

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (ICB)
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

DAIANE MAGALHÃES

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA E DAS CARACTERÍSTICAS DO
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCi) EM
JOVENS, COM E SEM REDUÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA
 α - GALACTOSIDASE A, DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE
BELO HORIZONTE, BRASIL**

BELO HORIZONTE

2019

DAIANE MAGALHÃES

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA E DAS CARACTERÍSTICAS DO
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCi) EM
JOVENS, COM E SEM REDUÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA
 α - GALACTOSIDASE A, DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE
BELO HORIZONTE, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

BELO HORIZONTE

2019

DAIANE MAGALHÃES

ESTUDO DA FREQUÊNCIA E DAS CARACTERÍSTICAS DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCi) EM JOVENS, COM E SEM REDUÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA α - GALACTOSIDASE A, DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE, BRASIL.

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

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida
Reitor.

Prof. Fábio Alves
Pró-reitor de Pós Graduação.

Prof. Carlos Augusto Rosa
Diretor do Instituto de Ciências Biológicas.

Prof. Hani Camille Yehia
Coordenador do Curso de Pós Graduação em Neurociências.

FICHA CATALOGRÁFICA

043 Magalhães, Daiane.
Estudo da frequência e das características do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) em jovens, com e sem redução da atividade enzimática da α - galactosidase A, de um hospital de referência de Belo Horizonte, Brasil [manuscrito] / Daiane Magalhães. - 2019.
82 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior.

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

1. Neurociência. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Isquemia. 4. Doença de Fabry. 5. alfa-Galactosidase. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA DAIANE MAGALHÃES

Realizou-se, no dia 16 de maio de 2019, às 09:00 horas, Sala 526, Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *ESTUDO DA FREQUÊNCIA E DAS CARACTERÍSTICAS DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCI) EM JOVENS, COM E SEM REDUÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA α -GALACTOSIDASE A, DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELO HORIZONTE, BRASIL*, apresentada por DAIANE MAGALHÃES, número de registro 2017692942, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Paulo Pereira Christo (SCBH), Prof(a). Paula Luciana Scalzo (UFMG).

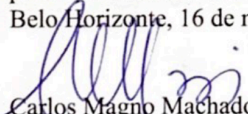
A Comissão considerou a dissertação:

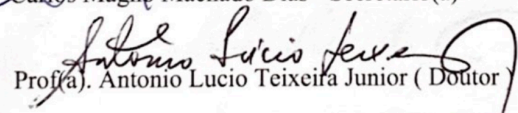
Aprovada

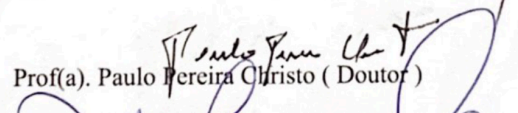
Reprovada

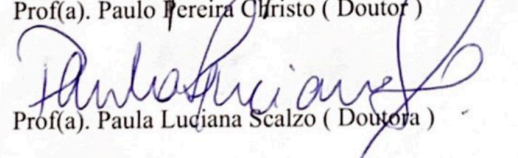
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 16 de maio de 2019.


Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)


Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior (Doutor)


Prof(a). Paulo Pereira Christo (Doutor)


Prof(a). Paula Luciana Scalzo (Doutora)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr, por toda ajuda dispensada na confecção deste projeto, por torná-lo viável, e pela resiliência ao longo desta trajetória.

Agradeço a Profª. Dra. Paula Luciana Scalzo e ao Prof. Dr. Paulo Pereira Christo a disponibilidade e interesse em participarem da construção final deste projeto.

Ao Hospital Risoleta Tolentino Neves e toda sua equipe, pela parceria e troca de conhecimento.

Ao apoio financeiro recebido pela Fapemig (APQ-03539-13).

Ao laboratório JBPesquero pela parceria no desenvolvimento desta pesquisa.

Aos pacientes, razão maior do exercício da medicina, e inspiração para este projeto.

A todos os professores da pós-graduação, pela dedicação e fomento ao nosso crescimento como pessoas e pesquisadores.

A Deus, pela condição e oportunidade de aprendizado ofertada.

Aos meus avós, Claci e Ayrton, por serem pais sempre presentes, e disponibilizarem de todos os recursos necessários ao meu crescimento humano e profissional.

Ao Fidel, eterno companheiro, pelo ensino da perseverança em momentos difíceis e por sempre estar ao meu lado.

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

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: A doença de Fabry (DF) é uma importante causa de doença cerebrovascular em jovens (<55 anos), sendo responsável por cerca de 1 a 4% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) criptogênicos detectados nesta faixa etária.

Objetivos: O objetivo geral do estudo consiste em estabelecer a frequência e as características clínicas dos pacientes com e sem redução enzimática da α -galactosidase A em pacientes entre 18 e 55 anos internados com AVC isquêmico (AVCi), em um hospital de referência em Belo Horizonte, Brasil.

Métodos: O estudo foi desenvolvido no Hospital Risoleta Tolentino Neves, sediado em Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil, entre março e setembro de 2018. Compreende um estudo transversal, observacional, no qual foram selecionados pacientes admitidos no serviço de neurologia do hospital citado com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), e idade entre 18 e 55 anos. Estes pacientes foram submetidos à mensuração da atividade da α -galactosidase A, com o direcionamento dos pacientes que apresentassem a atividade dessa enzima reduzida para o teste genético. Os pacientes também foram avaliados quanto as características demográficas, exame neurológico, classificação etiológica do AVCi e propedêutica complementar.

Resultados: No período do estudo, 342 pacientes foram admitidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves com o diagnóstico de AVC. Desse total, 74 pacientes jovens acometidos por AVCi foram incluídos no estudo. Destes, onze apresentaram redução da atividade da enzima α -galactosidase A, e dez algum polimorfismo genético não típico da DF. Dentre os fatores de risco para o AVCi identificados nessa população, foram predominantes: sedentarismo (85,1%), hipertensão arterial (60,8%), etilismo (39,2%) e tabagismo (39,2%). Ao ecocardiograma, a média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi de 59,7% (DP \pm 14,91), com tendência em ser inferior na população com redução da atividade da enzima α -

galactosidase A ($p= 0,054$). O grupo com redução da atividade enzimática também apresentou maior incidência de hipocinesia de segmento ventricular ($p= 0,032$, RR 1,50, IC 0,90 a 2,50).

Conclusão: Os fatores de risco relacionados à ocorrência de AVC em jovens foram similares aos descritos na população idosa. A frequência de polimorfismos do gene da α -galactosidase A foi elevada, e apesar de não ter sido encontrada nenhuma mutação patogênica já reconhecida, estão associados a redução da atividade enzimática e piores desfechos neurológicos em alguns pacientes.

Palavras- chave: acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, doença de Fabry, enzima α - galactosidase A.

ABSTRACT

Introduction: Fabry disease (FD) is an important cause of cerebrovascular disease in young people (<55 years), accounting for about 1 to 4% of the cryptogenic strokes detected in this age group.

Objectives: The general objective of the study is to define the frequency and clinical characteristics of patients with enzymatic reduction of α -galactosidase A in patients between 18 and 55 years admitted with ischemic stroke, in a stroke center in Belo Horizonte, Brazil.

Methods: The study was developed at Risoleta Tolentino Neves Hospital, located in Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil, between March and September 2018. It comprises a cross-sectional, observational study in which patients admitted to the neurology service of the mentioned hospital with a diagnosis of ischemic stroke and age between 18 and 55 years were selected. These patients were submitted to the measurement of α -galactosidase A activity, with the targeting of the patients who presented the activity of this reduced enzyme to the genetic test. Patients were also evaluated for demographic characteristics, neurological examination, etiological classification of stroke and diagnostic tests.

Results: During the study period, 342 patients were admitted to the Risoleta Tolentino Neves Hospital with a diagnosis of stroke. Of this total, 74 young patients affected by stroke were included in the study. Of these, eleven showed reduced activity of the enzyme α -galactosidase A, and ten some genetic polymorphism not typical of FD. Among the risk factors for stroke identified in this population, the following were prevalent: sedentary lifestyle (85.1%), elevated blood pressure (60.8%), alcoholism (39.2%) and smoking (39.2%). On echocardiogram, the mean left ventricular ejection fraction was 59.7% (SD \pm 14.91), with a tendency to be lower in the population with reduced activity of the enzyme α -galactosidase A ($p = 0.054$). The group with reduced enzyme activity also had a higher incidence of ventricular segment hypokinesia ($p = 0.032$, RR 1.50, CI 0.90 to 2.50).

Conclusion: Risk factors related to the occurrence of stroke in young adults were similar to those described in the elderly population. The frequency of α -galactosidase A gene polymorphisms has been high, and although no known pathogen mutation has been found, there is a reduction in enzyme activity and worse neurological outcomes in some patients.

Keywords: stroke, ischemic stroke, Fabry disease, α -galactosidase A enzyme.

LISTA DAS TABELAS

Tabela 01. Resumo dos resultados de estudos encontrados no site de busca do PubMed, que relacionam doença de Fabry com eventos cerebrovasculares, entre os anos de 2012 a 2017..29

Tabela 02. Dados demográficos de pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....43

Tabela 03. Fatores de risco apresentados pelos pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....45

Tabela 04. Medicações em uso na admissão por pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....46

Tabela 05. Exame neurológico, classificação etiológica e topográfica de pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....48

Tabela 06. Função renal e eletrocardiograma de pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....50

Tabela 07. Ecocardiograma de pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....51

Tabela 08. Duplex scan de carótidas e vertebrais e angiotomografia cerebral de pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.....52

Tabela 09. Polimorfismos identificados nos pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, com redução da atividade da enzima α - galactosidase A.....55

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Johannes Fabry.....	25
Figura 02. Willian Anderson.....	26
Figura 03. Angioceratoma.....	27
Figura 04. Fluxograma da seleção de pacientes.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura/sigla	Significado
AAS	Ácido acetil salícico
AIT	Ataque isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
BRA-II	Bloqueador do receptor de angiotensina II
CIV	Comunicação interventricular
DM	Diabetes melito
DVP	Doença vascular periférica
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FOP	Forame oval patente
GL-3	Globotriasosylceramide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRTN	Hospital Risoleta Tolentino Neves
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdico
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
LACS	Síndromes lacunares
MEC	Ministério da Educação
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACS	Síndromes da circulação anterior parcial

Abreviatura/sigla	Significado
POCS	Síndromes da circulação posterior
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
RM	Ressonância magnética
RR	Risco relativo
TACS	Síndromes da circulação anterior total
TCC	Tomografia computadorizada de crânio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in acute stroke treatment</i>
U-AVC	Unidade de acidente vascular cerebral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO TEÓRICA DA LITERATURA.....	21
2.1	Acidente vascular cerebral em adultos jovens.....	21
2.1.1	Epidemiologia e importância.....	21
2.1.2	Definição.....	22
2.1.3	Fatores de risco.....	22
2.1.4	Etiologia.....	23
2.1.5	Prognóstico.....	24
2.2	Doença de Fabry.....	24
2.2.1	Contextualização histórica e patogênese.....	24
2.2.2	Manifestações clínicas: não neurológicas.....	27
2.2.3	Manifestações clínicas: neurológicas.....	28
2.2.4	Diagnóstico.....	32
2.2.5	Tratamento.....	32
3	OBJETIVOS.....	34
3.1	Objetivo geral.....	34
3.2	Objetivos principais.....	34
4	MÉTODOS.....	35
4.1	Participantes.....	35
4.2	Instrumentos.....	36
4.3	Procedimentos.....	37
4.4	Análise estatística.....	40
4.5	Normatização bibliográfica.....	41
5	RESULTADOS.....	42
5.1	Características gerais da população.....	42

5.2	Análise da presença de fatores de risco.....	44
5.3	Análise dos medicamentos em uso à admissão hospitalar.....	46
5.4	Exame neurológico, classificação etiológica e topográfica.....	47
5.5	Propedêutica complementar.....	49
5.6	Análise das variáveis de acordo com os polimorfismos genéticos.....	54
6	DISCUSSÃO.....	56
7	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
	ANEXOS.....	71

1 INTRODUÇÃO

A incidência do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) na população jovem varia entre 60 a 200 novos casos por um milhão de habitantes, sendo a média de um episódio a cada 10.000 pacientes (Pezzini, 2012). Em um estudo brasileiro, desenvolvido na cidade de Joinville, a taxa de incidência anual foi de 199,8 para 100.000 habitantes considerando a faixa etária de 18 a 55 anos (Cabral *et al.*, 1997).

Dentre os fatores de risco mais associados à ocorrência do AVCi na população jovem, destacam-se: tabagismo, uso de contraceptivos hormonais, traumatismo craniano, consumo de drogas ilícitas e gravidez ou puerpério, diferenciando-se dos clássicos fatores de risco encontrados na população idosa: hipertensão arterial, diabetes melito, aterosclerose e fibrilação atrial (Pezzini, 2012; Kolodny *et al.*, 2015; Aigner *et al.*, 2017). Aproximadamente 20% da população jovem acometida pelo AVCi possui uma vasculopatia não aterosclerótica (ex. dissecação arterial) e, um quinto, evento cardioembólico (ex. forame oval patente e aneurisma de septo atrial) (Pezzini, 2012).

A DF é uma doença ligada ao cromossomo X, sendo caracterizada pelo armazenamento lisossomal de glicosfingolipídio em decorrência da deficiência da enzima α -galactosidase A (Liguori *et al.*, 2017). Os órgãos e tecidos mais comumente afetados na DF são os rins, o miocárdio e o cérebro. O dano às artérias acarreta insuficiência renal, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose e AVC. Como resultado, os pacientes acometidos pela DF possuem uma doença aterosclerótica prematura e avançada, muitas vezes causando falência orgânica assintomática e irreversível (Shi *et al.*, 2014).

Manifestações típicas da DF, como angioceratoma, anidrose e acroparestesias podem estar ausentes em adultos jovens, tornando o diagnóstico da doença desafiador (Lanthier *et al.*, 2017). A DF é uma causa incomum, mas tratável de AVC em jovens, sendo a doença responsável por cerca de 0,6-11,1% dos AVCs criptogênicos e 0,4-3,5% de todas as etiologias para o AVC (Shi *et al.*, 2014).

O diagnóstico da DF necessita de análise enzimática e, por vezes, sequenciamento genético, ressaltando-se que portadores de mutações consideradas não patogênicas (ex.:

D313Y) podem expressar algumas manifestações clínicas da DF (Wozniak *et al.*, 2010; Baptista *et al.*, 2010).

Portanto, a identificação etiológica dos eventos cerebrovasculares é importante para estabelecer o manejo e a prevenção secundária. Uma vez que estudos revelam que cerca de um quarto dos AVCs em adultos jovens permanece com etiologia desconhecida (Dubuc *et al.*, 2013), torna-se necessário utilizar propedêutica complementar para pesquisa de doenças incomuns, como a doença de Fabry (DF), em casos selecionados.

Desta forma nosso estudo teve como intuito analisar a relação entre DF, e/ou redução da atividade enzimática da α - galactosidase A, e a ocorrência de AVCi em jovens, em um centro de referência para AVC no Brasil. Como hipótese para o vigente estudo, foi estabelecido que pacientes com redução da atividade enzimática da α - galactosidase A, independente do diagnóstico da DF, seria fator de risco independente para ocorrência de AVCi em jovens.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Acidente vascular cerebral em adultos jovens

2.1.1. Epidemiologia e importância

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo, e a segunda maior no Brasil (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2015; GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators). Apesar desta relevância epidemiológica, cerca de 30% dos AVCs isquêmicos (AVCi) ainda permanecem com mecanismo etiológico indefinido, ditos criptogênicos, o que torna a condução mais complexa (Yaghi *et al.*, 2017).

