol Intake, g/d			
		<12	12-24	24-60	>60
Overall	35	0.83 (0.75-0.91)	0.91 (0.78-1.06)	1.10 (0.97-1.24)	1.64 (1.39-1.93)
Type of stroke					
Ischemic	15	0.80 (0.67-0.96)	0.72 (0.57-0.91)	0.96 (0.79-1.18)	1.69 (1.34-2.15)
Hemorrhagic	12	0.79 (0.60-1.05)	0.98 (0.77-1.25)	1.19 (0.80-1.79)	2.18 (1.48-3.20)
Sex					
Men	27	0.89 (0.79-1.01)	0.94 (0.84-1.05)	1.08 (0.96-1.21)	1.76 (1.57-1.98)
Women	16	0.66 (0.61-0.71)	0.79 (0.56-1.11)	0.80 (0.49-1.30)	4.29 (1.30-14.14)
Study design					
Cohort	19	0.82 (0.73-0.92)	0.94 (0.84-1.05)	1.06 (0.90-1.23)	1.63 (1.49-1.79)
Case control	16	0.80 (0.67-0.97)	0.65 (0.44-0.96)	1.12 (0.92-1.37)	1.98 (1.35-2.92)

Relativamente ao AVC isquêmico, o efeito protetor do álcool quando consumido moderadamente é explicado pela elevação dos níveis de colesterol HDL, reduzida agregação plaquetar e fibrinólise. Para além disso aumenta a sensibilidade à insulina e o nível de adiponectina total, uma hormona que entre outras funções regula a glicémia e o catabolismo dos ácidos gordos. Os efeitos anticoagulantes do álcool, embora pareçam ser benéficos para a diminuição do risco do AVC isquêmico, têm uma importante contribuição no aumento do risco do AVC hemorrágico.<sup>21</sup>

Por outro lado, o consumo exagerado de álcool está associado à hipertensão, que é o principal fator de risco para o AVC e que promove a aterosclerose cerebral, com redução do fluxo sanguíneo cerebral. Além disto, induz a necrose fibrinóide e a formação de

microaneurismas em artérias cerebrais. Estes mecanismos potencializam o risco de AVC hemorrágico.<sup>21</sup>

As *guidelines* recomendam a redução ou, se possível, a eliminação do consumo de álcool pelos consumidores crônicos. Para os consumidores ocasionais, o consumo de menos de 2 bebidas por dia para os homens, e menos de 1 bebida para as mulheres não grávidas, parece ser admissível.<sup>13</sup>

### 2.2.6 Fatores Nutricionais

O papel dos fatores nutricionais no AVC tem sido pouco estudado, com a dieta Mediterrânea a mostrar uma redução na probabilidade de ocorrência de AVC em cerca de 60% durante 4 anos, quando comparada com outras dietas. Esta dieta é rica em diversos óleos (canola, oliva e de peixe), vitaminas e antioxidantes e pobre em colesterol, gorduras trans e gorduras animais. Alguns dos alimentos presentes nesta dieta são os vegetais, as frutas, o vinagre balsâmico e o peixe rico em ômega-3.<sup>22</sup>

A componente antioxidante da dieta Mediterrânea melhora a disfunção endotelial através da redução dos efeitos nefastos dos radicais livres e da diminuição da oxidação do colesterol LDL, o qual constitui um dos fatores mais importantes no processo de aterosclerose. O colesterol LDL oxidado consegue atrair monócitos, estimula a ligação destes ao endotélio e é citotóxico para as células vasculares, o que favorece o AVC.<sup>22</sup> Para além disso doentes diabéticos tiveram resultados mais efetivos na redução rápida dos níveis de glicose e na redução da resistência à insulina com esta dieta.<sup>23</sup>

Uma meta-análise de 17 estudos mostrou uma relação inversa entre o consumo de frutas e vegetais e a ocorrência de AVC. O risco de ocorrência de AVC foi diminuído em 11% por cada porção diária adicional de frutas, cerca de 5% por cada porção de frutas e vegetais e apenas 3% por cada porção de vegetais.<sup>24</sup> O consumo de peixe em porções iguais ou superiores a 5 por semana está associado a uma redução de 12% do risco, quando comparado com o consumo inferior a 1 porção por semana.<sup>1</sup>

