

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

MARIA DE FÁTIMA DIAS DE SOUZA

Avaliação de potenciais alterações neuropsiquiátricas nos períodos agudo e subagudo precoce em pacientes vítimas de acidente vascular encefálico isquêmico

Belo Horizonte

2019

MARIA DE FÁTIMA DIAS DE SOUZA

Avaliação de potenciais alterações neuropsiquiátricas nos períodos agudo e subagudo precoce em pacientes vítimas de acidente vascular encefálico isquêmico

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Aline Silva de Miranda

Belo Horizonte

2019

043

Souza, Maria de Fátima Dias de.

Avaliação de potenciais alterações neuropsiquiátricas nos períodos agudo e subagudo precoce em pacientes vítimas de acidente vascular encefálico isquêmico [manuscrito] / Maria de Fátima Dias de Souza. – 2019.

102 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Aline Silva de Miranda.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Disfunção Cognitiva. 4. Depressão. 5. Ansiedade. 6. Memória. 7. Testes Neuropsicológicos. I. Miranda, Aline Silva de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proporcionar saúde e me guiar nesta longa jornada.

A minha família e amigos pelo suporte de sempre.

Ao doutor Antônio Lúcio Teixeira pela oportunidade desta pesquisa.

A minha orientadora Aline Silva de Miranda pela generosidade em me receber e pela notória e marcante orientação na elaboração deste trabalho.

Ao doutor Leonardo Cruz de Souza pelos ensinamentos e valiosa ajuda nos testes neuropsicológicos.

A doutora Érica L. M. Vieira pela colaboração na organização desta pesquisa.

Aos membros do Laboratório de Investigações Médicas pela importante colaboração.

A amiga Maíra Glória de Freitas Cardoso, pelas lições e contribuição fundamental na elaboração da estatística deste trabalho.

A amiga Aline Cerqueira Lisboa pela ajuda no hospital.

A FAPEMIG pelo financiamento desta pesquisa.

“O nosso cérebro é o melhor brinquedo já criado: nele se encontram todos os segredos, inclusive o da felicidade”.

(Charles Chaplin)

RESUMO

Introdução: O acidente vascular encefálico (AVE) é uma síndrome clínica, de origem vascular, com início súbito de disfunção das atividades cerebrais que persiste por um tempo maior do que 24 horas. Sobreviventes de AVE são regularmente acometidos por declínio cognitivo e desordens neuropsiquiátricas, como depressão e / ou ansiedade que afetam cerca de um terço desses indivíduos. As sequelas neuropsiquiátricas, muitas vezes, são negligenciadas, tendo um impacto negativo no processo de reabilitação. **Objetivos:** Avaliar possíveis alterações neuropsiquiátricas em pacientes vítimas de AVE isquêmico (AVEi) nos períodos agudo (até 7 dias) e subagudo precoce (de 30 a 60 dias). **Métodos:** Testes neuropsicológicos foram aplicados nos pacientes internados na unidade de AVE do Hospital Municipal Odilon Behrens de dezembro de 2017 a março de 2019. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob número de protocolo CAAE 02811212.5.3001.5129. Neste estudo, foram admitidos pacientes com diagnóstico de AVEi com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, tendo tempo de ictus (tempo transcorrido entre sintomas iniciais de AVEi e atendimento nesse hospital) até 7 dias e que apresentaram a capacidade de entender e responder às perguntas dos testes neuropsicológicos que foram aplicados no leito do paciente. Foram excluídos pacientes com doenças neurológicas (como aneurisma e outras), doenças neurodegenerativas (como Doença de Alzheimer e outras), transtornos psiquiátricos prévios ao AVE (como Depressão, Ansiedade e outras), outros tipos de AVE (AVE hemorrágico), neurocirurgia, doenças inflamatórias e infecciosas (como sarcoidose, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV e outras) e no grupo "Outros" (câncer e outras condições). Foram aplicados o NIHSS ('National Institute of Health Stroke Scale') na admissão do paciente, o MEEM (Mini-Exame do Estado Mental), a FAB (Bateria de Avaliação Frontal) e a HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão) no hospital até 7 dias. A segunda bateria de testes neuropsicológicos de 30 a 60 dias após os primeiros sintomas, incluiu, além dos 3 testes já mencionados, o TMV (Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve), o TFV (Teste de Fluência Verbal), o SD (Subteste Dígitos do Wechsler WAIS-III) e o TREF (Teste de Reconhecimento de Emoção Facial). Um grupo controle formado por 21 indivíduos

saudáveis também realizou a bateria neuropsicológica completa. **Resultados:** O total de 46 pacientes elegíveis realizaram os testes neuropsicológicos no hospital no período agudo e 18 deles retornaram para a segunda bateria de testes neuropsicológicos de 30 a 60 dias após os primeiros sintomas. O AVEi provocou um declínio geral da eficiência cognitiva e alterações psiquiátricas na fase aguda em todos os testes aplicados. Na fase subaguda precoce, os pacientes apresentaram sintomas de ansiedade e de depressão, bem como declínio na memória imediata, evocação e reconhecimento. E o grupo de pacientes que retornaram, quando foi comparado seus escores nas fases aguda e subaguda precoce, obtiveram melhoras nos testes MEEM, FAB e HADS_A (subescala de ansiedade), mas permaneceram com sintomas de depressão no período de 30 a 60 dias, não apresentando mudança em relação ao período agudo. O NIHSS (gravidade do AVE), no período agudo pós-AVEi, piorou os resultados dos testes MEEM, FAB, HADS_A, mas não se correlacionou com a HADS_D (subescala de depressão). No período subagudo precoce, o NIHSS não se correlacionou com nenhum dos testes aplicados nessa fase. **Conclusão:** Indivíduos vítimas de AVE isquêmicos apresentaram prejuízos cognitivos e alterações psiquiátricas significativas. O estudo apoia a premissa de que as desordens neuropsiquiátricas pós-AVE não devem ser negligenciadas, abrindo caminho para investigações futuras com enfoque em diagnóstico, tratamento multidisciplinar e reabilitação eficaz a fim de alcançar melhor recuperação e desfechos favoráveis para esses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente vascular encefálico; Comprometimento neuropsiquiátrico; Cognição; Depressão; Ansiedade; Disfunção executiva; Memória; Reconhecimento de emoções; Fluência verbal; Subteste Dígitos.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a clinical syndrome, of vascular origin, with a sudden onset of dysfunction of brain activity that persists for more than 24 hours. Stroke survivors are regularly affected by cognitive decline and neuropsychiatric disorders such as depression and / or anxiety that affect about one-third of these individuals. Neuropsychiatric sequelae are often neglected, having a negative impact on the rehabilitation process. **Objectives:** To evaluate possible neuropsychiatric changes in patients with ischemic stroke (IS) in the acute (up to 7 days) and early subacute (30 to 60 days) periods. **Methods:** Neuropsychological tests were applied to patients admitted to the stroke unit of the Odilon Behrens Municipal Hospital from December 2017 to March 2019. The project was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) under protocol number CAAE 02811212.5.3001.5129. In this study, patients with a diagnosis of IS over 18 years of age, of both sexes, with stroke time (time elapsed between initial symptoms of IS and care in this hospital) up to 7 days and who had the ability to understand and respond to neuropsychological test questions that have been applied to the patient's bed. Patients were excluded with neurological diseases (such as aneurysm and others), neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease and others), psychiatric disorders prior to stroke (such as Depression, Anxiety and others), other types of stroke (haemorrhagic stroke), neurosurgery, inflammatory and infectious diseases (such as sarcoidosis, human immunodeficiency virus infection - HIV and others) and in the 'Other group' (cancer and other conditions). The NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) was applied at the patient's admission, MMSE (Mini-mental State Examination), FAB (Frontal Assessment Battery), and HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) in the hospital for up to 7 days. The second battery of neuropsychological tests 30 to 60 days after the first symptoms, which included, in addition to the 3 tests already mentioned, The Brief Cognitive Battery (BCB), Verbal Fluency Test (VFT), Digit Span subtest WAIS-III (DS) and Facial Emotion Recognition Test (FERT). A control group of 21 healthy individuals also performed the complete neuropsychological battery. **Results:** A total of 46 eligible patients underwent neuropsychological tests at the hospital in the acute period and 18 of them returned to the second battery of neuropsychological tests 30 to 60 days after

the first symptoms. The IS caused a general decline in cognitive efficiency and psychiatric changes in the acute phase in all applied tests. In the early subacute phase, patients presented symptoms of anxiety and depression, as well as a decline in immediate memory, recall and recognition. And the group of patients who returned, when their scores were compared in the acute and early subacute phases, had improvements in the MMSE, FAB and HADS_A (anxiety subscale) tests, but remained with depressive symptoms for 30 to 60 days, showing no change in relation to the acute period. NIHSS (acute stroke severity), in the acute post-stroke period, worsened MMSE, FAB, HADS_A, but did not correlate with HADS_D (depression subscale). In the early subacute period, the NIHSS did not correlate with any of the tests applied at that stage. **Conclusion:** Individuals with ischemic stroke presented cognitive impairment and significant psychiatric disorders. The study supports the premise that post-stroke neuropsychiatric disorders should not be neglected, paving the way for future research with a focus on diagnosis, multidisciplinary treatment and effective rehabilitation in order to achieve better recovery and favorable outcomes for these patients.

KEYWORDS: Stroke; Neuropsychiatric impairment; Cognition; Depression; Anxiety; Executive dysfunction; Memory; Emotion recognition; Verbal fluency; Digit span.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da neuroinflamação	26
Figura 2 - Fluxo da resolução da neuroinflamação e reparo tecidual	29
Figura 3 - Diagrama de fluxo do recrutamento dos pacientes	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas dos Grupos Controle, AVE total e AVE retorno	59
Tabela 2. Comparação do desempenho neuropsicológico entre os Grupos AVE total e Controle no período agudo pós-AVEi	60
Tabela 3. Médias do desempenho neuropsicológico entre os Grupos Controle, AVE total no período agudo, AVE retorno no período agudo e AVE retorno no período subagudo precoce pós-AVEi	61
Tabela 4. Correlação do NIHSS com testes neuropsicológicos do Grupo AVE total no período agudo pós-AVEi	62
Tabela 5. Comparação do desempenho neuropsicológico entre os Grupos Controle e AVE retorno no período subagudo precoce pós-AVEi	63
Tabela 6. Comparação do desempenho neuropsicológico do Grupo AVE retorno no período agudo e subagudo precoce pós-AVEi	64
Tabela 7. Correlação NIHSS com testes neuropsicológicos Grupo AVE retorno no período subagudo precoce pós-AVEi	65

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AA	Cascata do Ácido Araquidônico
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AHA	Associação Americana do Coração
AMPA	Receptor do Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
APA	Ansiedade Pós-AVE
APPA	Apatia Pós-AVE
ASCOD	A (aterosclerose); S (doença de pequenos vasos); C (patologia cardíaca); O (outra causa) e D (dissecção)
AVD	Atividades da Vida Diária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVEi	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
ATP	Trifosfato de Adenosina
BAD	'Bcl-2-associated death promoter'
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
bFGF	Fator de Crescimento Fibroblástico Básico
BHE	Barreira Hematoencefálica
Ca ²⁺	Íon Cálcio
CCPA	Comprometimento Cognitivo Pós-AVE
CCV	Comprometimento Cognitivo Vascular
CNTF	Fator Neurotrófico Ciliar
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COXs	Cicloxygenases
COX-2	Cicloxygenase-2
DALYs	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade
DAMPs	Padrões Associados a Danos Moleculares
DEMPA	Demência pós-AVE
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPA	Depressão Pós-AVE
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DWI-MRI	'Diffusion Weighted Imagin - Magnetic Resonance Imaging'
EAAT1	Transportador de Recaptação de Glutamato Astrocítico
EPO	Eritropoietina
ETP	Potencial de Trombina Endógena
FAST	'Face Arm and Speech Test'
FA	Fibrilação Atrial
FAB	Bateria de Avaliação Frontal
FPA	Fadiga Pós-AVE
GDNF	Fator Neurotrófico Derivado da Glia
GENP	Gerência de Ensino e Pesquisa
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HADS_A	Subescala da HADS para Ansiedade
HADS_D	Subescala da HADS para Depressão
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIS	Hemorragia Intracraniana Sintomática
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1
IEPA	Incontinência Emocional Pós-AVE
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL-1, IL-2, IL-4, IL-5	Interleucinas 1, 2, 4, 5
IL-6, IL-10, IL-12	Interleucinas 6, 10, 12
IL-13, IL-17, IL-18,	Interleucinas 13, 17, 18
IL-23	Interleucina 23
IL-1 β	Interleucina-1 Beta
IL-1 α	Interleucina-1 Alfa
IFN- γ	Interferon - gama
LACs	Síndromes Lacunares
LFA-1	Antígeno Associado à Função Linfocitária 1
Mac-1	Antígeno Macrófago 1
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MMPs	Metaloproteinases de Matriz
MPA	Mania pós-AVE

mRS	'Modified Rank Scale'
Na ⁺	Íon Sódio
Na ⁺ /K ⁺ ATPase	Bomba de sódio/potássio ATPase
NGF	Fator de Crescimento Nervoso
NIHSS	'National Institute of Health Stroke Scale'
NLR	Taxa de Neutrófilos para Linfócitos
NF-κ B	Fator Nuclear κB
NK	' <i>Natural Killer</i> '
NKT	' <i>Natural killer</i> ' T
NMDA	Receptor pós-sináptico ionotrópico do tipo N-metil-D-aspartato
eNOS	NOS endotelial
iNOS	Indução de NOS
nNOS	NOS neuronal
NO	Óxido Nítrico
NOSs	Óxido Nítrico Sintases
NOX	NADPH oxidase
O ₂ ⁻	Radical Superóxido
OMS	Organização Mundial de Saúde
OCSP	'Oxfordshire Community Stroke Project'
oxLDL	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
P2X1-P2X7	Receptores Ionotrópicos Sensíveis
PACs	Síndrome da Circulação Anterior Parcial
pCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
PCR	Proteína C-reativa
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PMN	Leucócitos Polimorfonucleares
POCs	Síndrome da Circulação Posterior
QV	Qualidade de Vida
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
ROSIER	Escala de Reconhecimento do AVE na sala de emergência
r-tPA	Ativador do Plasminogênio Tecidual Recombinante

SD	Subteste Dígitos do Wechsler WAIS-III
SD_ordem_direta_acertos	SD acertos na ordem direta
SD_ordem_direta_span	SD quantidade de dígitos na ordem direta
SD_ordem_inversa_acertos	SD acertos na ordem inversa
SD_ordem_inversa_span	SD quantidade de dígitos na ordem inversa
SGZ	Zona Subgranular
SUS	Sistema Único de Saúde
SVZ	Zona Subventricular
TACs	Síndrome da Circulação Anterior Total
TC	Tomografia Computadorizada
T CD4 ⁺	Linfócitos T CD4 ⁺ (auxiliares)
T CD8 ⁺	Linfócitos T CD8 ⁺ (citotóxicas)
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TCR	Receptor das Células T para Antígenos
TFV	Teste de Fluência Verbal
TFV_animais	TFV categoria semântica para animais
TFV_F, TFV_A, TFV_S	TFV fonêmico com as letras “F”, “A” e “S”
TGF-β	Fator de Transformação do Crescimento Beta
TGT	Teste de Geração de Trombina
TH1	Células T CD4 ⁺ do tipo TH1
TH2	Células T CD4 ⁺ do tipo TH2
TLR	Receptores Toll-like
TLR2, TLR4	Receptores Toll-like 2 e 4
TMV	Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve
TMV_aprendizado	TMV aprendizado
TMV_evocação	TMV evocação
TMV_mem_incidental	TMV memória incidental
TMV_mem_imediata	TMV memória imediata
TMV_reconhecimento	TMV reconhecimento
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOAST	‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’
TREF	Teste de Reconhecimento de Emoção Facial
Tregs	Células T Regulatórias

VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
Wnt	Via de Sinalização da Wnt
YLDs	Anos Perdidos Devido à Incapacidade
YLLs	Anos de Vida Perdidos
χ^2	Qui-quadrado
$\gamma\delta T$	Células $\gamma\delta T$ (linfócitos efetores com um TCR compreendendo cadeias $\gamma\delta$ – gama delta)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE).....	19
1.2. EPIDEMIOLOGIA DO AVE	20
1.3. PATOFISIOLOGIA DO AVE	21
1.4. DIAGNÓSTICO DO AVE.....	31
1.5. ETIOLOGIA DO AVE.....	33
1.6. FATORES DE RISCO DO AVE.....	34
1.6.1.FATORES DE RISCO NÃO-MODIFICÁVEIS	34
1.6.2. FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS	35
1.7. PROGNÓSTICO DO AVE	37
1.8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO AVE.....	41
1.9. SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICAS PÓS-AVE	42
1.9.1. COMPROMETIMENTO COGNITIVO E DEMÊNCIA	42
1.9.2. DEPRESSÃO E ANSIEDADE.....	43
1.9.3. OUTRAS ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS	45
2. RELEVÂNCIA	48
3. HIPÓTESE	49
4. OBJETIVOS.....	50
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
5. MÉTODOS	51
5.1. CUIDADOS ÉTICOS.....	51
5.2. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES	51
5.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	52

5.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	52
5.5. TESTES APLICADOS NO HOSPITAL.....	53
5.5.1. NIHSS ('National Institute of Health Stroke Scale').....	53
5.5.2. PRIMEIRA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	53
5.5.2.1. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	53
5.5.2.2. Bateria de Avaliação Frontal (FAB)	54
5.5.2.3. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)	54
5.6. SEGUNDA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	55
5.6.1. Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve (TMV).....	55
5.6.2. Teste de Fluência Verbal (TFV)	55
5.6.3. Subteste Dígitos do Wechsler WAIS-III (SD)	55
5.6.4. Teste de Reconhecimento de Emoção Facial (TREF).....	56
5.7. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DO GRUPO CONTROLE	56
5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
6. RESULTADOS	58
6.1. PACIENTES	58
6.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS GRUPOS.....	59
6.3. COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO ENTRE OS GRUPOS AVE TOTAL E CONTROLE NO PERÍODO AGUDO (ATÉ 7 DIAS DO ICTUS)	60
6.4. COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO ENTRE OS GRUPOS AVE RETORNO E CONTROLE NO PERÍODO SUBAGUDO PRECOCE (APÓS 30 A 60 DIAS DO ICTUS)	62
6.5. COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO DO GRUPO AVE RETORNO NOS PERÍODOS AGUDO E SUBAGUDO PRECOCE PÓS-AVEi.....	63

7. DISCUSSÃO	66
8. CONCLUSÃO	73
9. PERSPECTIVAS	74
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
APÊNDICE A	101

1. INTRODUÇÃO

1.1. ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE)

O acidente vascular encefálico (AVE) é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma síndrome clínica, cuja causa presumida é vascular, tendo como característica sinais de rápido desenvolvimento de disfunção focal ou global (em caso de coma) das atividades cerebrais, persistindo por um tempo maior que 24 horas, ou que leva o indivíduo à morte (OMS, 1978).

O AVE pode ser isquêmico (AVEi), quando ocorre a restrição do fluxo sanguíneo para uma parte do cérebro causado por um trombo ou êmbolo no interior de um vaso, ou hemorrágico, quando há o extravasamento de sangue para o tecido cerebral (hemorragia intracerebral primária) ou para a superfície do cérebro no espaço subaracnóideo (hemorragia subaracnóidea) (HANKEY; BLACKER, 2015).

Assim, a definição clássica para o AVE é clínica e fundamentada num conceito de início repentino da perda de função neurológica focal causada por infarto ou hemorragia numa área do cérebro, retina ou medula espinal e os sintomas permanecerão por um tempo maior do que 24 horas ou levarão o indivíduo à morte prematura (HANKEY, 2017).

Um conceito atual do AVE é um evento agudo de disfunção cerebral, da retina ou medula espinal que persiste por mais de 24 horas, ou de qualquer duração, se os exames de imagens complementares de Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) ou autópsia, caracterizarem um infarto focal ou hemorragia relevantes para os sintomas. Esse conceito engloba também a hemorragia subaracnóidea. Porém, o ataque isquêmico transitório (AIT) é caracterizado por uma disfunção focal que dura menos de 24 horas e sem nenhuma evidência nos exames de imagens (SACCO et al., 2013).

O AVE geralmente é classificado em fases clínicas que podem ser divididas em: hiperaguda (0 a 24 horas); aguda (de 1 a 7 dias); subaguda precoce (7 dias a 3 meses); subaguda tardia (3 a 6 meses) e uma fase crônica (após 6 meses) (BERNHARDT et al., 2017).

1.2. EPIDEMIOLOGIA DO AVE

A doença isquêmica do coração e o AVE são os maiores causadores de mortes em todo o mundo, alcançando 15,2 milhões de mortes em 2016. Essas doenças permanecem no cenário como as principais causas de morte nos últimos 15 anos. Entre as dez principais causas de morte no mundo em 2016, o AVE ocupou o segundo lugar, com quase 6 milhões de mortes e no ano de 2000, também estava em segundo lugar, com mais de 5 milhões de mortes (OMS, 2018).

A mortalidade e incidência brutas de AVE no mundo foram positivamente correlacionadas com a proporção da população com idade ≥ 65 anos, porém, países como a Áustria e a Suíça, apesar de possuírem uma grande proporção da população nessa faixa etária, apresentaram baixas taxas de mortalidade por AVE. As taxas de incidência de AVE ajustadas à idade foram maiores nos homens do que nas mulheres em quase todos os países. Dos 128 países que reportaram dados recentes (2012) de mortalidade à OMS, a mortalidade bruta por AVE foi maior na Bulgária e Grécia, e se apresentou menor, no Qatar (THRIFT et al., 2017).

Em relação à taxa de mortalidade bruta, em 2016, nos países de baixa renda, o AVE ocupou o quinto lugar, e nos países de rendas média-baixa, média-alta e alta, ocupou o segundo lugar (OMS, 2018).

No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, cerca de 2,2 milhões de brasileiros com idade ≥ 18 anos tiveram diagnóstico de AVE (IBGE, 2014).

Nessa PNS de 2013, as taxas de prevalência de AVE foram de 1,6% para homens e 1,4% para mulheres. O envelhecimento fez a taxa de prevalência aumentar, foi de 0,1% na faixa etária de 18 a 29 anos e alcançou 7,3% na faixa etária acima de 75 anos. Quanto menor a escolaridade do indivíduo, maior a taxa de prevalência. A raça/cor da pele não alterou a taxa de prevalência. E as áreas rurais tiveram taxas de prevalência menores (1%) em relação às áreas urbanas (1,6%). No que diz respeito à incapacidade pós-AVE, cerca de 568.000 pessoas apresentaram grau intenso ou muito intenso. A prevalência pontual de incapacidade de AVE foi de 29,5% para o sexo masculino e 21,5% no sexo feminino. A incapacidade funcional foi de 29,9% para pessoas com menor escolaridade sem fundamentos formais e incompletos e diminuiu com o aumento da escolaridade, indo para 10,7% em

indivíduos com superior completo. Nas áreas rurais, apesar de terem apresentado uma taxa de prevalência menor, a incapacidade funcional foi maior, de 29,6%, enquanto nas áreas urbanas, foi de 25% (BENSENOR et al., 2015).

A mortalidade e anos de vida perdidos (*'years of life lost'* — YLLs) devido à morte prematura, em 2013, foi maior no Paraguai e, em segundo lugar, no Brasil, em relação aos países da América do Sul. E, quando comparado a outros países do mundo, o Brasil apresentou o sexto YLL entre 19 países selecionados (LOTUFO, 2015).

Um estudo utilizou as informações do Global Burden of Diseases 2015, criando indicadores de mortalidade e YLLs; morbidade relacionado ao número de anos perdidos devido à incapacidade (*'years lost due to disability'* — YLDs) e dos anos de vida ajustados por incapacidade (*'disability-adjusted life years'* - DALYs) nas 27 unidades da Federação brasileira, pela doença cerebrovascular (CID-10: I-60-69). O número de óbitos aumentou tanto para o sexo masculino de 58.489 (2005) para 73.487 (2015) quanto para o sexo feminino de 56.774 (2005) para 70.591 (2015). Todavia, a mortalidade precoce (< 70 anos de idade) apresentou redução expressiva para ambos os sexos, o masculino de 45,9% (2005) para 39,7% (2015) e, principalmente para o feminino de 37,5 % (2005) para 30,5 % (2015). Os YLLs (x 1.000 hab.), ajustados por idade, também apresentaram uma redução significativa tanto para homens de 2.104,4 (2005) para 1.707,6 (2015) como para as mulheres de 1.462,1 (2005) para 1.125,8 (2015). Os YLDs (x 1.000 hab.), também ajustados por idade, reduziram no sexo masculino de 60,5 (2005) para 54,1 (2015) e no sexo feminino de 49,7 (2005) para 44,0 (2015). O DALY (x 1.000 hab.) para os homens, também diminuiu de 2.164,9 (2005) para 1.761,7 (2015) e para as mulheres de 1.511,8 (2005) para 1.169,8 (2015). Nesse período, observou-se uma desaceleração das taxas de mortalidade, ajustadas por idade, para ambos os sexos (LOTUFO et al., 2017).