Apesar do AVC estar relacionado à idade mais avançada (Aigner *et al.*, 2017), há um aumento da emergência na população mais jovem, correspondendo a cerca de 10-14% dos AVC isquêmicos (AVCi) nos adultos (Renna *et al.*, 2014). Além do mais, adultos jovens apresentam um maior espectro etiológico, se comparado a população mais velha, assim como uma maior porcentagem de AVCs criptogênicos (Pimentel *et al.*, 2019), contudo não existe consenso em relação as melhores estratégias de abordagem desta população.

Países emergentes, como o Brasil, têm demonstrado uma tendência crescente no aumento dos indicadores de morbimortalidade relacionados ao AVC. Santana e colaboradores (2016) desenvolveram um estudo na população brasileira capaz de demonstrar que houveram, em 2016, 107.258 óbitos devido AVC, sendo 66.261 por evento isquêmico, e para cada 100.000 habitantes, 14,77 anos vividos com incapacidade e 1.331,74 anos de vida perdidos. Parte da justificativa dada a este fenômeno se dirige a educação populacional em relação aos fatores de risco e reconhecimento dos sinais cardinais relacionados ao AVC, que ainda é insatisfatória nesta população (Rissardo *et al.*, 2018; Meira *et al.*, 2018).

Portanto, mesmo que o prognóstico a curto prazo, da população jovem, seja melhor que a dos pacientes mais velhos, o AVCi pode ter efeitos prejudiciais duradouros na vida desta população, com a mortalidade entre 1-7% em cinco anos (Warren & Kumar, 2017), além do déficit neurológico residual, comprometimento cognitivo, epilepsia, entre outros danos, que podem surgir ao longo da vida (Renate *et al.*, 2014).

2.1.2. Definição

O AVCi nos adultos jovens é definido como uma doença cerebrovascular isquêmica aguda, a qual ocorre entre 18-55 anos (Sarnowski *et al.*, 2013). Os fatores de risco e estratégias de manejo do AVC em jovens se diferenciam ao longo do mundo, dependendo de fatores genéticos, ambientais, desenvolvimento e acesso aos serviços de saúde (Maaijwee *et al.*, 2014).

2.1.3. Fatores de risco

Com frequência, o AVCi em adultos jovens é associado a fatores de risco raros e características etiológicas distintas dos cardiovasculares vistos nos pacientes mais velhos (Maaijwee *et al.*, 2014). No entanto, o aumento da incidência do AVC nos jovens tem sido relacionado à crescente prevalência de alguns fatores de risco cardiovasculares, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia, diabetes *mellitus* (DM) e obesidade (Smajlovic, 2015; George, Tong & Bowman, 2017).

Em um estudo suíço, foi evidenciado que 96% dos pacientes entre 16-55 anos, acometidos pelo AVC, tinham pelo menos um fator de risco cardiovascular, sendo os mais comuns a hipercolesterolemia (47%), tabagismo (43%) e HAS (35%). Neste estudo 19% das mulheres faziam uso de contraceptivo oral e 1,2% terapia de reposição hormonal (Simonetti *et al.*, 2015).

Aiger e colaboradores (2017) evidenciaram que baixa atividade física e HAS foram os dois mais importantes fatores de risco individuais para AVC, com o risco atribuído à população de 59,7% e 27,1%, respectivamente. Neste mesmo estudo, combinando-se o alto consumo de álcool e tabagismo ao sedentarismo e HAS, o fator de risco atribuído à população foi de 77,6% (Aigner *et al.*, 2017). Enquanto Li *et al* (2017) detectaram HAS em 44% dos pacientes (18-45 anos) com AVC, história familiar positiva em 39,2%, anormalidade do metabolismo lipídico em 16,8%, DM em 13,8%, tabagismo em 47,1% e ingestão de álcool em 41,6%.

Alguns outros estudos relacionaram a presença de migrânea (24%), uso de drogas ilícitas (9-20%), forame oval patente (24%) e puerpério/gestação (7,5%) com o maior risco de AVC em jovens (Maaijwee *et al.*, 2014). Cheng *et al* (2016) mostraram que usuários recorrentes de cocaína possuem um risco de 2,6 vezes maior (IC 1,6-4,3) para a ocorrência de

AVC, sendo este mais preponderante quando fumado (OR 7,9, IC 1,8-35, p 0,006) e nas primeiras 24 horas do uso (OR 6,4, IC 2,2-18,6, p< 0,001).

Kivioja *et al* (2018) identificaram 11 fatores de risco principais associados à ocorrência precoce de AVC, com forte associação entre fibrilação atrial (OR 10,43, IC 2,33-46,77), doença cardiovascular (OR 8,01, IC 3,09-20,78), diabetes melito tipo 1 (OR 6,72, IC 3,15-14,33), diabetes melito tipo 2 (OR 2,31, IC 1,35-3,95), tabagismo regular (OR 1,81, IC 1,51-2,17), HAS (OR 1,43, IC 1,17-1,82) e história familiar de AVC (OR 1,37, IC 1,04-1,82).

2.1.4. Etiologia

Quanto à etiologia, Simonotti *et al* (2015) evidenciaram que 32% eram por mecanismo cardioembólico, 24% embólico de outro local (dissecção artéria cervical, trombofilia, vasculite), 11% aterosclerose de grandes vasos e 9% doença de pequenos vasos. Em contraposição, Li e colaboradores (2017), mostraram que 42,7% eram acometidos por aterosclerose de grandes vasos, 6,5% cardioembolismo e 16,1% doença de pequenos vasos, corroborando com o impacto da diversidade étnica populacional de cada estudo. Já no Brasil, com o aumento na incidência do AVC em jovens de aproximadamente 62% nos últimos 10 anos (Cabral *et al.*, 2017), 49,3% foram classificados como criptogênicos, 18,7% embólicos e 2,2% relacionados a aterosclerose de grandes vasos (Montanaro *et al.*, 2017).

Muito ainda se questiona em relação ao impacto da trombofilia na ocorrência do AVC em jovens. Trombofilias são definidas como anormalidades da coagulação, hereditárias ou adquiridas, que predispõe à trombose, dentre elas destacam-se as deficiências de antitrombina III, da proteína C e S, do fator V de Leiden e síndrome do anticorpo antifosfolípide, porém a associação com a AVC ainda permanece mal compreendida (Boekholdt *et al.*, 2007). Em um estudo desenvolvido por Alakbarzade e colaboradores (2018), foram investigados 50 pacientes portadores de trombofilias, sendo que 72% apresentaram pelo menos um AVC ao longo da vida, e destes 32% eram portadores da síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Em outro estudo, dos 196 pacientes jovens acometidos por AVC, 85 pacientes (43%) apresentavam pelo menos um teste positivo para trombofilia, sendo que apenas 16 (8%) apresentaram seu manejo modificado. Dos 111 pacientes com AVCs criptogênicos, 49 (44%) possuíam anormalidade nos testes de trombofilias, e apenas 9 (8%) tiveram seu manejo

modificado (Omran *et al.*, 2018). Logo, devemos ficar atentos quanto a investigação complementar realmente acrescentará na condução de cada paciente, justificando sua pesquisa.

2.1.5. Prognóstico

Cerca de 12,9% dos pacientes jovens acometidos pela AVCi ou hemorrágico não são capazes de terem sua independência funcional, sendo o maior preditor do desfecho a longo prazo, a gravidade inicial do AVC, mensurada pelo *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (OR 1,18 por ponto aumentado, IC 1,13-1,23, $p < 0,001$) (Synhaeve *et al.*, 2014).

Já foi demonstrada a relação entre função cognitiva e retorno ao trabalho em três anos, nestes pacientes, sendo o declínio da memória de trabalho (OR 0,3, IC 0,1-0,6) e do processamento da fala (OR 0,5, IC 0,3-0,8) os únicos relacionados à um pior desfecho funcional a longo prazo, mensurado pela *modified Rankin Scale* (mRS) (Synhaeve *et al.*, 2015). Outras variáveis independentes, como idade, gênero, etiologia do AVC, HAS, hipercolesterolemia, DM, ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVC prévios e tratamento de prevenção secundária não influenciaram no desfecho (Simonetti *et al.*, 2015).

Os estudos recentes de AVC em jovens demonstraram que, apesar da maioria destes pacientes atingirem um desfecho semelhante ao da população mais velha, eles serão expostos a um risco maior de recorrência do AVC e mortalidade cardiovascular, uma vez que serão expostos, de forma cumulativa, aos fatores de risco relacionados (Lo & Kumar, 2017). Logo, faz-se importante uma condução multidisciplinar e completa destes pacientes, identificando potenciais fatores de risco modificáveis, e medidas de reabilitação capazes de melhorar a funcionalidade.

2.2 Doença de Fabry

2.2.1 Contextualização histórica e patogênese

Em 1898, Johannes Fabry na Alemanha (**figura 01**) e Willian Anderson (**figura 02**) na Inglaterra descreveram pela primeira vez a Doença de Fabry (DF) como uma condição dermatológica rara caracterizada por “angioceratoma *corporis*” e “púrpura papulosa hemorrágica” (Anderson, 1898; Fabry, 1898).

Dada a sua importância, estima-se que a DF possui sua incidência entre 1 em 40.000 a 1 em 117.000, predominando no sexo masculino e sendo capaz de reduzir a expectativa média de sobrevida em 15 anos nas mulheres e 20 anos nos homens (Mahmud, 2014).

Apenas em 1963, sob análise do tecido renal dos portadores da DF, identificaram o acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3) (Sweeley & Klionsky, 1963), o qual foi atribuído à atividade insuficiente da enzima α - galactosidase A (Brady *et al.*, 1987; Kint, 1970).



Figura 01. Johannes Fabry (Camargo *et al.*, 2009)

Nos anos 80, Bishop e colaboradores, isolaram a fita do cDNA da α -galactosidase e determinaram sua sequência genética, dando um novo olhar para a doença (Bishop *et al.*, 1986).

Por conseguinte, Eng e colaboradores (1993) atribuíram o defeito enzimático à mutação gênica presente no braço longo do cromossomo X, na região q21,22 (Eng *et al.*, 1993). Logo, a DF é caracterizada como uma doença ligada ao X, resultando em portadores do sexo masculino afetados pela DF, e do sexo feminino variando entre assintomáticos até doentes gravemente acometidos devido ao processo de inativação do cromossomo X (Mahmud, 2014).

Na DF, a deficiência da enzima α -galactosidase A leva ao acúmulo progressivo dos glicofosfolídeos neutros com a cadeia terminal α -galactosil (ceramida, di ou tri hesoxide) no interior lisossomal do endotélio, epitélio, célula muscular, célula miocárdica, néfron, célula



Figura 02. Willian Anderson (Camargo *et al.*, 2009)

reticuloendotelial, tecido conjuntivo, célula epitelial da córnea, células na glia e perineural do sistema nervoso autônomo (Mahmud, 2014; Weidemann *et al.*, 2013). Ressalta-se que o acúmulo progressivo desses glicofosfolídeos neutros, no interior do endotélio vascular, ocasiona o estreitamento e tortuosidade dos vasos, com concomitante oclusão terminal, isquemia e infarto locais nos órgãos envolvidos (Weidemann *et al.*, 2013).

A análise histológica de tecidos de pacientes com DF revelam à microscopia óptica depósitos de inclusão citoplasmáticos lipídicos (sob coloração Sudan-Black), que aparecem na microscopia eletrônica como corpúsculos lisossomais, com membrana de aspecto lamelar concêntrico, nomeados corpúsculos mieloides ou em aspecto de “zebra” (Mahmud, 2014; Nagueh, 2014). Nagueh (2014) identificou corpúsculos lamelares em grande número e pleomórficos em tecido endoneural, sem evidência de oclusão dos capilares perineurais, com acometimento preferencial das raízes dorsais e da via simpática.

Em decorrência, defende-se a hipótese de que o acúmulo de GL-3, entre os miócitos, válvulas e endotélio vascular do coração, pode ocasionar hipertrofia dos músculos papilares,

disfunção diastólica e áreas de fibrose intra cardíacas (Mahmud, 2014; Seydelmann *et al.*, 2015). Assim como a disfunção neuronal pode ser justificada por estes acúmulos glicolipídicos na vascularização cerebral, em neurônios da medula espinhal, tronco cerebral, amígdala, hipotálamo e córtex entorrinal (Mendióroz, Fernández-Cadenas & Montaner, 2006), corroborando com a diversidade clínica encontrada na DF.

2.2.2 Manifestações clínicas não neurológicas

A DF pode ser classificada em três subgrupos: a) DF clássica; b) mulheres heterozigotas e c) atípica ou variante cardíaca. A DF clássica corresponde a pacientes com menos de 1% da atividade enzimática da α -galactosidase, e inicialmente manifesta-se na infância ou adolescência com fortes crises álgicas, febre, hipohidrose, fadiga, intolerância ao exercício físico, angioceratoma (**figura 03**) e córnea *verticillata*. Na variante de mulheres heterozigotas, a atividade plasmática da α -galactosidase pode variar de 0-100%, gerando um espectro de manifestações cínicas. E, por último, a variante atípica, que apresenta atividade plasmática da α -galactosidase entre 1-30%, sendo que estes pacientes iniciam os sintomas ao redor dos 40 anos, com predomínio do acometimento cardíaco (ex. hipertrofia ventricular esquerda idiopática) (Mahmud, 2014; Toyooka, 2013).

Na DF clássica há dois tipos de dor: forte episódio álgico em extremidades, iniciado em mãos e pés com irradiação proximal, geralmente precipitado por fatores externos (ex. mudança de temperatura, exercício, estresse); e dor crônica associada à parestesia (ex. queimação e formigamento). Sendo a dor neuropática reportada em 62-82% dos homens e 41-70% das mulheres (Toyooka, 2013).



Figura 03. Angioceratoma (Stephan & Haber, 2017)

Já os angioceratomas apresentam-se em 66-71% dos homens e 35-36% das mulheres, sendo descritos como lesões rósea-purpúricas vistas em regiões umbilical, escrotal, inguinal e glútea, e possuem correlação com a gravidade das manifestações sistêmicas da DF (Mahmud, 2014). Há ainda o acometimento renal devido à fibrose intersticial, glomeruloesclerose e atrofia tubular, e o dano cardíaco resultando em arritmias, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), disfunção valvular, angina *pectoris*, infarto do miocárdio e falência cardíaca (Seydelmann *et al.*, 2015, Toyooka, 2013).

Cerca de 50% dos pacientes com DF possuem envolvimento cardíaco, sendo a HVE concêntrica a mais freqüente (Seydelmann *et al.*, 2015). Uma forma de avaliar as alterações morfológicas cardíacas é a realização do ecocardiograma, o qual pode detectar alterações precoces da DF, caracterizadas por HVE concêntrica não obstrutiva, e, em estágios mais avançados, a hipertrofia assimétrica com o septo exageradamente espesso, e menor hipertrofia da parede póstero-lateral ventricular à esquerda (Seydelmann *et al.*, 2015; Madonna, Cevik & Cocco, 2013; Adalteinsdottir *et al.*, 2017).

Diante da importância das manifestações cardiológicas, também podemos lançar mão do eletrocardiograma, que é capaz de evidenciar alterações típicas da HVE, anormalidades do segmento ST-T em pacientes jovens e bloqueio átrio-ventricular de baixo grau em pessoas de maior idade, ondas Q patológicas na ausência de infarto do miocárdio, arritmias ventriculares e supraventriculares (ex. fibrilação atrial e taquicardia ventricular não sustentada) (Nagueh, 2014).

2.2.3 Manifestações clínicas neurológicas

A DF é uma importante causa de doença cerebrovascular em jovens (<55 anos), apesar de poucos estudos desenvolvidos (**tabela 01**), sendo responsável por cerca de 1 a 4% dos AVC criptogênicos detectados nesta faixa etária, tornando-se um importante fator causal (Dubuc *et al.*, 2013; Sarikaya *et al.*, 2012; Lanthier *et al.*, 2017; Gundogdu, Kotan & Alemdar, 2017). Cerca de 6,9% dos homens e 4,3% das mulheres acometidos por esta doença, apresentarão pelo menos um episódio de AVC ao longo da vida (Kolodny *et al.*, 2015; Saposnik *et al.*, 2012). A idade média de ocorrência do AVC, segundo o *Fabry Registry*, é de 39 anos nos homens e 45,7 anos nas mulheres (Baptista-Viana, 2012).