O consumo de grandes quantidades de sal está associado com o aumento do risco de AVC, tanto isquémico como hemorrágico, com estudos a mostrar que uma redução no seu consumo de cerca de metade de uma colher de chá leva a reduções no AVC na ordem dos 20%, provavelmente devido à diminuição da pressão arterial. Esta diminuição também é verificada com alimentos enriquecidos em potássio.<sup>3</sup>

O consumo moderado de café (3-4 chávenas por dia) parece diminuir o risco de AVC, provavelmente devido ao seu efeito antioxidante. Por outro lado, a suplementação com vitamina A, C, E ou beta-caroteno não parece reduzir o risco de AVC.<sup>3</sup>

### 2.2.7 Sedentarismo

O sedentarismo contribui para muitos efeitos adversos para a saúde, incluindo um aumento de incidência, mortalidade e morbidade do AVC. Uma atividade física regular consegue atenuar o risco de AVC em cerca de 25 a 30% através de efeitos favoráveis noutros fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia e excesso de peso. Este efeito protetor da atividade física parece ser dependente do género, intensidade e tipo de exercício e duração do mesmo.<sup>25</sup>

O exercício físico tem uma relação bem estudada com a hipertensão, que é um dos principais fatores de risco do AVC, bem como com a diabetes e a obesidade. Atividade física regular reduz a pressão sanguínea e o risco de desenvolvimento de hipertensão, melhorando a circulação sanguínea. Apesar de mais estudos serem necessários para avaliar os mecanismos desencadeados, as alterações benéficas do exercício físico parecem acentar em:

- Aumento da atividade da NO sintase, melhorando a função endotelial;
- Redução da hipertrofia ventricular esquerda;
- Aumento da fibrinólise e redução da atividade das plaquetas;
- Melhoria da regulação da glicose;
- Redução da inflamação sistémica;
- Aumento do colesterol HDL;
- Diminuição do colesterol LDL e dos triglicédeos.<sup>25</sup>

A prática de atividade física é também recomendada para pessoas que já sofreram AVC. O exercício físico aeróbico tem mostrado melhorar a aptidão física e reduzir os fatores de risco cardiovasculares, pelo que as recomendações indicam esta atividade como parte da reabilitação do AVC para otimizar benefícios cardio e cerebrovasculares e reduzir o risco de eventos recorrentes. É sugerido que os doentes participem em 3 ou 4 sessões de atividade física aeróbia por semana, com duração média de 40 minutos, envolvendo atividade moderada ou rigorosa.<sup>13, 25</sup>

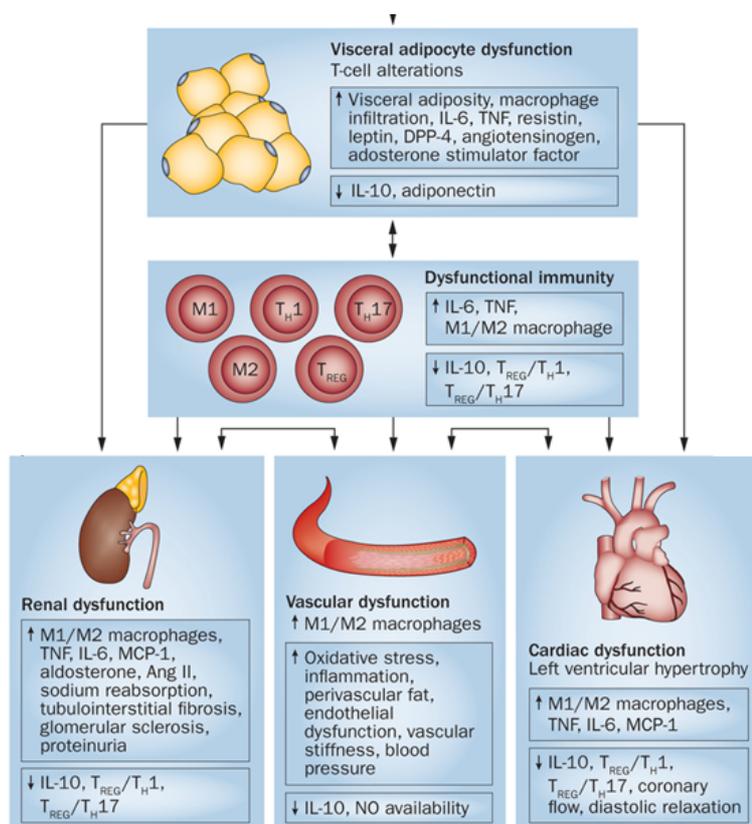
### 2.2.8 Obesidade

A relação entre o peso e a altura é designada como índice de massa corporal (IMC). As pessoas com IMC igual ou acima de 30 kg/m<sup>2</sup> são classificadas como obesas. A obesidade abdominal mede-se através da circunferência da cintura e apresenta valores acima de 102 cm em homens e valores acima de 88 cm em mulheres.<sup>13</sup>