1.3. PATOFISIOLOGIA DO AVE

O funcionamento das células do tecido nervoso depende fortemente da disponibilidade de oxigênio e glicose ofertados pelo fluxo contínuo do sangue, cuja interrupção, leva a grandes danos do tecido cerebral. Os neurônios são mais

sensíveis do que as células gliais e vasculares e podem morrer ou se tornarem disfuncionais. Na ausência de glicose e oxigênio, eles não podem gerar o Trifosfato de Adenosina (ATP) necessário para manter o bom funcionamento das bombas de íons que asseguram valores normais dos gradientes eletroquímicos (IADECOLA; ANRATHER, 2011).

O núcleo isquêmico corresponde ao tecido distal à oclusão de um vaso sanguíneo que é danificado de forma irreversível, rapidamente, devido a níveis basais de fluxo sanguíneo <20%, o que resulta em depleção do estoque de ATP e falha irrecuperável do metabolismo energético, onde o índice metabólico de oxigênio, um parâmetro intimamente relacionado à taxa metabólica cerebral de utilização de oxigênio, alcança um limiar irreversível de lesão, o que diferencia o núcleo isquêmico da penumbra (AN et al., 2015; LO, 2008a, 2008b; MOSKOWITZ; LO; IADECOLA, 2010; RAYASAM et al., 2017).

A penumbra isquêmica corresponde a uma área de tecido em torno do núcleo isquêmico (ASTRUP; SIESJÖ; SYMON, 1981) com reduções significativas no seu fluxo sanguíneo, mas que sofre danos mais lentamente, pois é irrigado pelo sangue da circulação colateral proveniente dos vasos de territórios adjacentes que não foram acometidos pela oclusão do vaso (JACKMAN; IADECOLA, 2015). O fluxo colateral, quase insuficiente para garantir os níveis basais de ATP e metabolismo de oxigênio, mantém o índice metabólico de oxigênio dentro de um limiar de lesão reversível, assim como gradientes iônicos normais na presença de silêncio elétrico e supressão da síntese proteica, mantém um volume de tecido funcionalmente comprometido, mas estruturalmente intacto e que tem potencial para ser recuperado se a perfusão for restabelecida, sendo alvo de intervenções terapêuticas, e sua regeneração está associada à melhora do quadro clínico neurológico. Porém, se não houver tratamentos para a reperfusão o tecido em risco também pode morrer em poucas horas e a oportunidade terapêutica é perdida (AN et al., 2015; DONNAN et al., 2009; LO, 2008a, 2008b; MOSKOWITZ; LO; IADECOLA, 2010; RAYASAM et al., 2017).

Com a oclusão do vaso, inicia-se uma cascata isquêmica cerebral, ocorre a perda do potencial de membrana denominada despolarização anóxica, pois os neurônios não podem gerar ATP para alimentar as bombas iônicas que mantêm gradientes eletroquímicos dentro de valores homeostáticos, principalmente a bomba

de sódio/potássio ATPase (Na^+/K^+ ATPase) (RAYASAM et al., 2017; WEILINGER et al., 2013).

Na penumbra isquêmica, os neurônios possuem frágil metabolismo porque sofrem grande estresse e por isso, são mais vulneráveis a eventos patogênicos, principalmente ao excesso de glutamato extracelular (IADECOLA; ANRATHER, 2011).

A isquemia promove uma maior liberação de glutamato pré-sináptico bem como a reversão do transportador de recaptção de glutamato astrocítico (EAAT1), ocorrendo, assim, o acúmulo de glutamato extracelular, levando a um aumento da estimulação dos receptores pós-sinápticos ionotrópicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) o que contribui para o grande aumento do influxo de cálcio (Ca^{2+}), sódio (Na^+) e água nos neurônios. O influxo de Na^+ contribui para a despolarização da membrana e o de Ca^{2+} ativa enzimas dependentes de Ca^{2+} , incluindo as proteases calpaína e caspase, e enzimas que produzem óxido nítrico (NO), espécies reativas de oxigênio (ROS) e metabólitos do ácido araquidônico. Todos esses eventos podem incorrer em necrose ou apoptose (morte celular programada) dos neurônios da penumbra isquêmica, de acordo com a gravidade do insulto e do estado de metabolismo dos neurônios (IADECOLA; ANRATHER, 2011; WEILINGER et al., 2013).

A oclusão arterial leva a um aumento da pressão parcial de gás carbônico (pCO_2) promovendo a acidose tecidual (MENYHÁRT et al., 2017). A acidose promove a necrose e morte celular por meio de canais iônicos de detecção de ácido (SHERWOOD et al., 2011) e a hipoperfusão leva à glicólise anaeróbica o que causa o acúmulo de lactato, e essa acidose láctica também pode promover a perda neuronal (BROUNS et al., 2008; XIANG et al., 2004). Outro efeito deletério da acidose na penumbra isquêmica é a disfunção mitocondrial e a estimulação da produção de ROS (ANDERSON; TAN; MEYER, 1999).

O AVE desencadeia uma resposta inflamatória como resultado de vários fatores, como células necróticas, detritos e espécies reativas de oxigênio (ROS), ocorrendo uma cascata de eventos inflamatórios no encéfalo isquêmico (ANRATHER; IADECOLA, 2016; DZYUBENKO et al., 2018; GEORGE; STEINBERG, 2015; LI et al., 2018b; MACREZ et al., 2011), e a neuroinflamação afeta mais fortemente a penumbra, enquanto a necrose e a degeneração neuronal são mais intensas no núcleo isquêmico (HORVÁTH et al., 2018).

A inflamação tem seu início na luz do vaso sanguíneo, logo após a oclusão do mesmo, quando a hipóxia, alterações no estresse de cisalhamento e produção de ROS iniciam a cascata de coagulação sanguínea, promovem a ativação das células endoteliais e do complemento, agregação de plaquetas e liberação de citocinas, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) (CARDEN; GRANGER, 2000; KIM; KAWABORI; YENARI, 2014; PEERSCHKE; YIN; GHEBREHIWET, 2010).

A isquemia do tecido nervoso encefálico engloba a imunidade inata e adaptativa. A micróglia residente no cérebro é uma das primeiras a dar resposta frente ao insulto e logo ocorre a infiltração de macrófagos periféricos, linfócitos, células dendríticas e neutrófilos (JIANG et al., 2018). Há o recrutamento de leucócitos polimorfonucleares (PMN), também chamados de neutrófilos, para o tecido cerebral afetado e esse processo começa com as moléculas de adesão P e E-selectinas sendo translocadas para a superfície da membrana das células endoteliais (HOMEISTER et al., 1998; HUANG et al., 2000; JIN et al., 2010; ZHANG et al., 1998). O TNF e IL-1 produzidos por mastócitos e macrófagos perivasculares fornecem sinais para direcionar ainda mais a migração dos leucócitos através da parede do vaso. Os neutrófilos circulantes expressam carboidratos em sua superfície que se ligam especificamente às selectinas que medeiam a fraca adesão e isso resulta no rolamento deles no endotélio. Os leucócitos expressam também outras moléculas de adesão denominadas integrinas, como antígeno associado à função linfocitária 1 (LFA-1) e antígeno macrófago 1 (Mac-1), que medeiam sua firme adesão. O TNF e IL-1 agem no endotélio para que ele expresse molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) que são ligantes das integrinas. A firme ligação das integrinas aos seus ligantes fixam ao endotélio os neutrófilos que estão rolando. Então, eles são estimulados por quimiocinas e produtos da ativação do complemento, vão mover-se, migrando entre as células endoteliais, através da parede do vaso, ao longo do gradiente de concentração dos quimioatratadores, para o sítio da lesão isquêmica (IADECOLA; ANRATHER, 2011; VIDALE et al., 2017; YILMAZ; GRANGER, 2010).

Assim, a infiltração de neutrófilos é um grande fator responsável pela ruptura severa da barreira hematoencefálica (BHE) resultando em formação de edema, ativação da micróglia cerebral e geração de citocinas inflamatórias e ROS. Um outro fator principal que promove a ruptura da BHE são as metaloproteinases de matriz

(MMPs) que medeiam a ruptura da proteína da lâmina basal, promovendo hipermeabilidade da BHE, permitindo maior extravasamento de leucócitos, edema cerebral e transformação de AVEi em hemorrágico. As cicloxigenases (COXs) constituem uma família de enzimas que estão presentes na inflamação e, principalmente a cicloxigenase 2 (COX-2), também contribuem para o rompimento da BHE. Enzimas oxidativas, dentre elas a NADPH oxidase (NOX), são encontradas no cérebro isquêmico e são fonte de ROS, causando dano oxidativo à BHE. O radical superóxido O_2^- é um ROS abundante no AVEi e leva ao aumento do vazamento e do edema da BHE (SIFAT; VAIDYA; ABBRUSCATO, 2017). O tráfego de vesículas transendoteliais pode ser um mecanismo potencial para a ruptura da BHE e um estudo mostrou que o aumento no número de vesículas endoteliais foi o melhor indicador de degradação da BHE, correlacionando-se espacial e temporalmente com a severidade da ruptura da BHE (HALEY; LAWRENCE, 2017).

O estresse oxidativo tem um potencial de causar danos ao organismo se ocorrer maior produção de oxidantes em detrimento de anti-oxidantes causando um desequilíbrio fisiológico (RODRIGO et al., 2013). Óxido nítrico sintases (NOSs) são uma família de enzimas que catalisam a produção de óxido nítrico (NO), cujas três isoformas principais são: NOS neuronal (nNOS); NOS endotelial (eNOS) e NOS indutível (iNOS) (NAPOLI; IGNARRO, 2009). A iNOS nos neutrófilos e no endotélio medeia o dano tecidual na lesão cerebral isquêmica (GARCIA-BONILLA et al., 2014). Um estudo demonstrou que um inibidor da iNOS melhora o resultado do AVEi promovendo uma redução no comprometimento neurofuncional e no volume total do infarto cerebral (PÉREZ-ASENSIO et al., 2005). O estresse oxidativo nos tecidos isquêmicos afetam a integridade do genoma, causando lesões do DNA, morte celular dos neurônios, células gliais e células vasculares, além de promover prejuízos na recuperação neurológica após o AVE (LI et al., 2018a).

Após a ativação das células imunológicas, a “cascata do ácido araquidônico” (AA) é iniciada e amplifica a produção total de radicais livres desempenhando um papel importante na lesão tecidual oxidativa pós-AVEi (RINK; KHANNA, 2011).

O ATP extracelular aumenta consideravelmente após a isquemia, pois é liberado pelas células sob estresse (MELANI et al., 2005). Os receptores purinérgicos P2X7 (Rs) formam uma subclasse de receptores ionotrópicos sensíveis ao ATP (P2X1-P2X7) (ILLES; KHAN; RUBINI, 2017) e eles podem estar envolvidos no papel de limitar a formação precoce de edema, possivelmente através de

modulação das respostas gliais e posterior ativação da micróglia (KAISER et al., 2016). A grande quantidade de ATP no parênquima cerebral vai se ligar aos receptores P2X7 presentes nas células gliais, principalmente na micróglia, gerando padrões associados a danos moleculares (DAMPs) dando início às cascatas neuroinflamatórias, ativação do inflamassoma e liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-6 e IL-18, IL-1 β e IL-1 α (BURNSTOCK, 2016). A Figura 1 mostra o fluxograma da neuroinflamação.

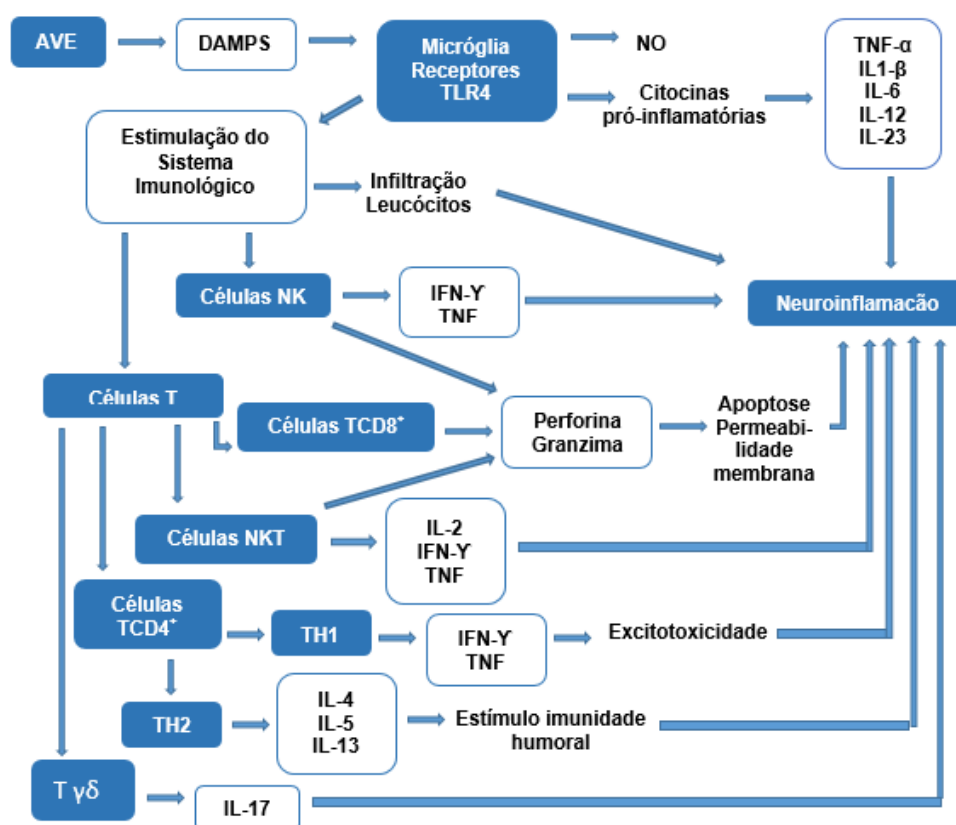


Figura 1 - Fluxograma da neuroinflamação. DAMPs: padrões moleculares associados a danos; TLR4: receptores Toll-like 4; IFN- γ : Interferon gama; IL: interleucina; NK: 'Natural Killer'; (HU et al., 2015; KANAZAWA et al., 2017; SELVARAJ; STOWE, 2017; WANG et al., 2018).

A micróglia faz parte da glia funcionando como principal moduladora das respostas imunológicas no cérebro (KREUTZBERG, 1996). Sendo originária do sistema hematopoiético, numa injúria do tecido cerebral, ela pode passar por uma mudança na sua morfologia, de um estado de repouso "ramificado" a um estado "ameboide" que se parece muito com os macrófagos circulantes, e se tornam ativas e móveis (SAIJO; GLASS, 2011; THOMAS, 1992). A micróglia ativada muitas vezes é denominada 'macrófagos cerebrais' (KIM et al., 2016). A micróglia e os monócitos / macrófagos ativados podem assumir dois fenótipos: classicamente ativados (pró-

inflamatórios) e alternativamente ativados (anti-inflamatórios ou protetores) (KANAZAWA et al., 2017). A micróglia do tipo classicamente ativada secreta citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12, IL-23 e NO promovendo a inflamação e a lesão tecidual. E, num papel de resolução da inflamação e reparo tecidual, a micróglia do tipo alternativamente ativada secreta citocinas antiinflamatórias, como o Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β), IL-4, IL-10, IL-13, e fatores de crescimento como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) (BIBER; OWENS; BODDEKE, 2014; CHU et al., 2015; MA et al., 2017; XIONG; LIU; YANG, 2016).

A morte celular devida à isquemia origina a formação de DAMPs (KONO; ROCK, 2008) que podem ser também oriundos da degradação da matriz por enzimas líticas liberadas por células mortas e pela ação das ROS nos lipídios. Ocorre, então, a produção de citocinas e ativação do complemento que induzem ainda mais a infiltração de leucócitos, provocando maiores danos ao tecido cerebral, produzindo mais DAMPs (IADECOLA; ANRATHER, 2011). Esses DAMPs vão se ligar a receptores Toll-like (TLR), principalmente os TLR2 e TLR4, induzindo a formação de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1, IL-6 e iNOS (CASO et al., 2007; MARSH; WILLIAMS-KARNESKY; STENZEL-POORE, 2009; ROSENBERGER et al., 2014) e aos receptores de eliminação (*'Scavenger'*) (LU et al., 2010). Todos esses receptores são abundantemente expressos na micróglia, macrófagos perivasculares e células endoteliais cerebrais regulando positivamente a expressão de genes pró-inflamatórios por meio do fator nuclear κ B (NF- κ B) (IADECOLA; ANRATHER, 2011; TANG et al., 2007).

Os linfócitos T pertencem ao sistema imune adaptativo e são muito importantes durante a fase aguda, crônica e podem modular mecanismos como a neurogênese e angiogênese, sendo importantes na regeneração cerebral após o AVEi (CRAMER; BENAKIS; LIESZ, 2019). As células T CD8⁺ são citotóxicas e um estudo mostrou que elas chegaram ao cérebro pós-isquemia já nas primeiras 3 a 24 horas e as células T CD4⁺ auxiliares e *'Natural Killer'* (NK) aumentaram num número bem mais expressivo às 24 horas após o evento (CHU et al., 2014). Um outro estudo mostrou um grande acúmulo de células T regulatórias (Tregs) nos dias 14 e 30 no hemisfério isquêmico (STUBBE et al., 2013). As células T CD4⁺ são auxiliares e podem ser TH1, que secretam IFN- γ (Interferon - gama) e TNF, estimulando

respostas imunes inatas e induzidas, promovendo a excitotoxicidade, e também podem ser TH2, secretando IL-4, IL-5 e IL-13, estimulando a imunidade humoral. As células Treg podem fazer parte do grupo das T CD4⁺ e levam à imunossupressão pela produção de IL-10 e TGF- β , sendo muito importantes no controle da inflamação excessiva e podem ter um efeito de proteção na isquemia cerebral (BODHANKAR et al., 2015; WAN, 2010). As células NK são desprovidas de receptor das células T para antígenos (TCR) e não precisam da apresentação de antígenos para se tornarem ativas e produzem IFN- γ e TNF. As células '*Natural killer*' T (NKT) possuem um TCR simplificado e exercem seu papel de citotoxicidade liberando IL-2, IFN- γ e TNF (BIRON et al., 1999). As células T CD8⁺ citotóxicas, NKT e NK liberam perforina e granzima promovendo a apoptose através da permeabilização da membrana (IADECOLA; ANRATHER, 2011). As células $\gamma\delta$ T fazem parte do subconjunto de linfócitos efetores com um TCR compreendendo cadeias gama/delta ($\gamma\delta$), sendo capazes de reconhecer antígenos não peptídicos e reagem a sinais de perigo oriundos de células estressadas (BONNEVILLE; O'BRIEN; BORN, 2010). Essas células são ativadas pela IL-23 derivada principalmente de macrófagos infiltrados, produzindo a citocina citotóxica IL-17 causando dano cerebral (SHICHITA et al., 2009). Em um estudo, a IL-17 secretada pelas células T $\gamma\delta$ levou ao recrutamento de neutrófilos e um anticorpo bloqueador de IL-17 pós-AVE diminuiu o tamanho do infarto bem como melhorou o resultado neurológico (GELDERBLOM et al., 2012).

A inflamação pós-AVEi é imediatamente seguida por um processo de supressão e resolução da inflamação bem como o reparo dos danos teciduais (HOOMAN; IADECOLA, 2012), iniciado pela remoção das células mortas realizada pela micróglia e macrófagos infiltrantes, principalmente os fagócitos (DENES et al., 2007; SCHILLING et al., 2005; VIDALE et al., 2017).

A fagocitose desencadeia a secreção de IL-10 e TGF- β (NATHAN; DING, 2010) e estas suprimem a apresentação de antígenos, induzem a formação de Treg, bem como inibem a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias (IADECOLA; ANRATHER, 2011; TAYLOR et al., 2006). A Figura 2 mostra o Fluxo da resolução da neuroinflamação e reparo tecidual.

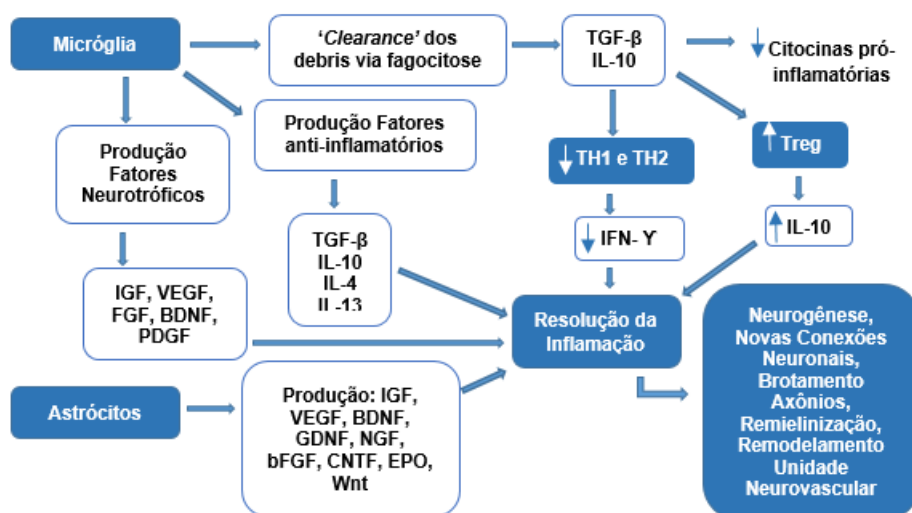


Figura 2 - Fluxo da resolução da neuroinflamação e reparo tecidual. TGF- β : Fator de Transformação do Crescimento beta; IGF: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina; VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular; FGF: Fator de Crescimento de Fibroblasto; BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; PDGF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas; GDNF: Fator Neurotrófico Derivado da Glia; NGF: Fator de Crescimento Nervoso; bFGF: Fator de Crescimento Fibroblástico Básico; CNTF: Fator Neurotrófico Ciliar; EPO: eritropoietina; Wnt: via de sinalização da Wnt; IFN- γ : Interferon gama; IL: interleucina (HU et al., 2015; KANAZAWA et al., 2017; SELVARAJ; STOWE, 2017; WANG et al., 2018).

As respostas imunes na fase tardia do AVEi no reparo das lesões teciduais englobam a neurogênese, novas conexões neuronais, brotamento de axônios, remielinização e remodelamento da unidade neurovascular (WANG et al., 2018).

A neurogênese foi claramente demonstrada até agora em duas regiões do cérebro: a zona subventricular (SVZ) dos ventrículos laterais e a zona subgranular (SGZ) do giro dentado no hipocampo (ZHAO; DENG; GAGE, 2008). Ela é aumentada após o AVE, principalmente na SVZ (LIN et al., 2015; LINDVALL; KOKAIA, 2015) e os neuroblastos migram em direção à região da lesão isquêmica no estriado (ARVIDSSON et al., 2002; SHRUSTER et al., 2012; ZHANG et al., 2007) e córtex (OHAB et al., 2006; TSENG et al., 2018).

A micróglia no seu fenótipo anti-inflamatório é essencial no reparo dos danos teciduais por liberar fatores anti-inflamatórios como IL-4, IL-13, IL-10, e TGF- β (TANG; LE, 2016) assim como promover neurogênese, remodelação axonal, angiogênese, oligodendrogênese e remielinização (BUTOVSKY et al., 2006; HU et al., 2015; THORED et al., 2009; XIONG; LIU; YANG, 2016; YUAN et al., 2017).

Os astrócitos têm papel importante na formação da cicatriz glial (LIU; CHOPP, 2016), podem estimular a neurogênese e neuroproteção através da via de sinalização da Wnt (KALANI et al., 2008; LEBLANC et al., 2019; WEI et al., 2018). Eles também, juntamente com a micróglia, contribuem na plasticidade neuronal, formação sináptica e reparação do tecido nervoso após lesão isquêmica (LIU; CHOPP, 2016; WANG et al., 2018) secretando outros fatores neuroprotetores, como o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF) (GEYTER et al., 2016; OKOREEH; BAKE; SOHRABJI, 2017; ZHANG; WANG; KUANG, 2018), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) (QIAO et al., 2017; QUESSEVEUR et al., 2013; TEJEDA; DÍAZ-GUERRA, 2017; XU et al., 2018; ZHAO et al., 2017), Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF) (SHEN; LI; CHOPP, 2010; YAMAGATA et al., 2002; YAN et al., 2011; ZHANG et al., 2017b), Fator de Crescimento Nervoso (NGF) (CAO et al., 2018; KE; ZHANG, 2013), Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (bFGF) (LIN et al., 2018; YE et al., 2016; ZHANG et al., 2017a), Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF) (KANG et al., 2013), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) (GREENBERG; JIN, 2013; XUE et al., 2017b) e eritropoietina (EPO) (ÅBERG et al., 2016; GONZALEZ et al., 2013; YUEN et al., 2017).