Tabela 01. Resumo dos resultados de estudos encontrados no site de busca do PubMed, que relacionam doença de Fabry com eventos cerebrovasculares, entre os anos de 2012 a 2017.

AUTOR	ANO	POPULAÇÃO	RESULTADOS
Sharikaya <i>et al.</i>	2012	150	Idade média ocorrência AVCi nos portadores da DF: 43 anos; Eventos cerebrovasculares: 90% AVCi criptogênico, 10% AIT criptogênico; NIHSS médio: 5; Achados clínicos sugestivos de DF: 7% parestesia em extremidades, 3% hipohidrose.
Rolfs <i>et al.</i>	2013	5023 (43 DF)	Eventos cerebrovasculares: 74,45% infarto cerebral, 22,3% AIT, 4,7% hemorragia; AVC recorrente: 20%; Achados na RM: 37,8% área de infarto; hiperdensidade da substância branca (Escala de Fazekas) (Fazekas <i>et al.</i> , 2015): 58,1% igual a 0, 23,3% igual a 1, 9,3% igual a 2 e 9,3% igual a 3).
Tanislav <i>et al.</i>	2014	17007	Idade média ocorrência AVCi nos portadores da DF: 49 anos; Eventos cerebrovasculares: 54,3% infarto cerebral, 31,1% AIT, 8,7% hemorragia; Fatores de risco: 49% hipertensão, 38,5% tabagismo; NIHSS médio: 3; Escala de Rankin: 2; TOAST: 39% criptogênico, 15,6% cardioembólico, 15% aterosclerose, 12,8% oclusão de pequena artéria.

Kaps et al.	2014	5023	<p>Idade média ocorrência AVCi nos portadores da DF: 46 anos;</p> <p>Eventos cerebrovasculares: 70,7% infarto cerebral, 22,3% AIT, 5,6% hemorragia;</p> <p>Fatores de risco: 47% hipertensão, 41,4% tabagismo;</p> <p>Sintomas: 55,9%déficit somatosensorial , 35% paresia crural, 31,9% cefaleia, 29,4% vertigem;</p> <p>NIHSS: 76,1% <5, 20,7% 6-15, 3,2% >15;</p> <p>Escala de Rankin: 2;</p> <p>TOAST: 39,7% criptogênico, 19,2% aterosclerose, 17% oclusão de pequena artéria, 12,6% cardioembólico.</p>
Romani et al.	2015	108	<p>Idade média ocorrência AVCi nos portadores da DF: 48 anos;</p> <p>NIHSS médio: 4;</p> <p>TOAST: 31,5%criptogênico, 25% infarto lacunar, 24,1% cardioembólico, 17,6% oclusão de pequenas veias, 10,2% aterosclerose de grandes artérias;</p> <p>Achados clínicos sugestivos de DF: 18,5% hipertrofia cardíaca, 6,5% episódios algico em mãos/pés, 3,7% proteinúria, 2,8% falência renal crônica, 0,9% angioceratoma;</p> <p>Fatores de risco: 41,7% dislipidemia, 39,8% hipertensão, 38% tabagismo, 27,8% obesidade.</p>
Lanthier et al.	2017	397	<p>Eventos cerebrovasculares criptogênicos: AVCi (365) e AIT (32);</p> <p>DF confirmada por teste genético: 0,3%;</p> <p>NIHSS médio: 3,1;</p> <p>Escala de Rankin: 0 a 2 (70,7% ≤ 7 dias e 87,4% até seis meses).</p>
Gundogdu et al.	2017	484	<p>Eventos AVCi criptogênicos: 54;</p> <p>DF confirmada por teste genético: 3,7%.</p>

DF: Doença de Fabry. AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*. AIT: acidente isquêmico transitório. TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. RM: ressonância magnética.

Apesar do AVC e ataque isquêmico transitório (AIT) serem os eventos cerebrovasculares mais prevalentes na DF, também foram relatados casos de hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea, trombose venosa cerebral, dissecação carotídea e vertebral e lesões da substância branca subcortical (Kolodny *et al.*, 2015; Baptista-Viana, 2012). Considerando-se a ocorrência dos eventos isquêmicos, a região vertebrobasilar é a mais acometida (Toyooka, 2013), onde encontram-se artérias dolicoectásicas (Fellgiebel *et al.*, 2014), as quais podem se relacionar à ocorrência de complicações neurológicas não isquêmicas (ex: hidrocefalia, atrofia óptica, paralisia oculomotora, neuralgia do trigêmio, disfunção do VIII par craniano e paralisia do hipoglosso) (Mendióroz, Fernández-Cadenas & Montaner, 2006) e isquêmicas devido evento embólico, com posterior oclusão dos vasos penetrantes do tronco cerebral (Baptista-Viana, 2012).

Dentre as manifestações mais comuns vistas no AVC e AIT vinculados à DF, destacam-se: hemiparesia, vertigem, tonteira, diplopia, disartria, nistagmo, náusea, cefaleia e ataxia nos pacientes homozigotos; e perda da memória, tonteira, ataxia, hemiparesia, perda de consciência e sintomas sensitivos em heterozigotos (Toyooka, 2013). Vale ressaltar, que alguns estudos relacionaram a DF com a ocorrência de demência, comprometimento cognitivo e alteração do comportamento (Kolodny *et al.*, 2015).

Rolfs e colaboradores (2013) identificaram que os sintomas neurológicos mais freqüentes, decorrentes do AVC em portadores da DF, são hemiparesia, déficit somatossensorial (>50%), disartria, cefaleia (>30%), vertigem, disfasia, náusea/vômito e ataxia (>20%). A média dos escores neurológicos encontrados são 3 no *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) e 2 na escala de Rankin (Rolfs *et al.*, 2013). É importante ressaltar que a disfunção renal decorrente da DF influencia na ocorrência de HAS, a qual é um importante fator de risco para eventos cerebrovasculares nestes pacientes, contribuindo positivamente para infartos lacunares (Weidemann *et al.*, 2013; Mendióroz, Fernández-Cadenas & Montaner, 2006; Baptista-Viana, 2012).

A alteração cardíaca da DF também é um fator predisponente para eventos isquêmicos cerebrovasculares devido à ocorrência de insuficiência mitral, miocardiopatia hipertrófica, distúrbios de condução e cardiopatia isquêmica (Mendióroz, Fernández-Cadenas & Montaner, 2006). De forma concomitante, defendem-se a existência de outros fatores contribuintes à vasculopatia da DF, tais como: comprometimento da função endotelial, desregulação das vias

do óxido nítrico, aumento dos níveis séricos de lípidos e homocisteína, aumento das moléculas de adesão leucocitária e estado pró-trombótico (Baptista-Viana, 2012).

Em um coorte desenvolvido por Rolfs e colaboradores, foi identificado à ressonância magnética (RM) que 65,8% dos pacientes apresentaram área isquêmica aguda e subaguda, sendo que cerca de 20,7% foram infartos lacunares. Além desses achados, cerca de 50% dos pacientes com DF, apresentam sinais hiperintensos em regiões da substância branca profunda e periventricular (Rolfs *et al.*, 2013; Fazekas *et al.*, 2015), ressaltando-se a importância da investigação de anormalidades neurológicas nestes pacientes.

A heterogeneidade clínica da DF depende da interação entre a deficiência da α galactosidase com fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (Schiffmann *et al.*, 2016). Genótipos do polimorfismo G-174C da interleucina-6, G894T da óxido nítrico endotelial sintase, mutação do fator V G1691A (fator V de Leiden) e a A-13G e G79A da proteína Z foram significativamente associados à presença de lesões isquêmicas cerebrais à RM (Altarescu, Moore & Schiffmann, 2005). Em modelos animais, a diminuição da atividade enzimática da α galactosidase A combinada com a mutação do fator V de Leiden aumenta, de forma considerável, os eventos tromboembólicos (Lenders *et al.*, 2015). Logo, a associação entre manifestações clínicas e a presença de variantes nos éxons ou introns não pode ser explicada apenas pela deficiência da enzima α galactosidase (Schiffmann *et al.*, 2016).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da DF, em geral, é tardio devido a não especificidade dos seus sinais e sintomas, e feito, na maioria das vezes, de forma incidental por oftalmologistas ou dermatologistas (Toyooka, 2013), sendo o padrão ouro a dosagem da atividade enzimática da α - galactosidase A, seguido de estudo genético para casos selecionados (Fellgiebel *et al.*, 2014).

2.2.5 Tratamento

O tratamento da DF perpassa por várias estratégias direcionadas às manifestações clínicas, no entanto, a terapia de reposição enzimática foi a que obteve maior impacto no desfecho da doença (Fellgiebel *et al.*, 2014). Existem duas variantes da enzima α -

galactosidase A disponíveis no mercado: a α -agalsidase na dose de 0,2mg/kg por semana, ou a β -agalsidase na dose de 1,0mg/kg por semana (Toyooka, 2013; Hopkin *et al.*, 2016).

Germain e colaboradores (2015) evidenciaram que 81% dos pacientes portadores de DF, tratados com a β -agalsidase, ficaram livres de eventos clínicos graves e 94% estavam vivos, em 10 anos. Outro estudo evidenciou que em pacientes com DF avançada, o tratamento com a β -agalsidase estava associado a redução de risco relativo de 61% dos eventos renais, cardíacos e cerebrovasculares (Banikazemi *et al.*, 2007).

Em um estudo recente, ao se comparar as duas terapias enzimáticas, evidenciou-se que 26% dos pacientes tratados com α -agalsidase desenvolveram um evento clínico, comparado a 27% do grupo tratado com β -agalsidase, sendo o cardíaco o mais comum. A taxa de eventos ocorridos nos pacientes tratados com α ou β agalsidase foram similares (HR α x β 0,96, IC 0,59-1,57, p= 0,87), com o decréscimo > 33% na taxa de filtração glomerular e o aumento > 20% no índice de massa ventricular esquerda (HR α x β 0.94, IC 0,55-1,29, p=0,44). Desta forma, o tratamento com β - agalsidase, comparado com a α -agalsidase não resulta desfechos clínicos distintos, principalmente nos pacientes com estágio mais avançado da DF, mesmo que a β - agalsidase tenha demonstrado maior redução da GL-3 (Arends *et al.*, 2018).

Dentre as terapias não específicas para a DF, destacam-se o uso de: 1) agentes antiplaquetários (ex. ácido acetilsalicílico, clopidogrel, dipyridamol de longa ação) na prevenção de AVC; 2) bloqueadores da enzima conversora da angiotensina ou dos receptores da angiotensina para redução da proteinúria; 3) anticonvulsivantes para controle da dor, entre outros (Schiffmann & Rios, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral do estudo consiste em estabelecer a frequência e as características clínicas dos pacientes com redução da enzima α -galactosidase A, em pacientes entre 18 e 55 anos internados com AVCi no Hospital Risoleta Tolentino Neves (Belo Horizonte, Brasil).

3.2 Objetivos específicos

- 1) Determinar a prevalência dos pacientes com redução da enzima α - galactosidase A como fator causal para o AVCi;
- 2) Determinar outros possíveis fatores causais para a ocorrência do AVCi nesta população;
- 3) Determinar se pacientes com redução da enzima α - galactosidase A diferem em relação à gravidade e a característica do AVC, em relação aos pacientes sem redução da enzima α - galactosidase A;
- 4) Identificar pacientes portadores da Doença de Fabry e correlacionar com a ocorrência de AVCi em jovens.

4 MÉTODOS

4.1 Participantes

Desenho e população do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), sediado em Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil, com duração média de dois anos, sendo a coleta de dados entre março e setembro de 2018. Compreende um estudo transversal, observacional, no qual foram selecionados pacientes admitidos no serviço de neurologia do hospital citado, com diagnóstico inicial de AVCi, e idade entre 18 e 55 anos. Para inclusão no estudo, foi imprescindível o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo participante ou responsável legal, estando ambos cientes dos objetivos e riscos deste estudo. Ressalta-se que a pesquisa só foi iniciada após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa do HRTN e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP- CAAE: 75237617.6.0000.5149) da UFMG.

Foram critérios de inclusão do estudo: 1) obtenção do termo de consentimento do paciente selecionado para o estudo; 2) pacientes com idade entre 18 e 55 anos; 3) pacientes com diagnóstico de AVCi definido como um déficit neurológico agudo, focal que persiste por mais de 24 horas ou menos que 24 horas com evidencia de área de infarto recente documentada por exame de neuroimagem (TCC - tomografia de crânio); 4) realização de exame de neuroimagem (TCC ou RM) durante internação hospitalar .

Foram critérios de exclusão gerais do estudo: 1) pacientes com diagnóstico inicial de ataque isquêmico transitório (AIT), definido como déficit neurológico focal agudo motor e/ou da fala em tempo superior a 10 minutos e <24 horas, sem evidência de área de infarto documentada por exame de neuroimagem (TCC e/ou RM); 2) pacientes diagnosticados com AVC hemorrágico.

Os casos deste estudo corresponderam aos pacientes com redução da enzima α -galactosidase A e os controles se referiram aos pacientes com dosagem enzimática normal, sendo ambos diagnosticados anteriormente com AVCi.

Local da pesquisa

O presente projeto foi desenvolvido no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), no setor da neurologia. O HRTN é uma instituição estadual gerida pela Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa (FUNDEP)/Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), por meio de contrato selado entre o Governo do Estado de Minas Gerais e UFMG. O referido contrato é administrado pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, que prevê a inserção do HRTN na sua grade de atendimento às urgências do vetor Norte da região metropolitana de Belo Horizonte. Assim, o HRTN constitui-se na principal referência de urgências e emergências clínicas e traumatológicas deste vetor, dando cobertura a uma população de aproximadamente 1.100.000 habitantes. Em 2009, o hospital foi certificado como hospital de ensino pelo Ministério da Educação e Cultura (MEC), sendo recertificado periodicamente até o corrente ano. Desde fevereiro de 2008, por resposta à grande demanda de atendimento especializado às vítimas de AVC, o HRTN dispõe de uma Unidade de AVC (U-AVC) que, atualmente, possui 18 leitos, exclusivos para esta finalidade, proporcionando atendimento neurológico especializado de urgência durante 24 horas por dia, nos sete dias da semana. O HRTN admite, mensalmente, cerca de 60 casos de AVC, incluindo AVCs isquêmicos e hemorragias cerebrais intraparenquimatosas. A U-AVC possui uma equipe multiprofissional de referência composta por neurologistas, cardiologistas, enfermeiros e técnicos em enfermagem, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais e farmacêuticos. Em portaria ministerial publicada em novembro de 2013, a U-AVC/HRTN foi credenciada pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência tipo III para o atendimento ao AVC. Os centros de referência tipo III contam com a mais complexa organização para atendimento ao AVC agudo prevista no programa da Linha de Cuidados em AVC da rede de atenção às urgências do Ministério da Saúde. Para suporte à rede, um ambulatório para atendimento aos pacientes egressos da U-AVC foi constituído e encontra-se em funcionamento.

4.2 Instrumentos

Os pacientes selecionados foram submetidos ao estudo de neuroimagem (tomografia computadorizada de crânio - TCC), assim como o estudo enzimático da α -galactosidase A,

estudo genético em casos selecionados, investigação cardiológica (eletrocardiograma e ecocardiograma) e demais exames complementares pertencentes à propedêutica do atendimento aos pacientes com AVCi. Os pacientes foram triados pelos responsáveis por este estudo a partir do momento em que foram diagnosticados com AVCi, dentro ou fora da Unidade de AVC deste hospital, sendo acompanhados até a sua alta hospitalar.