A obesidade tem sido descrita como um fator de risco independente para o AVC. Um estudo observacional de 21 414 homens seguidos por 12,5 anos demonstrou que IMC igual ou acima de 30 kg/m<sup>2</sup> foi associado com um risco relativo de 2 para o AVC isquêmico, quando comparado com homens com IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Para além disso cada unidade de aumento no IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> tem sugerido um aumento de 6% no risco de AVC isquêmico.<sup>26</sup> Para valores de IMC de 25 a 50 kg/m<sup>2</sup> cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC foi associado com um aumento de 40% do risco de AVC mortal; para valores de IMC de 15 a 25 kg/m<sup>2</sup> não se verificou qualquer associação.<sup>13</sup>

A obesidade é o fator de risco mais importante para a resistência à insulina, que resulta em diabetes mellitus

tipo 2 e outras características da síndrome metabólica, como dislipidemia e hipertensão. Em indivíduos obesos, os adipócitos provocam uma exacerbação do processo inflamatório, com aumento dos níveis plasmáticos da proteína C-reativa e citocinas pró-inflamatórias como a TNF- $\alpha$ , IL-6, e de proteínas como leptina e adiponectina, e diminuição do nível de citocinas anti-inflamatórias,



como a interleucina 10 (IL-10). A leptina induz a síntese de óxido nítrico sintetase, e

**Figura v | Efeitos da disfunção dos adipócitos a nível renal, endotelial e cardíaco.** (Adaptado de DEMARCO, V., et al., 2014).<sup>28</sup>

por meio desse mecanismo ativa as ROS e RNS, aumentando a função fagocítica dos macrófagos. Estes fatores contribuem para o stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, potenciando a isquemia cerebral.<sup>27</sup>

## CAPÍTULO III – PREVENÇÃO DOS FATORES DE RISCO DO AVC

### 3.1. Prevenção primária e secundária

Segundo a OMS, existem diferentes estratégias a implementar para reduzir a ocorrência e o impacto do AVC, e podem ser divididas em prevenção primária e secundária. A prevenção primária tem por objetivo reduzir o risco de AVC em indivíduos assintomáticos e a secundária está relacionada com a redução da exposição aos fatores de risco para pessoas que já sofreram AVC.<sup>9</sup>

As medidas mais eficazes para reduzir a ocorrência do AVC passam pela modificação e tratamento dos fatores de risco. Contudo, apesar das inúmeras terapias para muitos destes fatores de risco, esta tarefa continua a ser um desafio, devido ao fraco reconhecimento da sua importância por parte dos doentes, pelo que a sua prática no dia-a-dia é complicada. Para além disso muitos doentes têm vários fatores de risco associados.<sup>29</sup>

**Tabela 3 | Importância da prevenção secundária.**  
(Retirado de SPENCE, JD, 2010).<sup>23</sup>

Intervention	Reduction in risk of recurrent stroke (%)	Time frame for risk reduction	Proportion of patients who would benefit (%)
Smoking cessation	≈50	6 months to several years	25
Mediterranean diet	60	4 years	100
Blood pressure control	40–50	3 years	60
Exercise	25–30	2 years	80
Antiplatelet agents	25–30	2 years	85
Lipid-lowering drugs	20–30	4 years	75
Pioglitazone for diabetes	47	3 years	20
Vitamins (B <sub>12</sub> )	25–35	2–4 years	30
Carotid endarterectomy for severe symptomatic carotid stenosis	67	2 years	10
Anticoagulants for atrial fibrillation	50	1 year	15

Em 2008, foram atualizadas as recomendações para o tratamento do AVC isquémico e do AIT pela *European Stroke Organization* (ESO) que estabelece os principais passos a tomar no controlo dos fatores de risco, ao nível da prevenção primária:<sup>30</sup>