Neurônios, micróglia e macrófago produzem TGF- β que é regulado positivamente após o evento isquêmico podendo desempenhar um papel neuroprotetor inibindo as células pró-inflamatórias TH1 e TH2 e estimulando a função das células Treg (GILL; VELTKAMP, 2016; IADECOLA; ANRATHER, 2011). As células Treg têm papel fundamental na imunomodulação protetora do cérebro na lesão pós-isquêmica (LIESZ et al., 2015; LIESZ; KLEINSCHNITZ, 2016) e produzem IL-10 (LIESZ et al., 2009), uma citocina anti-inflamatória, que regulou negativamente mais de 300 genes, em que a grande maioria dos genes já conhecidos, estavam ligados direta ou indiretamente numa via inflamatória, reforçando o efeito neuroprotetor dessa citocina que é fundamental para limitar a resposta inflamatória pós-isquemia cerebral (LIESZ et al., 2014). A metaloproteinase-9 (MMP-9) derivada de neutrófilos promove a ruptura da BHE através da degradação da matriz extracelular e as células Treg podem inibi-la protegendo contra a lesão da BHE pós-AVEi (LI et al., 2014). Também, as Treg ativadas foram sugeridas para promover a neurogênese, pois elas ampliaram o número de células-tronco neurais na SVZ via IL-10 após isquemia (WANG et al., 2015).

1.4. DIAGNÓSTICO DO AVE

Para o diagnóstico de AVE, três achados podem melhorar a precisão e um provável diagnóstico: paresia (perda parcial da motricidade) facial aguda, desvio do braço no teste dos braços estendidos e disfunção da fala (GOLDSTEIN, LARRY B ; SIMEL, 2005).

O *'Face Arm and Speech Test'* (FAST) é um teste usado para detectar uma probabilidade grande de AVE. Significa queda facial, fraqueza de braço, dificuldades de fala e tempo. O teste consiste em (HANKEY; BLACKER, 2015):

- 1- Rosto - pedir à pessoa para sorrir. Observar se um dos lados do rosto se inclina.
- 2- Braços – solicitar à pessoa para levantar ambos os braços. Observar se um braço se desloca para baixo.
- 3- Fala - pedir à pessoa que repita uma frase simples. Observar se o discurso é arrastado ou estranho.
- 4- Hora – no caso de algum desses sinais estiver presente, chamar uma ambulância imediatamente.

A escala de reconhecimento do AVE na sala de emergência (*'Recognition of Stroke in the Emergency Room'* - ROSIER) foi um instrumento validado para o uso dos médicos na sala de emergência e consiste nos três passos do FAST e mais detectar disfunção no campo visual, fraqueza nas pernas, perda de consciência ou síncope e atividade convulsiva (NOR et al., 2005).

Assim, o AVE deve ser diagnosticado clinicamente tendo em vista início abrupto dos sintomas e perda de função cerebral focal, principalmente se o paciente tiver um histórico de exposição prolongada a fatores de risco vasculares (HANKEY; BLACKER, 2015).

Alguns sintomas são considerados como preditores para o diagnóstico do AVE mesmo sem a ocorrência de eventos vasculares, são eles: paralisia repentina ou fraqueza, formigamento ou dormência, distúrbios na fala, perda visual e tontura não-ortostática (GOLDSTEIN, LARRY B ; SIMEL, 2005).

Um estudo realizado com 350 pacientes sugeriu itens na avaliação clínica com alta probabilidade para o AVE: quando um momento exato para o início dos sintomas pode ser determinado; na anamnese, o paciente apresentar uma história

definida de sintomas neurológicos focais; achados vasculares anormais (Pressão Arterial Sistólica >150 mmHg, fibrilação atrial, doença cardíaca valvular ou pulsos periféricos ausentes); presença de sinais neurológicos quando o *'National Institute of Health Stroke Scale'* (NIHSS), uma escala de comprometimentos neurológicos que mede a gravidade do AVE (BROTT et al., 1989; LYDEN et al., 1994, 1999), for aplicado; se os sinais puderem ser lateralizados para o lado esquerdo ou direito do cérebro e quando uma subclassificação clínica do AVE, a *'Oxfordshire Community Stroke Project'* (OCSP), for possível. E uma menor probabilidade para o diagnóstico de AVE quando o paciente apresentar comprometimento cognitivo conhecido e achados anormais em qualquer outro sistema (sinais anormais respiratórios, abdominais ou outros) (HAND et al., 2006).

A classificação OCSP apresenta quatro síndromes baseadas nas características clínicas do AVE (BAMFORD et al., 1991):

1- Síndromes Lacunares (LACs): infartos no território das artérias perfurantes profundas. Esses pacientes cursam com Síndrome motora pura, Síndrome sensitiva pura ou Síndrome sensitivo-motora. Hemiparesia atáxica. Disartria – *'Clumsy Hand'* (Mão desajeitada).

2- Síndrome da Circulação Anterior Total (TACs): infartos cerebrais em áreas da grande circulação anterior com comprometimento cortical e subcortical. Hemiplegia. Hemianopsia. Disfunção cortical superior (linguagem, função visuoespacial, nível de consciência).

3- Síndrome da Circulação Anterior Parcial (PACs): infartos mais restritos e predominantemente corticais. Déficit sensitivo-motor e hemianopsia. Déficit sensitivo-motor e disfunção cortical. Disfunção cortical e hemianopsia. Disfunção cortical e motor puro (monoparesia). Disfunção cortical isolada.

4- Síndrome da Circulação Posterior (POCs): infartos associados ao território arterial vertebrobasilar. Paralisia de nervo craniano (única ou múltipla) ipsilateral e déficit sensitivo-motor contralateral. Déficit sensitivo-motor bilateral. Alterações dos movimentos conjugados dos olhos. Disfunção cerebelar sem déficit de trato longo ipsilateral. Hemianopsia isolada ou cegueira cortical.

A TC craniana sem contraste é o exame padrão inicial de diagnóstico, uma vez que é largamente disponível e rápido, apresentando sensibilidade bastante precisa para revelar hemorragia intracraniana aguda. Porém, para o diagnóstico de AVEi agudo, a TC é ineficaz no caso da isquemia focal ser recente (minutos a horas),

pequena ou na fossa posterior. Também, a TC se mostra bastante limitada no diagnóstico de uma pequena hemorragia subaracnóidea ou se ela for feita atrasada, pois o sangue subaracnóideo pode se degradar. No caso de hemorragia subaracnoidea em 12 horas, a TC tem sensibilidade de 98%, de 93% em 24 horas e diminui rapidamente após 10 dias (HANKEY; BLACKER, 2015).

A imagem ponderada de difusão por ressonância magnética (*'Diffusion Weighted Imagin - Magnetic Resonance Imaging'*; DWI-MRI) detecta isquemia cerebral aguda em cerca de 90% dos pacientes com AVEi e em torno de um terço dos pacientes com sintomas transitórios com duração inferior a 24 horas (AIT) (BRAZZELLI et al., 2014; BRUNSER et al., 2013).

A DWI-MRI pode ser indicada para auxiliar no diagnóstico de AVE em pacientes que apresentam sintomas clínicos que podem confundir com outras doenças como, por exemplo, convulsões, enxaqueca, hipoglicemia, tumor, encefalite, abscesso e esclerose múltipla (HANKEY, 2017).

1.5. ETIOLOGIA DO AVE

Estudos evidenciaram que a maioria dos AVEs são isquêmicos, cerca de 70 a 80%, seguidos de hemorragia intracerebral variando em torno de 15%, aproximadamente 4% por hemorragia subaracnóidea e o restante do tipo indeterminado (BENJAMIN et al., 2019; FEIGIN; NORRVING; MENSAH, 2017; MEIRHAEGHE et al., 2018; SEDOVA et al., 2017; TAKASHIMA et al., 2017).

As causas do AVEi podem ser apontadas como embolia do coração, embolia artéria-a-artéria e doença de pequenos vasos 'in-situ' (HANKEY, 2017).

Uma classificação baseada na etiologia para AVE isquêmico é o *'Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment'* (TOAST) que evidencia cinco subtipos: 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 (ADAMS et al., 1993).

Uma outra classificação denominada ASCOD onde cada paciente é classificado em cinco fenótipos: A (aterosclerose); S (doença de pequenos vasos); C (patologia cardíaca); O (outra causa) e D (dissecção). Também atribui um grau de possibilidade de relação causal com as doenças potenciais subjacentes encontradas

no AVE isquêmico: 1) se a doença está presente e pode potencialmente ser uma causa; 2) se a doença está presente, mas o link de causalidade é incerto; 3) se a doença está presente, mas o link de causalidade é improvável; 0) se a doença estiver ausente; 9) se o trabalho for insuficiente para classificar a doença. Essa classificação procurou fazer uma melhor descrição entre a sobreposição de doenças subjacentes a um evento isquêmico cerebral em um paciente com AVE (AMARENCO et al., 2013).

1.6. FATORES DE RISCO DO AVE

No que se refere aos fatores de risco para o AVE, podem ser citados dois grupos: não-modificáveis e modificáveis (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017).

1.6.1. FATORES DE RISCO NÃO-MODIFICÁVEIS

Entre os fatores de risco não-modificáveis estão: idade (a incidência de AVE aumenta a cada década de vida tanto em mulheres quanto em homens); sexo; raça-etnia e genética (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017; GIRIJALA; SOHRABJI; BUSH, 2017).

Estudos evidenciaram que as mulheres foram mais idosas do que os homens quando tiveram o primeiro AVE. Em grupos mais jovens, a incidência de AVE tende a ser maior em homens que em mulheres, e esse quadro inverte quando a faixa etária aumenta, principalmente acima de 85 anos de idade, onde a incidência de AVE em mulheres tende a ser maior do que em homens (BERGLUND; SCHENCK-GUSTAFSSON; VON EULER, 2017; MEIRHAEGHE et al., 2018; ONG et al., 2017; SEDOVA et al., 2017; TAKASHIMA et al., 2017).

O risco de AVE primário é maior em negros do que em brancos e, além disso, os negros podem ter maior chance de sofrer um AVE recorrente (HOWARD et al., 2016, 2011; PARK; OVBIAGELE, 2016). A incidência de AVE, letalidade e mortalidade varia entre os diferentes países (THRIFT et al., 2017) e estudos demonstraram o impacto dos fatores de risco de AVE em raças-etnias diferentes (OWOLABI et al., 2017; PATEL et al., 2017).

Estudos revelaram condições genéticas relacionadas a um maior risco de AVE: o *locus* próximo ao gene TSPAN2 e o gene HDAC9 foram associados a AVE devido a aterosclerose de grandes artérias, o gene PITX2 e o gene ZFHX3 a AVE cardioembólico (PULIT et al., 2016) e o cromossomo 6p25 perto do gene FOXF2 à doença de pequenos vasos (CHAUHAN et al., 2016). Um estudo mostrou que portadores de alelos de perda de função do CYP2C19 têm maior risco de AVE e eventos vasculares compostos que os não portadores entre pacientes com AVEi ou AIT tratados com clopidogrel, um pró-fármaco, cujos metabólitos incluem um inibidor da agregação plaquetária, prevenindo eventos aterotrombóticos. (PAN et al., 2017). Os miRNAs são uma classe de reguladores pós-transcricionais da expressão gênica e são conhecidos por estarem envolvidos na doença cerebrovascular. Eles estão envolvidos no AVE da artéria carótida em geral e na ruptura de placas instáveis da artéria carótida, em particular (MAITRIAS et al., 2017).

1.6.2. FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS

Os 'Fatores de risco modificáveis' são aqueles que, se tratados adequadamente, ou se houver uma mudança de comportamento, reduzem a incidência de AVE (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017).

Dentre eles, pode ser mencionada a hipertensão, que é uma causa de AVE e quando ela é devidamente controlada para valores normotensos diminui o risco (FAN et al., 2017; HAN et al., 2017; LACKLAND et al., 2018; XU et al., 2017).

Outros fatores de risco modificáveis são o diabetes e a síndrome metabólica (MetS). Um estudo forneceu suporte para que o diabetes mellitus II (DM2) possa estar causalmente associado ao AVE de grandes artérias (LARSSON et al., 2017). A proteinúria persistente, incidente e remitente é um indicador independente do risco de AVE em indivíduos diabéticos e pré-diabéticos (WANG et al., 2017a). O risco de vida residual do AVE foi significativamente maior em homens e mulheres com diabetes na meia-idade (TURIN et al., 2017). A pioglitazona, medicamento antidiabético, reduz o AVE recorrente e os principais eventos vasculares em pacientes com AVEi com resistência à insulina, pré-diabetes e DM (LEE et al., 2017). Também, a pioglitazona foi associada à diminuição do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, dentre eles o AVE, em pessoas com resistência

à insulina, pré-diabetes e DM (LIAO et al., 2017). Uma meta-análise sugeriu que a MetS pode ser um importante fator de risco de AVE, principalmente AVEi e, particularmente entre mulheres (LI et al., 2017). A MetS e seus principais componentes podem ser potentes preditores de AVEi a longo prazo. Assim, o foco deve estar na identificação e no controle adequado dos seus componentes para evitar a ocorrência de AVE (SARRAFZADEGAN et al., 2017). DM ou DM e MetS concomitantes foram associadas a um aumento do risco de AVE recorrente em pacientes com AVEi menor ou AIT (CHEN et al., 2017). Em indivíduos metabolicamente saudáveis, a obesidade não aumentou o risco de AVEi, independentemente da gravidade da obesidade. E em indivíduos não-saudáveis metabolicamente, ser obeso estava significativamente associado ao aumento do risco de AVE (LEE et al., 2018).

Um fator de risco importante para o AVE é a dislipidemia (KOPIN; LOWENSTEIN, 2017). Melhor aderência às estatinas em indivíduos com hipercolesterolemia foi associada a um menor risco de AVE, particularmente, AVEi (COLLINS et al., 2016; HERTTUA et al., 2016).

A fibrilação atrial (FA) está relacionada ao forte aumento do risco de tromboembolismo e AVE. Tanto ela pode desencadear o AVE ou esse pode desencadeá-la, uma vez que ele pode afetar os centros autonômicos cerebrais. Sendo assim, o acompanhamento e tratamento da FA torna-se primordial antes ou após o evento cerebrovascular (KAMEL et al., 2016; MAKIMOTO et al., 2017; THIJS, 2017). O uso de anticoagulação é essencial, e em pacientes com FA não valvar, a cessação da anticoagulação oral foi associada ao aumento do risco de AVE (RIVERA-CARAVACA et al., 2017; XIAN et al., 2017). Porém, a anticoagulação em longo prazo pode oferecer o risco de sangramento em alguns pacientes. Assim, a oclusão do apêndice atrial esquerdo (fonte provável de trombo em grande parte dos pacientes) pode ser uma estratégia para diminuir o risco de AVE em pacientes que apresentam uma contraindicação à anticoagulação em longo prazo (BAJWA et al., 2017).

A estenose da artéria carótida sintomática ou assintomática é uma causa de AVEi e deve ser tratada com terapia medicamentosa, e, se o paciente estiver dentro do perfil para indicação de procedimento cirúrgico para revascularização, pode ser feita a endarterectomia carotídea ou angioplastia carotídea com implantação de

stent (DHARMAKIDARI; BHATTACHARYA; CHATURVEDI, 2017; KAKKOS et al., 2017; LIEM et al., 2017).

Estudos sugeriram que o consumo excessivo de álcool foi associado ao aumento do risco de todos os tipos de AVE e de doenças cardiovasculares (DEMATTEIS; PENNEL, 2018; LARSSON et al., 2016; TOMA; PARÉ; LEONG, 2017).

O tabagismo é um importante risco para o AVE e parar de fumar pode diminuir substancialmente esse risco (GAN et al., 2018; HUNT et al., 2018; MONS et al., 2015; THOMAS, 2017; VON MARTIAL et al., 2018).

Aumento dos riscos de AVE foram encontrados em pacientes com enxaqueca (GRYGLAS; SMIGIEL, 2017; LEE; LEE; CHUNG, 2016).

Condições pró-inflamatórias, infecções agudas e crônicas têm sido relacionadas a um aumento do risco de AVE (BOEHME et al., 2017; ESENWA; ELKIND, 2016).

Outros fatores de risco que podem ser modificados, e que também causam AVE são: outras causas cardíacas como infarto do miocárdio prévio, valvopatia reumática ou valva cardíaca protética, poluição do ar ambiental, dieta de alto risco e má nutrição, inatividade física, doença renal crônica, contracepção hormonal ou terapia de reposição hormonal, transtornos de ansiedade, estresse psicossocial e longas jornadas de trabalho (BARBARESKO; RIENKS; NÖTHLINGS, 2018; CHERNG et al., 2018; FEIGIN et al., 2016; HUANG et al., 2015; KRONENBERG et al., 2017; LOKKEGAARD; HOUGAARD; KEIDING, 2017; O'DONNELL et al., 2016; PÉREZ-PIÑAR et al., 2017; YU et al., 2018).

1.7. PROGNÓSTICO DO AVE

No estudo de coorte de base populacional do Reino Unido (*Oxford Vascular Study*), após 5 anos, os percentuais de morte e incapacidade em pacientes que sofreram AVE foi de 47% e 39%, respectivamente (LUENGO-FERNANDEZ et al., 2013).

O prognóstico de sobrevivência em pacientes pós-hemorragia intracerebral numa metanálise foi de 29% após 5 anos (POON; FONVILLE; SALMAN, 2014).

Segundo a Associação Americana do Coração ('American Heart Association' - AHA), tendo como base dados agrupados de vários estudos de grande porte, a probabilidade de morte dentro de 5 anos após o primeiro AVE para homens brancos foi de 19% (45-64 anos), 36% (65-74 anos) e 67% (idade \geq 75 anos) e para mulheres brancas, foi de 25%, 33% e 66%, respectivamente, para essas faixas etárias. Para homens negros foi de 27%, 43% e 51% e para mulheres negras foi de 29%, 45% e 57%, ambas para as mesmas faixas de idade (BENJAMIN et al., 2018).

Na região norte da França, a taxa de mortalidade por 100.000 habitantes por ano, avaliada aos 28 dias após o AVE, foi de 43 para AVEi versus 26 para hemorragia intracerebral (MEIRHAEGHE et al., 2018).

Em uma província do Japão, após 28 dias, incluindo todos os tipos de AVE, 46,3% dos pacientes apresentaram incapacidade de moderada a grave ('*modified rank scale*', mRS, escore 3-5) se tornando dependentes na alta hospitalar e 16,5% (mRS escore 6) morreram. De todos os pacientes que sofreram AVEi, cerca de 11% faleceram e do total que foi diagnosticado com hemorragia intracerebral, aproximadamente 21,5%, vieram a óbito (TAKASHIMA et al., 2017).

O risco de AVE após um AIT foi de 2,6%, 3,7% e 4,4% em um, dois e três anos, respectivamente, num estudo realizado em um hospital universitário em Bolonha, norte da Itália (GUARINO et al., 2015). Um estudo no Japão, o risco de AVEi um ano após o AIT foi de cerca de 8% (UEHARA et al., 2017).

Níveis elevados da proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório agudo, estão associados significativamente a uma baixa capacidade funcional em pacientes com AVE aterosclerótico de grandes artérias, tanto em homens como mulheres, em 1 ano após o evento (YE et al., 2017).

Taxas de neutrófilo para linfócitos (NLR) mais altas estão relacionadas à gravidade do AVE na admissão, com o desfecho desfavorável de curto prazo medido aos 3 meses após o início do AVE e, também, com AVEi recorrentes, em pacientes que tiveram AVEi agudo (XUE et al., 2017a).

A trombólise intravenosa com ativador do plasminogênio tecidual recombinante (r-tPA) que é um anti-agregante plaquetário e converte o plasminogênio em plasmina, uma enzima fibrinolítica, é terapia eficaz indicada para pacientes que sofrem AVEi agudo até 4,5 horas após sentir os primeiros sintomas (POWERS et al., 2018a, 2018b). A sobrevivência em longo prazo, até 10 anos, após essa terapia, em pacientes que sofreram AVEi agudo, foi maior no grupo de tratamento (mediana,

5,72 anos) em comparação com o grupo controle (4,98 anos). A trombólise reduziu o risco de mortalidade em 37% aos 10 anos; no entanto, após introduzir um termo de interação multiplicativa no modelo, a redução do risco de mortalidade foi de 42% aos 10 anos para aqueles que chegaram dentro de 3 horas ao hospital. Em média, em um período de 10 anos, os pacientes tratados viveram mais 1 ano do que os controles. Aos 5 anos, ela foi associada à independência. Não houve diferença na recorrência do AVE. Assim, ela foi relacionada com maior sobrevida e melhor estado funcional em longo prazo, após AVEi (MURUET et al., 2018).

Porém, a trombólise com r-tPA pode desencadear um maior risco de hemorragia intracraniana sintomática (HIS) (SHI et al., 2017a; YAGHI et al., 2015), neuroinflamação (GILL et al., 2016) e infiltração de neutrófilos (UHL et al., 2014) que pode modular a eficácia do r-tPA no AVEi agudo (DONG et al., 2017). A contagem de neutrófilos, linfócitos e sua razão (NLR) foi realizada na admissão e 24 h após a infusão de r-tPA em pacientes com AVEi agudo com uma média de idade de 64 anos. Antes da infusão de r-tPA, não houve diferenças significativas nos neutrófilos, linfócitos ou NLR entre pacientes com e sem morte ou incapacidade importante. Porém, após a infusão de r-tPA, os pacientes com morte ou incapacidade maior tiveram níveis significativamente mais altos de neutrófilos e NLR do que aqueles sem morte ou incapacidade importante. Assim, um aumento dinâmico nos neutrófilos em pacientes com AVEi que receberam tratamento com r-tPA pode predizer a morte ou incapacidade após 3 meses (SHI et al., 2018).

O teste de geração de trombina (TGT) é um teste de hemostasia global que fornece informações sobre a velocidade e a quantidade de trombina gerada no plasma (HEMKER et al., 2006). Esse teste foi realizado antes do início da trombólise com r-tPA em pacientes com AVEi agudo. O desfecho funcional foi definido 3 meses após o evento pela mRS. O potencial de trombina endógena (ETP) e pico de trombina foram significativamente menores em pacientes com AVEi cardioembólicos. A HIS foi significativamente associada com baixos níveis de ETP e Pico de Trombina. Um resultado baixo de ETP pode ser um preditor independente de mortalidade nas duas primeiras semanas e três meses após a terapia com r-tPA (HUDÁK et al., 2017).

O comprometimento do campo visual moderado e grave pode ser um preditor de AVE recorrente e AIT em pacientes que tiveram AVE de circulação posterior (vertebral-basilar) (DENG et al., 2018).

Altos níveis da lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) foram associados a alto risco de mortalidade em 1 ano pós-AVEi agudo e resultado funcional ruim (mRS 3-6), principalmente nos subtipos de aterosclerose de grandes artérias e oclusão de pequenas artérias (WANG et al., 2017b).

Modelos de prognóstico foram elaborados para os pacientes que sofreram AVEi, cujos desfechos clínicos mais frequentes são deficiência e mortalidade. Assim, o escore PLAN foi desenvolvido como uma regra de predição simples para morte e incapacidade grave pós-AVEi agudo e pode ser usado por clínicos no momento da admissão hospitalar. No modelo multivariado final, foram incluídas as variáveis clínicas: dependência pré-admissão; câncer; insuficiência cardíaca congestiva; fibrilação atrial; redução do nível de consciência; idade e, por fim, déficit focal neurológico sendo avaliado por fraqueza significativa da perna; fraqueza do braço; e afasia ou negligência. Escores mais altos na PLAN, foram preditores de mortalidade em 30 dias e 1 ano e incapacidade grave (mRS escore 5-6) na alta hospitalar (O'DONNELL et al., 2012). Um escore de risco para prever a morte precoce após a hospitalização por acidente vascular cerebral isquêmico agudo (IScore) foi desenvolvido e os preditores multivariados de mortalidade em 30 dias e 1 ano incluíram: idade avançada, sexo masculino, severidade do AVE, subtipo não-lacunar do AVE, glicose $\geq 7,5$ mmol / L (135 mg / dL), história de fibrilação atrial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, câncer, demência, doença renal em diálise e dependência antes do AVE (SAPOSNIK et al., 2011). O escore '*Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne*' (ASTRAL) baseado em números inteiros para prever o resultado funcional no AVEi agudo aos 3 meses. Preditores independentes de desfecho desfavorável (mRS >2): idade (A), gravidade do AVE (S) medida pelo escore NIH Stroke Scale da admissão, tempo de atraso entre o início do AVE e a admissão ($> 3h$) (T), faixa de defeito do campo visual (R), glicose aguda (A), diminuição do nível de consciência (L). Uma pontuação ASTRAL de 31 indica uma probabilidade de 50% de desfecho desfavorável (NTAIOS et al., 2012). Um estudo avaliou a capacidade dos 3 modelos, incluindo o IScore, o escore PLAN e o escore ASTRAL e os resultados sugeriram que todos eles foram iguais em prever prognóstico ruim de 6 meses e mortalidade em pacientes com AVEi agudo (WANG et al., 2017c).