Os pacientes foram classificados segundo as escalas do NIHSS (Purrucker *et al*, 2017), Rankin modificada (Broderick *et al*, 2017), escala de Bamford (Bamford *et al*. 1991) e TOAST (Adams *et al.*, 1993), aplicados pela equipe envolvida na pesquisa. Também foram avaliados os seguintes dados, por meio do questionário aplicado: idade (anos), escolaridade, gênero, naturalidade, procedência, história familiar para doenças genéticas/hereditárias, história pregressa de doenças e uso de medicações, presença de algum sinal ou sintoma relacionado a DF, assim como dados da internação hospitalar (ver questionário em anexo). Vale ressaltar que qualquer tratamento necessário à vida do paciente não foi interferente à participação nesta pesquisa.

4.3 Procedimentos

Diagnóstico etiológico: Doença de Fabry

O rastreio para a DF foi feito inicialmente pela análise da atividade enzimática da α -galactosidase A, utilizando uma amostra de gota seca de sangue (DBS). Foram coletadas cinco gotas de sangue de um dos dedos da mão do paciente, colocada em papel filtro, deixado secar em ar ambiente por cerca quatro horas, sendo condicionada, após, em ambiente refrigerado (-4°C), devidamente guardada em embalagem própria. Após, as amostras foram enviadas, via correio, para o laboratório de referência deste estudo, em São Paulo, onde foram feitos os testes enzimáticos, e, em amostras selecionadas, os testes genéticos para identificação de mutações, pela técnica de *polymerase chain reaction*.

O resultado positivo em homens seguiu-se da análise de DNA para confirmar a Doença de Fabry e ou identificar mutações nos casos-índices. Ressalta-se a importância da análise do DNA para mutação do gene da α -galactosidase A, a fim de confirmar o diagnóstico de DF nas mulheres. Em nosso estudo não foi realizada a investigação familiar. Ressalta-se que tanto o teste enzimático e o genético, foram realizados em parceria com a UNIFESP

(Universidade Federal de São Paulo), no laboratório de biologia molecular e diagnóstico molecular de doenças lisossomais (Laboratório JBPesquero, sob coordenação do Dr. João Bosco Pesquero).

Diagnóstico etiológico: outras comorbidades

O diagnóstico das outras variáveis utilizadas neste estudo baseou-se nos critérios clínicos já estabelecidos com consensos prévios, assim como no relato do uso de medicamentos para determinada condição e história comórbida prévia.

Classificação etiológica do AVC isquêmico

Vários mecanismos etiológicos podem ser responsáveis pelo AVCi. A classificação destes em categorias etiológicas facilita a compreensão da doença subjacente e permite melhor escolha dos cuidados de saúde necessários para cada paciente. Neste estudo foi adotada uma das classificações mais frequentemente utilizadas, tanto na prática clínica, quanto nos estudos sobre AVC: a classificação dos subtipos de AVC isquêmico TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams et al., 1993) que tem as seguintes categorias (os detalhes da classificação estão descritos no APÊNDICE 1):

- Aterosclerose de grandes artérias
 - Cardioembolismo
 - Oclusão de pequenos vasos
 - AVC de outra etiologia determinada
 - AVC de etiologia indeterminada
1. duas ou mais causas identificadas
 2. avaliação não conclusiva para etiologia específica
 3. avaliação incompleta

Eletrocardiografia

Foi adotado o eletrocardiograma (ECG) convencional, de 12 derivações. Ao analisar os prontuários, foram buscadas anotações que referiam-se aos seguintes achados:

- Ritmo cardíaco sinusal, fibrilação atrial, flutter atrial, extrassístoles ventriculares, extrassístoles supraventriculares;

- Distúrbios da condução cardíaca átrio-ventricular (bloqueios átrio-ventriculares) e intraventricular (bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, hemibloqueio anterior esquerdo);
- Alterações da repolarização ventricular;
- Sinais de sobrecarga atrial ou ventricular.

Ecocardiografia

Para o estudo ecocardiográfico foram empregadas as técnicas modo-M, bidimensional, Doppler pulsado, contínuo e em cores e Doppler tecidual. O aparelho utilizado foi o Toshiba Xsario SSA 660A, com transdutor setorial multifrequencial de 1,0 a 4,0MHz. Todos os ecocardiogramas foram realizados no HRTN, por cardiologistas que são contratados para desempenhar este papel assistencial específico. Nenhum deles tinha relação com a pesquisa. Os ecocardiogramas foram indicados para se pesquisar possível cardioembolismo como mecanismo do AVC, porém os examinadores desconheciam os dados clínicos os pacientes e não participavam da pesquisa. A análise dos laudos de ecocardiograma buscou os seguintes achados:

- Trombos intracavitários (atriais ou ventriculares);
- Alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo (hipocinesia ou acinesia) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
- Aneurisma do septo interatrial;
- Forame oval patente;
- Doença valvar grave (estenose ou insuficiência valvar classificada como grave);
- Comunicação intraventricular;
- Tumores cardíacos;
- Alterações do relaxamento ventricular;
- Aneurisma apical.

Ecografia vascular

Para a realização do estudo ultrassonográfico das artérias carótidas e vertebrais foram aplicadas as técnicas bidimensional, Doppler pulsado, Doppler em cores e Doppler de amplitude. Utilizou-se o aparelho Toshiba Xsario SSA 660A, com transdutor linear multifrequencial de 3,0 a 11,0 MHz. Estes exames foram realizados no HRTN, por médicos

do serviço de cirurgia vascular, que além da realização destes exames, também desempenham outras atividades assistenciais no HRTN. Nenhum deles tinha alguma relação com a presente pesquisa. Os seguintes parâmetros foram analisados nos laudos dos exames ultrassonográficos de artérias carótidas e vertebrais:

- Placas ateroscleróticas que promoviam estenose menor que 70% em topografia ipsilateral e contralateral ao AVC;
- Placas ateroscleróticas que promoviam estenose maior que 70% em topografia ipsilateral e contralateral ao AVC;
- Placas ateroscleróticas em artérias vertebrais ou artéria basilar;
- Irregularidades parietais;
- Aumento da espessura médio-intimal;
- Sinais de dissecação arterial;
- Ocorrência de oclusão arterial.

Tomografia computadorizada do encéfalo

Todos os pacientes participantes do estudo foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) do encéfalo para fins de diagnóstico do acidente vascular cerebral. As TCs de encéfalo foram realizadas à admissão de cada paciente. O tempo para realização variou de minutos a algumas horas, de acordo com as condições de atendimento do pronto-socorro do HRTN. As TCs de encéfalo foram realizadas no próprio HRTN, utilizando-se o tomógrafo multislice Toshiba Aquilion 64. Os exames foram avaliados e laudados por médicos radiologistas, contratados pelo HRTN para esta função assistencial, e pela equipe de neurologia.

4.4 Análise estatística

Foram analisadas as variáveis qualitativas pela estatística descritiva, sendo elaboradas as distribuições de frequência e calculadas médias, desvios-padrão ou mediana e intervalo interquartil das variáveis contínuas. Compararam-se as variáveis entre os pacientes com AVCi com redução da enzima α - galactosidase A e pacientes com AVCi sem redução da enzima α - galactosidase A por meio de testes estatísticos apropriados (como qui-quadrado,

teste T de Student ou teste exato de Fisher). A escolha do teste estatístico a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) na avaliação das variáveis ocorreu após análise de distribuição normal das variáveis por testes apropriados.

Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância $p < 0,05$ como necessária para rejeição da hipótese nula. O software utilizado para os cálculos foi o IBM SPSS Statistics, versão 23.0.

4.5 Normatização bibliográfica

As normas para elaboração de trabalhos acadêmicos da Associação Brasileira de Normas Técnicas, NBR 14724 (2011) foram adotadas para redação do texto e confecção de figuras e tabelas. As referências bibliográficas foram elaboradas a partir da norma NBR 6023 da ABNR (2002).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da população

Entre março e setembro de 2018, foram admitidos no HRTN 342 pacientes acometidos pelo AVCi, destes 80 entre 18 e 55 anos, sendo que, após aplicados os critérios de exclusão, restaram 74 pacientes. Duzentos e sessenta e dois pacientes foram excluídos baseados nos critérios de inclusão e exclusão do estudo, sendo que, posteriormente, mais seis foram excluídos por outros motivos (ex. óbito antes de realizados exames complementares, déficit neurológico residual sem anormalidades detectadas em exame de neuroimagem e diagnóstico errôneo de AVC isquêmico) (**figura 03**).

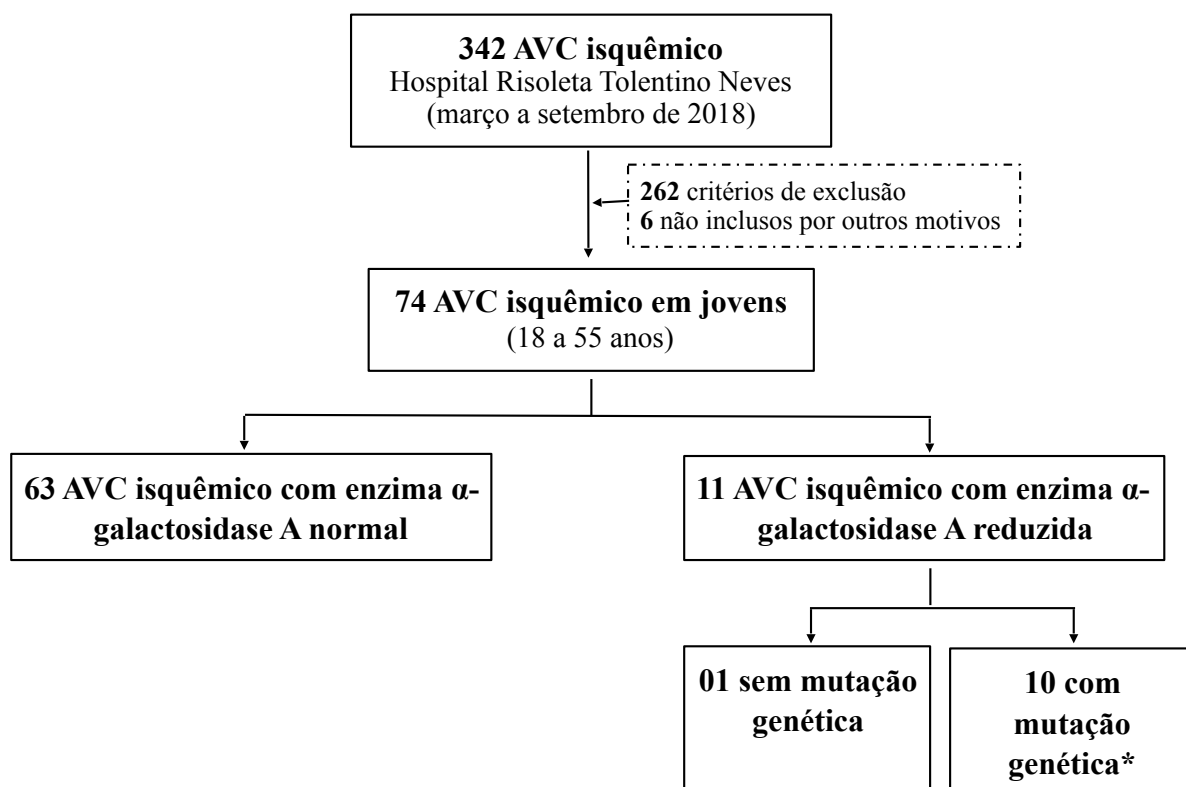


Figura 04. Fluxograma da seleção de pacientes.

* Mutações não típicas da doença de Fabry: c.12G>A em heterozigose; c.639+68A>G em heterozigose; c.1000-22>T em heterozigose; c.1000-22C>T em homozigose; c-10C>T em heterozigose; c.801+36G>A em heterozigose; c.370-77_370-81delCAGCC em heterozigose; c.640-16A>G em heterozigose; c.100-22C>T em heterozigose.

No total, 74 pacientes jovens acometidos por AVCi foram incluídos no estudo. Destes, 11 possuíam redução da enzima α - galactosidase A (segundo critérios determinados na metodologia), e 10 possuíam alguma mutação genética. No entanto, não foram identificadas nesta população nenhuma mutação genética típica já descrita da doença de Fabry, apesar de alguns polimorfismos encontrados estarem associados a redução enzimática da α -galactosidase A e pior desfecho neurológico.

Os dados demográficos da população total do estudo, assim como da população com alteração enzimática foram elucidados na **tabela 02**. Ressalta-se nesta análise, que a média de idade dos pacientes com AVC sem redução da enzima α -galactosidase A e com redução desta enzima, se assemelharam, 47,63 e 47,36 anos, respectivamente. Houve predominância do sexo feminino (90.9%) na população de pacientes com redução enzimática.

Do total de 74 pacientes jovens identificados com AVC, 8 (10,8%) foram submetidos à trombólise, com o intervalo de tempo entre admissão e infusão de alteplase de 155,8 minutos, sem diferença estatística entre os grupos. Ressalta-se que 29 (39,2%) do total da amostra apresentaram familiar de primeiro grau acometido previamente por AVC, com maior proporção no grupo com redução enzimática ($p= 0,017$, OR 1,29, IC 1,29 a 1,02) (**tabela 02**).

Tabela 02. Dados demográficos de pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os pacientes (N= 74)	Pacientes com α-galactosidase A normal (N= 63)	Pacientes com α-galactosidase A reduzida (N= 11)	Valor de P
Idade (anos); média (\pm DP)	47,59 ($\pm 6,99$)	47,63 ($\pm 6,82$)	47,36 ($\pm 8,27$)	0,906
Mulheres	46,84 ($\pm 8,04$)	46,38 ($\pm 7,95$)	47,80 ($\pm 8,58$)	0,434
Homens	48,14 ($\pm 6,17$)	48,26 ($\pm 6,19$)	43,00 (x)	
Mulheres; n (%)	31 (41,9)	21 (33,3)	10 (90,9)	<0,001
Cor da pele; n (%)				0,341

Negro	11 (14,9)	8 (72,7)	3 (27,3)	
Amarelo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Pardo	34 (45,9)	28 (82,4)	2 (17,6)	
Branco	22 (29,7)	20 (90,9)	2 (9,1)	
Outro	7 (9,5)	7 (100,0)	0 (0)	
Eventos cerebrovasculares prévios; n (%)	23 (31,1)	19 (30,1)	4 (36,4)	0,548
AIT	1 (1,4)	1 (1,5)	0 (0)	
AVC	22 (29,7)	18 (28,6)	4 (36,4)	
Trombólise; n (%)	8 (10,8)	7 (9,1)	1 (9,1)	0,661
Tempo (minutos) para início de trombólise; média (± DP)	155,8 (± 58,52)	152,8 (± 61,81)	180,0	0,486
Mulheres	176,7 (± 5,77)	175,0 (± 7,07)	180,0 (± 0,0)	-
Homens	145,3 (± 71,23)	145,3 (± 71,23)	-	-
História familiar (parentes de primeiro grau); n (%)				
AVC	29 (39,2)	21 (33,3)	8 (72,7)	0,017* (RR: 1,29, IC 1,02 a 1,64)
Doença renal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Doença coronariana	12 (16,2)	10 (15,9)	2 (18,1)	0,570

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança. * Valores obtidos pelo teste exato de Fisher.

5.2 Análise da presença de fatores de risco

Dentre os fatores de risco pesquisados na população total do estudo, foram predominantes: sedentarismo (85,1%), HAS (60,8%), etilismo (39,2%) e tabagismo (39,2%). Ressalta-se que o etilismo foi definido como consumo atual ou prévio de maior que 32

gramas de álcool para o homem, e maior que 16 gramas para a mulher. Não houve diferença estatística entre os grupos. Na população total, apenas quatro (5,4%) possuíam prótese valvar cardíaca, seis (8,1%) possuíam doença de Chagas e quatro (5,4%) faziam uso de drogas ilícitas. Não houve relato de evento coronariano nos últimos quatro meses anteriores à internação (**tabela 03**).