- A pressão arterial deve ser avaliada regularmente e controlada através de modificações do estilo de vida e de uma terapêutica farmacológica individualizada, com o objetivo de obter valores normais de 120/80 mmHg. A medicação anti-hipertensora está indicada para doentes pré-hipertensos (<140/90 mmHg) com insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio, diabetes ou insuficiência renal crónica. Nos doentes com diabetes, a hipertensão arterial deve ser rigorosamente controlada, tendo como objetivo valores abaixo de 130/80 mmHg. Quando possível, o tratamento deve incluir um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina.
- A glicémia deve ser avaliada regularmente e controlada através de modificações do estilo de vida e de uma terapêutica farmacológica individualizada.
- O colesterol sérico deve ser avaliado regularmente e controlado com modificações do estilo de vida

e/ou com uma estatina.

- O tabagismo deve ser desencorajado.
- O consumo de quantidades elevadas de álcool deve ser diminuído. O consumo de menos de 2 bebidas por dia para homem e menos de 1 bebida para mulher parece ser o aconselhado.
- A atividade física deve ser regular, e são aconselhados exercícios moderados a vigorosos pelo menos 40 minutos por dia, 3 a 4 vezes por semana.
- Deve ser feita uma dieta com baixo teor de sal e gorduras saturadas, elevado teor de frutos e vegetais e rica em fibras.
- Recomenda-se uma dieta de redução de peso nos indivíduos com um índice elevado de massa corporal (25 a 29 kg/m<sup>2</sup>) e obesos (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>).
- Não se recomendam suplementos de vitaminas antioxidantes.
- Não se recomenda terapêutica de substituição hormonal.
- Recomenda-se o tratamento das perturbações respiratórias do sono.

Uma meta-análise de 6 ensaios clínicos, na qual foram incluídos 95 456 doentes, utilizando aspirina nas doses de 75 a 500 mg por dia, avaliaram os benefícios da aspirina na prevenção primária de eventos cardiovasculares, em ambos os sexos. Nas mulheres sem antecedentes de doença cardiovascular, a aspirina esteve associada a uma redução de 17% no AVC isquémico, mas nos homens não se verificou essa redução. Concluiu-se que na prevenção primária do AVC isquémico, deve ser usada aspirina na dose de 100 mg/dia apenas nos doentes com risco elevado e em mulheres com mais de 65 anos.<sup>13,31</sup>

A prevenção secundária do AVC pode reduzir em cerca de 90% o risco de AVC recorrente, o qual é muito elevado nos dias que procedem um AIT ou um AVC. Segundo Spence, 10,5% das pessoas que sofreram AVC tiveram um AVC recorrente nos 90 dias seguintes, por isso é tão importante o tratamento relacionado com a prevenção secundária destes doentes. Outro estudo verificou que a terapêutica imediata com estatinas, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antiplaquetários reduziu o risco de AVC recorrente em cerca de 80%.<sup>23</sup>

Assim, na prevenção secundária é essencial a implementação de medidas preventivas para um controlo otimizado dos fatores de risco e administração de terapêutica adequada. Recomenda-se uma modificação do estilo de vida que passa pela dieta Mediterrânea e prática de exercício físico, e controlo dos fatores de risco vasculares, com cessação tabágica, redução do colesterol e redução do consumo de álcool. A nível terapêutico recomenda-se o uso de:

- Antidiabéticos orais: Em doentes com diabetes tipo 2 é benéfico o tratamento com pioglitazona, uma molécula insulina-sensibilizante, após um episódio de AVC. Esta

molécula foi testada na prevenção secundária do AVC e do AIT e verificou-se uma redução no risco de AVC recorrente devido à diminuição da resistência à insulina;<sup>32</sup>