1.8. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO AVE

Usualmente o AVE manifesta-se através de perda de função de uma determinada parte do corpo em consequência da diminuição ou supressão da função de uma área específica do cérebro, retina ou medula espinal. Os sintomas característicos podem se apresentar de forma isolada ou em conjunto e englobam fraqueza unilateral (Trato corticoespinal), perda sensorial unilateral (Trato espinotalâmico), cegueira monocular (retina ou nervo óptico), hemianopsia, que é a perda parcial ou completa da visão em uma das metades do campo visual (radiação óptica), visão dupla (vias oculomotoras), distúrbio da fala (hemisfério dominante), disfunção visual-espacial-perceptiva (hemisfério não dominante), ataxia que é a incoordenação dos movimentos musculares voluntários (cerebelo ou suas conexões) e vertigem (vestíbulo-cerebelo). A cefaleia pode estar presente evidenciando a causa ou consequência do AVE (HANKEY; BLACKER, 2015).

O AVE deve ser cogitado em qualquer paciente com sintomas neurológicos de início repentino, confusão ou quedas, mesmo que os sintomas inicialmente pareçam incomuns (ANATHHANAM; HASSAN, 2017).

Os sintomas atípicos podem estar presentes e serem facilmente confundidos com outras doenças, porém, podem revelar um AVE se o paciente apresentar fatores de risco conhecidos e doença cardiovascular. Sintomas neuropsiquiátricos como, por exemplo, confusão e depressão podem aparecer e confundir com outras doenças neurológicas. Sintomas não comuns podem se apresentar como movimentos anormais, em vez de paralisia, devido a convulsão, 'síndrome da mão alienígena' (perda da capacidade em executar movimentos e gestos precisos que conduziriam a um dado objetivo) ou hemibalismo (movimentos involuntários, de grande amplitude e forte intensidade, dos membros do lado da lesão e se assemelham a um indivíduo arremessando um objeto). Dentre os sintomas que podem ser confundidos como sendo de origem nervosa periférica podem ser citados síndrome vestibular, paralisia de nervos cranianos e monoparesia (perda parcial das funções motoras de um só membro - inferior ou superior) (HANKEY; BLACKER, 2015).

Também, sintomas atípicos podem ocorrer como vertigem isolada, cegueira binocular, amnésia, anosognosia (incapacidade de uma pessoa estar consciente da

sua própria doença), disartria (dificuldade em articular as palavras de maneira correta), disfagia (dificuldade de deglutição), estridor, sotaque estrangeiro, enxaqueca, estado agudo de confusão e diminuição do nível de consciência (ANATHHANAM; HASSAN, 2017; EDLOW; SELIM, 2011).

1.9. SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICAS PÓS-AVE

Os pacientes que sobrevivem ao AVEi são frequentemente acometidos por comprometimento cognitivo (DOUVEN et al., 2016), demência (MIJAJLOVIĆ et al., 2017) e alterações psiquiátricas (WONG et al., 2016), as quais têm uma enorme contribuição para a incapacidade e desfecho ruim pós-AVE, sendo as mais comuns depressão, ansiedade e apatia, mas podem, também, apresentar outras como transtorno bipolar, mania (FERRO; CAEIRO; FIGUEIRA, 2016), labilidade emocional e fadiga (HACKETT et al., 2014).

1.9.1. COMPROMETIMENTO COGNITIVO E DEMÊNCIA

O declínio agudo na função cognitiva assim como o declínio cognitivo acelerado figuram entre as principais causas de incapacidade em sobreviventes de AVE e pode persistir por mais de 6 anos (LEVINE et al., 2015). A prevalência de comprometimento cognitivo pós-AVE (CCPA) varia de 20% a 80%, de acordo com a diferença entre os países, as raças e os critérios diagnósticos (SUN; TAN; YU, 2014). A incidência de demência pós-AVE (DEMPA), em 1 ano, foi de 34,4% em pacientes com AVE grave (pontuação NIHSS - '*National Institute of Health Stroke Scale*' maior que 10), 8,2% naqueles com AVE menor (escore da NIHSS <3) e 5,2% naqueles com AIT (PENDLEBURY; ROTHWELL, 2019). Vários conceitos de CCPA e DEMPA foram relatados na literatura. A DEMPA é um termo que pode ser usado para todo tipo de demência pós-AVE em relação temporal. O CCPA é causador de síndromes de comprometimento cognitivo vascular (CCV) e engloba os subgrupos que não se enquadram nos critérios de demência por serem comprometimentos leves (MIJAJLOVIĆ et al., 2017). O CCV refere-se à totalidade de déficits cognitivos, tanto do comprometimento cognitivo leve à demência, associados à doença cerebrovascular, sendo de múltiplas causas como microinfartos, micro-hemorragias,

tratos estratégicos da substância branca, perda da integridade do tecido microestrutural e neurodegeneração secundária (DICHGANS; LEYS, 2017). Fatores de risco para CCPA e DEMPA englobam idade avançada, história familiar, variantes genéticas, baixo nível educacional, comorbidades vasculares, AIT prévio, AVE recorrente e depressão (KALARIA; AKINYEMI; IHARA, 2016). Um estudo de base populacional acompanhou mulheres por 44 anos e evidenciou um aumento do risco de demência 5 anos antes do AVE, foi maior 1 ano pós-AVE e continuou mais de 11 anos pós-AVE (GUO et al., 2018).

1.9.2. DEPRESSÃO E ANSIEDADE

A depressão pós-AVE (DPA) figura como uma das síndromes neuropsiquiátricas mais comuns em pacientes sobreviventes de AVE, acometendo cerca de um terço desses indivíduos (TOWFIGHI et al., 2017). As principais características clínicas da DPA são um relevante e permanente humor deprimido, perda do interesse ou prazer em atividades antes consideradas agradáveis (anedonia), perda de energia, diminuição da concentração, retardo psicomotor, redução do apetite, insônia, culpa e pensamentos suicidas (FERRO; CAEIRO; FIGUEIRA, 2016). Um estudo sugeriu que o distúrbio do apetite e a fadiga podem ser sintomas críticos para evidenciar depressão durante a fase aguda do AVE (NAKASE et al., 2016). O risco para desencadear DPA foi maior em pacientes que apresentaram comprometimento funcional e cognitivo importante, com maior dependência em relação às atividades da vida diária (AVD), com disfunção de fala e linguagem (afasia) e apraxia (perda da capacidade em executar movimentos e gestos precisos que conduziram a um dado objetivo) (DE RYCK et al., 2013). Além disso, um maior risco de DPA foi observado em lesões do hemisfério esquerdo (MITCHELL et al., 2017) e uma revisão sistemática encontrou associação significativa entre depressão e lesão do hemisfério direito na fase de 1 a 6 meses pós-AVE (WEI et al., 2015). Outros preditores de DPA foram história de doença mental, sexo feminino, idade (<70 anos), neuroticismo (pensamentos negativos em uma variedade de áreas), história familiar, gravidade do AVE, falta de apoio social ou familiar (SHI et al., 2017b), inflamação, alteração nos fatores neurotróficos, ruptura de redes neurais, alterações em vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e

dopaminérgicas, além de fatores psicológicos como baixa autoestima, isolamento social, sobrecarga do estresse, exposição prolongada a eventos negativos da vida e depressão anterior ao AVE (DAS; RAJANIKANT, 2018). Um estudo evidenciou que os sobreviventes de AVE na faixa de idade de 25-54 e 55-64 anos apresentaram, em média, escores de sintomas depressivos significativamente mais altos, bem como aqueles com estresse financeiro, familiar e relacionado à saúde no momento do evento, independentemente da idade (MCCARTHY et al., 2016). A fisiopatologia da DPA é multifatorial, englobando uma interação entre várias disfunções neurobiológicas induzidas por isquemia. As lesões da via dos gânglios da base frontais e tronco cerebral sugeriram alterações nos sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos. Outras linhas de evidências mostraram uma relação entre a resposta neuroinflamatória ao AVEi agudo, ativação do estresse do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o comprometimento da resposta adaptativa (neurogênese) em um contexto de metabolismo energético alterado (isto é, de disfunção mitocondrial) (VILLA; FERRARI; MORETTI, 2018). O sistema serotoninérgico ascendente tem sua origem nos núcleos da rafe, no tronco cerebral. Um estudo evidenciou que a DPA pode estar associada aos danos nos núcleos da rafe devido ao infarto do tronco cerebral, possivelmente via desnervação serotoninérgica (NUMASAWA et al., 2017). As espécies reativas de oxigênio originárias do AVE causam estresse oxidativo, peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e danos ao Ácido Desoxirribonucleico (DNA) em tecidos neurais e também podem ser consideradas um dos mecanismos na indução da DPA (NABAVI et al., 2015).

A ansiedade pós-AVE (APA) atinge cerca de 25% dos sobreviventes de AVE (WRIGHT et al., 2017). A APA pressupõe ansiedade permanente desproporcionalmente grande frente à situação real vivida pelo indivíduo, além de pelo três dos seguintes sintomas: excessivamente preocupado, tenso, inquieto, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular substancial e dificuldade para dormir (HACKETT et al., 2014). Assim, as principais características clínicas são: ansiedade ou preocupação, inquietação, diminuição de energia, baixa concentração, irritabilidade, tensão nervosa e insônia (FERRO; CAEIRO; FIGUEIRA, 2016). Um estudo mostrou que os fatores mais fortemente associados à ansiedade foram o diagnóstico prévio de ansiedade, demência, necessidade de suporte domiciliar e baixo nível socioeconômico (THAYABARANATHAN et al., 2018). E outra investigação procurou traços de personalidade que poderiam levar os pacientes pós-

AVE a transtornos de ansiedade e encontrou três preditores estatisticamente significativos de APA que foram neuroticismo, baixa amabilidade e a relação entre intensidade de ansiedade e idade foi inversamente proporcional (SOLGAJOVÁ et al., 2017).

1.9.3. OUTRAS ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

A apatia pós-AVE (APPA) é uma perturbação na motivação caracterizada por pouca iniciativa, onde o indivíduo tem resistência em começar, manter ou finalizar qualquer atividade orientada a um objetivo, apresentando muito pouca autoativação e grande indiferença emocional (CAEIRO et al., 2013). Assim, pode-se identificar uma falta de produtividade e iniciativa, ausência de planos e metas, além de respostas muito restritas a eventos relevantes da vida (STARKSTEIN; LEENTJENS, 2008). Dessa maneira, figuram entre as principais características clínicas da APPA a baixa motivação, diminuição da iniciativa, redução da autoativação e indiferença emocional (FERRO; CAEIRO; FIGUEIRA, 2016). A APPA é comum após o AVE e uma metanálise evidenciou que a taxa agregada de apatia foi de 36,3%, semelhante para a fase aguda (39,5%) e pós-aguda (34,3%), e depressão, bem como comprometimento cognitivo, foram mais frequentes e graves em pacientes com APPA (CAEIRO; FERRO; COSTA, 2013). Numa outra metanálise a prevalência média de APPA nos estudos foi de 34,6%, a depressão ocorreu em 40,1% dos pacientes com apatia e a APPA foi associada a pior função cognitiva (VAN DALEN et al., 2013). Um estudo evidenciou que taxas e níveis de APPA em pacientes aumentaram em 5 anos, se tornando mais prevalente com o passar do tempo, principalmente nos pacientes com declínio cognitivo e funcional e os fatores de risco significativamente associados foram demência, mau funcionamento físico e altos escores de depressão (BRODATY et al., 2013). A associação entre sensibilidade à recompensa e autorrelato de apatia em pacientes pós-AVE, bem como lesões em estruturas neuroanatômicas relacionadas a elas, foram investigadas, e uma menor sensibilidade à recompensa foi associada a uma maior apatia autorreferida. A baixa sensibilidade à recompensa em pacientes pós-AVE com danos nos núcleos da base ventrais, tálamo dorsal, ínsula ou córtex pré-frontal constituiu uma característica central da APPA (ROCHAT et al., 2013). O comprometimento cognitivo vascular

(CCV) basal foi associado ao aumento dos níveis de apatia desde o início até a fase crônica do AVE e pacientes com CCV que apresentaram múltiplos domínios tiveram maiores escores de apatia no seguimento de 6 e 12 meses em comparação com pacientes com CCV em um único domínio cognitivo. Análises específicas de domínio sugeriram que o comprometimento da função executiva e a lentidão na velocidade de processamento da informação acompanhavam o aumento dos níveis de apatia desde o início até o acompanhamento de 6 e 12 meses (DOUVEN et al., 2018a).

O transtorno bipolar se configura como uma onda senoidal modificada, onde o humor flutua entre episódios de elevação exagerada do humor (mania) e depressão, intercalados por períodos de eutimia (estado de equilíbrio no humor) (HARRISON; GEDDES; TUNBRIDGE, 2018). Mania é particularizada por problemas afetivos apresentando um humor exacerbado, expansivo ou irritável, aumento da frequência e quantidade da fala, desordem de linguagem com pensamentos e conteúdos caracterizando fuga de ideias, que são grandiosas em demasia, e ausência de discernimento, além de alterações no comportamento marcado por superatividade e falta de inibição social (SANTOS et al., 2011). A prevalência de mania pós-AVE (MPA) é baixa (<2%). Ela pode ocorrer quando houver danos de regiões do cérebro límbico frontal, temporal e subcortical. Lesões do lado direito levam à hipo-funcionalidade ou desconexão e também podem ocorrer lesões excitatórias do lado esquerdo. Essas áreas de lesão se enquadram nos modelos de transtorno bipolar que encerram hiperatividade em regiões cerebrais de processamento de recompensa do hemisfério esquerdo e hipoatividade das áreas de modulação de emoções pré-frontais bilaterais. Hipoatividade do cérebro límbico do hemisfério direito ou um desequilíbrio esquerdo / direito pode ser importante para a fisiopatologia da MPA (SATZER; BOND, 2016). Numa revisão sistemática, pacientes típicos que apresentaram MPA foram do sexo masculino, sem atrofia subcortical, que sofreram lesões no hemisfério direito, sendo que 92% manifestaram humor elevado, 71% tiveram aumento da frequência e quantidade da fala, 69% insônia e 63% agitação (SANTOS et al., 2011).

Inúmeros termos têm sido empregados para denominar distúrbios no controle voluntário da expressão emocional pós-AVE: labilidade emocional, riso e choro patológicos, afeto pseudobulbar, emocionalismo, distúrbio da expressão emocional involuntária e incontinência emocional pós-AVE (IEPA) (KIM, 2012). Usualmente, os

pacientes com IEPA apresentam choro excessivo e inadequado ou riem mesmo na ausência de estímulos motivacionais aparentes, ou em resposta a estímulos que comumente não evocariam tais respostas. Esses eventos ocorrem de forma súbita, ocasional e sem controle (KIM, 2016). Na prática clínica, a IEPA é confundida com o diagnóstico de DPA. A emoção pode ser fracionada em humor e afeto. O humor pressupõe estado emocional basal sustentado ou tônico (dias a semanas). O afeto encerra variabilidade emocional momento-a-momento ou fásica (segundos a minutos). Dessa maneira, pode-se afirmar que a DPA é um transtorno do humor e a IEPA é um transtorno do afeto. Ademais, a IEPA é uma expressão emocional disfuncional e a DPA é associada à formulação anormal da emoção (KIM, 2012). Uma metanálise evidenciou que a prevalência de IEPA foi de 17% no período <1 mês pós-AVE, 20% de 1 a 6 meses pós-AVE e 8%-17% após 6 meses do evento e o choro foi mais frequente do que o riso na IEPA (GILLESPIE et al., 2016).

A fadiga pós-AVE (FPA) pode ser sentida como uma baixa de energia, um cansaço constante que não é causado por esforço anterior e que não melhora através do repouso (ACCIARRESI; BOGOUSLAVSKY; PACIARONI, 2014; HACKETT et al., 2014). Numa metanálise de efeitos aleatórios, a estimativa de prevalência combinada de FPA foi de 50% (CUMMING et al., 2016). Um estudo acompanhou pacientes até 12 meses após o evento e evidenciou que aqueles com FPA no início apresentaram níveis mais altos de DPA e permaneceram estáveis até 12 meses e os que apresentaram DPA no início tiveram níveis mais altos de FPA em comparação com pacientes sem DPA no início do estudo e também permaneceram estáveis no acompanhamento até 12 meses (DOUVEN et al., 2017).

2. RELEVÂNCIA

Apesar da prevalência, incidência, mortalidade e taxas de anos de vida ajustados por incapacidade tenderam a decrescer de 1990 a 2013, a carga total de AVE em termos de número absoluto de pessoas atingidas ou que se tornaram incapacitadas cresceu globalmente tanto em homens como mulheres de todas as faixas etárias (FEIGIN; NORRVING; MENSAH, 2017), estando entre as principais causas de morbidade e mortalidade do mundo (BENJAMIN et al., 2019).

Os sobreviventes do AVE são usualmente acometidos por comprometimento cognitivo (DOUVEN et al., 2016) bem como distúrbios neuropsiquiátricos (HACKETT et al., 2014; WONG et al., 2016). As mais comuns, atingindo aproximadamente um terço desses indivíduos são a depressão, ansiedade e ou apatia. As sequelas neuropsiquiátricas são incapacitantes e podem interferir para uma recuperação ruim desses pacientes (FERRO; CAEIRO; FIGUEIRA, 2016).

Identificar as possíveis alterações cognitivas e neuropsiquiátricas associadas ao AVE é essencial para nortear terapias medicamentosas futuras, reabilitação e tentar minimizar as perdas para alcançar melhores desfechos pós-curso nesses pacientes (PEDROSO; SOUZA; TEIXEIRA, 2014).

3. HIPÓTESE

Pacientes com diagnóstico de AVE isquêmico apresentarão pior desempenho nos testes neuropsicológicos nas fases aguda e subaguda precoce em relação aos controles saudáveis.

4. OBJETIVOS

Avaliar possíveis alterações neuropsiquiátricas em pacientes vítimas de AVE isquêmico nos períodos agudo e subagudo precoce após o evento.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.1. Avaliar o desempenho neuropsicológico dos pacientes em até 7 dias após o ictus que é o tempo transcorrido entre sintomas iniciais de AVE isquêmico e atendimento no hospital (período agudo);

4.1.2. Avaliar o desempenho neuropsicológico dos pacientes de 30 a 60 dias após o ictus (período subagudo precoce);

4.1.3. Comparar o desempenho neuropsicológico dos pacientes no período agudo com controles saudáveis;

4.1.4. Comparar o desempenho neuropsicológico dos pacientes do grupo Retorno no período subagudo precoce com controles saudáveis;

4.1.5. Comparar o desempenho neuropsicológico dos pacientes do grupo Retorno nos períodos agudo e subagudo precoce;

4.1.6. Correlacionar a gravidade do AVE com desempenho neuropsicológico nos períodos agudo e subagudo precoce.

5. MÉTODOS

5.1. CUIDADOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob número de protocolo CAAE 02811212.5.3001.5129 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal Odilon Behrens conforme o parecer número 2.515.900 de 27 de fevereiro de 2018.

Todos os participantes deste estudo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice 01) e quando o paciente apresentou dificuldade para assinar ou era analfabeto, esse termo foi assinado por um acompanhante ou responsável. A recusa em participar do estudo não implicou prejuízo de relacionamento médico ou pessoal ao paciente.

5.2. DESENHO DO ESTUDO E PACIENTES

Este é um estudo longitudinal no qual testes neuropsicológicos foram aplicados nos pacientes internados na unidade de AVE do Hospital Municipal Odilon Behrens, considerado o centro de referência local para o atendimento do AVE na cidade de Belo Horizonte, na fase aguda, até 7 dias após o ictus, e também na fase subaguda precoce, de 30 a 60 dias pós-AVE.

Os dados pessoais e clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes internados na unidade de AVE do referido hospital de dezembro de 2017 a março de 2019.

Os 21 participantes saudáveis do grupo controle foram recrutados aleatoriamente na comunidade, com idade entre 30 a 80 anos, que concordaram em participar assinando o TCLE. Nesse grupo controle foram incluídos indivíduos que não tiveram AVE prévio, doenças crônicas descompensadas como HAS (hipertensão arterial sistêmica) ou diabetes, câncer, doenças neurológicas (como aneurisma, traumatismo crânio encefálico e outras), doenças neurodegenerativas (como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Demências e outras), transtornos psiquiátricos (como Depressão, Ansiedade e outras), neurocirurgia

prévia, doenças inflamatórias e infecciosas (como sarcoidose, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV e outras).

Para análise dos resultados foram definidos os seguintes grupos: Grupo Controle (participantes saudáveis); Grupo AVE total (total de pacientes com AVE, tanto os que retornaram como os que não retornaram após 30 a 60 dias do ictus); Grupo AVE retorno (pacientes que fizeram os testes no hospital e que retornaram para a segunda avaliação neuropsicológica após 30 a 60 dias do ictus) e Grupo AVE não-retorno (pacientes que realizaram os testes no hospital, mas não retornaram para a segunda avaliação neuropsicológica).

5.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neste estudo, foram admitidos participantes que assinaram o TCLE, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no pronto-atendimento neurológico do Hospital Municipal Odilon Behrens com diagnóstico de AVE isquêmico (diagnosticado por um dos médicos neurologistas da equipe desse hospital), sendo o paciente encaminhado à Unidade de AVE, tendo tempo de ictus (tempo transcorrido entre sintomas iniciais de AVE isquêmico e atendimento nesse hospital) até 7 dias e que apresentaram a capacidade de entender e responder às perguntas dos testes neuropsicológicos que foram aplicados no leito do paciente.

5.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

No presente estudo, foram excluídos pacientes com doenças neurológicas (como aneurisma, polineuropatia, traumatismo crânio encefálico e outras), doenças neurodegenerativas (como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Demências e outras), transtornos psiquiátricos prévios ao AVE (como Esquizofrenia, Depressão, Ansiedade e outras), outros tipos de AVE (AVE hemorrágico, AVE hipertensivo), neurocirurgia, doenças inflamatórias e infecciosas (como sarcoidose, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV e outras) e no grupo “Outros” (entraram ictus maior que 7 dias, rebaixamento do nível de consciência, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC, recusa a participar da pesquisa, portador de siderose, pós-operatório, afasia e outras condições). Essas doenças associadas

foram consideradas como critério de exclusão, pois poderiam causar sequelas cognitivas e / ou psiquiátricas além das provocadas pelo AVEi, e afasia porque poderia interferir no desempenho e na compreensão das instruções dos testes neuropsicológicos (DOUVEN et al., 2016).

5.5. TESTES APLICADOS NO HOSPITAL

5.5.1. NIHSS ('National Institute of Health Stroke Scale')

O NIHSS ('National Institute of Health Stroke Scale') é uma escala de comprometimentos neurológicos composta por 11 domínios: nível de consciência, melhor olhar conjugado (movimentos oculares), campos visuais, movimentos faciais, deficiências motoras em membros superiores e inferiores, ataxia de membros, sensibilidade, função de linguagem e fala (disartria) e desatenção. Ela é utilizada para classificar a gravidade do AVE e uma pontuação mais alta reflete um maior número e gravidade dos comprometimentos neurológicos (BROTT et al., 1989; CINCURA et al., 2009; LYDEN et al., 1994, 1999, 2001; MEYER et al., 2002; NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE SCALE, 2003). Em estudos prévios, o AVE foi considerado leve quando o NIHSS na admissão foi ≤ 5 , AVE moderado (NIHSS 6 a 13) e AVE grave NIHSS >13 (HSIEH et al., 2017; SCHLEGEL et al., 2003). Esse teste foi realizado por um neurologista da equipe do referido hospital quando da admissão do paciente na enfermaria de AVE, estando nos prontuários dos pacientes.

5.5.2. PRIMEIRA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Foram aplicados três testes nos pacientes que foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão na enfermaria de AVE do hospital até 7 dias após o ictus por profissional treinado:

5.5.2.1. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (BRUCKI et al., 2003; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975): esse teste é uma avaliação cognitiva. Engloba tarefas que avaliam orientação temporal e espacial, memória imediata e

evocação, atenção e cálculo, capacidade de dar nome a objetos, obedecer a comandos verbais e escritos, bem como a habilidade de escrever e copiar. A pontuação máxima é 30. Uma maior pontuação se associa a preservação cognitiva.

5.5.2.2. Bateria de Avaliação Frontal (FAB) (BEATO et al., 2012, 2007; DUBOIS et al., 2000; LIMA et al., 2008): esse teste avalia funções que medem tarefas executivas. Contém seis itens para avaliar conceituação e raciocínio abstrato (similaridades), flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia ambiental. O total máximo de pontos é 18. Uma maior pontuação denota melhor atividade das funções executivas. As funções executivas são processos mentais implicados na produção de comportamentos direcionados por objetivos que são traduzidos em atitudes mentais ou motoras. Eles comandam a formulação, o planejamento, a execução e o desempenho efetivos de atos direcionados por objetivos. As funções executivas podem ser deterioradas por lesões no lobo frontal ou nos núcleos da base (LEZAK MD., 2004). Assim, elas englobam processos cognitivos complexos que resultam em planejamento, solução de problemas, lidar com novas situações, controle inibitório comportamental, tomada de decisão, gerar estratégias e formar uma sequência de ações coordenadas a fim de alcançar um objetivo de forma flexível, modificando o comportamento mediante novas informações (CONTI et al., 2015; ELLIOTT, 2003).