Tablela 03. Fatores de risco apresentados pelos pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α -galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os pacientes (N= 74)	Pacientes com α-galactosidase A normal (N= 63)	Pacientes com α-galactosidase A reduzida (N= 11)	Valor de P
Fatores de risco; n (%)				
Obesidade	7 (9,5)	6 (9,5)	1 (9,1)	0,723
HAS	45 (60,8)	37 (58,7)	8 (72,7)	0,299
<i>Diabetes mellitus</i>	18 (20,3)	14 (22,2)	4 (36,4)	0,256
Dislipidemia	15 (20,3)	11 (17,5)	4 (36,4)	0,151
Cardiopatia isquêmica	5 (6,8)	4 (6,3)	1 (9,1)	0,564
Fibrilação atrial	4 (5,4)	4 (6,3)	0 (0)	0,518
DVP	7 (9,5)	5 (7,9)	2 (18,2)	0,277
Tabagismo	31 (41,9)	28 (44,4)	6 (27,3)	0,234
Etilismo	29 (39,2)	27 (42,9)	2 (18,2)	0,111
Terapia hormonal	3 (4,1)	2 (3,2)	1 (9,1)	0,387
Uso de drogas ilícitas	4 (5,4)	4 (6,3)	0 (0)	0,518
Sedentarismo	63 (85,1)	54 (85,7)	9 (81,8)	0,516
Prótese valvar cardíaca	4 (5,4)	3 (4,8)	1 (9,1)	0,482
Trombofilia	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,851
Doença de Chagas	6 (8,1)	4 (6,3)	2 (18,2)	0,216
IAM nos ultimos 4 meses	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DVP: doença vascular periférica; IAM: infarto agudo do miocárdico.

5.3 Análise dos medicamentos em uso à admissão hospitalar

Dentre as medicações, o uso regular de ácido acetil salicílico (AAS) ($p= 0,020$, RR 1,78, IC 0,92 a 3,44), β -bloqueador ($p= 0,030$, RR 2,27, IC 1,03 a 5,00) e estatina ($p= 0,050$, RR 2,23, IC 1,01 a 4,91) foi maior na população com a redução da atividade enzimática. A história familiar de AVC foi maior no grupo com alteração enzimática ($p= 0,017$, RR 1,29, IC 1,02 a 1,64) (tabela 04).

Tabela 04. Medicações em uso na admissão por pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α - galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os pacientes (N= 74)	Pacientes com α -galactosidase A normal (N= 63)	Pacientes com α -galactosidase A reduzida (N= 11)	Valor de <i>P</i>
Medicações em uso; n (%)				
AAS	18 (24,3)	12 (19)	6 (54,5)	0,020* (RR 1,78, IC 0,922 a 3,440)
Clopidogrel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
AAS + Clopidogrel	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,851
Varfarina	7 (9,5)	6 (9,5)	1 (9,1)	0,723
Apixabana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Rivaroxabana	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,851
Dabigatrana	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Diurético	24 (32,4)	19 (30,2)	5 (45,5)	0,253
β - bloqueador	18 (24,3)	11 (17,5)	7 (63,6)	0,030* (RR 2,27, IC 1,03 a 5,00)
IECA/BRA-II	37 (50)	31 (49,2)	6 (54,5)	0,744
Outro anti- HAS	12 (16,2)	10 (15,9)	2 (18,2)	0,570
Digital	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,851
Amiodarona	2 (2,7)	2 (3,2)	0 (0)	0,723

Estatina	19 (25,7)	12 (19)	7 (63,6)	0,050* (RR 2,23, IC 1,01 a 4,91)
Insulina	9 (12,2)	7 (11,1)	2 (18,2)	0,400
Hipoglicemiante oral	9 (12,2)	7 (11,1)	2 (18,2)	0,400
Outros	16 (22,6)	-	-	-

AAS: ácido acetil salicílico; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA-II: bloqueador do receptor de angiotensina II, RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança. * Valores obtidos pelo teste exato de Fisher.

5.4 Exame neurológico, classificação etiológica e topográfica

Todos os pacientes foram avaliados do ponto de vista neurológico e classificados quanto etiologia provável (TOAST) e topografia (Bamford). A média do NIHSS da população foi de 7,33 (DP \pm 7,11), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A maioria dos pacientes foi classificada com mRS dois (32,4%), sendo que 36,4% dos pacientes com redução da enzima α -galactosidase A possuíram mRS um ($p= 0,057$, RR 1,39, IC 0,88 a 2,19) (**tabela 05**).

Quanto aos sintomas relatados no momento ou após o evento cerebrovascular, a cefaleia (29,7%) foi o mais referido, sendo a acroparestesia um outro fenômeno observado com maior frequência nos pacientes com redução da enzima α - galactosidase A (45,5%, $p= 0,05$, RR 1,51, IC 0,87 a 2,62). Nenhum paciente com angioceratoma foi identificado.

Dentre as alterações neurológicas mais encontradas, predominaram déficit motor a esquerda (48,6%) e disartria (40,5%), corroborando a maior incidência de síndromes da circulação anterior parcial (PACS) (47,3%). Cerca de 54% dos pacientes foram classificados com AVC criptogênico (56,5% dos pacientes com enzima normal e 45,5% dos pacientes com redução enzimática), seguida de cardioembolismo (16,1% dos pacientes com enzima normal e 27,3% dos pacientes com redução enzimática) (**tabela 05**).

Tabela 05. Exame neurológico, classificação etiológica e topográfica de pacientes jovens acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α -galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os pacientes (N= 74)	Pacientes com α-galactosidase normal (N= 63)	Pacientes com α-galactosidase reduzida (N= 11)	Valor de <i>P</i>
NIHSS da admissão; média (\pm DP)	7,33 (\pm 7,11)	7,72 (\pm 7,39)	5,18 (\pm 5,03)	0,279
Mulheres	6,33 (\pm 6,75)	6,70 (\pm 7,54)	5,60 (\pm 5,10)	0,317
Homens	8,05 (\pm 7,35)	8,22 (\pm 7,36)	-	-
mRS da admissão; n (%)				
0	4 (5,4)	4 (6,6)	0 (0)	0,507
1	11 (14,9)	7 (11,5)	4 (36,4)	0,057
2	24 (32,4)	21 (34,4)	3 (27,3)	0,465
3	6 (8,1)	5 (8,2)	1 (9,1)	0,645
4	14 (18,9)	11 (18)	3 (27,3)	0,362
5	13 (17,6)	13 (21,3)	0 (0)	0,093
6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Exame neurológico; n (%)				
Déficit motor à direita	28 (37)	-	-	-
Déficit motor à esquerda	36 (48,6)	-	-	-
Déficit sensitivo à direita	9 (12,2)	-	-	-
Déficit sensitivo à esquerda	15 (20,3)	-	-	-
Déficit sensitivo bilateral	1 (1,4)	-	-	-
Afasia	18 (24,3)	-	-	-
Disartria	30 (40,5)	-	-	-
Deficit de campo visual	4 (5,4)	-	-	-
Ataxia	6 (8,1)	-	-	-

Alteração de nervo craniano	9 (12,2)	-	-	-
Bamford; n (%)				
PACS	35 (47,3)	31 (49,2)	4 (36,4)	0,325
LACS	20 (27)	15 (23,8)	5 (45,5)	0,132
TACS	9 (12,2)	7 (11,1)	2 (18,2)	0,400
POCS	10 (13,5)	10 (15,9)	0 (0)	0,178
Toast; n (%)				
Aterosclerose de grandes artérias	6 (8,1)	4 (6,5)	2 (18,2)	0,221
Cardioembolismo	13 (17,6)	10 (16,1)	3 (27,3)	0,304
Oclusão de pequenas artérias	11 (14,9)	10 (16,1)	1 (9,1)	0,475
Infartos por outras etiologias	3 (4,1)	3 (4,8)	0 (0)	0,608
Infarto de origem indeterminada	40 (54,1)	35 (56,5)	5 (45,5)	0,363

NIHSS: *National institutes of health stroke scale*; mRS: escala de Rankin modificada; PACS: síndromes da circulação anterior parcial; LACS: síndromes lacunares; TACS: síndromes da circulação anterior total; POCS: síndromes da circulação posterior.

5.5 Propedêutica complementar

Nenhum paciente foi identificado com injúria renal aguda ou doença renal crônica em estágios mais avançados. Ao eletrocardiograma, predominou o achado de sobrecarga ventricular esquerda (12,2%), com identificação de três (4,1) pacientes portadores de fibrilação atrial (**tabela 06**).

Tabela 06. Função renal e eletrocardiograma de pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α -galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os pacientes (N= 74)	Pacientes com α-galactosidase normal (N= 63)	Pacientes com α-galactosidase reduzida (N= 11)	Valor de <i>P</i>
Função renal; média (\pm DP)				
Creatinina	0,99 (\pm 0,83)	1,01 (\pm 0,90)	0,84 (\pm 0,23)	0,531
Uréia	39,52 (\pm 34,8)	40,61 (\pm 37,12)	33,73 (\pm 18,56)	0,551
Taxa de filtração glomerular*	93,37 (\pm 23,32)	94,24 (\pm 23,18)	88,74 (\pm 24,63)	0,477
Eletrocardiograma; n (%)				
Fibrilação atrial, <i>flutter</i> <i>atrial</i>	3 (4,1)	3 (4,8)	0 (0)	0,770
Sobrecarga atrial esquerda	1 (1,4)	1 (1,8)	0 (0)	0,918
Sobrecarga ventricular esquerda	9 (12,2)	8 (12,7)	1 (9,1)	0,563
Bloqueio atrio-ventricular	4 (5,4)	3 (4,8)	1 (9,1)	0,296
Não realizado	13 (20,6)	7 (17,5)	6 (54,5)	0,003

* Calculada pela fórmula CKD-EPI.

Ao ecocardiograma, a média da FEVE foi de 59,7% (DP \pm 14,91), com tendência de ser inferior na população com redução da atividade da enzima α -galactosidase A (p= 0,054). O diâmetro médio do átrio esquerdo na população geral foi de 37,86mm (DP \pm 6,35), sendo 40,80mm (DP \pm 7,87) na população com redução da atividade da enzimática (p= 0,113). Ressalta-se que o grupo com redução da atividade enzimática também apresentou maior incidência de hipocinesia de segmento ventricular (p= 0,032, RR 1,50, IC 0,90 a 2,50) (**tabela 07**).

Tabela 07. Ecocardiograma de pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α -galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os paciente s (N= 74)	Pacientes com α-galactosidase normal (N= 63)	Pacientes com α-galactosidase reduzida (N= 11)	Valor de <i>P</i>
FEVE (%); média (\pm DP)	59,70 (\pm 14,91)	61,12 (\pm 13,66)	51,30 (\pm 19,66)	0,054
Diâmetro do átrio esquerdo (mm); média (\pm DP)	37,86 (\pm 6,35)	37,36 (\pm 5,99)	40,80 (\pm 7,87)	0,113
Diâmetro da aorta (mm); média (\pm DP)	32,03 (\pm 4,03)	32,69 (\pm 3,86)	28,20 (\pm 2,47)	0,001
PSAP (mmHg); média (\pm DP)	27,41 (\pm 8,63)	27,27 (\pm 8,14)	27,89 (\pm 10,61)	0,853
Trombo em átrio esquerdo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Trombo em ventriculo esquerdo	3 (4,1)	2 (3,2)	1 (9,1)	0,380
Hipocinesia de segmento ventricular	10 (15,9)	6 (9,5)	4 (36,4)	0,032* (RR 1,50, IC 0,90 A 2,50)
Acinesia de segmento ventricular	10 (15,9)	7 (11,1)	3 (27,3)	0,152
Placa em aorta	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Aneurisma de septo interatrial	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,855
Vegetação valvular	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,855
Doença valvar moderada a grave	9 (12,2)	6 (9,5)	3 (27,3)	0,116
FOP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
CIV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Mixoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Miocardiopatia dilatada	4 (5,8)	3 (4,8)	1 (9,1)	0,474
Miocardipatia hipertrófica	10 (13,5)	10 (15,9)	0 (0)	0,185

Relaxamento diastólico anormal	29 (39,2)	26 (34,9)	3 (27,3)	0,318
Normal	22 (29,7)	18 (28,6)	4 (36,4)	0,398
Não realizado	5 (6,8)	4 (6,3)	1 (9,1)	0,564

FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar; FOP: forame oval patente; CIV: comunicação interventricular. * Valores obtidos pelo teste exato de Fisher.

A maioria dos pacientes submetidos ao duplex scan de carótidas e vertebrais e/ou angiotomografia cerebral não apresentou anormalidades que pudessem ser relacionadas diretamente ao mecanismo etiológico do AVC. Foram identificados dois (2,7%) casos de dissecação. Trinta e dois pacientes (43,2%) foram classificados, pela neuroimagem, com AVC de tamanho médio, sendo prevalente em ambos os grupos (p= 0,310) (**tabela 08**).

Tabela 08. Duplex scan de carótidas e vertebrais e angiotomografia cerebral de pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e categorizados por redução ou não da atividade da enzima α -galactosidase A.

Cacterísticas dos pacientes	Todos os pacientes s (N= 74)	Pacientes com α-galactosidase normal (N= 63)	Pacientes com α-galactosidase reduzida (N= 11)	Valor de P
Duplex scan de carótidas e vertebrais; n (%)				
Estenose carotídea > 70% lado sintomático	3 (4,1)	3 (4,8)	0 (0)	0,504
Estenose carotídea \geq 50% e <70% lado sintomático	3 (4,1)	2 (3,2)	1 (9,1)	0,496
Estenose carotídea <50% lado sintomático	7 (9,5)	5 (7,9)	2 (18,2)	0,429
Estenose carotídea > 70% lado assintomático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Estenose carotídea \geq 50% e <70% lado assintomático	2 (2,7)	2 (3,1)	0 (0)	0,630

Estenose carotídea <50% lado assintomático	8 (10,8)	7 (11,1)	1 (9,1)	0,491
Estenose vertebral/basilar	4 (5,4)	2 (3,2)	0 (0)	0,637
Irregularidades parietais	10 (13,5)	7 (11,1)	3 (27,3)	0,314
Aumento da espessura médio-intimal	11 (14,9)	8 (12,7)	3 (27,3)	0,382
Dissecção	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Trombo	1 (1,4)	0 (0)	1 (9,1)	0,200
Oclusão	3 (4,1)	3 (4,8)	0 (0)	0,496
Normal	25 (33,8)	20 (31,7)	5 (45,5)	0,637
Não realizado	22 (29,7)	21 (33,3)	1 (9,1)	0,098
Angiotomografia; n (%)				
Estenose carotídea > 70% lado sintomático	2 (2,7)	2 (3,2)	0 (0)	0,819
Estenose carotídea \geq 50% e <70% lado sintomático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Estenose carotídea <50% lado sintomático	1 (1,4)	1 (1,6)	0 (0)	0,906
Estenose carotídea > 70% lado assintomático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Estenose carotídea \geq 50% e <70% lado assintomático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Estenose carotídea <50% lado assintomático	2 (2,7)	2 (3,2)	0 (0)	0,819
Irregularidades parietais	6 (8,1)	5 (7,9)	1 (9,1)	0,476
Dissecção	2 (2,7)	2 (3,2)	0 (0)	0,819
Trombo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Oclusão	5 (6,8)	5 (7,9)	0 (0)	0,590
Não realizado	42 (56,8)	34 (54)	8 (72,7)	0,205
Tamanho do AVC na TC ou RNM de crânio; n (%)				
Pequeno	21 (28,4)	17 (27,0)	4 (36,4)	0,379
Médio	32 (43,2)	26 (41,3)	6 (54,5)	0,310

Grande	21 (28,4)	20 (31,7)	1 (9,1)	0,116
--------	-----------	-----------	---------	-------

AVC: acidente vascular cerebral; TC: tomografia de crânio; RNM: ressonância magnética.