- Estatinas: O uso de atorvastatina (80mg) na prevenção secundária do AVC diminui a recorrência de AVC isquêmico;<sup>30</sup>
- Antiagregantes plaquetários: A prevenção secundária do AVC deve ser feita com um antiagregante plaquetar, como aspirina, dipiridamol ou clopidogrel. Relativamente a estas opções verificou-se que a aspirina contribuiu para uma redução de 15-25% no risco de AVC recorrente e que tanto baixas como elevadas doses têm o mesmo efeito, com as primeiras a provocarem problemas gástricos. O clopidogrel em doses de 75 mg/dia mostrou ser ligeiramente mais eficaz do que a aspirina na redução do risco de AVC isquêmico, mas a combinação de clopidogrel e aspirina não mostrou benefícios, tendo como efeito adverso o aumento das hemorragias. O dipiridamol reduz a recorrência de AVC com uma eficácia semelhante à aspirina. A combinação de aspirina com dipiridamol foi associada com uma redução de 6%, quando comparada com a aspirina isolada, apesar das cefaleias provocadas pelo dipiridamol. Assim uma baixa dose de aspirina deve ser utilizada em primeira linha, mas a combinação de aspirina e dipiridamol melhora a eficácia. O clopidogrel pode ser uma opção, especialmente para doentes intolerantes à aspirina;<sup>30,33</sup>
- Anticoagulantes: O tratamento com anticoagulantes orais, como a varfarina, após AVC isquêmico não-cardíaco não tem eficácia superior à aspirina na prevenção secundária, e causa mais hemorragias.<sup>30,33</sup>

### 3.2. Papel do farmacêutico

Enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, o farmacêutico tem um papel fundamental na prevenção da ocorrência de AVC. Devido à proximidade com o público consegue despistar de forma precoce potenciais fatores de risco. Na prevenção primária, o farmacêutico contribui para a monitorização de vários parâmetros bioquímicos, como a pressão arterial, a glicémia ou o colesterol. O esclarecimento que pode prestar sobre estes fatores de risco permite sensibilizar as pessoas para a importância do seu controlo e para a adoção de estilos de vida saudáveis. Na prevenção secundária, participa na adesão à terapêutica farmacológica e alerta para a extrema importância de manter os diferentes parâmetros dentro dos valores recomendados.

A nível da farmácia comunitária, várias ações podem ser implementadas para prevenção desta patologia, como rastreios do risco de AVC nas populações, que passam pela verificação da existência de fatores de risco que possam eventualmente contribuir para

a sua ocorrência. Nestes rastreios seria importante a estimativa da probabilidade de sofrer um primeiro AVC. No anexo I é apresentado o perfil de risco de AVC de Framingham, que foi desenvolvido usando dados de 36 anos obtidos em estudos de coorte, e que fornece uma estimativa, de acordo com o género, da probabilidade de AVC. Pela soma dos pontos obtidos de acordo com os dados clínicos apresentados é possível obter uma estimativa do risco de sofrer um AVC dentro de 10 anos. Esta tabela é uma ferramenta útil na prática, contudo é necessário ter em conta as suas limitações, como fatores de risco que não foram considerados e a objetividade do valor que fornece.<sup>29</sup>

## CONCLUSÃO

Pela incidência e mortalidade que apresenta, o AVC é um grave problema de saúde pública que envolve custos humanos e económicos elevados. A ocorrência do AVC na população tem sido explicada pelos fatores de risco referenciados nesta monografia. Contudo, estes não representam a totalidade dos AVC que ocorrem, e para pessoas que não apresentam alterações a nível destes fatores, bem como para população mais jovem (crianças e jovens adultos com idade inferior a 45 anos), essa explicação falha.<sup>34</sup> Alguns dos fatores que parecem ser associados com o AVC incluem: infeções comuns, consumo de substâncias ilícitas, mal formações vasculares, uso de contraceptivos orais, *stress*, entre outros, mas mais estudos são necessários para comprovar a sua relação com o AVC.<sup>13</sup>

De acordo com a informação obtida, a maior parte dos fatores de risco é modificável, pelo que um controlo adequado destes terá potencialmente um grande impacto na redução dos eventos de qualquer tipo de AVC. Esse controlo pode ser feito com terapêutica adequada e com modificação do estilo de vida, o que constitui um desafio na educação e consciencialização da população.<sup>3</sup>

A importância da modificação dos fatores de risco manifesta-se, não só, ao nível da prevenção primária, mas também na prevenção secundária, com a cessação tabágica e a dieta Mediterrânea a serem mais efetivas do que qualquer medicação.<sup>23</sup>