5.5.2.3. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (PEDROSO et al., 2016; ZIGMOND; SNAITH, 1983): é um instrumento que possibilita detectar estados de ansiedade e depressão em ambientes clínicos. Essa escala é composta por duas subescalas, uma para sintomas de ansiedade – HADS_A (7 itens) e outra para sintomas depressivos – HADS_D (também 7 questões) por meio da qual o paciente responde às perguntas de acordo com sua autoavaliação de como vem se sentindo na última semana. É composta por 14 itens totais onde cada item é pontuado de 0 a 3 conforme a intensidade dos sintomas, sendo escores maiores para quem apresenta maior ansiedade e / ou depressão.

5.6. SEGUNDA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A segunda avaliação neuropsicológica foi realizada num consultório, aplicada por uma única profissional treinada, de 30 a 60 dias da data do ictus, na qual o paciente realizou, além do MEEM, FAB e HADS outros testes:

5.6.1. Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve (TMV) (CASTRO et al., 2009; NITRINI et al., 1994): avalia a percepção visual e nomeação de 10 figuras diferentes de objetos comuns, memória incidental, memória imediata, aprendizado e evocação após 5 minutos bem como o reconhecimento dessas 10 figuras em meio a outras 20 figuras, sendo 10 figuras diferentes das que ele visualizou anteriormente (distratores). Uma nota maior denota melhor escore. Cada item é no máximo 10 pontos. A memória figura entre as habilidades cognitivas mais importantes podendo ser dividida em declarativa (explícita, capacidade de evocar fatos e eventos) e não declarativa (implícita, conhecimento baseado em desempenho, como aprender uma nova tarefa ou habilidade) e a memória explícita pode ser avaliada através de recordação incidental de material anterior ou figuras anteriormente apresentadas (SPENCER et al., 2016). Memória incidental é aquela onde os indivíduos se concentram na tarefa, retendo, por exemplo, informações visuais, mas sem instrução explícita para memorizá-las (CHOE et al., 2017). O aprendizado intencional é aquele em que os indivíduos recebem a informação de que é preciso aprender para mais tarde recuperar as informações apreendidas (SPENCER et al., 2016). Memória imediata é um termo que se refere a uma disponibilidade temporária de um pequeno número de informações recentes (COWAN, 2015).

5.6.2. Teste de Fluência Verbal (TFV) (BRUCKI et al., 1997; MACHADO et al., 2009; TOMBAUGH; KOZAK; REES, 1999): o teste de fluência verbal fonêmico com as letras “F”, “A” e “S” avalia a capacidade de produzir palavras, em um minuto, que se iniciam com essas letras específicas e a categoria semântica (animais) consiste em gerar nomes de animais, também em um minuto. O teste de fluência verbal mostrou sensibilidade a lesões no lobo frontal, lobo temporal e no núcleo caudado.

5.6.3. O subtteste Dígitos do Wechsler WAIS-III (SD) (FIGUEIREDO; NASCIMENTO, 2007): entre os subttestes das Escalas Wechsler de Inteligência, o subtteste “Dígitos” consiste na repetição de números nas ordens direta e inversa dos dígitos, sendo uma medida de atenção e memória de trabalho. A memória de

trabalho consiste num conjunto de sistemas responsáveis para manter as informações em mente, enquanto elas são úteis, durante a execução de tarefas complexas, tais como raciocínio, compreensão e aprendizagem (BADDELEY, 2010). E a capacidade de memória de trabalho pressupõe a atenção controlada e sustentada na presença de interferência ou distração (ENGLE; KANE; TUHOLSKI, 1999; WILHELM; HILDEBRANDT; OBERAUER, 2013).

5.6.4. O Teste de Reconhecimento de Emoção Facial (TREF) (BERTOUX et al., 2015; EKMAN; FRIESEN, 1975, 2003): esse teste é uma tarefa de cognição social e avalia a capacidade de reconhecer emoções em rostos de pessoas. É composto por 35 fotografias de Ekman, de faces de pessoas, que foram apresentadas em um teste computadorizado e os indivíduos indicaram qual emoção foi expressa (os rótulos emocionais foram fornecidos durante toda a tarefa) com representações de sete emoções (alegria, surpresa, nojo, medo, raiva, tristeza e neutro) que foram apresentadas 5 vezes em uma ordem pseudo-aleatória. Um escore total maior revela melhor desempenho no teste (HSIEH et al., 2012; KUMFOR; PIGUET, 2013; MARTINS et al., 2019).

5.7. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DO GRUPO CONTROLE

A avaliação neuropsicológica do grupo controle foi realizada num consultório, aplicada por uma única profissional treinada, em que o participante realizou a bateria completa de testes aplicados no retorno dos pacientes: MEEM, FAB, HADS, TMV, TFV, SD e TREF.

5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises de dados foram elaboradas através do software Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (SPSS), versão 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Os dados descritivos foram analisados em frequências, média, desvio padrão, mediana e percentis.

Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal de acordo com o Teste de Shapiro-Wilk e foi observada que a maioria delas apresentava distribuição não-paramétrica.

Diferenças de distribuição de sexo e escolaridade entre os grupos foram testados pelo teste do Qui-quadrado (χ^2) de Pearson.

Diferenças de idade e desempenho neuropsicológico entre os grupos foram testados utilizando o teste de Mann-Whitney.

Para comparação do desempenho neuropsicológico dos pacientes do grupo AVE retorno nos estágios agudo e subagudo precoce, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

O teste de correlação de Spearman controlado pela idade foi usado para analisar as correlações entre o NIHSS e os testes neuropsicológicos dos pacientes.

Em todas as análises estatísticas foram adotados um nível de significância de $p \leq 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1. PACIENTES

No decorrer do tempo desta pesquisa, foram analisados prontuários de 633 pacientes, 587 foram excluídos e 46 foram elegíveis realizando os testes neuropsicológicos no Hospital Municipal Odilon Behrens. Desses, 28 pacientes não retornaram após 30 a 60 dias. Assim, um total de 46 pacientes preencheram os critérios de inclusão e 18 retornaram para os testes neuropsicológicos no período subagudo precoce de 30 a 60 dias após o início dos sintomas do AVEi. Todas essas informações estão no fluxograma demonstrado na Figura 3.

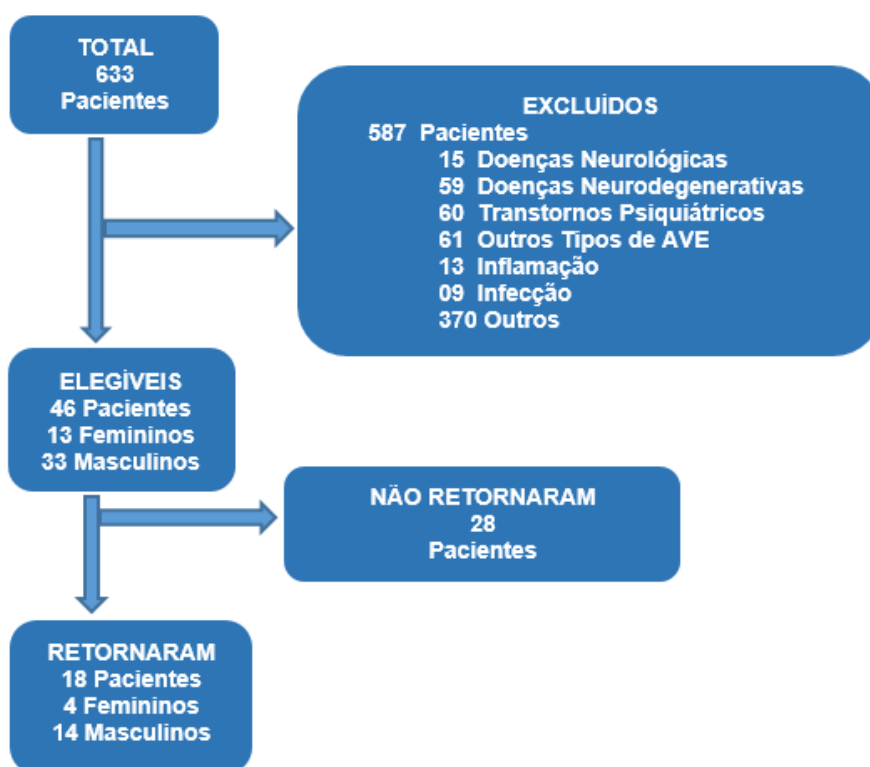


Figura 3 - Diagrama de fluxo do recrutamento dos pacientes.

6.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS GRUPOS

As características sociodemográficas dos grupos Controle, AVE total e AVE retorno estão na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos Grupos Controle, AVE total e AVE retorno.

N		Controle 21	AVE total 46	AVE retorno 18	p - Valor	p' - Valor		
Sexo	Masculino	13 (62%)	33 (72%)	14 (78%)	0,421 ^A	0,284 ^A		
	Feminino	8 (38%)	13 (28%)	4 (22%)				
Escolaridade	Analfabeto	1 (5%)	3 (7%)	1 (6%)	0,707 ^A	0,921 ^A		
	Fundamental 1a a 4a série	5 (24%)	11 (26%)	3 (17%)				
	Fundamental 5a a 8a série	7 (33%)	9 (21%)	6 (33%)				
	Médio Incompleto	0 (0%)	4 (9%)	1 (5%)				
	Médio Completo	7 (33%)	14 (32%)	6 (33%)				
	Superior Completo	1 (5%)	2 (5%)	1 (6%)				
	Média Idade	63,43 ± 9,89	60,91 ± 15,61	62,89 ± 11,74			0,512 ^B	0,799 ^B
	Idade (Mínima- Máxima)	(39-80)	(28-88)	(33-84)				

A – Teste Qui-Quadrado de Pearson; B – Teste Mann-Whitney; p – valor de p entre grupos Controle x AVE total; p' - valor de p entre grupos Controle x AVE retorno.

O grupo Controle com uma média de idade de 63,43 ± 9,89 anos foi composto principalmente por participantes masculinos 13 (62%). A idade média dos pacientes do grupo AVE total foi de 60,91 ± 15,61 anos e 33 (72%) foram homens. E o grupo AVE retorno apresentou uma média de idade de 62,89 ± 11,74 anos e 14 (78%) pacientes foram do sexo masculino. O grupo AVE total não apresentou diferenças significativas em relação ao grupo Controle na idade (p=0,512), sexo (p=0,421) e anos de escolaridade (p=0,707). Também, o grupo AVE retorno não demonstrou diferenças significativas em relação aos controles na idade (p'=0,799), sexo

($p'=0,284$) e anos de escolaridade ($p'=0,921$). Foi realizada ainda uma análise entre os grupos AVE retorno e AVE não-retorno, mostrando que os dois grupos foram homogêneos em relação à idade ($p''=0,424$), ao sexo ($p''=0,466$) e à escolaridade ($p''=0,571$).

6.3.COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO ENTRE OS GRUPOS AVE TOTAL E CONTROLE NO PERÍODO AGUDO (ATÉ 7 DIAS DO ICTUS)

Num primeiro cenário foi realizada a comparação do desempenho neuropsicológico entre os grupos AVE total e Controle no período agudo pós-AVEi representada na Tabela 2. A média do tempo entre o ictus e a data da realização da primeira bateria de testes neuropsicológicos para o grupo AVE total foi de 3 dias. Os pacientes diferiram significativamente dos controles saudáveis, apresentando piores resultados, em todos os testes aplicados no hospital na fase aguda: MEEM ($p=0,026$); FAB ($p=0,002$); HADS_A ($p=0,000$); HADS_D ($p=0,049$).

Tabela 2. Comparação do desempenho neuropsicológico entre os Grupos AVE total e Controle no período agudo pós-AVEi.

Testes neuropsicológicos	Controle mediana (percentil 25–75)	AVE total mediana (percentil 25–75)	Mann-Whitney U Test p - Valor
MEEM	28 (26,00-29,00)	26 (23,75-28,00)	0,026
FAB	17 (16,00-17,00)	14,50 (11,00-17,00)	0,002
HADS_A	3 (2,50-5,00)	7,50 (5,00-12,00)	0,000
HADS_D	2 (0,00-4,00)	3 (1,00-6,25)	0,049

MEEM - Mini-Exame do Estado Mental; FAB - Bateria de Avaliação Frontal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS_A – subescala de ansiedade e HADS_D –subescala de depressão.

A Tabela 3 apresenta a média de todos os testes aplicados em todos os grupos nos períodos agudo e subagudo precoce após o evento isquêmico.

Tabela 3. Médias do desempenho neuropsicológico entre os Grupos Controle, AVE total no período agudo, AVE retorno no período agudo e AVE retorno no período subagudo precoce pós-AVEi.

Testes neuropsicológicos	Controle Média	AVE total Período agudo Média	AVE retorno Período agudo Média	AVE retorno Período subagudo precoce Média
NIHSS	-	4,46 ± 2,79	3,56 ± 2,00	-
MEEM	27,48 ± 2,42	24,93 ± 4,85	26,67 ± 3,55	27,89 ± 3,07
FAB	16,33 ± 1,59	13,65 ± 3,79	14,56 ± 2,68	16,00 ± 1,91
HADS_A	4,19 ± 3,03	8,43 ± 4,59	9,17 ± 3,96	7,00 ± 3,99
HADS_D	2,67 ± 3,35	4,26 ± 3,81	4,44 ± 3,94	4,83 ± 3,35
TMV_mem_incidental	8,38 ± 1,32	-	-	7,33 ± 1,94
TMV_mem_imediata	9,43 ± 0,75	-	-	8,11 ± 1,45
TMV_aprendizado	9,43 ± 0,93	-	-	8,61 ± 1,69
TMV_evocação	9,19 ± 1,03	-	-	8,11 ± 2,03
TMV_reconhecimento	10,00 ± 0,00	-	-	9,61 ± 0,98
FV_animais	14,50 ± 2,84	-	-	13,89 ± 3,74
FV_F	8,29 ± 4,47	-	-	7,89 ± 4,32
FV_A	9,29 ± 4,04	-	-	7,89 ± 3,23
FV_S	9,24 ± 4,15	-	-	8,56 ± 4,34
SD_ordem_direta_acertos	7,62 ± 2,09	-	-	8,28 ± 2,11
SD_ordem_direta_span	5,19 ± 1,21	-	-	5,61 ± 1,09
SD_ordem_inversa_acertos	3,29 ± 1,49	-	-	3,67 ± 1,61
SD_ordem_inversa_span	2,81 ± 0,87	-	-	3 ± 1,08
TREF	24,29 ± 3,76	-	-	24,67 ± 3,18

NIHSS – ‘*National Institute of Health Stroke Scale*’; MEEM - Mini-Exame do Estado Mental; FAB - Bateria de Avaliação Frontal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS_A – subescala de ansiedade e HADS_D –subescala de depressão; TMV - Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve; TMV_mem_incidental – TMV memória incidental; TMV_mem_imediata – TMV memória imediata; TMV_aprendizado – TMV aprendizado; TMV_evocação – TMV evocação; TMV_reconhecimento – TMV reconhecimento; TFV - Teste de Fluência Verbal; TFV_animais – FV categoria semântica para animais; TFV_F, TFV_A, TFV_S - FV fonêmico com as letras “F”, “A” e “S”; SD - subteste “Dígitos” da Escala Wechsler de Inteligência; SD_ordem_direta_acertos – SD acertos na ordem direta; SD_ordem_direta_span – SD quantidade de dígitos na ordem direta; SD_ordem_inversa_acertos – SD acertos na ordem inversa; SD_ordem_inversa_span – SD quantidade de dígitos na ordem inversa; TREF - Teste de Identificação de Emoções Faciais.

A média do NIHSS no período agudo pós-AVEi para o grupo AVE total foi 4,46 ± 2,79 e sua correlação com testes neuropsicológicos nesse período está demonstrada na Tabela 4. O NIHSS teve uma correlação negativa com o MEEM ($r^2 = -0,296$) e teve uma diferença significativa ($p = 0,048$). Também, o NIHSS apresentou

uma correlação negativa com a FAB ($r^2 = -0,387$) com diferença significativa ($p=0,009$). Em relação a HAD_A e HAD_D, o NIHSS apresentou uma correlação positiva com o valor de HAD_A ($r^2 = 0,338$) com valor de p significativo ($p=0,023$), porém, não se correlacionou com a HAD_D ($p=0,075$).

Tabela 4. Correlação do NIHSS com testes neuropsicológicos do Grupo AVE total no período agudo pós-AVEi.

Variáveis		NIH_ SCORE	MEEM _total	FAB_total	HAD_A	HAD_D
NIH_SCORE	r^2	1,000	-0,296	-0,387	0,338	0,268
	p	.	0,048	0,009	0,023	0,075
MEEM_total	r^2	-0,296	1,000	0,738	-0,070	0,110
	p	0,048	.	0,000	0,647	0,474
FAB_total	r^2	-0,387	0,738	1,000	0,018	-0,020
	p	0,009	0,000	.	0,906	0,898
HAD_A	r^2	0,338	-0,070	0,018	1,000	0,261
	p	0,023	0,647	0,906	.	0,083
HAD_D	r^2	0,268	0,110	-0,020	0,261	1,000
	p	0,075	0,474	0,898	0,083	.

NIHSS - 'National Institute of Health Stroke Scale'; MEEM - Mini-Exame do Estado Mental; FAB - Bateria de Avaliação Frontal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS_A - subescala de ansiedade e HADS_D - subescala de depressão.

6.4. COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO ENTRE OS GRUPOS AVE RETORNO E CONTROLE NO PERÍODO SUBAGUDO PRECOCE (APÓS 30 A 60 DIAS DO ICTUS)

Num segundo cenário, foi realizada a comparação do desempenho neuropsicológico entre os grupos AVE retorno e Controle no período subagudo precoce pós-AVEi demonstrada na Tabela 5. Houve diferença significativa entre os pacientes e controles saudáveis em apenas alguns testes neuropsicológicos aplicados na fase de 30 a 60 dias após o ictus: HADS_A ($p=0,057$); HADS_D ($p=0,031$); TMV_MEM_imediata ($p=0,002$); TMV_evocação ($p=0,044$) e TMV_reconhecimento ($p=0,025$).

Tabela 5. Comparação do desempenho neuropsicológico entre os Grupos Controle e AVE retorno no período subagudo precoce pós-AVEi.

Testes Neuropsicológicos	Controle mediana (percentil 25–75)	AVE retorno mediana (percentil 25–75)	Mann-Whitney U Test p - Valor
MEEM	28 (26,00-29,00)	29 (27,75-30,00)	0,161
FAB	17 (16,00-17,00)	17 (14,75-17,25)	0,712
HADS_A	3 (2,50-5,00)	8 (2,00-10,00)	0,057
HADS_D	2 (0,00-4,00)	5 (1,75-7,50)	0,031
TMV_mem_incidental	8 (7,50-9,50)	8 (5,75-9,00)	0,101
TMV_mem_imediata	10 (9,00-10,00)	8 (7,00-9,00)	0,002
TMV_aprendizado	10 (9,00-10,00)	9 (8,00-10,00)	0,084
TMV_evocação	10 (8,50-10,00)	8.5 (8,00-9,25)	0,044
TMV_reconhecimento	10 (10,00-10,00)	10 (9,75-10,00)	0,025
FV_animais	14.5 (12,25-16,75)	14 (11,00-15,25)	0,527
FV_F	8 (4,50-11,00)	7.5 (4,75-11,00)	0,821
FV_A	9 (6,50-12,00)	8.5 (5,00-10,00)	0,343
FV_S	10 (6,00-12,00)	8.5 (5,00-13,00)	0,799
SD_ordem_direta_acertos	8 (6,00-9,00)	9 (7,75-9,25)	0,209
SD_ordem_direta_span	5 (4,00-6,00)	6 (5,00-6,00)	0,187
SD_ordem_inversa_acertos	3 (2,00-4,00)	4 (2,00-5,00)	0,283
SD_ordem_inversa_span	3 (2,00-3,00)	3 (2,00-4,00)	0,279
TREF	24 (21,50-27,50)	24.5 (22,00-27,25)	0,745

MEEM - Mini-Exame do Estado Mental; FAB - Bateria de Avaliação Frontal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS_A – subescala de ansiedade e HADS_D –subescala de depressão; TMV - Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve; TMV_mem_incidental – TMV memória incidental; TMV_mem_imediata – TMV memória imediata; TMV_aprendizado – TMV aprendizado; TMV_evocação – TMV evocação; TMV_reconhecimento – TMV reconhecimento; FV - Teste de Fluência Verbal; FV_animais – FV categoria semântica para animais; FV_F, FV_A, FV_S - FV fonêmico com as letras “F”, “A” e “S”; SD - subtteste “Dígitos” da Escala Wechsler de Inteligência; SD_ordem_direta_acertos – SD acertos na ordem direta; SD_ordem_direta_span – SD quantidade de dígitos na ordem direta; SD_ordem_inversa_acertos – SD acertos na ordem inversa; SD_ordem_inversa_span – SD quantidade de dígitos na ordem inversa; TREF - teste de Identificação de Emoções Faciais.

6.5. COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO NEUROPSICOLÓGICO DO GRUPO AVE RETORNO NOS PERÍODOS AGUDO E SUBAGUDO PRECOCE PÓS-AVEi

E, num último cenário, foi realizada a comparação do desempenho neuropsicológico do Grupo AVE retorno nos períodos agudo e subagudo precoce pós-AVEi (amostra pareada) demonstrada na Tabela 6. Houve diferença significativa mostrando melhora dos pacientes no período subagudo precoce em relação ao

período agudo nos testes: MEEM ($p=0,008$); FAB ($p=0,011$); e HADS_A ($p=0,039$). Porém, no teste HADS_D, o valor de $p=0,452$ evidenciou que não apresentou alteração na pontuação da subescala de depressão, e não houve diferença significativa nos períodos agudo no qual a mediana foi 3 e percentis (1,75-6,00) e subagudo precoce, que apresentou mediana 5 com percentis (1,75-7,50).

Tabela 6. Comparação do desempenho neuropsicológico do Grupo AVE retorno nos períodos agudo e subagudo precoce pós-AVEi.

Testes Neuropsicológicos	AVE retorno período agudo mediana (percentil 25–75)	AVE retorno período subagudo precoce mediana (percentil 25–75)	Wilcoxon Test p-Valor
MEEM	28 (25,00-29,00)	29 (27,75-30,00)	0,008
FAB	15 (12,75-16,25)	17 (14,75-17,25)	0,011
HADS_A	9.50 (5,75-12,50)	8 (2,00-10,00)	0,039
HADS_D	3 (1,75-6,00)	5 (1,75-7,50)	0,452

MEEM - Mini-Exame do Estado Mental; FAB - Bateria de Avaliação Frontal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS_A – subescala de ansiedade e HADS_D –subescala de depressão.

A média do NIHSS no período agudo pós-AVEi para o grupo AVE retorno foi $3,56 \pm 2,00$, foi feita sua correlação com o todos os testes neuropsicológicos no período subagudo precoce pós-AVEi (Tabela 7). Não houve correlação do NIHSS com nenhum dos testes neuropsicológicos realizados de 30 a 60 dias após o ictus.

Tabela 7. Correlação NIHSS com testes neuropsicológicos Grupo AVE retorno no período subagudo precoce pós-AVEi.

Variáveis	NIH_ SCOR E	MEEM _ retorno	FAB_ retorno	HAD_A_ retorno	HAD_D _retorno	TMV_ mem_ imediate	TMV_ Evo- cação	TMV_ Reconhe- cimento
NIH_SCORE	r ² 1,00	-0,158	-0,031	0,404	0,172	-0,133	-0,152	-0,318
	p -	0,545	0,907	0,108	0,509	0,611	0,561	0,214
MEEM_	r ² -0,158	1,00	0,287	-0,029	-0,121	0,708	0,843	0,572
Retorno	p 0,545	-	0,264	0,912	0,643	0,001	0,000	0,016
FAB_	r ² -0,031	0,287	1,00	0,144	-0,282	0,336	0,175	0,059
Retorno	p 0,907	0,264	-	0,581	0,272	0,187	0,501	0,823
HAD_A_	r ² 0,404	-0,029	0,144	1,000	0,440	-0,079	-0,093	-0,291
Retorno	p 0,108	0,912	0,581	-	0,077	0,763	0,724	0,257
HAD_D_	r ² 0,172	-0,121	-0,282	0,440	1,000	-0,326	-0,386	-0,517
Retorno	p 0,509	0,643	0,272	0,077	-	0,201	0,126	0,034
TMV_mem_	r ² -0,133	0,708	0,336	-0,079	-0,326	1,00	0,640	0,511
Imediata	p 0,611	0,001	0,187	0,763	0,201	-	0,006	0,036
TMV_	r ² -0,152	0,843	0,175	-0,093	-0,386	0,640	1,000	0,713
evocacao	p 0,561	0,000	0,501	0,724	0,126	0,006	-	0,001
TMV_	r ² -0,318	0,572	0,059	-0,291	-0,517	0,511	0,713	1,000
Reconhe- cimento	p 0,214	0,016	0,823	0,257	0,034	0,036	0,001	-

NIHSS - 'National Institute of Health Stroke Scale'; MEEM - Mini-Exame do Estado Mental; FAB - Bateria de Avaliação Frontal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS_A - subescala de ansiedade e HADS_D - subescala de depressão. TMV - Teste de Memória Visual da Bateria Cognitiva Breve; TMV_mem_imediata - TMV memória imediata; TMV_evocação - TMV evocação; TMV_reconhecimento - TMV reconhecimento.