5.6 Análise das variáveis de acordo com os polimorfismos genéticos encontrados nos pacientes com redução da atividade enzimática da α -galactosidase A

Os pacientes com redução da atividade da enzima α -galactosidase A (n= 11) foram submetidos à análise genética. A mutação c.-10C>T em heterozigose está descrita na literatura como polimorfismo causador de uma diminuição de 25% da atividade enzimática da α -galactosidase A em leucócitos (Shabbeer *et al.*, 2005). Os polimorfismos c.12G>A em heterozigose, c.639+68A>G em heterozigose, c.1000-22>T em heterozigose, c.1000-22C>T em homozigose, c.801+36G>A em heterozigose; c.370-77_370-81delCAGCC em heterozigose, c.640-16A>G em heterozigose e c.100-22C>T em heterozigose, são caracterizados como não patogênicos para a doença de Fabry.

Destes, três polimorfismos correlacionaram à pior acometimento neurológico à admissão (avaliado pelo NIHSS), aumento do átrio esquerdo e pior FEVE, sendo o primeiro relacionado à pior desfecho funcional e os dois últimos identificados como fatores de risco para ocorrência do AVC em estudos prévios. Destacaram-se os polimorfismos c. 370-77_370-81delCAGCC em heterozigose (NIHSS = 10, FEVE = 47%, diâmetro do átrio esquerdo = 40mm), c.100-22C>T em heterozigose (NIHSS= 5, FEVE= 29%, diâmetro do átrio esquerdo= 38mm) e c.640-16A>G em heterozigose (NIHSS= 10, FEVE= 47%, diâmetro do átrio esquerdo= 40mm) possuíram apenas um representante cada (**tabela 09**).

Em nosso estudo, a mutação c.-10C>T em heterozigose apresentou maior NIHSS na admissão (5,50, DP \pm 6,36), porém sem pior acometimento cardíaco ou renal. Assim como o paciente portador do polimorfismo c.1000-22C>T em homozigose foi admitido com o maior valor de NIHSS, porém sem determinar maior incapacidade no momento da alta (avaliado pela mRS).

Ainda não se tem o conhecimento do impacto dessas alterações em conjunto na atividade da enzima codificada pela gene da α -galactosidase (Shabbeer *et al.*, 2005). Devido a limitação amostral, não podem ser feitas inferências a respeito da associação entre estes polimorfismos, gravidade do AVC e acometimento cardíaco.

Tabela 09. NIHSS e FEVE dos pacientes jovens acometidos pelo acidente vascular cerebral isquêmico, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, com redução da atividade da enzima α -galactosidase A, de acordo com os polimorfismos identificados.

Polimorfismos	NIHSS média (\pm DP)	FEVE (%) média (\pm DP)	Diâmetro do átrio esquerdo (mm) média (\pm DP)
c.12G>A em heterozigose	4,20 (3,83)	50,20 (19,63)	38,40 (6,10)
c.10C>T em heterozigose	5,50 (6,36)	54,50 (10,60)	36,00 (5,65)
c.639+68A>Gem heterozigose	4,20 (3,83)	50,20 (19,63)	38,40 (6,10)
c.1000-22>T em heterozigose	4,20 (3,83)	50,20 (19,63)	38,40 (6,10)
c.801+36G>A em heterozigose	2,00 (0)	50,20 (19,63)	38,40 (6,10)
c.1000-22C>T em homozigose	13,50 (2,12)	46,00 (29,69)	37,50 (7,77)

NIHSS: *National institutes of health stroke scale*; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda.

* Não foram incluídos na tabela os polimorfismos c.370-77_370-81delCAGCC em heterozigose, c.100-22C>T em heterozigose e c.640-16A>G em heterozigose.

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi projetado com o intuito de estudar a prevalência e as características clínicas dos pacientes jovens (18-55 anos) acometidos por acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Foram divididos dois grupos de comparação, os pacientes jovens acometidos pelo AVCi com a atividade enzimática da α -galactosidase A normal e reduzida, sendo que não foi encontrada mutação genética típica relacionada a DF. Os grupos foram avaliados quanto às características demográficas, fatores de risco, avaliação neurológica e propedêutica complementar.

A incidência mundial de AVCi em jovens é estimada entre 10 a 15% (Smajlović, 2015), inferior ao achado em nosso estudo, cerca de 23,4%. Parte deste achado se explica pela ascensão crescente de AVC em jovens, principalmente naqueles com idade menor que 45 anos (RR 1,62, IC 1,10-2,40), entre 2004 e 2015 (Cabral *et al.* 2017). Estudos populacionais brasileiros demonstram maior acometimento em mulheres (56%) (Montanaro *et al.*, 2017), contudo nosso estudo demonstrou uma equidade entre os gêneros.

Nossa pesquisa não teve por objetivo realizar uma análise neurocognitiva dos pacientes, no entanto estudos têm demonstrado que os negros e os com menor escolaridade possuem maior risco de declínio cognitivo quando acometidos pelo AVC (Johnson *et al.*, 2017). Apesar de não ser a maioria, em nosso estudo, os afrodescendentes são mais propensos ao AVC lacunar (*Odds Ratio* [OR] 2,03, IC 1,38-2,98, $p= 0,0003$) e AVC de grande artéria (OR 1,70, IC 1,01-2,88, $p= 0,048$) (Trivedi, Ryan & Cole, 2015).

A ocorrência prévia de eventos cerebrovasculares é considerada uma variável capaz de prever o risco de recorrência do AIT e do AVC ($p= 0,012$, OR 3.5, IC 1,32-9,29), assim como a presença de histórico familiar para AVC também é considerado um fator de risco ($p= 0,002$) (Simonetti *et al.*, 2015). Nosso estudo também atribui a história prévia e familiar de AVC como fatores de risco possíveis para um evento cerebrovascular, com percentual equivalente a estudos anteriores.

A trombólise se torna o padrão ouro de tratamento em situações selecionadas, contudo é necessário que o paciente acometido pelo AVCi, além de preencher os critérios de inclusão, esteja presente em tempo hábil (até 4,5 horas do ictus, em alguns casos até 3 horas) dentro de

um hospital capacitado para tal procedimento. Ghafoor e colaboradores demonstraram que 3,9% dos pacientes do estudo foram submetidos à trombólise com alteplase, com uma média de 120 minutos do ictus, contrapondo com nossa pesquisa que apresentou cerca de três vezes mais o percentual de pacientes submetidos à trombólise, com um intervalo de tempo acrescido de cerca de 30 minutos do descrito.

Dentre os fatores de risco preponderantes em nosso estudo, destacam-se sedentarismo (não realização de atividade física regular, no mínimo 30 minutos, três vezes por semana), HAS, tabagismo, etilismo e DM. Os estudos dos fatores de risco relacionados ao AVC sofrem variações regionais. Monatanaro e colaboradores caracterizaram como fatores de risco de maior impacto, em pacientes jovens, a HAS (20,1%), dissecação arterial (19%), tabagismo (14,2%) e trombofilias (13,4%, síndrome do anticorpo antifosfolípideo). Neste mesmo estudo, também foi encontrada forte associação entre forame oval patente (FOP) e trombofilias.

Em outro estudo, Simmonetti *et al* (2015) visualizaram uma correlação de risco significativa entre AVC e hipercolesterolemia (35%), tabagismo (43%), HAS (35%) e reposição hormonal (20%). Em nosso estudo, a reposição hormonal não foi prevalente, apesar do risco potencial de pré-trombótico já conhecido. Não foi cerne da nossa pesquisa a investigação de trombofilia ou outros fatores de risco raros relacionados a ocorrência de AVC em jovens, sendo realizada apenas em casos selecionados.

Aigner e colaboradores (2017) também identificaram HAS (44,2%), hiperlipidemia (31%), DM (10,3%) e doença coronariana (4,7%) como fatores de risco atribuíveis ao AVC, sendo que eles definem que tabagistas frequentes (48%) possuem maior risco de adquirir uma doença cerebrovascular do que os não tabagistas (29,3%). Este mesmo estudo, destaca que pacientes com atividade física regular (maior que 30 minutos, três vezes por semana) (20,2%) possui menor risco de ser acometido por AVC do que os sedentários (49,2%).

O uso de drogas ilícitas, principalmente de cocaína, já foi descrito na literatura como potencial fator de risco atribuível à ocorrência do AVC em jovens, descartando o uso agudo da substância (últimas 24 horas) (RR 6,4, IC2,2-18,6, $p < 0,001$) (Cheng *et al.*, 2016). Em nosso estudo não foi prevalente o uso de drogas ilícitas, apesar de já descrito em outras literaturas.

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, e é subdividida em duas fases, a da infecção aguda e a crônica. Após a resolução da fase aguda, pacientes podem desenvolver a forma crônica, que em até 30-40% é caracterizada por

cardiomiopatia, arritmias, megavísceras, e, mais raramente, polineuropatia e AVC (Pérez-Molina & Molina, 2018). Bezerra *et al* (2017) incluiu em seu estudo 32 pacientes portadores de doença de Chagas, dos quais 93,8% apresentaram pelo menos um fator de risco cardiovascular, sendo a HAS (87,35%) a mais prevalente. Neste mesmo estudo, foi identificado que cerca de 87,5% foram classificados com AVC cardioembólico, pela classificação de TOAST.

Estudos brasileiros corroboraram a relação causal entre doença de Chagas e AVC (Dias Junior *et al.*, 2014; Paixão *et al.*, 2009), evidenciando que história prévia de AVC/AIT (OR 6,98, IC 2,99-16,29), fibrilação atrial (OR 4,52, IC1,45-14,04) e sorologia positiva para doença de Chagas (OR 7,17, IC 1,50-34,19) são fatores de risco independentes para AVC (Paixão *et al.*, 2009). Nosso estudo apresentou apenas seis casos de doença de Chagas, não sendo investigados de forma separada.

Em nossa pesquisa, não foi objetivado o seguimento dos pacientes jovens acometidos por AVC, possuindo o NIHSS e escala funcional de Rankin (mRS) apenas da admissão. Quanto à classificação de Bamford, houve predominância das síndromes da circulação anterior parcial. Synhaeve e colaboradores (2014), em uma pesquisa com recrutamento de 722 pacientes jovens acometidos pelo AVC/AIT, identificaram, pela classificação de TOAST, o predomínio da aterosclerose de grandes vasos (26,6%) como causa dos AVCi, com 28,4% sem etiologia determinada (AVCi criptogênico).

Já Montanaro *et al* (2017) identificaram 49,3% dos AVCi como criptogênicos, seguido do cardioembolismo (18,7%), indo ao encontro dos achados em nosso estudo, o qual também evidenciou predominância dos AVCs de etiologia indeterminada, seguido de cardioembolismo. Infere-se que o percentual do AVC criptogênico varia com a proporção de investigações feitas em cada estudo, assim como as características populacionais, porém ainda presente em percentual importante, principalmente nos jovens.

As complicações cardíacas e renais, na DF, são inerentes ao armazenamento lisossomal nos tecidos (Ortiz *et al*, 2008). Na DF o acúmulo de globotriasosylceramide (GL-3) leva a redução da atividade enzimática da α -galactosidase A em diversas células renais, incluindo podócitos, células intersticiais e do mesangio, endotélio vascular e células tubulares, acarretando redução da taxa de filtração glomerular e albuminúria (Tondel *et al*, 2015). Em nosso estudo, apesar de não termos encontrado nenhuma mutação típica da DF,

nem submetido os pacientes a dosagem de microalbuminúria, não foram identificados pacientes com injúria renal aguda ou doença renal crônica, avaliados pela dosagem de creatinina.

Mais de 50% dos pacientes portadores da DF possuem acometimento cardíaco, com maior frequência a hipertrofia ventricular esquerda (Linhart *et al*, 2007). O acúmulo intracelular de GL-3 também ocorre entre os miócitos, válvulas e endotélio vascular do coração (Weidemann *et al*, 2009). Ao ecocardiograma, visualiza-se, em estágios mais precoces da doença a hipertrofia ventricular esquerda concêntrica não obstrutiva, e, em estágios mais avançados, uma hipertrofia assimétrica, com espessamento do septo e hipertrofia da parede póstero-lateral (Weidemann *et al*, 2007). Em nosso estudo, apenas 10 pacientes constaram miocardiopatia hipertrófica, sendo que nenhum deles apresentou redução da atividade enzimática da α -galactosidase A, prevalecendo, ao ecocardiograma, o relaxamento diastólico anormal.

O forame oval patente (FOP) é encontrado em aproximadamente 25% dos indivíduos saudáveis, sendo que a maioria dos pacientes com FOP permanecem assintomáticos ao longo da vida, sendo que não é considerado um fator de risco para a ocorrência do AVC (Sun & Homma, 2016). Ressalta-se que, apesar de alguns estudos terem atribuído ao FOP uma importância parcial quanto a etiologia dos AVCs criptogênicos, devido a embolia paradoxal, nosso estudo não identificou nenhum paciente portador de FOP.

O AVCi é uma complicação aguda temida em pacientes pós infarto agudo do miocárdio que desenvolvem trombo no ventrículo esquerdo. Leow e colaboradores (2019) identificaram a presença de trombo protruso (HR [Hazard Ratio] 3,04, IC 1,25-7,41, p=0,01), falência na resolução inicial do trombo (HR 3,03, IC 1,23-7,45, p=0,02) e recorrência do trombo (HR 4,20, IC 1,46-12,11, p< 0,001) como preditores independentes do AVC. Em nosso estudo foram identificados três pacientes com trombo em ventrículo esquerdo, todos vítimas de infarto agudo do miocárdio, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, com período indeterminado do ictus, porém com inferência de serem agudos devido características do trombo encontrada ao ecocardiograma.

Kwon *et al* (2015) investigaram os mecanismos relacionados a ocorrência de AVC em pacientes com dissecação arterial de vasos cranianos e cervicais, sendo 55,5% por mecanismo embólico arterio-arterial, 31,7% por oclusão de ramos locais e 6,3% por oclusão trombótica *in*

situ. Este mesmo estudo evidenciou que as lesões intracranianas são mais comuns, menos associadas ao trauma (21,3% vs 40,9%, $p=0,018$) e ao mecanismo embólico arterio-arterial (23,9% vs 97,6%, $p<0,001$), em comparação às lesões extracranianas. Em nosso estudo foram encontrados dois casos de dissecação arterial, todos relacionados ao trauma, com lesões vasculares extracranianas, porém estes não foram avaliados separadamente.

Em um estudo desenvolvido por Lanthier e colaboradores (2017), foram investigados 365 pacientes com AVCi e 32 com AIT quanto a possibilidade da presença da DF, e apenas 8 (2%) possuíam mutações compatíveis. Um dos polimorfismos encontrado neste grupo foi o c.-10C>T em heterozigose, sendo relacionado a redução da atividade da enzima α -galactosidase-A. Nenhum estudo, publicado até hoje, correlacionou o tamanho e localização topográfica dos eventos cerebrovasculares em pacientes portadores da DF. Apesar do nosso estudo não ter encontrado paciente com a mutação típica da DF, foi observada uma tendência de AVC de médio tamanho nos pacientes com redução da atividade enzimática, porém carece de maiores estudos para melhor entendimento desta associação.

Apesar deste estudo ter sido realizado em um centro de referência ao atendimento para AVC, destacam-se como limitações: realização em centro único, baixa representatividade amostral de pacientes jovens acometidos pelo AVCi, e o rastreio da DF ter sido realizada a partir do evento cerebrovascular, sem avaliação da atividade enzimática da α -galactosidase A em pacientes não jovens. Desta forma, torna-se essencial a condução de mais estudos prospectivos, a fim de avaliar a real influência da redução da enzima α -galactosidase A na ocorrência de eventos cerebrovasculares, como fator independente à ocorrência da DF.