Quanto aos mecanismos, o impacto dos fatores de risco parece acentar no *stress* oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, mas carecem de investigação mais profunda para esclarecer melhor a fisiopatologia associada e assim optar por medidas mais efetivas de prevenção do AVC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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*. 131 (2015), 29-322.
2. WHO - **The top 10 causes of death**. Geneva, World Health Organization, 2014. [Acedido a 23 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. SARIKAYA, H.; FERRO, J.; ARNOLD, M - **Stroke Prevention- Medical and Lifestyle Measures**. *European Neurology*. 73 (2015), 150-157.
4. WHO - **WHO STEPS Stroke Manual: The WHO STEP wise approach to stroke surveillance**. Geneva, World Health Organization. 2006. [Acedido a 10 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf>
5. CORBYN, Z. - **Stroke: a growing global burden**. *Nature*. 510 (2014).
6. WOODRUFF, TM.; THUNDYIL, J.; TANG, SC.; SOBEY, CG.; TAYLOR, SM.; ARUMUGAM, TV. - **Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke**. *Molecular Neurodegeneration*. 2011, 6-11.
7. SANTOS, A. - **Eventos pós-receptor na neurotoxicidade do glutamato: Contribuição da subunidade GluR4 dos receptores AMPA para a activação do factor de transcrição AP-1**. 2003. [Acedido a 30 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/handle/10316/516>
8. BELAYEV, L.; YOUMING, L.; BAZAN, NG.; - **Brain Ischemia and Reperfusion: Cellular and Molecular Mechanisms in Stroke Injury**. In: BRADY, S.; SIEGEL, G.; ALBERS, W., PRICE, D.. *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology*. Academic Press, 2011. 621-642.
9. LO, EH.; DALKARA, T.; MOSKOWITZ, M. - **Mechanisms, challenges and opportunities in stroke**. *Nature Reviews Neuroscience*. 4 (2003), 399-415.
10. MOSKOWITZ, MA.; LO, EH.; IADECOLA C. - **The science of stroke: mechanisms in search of treatments**. *Neuron*. 67(2010), 181-98.
11. CHEN, RL.; BALAMI, JS.; ESIRI, MM.; CHEN, LK.; BUCHAN, AM. - **Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence**. *Nature Reviews Neurology*. 6 (2010); 256-265.

12. BALTAN, S.; BESANCON, EF.; MBOW, B.; YE, Z.; HAMNER, MA.; RANSOM, B. - **White matter vulnerability to ischemic injury increases with age because of enhanced excitotoxicity.** The Journal of Neuroscience. 28 (2008), 1479-1489.
13. GOLDSTEIN, LB.; BUSHNELL, CD.; ADAMS, RJ.; APPEL, LJ.; BRAUN, LT.; CHATURVEDI, S., et al. - **Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.** Stroke. 42 (2011), 517-584.
14. ROSS, AM.; LEE, CS.; LUTSEP, H. - **Influence of Gender and Age on the Peripheral Immune Response in Stroke.** Journal of Cardiovascular Nursing. 2015.
15. HAAST, R.; GUSTAFSON, D.; KILIAAN, A. - **Sex differences in stroke.** Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 32 (2012), 2100-2107.
16. O'DONNELL, M., XAVIER, D., LIU, L., et al. - **Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study.** Lancet. 376 (2010), 112-123.
17. PIRES, P.; RAMOS, C.; MATIN, N.; DORRANCE, AM., - **The effects of hypertension on the cerebral circulation.** American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 304 (2013), 1598-1614.
18. ZHANG, Z.; YAN, J.; SHI, H. - **Hyperglycemia as a Risk Factor of Ischemic Stroke.** Journal of drug metabolism & toxicology. 4(2013).
19. KRUYT, N.; BIESELS, G.; DEVRIES, J.; ROOS, YB. - **Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management.** Nature Reviews Neurology. 6 (2010), 145-155.
20. CSISZAR, A.; PODLUTSKY, A; WOLIN, MS.; LOSONCZY, G.; PACHER, P.; UNGVARI, Z. - **Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking.** Front Biosci. 14 (2009), 3128-3144.
21. REYNOLDS, K.; LEWIS, B.; NOLEN, JD.; KINNEY, GL.; SATHYA B.; HE, J. - **Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis.** Jama. 289 (2003), 579-88.
22. SPENCE, JD. - **Nutrition and stroke prevention.** Stroke. 37 (2006), 2430-2435.
23. SPENCE, JD. - **Secondary stroke prevention.** Nature Reviews Neurology. 6(2010), 477-486.
24. ARBOIX, A. - **Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke.** World Journal of Clinical Cases. 3(2015), 418-429.