7. DISCUSSÃO

Baseado no exposto na literatura até o presente momento, este é o primeiro trabalho a investigar, com um desenho longitudinal, uma bateria de vários testes, comprometimento cognitivo, avaliação de possíveis alterações psiquiátricas e suas correlações com a gravidade do evento isquêmico nos períodos agudo e subagudo precoce em pacientes brasileiros com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico (DA COSTA; DA SILVA; DA ROCHA, 2011; DANTAS et al., 2014; FERREIRA; MORO; FRANCO, 2015; MELLO et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2015; PEDROSO et al., 2018, 2016; YOSHIDA; BARREIRA; FERNANDES, 2019).

No que se refere às características sociodemográficas da amostra, foi verificada se havia diferenças significativas de sexo, escolaridade e idade entre os grupos mostrando que eles eram comparáveis estatisticamente. Essas três variáveis foram testadas por poderem interferir levando a alterações cognitivas e / ou psiquiátricas nos testes neuropsicológicos realizados como mostraram três trabalhos onde ambos avaliaram controles saudáveis brasileiros, em um deles, os escores totais da Bateria de Avaliação Frontal - FAB (BEATO et al., 2012), no outro, o Teste de Fluência Verbal - TFV (BRUCKI; ROCHA, 2004), e num terceiro, onde o TFV foi aplicado numa população idosa brasileira cognitivamente saudável (MACHADO et al., 2009), todos se correlacionaram significativamente com o nível de escolaridade e os indivíduos com nível educacional mais elevado apresentaram desempenho superior àqueles com menos tempo de estudo formal. O rastreio cognitivo de pacientes pós-AVE foi realizado e uma maior idade e menor escolaridade contribuíram significativamente para o valor global do MEEM, que sofreu diminuição do seu escore (DA COSTA; DA SILVA; DA ROCHA, 2011; DANTAS et al., 2014). Pacientes que sofreram AVEi foram submetidos a avaliação neuropsicológica de 6 a 10 meses após o evento isquêmico e ser do sexo feminino, possuir menor escolaridade, maior gravidade do AVE e capacidade funcional prejudicada foram características mais associadas ao maior grau de comprometimento cognitivo (FERREIRA; MORO; FRANCO, 2015). O Teste de Reconhecimento de Emoção Facial – TREF foi aplicado em participantes brasileiros cognitivamente saudáveis onde indivíduos mais jovens e mais instruídos apresentaram maiores pontuações (DE SOUZA et al., 2018). O risco de demência foi associado à idade mais

avançada e baixa escolaridade em indivíduos pós-AVE (PENDLEBURY; ROTHWELL, 2019). O sexo feminino foi mais suscetível à depressão na fase aguda; subaguda e crônica pós-AVE (YOSHIDA; BARREIRA; FERNANDES, 2019; ZHANG et al., 2017c).

Na comparação do desempenho neuropsicológico entre os grupos AVE total e Controle no período agudo (até 7 dias do ictus) pós-AVEi foi evidenciado que a isquemia provocou um declínio geral da eficiência cognitiva, mesmo com uma média do NIHSS na admissão para o grupo AVE total considerada leve (HSIEH et al., 2017; SCHLEGEL et al., 2003). Os escores do MEEM do grupo AVE total mostraram declínio cognitivo em relação ao grupo Controle na fase aguda, estando de acordo com a literatura, que preconiza déficits cognitivos imediatos (DEMEYERE et al., 2016; IGNJATOVIC et al., 2015), ou pode haver um atraso nesse declínio cognitivo, manifestando-se em períodos posteriores ao evento cerebral isquêmico (BRAININ et al., 2015; MELLON et al., 2015) podendo evoluir para uma demência ao longo do tempo (MIJAJLOVIĆ et al., 2017; QU et al., 2015). Há evidências de que cerca de 25 a 30% dos pacientes que sofreram um AVEi cursaram com comprometimento vascular imediato ou tardio ou demência vascular (KALARIA; AKINYEMI; IHARA, 2016). Pacientes com déficit cognitivo moderado pós-AVEi têm seis vezes mais probabilidade de conversão para demência em comparação com aqueles sem déficit cognitivo (NARASIMHALU et al., 2009) e a incidência de demência em pacientes com comprometimento cognitivo leve após AVE/AIT foi de 24,4% depois de 3 anos enquanto em pacientes sem comprometimento cognitivo foi de 8,5% (SACHDEV et al., 2009). Uma meta-análise de 34 estudos de demência e cinco estudos de déficit cognitivo leve, evidenciou que o MEEM em ambientes hospitalares especializados mistos apresentou uma sensibilidade agrupada de 71,1%, uma especificidade de 95,6% e apresentou sensibilidade e especificidade 83,3% e 86,6%, respectivamente, quando usado para diagnosticar pacientes com demência em estudos comunitários e hospitais de cuidados primários (MITCHELL, 2009). Uma revisão sistemática considerou o MEEM um bom instrumento para avaliar declínio cognitivo após o AVE com ponto de corte para detectar demência vascular $\leq 24/30$ (BURTON; TYSON, 2015). Para determinar a prevalência de comprometimento cognitivo pós-AVE, a demência foi considerada presente quando o escore do MEEM foi ≤ 17 para indivíduos analfabetos, ≤ 20 para pacientes com escolaridade no ensino fundamental e ≤ 24 para aqueles com ensino médio (QU et al., 2015). Outro estudo propôs um

ponto de corte ótimo do MEEM 26 a 27 com sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,76 para diagnóstico de déficits cognitivos pós-AVE na fase aguda (CUMMING et al., 2013) similar à sensibilidade do MEEM de 0,80 e à especificidade de 0,77 encontradas para esse mesmo corte de AVE agudo (GODEFROY et al., 2011) bem como um rastreio de ferramentas para triagem de comprometimento cognitivo no AVE, o corte do MEEM foi < 27 com sensibilidade 0,71 e especificidade 0,85 (LEES et al., 2014). A maioria dos pacientes do presente estudo apresentou escolaridade igual ou inferior ao Ensino Médio Completo e média do escore do MEEM abaixo dessa faixa de ponto de corte, denotando, portanto, declínio cognitivo pós-AVE na fase aguda.

Na fase subaguda precoce, de 30 a 60 dias após o início dos sintomas, os escores do MEEM do grupo AVE retorno não demonstraram declínio cognitivo em comparação com os controles saudáveis. E quando foi comparado o grupo AVE retorno nos períodos agudo e subagudo precoce, evidenciou uma pequena melhora cognitiva dos pacientes no período subagudo, estando de acordo com outro estudo no qual o MEEM e a FAB foram usados para detectar déficits cognitivos aos 3 meses após o AVE (fase subaguda) e 68,29% dos pacientes eram “cognitivamente normais”, com MEEM maior que 24/30 (SUNDAR; ADWANI, 2010). Porém, numa investigação em acompanhamento de pacientes após AVE em longo prazo, os pacientes apresentaram comprometimento cognitivo, na qual em 1 ano, 34%, e 3 anos, 30% dos pacientes apresentaram o MEEM ≤ 26 que foi o ponto de corte para déficits cognitivos pós-AVE (ARBA et al., 2017) e após 10 anos, 46% dos sobreviventes de AVE apresentaram comprometimento cognitivo definido como MEEM < 27 e as chances de ter comprometimento cognitivo grave MEEM < 23 foram maiores entre os sobreviventes de AVE quando comparados com controles sem AVE (DELAVARAN et al., 2017).

O NIHSS, na fase aguda, teve uma correlação negativa com o MEEM, demonstrando que valores mais altos do NIHSS (maior gravidade do AVEi) geraram resultados de MEEM com escores mais baixos e evidenciou prejuízos cognitivos provocados pela gravidade do AVEi nessa fase, estando de acordo com outro estudo brasileiro, que rastreou comprometimento cognitivo e pontos de corte para o MEEM em pacientes com AVE, um valor de 21 a 24 foi considerado déficit leve e para cada aumento do comprometimento neurológico acarretou uma redução de 0,456 no escore do MEEM (DANTAS et al., 2014). Os achados do presente estudo

corroboram com os achados de outra investigação onde 72% dos pacientes que tiveram um AVE, dentro de uma semana após o evento, apresentaram algum tipo de comprometimento cognitivo e a amostra foi composta principalmente de homens e AVEs isquêmicos e os pacientes com demência tiveram uma pontuação do NIHSS com uma mediana mais alta de 6 (RENJEN; GAUBA; CHAUDHARI, 2015).

A FAB demonstrou que o grupo AVE total teve função executiva significativamente menor do que o grupo Controle na fase aguda pós-AVEi. A disfunção executiva do lobo frontal denota comprometimento cognitivo, sendo um fator de risco de AVE entre indivíduos cognitivamente normais (OVEISGHARAN; HACHINSKI, 2015) e o presente estudo está de acordo com a literatura que preconiza declínio nos escores de função executiva desses pacientes após o AVE (CONTI et al., 2015; KNOPMAN, 2009; LAWRENCE et al., 2013) ou AIT (VAN ROOIJ et al., 2017). Além disso, na presente investigação, a FAB se correlacionou significativamente com o escore total do MEEM mostrando que quando a pontuação foi maior na FAB, também ocorreu aumento na pontuação do MEEM no período agudo pós-AVEi, apresentando resultados parecidos com outros dois estudos brasileiros (BEATO et al., 2012, 2007) com idosos saudáveis os quais apresentaram escores totais da FAB se correlacionando com os escores do MEEM. Funções cognitivas foram avaliadas após 3 meses em pacientes que sofreram AVEi, onde apenas pacientes alfabetizados foram incluídos e 93% tendo estudado até o 5º. ano considerou o ponto de corte da FAB 15/18 (SUNDAR; ADWANI, 2010). O comprometimento da função executiva foi associado ao comprometimento funcional medido pelas atividades instrumentais da vida diária nas fases subaguda e crônica de recuperação do AVE (MIDDLETON et al., 2014), o pior desempenho da função executiva foi correlacionado a pior desempenho em testes complexos de marcha pós-AVE (HAYES; DONNELLAN; STOKES, 2013) e disfunção executiva foi independentemente associada à função de equilíbrio pós- AVE (HAYES; DONNELLAN; STOKES, 2016).

No período agudo, o NIHSS apresentou uma correlação negativa com a FAB indicando que um NIHSS com maior escore (maior gravidade do AVEi), menor foi o valor da FAB, estando de acordo com outro estudo no qual o NIHSS foi significativamente relacionado à baixa função executiva (HUA et al., 2014).

Na fase subaguda precoce desta investigação, não houve declínio da função executiva no grupo AVE retorno em comparação com os controles saudáveis. E na

comparação do grupo AVE retorno, nas fases aguda e subaguda precoce, houve uma pequena melhora desses pacientes na função executiva frontal no período subagudo precoce estando de acordo com outro estudo, onde 68,29% dos pacientes pós-AVE aos 3 meses não apresentaram disfunção do lobo frontal (SUNDAR; ADWANI, 2010). É importante ressaltar que os pacientes realizaram o MEEM e a FAB no hospital e depois repetiram esses testes no período subagudo precoce, e ambos, apresentaram escores mais altos nos segundos testes em relação aos testes realizados no hospital, o que pode ter se dado por ter ocorrido algum aprendizado, podendo ter interferido positivamente para obtenção de melhores escores dos mesmos na fase subaguda precoce. Ou também, por já conhecerem os testes, os pacientes no retorno podem ter ficado menos ansiosos porque o aprendizado intencional requer atenção ativa e isso pode incorrer em subestimar as capacidades de memórias dos indivíduos avaliados nos quais a ansiedade pode ser um fator de limitação dos recursos disponíveis para a tarefa (SPENCER et al., 2016). Porém, outro estudo feito com pacientes após o AVE, sem déficit sensório-motor, de linguagem ou de negligência, por volta dos 3 meses, revelou que, apesar da "boa recuperação", esses pacientes obtiveram menor desempenho em todos os domínios cognitivos em comparação aos controles. Juntamente com um importante déficit executivo, eles também estavam prejudicados na atenção e na memória (PLANTON et al., 2012).

No presente estudo, de 30 a 60 dias do ictus, houve declínio da memória imediata, da evocação e reconhecimento quando foram comparados os pacientes do grupo AVE retorno com controles saudáveis. Os testes de evocação e reconhecimento com aprendizado controlado sugerem um déficit de memória genuíno que não foi devido a outros déficits cognitivos como a atenção, que pode limitar a memória (GROBER; BUSCHKE, 1987). E mesmo quando o comprometimento cognitivo foi leve e de etiologia vascular em pacientes 3 meses pós-AVE, quando comparado a controles saudáveis, revelou comprometimento significativo nos escores visual, verbal de aprendizado, função executiva e pontuação menor nos escores de aprendizagem imediata quando comparado ao grupo de comprometimento leve de origem não vascular (DIVYA et al., 2017). Um estudo iniciado aos 3 meses após o AVE em idosos >75 anos indo até 8 anos de acompanhamento, mostrou que a presença de disfunção executiva ou déficits

globais de memória no início do estudo mais do que dobrou o risco de demência ao longo do tempo (ALLAN et al., 2011).

No período agudo pós-AVEi, o grupo AVE total apresentou sintomas de ansiedade e de depressão em comparação com o grupo Controle e uma maior gravidade do AVE nesse período contribuiu positivamente para maiores sintomas de ansiedade nesses pacientes, mas não houve correlação do NIHSS com sintomas de depressão. Esses achados corroboram com as evidências de uma metanálise na qual, na fase aguda, distúrbios de ansiedade foram encontrados em 10,7% e transtornos depressivos foram encontrados em 33,9% dos pacientes que sofreram um AVE (MITCHELL et al., 2017).

No presente estudo, de 30 a 60 dias após o AVE, os pacientes do grupo AVE retorno também apresentaram sintomas de ansiedade e de depressão em comparação aos controles saudáveis estando em conformidade com a literatura, como numa metanálise, na qual a frequência da ansiedade de 2 semanas a 3 meses após o AVE foi 24,1% (RAFSTEN; DANIELSSON; SUNNERHAGEN, 2018) e numa revisão, a frequência de sintomas depressivos de 1 semana a 4 meses pós-AVE foi de 28,8% (PEDROSO et al., 2015).

Nesta investigação, o grupo AVE retorno, numa análise pareada, nos períodos agudo e subagudo precoce, apresentou uma melhora dos sintomas de ansiedade no período de 30 a 60 dias após o ictus em comparação ao período agudo. Porém, a HADS_D denotou que esses pacientes do grupo AVE retorno permaneceram apresentando sintomas de depressão na fase subaguda precoce. Um estudo realizado na Tailândia, descobriu que 16,5% que não tiveram depressão no momento da alta desenvolveram depressão durante o período de 12 meses pós-AVE (LIMAMPAI; WONGSRITHEP; KUPTNIRATSAIKUL, 2017). Uma metanálise descobriu associações entre ansiedade pós-AVE (APA) e depressão pós-AVE (DPA) (WRIGHT et al., 2017) e a depressão ao longo da vida não se correlacionou com a DPA, porém, a ansiedade ao longo da vida foi um bom preditor de APA (SCHÖTTKE; GIABBICONI, 2015). Um coorte em longo prazo em adultos de 18 a 50 anos que sofreram AIT ou AVEi evidenciou que a APA e DPA foram correlacionadas a desfechos funcionais ruins (MAAIJWEE et al., 2016). A DPA é um preditor importante, frequente e independente de desfechos ruins em 3 e 12 meses pós-AVE (WULSIN et al., 2012), onde o humor deprimido foi associado à incapacidade em longo prazo (WILLEY et al., 2010) e também pode ter um papel potencial a médio-

prazo (2 a 5 anos) na mortalidade pós-AVE (BARTOLI et al., 2013). A DPA foi associada, numa revisão sistemática e metanálise, a um risco significativamente aumentado de mortalidade em sobreviventes de AVE (CAI et al., 2019), bem como foi associada a um tempo médio menor para o primeiro AVE recorrente (SIBOLT et al., 2013). Um terço dos pacientes que sofreram AVE e tiveram excelente recuperação funcional medida pela Escala de Rankin modificada continuaram a ter depressão 2 a 3 anos mais tarde (KAPOOR et al., 2017). A DPA, aos 3 meses, foi associada ao aumento da mortalidade, incapacidade, ansiedade e menor qualidade de vida (QV) até o ano 5. Depressão no 5º ano pós AVE foi associada com ansiedade e QV até o ano 10 (AYERBE et al., 2014). Num estudo de cerca de mais de 8 anos de acompanhamento evidenciou-se que a taxa de mortalidade por 1.000 pessoas-ano de acompanhamento foi maior no grupo em que houve a coexistência de AVE e depressão (ELLIS; ZHAO; EGEDE, 2010). A co-ocorrência de disfunção executiva e depressão aos 3, 6 e 12 meses pós-AVE foi associada a um pior prognóstico de depressão, comprometimento cognitivo persistente e maior quantidade de patologia vascular e degenerativa do cérebro (DOUVEN et al., 2018b).

8. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que indivíduos vítimas de AVE isquêmico apresentaram prejuízos cognitivos e alterações psiquiátricas significativas em relação aos controles saudáveis. O estudo apoia a premissa de que os transtornos neuropsiquiátricos pós-AVE não devem ser negligenciados, abrindo caminho para investigações futuras com enfoque em diagnóstico, tratamento multidisciplinar e reabilitação eficaz a fim de alcançar melhor recuperação e desfechos favoráveis para esses pacientes.

9. PERSPECTIVAS

Este estudo apresentou limitações no que concerne ao tamanho da amostra relativamente pequena e ao pouco tempo de acompanhamento desses pacientes. Estudos futuros com amostra e tempo de 'follow-up' (acompanhamento) maiores são necessários.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÅBERG, N. D. et al. Serum erythropoietin and outcome after ischaemic stroke: A prospective study. **BMJ Open**, v. 6, n. 2, p. 1–9, 2016.

ACCIARRESI, M.; BOGOUSSLAVSKY, J.; PACIARONI, M. Post-stroke fatigue: Epidemiology, clinical characteristics and treatment. **European Neurology**, v. 72, n. 5–6, p. 255–261, 2014.

ADAMS, H. J. et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke - Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. **Stroke**, v. 24, p. 35–41, 1993.

ALLAN, L. M. et al. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. **Brain**, v. 134, n. 12, p. 3716–3727, 2011.

AMARENCO, P. et al. The ASCOD phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). **Cerebrovascular Diseases**, v. 36, n. 1, p. 1–5, 2013.

AN, H. et al. Defining the Ischemic Penumbra Using Magnetic Resonance Oxygen Metabolic Index. **Stroke**, v. 46, n. 4, p. 982–988, 2015.

ANATHHANAM, S.; HASSAN, A. Mimics and chameleons in stroke. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 17, n. 2, p. 156–160, 2017.

ANDERSON, R. E.; TAN, W. K.; MEYER, F. B. Brain acidosis, cerebral blood flow, capillary bed density, and mitochondrial function in the ischemic penumbra. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 8, n. 6, p. 368–379, 1999.

ANRATHER, J.; IADECOLA, C. Inflammation and Stroke: An Overview. **Neurotherapeutics**, v. 13, n. 4, p. 661–670, 2016.

ARBA, F. et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 135, n. 6, p. 603–607, 2017.

ARVIDSSON, A. et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult. **Nat Med**, v. 8, n. 9, p. 963–70, 2002.

ASTRUP, J.; SIESJÖ, B. K.; SYMON, L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra. **Stroke**, v. 12, n. 6, p. 723–725, 1981.

AYERBE, L. et al. The long-term outcomes of depression up to 10 years after stroke; The South London Stroke Register. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 85, n. 5, p. 514–521, 2014.

BADDELEY, A. Working memory. **Current Biology**, v. 20, n. 4, p. 136–140, 2010.

BAJWA, R. J. et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. **Clinical Cardiology**, v. 40, n. 10, p. 825–831, 2017.

BAMFORD, J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. **Lancet**, v. 337, p. 1521–26, 1991.

BARBARESCO, J.; RIENKS, J.; NÖTHLINGS, U. Lifestyle Indices and Cardiovascular Disease Risk: A Meta-analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 55, n. 4, p. 555–564, 2018.

BARTOLI, F. et al. Depression after stroke and risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. **Stroke Research and Treatment**, v. 2013, n. 862978, p. 1–11, 2013.

BEATO, R. et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 4, p. 278–280, 2012.

BEATO, R. G. et al. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) Preliminary data on administration to healthy elderly. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 1, p. 59–65, 2007.

BENJAMIN, E. J. et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, p. E67–E492, 2018.

BENJAMIN, E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, n. 10, p. e56–e528, 2019.

BENSENOR, I. M. et al. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey - 2013. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 9, p. 746–750, 2015.

BERGLUND, A.; SCHENCK-GUSTAFSSON, K.; VON EULER, M. Sex differences in the presentation of stroke. **Maturitas**, v. 99, p. 47–50, 2017.

BERNHARDT, J. et al. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 5, p. 444–450, 2017.

BERTOUX, M. et al. How preserved is emotion recognition in Alzheimer disease compared with behavioral variant frontotemporal dementia? **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 29, n. 2, p. 154–157, 2015.

BIBER, K.; OWENS, T.; BODDEKE, E. What is microglia neurotoxicity (Not)? **Glia**, v. 62, n. 6, p. 841–854, 2014.

BIRON, C. A. et al. Natural killer Cells in Antiviral Defense: Function and Regulation by Innate Cytokines. **Annual Review of Immunology**, v. 17, n. 1, p. 189–220, 1999.

BODHANKAR, S. et al. Regulatory CD8+CD122+ T-cells predominate in CNS after treatment of experimental stroke in male mice with IL-10-secreting B-cells. **Metabolic Brain Disease**, v. 30, n. 4, p. 911–924, 2015.

BOEHME, A. K. et al. Risk of Acute Stroke after Hospitalization for Sepsis: A Case-Crossover Study. **Stroke**, v. 48, n. 3, p. 574–580, 2017.

BOEHME, A. K.; ESENWA, C.; ELKIND, M. S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. **Circulation Research**, v. 120, p. 472–495, 2017.

BONNEVILLE, M.; O'BRIEN, R. L.; BORN, W. K. γ δ T cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 7, p. 467–478, 2010.

BRAININ, M. et al. Post-stroke cognitive decline: An update and perspectives for clinical research. **European Journal of Neurology**, v. 22, n. 2, p. 229–238, 2015.

BRAZZELLI, M. et al. Diffusion-Weighted Imaging and Diagnosis of Transient Ischemic Attack. **ANN NEUROL**, v. 75, n. 1, p. 67–76, 2014.

BRODATY, H. et al. The Longitudinal Course of Post-Stroke Apathy Over Five Years. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 25, n. 4, p. 283–291, 2013.

BROTT, T. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. **Stroke**, v. 20, p. 864–870, 1989.

BROUNS, R. et al. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA. **Clinica Chimica Acta**, v. 397, n. 1–2, p. 27–31, 2008.

BRUCKI, S. M. D. et al. Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 55, n. 1, p. 56–61, 1997.

BRUCKI, S. M. D. et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3–B, p. 777–781, 2003.

BRUCKI, S. M. D.; ROCHA, M. S. G. Category fluency test: Effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 12, p. 1771–1777, 2004.

BRUNSER, A. M. et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. **Stroke**, v. 44, n. 4, p. 1169–1171, 2013.

BURNSTOCK, G. P2X ion channel receptors and inflammation. **Purinergic Signalling**, v. 12, n. 1, p. 59–67, 2016.

BURTON, L.; TYSON, S. F. Screening for cognitive impairment after stroke: A systematic review of psychometric properties and clinical utility. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 47, n. 3, p. 193–203, 2015.

BUTOVSKY, O. et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 31, n. 1, p. 149–160, 2006.

CAEIRO, L. et al. Post-Stroke Apathy: An Exploratory Longitudinal Study. **Cerebrovascular Diseases**, v. 35, n. 6, p. 507–513, 2013.

CAEIRO, L.; FERRO, J. M.; COSTA, J. Apathy secondary to stroke: A systematic review and meta-analysis. **Cerebrovascular Diseases**, v. 35, n. 1, p. 23–39, 2013.

CAI, W. et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Research Reviews**, v. 50, p. 102–109, 2019.

CAO, J. Y. et al. Expression of nerve growth factor carried by pseudotyped lentivirus improves neuron survival and cognitive functional recovery of post-ischemia in rats. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 24, n. 6, p. 508–518, 2018.

CARDEN, D. L.; GRANGER, D. N. Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. **The Journal of Pathology**, v. 190, n. 3, p. 255–266, 2000.

CASO, J. R. et al. Toll-Like Receptor 4 Is Involved in Brain Damage and Inflammation After Experimental Stroke. **Circulation**, v. 115, n. 12, p. 1599–1608, 2007.

CASTRO, S. et al. The abbreviated form of the Brief Cognitive Battery in the diagnosis of dementia in Alzheimer's disease. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 4, p. 327–331, 2009.

CHAUHAN, G. et al. Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. **The Lancet Neurology**, v. 15, p. 695–707, 2016.

CHEN, W. et al. Recurrent stroke in minor ischemic stroke or transient ischemic attack with metabolic syndrome and/or diabetes mellitus. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 6, p. 1–12, 2017.

CHERNG, Y. G. et al. Stroke risk and outcomes in patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease: Two nationwide studies. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–17, 2018.

CHOE, K. W. et al. To search or to like: Mapping fixations to differentiate two forms of incidental scene memory. **Journal of Vision**, v. 17, n. 12, p. 1–22, 2017.

CHU, H. X. et al. Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: Comparison with transient cerebral ischemia. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 34, n. 3, p. 450–459, 2014.

CHU, H. X. et al. Evidence That Ly6Chi Monocytes Are Protective in Acute Ischemic Stroke by Promoting M2 Macrophage Polarization. **Stroke**, v. 46, n. 7, p. 1929–1937, 2015.

CINCURA, C. et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 2, p. 119–122, 2009.

COLLINS, R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2532–2561, 2016.

CONTI, J. et al. Diversity of approaches in assessment of executive functions in stroke: Limited evidence? **eNeurologicalSci**, v. 1, n. 1, p. 12–20, 2015.

COWAN, N. George Miller's magical number of immediate memory in retrospect: Observations on the faltering progression of science. **Psychological Review**, v. 122, n. 3, p. 536–541, 2015.

CRAMER, J. V; BENAKIS, C.; LIESZ, A. T cells in the post-ischemic brain: Troopers or paramedics? **Journal of Neuroimmunology**, v. 326, p. 33–37, 2019.

CUMMING, T. B. et al. Montreal cognitive assessment and mini-mental state examination are both valid cognitive tools in stroke. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 128, n. 2, p. 122–129, 2013.

CUMMING, T. B. et al. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Stroke**, v. 11, n. 9, p. 968–977, 2016.

DA COSTA, F. A.; DA SILVA, D. L. A.; DA ROCHA, V. M. The Neurological State and Cognition of Patients After a Stroke. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1083–1088, 2011.

DANTAS, A. A. T. S. G. et al. Cognitive screening in patients with stroke: a cross-sectional study. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, n. 2, p. 98–103, 2014.

DAS, J.; RAJANIKANT, G. K. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 90, p. 104–114, 2018.

DE RYCK, A. et al. A Prospective Study on the Prevalence and Risk Factors of Poststroke Depression. **Cerebrovascular Diseases Extra**, v. 3, n. 1, p. 1–13, 2013.

DE SOUZA, L. C. et al. The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: A transcultural study. **International Psychogeriatrics**, v. 30, n. 12, p. 1861–1870, 2018.

DELAVARAN, H. et al. Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 136, n. 3, p. 187–194, 2017.

DEMATTEIS, M.; PENNEL, L. Alcohol and Neurology. **Presse Medicale**, v. 47, n. 7–7, p. 643–654, 2018.

DEMEYERE, N. et al. Domain-specific versus generalized cognitive screening in acute stroke. **Journal of Neurology**, v. 263, n. 2, p. 306–315, 2016.

DENES, A. et al. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 27, n. 12, p. 1941–1953, 2007.

DENG, Y. M. et al. Visual field impairment predicts recurrent stroke after acute posterior circulation stroke and transient ischemic attack. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 154–161, 2018.

DHARMAKIDARI, S.; BHATTACHARYA, P.; CHATURVEDI, S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 77, p. 1–7, 2017.

DICHGANS, M.; LEYS, D. Vascular Cognitive Impairment. **Circulation Research**, v. 120, p. 573–591, 2017.

DIVYA, K. P. et al. Post-stroke cognitive impairment - A cross-sectional comparison study between mild cognitive impairment of vascular and non-vascular etiology. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 372, p. 356–362, 2017.

DONG, Q. et al. The Chinese Stroke Association scientific statement: Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. **Stroke and Vascular Neurology**, v. 2, n. 3, p. 147–159, 2017.

DONNAN, G. A. et al. Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 3, p. 261–269, 2009.

DOUVEN, E. et al. The Cognition and Affect after Stroke - a Prospective Evaluation of Risks (CASPER) study: Rationale and design. **BMC Neurology**, v. 16, n. 65, p. 1–11, 2016.

DOUVEN, E. et al. Temporal Associations between Fatigue, Depression, and Apathy after Stroke: Results of the Cognition and Affect after Stroke, a Prospective Evaluation of Risks Study. **Cerebrovascular Diseases**, v. 44, n. 5–6, p. 330–337, 2017.

DOUVEN, E. et al. Baseline Vascular Cognitive Impairment Predicts the Course of Apathetic Symptoms After Stroke: The CASPER Study. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 291–300, 2018a.

DOUVEN, E. et al. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: Associations with brain pathology and prognosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 89, n. 8, p. 859–865, 2018b.

DUBOIS, B. et al. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621–1626, 2000.

DZYUBENKO, E. et al. Role of immune responses for extracellular matrix remodeling in the ischemic brain. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, p. 1–11, 2018.

EDLOW, J. A.; SELIM, M. H. Atypical presentations of acute cerebrovascular syndromes. **Lancet Neurol**, v. 10, p. 550–60, 2011.

EKMAN, P.; FRIESEN, W. V. Pictures of facial affect. **Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.**, 1975.

EKMAN, P.; FRIESEN, W. V. Unmasking the face - A guide to recognizing emotions from facial expressions. **Cambridge: Malor Books**, p. 1–212, 2003.

ELLIOTT, R. Executive functions and their disorders. **British Medical Bulletin**, v. 65, n. 1, p. 49–59, 2003.

ELLIS, C.; ZHAO, Y.; EGEDE, L. E. Depression and increased risk of death in adults with stroke. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 68, n. 6, p. 545–551, 2010.

ENGLE, R. W.; KANE, M. J.; TUHOLSKI, S. W. Individual Differences in Working Memory Capacity and What They Tell Us About Controlled Attention, General Fluid Intelligence, and Functions of the Prefrontal Cortex. **Cambridge University Press**, p. 102–134, 1999.

ESENWA, C. C.; ELKIND, M. S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 10, p. 594–604, 2016.

FAN, F. et al. Optimal Systolic Blood Pressure Levels for Primary Prevention of Stroke in General Hypertensive Adults: Findings from the CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial). **Hypertension**, v. 69, n. 4, p. 697–704, 2017.

FEIGIN, L. V.; NORRVING, B.; MENSAH, G. A. Global Burden of Stroke. **Circulation Research**, v. 120, n. 3, p. 439–448, 2017.

FEIGIN, V. L. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 9, p. 913–924, 2016.

FERREIRA, M. G. R.; MORO, C. H. C.; FRANCO, S. C. Cognitive performance after ischaemic stroke. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 9, n. 2, p. 165–175, 2015.

FERRO, J. M.; CAEIRO, L.; FIGUEIRA. Neuropsychiatric sequelae of stroke. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 5, p. 269–80, 2016.

FIGUEIREDO, V. L. M. DE; NASCIMENTO, E. DO. Performances in the Forward and Backward Digit Span in the WISC-III and WAIS-III. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 23, n. 3, p. 313–318, 2007.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “MINI-MENTAL STATE” - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. psychiat. Res.**, v. 12, p. 189–198, 1975.

GAN, Y. et al. Association of smoking with risk of stroke in middle-aged and older Chinese. **Medicine**, v. 97, n. 47, p. 1–6, 2018.

GARCIA-BONILLA, L. et al. Inducible Nitric Oxide Synthase in Neutrophils and Endothelium Contributes to Ischemic Brain Injury in Mice. **The Journal of Immunology**, v. 193, n. 5, p. 2531–2537, 2014.

GELDERBLOM, M. et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. **Blood**, v. 120, n. 18, p. 3793–3802, 2012.

GEORGE, P. M.; STEINBERG, G. K. Novel Stroke Therapeutics: Unraveling Stroke Pathophysiology and Its Impact on Clinical Treatments. **Neuron**, v. 87, n. 2, p. 297–309, 2015.

GEYTER, D. DE et al. Central IGF-I Receptors in the Brain are Instrumental to Neuroprotection by Systemically Injected IGF-I in a Rat Model for Ischemic Stroke. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 22, n. 7, p. 611–616, 2016.

GILL, D. et al. Trends in C-Reactive Protein Levels Are Associated with Neurological Change Twenty-Four Hours after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 25, n. 8, p. 1966–1969, 2016.

GILL, D.; VELTKAMP, R. Dynamics of T cell responses after stroke. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 26, p. 26–32, 2016.

GILLESPIE, D. C. et al. Prevalence of Pseudobulbar Affect following Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 25, n. 3, p. 688–694, 2016.

GIRIJALA, R. L.; SOHRABJI, F.; BUSH, R. L. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. **Vascular Medicine**, v. 22, n. 2, p. 135–145, 2017.

GODEFROY, O. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? **Stroke**, v. 42, n. 6, p. 1712–1716, 2011.

GOLDSTEIN, LARRY B ; SIMEL, D. L. Is This Patient Having a Stroke ? **JAMA**, v. 293, n. 19, p. 2391–2402, 2005.

GONZALEZ, F. F. et al. Erythropoietin increases neurogenesis and oligodendroglia of SVZ precursor cells after neonatal stroke. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 753–758, 2013.

GREENBERG, D. A.; JIN, K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 70, n. 10, p. 1753–1761, 2013.

GROBER, E.; BUSCHKE, H. Genuine Memory Deficits in Dementia. **Developmental Neuropsychology**, v. 3, n. 1, p. 13–36, 1987.

GRYGLAS, A.; SMIGIEL, R. Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 3, p. 22 1-7, 2017.

GUARINO, M. et al. Short-and long-term stroke risk after urgent management of transient ischaemic attack: The bologna TIA clinical pathway. **European Neurology**, v. 74, p. 1–7, 2015.

GUO, X. et al. Increased risk for dementia both before and after stroke: A population-based study in women followed over 44 years. **Alzheimer's and Dementia**, v. 14, n. 10, p. 1253–1260, 2018.

HACKETT, M. L. et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 5, p. 525–534, 2014.

HALEY, M. J.; LAWRENCE, C. B. The blood-brain barrier after stroke: Structural studies and the role of transcytotic vesicles. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 37, n. 2, p. 456–470, 2017.

HAN, T. S. et al. Impacts of undetected and inadequately treated hypertension on incident stroke in China. **BMJ Open**, v. 7, n. 10, p. e016581, 2017.

HAND, P. J. et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. **Stroke**, v. 37, n. 3, p. 769–775, 2006.

HANKEY, G. J. Stroke. **The Lancet**, v. 389, n. 10069, p. 641–654, 2017.

HANKEY, G. J.; BLACKER, D. J. Is it a stroke? **BMJ (Online)**, v. 350, n. January, p. 1–6, 2015.

HARRISON, P. J.; GEDDES, J. R.; TUNBRIDGE, E. M. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. **Trends in Neurosciences**, v. 41, n. 1, p. 18–30, 2018.

HAYES, S.; DONNELLAN, C.; STOKES, E. Associations between executive function and physical function poststroke: A pilot study. **Physiotherapy**, v. 99, n. 2, p. 165–171, 2013.

HAYES, S.; DONNELLAN, C.; STOKES, E. Executive dysfunction and balance function post-stroke: A cross-sectional study. **Physiotherapy**, v. 102, n. 1, p. 64–70, 2016.

HEMKER, H. C. et al. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 96, n. 5, p. 553–561, nov. 2006.

HERTTUA, K. et al. Poor Adherence to Statin and Antihypertensive Therapies as Risk Factors for Fatal Stroke. **J Am Coll Cardiol**, v. 67, n. 13, p. 1507–1515, 2016.

HOMEISTER, J. W. et al. Overlapping Functions of E- and P-Selectin in Neutrophil Recruitment During Acute Inflammation. **Blood**, v. 92, n. 7, p. 2345–2352, 1998.

HOOMAN, K.; IADECOLA, C. Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 5, p. 576–581, 2012.

HORVÁTH, E. et al. Ischemic damage and early inflammatory infiltration are different in the core and penumbra lesions of rat brain after transient focal cerebral ischemia. **Journal of Neuroimmunology**, v. 324, p. 35–42, 2018.

HOWARD, G. et al. Differences in the role of black race and stroke risk factors for first vs recurrent stroke. **Neurology**, v. 86, p. 637–642, 2016.

HOWARD, V. J. et al. Disparities in Stroke Incidence Contributing to Disparities in Stroke Mortality. **Ann Neurol.**, v. 69, n. 4, p. 619–627, 2011.

HSIEH, C. Y. et al. Stroke severity may predict causes of readmission within one year in patients with first ischemic stroke event. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 372, p. 21–27, 2017.

HSIEH, S. et al. Brain correlates of musical and facial emotion recognition: Evidence from the dementias. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 8, p. 1814–1822, 2012.

HU, X. et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. **Nat Rev Neurol.**, v. 11, n. 1, p. 56–64, 2015.

HUA, P. et al. Factors related to executive dysfunction after acute infarct. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. 5–10, 2014.

HUANG, J. et al. Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke. **Stroke**, v. 31, n. 12, p. 3047–3053, 2000.

HUANG, Y. et al. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. **Neurology**, v. 85, n. 19, p. 1648–1654, 2015.

HUDÁK, R. et al. Low thrombin generation predicts poor prognosis in ischemic stroke patients after thrombolysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 7, p. 1–13, 2017.

HUNT, D. et al. Modelling the implications of reducing smoking prevalence: The public health and economic benefits of achieving a “tobacco-free” UK. **Tobacco Control**, v. 27, n. 2, p. 129–135, 2018.

IADECOLA, C.; ANRATHER, J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. **Nature Medicine**, v. 17, n. 7, p. 796–808, 2011.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde, 2013 - Percepção do estado de saúde, Estilos de vida e Doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)**, p. 181, 2014.

IGNJATOVIC, V. B. et al. Cognitive impairment and functional ability in the acute phase of ischemic stroke. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 17, p. 3251–3256, 2015.

ILLES, P.; KHAN, T. M.; RUBINI, P. Neuronal P2X7 Receptors Revisited: Do They Really Exist? **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 30, p. 7049–7062, 2017.

JACKMAN, K.; IADECOLA, C. Neurovascular Regulation in the Ischemic Brain. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 22, n. 2, p. 149–160, 2015.

JIANG, X. et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. **Progress in Neurobiology**, v. 163–164, p. 144–171, 2018.

JIN, A. Y. et al. Reduced blood brain barrier breakdown in P-selectin deficient mice following transient ischemic stroke: A future therapeutic target for treatment of stroke. **BMC Neuroscience**, v. 11, p. 1–9, 2010.

KAISER, M. et al. Lack of functional P2X7 receptor aggravates brain edema development after middle cerebral artery occlusion. **Purinergic Signalling**, v. 12, n. 3, p. 453–463, 2016.

KAKKOS, S. K. et al. Endarterectomy achieves lower stroke and death rates compared with stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis. **Journal of Vascular Surgery**, v. 66, n. 2, p. 607–617, 2017.

KALANI, M. Y. S. et al. Wnt-mediated self-renewal of neural stem/progenitor cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 44, p. 16970–16975, 2008.

KALARIA, R. N.; AKINYEMI, R.; IHARA, M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1862, n. 5, p. 915–925, 2016.

KAMEL, H. et al. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. **Stroke**, v. 47, n. 3, p. 895–900, 2016.

KANAZAWA, M. et al. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, p. 1–18, 2017.

KANG, S. S. et al. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. **Neurobiol Dis.**, v. 49, p. 68–78, 2013.

KAPOOR, A. et al. “Good Outcome” Isn’t Good Enough - Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Social Restrictions in Physically Recovered Stroke Patients. **Stroke**, v. 48, n. 6, p. 1688–1690, 2017.

KE, X. J.; ZHANG, J. J. Changes in HIF-1 α , VEGF, NGF and BDNF levels in cerebrospinal fluid and their relationship with cognitive impairment in patients with cerebral infarction. **Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science**, v. 33, n. 3, p. 433–437, 2013.

KIM, J. S. Poststroke Emotional Incontinence: Is It Depression? **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 12, n. 6, p. 629–630, 2012.

KIM, J. S. Post-stroke Mood and Emotional Disturbances: Pharmacological Therapy Based on Mechanisms. **Journal of Stroke**, v. 18, n. 3, p. 244–255, 2016.

KIM, J. Y. et al. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. **Experimental Neurobiology**, v. 25, n. 5, p. 241–251, 2016.

KIM, J. Y.; KAWABORI, M.; YENARI, M. A. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets. **Current medicinal chemistry**, v. 21, n. 18, p. 2076–2097, 2014.

KNOPMAN, D. S. Association of Prior Stroke with Cognitive Function and Cognitive Impairment. **Arch Neurol.**, v. 66, n. 5, p. 614–619, 2009.

KONO, H.; ROCK, K. L. How dying cells alert the immune system to danger. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 4, p. 279–289, 2008.

KOPIN, L.; LOWENSTEIN, C. J. Dyslipidemia. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 11, p. ITC81–ITC96, 2017.

KREUTZBERG, G. W. Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. **Trends in Neurosciences**, v. 19, n. 8, p. 312–318, 1996.

KRONENBERG, G. et al. Charting the perfect storm: emerging biological interfaces between stress and stroke. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 267, n. 6, p. 487–494, 2017.

KUMFOR, F.; PIGUET, O. Emotion recognition in the dementias: brain correlates and patient implications. **Neurodegenerative Disease Management**, v. 3, n. 3, p. 277–288, 2013.

LACKLAND, D. T. et al. Implications of Recent Clinical Trials and Hypertension Guidelines on Stroke and Future Cerebrovascular Research. **Stroke**, v. 49, n. 3, p. 772–779, 2018.

LARSSON, S. C. et al. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: A systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, p. 178, 2016.

LARSSON, S. C. et al. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: Mendelian randomization study. **Neurology**, v. 89, n. 5, p. 454–460, 2017.

LAWRENCE, A. J. et al. Mechanisms of Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease: Multimodal MRI Results from the St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke (SCANS) Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. 1–9, 2013.

LEBLANC, N. J. et al. Canonical Wnt Pathway Maintains Blood-Brain Barrier Integrity upon Ischemic Stroke and Its Activation Ameliorates Tissue Plasminogen Activator Therapy. **Molecular Neurobiology**, p. 1–18, 2019.

LEE, H.-J. et al. Risk of ischemic stroke in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study. **Plos One**, v. 13, n. 3, p. 1–15, 2018.

LEE, M. et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Stroke**, v. 48, n. 2, p. 388–393, 2017.

LEE, M. J.; LEE, C.; CHUNG, C.-S. The Migraine–Stroke Connection. **Journal of Stroke**, v. 18, n. 2, p. 146–156, 2016.

LEES, R. et al. Test Accuracy of Informant-Based Cognitive Screening Tests for Diagnosis of Dementia and Multidomain Cognitive Impairment in Stroke. **Stroke**, v. 45, n. 10, p. 3008–3018, 2014.

LEVINE, D. A. et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 314, n. 1, p. 41–51, 2015.

LEZAK MD. Executive functions and motor performance. In: **Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (Eds). Neuropsychological Assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press**, p. 611–646, 2004.

LI, P. et al. Essential role of PD-L1 in regulatory T cell- afforded protection against blood-brain barrier damage after stroke. **Stroke**, v. 45, n. 3, p. 857–864, 2014.

LI, P. et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. **Neuropharmacology**, v. 134, p. 208–217, 2018a.

LI, X. et al. Metabolic syndrome and stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 40, p. 34–38, 2017.

LI, Y. et al. The peripheral immune response after stroke—A double edge sword for blood-brain barrier integrity. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 24, n. 12, p. 1115–1128, 2018b.

LIAO, H.-W. et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017.

LIEM, M. I. et al. Investigations of Carotid Stenosis to Identify Vulnerable Atherosclerotic Plaque and Determine Individual Stroke Risk. **Circulation Journal**, v. 81, p. 1246–1253, 2017.

LIESZ, A. et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. **Nature Medicine**, v. 15, n. 2, p. 192–199, 2009.

LIESZ, A. et al. Intracerebral interleukin-10 injection modulates post-ischemic neuroinflammation: An experimental microarray study. **Neuroscience Letters**, v. 579, p. 18–23, 2014.

LIESZ, A. et al. Functional Role of Regulatory Lymphocytes in Stroke: Facts and Controversies. **Stroke**, v. 46, n. 5, p. 1422–1430, 2015.

LIESZ, A.; KLEINSCHNITZ, C. Regulatory T Cells in Post-stroke Immune Homeostasis. **Translational Stroke Research**, v. 7, n. 4, p. 313–321, 2016.

LIMA, C. F. et al. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. **Journal of Neurology**, v. 255, n. 11, p. 1756–1761, 2008.

LIMAMPAL, P.; WONGSRITHEP, W.; KUPTNIRATSAIKUL, V. Depression after stroke at 12-month follow-up: a multicenter study. **International Journal of Neuroscience**, v. 127, n. 10, p. 887–892, 2017.

LIN, L. et al. bFGF Protects Against Oxygen Glucose Deprivation/Reoxygenation-Induced Endothelial Monolayer Permeability via S1PR1-Dependent Mechanisms. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 4, p. 3131–3142, 2018.

LIN, R. et al. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. **Neurobiology of Disease**, v. 74, p. 229–239, 2015.

LINDVALL, O.; KOKAIA, Z. Neurogenesis following stroke affecting the adult brain. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 11, p. 1–19, 2015.

- LIU, Z.; CHOPP, M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. **Prog Neurobiol.**, v. 144, p. 103–120, 2016.
- LO, E. H. Experimental models, neurovascular mechanisms and translational issues in stroke research. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. SUPPL. 1, p. S396–S405, 2008a.
- LO, E. H. A new penumbra: Transitioning from injury into repair after stroke. **Nature Medicine**, v. 14, n. 5, p. 497–500, 2008b.
- LOKKEGAARD, E.; HOUGAARD, N. L.; KEIDING, N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies A National Cohort Study. **Stroke**, v. 48, n. 8, p. 2266–2269, 2017.
- LOTUFO, P. A. Stroke is still a neglected disease in Brazil. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 6, p. 457–459, dez. 2015.
- LOTUFO, P. A. et al. Cerebrovascular disease in Brazil from 1990 to 2015: Global Burden of Disease 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 129–141, 2017.
- LU, C. et al. Scavenger receptor class-A has a central role in cerebral ischemia-reperfusion injury. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 30, n. 12, p. 1972–1981, 2010.
- LUENGO-FERNANDEZ, R. et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the oxford vascular study. **Stroke**, v. 44, n. 10, p. 2854–2861, 2013.
- LYDEN, P. et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. **Stroke**, v. 25, n. 11, p. 2220–2226, 1994.
- LYDEN, P. et al. Underlying structure of the National Institutes of Health stroke scale: Results of a factor analysis. **Stroke**, v. 30, n. 11, p. 2347–2354, 1999.
- LYDEN, P. D. et al. A Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials Preliminary Reliability and Validity. **Stroke**, v. 32, n. 6, p. 1310–1317, 2001.
- MA, Y. et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke. **Progress in Neurobiology**, v. 157, p. 247–272, 2017.
- MAAIJWEE, N. A. M. M. et al. Long-term depressive symptoms and anxiety after transient ischaemic attack or ischaemic stroke in young adults. **European Journal of Neurology**, v. 23, n. 8, p. 1262–1268, 2016.
- MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 3, n. 1, p. 55–60, 2009.
- MACREZ, R. et al. Stroke and the immune system: From pathophysiology to new therapeutic strategies. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 5, p. 471–480, 2011.

MAITRIAS, P. et al. The Involvement of miRNA in Carotid-Related Stroke. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 37, p. 1608–1617, 2017.

MAKIMOTO, H. et al. High Incidence of Atrial Fibrillation After Embolic Stroke of Undetermined Source in Posterior Cerebral Artery Territory. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 12, p. 1–5, 2017.

MARSH, B. J.; WILLIAMS-KARNESKY, R. L.; STENZEL-POORE, M. P. Toll-like receptor signaling in endogenous neuroprotection and stroke. **Neuroscience**, v. 158, n. 3, p. 1007–1020, 2009.

MARTINS, A. P. et al. Deficits in Emotion Recognition as Markers of Frontal Behavioral Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 31, n. 2, p. 165–169, 2019.

MCCARTHY, M. J. et al. Age, subjective stress, and depression after ischemic stroke. **J Behav Med.**, v. 39, n. 1, p. 55–64, 2016.

MEIRHAEGHE, A. et al. Sex Differences in Stroke Attack, Incidence, and Mortality Rates in Northern France. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 5, p. 1368–1374, 2018.

MELANI, A. et al. ATP extracellular concentrations are increased in the rat striatum during in vivo ischemia. **Neurochemistry International**, v. 47, n. 6, p. 442–448, 2005.

MELLO, R. F. DE et al. Major Depression as a Predictor of Poor Long-Term Survival in a Brazilian Stroke Cohort (Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults) EMMA study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 25, n. 3, p. 618–625, 2016.

MELLON, L. et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: A profile from the ASPIRE-S study. **BMC Neurology**, v. 15, n. 1, p. 1–9, 2015.

MENYHÁRT, Á. et al. Spreading depolarization remarkably exacerbates ischemia-induced tissue acidosis in the young and aged rat brain. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1154 1-13, 2017.

MEYER, B. C. et al. Modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: Prospective reliability and validity. **Stroke**, v. 33, n. 5, p. 1261–1266, 2002.

MIDDLETON, L. E. et al. Frequency of domain-specific cognitive impairment in sub-acute and chronic stroke. **NeuroRehabilitation**, v. 34, n. 2, p. 305–312, 2014.

MIJAJLOVIĆ, M. D. et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2017.

MITCHELL, A. J. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. **Journal of Psychiatric Research**, v. 43, n. 4, p. 411–431, 2009.

MITCHELL, A. J. et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. **General Hospital Psychiatry**, v. 47, p. 48–60, 2017.

MONS, U. et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: Meta-analysis of Individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. **BMJ (Online)**, v. 350, n. h1551, p. 1–12, 2015.

MOSKOWITZ, M. A.; LO, E. H.; IADECOLA, C. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. **Neuron**, v. 67, n. 2, p. 181–198, 2010.

MURUET, W. et al. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke: A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. **Stroke**, v. 49, n. 3, p. 607–613, 2018.

NABAVI, S. F. et al. Oxidative stress and post-stroke depression: possible therapeutic role of polyphenols? **Current medicinal chemistry**, v. 22, n. 3, p. 343–51, 2015.

NAKASE, T. et al. Outstanding symptoms of poststroke depression during the acute phase of stroke. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1–13, 2016.

NAPOLI, C.; IGNARRO, L. J. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. **Archives of Pharmacal Research**, v. 32, n. 8, p. 1103–1108, 2009.

NARASIMHALU, K. et al. Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. **Neurology**, v. 73, n. 22, p. 1866–1872, 2009.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving Inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871–882, 2010.

NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE SCALE. **NIH Stroke Scale**. Disponível em: <https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2019.

NITRINI, R. et al. Brief and easy-to-administer neuropsychological tests in the diagnosis of dementia. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 4, p. 457–465, 1994.

NOR, A. M. et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. **Lancet Neurology**, v. Vol.4, n. 11, p. 727–34, 2005.

NTAIOS, G. et al. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke - The ASTRAL score. **Neurology**, v. 78, n. 24, p. 1916–1922, 2012.

NUMASAWA, Y. et al. Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction. **Journal of Affective Disorders**, v. 213, p. 191–198, 2017.

O'DONNELL, M. J. et al. The PLAN score: A bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. **JAMA Internal Medicine**, v. 172, n. 20, p. 1548–1556, 2012.

O'DONNELL, M. J. et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. **The Lancet**, v. 388, n. 10046, p. 761–775, 2016.

OHAB, J. J. et al. A Neurovascular Niche for Neurogenesis after Stroke. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 50, p. 13007–13016, 2006.

OKOREEH, A. K.; BAKE, S.; SOHRABJI, F. Astrocyte-specific insulin-like growth factor-1 gene transfer in aging female rats improves stroke outcomes. **Glia**, v. 65, n. 7, p. 1043–1058, 2017.

OLIVEIRA, C. R. DE et al. Depressive signs and cognitive performance in patients with a right hemisphere stroke. **CoDAS**, v. 27, n. 5, p. 452–457, 2015.

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cerebrovascular disorders: A clinical and research classification**. Geneva, 1978. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37194>>. Acesso em: 3 fev. 2019

OMS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016**. Geneva, 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 3 fev. 2019

ONG, C. TER et al. Sex-related differences in the risk factors for in-hospital mortality and outcomes of ischemic stroke patients in rural areas of Taiwan. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, 2017.

OVEISGHARAN, S.; HACHINSKI, V. Executive dysfunction is a strong stroke predictor. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 349, n. 1–2, p. 161–167, 2015.

OWOLABI, M. et al. Stroke in Indigenous Africans, African Americans, and European Americans: Interplay of Racial and Geographic Factors. **Stroke**, v. 48, n. 5, p. 1169–1175, 2017.

PAN, Y. et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack. **Circulation**, v. 135, n. 1, p. 21–33, 2017.

PARK, J. H.; OVBIAGELE, B. Association of black race with recurrent stroke risk. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 365, p. 203–206, 2016.

PATEL, R. C. et al. Impact of stroke risk factors on ethnic stroke disparities among midlife Mexican Americans and non-hispanic whites. **Stroke**, v. 48, n. 10, p. 2872–2874, 2017.

PEDROSO, V. et al. Early psychiatric morbidity in a Brazilian sample of acute ischemic stroke patients. **Clinics**, v. 73, p. 1–5, 2018.

PEDROSO, V. S. P. et al. Post stroke depression: Clinics, etiopathogenesis and therapeutics. **Revista de Psiquiatria Clinica**, v. 42, n. 1, p. 18–24, 2015.

PEDROSO, V. S. P. et al. Psychopathological evaluation and use of the hospital anxiety and depression scale in a sample of Brazilian patients with post-stroke depression. **Arch. Clin. Psychiatry**, v. 43, n. 6, p. 147–150, 2016.

PEDROSO, V. S. P.; SOUZA, L. C.; TEIXEIRA, A. L. Síndromes neuropsiquiátricas associadas a acidentes vasculares encefálicos: Revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, n. 2, p. 165–176, 2014.

PEERSCHKE, E. I.; YIN, W.; GHEBREHIWET, B. Complement activation on platelets: Implications for vascular inflammation and thrombosis. **Molecular Immunology**, v. 47, n. 13, p. 2170–2175, 2010.

PENDLEBURY, S. T.; ROTHWELL, P. M. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 3, p. 248–258, 2019.

PÉREZ-ASENSIO, F. J. et al. Inhibition of iNOS activity by 1400W decreases glutamate release and ameliorates stroke outcome after experimental ischemia. **Neurobiology of Disease**, v. 18, n. 2, p. 375–384, 2005.

PÉREZ-PIÑAR, M. et al. Anxiety disorders and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. **European Psychiatry**, v. 41, p. 102–108, 2017.

PLANTON, M. et al. Neuropsychological outcome after a first symptomatic ischaemic stroke with 'good recovery'. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 2, p. 212–219, 2012.

POON, M. T. C.; FONVILLE, A. F.; SALMAN, R. A. S. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 85, n. 6, p. 660–667, 2014.

POWERS, W. J. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 49, n. 3, p. e46–e110, 2018a.

POWERS, W. J. et al. Correction 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 49, n. 3, p. e46–e110, 2018b.

PULIT, S. et al. Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SiGN): a genome-wide association study. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 2, p. 174–184, fev. 2016.

QIAO, H. J. et al. Association of lower serum Brain-derived neurotrophic factor levels with larger infarct volumes in acute ischemic stroke. **Journal of Neuroimmunology**, v. 307, n. 346, p. 69–73, 2017.

QU, Y. et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0122864, 2015.

QUESSEVEUR, G. et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. **Translational Psychiatry**, v. 3, n. 4, p. e253–e253, 2013.

RAFSTEN, L.; DANIELSSON, A.; SUNNERHAGEN, K. S. Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 50, n. 9, p. 769–778, 2018.

RAYASAM, A. et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain. **Neurochemistry International**, v. 107, p. 104–116, 2017.

RENJEN, P. N.; GAUBA, C.; CHAUDHARI, D. Cognitive impairment after stroke. **Cureus**, v. 15, n. 1, p. 79–84, 2015.

RINK, C.; KHANNA, S. Significance of Brain Tissue Oxygenation and the Arachidonic Acid Cascade in Stroke. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 10, p. 1889–1903, 2011.

RIVERA-CARAVACA, J. M. et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 117, n. 07, p. 1448–1454, 2017.

ROCHAT, L. et al. Poor reward sensitivity and apathy after stroke: implication of basal ganglia. **Neurology**, v. 81, n. 19, p. 1674–1680, 2013.

RODRIGO, R. et al. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 12, n. 5, p. 698–714, 2013.

ROSENBERGER, K. et al. The impact of single and pairwise Toll-like receptor activation on neuroinflammation and neurodegeneration. **Journal of Neuroinflammation**, v. 11, n. 1, p. 1–20, 2014.

SACCO, R. L. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 2064–2089, 2013.

SACHDEV, P. S. et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 15, n. 6, p. 915–923, 2009.

SAIJO, K.; GLASS, C. K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 11, p. 775–787, 2011.

SANTOS, C. O. et al. Mania and stroke: A systematic review. **Cerebrovascular Diseases**, v. 32, n. 1, p. 11–21, 2011.

SAPOSNIK, G. et al. IScore: A risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. **Circulation**, v. 123, n. 7, p. 739–749, 2011.

SARRAFZADEGAN, N. et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 2, p. 286–294, 2017.

SATZER, D.; BOND, D. J. Mania secondary to focal brain lesions: Implications for understanding the functional neuroanatomy of bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 18, n. 3, p. 205–220, 2016.

SCHILLING, M. et al. Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: An investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice. **Experimental Neurology**, v. 196, n. 2, p. 290–297, 2005.

SCHLEGEL, D. et al. Utility of the NIH stroke scale as a predictor of hospital disposition. **Stroke**, v. 34, n. 1, p. 134–137, 2003.

SCHÖTTKE, H.; GIABBICONI, C. M. Post-stroke depression and post-stroke anxiety: Prevalence and predictors. **International Psychogeriatrics**, v. 27, n. 11, p. 1805–1812, 2015.

SEDOVA, P. et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 5, p. 979–986, 2017.

SELVARAJ, U. M.; STOWE, A. M. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. **Discovery Medicine**, v. 24, n. 134, 2017.

SHEN, L. H.; LI, Y.; CHOPP, M. Astrocytes mediate bone marrow stromal cell transplantation enhanced glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) production in the ischemic boundary zone after stroke in adult rats. **Glia**, v. 58, n. 9, p. 1074–1081, 2010.

SHERWOOD, T. W. et al. Heteromeric Acid-Sensing Ion Channels (ASICs) Composed of ASIC2b and ASIC1a Display Novel Channel Properties and Contribute to Acidosis-Induced Neuronal Death. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 26, p. 9723–9734, 2011.

SHI, J. et al. Young Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis have a More Favorable Outcome and Mortality Compared with Older Patients. **Current Neurovascular Research**, v. 14, n. 2, p. 141–148, 2017a.

SHI, J. et al. Increase in neutrophils after recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis predicts poor functional outcome of ischaemic stroke: a longitudinal study. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 4, p. 687-e45, 2018.

SHI, Y. et al. Risk factors for post-stroke depression: A meta-analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. 218, p. 1–14, 2017b.

SHICHITA, T. et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. **Nature Medicine**, v. 15, n. 8, p. 946–950, 2009.

SHRUSTER, A. et al. Wnt signaling enhances neurogenesis and improves neurological function after focal ischemic injury. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. e40843, 2012.

SIBOLT, G. et al. Post-Stroke Depression and Depression-Executive Dysfunction Syndrome Are Associated with Recurrence of Ischaemic Stroke. **Cerebrovascular Diseases**, v. 36, n. 5–6, p. 336–343, 2013.

SIFAT, A. E.; VAIDYA, B.; ABBRUSCATO, T. J. Blood-Brain Barrier Protection as a Therapeutic Strategy for Acute Ischemic Stroke. **The AAPS Journal**, v. 19, n. 4, p. 957–972, 2017.

SOLGAJOVÁ, A. et al. Personality as significant predictor of post-stroke anxiety. **Neuro endocrinology letters**, v. 38, n. 4, p. 290–294, ago. 2017.

SPENCER, R. J. et al. Incidental Learning: A Brief Valid Measure of Memory Based on the WAIS-IV Vocabulary and Similarities Subtests. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 29, n. 4, p. 206–211, 2016.

STARKSTEIN, S. E.; LEENTJENS, A. F. G. The nosological position of apathy in clinical practice. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 79, n. 10, p. 1088–1092, 2008.

STUBBE, T. et al. Regulatory T cells accumulate and proliferate in the ischemic hemisphere for up to 30 days after MCAO. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 33, n. 1, p. 37–47, 2013.

SUN, J.-H.; TAN, L.; YU, J.-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. **Annals of translational medicine**, v. 2, n. 8, p. 80, 2014.

SUNDAR, U.; ADWANI, S. Post-stroke cognitive impairment at 3 months. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 13, n. 1, p. 42–46, 2010.

TAKASHIMA, N. et al. Incidence, Management and Short-Term Outcome of Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese — Shiga Stroke Registry —. **Circulation Journal**, v. 81, p. 1636–1646, 2017.

TANG, S.-C. et al. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 34, p. 13798–13803, 2007.

TANG, Y.; LE, W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 2, p. 1181–1194, 2016.

TAYLOR, A. et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : The role of T regulatory cells. **Immunology**, v. 117, n. 4, p. 433–442, 2006.

TEJEDA, G. S.; DÍAZ-GUERRA, M. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 2, p. 1–24, 2017.

THAYABARANATHAN, T. et al. Factors influencing self-reported anxiety or depression following stroke or TIA using linked registry and hospital data. **Quality of Life Research**, v. 27, n. 12, p. 3145–3155, 2018.

THIJS, V. Atrial fibrillation detection fishing for an irregular heartbeat before and after stroke. **Stroke**, v. 48, n. 10, p. 2671–2677, 2017.

THOMAS, D. Risque cardiovasculaire du tabagisme selon le genre. **Presse Med**, v. 46, n. 7–8, p. 681–687, 2017.

THOMAS, W. E. Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions. **Brain Research Reviews**, v. 17, p. 61–74, 1992.

THORED, P. et al. Long-term accumulation of microglia with proneurogenic phenotype concomitant with persistent neurogenesis in adult subventricular zone after stroke. **Glia**, v. 57, n. 8, p. 835–849, 2009.

THRIFT, A. G. et al. Global stroke statistics. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 1, p. 13–32, 2017.

TOMA, A.; PARÉ, G.; LEONG, D. P. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? **Current Atherosclerosis Reports**, v. 19, n. 3, p. 13, 2017.

TOMBAUGH, T. . N. .; KOZAK, J. .; REES, L. . Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency : FAS and Animal Naming. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 14, n. 2, p. 167–177, 1999.

TOWFIGHI, A. et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 48, n. 2, p. e30–e43, 2017.

TSENG, K.-Y. et al. MANF Promotes Differentiation and Migration of Neural Progenitor Cells with Potential Neural Regenerative Effects in Stroke. **Molecular Therapy**, v. 26, n. 1, p. 238–255, 2018.

TURIN, T. C. et al. Diabetes and lifetime risk of stroke and subtypes in an urban middle-aged population. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 5, p. 831–835, 2017.

UEHARA, T. et al. Incidence, predictors, and etiology of subsequent ischemic stroke within one year after transient ischemic attack. **International Journal of Stroke**, v. 12, n. 1, p. 84–89, 2017.

UHL, B. et al. Tissue plasminogen activator promotes postischemic neutrophil recruitment via its proteolytic and nonproteolytic properties. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 7, p. 1495–1504, 2014.

- VAN DALEN, J. W. et al. Poststroke apathy. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 851–860, 2013.
- VAN ROOIJ, F. G. et al. Executive function declines in the first 6 months after a transient ischemic attack or transient neurological attack. **Stroke**, v. 48, n. 12, p. 3323–3328, 2017.
- VIDALE, S. et al. Postischemic inflammation in acute stroke. **Journal of Clinical Neurology**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2017.
- VILLA, R. F.; FERRARI, F.; MORETTI, A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 184, p. 131–144, 2018.
- VON MARTIAL, R. et al. Impact of smoking on stroke outcome after endovascular treatment. **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, p. 1–11, 2018.
- WAN, Y. Y. Multi-tasking of helper T cells. **Immunology**, v. 130, n. 2, p. 166–171, 2010.
- WANG, A. et al. Association of persistent, incident, and remittent proteinuria with stroke risk in patients with diabetes mellitus or prediabetes mellitus. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 10, p. 1–9, 2017a.
- WANG, A. et al. Association of oxidized low-density lipoprotein with prognosis of stroke and stroke subtypes. **Stroke**, v. 48, n. 1, p. 91–97, 2017b.
- WANG, J. et al. Activated regulatory T cell regulates neural stem cell proliferation in the subventricular zone of normal and ischemic mouse brain through interleukin 10. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, n. 361, p. 1–11, 2015.
- WANG, W. Y. et al. The Prognostic Value of the iScore, the PLAN Score, and the ASTRAL Score in Acute Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1233–1238, 2017c.
- WANG, X. et al. The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 24, n. 12, p. 1100–1114, 2018.
- WEI, N. et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. **Journal of Neurology**, v. 262, n. 1, p. 81–90, 2015.
- WEI, Z. Z. et al. Neuroprotective and regenerative roles of intranasal Wnt-3a administration after focal ischemic stroke in mice. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 38, n. 3, p. 404–421, 2018.
- WEILINGER, N. L. et al. Ionotropic receptors and ion channels in ischemic neuronal death and dysfunction. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 1, p. 39–48, 2013.
- WILHELM, O.; HILDEBRANDT, A.; OBERAUER, K. What is working memory capacity, and how can we measure it? **Frontiers in Psychology**, v. 4, n. 433, p. 1–22, 2013.

WILLEY, J. Z. et al. Early Depressed mood after stroke predicts long-term disability: the Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS). **Stroke**, v. 41, n. 9, p. 1896–1900, 2010.

WONG, A. et al. Neuropsychiatric Symptom Clusters in Stroke and Transient Ischemic Attack by Cognitive Status and Stroke Subtype: Frequency and Relationships with Vascular Lesions, Brain Atrophy and Amyloid. **Plos One**, v. 11, n. 9, p. e0162846, 2016.

WRIGHT, F. et al. Factors Associated with Poststroke Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Stroke Research and Treatment**, v. 2017, p. 1–7, 2017.

WULSIN, L. et al. Comparison of two depression measures for predicting stroke outcomes. **J Psychosom Res.**, v. 72, n. 3, p. 175–179, 2012.

XIAN, Y. et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 10, p. 1057–1067, 2017.

XIANG, Z. et al. Lactate induced excitotoxicity in hippocampal slice cultures. **Experimental Neurology**, v. 186, n. 1, p. 70–77, 2004.

XIONG, X. Y.; LIU, L.; YANG, Q. W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. **Progress in Neurobiology**, v. 142, p. 23–44, 2016.

XU, H. B. et al. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 3, p. 709–715, 2018.

XU, T. et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 7, p. 1–9, 2017.

XUE, J. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 3, p. 650–657, 2017a.

XUE, L. et al. Changes in serum vascular endothelial growth factor and endostatin concentrations associated with circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke. **Metabolic Brain Disease**, v. 32, n. 2, p. 641–648, 2017b.

YAGHI, S. et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: A multicenter retrospective study. **JAMA Neurology**, v. 72, n. 12, p. 1451–1457, 2015.

YAMAGATA, K. et al. Differential regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression during hypoxia and reoxygenation in astrocytes isolated from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Glia**, v. 37, n. 1, p. 1–7, 2002.

YAN, M. et al. Effects of dexmedetomidine on the release of glial cell line-derived neurotrophic factor from rat astrocyte cells. **Neurochemistry International**, v. 58, n. 5, p. 549–557, 2011.

YE, L. et al. The role of bFGF in the excessive activation of astrocytes is related to the inhibition of TLR4/NFκB signals. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 1, p. 37, 2016.

YE, Z. et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein and Homocysteine in Large-Artery Atherosclerotic Stroke: a Prospective Observational Study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 3, p. 618–626, 2017.

YILMAZ, G.; GRANGER, D. N. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. **NeuroMolecular Medicine**, v. 12, n. 2, p. 193–204, 2010.

YOSHIDA, H. M.; BARREIRA, J.; FERNANDES, P. T. Motor skills, depressive symptoms and cognitive functions in post-stroke patients. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 26, n. 1, p. 9–14, 2019.

YU, L. et al. Sedentary behavior and the risk of cardiac-cerebral vascular diseases in southern China. **Medicine**, v. 97, n. 44, p. e12838, 2018.

YUAN, J. et al. M2 microglia promotes neurogenesis and oligodendrogenesis from neural stem/progenitor cells via the PPAR γ signaling pathway. **Oncotarget**, v. 8, n. 12, p. 19855–19865, 2017.

YUEN, C.-M. et al. EPO-cyclosporine combination therapy reduced brain infarct area in rat after acute ischemic stroke: Role of innate immune-inflammatory response, micro-RNAs and MAPK family signaling pathway. **American Journal of Translational Research**, v. 9, n. 4, p. 1651–1666, 2017.

ZHANG, J.-J. et al. Transplantation of bFGF-expressing neural stem cells promotes cell migration and functional recovery in rat brain after transient ischemic stroke. **Oncotarget**, v. 8, n. 60, p. 102067–102077, 2017a.

ZHANG, R. et al. The expression of P- and E-selectins in three models of middle cerebral artery occlusion. **Brain Research**, v. 785, n. 2, p. 207–214, 1998.

ZHANG, R. L. et al. Neuroblast Division during Migration toward the Ischemic Striatum: A Study of Dynamic Migratory and Proliferative Characteristics of Neuroblasts from the Subventricular Zone. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 12, p. 3157–3162, 2007.

ZHANG, W.; WANG, W.; KUANG, L. The relation between insulin-like growth factor 1 levels and risk of depression in ischemic stroke. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. e228–e233, 2018.

ZHANG, Y. et al. The protein and mRNA expression levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in post stroke depression and major depressive disorder. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–6, 2017b.

ZHANG, Y. et al. The association between lesion location, sex and poststroke depression: Meta-analysis. **Brain and Behavior**, v. 7, n. 10, p. 1--11, 2017c.

ZHAO, C.; DENG, W.; GAGE, F. H. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. **Cell**, v. 132, n. 4, p. 645–660, 2008.

ZHAO, H. et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuroprotection: Recent developments. **Brain Research**, v. 1665, p. 1–21, 2017.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361–70, 1983.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “Avaliação de potenciais alterações neuropsiquiátricas no período agudo e subagudo em pacientes vítimas de acidente vascular encefálico isquêmico”.

Pesquisadora Responsável: Dra. Aline Silva de Miranda

Nome do voluntário: _____

Introdução: Você está sendo convidado a participar da pesquisa clínica intitulada “Avaliação de potenciais alterações neuropsiquiátricas no período agudo e subagudo em pacientes vítimas de acidente vascular encefálico isquêmico”. Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios e os riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar o desempenho neuropsicológico em pacientes que sofreram um Acidente Vascular Encefálico (AVE, “derrame”) que estão em acompanhamento na Unidade de AVE deste Hospital nos períodos até 7 dias, e depois até 60 dias após o derrame.

Resumo: Os AVEs são muito frequentes e podem causar grande impacto para os pacientes e seus familiares. Diversas alterações da cognição e da memória já foram observadas em decorrência de um AVE, o que podem prejudicar muito a qualidade de vida e a reabilitação dos pacientes. Saber identificá-las é muito importante, possibilitando o tratamento mais efetivo na reabilitação e na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Procedimentos: Este estudo irá avaliar pacientes em dois momentos: até 07 dias depois do AVE (período agudo) e até 60 dias (período crônico). O estudo vai consistir de uma entrevista para a avaliação da presença ou ausência de transtornos mentais, como ansiedade e depressão. E até 60 dias após o AVE, será realizada outra entrevista com testes neuropsicológicos. A entrevista com o pesquisador deverá ter duração média de 01 (uma) hora.

Critérios de inclusão: ter sofrido um AVE isquêmico, com idade acima de 18 anos e não ter outras doenças neurológicas, doenças clínicas descompensadas ou ter sido submetido a neurocirurgias prévias.

Benefícios: As informações obtidas nesta pesquisa contribuirão para a melhor compreensão dos AVEs e de suas alterações neuropsiquiátricas. O seu tratamento não será prejudicado de nenhuma forma. Caso seja identificada alguma alteração clinicamente relevante, com o seu consentimento, seu médico assistente poderá ser informado para que tome as medidas apropriadas.

Riscos: Os riscos com a participação dos pacientes na pesquisa são mínimos, relacionados a eventual desconforto nas entrevistas clínicas. Os pesquisadores têm experiência com esse tipo de abordagem, empenhando-se para minimizá-lo. Os exames serão agendados de acordo com a disponibilidade dos pacientes, não interferindo na sua rotina. Todos os custos serão arcados pelos pesquisadores responsáveis pelo projeto, juntamente com as agências de fomento.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. É importante informar que qualquer publicação de dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Emergência/contato com a Comissão de Ética: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida, contate a pesquisadora Maria de Fátima Dias de Souza, pelo telefone (31) 98601-0862, ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901, pelo telefone (31) 3409-4592.

Consentimento: Declaro que li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar do estudo, até que decida o contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura da testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____