7 CONCLUSÃO

Os pacientes jovens acometidos pelo AVCi, incluídos nesta pesquisa, com redução da atividade enzimática da α - galactosidase A possuíram um maior número de familiares de primeiro grau acometidos por doença cerebrovascular, tendência a uma menor FEVE e maior frequência de hipocinesia do ventrículo esquerdo, fatores que podem estar associados a maior prevalência do AVCi nesta população.

Os principais fatores de risco correlacionados a ocorrência do AVCi em jovens (18-55 anos), neste estudo, foram HAS, DM, sedentarismo, tabagismo e dislipidemia, à semelhança de publicações prévias.

O grupo com redução da atividade enzimática da α - galactosidase A apresentou maior incidência de hipocinesia de segmento ventricular e tendência à fração de ejeção do ventrículo esquerdo ser menor, ao se comparar com o grupo com atividade enzimática normal. Apesar dos polimorfismos genéticos estarem associados a redução da atividade enzimática da α - galactosidase A, em nosso estudo, apenas o grupo portador da mutação c.-10C>T em heterozigose apresentou um pior acometimento neurológico à admissão.

O presente estudo não identificou nenhum paciente portador de mutações típicas correlacionadas a doença de Fabry, não podendo ser inferida a prevalência desta como fator causal do AVCi na população estudada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adalsteinsdottir B, Palsson R, Desnick RJ, Gardarsdottir M, Teekakirikul P, Maronn M, *et al.* Fabry disease in families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical manifestations in the classic and later-onset phenotypes. *Cir Cardiovasc Genet.* 2017;10(4):1-21. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001639.

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in multicenter clinical trial. TOAST. Trial og Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41. PMID: 7678184.

Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siederink B, Busch MA. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke.* 2017;48:1-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599.

Alakbarzade V, Taylor A, Scully M, Simister R, Chandratheva A. Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke an TIA. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(4): 231-236. doi: 10.1136/svn-2018-000169.

Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R. Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology.* 2005;64:2148-2150. doi: 10.1212/01.WNL.0000166000.24321.4F.

Anderson W.A case of 'angeio-keratoma'. *Br J Dermatol.* 1898;10:113-117. doi: 10.1111/j.1365-2133.1898.tb16317.x

Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Alliot PM, *et al.* Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Gent.* 2018;55:351-358. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863.

Arntz RM, Alebeek ME, Synhaeve NE, Brouwers PJ, Dijk GW, Gons RA, *et al.* Observational dutch young symptom magic stroke study (ODYSSEY): study rationale and protocol of multicentre prospective cohort study. *BMC Neurology.* 2014;14(55):1-9. doi: 10.1186/1471-2377-14-55.

Bamford J, Sandercock P, Denis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337(8756):1521-1526.

Banikazem M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, *et al.* Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2): 77-86. PMID: 17179052.

Baptista-Viana M, Ferreira S, Pinto TM, Carvalho M, Cruz VT, Carmona C, *et al.* Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study- screening genetic

conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke*. 2010;41(3):431-136. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570499.

Baptista-Viana M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol*. 2012;259(6):1019-1028. doi: 10.1007/s00415-011-6278-4.

Bezerra RP, Alves MAM, Conforto AB, Rodrigues DLG, Silva GS. Etiological Classification of Stroke in Patients with Chagas Disease Using TOAST, Causative Classification System TOAST, and ASCOD Phenotyping. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):2864-2869. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.007.

Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hanzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human α -galactosidase A: Nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(13):4859-4863. PMID:3014515.

Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(6):588-596. doi: 10.1055/s-2007-985755.

Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease- ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*. 1987;276(21):1163-1167. doi: 10.1056/NEJM196705252762101.

Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-2012. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017866.

Cabral NL, Freire AT, Conforto AB, Santos N, Reis FI, Nagel V, *et al*. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10 year population- based study. *Stroke*. 2017;48:1-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018531.

Cabral NL, Longo AL, Moro CHC, Amaral CH, Kiss HC. Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville, Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(3):357-363. doi: 10.1590/S0004-282X1997000300002.

Camargo JP, Cantillo JJ. Fabry disease: a historical perspective, from dermatologic semiology to genetic correlation. *Acta Med Colomb*. 2009;34:140-151. ISSN: 0120-2448.

Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA, *et al*. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2016;47:1-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011417.

Dias Junior JO, Rocha MOC, Souza AC, Kreuser LJ, Dias LAS, Tan TC, *et al*. Assessment of the source of ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1352-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.266.

Dubuc V, Moore DF, Gioia L, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry Disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(8):1288-1292. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.005.

Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1993;53(6):1186-1197. PMID: 7504405

Fabry J. Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilol.* 1898;43:187-200. doi: 10.1007/BF01986897.

Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging findings fail to suspect Fabry Disease in Young Patients with an acute cerebrovascular event. *Stroke.* 2015;46(6):1548-1553. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008548.

Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized with matter lesion progression in Fabry Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(6):448-456. doi: 10.1159/000369293.

GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators; Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu OA, Abd-Allah F, Abera SF *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015;386:2145-1291. doi: 10.1016/S0120-16736(15)61340-X.

GBD2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific cause mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117-171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

George MG, Tong X, Bowmann BA. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults. *JAMA Neurol.* 2017;74(6):695-703. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0020.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, *et al.* Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52:353-358. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797.

Ghafoor F, Khan F, Shehna A. Real-world effectiveness of intravenous stroke thrombolysis is more than the expectation of practicing neurologists. *J Neurosci Rural Pract.* 2018;9(3):331-335. doi: 10.4103/jnpr.jnpr_37_18.

Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, Shah J, Sparks MJ, Wozniak MA, *et al.* Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2016;47:1-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011417.

- Gundogdu AA, Kotan D, Alemdar M. The frequency of Fabry disease among young cryptogenic stroke patients in the city of sakarya. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(6): 1334-1340. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.004.
- Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemany R, Martins AM, Mauer M, *et al.* Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2): 151-159. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.007.
- Johnson NX, Marquine MJ, Flores I, Umlauf A, Baum CM, Wong AWK, *et al.* Racial differences in neurocognitive outcomes post-stroke: the impact of healthcare variables. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(8):640-652. doi: 10.1017/S1355617717000480.
- Kaps M, Grittner U, Jungehülsing G, Tatlisumak T, Kessler C, Schmidt R, *et al.* Clinical Signs in young patients with stroke related to FAST: results of the sifap1 study. *BJM open.* 2014;4(11):1-7. doi:10.1136/bmjopen-2014-005276.
- Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science.* 1970;167(3922): 1268-1269. PMID: 5411915
- Kivioja R, Pietila A, Martinez-Majander N, Gordin D, Havulinna AS, Salomaa V, *et al.* Risk Factors for early-onset ischemic stroke: a case-control study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(21): 19. doi: 10.1161/JAHA.118.009774.
- Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, *et al.* Cerebrovascular involvement in Fabry Disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302-313. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006283.
- Kwon JY, Kim NY, Suh DC, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Intracranial and extracranial arterial dissection presenting with ischemic stroke: Lesion location and stroke mechanism. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):371-376. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.368.
- Lanthier S, Saposnik G, Lebovic G, Pope K, Selchen D, Moore DF. Prevalence of Fabry disease and outcomes in young Canadian patients with cryptogenic ischemic cerebrovascular events. *Stroke.* 2017;48(7):1766-1772. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016083.
- Lenders M, Karabul N, Duning T, Schmitz B, Schelleckes M, Mesters R, *et al.* Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of the factor V Leiden. *Neurology.* 2015;84(10):1009-1016. doi: 10.1212/WNL.0000000000001333.
- Leow AS, Sia CH, Tan BY, Kaur R, Yeo TC, Chan MY, *et al.* Characterisation of acute ischemic stroke in patients with left ventricular thrombi after myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;1-9. doi: 10.1007/s11239-019-01829-6.

Li F, Li Y, Yang R, Xu W, Chen FP, Li N, *et al.* Ischemic stroke in young adults of northern china: characteristics and risk factors for recurrence. *Eur Neurol.* 2017;77:115-122. doi: 10.1159/000455093.

Liguori R, Incensi A, Pasqua S, Mignani R, Fileccia E, Santostefano M, *et al.* Skin globotriaosylceramide 3 deposits are specific to Fabry disease with classical mutations and associated with small fibre neuropathy. *Plos one.* 2017;12(7):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.018058.

Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228-1235. doi: 10.1093/eurheartj/ehm153.

Lo WA, Kumar R. Arterial ischemic stroke in children and young adults. *Continuum.* 2017;23(1):158-180. doi: 10.1212/CON.0000000000000438.

Maaijwee NAMM, Rutten-Jacobs LCA, Schaapsmeeders P, Dijk EJ, Leeuw FE. Ischemic stroke in young adults: risk factors and long- terms consequences. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:315-325. doi: 10.1038/nrneurol.2014.72.

Madonna R, Cevik C, Cocco N. Multimodality imaging for pre-clinical assessment of Fabry's cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;15(10):1094-1100. doi: 10.1093/ehjci/jeu080.

Mahmud HM. Fabry's disease- a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(2):189-194. PMID: 24640811.

Meira F, Magalhães D, Silva LS, Silva ACM, Silva GS. Knowledge about stroke in Belo Horizonte, Brazil: a community-based study using an innovative video approach. *Cerebrovasc Dis.* 2018;8:60-69. doi: 10.1159/000488400.

Mendióroz M, Fernández-Cadenas I, Montaner J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry. *Rev Neurol.* 2006;43(12):739-745. PMID: 17160925.

Montanaro VVA, Freitas DS, Ruiz MCM, Cavalcanti EBU, Marinho PBC, Freitas MCDNB, *et al.* Ischemic stroke in young adults: profile of SARAH Hospital Brasília from 2008 to 2012. *The Neurologist.* 2017;22:61-63. doi: 10.1097/NRL.0000000000000110.

Nagueh SF. Anderson- Fabry Disease and other lysosomal storage disorders. *Circulation.* 2014;130(13):1081-1090. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009789.

Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, Merkler AE, Moya A, Chen ML, *et al.* Clinical impact of thrombophilia screening in young adults with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;S1052-3057(18):1-8. doi: 10.1016-j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.006.

Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1600–1607. doi: 10.1093/ndt/gfm848.

Paixão LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke*. 2009;40(12):3691-3694. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.560854.

Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391(10115):82-94. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.

Pezzini A. Genetic determinants of juvenile stroke. *Thromb Res*. 2012;129(3):330-335. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.035.

Pimentel CB, Willeit J, Toll T, Kiechi S, Pinho MT, Canhão P *et al*. Etiologic Evaluation os ischemic stroke in young adults: a comparative study between two European centers. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;S1052-3057(19):1-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.019.

Purrucker JC, Härtig F, Richter H, Engelbrecht A, Hartmann J, Auer J, *et al*. Design and validation of a clinical scale for prehospital stroke recognition, severity grading and prediction of large vessel occlusion: the shortened NIH Stroke Scale for emergency medical services. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016893. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016893.

Renna R, Pilato F, Profice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R, *et al*. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:221-227. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008.

Rissardo JP, Caprara ALF, Prado ALC. Stroke literacy in a south brazilian city: a community based survey. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(9):2513-2528. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.006.

Rolf's A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, *et al*. Acute cerebrovascular disease in the young: the stroke in young Fabry patients study. *Stroke*. 2013;44(2):340-349. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663708.

Romani I, Borsini W, Nencini P, Morrone A, Ferri L, Frusconi S, *et al*. De novo Diagnosis of Fabry Disease among Italian adults with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2588-2595. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.012.

Santana NM, Figueiredo FWS, Lucena DMM, Soares FM, Adami F, Cardoso LLC, *et al*. The burden of stroke in Brazil in 2016: an analysis of the Global Burden os Disease study findings. *BMC Res Notes*. 2018;11:735739. doi: 10.1186/s13104-018-3842-3.

Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:157-164. doi: 10.2147/VHRM.S53203.

Saposnik G, Lanthier S, Mamdani M, Thorpe KE, Melo M, Pope, *et al.* Fabry's disease: a prospective multicenter cohort study in young adults with cryptogenic stroke. *Int J Stroke.* 2012;7(3):265-273. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00734.x.

Sarikaya H, Yilmaz M, Michael N, Miserez AR, Steinmann B, Baumgarther RW. Zurich Fabry study- prevalence of Fabry disease in young patients with first cryptogenic ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol.* 2012;19(11):1421-1426. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03737.x.

Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, *et al.* Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the store in young Fabry patients study. *Stroke.* 2013;44(1):119-125. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665190.

Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):195-204. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.003.

Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of alpha-galactosidase a mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Hum Mutat.* 25(3): 299-305. doi: 10.1002/humu.20144.

Shadi Y, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic stroke: research and practice. *Circ Res.* 2017;120:527-540. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308447.

Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry disease in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5): 985-992. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.010.

Shiffmann R, Fuller, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease?. *Genet Med.* 2016;18(12): 1181-1185. doi: 10.1038/gim.2016.55.

Shiffmann R, Rios M. Fabry disease: a disorder of childhood onset. *Pediatr Neurol.* 2016;64:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.001.

Simonetti BG, Cavelti A, Arnold M, Bigi S, Regényi M, Mattle HP, *et al.* Long-term outcome after arterial ischemic stroke in children and young adults. *Neurology.* 2015;84:1941-1947. doi: 10.1212/WNL.0000000000001555.

Simonetti BG, Mono ML, Do UH, Michel P, Odier C, Sztajzel Roman, *et al.* Risk factors, etiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol.* 2015;262(9):2025-2032. doi: 10.1007/s00415-015-7805-5.

Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:157-164. doi: 10.2147/VHRM.S53203.

Stephan F, Haber R. Maladie de Fabry. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144(2):137-146. doi: 10.1016/j.annder.2016.10.010.

Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665-1673. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0534.

Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Bio Chem*. 1963;238:3148-3150. PMID: 14081947.

Synhaeve NE, Arntz RM, Maaijwee NAM, Jacobs LCAR, Schoonderwaldt HC, Doreseijn LDA, *et al*. Poor long-term functional outcome after stroke among adults aged 18 to 50 years: follow-up to transient ischemic attack and stroke patients and unelicited risk factor evaluation (FUTURE) study. *Stroke*. 2014;45:1157-1160. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004411.

Synhaeve NE, Schaapsmeeders P, Arntz RM, Maaijwee NAM, Jacobs LCAR, Schoonderwaldt HC, *et al*. Cognitive performance and poor long-term functional outcome after young stroke. *Neurology*. 2015;85:776-782. doi: 10.1212/WNL.0000000000001882.

Tanislav C, Grittner U, Misselwitz B, Jungehuelsing GJ, Enzinger C, Samowski B, *et al*. Lessons from everyday stroke care for clinical research and vice versa: comparison of a comprehensive and a research population of young stroke patients. *BMC Neurol*. 2014;14:1-8. doi: 10.1186/1471-2377-14-45.

Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, *et al*. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron*. 2015;129(1):16-21. doi: 10.1159/000369309.

Toyooka K. Fabry disease. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:629-642. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00037-0.

Trivedi MM, Ryan KA, Cole JW. Ethnic differences in ischemic stroke subtypes in young-onset stroke: the stroke prevention in young adults study. *BMC Neurol*. 2015;15:221-227. doi: 10.1186/s12883-015-0461-7.

Warren D, Kumar R. Atrial ischemic stroke in children and young adults. *Continuum*. 2017;23(1):158-180. doi: 10.1212/CON.0000000000000438.

Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Störk S, Waller C, *et al*. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J*. 2007;28(24):3020-3026. doi: 10.1093/eurheartj/ehm454.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrman S, Beer M, Stork S, *et al*. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529.

Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG *et al.* Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(116):1-12. doi: 10.1186/1750-1172-8-116.

Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, *et al.* Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(1):78-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.558320.

ANEXOS

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE);
2. QUESTIONÁRIO APLICADO;
3. APROVAÇÃO DO PROJETO JUNTO AO NEPE/HRTN;
4. APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COEP-UFMG.