25. GALLANAGH, SI.; QUINN, TJ.; ALEXANDER, J.; WALTERS, MR. - **Physical activity in the prevention and treatment of stroke.** ISRN Neurology. 2011 (2011).
26. HANKEY, GJ. - **Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential?** Stroke. 37(2006), 2181-2188.
27. ZEYDA, M.; STULNIG, TM. - **Obesity, inflammation, and insulin resistance-a mini-review.** Gerontology. 55(2009), 379-386.
28. DEMARCO, VG.; AROOR, AR.; SOWERS, JR. - **The pathophysiology of hypertension in patients with obesity.** Nature Reviews Endocrinology. 6(2014), 346-376.
29. ROMERO, JR.; MORRIS, J.; PIKULA, A. - **Stroke prevention: modifying risk factors.** Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2(2008), 287-303.
30. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee - **Recomendações para o Tratamento do AVC Isquémico e do Acidente Isquémico Transitório 2008**, 2008. [Acedido a 1 de julho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Portuguese.pdf](http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Portuguese.pdf)
31. BERGER, JS.; RONCAGLIONI, MC.; AVANZINI, F.; PANGRAZZI, I.; TOGNONI, G.; BROWN, DL. - **Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials.** JAMA. 295 (2006), 306-313.
32. VISCOLI, CM.; BRASS, LM.; CAROLEI, A.; CONWIT, R.; FORD, GA.; FURIE, KL., et al. - **Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the insulin resistance intervention after stroke trial.** American Heart Journal. 168(2014), 823-829.
33. KIRSHNER, HS. - **Prevention of secondary stroke and transient ischaemic attack with antiplatelet therapy: the role of the primary care physician** International Journal of Clinical Practice. 61(2007), 1739-1748.
34. GRAU, AJ.; URBANEK, C.; PALM, F. - **Common infections and the risk of stroke.** Nature Reviews Neurology. 6(2010), 681-694.

## ANEXOS

### Anexo I | Perfil de risco de AVC de Framingham (Retirado de 13).

	Points										
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
<b>Men</b>											
Age, y	54-56	57-59	60-62	63-65	66-68	69-72	73-75	76-78	79-81	82-84	85
Untreated SBP, mm Hg	97-105	106-115	116-125	126-135	136-145	146-155	156-165	166-175	176-185	186-195	196-205
Treated SBP, mm Hg	97-105	106-112	113-117	118-123	124-129	130-135	136-142	143-150	151-161	162-176	177-205
Diabetes	No	Yes									
Cigarette smoking	No	Yes									
CVD	No	Yes									
AF	No	Yes									
LVH	No	Yes									
	Points	10-Year Probability, %		Points	10-Year Probability, %		Points	10-Year Probability, %			
	1	3		11	11		21	42			
	2	3		12	13		22	47			
	3	4		13	15		23	52			
	4	4		14	17		24	57			
	5	5		15	20		25	63			
	6	5		16	22		26	68			
	7	6		17	26		27	74			
	8	7		18	29		28	79			
	9	8		19	33		29	84			
	10	10		20	37		30	88			

	Points										
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
<b>Women</b>											
Age, y	54-56	57-59	60-62	63-64	65-67	68-70	71-73	74-76	77-78	79-81	82-84
Untreated SBP, mm Hg	95-106		107-118	119-130	131-143	144-155	156-167	168-180	181-192	193-204	205-216
Treated SBP, mm Hg	95-106		107-113	114-119	120-125	126-131	132-139	140-148	149-160	161-204	205-216
Diabetes	No	Yes									
Cigarette smoking	No	Yes									
CVD	No	Yes									
AF	No	Yes									
LVH	No	Yes									
	Points	10-Year Probability, %		Points	10-Year Probability, %		Points	10-Year Probability, %			
	1	1		11	8		21	43			
	2	1		12	9		22	50			
	3	2		13	11		23	57			
	4	2		14	13		24	64			
	5	2		15	16		25	71			
	6	3		16	19		26	78			
	7	4		17	23		27	84			
	8	4		18	27						
	9	5		19	32						
	10	6		20	37						