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de pesquisa intitulada **“PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE FABRY EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO (AVCi): ESTUDO CASO CONTROLE NA UNIDADE DE AVC DO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES, BELO HORIZONTE (BRASIL)”**

APRESENTAÇÃO E JUSTIFICATIVA: O Acidente Vascular Cerebral (AVC), também conhecido como derrame, é caracterizado pela perda rápida de funções neurológicas, decorrente da oclusão (isquemia) ou rompimento (hemorragia) de vasos sanguíneos cerebrais. O paciente pode apresentar perda da força muscular, dificuldade para falar e/ou engolir, e alterações visuais. O tratamento para o AVC envolve equipe multidisciplinar (neurologia, fonoaudiologia, fisioterapia, entre outros), com o objetivo de recuperar a qualidade de vida do paciente. A Doença de Fabry é uma importante causa de doença cerebrovascular em jovens (<55 anos), a qual é responsável por cerca de 1 a 4% dos AVC sem causa definida, detectados nesta faixa etária, tornando-se um importante fator causal.

OBJETIVO: O objetivo geral da pesquisa é diagnosticar a Doença de Fabry nos pacientes vítimas de AVC atendidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves, e quais são as diferenças clínicas entre os portadores ou não da Doença de Fabry.

MÉTODO: 1) Participantes da pesquisa: Serão incluídos na pesquisa os pacientes vítimas de AVC atendidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves, durante a internação hospitalar, do ponto de vista clínico e laboratorial. Todos os pacientes que participarem da pesquisa serão testados (exame de sangue) para a Doença de Fabry. Vale ressaltar que os cuidados em relação ao AVC serão realizados de acordo com as guias de prática clínica atuais, e a pesquisa não influenciará neste quesito. **2) Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o(a) Sr(a). permitirá que os pesquisadores realizem avaliações clínicas e laboratoriais específicas, sendo que o(a) Sr(a). tem a liberdade de se recusar a participar em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo, consequência ou mudança no atendimento previamente realizado no hospital. Desta forma, sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre este estudo ao pesquisador e, se necessário, ao Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão (NEPE) que atua no Hospital Risoleta Tolentino Neves. **3) Sobre a entrevista e testes:** Durante a evolução da pesquisa serão coletados dados sócio-epidemiológicos e clínicos referente à sua condição médica, principalmente relacionados ao AVC, por meio de questionários padronizados. Será coletada uma gota de sangue em papel filtro, durante a internação, para análise de marcadores laboratoriais para a Doença de Fabry, a qual será enviada para laboratório referência.

RISCO E DESCONFORTO: A participação nesta pesquisa somente traz riscos relativos aos procedimentos rotineiros no cuidado de um paciente com AVC (atendimentos de rotina, exame hospitalar e de uma coleta comum de sangue). A desvantagem da entrevista clínica é que esta pode ser demorada e exigir um pouco da sua paciência.

CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, sendo que apenas os pesquisadores terão conhecimento dos dados. Ressalta-se que os resultados do estudo não citarão os nomes dos participantes.

BENEFÍCIOS: Ao participar desta pesquisa o(a) Sr(a). poderá ter o benefício a contribuição para o conhecimento científico em relação ao AVC, já que esta pesquisa pode trazer importantes dados em relação a associação da Doença de Fabry e o AVC.

CUSTOS: O(A) Sr(a). não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa. Como participar desta pesquisa é um ato voluntário, nenhum valor será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre e esclarecida para participar desta pesquisa. Portanto, preencha, por favor, os itens que se seguem:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Tendo em vista os itens acima apresentados e após leitura deste termo com tempo suficiente para esclarecer eventuais dúvidas, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa e informo que recebi uma via deste termo também assinada pelo pesquisador.

Nome do paciente:

CPF: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

Assinatura do paciente

(polegar direito)

Nome do representante legal (se aplicável):

CPF: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

Assinatura do representante legal (se aplicável)

(polegar direito)

Assinatura do pesquisador

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO APLICADO

QUESTIONÁRIO PARA INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA DE FABRY EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)

Código: _____

1) CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

Nome do hospital:

Data da avaliação: ___/___/_____ Data da coleta de sangue: ___/___/_____

Tipo de atendimento: (1) enfermaria (2) setor de emergência (3) ambulatório

Nome do suspeito:

Data de nascimento: ___/___/_____

Naturalidade: _____

Sexo: (1) feminino (2) masculino Idade (anos): _____

Cidade de residência: _____

Telefones: () _____

Etnia: (1) negro (2) amarelo (3) pardo (4) branco (5) outro

2) EVENTO:

Data do evento: ___/___/_____

Tipo: (1) AIT (2) AVCi (3) AVCh

Primeiro evento: (1) Sim (2) Não

Se não, tipo e número de eventos anteriores: (1) AIT, nº _____ (2) AVC, nº _____

3) FATORES DE RISCO:

Obesidade (IMC \geq 30): (1) sim (2) não

Hipertensão arterial (atual e/ou história prévia de HAS, critérios VIII Joint): (1) sim (2) não

Diabetes melito (atual e/ou história prévia de DM, critérios da ADA): (1) sim (2) não

Dislipidemia (colesterol \geq 200mg/dl e/ou triglicérides \geq 150mg/dl e/ou história prévia): (1) sim (2) não

Cardiopatia isquêmica (IAM/angina/angioplastia prévios): (1) sim (2) não

Fibrilação atrial/ flutter atrial (ECG e ou detecção prévia): (1) sim (2) não

Vasculopatia periférica (estenose de vaso periférico e/ou claudicação intermitente): (1) sim (2) não

Tabagismo (atual e/ou prévio): (1) sim (2) não

Se sim, carga tabágica: _____

Abuso de álcool (atual e/ou prévio, >32 g para homem e >16 g para mulher): (1) sim (2) não

Terapia hormonal (TRH ou contraceptivos hormonais): (1) sim (2) não

Uso de drogas entorpecentes (atual e/ou prévio): (1) sim (2) não

Se sim, qual: _____

Atividade física (>30min 3vezes/semana): (1) sim (2) não

Prótese valvar sintética: (1) sim (2) não

Trombofilia: (1) sim (2) não

Doença de Chagas: (1) sim (2) não

IAM <4 semanas: (1) sim (2) não

Outro: _____

Medicações em uso:

AAS: (1) sim (2) não

Clopidogrel: (1) sim (2) não

AAS + Clopidogrel: (1) sim (2) não

Marevan: (1) sim (2) não

Apixabana: (1) sim (2) não

Rivaroxabana: (1) sim (2) não

Dabigatrana: (1) sim (2) não

Diurético: (1) sim (2) não

Outros: _____

IECA/BRAII: (1) sim (2) não

Outro anti- hipertensivo: (1) sim (2) não

Digital: (1) sim (2) não

Amiodarona: (1) sim (2) não

Estatina: (1) sim (2) não

Insulina: (1) sim (2) não

Hipoglicemiante oral: (1) sim (2) não

Betabloqueador: (1) sim (2) não

Trombólise: (1) sim (2) não Se sim, tempo do ictus: _____

4) SINAIS E SINTOMAS (ATUAIS OU PRÉVIOS):

Cefaleia: (1) sim (2) não

Convulsão/epilepsia: (1) sim (2) não

Distúrbio psiquiátrico: (1) sim (2) não Se sim,
qual: _____

Comprometimento cognitivo (mini mental): (1) sim (2) não
Pontuação: _____

Comprometimento auditivo: (1) sim (2) não

Acroparestesia: (1) sim (2) não

Lesões de pele (neurofibroma, angiokeratoma): (1) sim (2) não

Dor neuropática: (1) sim (2) não

Miopatia com ou sem exaustibilidade: (1) sim (2) não

Anemia falciforme: (1) sim (2) não

5) HISTÓRIA FAMILIAR:

Pais consangüíneos: (1) sim (2) não

Pai:

Vivo: (1) sim (2) não Se não, idade do óbito: _____

Motivo do óbito: _____

Doenças: (1) AVC (2) distúrbio psiquiátrico (3) cefaleia (4) insuficiência renal
(5) coagulopatia (6) epilepsia (7) demência (8) miopatia

Mãe:

Vivo: (1) sim (2) não Se não, idade do óbito: _____
Motivo do óbito: _____

Doenças: (1) AVC (2) distúrbio psiquiátrico (3) cefaleia (4) insuficiência renal
(5) coagulopatia (6) epilepsia (7) demência (8) miopatia

Irmãos (ãs):

Vivo: (1) sim (2) não Se não, idade do óbito: _____
Motivo do óbito: _____

Doenças: (1) AVC (2) distúrbio psiquiátrico (3) cefaleia (4) insuficiência renal
(5) coagulopatia (6) epilepsia (7) demência (8) miopatia

6) EXAME NEUROLÓGICO:

NIHSS: 1ª avaliação: _____ Data: ___/___/____ Horário: _____
Rankin: _____

Exame neurológico na admissão: (1) exame direto (2) dados de prontuário
- Déficit motor (plegia/paresia): (1) direita (2) esquerda (3) ambos (4) nenhum
- Déficit sensitivo: (1) direita (2) esquerda (3) ambos (4) nenhum
- Afasia: (1) sim (2) não
- Disartria: (1) sim (2) não
- Déficit visual: (1) sim (2) não
- Ataxia/incoordenação: (1) sim (2) não
- Alteração de nervos cranianos: (1) sim (2) não
- Outro: _____

7) DIAGNÓSTICO:

Bamford: (1) PACS (2) TACS (3) LACS (4) POCS
TOAST: (1) aterosclerose de grandes artérias (2) cardioembolismo (3) oclusão de
pequenas artérias
(4) infartos por outras etiologias (5) infartos de origem indeterminada

Exames laboratoriais: Ureia: _____ Creatinina: _____ TFG (CKD-
EPI): _____

Eletrocardiograma:

- FA/ flutter: (1) sim (2) não
- Sobrecarga atrial esquerda: (1) sim (2) não
- Sobrecarga ventricular esquerda: (1) sim (2) não
- Bloqueio: (1) sim (2) não

- Outra arritmia: (1) sim (2) não (3) não realizado

Ecocardiograma:

- FEVE (%): _____ AE (mm): _____
- PSAP (mmHg): _____ Diâmetro da aorta (mm): _____
- Trombo em AE: (1) sim (2) não
- Trombo em VE: (1) sim (2) não
- Hipocinesia de segmento ventricular: (1) sim (2) não
- Acinesia de segmento ventricular: (1) sim (2) não
- Placa em aorta: (1) sim (2) não
- Aneurisma de septo interatrial: (1) sim (2) não
- Vegetação valvular: (1) sim (2) não
- Doença valvar moderada a grave: (1) sim (2) não
- FOP: (1) sim (2) não
- CIV: (1) sim (2) não
- Mixoma: (1) sim (2) não
- Aneurisma vorticilar: (1) sim (2) não
- Miocardiopatia dilatada: (1) sim (2) não
- Relaxamento diastólico anormal: (1) sim (2) não (3) normal (4) não realizado

Duplex:

- Estenose carotídea > 70% lado sintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea ≥ 50% e <70% lado sintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea <50% lado sintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea > 70% lado assintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea ≥ 50% e <70% lado assintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea <50% lado assintomático: (1) sim (2) não
- Estenose vertebral/basilar: (1) sim (2) não
- Irregularidades parietais: (1) sim (2) não
- Aumento da espessura médio-íntima: (1) sim (2) não
- Dissecção: (1) sim (2) não
- Trombo: (1) sim (2) não
- Oclusão: (1) sim (2) não (3) normal (4) não realizado

AngioTC:

- Estenose carotídea > 70% lado sintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea ≥ 50% e <70% lado sintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea <50% lado sintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea > 70% lado assintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea ≥ 50% e <70% lado assintomático: (1) sim (2) não
- Estenose carotídea <50% lado assintomático: (1) sim (2) não
- Irregularidades parietais: (1) sim (2) não
- Dissecção: (1) sim (2) não
- Trombo: (1) sim (2) não
- Oclusão: (1) sim (2) não (3) normal (4) não realizado

Neuroimagem:

- Tipo: (1) TCC (2) RM

- Pequeno:

Lesão <1,5cm circulação anterior ou posterior: (1) sim (2) não

- Médio:

Ramo cortical superficial da ACM: (1) sim (2) não

Ramo profundo da ACM: (1) sim (2) não

Territórios "borderzone": (1) sim (2) não

Ramo cortical superficial da ACP: (1) sim (2) não

Ramo cortical superficial da ACA: (1) sim (2) não

- Grande:

Território completo da ACM: (1) sim (2) não

Território completo da ACP: (1) sim (2) não

Território completo da ACA: (1) sim (2) não

Dois ramos corticais superficiais da ACM: (1) sim (2) não

Associação de ramo superficial da ACM com ramo profundo da ACM ou ramo superficial de ACA

ou ACP: (1) sim (2) não

Lesão 1,5cm em tronco encefálico ou cerebelo: (1) sim (2) não

ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO PROJETO JUNTO AO NEPE/HRTN



HOSPITAL
RISOLETA TOLENTINO NEVES

Parecer de Projeto de Pesquisa

Belo Horizonte, 24 de fevereiro de 2017.

PROCESSO Nº 05/2017

Título do Projeto: Prevalência da Doença de Fabry em pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi): Estudo Caso de Controle no Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte (Brasil).

Pesquisadores: Daiane Magalhães, Fidel Castro Alves de Meira e Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior.

Descrição/Objetivos: Investigar a prevalência da doença de Fabry em pacientes, com idade entre 18 e 55 anos, atendidos no HRTN com diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) agudo.

Relevância: Dada a volumosa casuística de AVEi existente no HRTN e a potencial alternativa terapêutica que advém com a identificação dos portadores desta doença geneticamente determinada (jovens), a relevância clínica deste diagnóstico não pode ser menosprezada. Ademais, a experiência reunida pela equipe durante a realização do estudo pode auxiliar na triagem de casos futuros que suscitem esta suspeita diagnóstica, racionalizando o uso desta estratégia propedêutica.

Metodologia: Trata-se de um estudo prospectivo onde serão coletadas uma amostra de sangue (gota seca) em filtro de papel para cada paciente, para posterior análise da atividade enzimática da galactosidase A, seguida da análise de DNA para pesquisa de mutação associada à doença em investigação. Planeja-se o recrutamento de aproximadamente 350 sujeitos desta faixa etária admitidos com AVEi no HRTN. Os participantes serão caracterizados com base em uma série de aspectos, conforme ficha de pesquisa anexada, e que respeita rotinas habitualmente utilizadas na assistência a estes pacientes.

Equipe de Pesquisadores: Um dos pesquisadores faz parte do corpo clínico de neurologistas do HRTN com acesso direto aos casos.

Hospital Risoleta Tolentino Neves – Rua das Gabirobas, 01 - Bairro Vila Clóris – BH-MG
CEP: 31.744-012 – Tel.: (31) 3459-3266
www.hrtn.fundep.ufmg.br

RQU NGQ Ver. 03/2014



HOSPITAL
RISOLETA TOLENTINO NEVES

Financiamento/Custos: Não há previsão de custos para a instituição. A investigação genética será patrocinada pela indústria farmacêutica, que tem interesse em oferecer a terapêutica para os indivíduos afetados. Não consta no projeto menção a qualquer tipo de gratificação aos pesquisadores a partir deste vínculo.

Aspectos Éticos: Não identifiquei aspectos éticos relevantes que constituam óbice à execução do projeto. O TCLE foi fornecido e apresenta-se adequado.

Parecer: Favorável a execução do projeto nas dependências do HRTN.

O Colegiado do Nepe informa que não é permitida a impressão de prontuários e demais documentos necessários para a pesquisa nas impressoras do HRTN.



Colegiado do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão - NEPE/HRTN

ANEXO 4 - APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COEP-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE 75237617.6.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Fidel Meira
Hospital Risoleta Tolentino Neves
Hospital das Clínicas - UFMG**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de setembro de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “**Prevalência da doença de fabry em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi)**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG