



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Acidente Vascular Cerebral: Fisiopatologia, Consequências e Abordagem Farmacoterapêutica

Andreia Filipa Pontes Pires

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Acidente Vascular Cerebral: Fisiopatologia, Consequências e Abordagem Farmacoterapêutica

Andreia Filipa Pontes Pires

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2024

Acidente Vascular Cerebral: Fisiopatologia, Consequências e Abordagem Farmacoterapêutica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Andreia Filipa Pontes Pires

Setembro de 2024

Copyright© 2024 Andreia Filipa Pontes Pires

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

A escrita desta Dissertação marca o fim de uma etapa difícil, mas muito bonita e gratificante. Foram cinco anos de muitos desafios, sacrifícios, aventuras, experiências, aprendizagens e crescimento, marcados por memórias que irei para sempre recordar com saudade. Esta jornada não podia ser feita sozinha e, por isso, quero agradecer às pessoas que tiveram comigo desde o primeiro dia.

À **Professora Doutora Isabel Júlio**, um agradecimento especial, pelo acompanhamento prestado nestes cinco anos e por todas as palavras de motivação e força que me foi dedicando nos últimos meses. É de louvar o seu compromisso, a sua disponibilidade, as suas observações perspicazes e orientações valiosas que me proporcionaram novas perspetivas e me ajudaram a desenvolver esta Dissertação. Sou grata por todo o seu carinho, indo além do papel de orientadora, sendo um verdadeiro exemplo de professora que se preocupa não apenas com o sucesso académico dos seus alunos, mas também com o seu crescimento enquanto pessoas.

Ao **Professor Doutor Jaime Conceição**, expresso uma vez mais o meu agradecimento por me ter aceitado como sua coorientada, por ter feito parte do meu percurso, pela amizade e pela maneira como partilhou os seus conhecimentos, permitindo-me crescer enquanto pessoa, estudante e futura farmacêutica.

A todo o **corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, pelas aprendizagens e conhecimentos transmitidos. Obrigada por contribuírem para a minha formação enquanto futura farmacêutica!

À equipa dos **Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Algarve – Hospital de Portimão** e da **Farmácia José Maceta**, pelos ensinamentos da profissão transmitidos e pela disponibilidade e apoio demonstrado durante os seis meses de estágio em que me acolheram.

Agradeço à minha **mãe** e ao meu **pai**, por tudo o que me ensinaram, pelo apoio, pela motivação, pelo carinho, pela compreensão e por me acompanharem nesta bonita etapa da minha vida. Obrigada, por terem lutado bastante para que eu pudesse estar aqui e, por me encorajarem a ser a melhor versão de mim mesma e nunca desistir. Esta conquista também é vossa!

À minha **irmã**, por ser a minha melhor amiga, por me apoiar em todas as minhas decisões, por me ter sempre motivado a ser mais e melhor, através de palavras, mas sobretudo, pelo exemplo constante que é para mim.

Aos meus avôs, **Maria** e **António**, por tudo o que me proporcionaram, por tudo o que me ensinaram e por todo o carinho que demonstraram, mesmo estando longe de mim. Esta Dissertação é dedicada a ti avó, que já não estás entre nós, mas estarás sempre presente no meu coração. Espero que fiques orgulhosa!

Às minhas amigas, **Beatriz, Alexandra e Beatriz**, obrigada por terem feito parte desta aventura, de que são os melhores anos da nossa vida. Não seria o mesmo sem vocês. Neste momento de partida, amizade como a vossa, levo para a vida!

A todos aqueles que estiveram presentes ou que se cruzaram comigo durante este longo percurso, muito obrigada!

Resumo

O acidente vascular cerebral é a doença neurológica aguda de maior relevância, devido à sua incidência, ao largo espectro de idades em que ocorre e à incapacidade que provoca. É considerado um problema de saúde pública, visto ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, bem como a principal causa de morte e incapacidade em Portugal.

A fisiopatologia deste quadro clínico envolve uma complexa cascata de eventos que interrompe o fluxo sanguíneo para o cérebro, resultando em isquemia ou hemorragia cerebral. O entendimento desses mecanismos é fundamental para a implementação de estratégias de prevenção, tratamento e reabilitação da doença.

O sobrevivente de um acidente vascular cerebral pode apresentar distúrbios cognitivos e comportamentais que resultam, frequentemente, num prognóstico funcional desfavorável. Estima-se que um terço dos sobreviventes possa desenvolver como consequência a longo prazo, comprometimento cognitivo e demência, especialmente em casos de acidente vascular cerebral recorrente.

O tratamento de primeira linha para o acidente vascular cerebral isquémico é a trombólise intravenosa com alteplase, mas se este quadro for causado por oclusão de grandes vasos, recorre-se à trombectomia mecânica. No acidente vascular cerebral hemorrágico, são adotadas medidas de controlo da pressão arterial e pressão intracraniana e técnica de ventriculostomia. Na prevenção de novos eventos isquémicos, é instituída a dupla antiagregação (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) durante 21 dias, seguido de monoterapia. A utilização de anticoagulantes orais é feita em pacientes com condições específicas, fibrilhação auricular, enquanto na prevenção de eventos hemorrágicos a mesma deve ser interrompida devido ao risco de aumento de hemorragia. Para além disso, utilizam-se agentes de reversão da anticoagulação.

Para que tudo seja possível, é necessário haver uma monitorização da terapêutica por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente o farmacêutico, que desempenha um papel integral no cuidado de pacientes com acidente vascular cerebral.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Fisiopatologia; Consequência; Farmacoterapia; Farmacêutico.

Abstract

Stroke is the most important acute neurological disease, due to its incidence, the wide range of ages at which it occurs and the disability it causes. It is considered a public health problem, as it is one of the main causes of morbidity and mortality in the world, as well as the main cause of death and disability in Portugal.

The physiopathology of this clinical condition involves a complex cascade of events that interrupts blood flow to the brain, resulting in cerebral ischemia or haemorrhage. Understanding these mechanisms is fundamental for implementing strategies to prevent, treat and rehabilitate the disease.

The survivor of a stroke may have cognitive and behavioural disorders that often result in an unfavourable functional prognosis. It is estimated that one third of survivors may develop cognitive impairment and dementia as a long-term consequence, especially in cases of recurrent stroke.

The first-line treatment for ischemic stroke is intravenous thrombolysis with alteplase, but if the condition is caused by occlusion of large vessels, mechanical thrombectomy is used. In haemorrhagic stroke, blood pressure and intracranial pressure control measures and ventriculostomy technique are adopted. To prevent further ischemic events, dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and clopidogrel) is instituted for 21 days, followed by monotherapy. Oral anticoagulants are used in patients with specific conditions, such as atrial fibrillation, while in the prevention of haemorrhagic events they should be discontinued due to the risk of increased bleeding. In addition, anticoagulation reversal agents are used.

For all this to be possible, therapy should be monitored by healthcare professionals, particularly pharmacists, who play an integral role in the care of stroke patients.

Keywords: Stroke; Physiopathology; Consequence; Pharmacotherapy; Pharmacist.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Quadros	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
1. Introdução	1
2. Acidente Vascular Cerebral	3
2.1. Definição	3
2.2. Classificação.....	4
2.2.1. Isquémico	4
2.2.1.1. Sistemas de Classificação Etiológica do Acidente Vascular Cerebral Isquémico	5
2.2.1.1.1. <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>	5
2.2.1.1.2. <i>Causative Classification of Stroke System</i>	7
2.2.1.1.3. <i>Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes</i>	8
2.2.2. Hemorrágico	9
2.3. Fisiopatologia	10
2.3.1. Isquémico	10
2.3.2. Hemorrágico	20
2.4. Epidemiologia.....	25
2.5. Manifestações Clínicas.....	30
2.6. Fatores de Risco	35
2.6.1. Modificáveis	35
2.6.2. Não Modificáveis	46
3. Consequências	49
3.1. Comprometimento Cognitivo	49
3.2. Demência	50
3.2.1. Demência após o Acidente Vascular Cerebral	52
3.2.1.1. Demência Vascular.....	52
4. Farmacoterapia	55
4.1. Orientações para o Diagnóstico.....	55

4.2. Tratamento do Acidente Vascular Cerebral	57
4.2.1. Isquêmico	57
4.2.1.1. Fibrinolíticos (ou Trombolíticos)	62
4.2.1.1.1. Alteplase	62
4.2.1.1.2. Tenecteplase	64
4.2.1.2. Prevenção.....	66
4.2.1.2.1 Primária	67
4.2.1.2.2. Secundária	74
4.2.1.3. Antiagregantes Plaquetários	78
4.2.1.3.1. Ácido Acetilsalicílico	78
4.2.1.3.2. Clopidogrel	81
4.2.1.4. Anticoagulantes	85
4.2.1.4.1. Antagonistas da Vitamina K.....	85
4.2.1.4.1.1. Varfarina.....	85
4.2.1.4.2. Inibidores Diretos do Fator Xa e Inibidor Direto da Trombina.....	88
4.2.2. Hemorrágico	93
4.2.2.1. Hemorragia Intracerebral.....	93
4.2.2.2. Hemorragia Subaracnoídea.....	99
4.2.2.3. Prevenção Secundária.....	103
4.2.2.3.1. Hemorragia Intracerebral.....	103
4.2.2.3.2. Hemorragia Subaracnoídea.....	105
4.2.2.4. Antídotos	107
4.2.2.4.1. Andexanet alfa.....	107
4.2.2.4.2. Idarucizumab	109
4.2.2.4.3. Fitomenadiona (Vitamina K ₁)	110
4.2.2.5. Anti-hemorrágicos	112
4.2.2.5.1. Ácido Aminocapróico.....	112
4.2.2.5.2. Ácido Tranexâmico	113
5. Novas Abordagens Terapêuticas.....	117
6. Medidas Não Farmacológicas.....	123
7. Papel do Farmacêutico.....	127
7.1. Comunitário	127
7.2. Hospitalar	128
8. Conclusão	131
Referências Bibliográficas	133

Lista de Figuras

Figura 2.1 - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos do acidente vascular cerebral isquémico.....	13
Figura 2.2 - Representação do efeito do <i>stress</i> oxidativo no desenvolvimento de doenças cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral	15
Figura 2.3 - Efeitos da isquemia cerebral nas citocinas inflamatórias e células imunes e a sua contribuição para a excitotoxicidade, neuroinflamação e apoptose	17
Figura 2.4 - Representação dos subtipos e das alterações das células microglia e dos astrócitos no processo de neuroinflamação após o acidente vascular cerebral isquémico..	18
Figura 2.5 - Número de mortes por doença cardiovascular no género feminino e masculino.....	26
Figura 2.6 - Representação gráfica da taxa regional de mortalidade por doença cardiovascular padronizada por idade.	26
Figura 2.7 - Número estimado de acidentes vasculares cerebrais em 2015 e 2035..	28
Figura 2.8 - Proporção de óbitos por doenças cerebrovasculares, por doenças isquémicas do coração e por enfarte agudo do miocárdio em Portugal, entre 2013 e 2022.	29
Figura 2.9 - Complicações neuropsiquiátricas após o acidente vascular cerebral..	31
Figura 2.10 - Frequência e distribuição dos indivíduos com convulsões precoces (até 7 dias após o acidente vascular cerebral) – crise sintomática aguda – e convulsões tardias (7 dias após o acidente vascular cerebral) – epilepsia pós-acidente vascular cerebral... ..	32
Figura 2.11 - Objetivo terapêutico de pressão arterial avaliada no exame clínico na população hipertensa adulta em geral.....	37
Figura 2.12 - Controlo da pressão arterial no acidente vascular cerebral agudo.....	38
Figura 2.13 - Número global de utilizadores de tabaco (em milhões) por tipo de tabaco relativo ao ano de 2022.....	40
Figura 3.1 - Regiões do cérebro comumente afetadas pelos diferentes subtipos de demência.....	59
Figura 4.1 - Seleção dos pacientes para a escolha da terapêutica de revascularização mais indicada.....	59
Figura 4.2 - Seleção de pacientes para a terapêutica de trombólise intravenosa no acidente vascular isquémico agudo segundo a janela terapêutica das terapêuticas de revascularização e critérios de inclusão.....	60

Figura 4.3 - Algoritmo do tratamento geral do acidente vascular cerebral isquémico agudo..	61
Figura 4.4 - Mecanismo de ação do fármaco alteplase..	62
Figura 4.5 - Algoritmo do tratamento para a redução farmacológica do colesterol de lipoproteína de baixa densidade..	71
Figura 4.6 - Prevenção primária do acidente vascular cerebral isquémico..	73
Figura 4.7 - Prevenção secundária do acidente vascular cerebral isquémico.....	78
Figura 4.8 - Estrutura química do ácido acetilsalicílico.....	79
Figura 4.9 - Mecanismo de ação do fármaco ácido acetilsalicílico.....	79
Figura 4.10 - Estrutura química do clopidogrel..	82
Figura 4.11 - Estrutura química da varfarina.....	85
Figura 4.12 - Estruturas químicas dos anticoagulantes orais diretos..	88
Figura 4.13 - Algoritmo do tratamento geral da hemorragia intracerebral aguda.....	98
Figura 4.14 - Algoritmo do tratamento geral da hemorragia subaracnoídea aneurismática.	102
Figura 4.15 - Estrutura química da fitomenadiona (vitamina K ₁).....	111
Figura 4.16 - Estrutura química do ácido aminocapróico..	112
Figura 4.17 - Estrutura química do ácido tranexâmico..	114

Lista de Quadros

Quadro 2.1 - Definição do acidente vascular cerebral..	4
Quadro 4.1 - Interações farmacológicas da alteplase e do tenecteplase.....	66
Quadro 4.2 - Interações farmacológicas do ácido acetilsalicílico.....	81
Quadro 4.3 - Interações farmacológicas do clopidogrel..	84
Quadro 4.4 - Interações farmacológicas da varfarina.	87
Quadro 4.5 - Interações farmacológicas do apixabano, edoxabano e rivaroxabano.....	91
Quadro 4.6 - Interações farmacológicas do dabigatrano etexilato.....	93

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 - Classificação da pressão arterial avaliada no exame clínico e definições dos graus de hipertensão arterial.....	36
Tabela 2.2 - Características físicas e químicas das lipoproteínas plasmáticas humanas.....	42
Tabela 2.3 - Categorias de risco..	43
Tabela 2.4 - Classificação segundo o índice de massa corporal.....	44
Tabela 4.1 - Intensidade das estatinas de acordo com a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade .	69
Tabela 4.2 - Regime posológico do andexanet alfa.....	108
Tabela 4.3 - Resumo da dosagem para a reversão dos inibidores do fator Xa (apixabano e rivaroxabano).....	109
Tabela 4.4 - Recomendações de dose para tratamento com vitamina K ₁ de doentes com hemorragia grave e com perigo de vida.....	112

Lista de Abreviaturas

AAC – Angiopatia amiloide cerebral

AAS – Ácido acetilsalicílico

ACOD – Anticoagulantes orais diretos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADP – Adenosina difosfato

AHA/ASA – *American Heart Association/American Stroke Association*

AINE – Anti-inflamatório(s) não esteroide(s)

AIT – Acidente(s) isquêmico(s) transitório(s)

AMPK – *Adenosine monophosphate activated protein kinase*

ASCO – *Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes*

ATC – Angiotomografia computadorizada

ATP – Adenosina trifosfato

AUC – Área sob a curva

AVC – Acidente vascular cerebral

AVK – Antagonista(s) da vitamina K

BHE – Barreira hematoencefálica

Ca²⁺ – Iões cálcio

CCP – Concentrado de complexo de protrombina

CCL2 - *C-C motif chemokine ligand 2*

CCS - *Causative Classification of Stroke System*

CGV – Comprometimento cognitivo vascular

c-HDL – Colesterol de lipoproteína de alta densidade

c-LDL – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

CLP – Clopidogrel

COX – Cicloxigenase

DA – Doença de Alzheimer

DALYs – Anos de vida ajustados à incapacidade

DAMPs – *Damage-associated molecular patterns*

DC – Dose de carga

DCL – Demência dos corpos de Lewy

DCV – Doenças cardiovasculares

DM – Demência mista

DPD – Dipiridamol

DV – Demência vascular

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EP – Embolia pulmonar

EPMA – Embolia pulmonar maciça aguda

ERO – Espécie(s) reativa(s) de oxigénio

ESC – *European Society of Cardiology*

ESH – *European Society of Hypertension*

ESO – *European Stroke Organisation*

FA – Fibrilhação auricular

FANV - Fibrilhação auricular não valvular

GM-CSF - *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*

gp-P – Glicoproteína P

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HIC – Hemorragia intracerebral

HSA – Hemorragia subaracnoídea

HSAA – Hemorragia subaracnoídea aneurismática

HTA – Hipertensão arterial

ICT – Isquemia cerebral tardia

IDL – Lipoproteína de densidade intermédia

IFN- γ – Interferão gama

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INR – Razão normalizada internacional

IRSN – Inibidor(es) da recaptção de serotonina e noradrenalina

ISRS – Inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina

IV – Via intravenosa

K⁺ – Iões potássio

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LSSS – Substitutos de sal com baixo teor de sódio

MMP – Metaloproteinases da matriz

mTOR – Alvo da rapamicina nos mamíferos

Na⁺ – Iões sódio

NK – *Natural killer*

NLRP1 – *Nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 1*

NLRP3 – *Nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3*

NLRP4 – *Nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 4*

NMDA – N-metil-D-aspartato

NO – Óxido nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds ratio*

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PCSK9 - Pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9

PFC – Plasma fresco congelado

PIC – Pressão intracraniana

PO – Via oral (*per os*)

QM – Quilomicra

RCV – Risco cardiovascular

RM – Ressonância magnética

SAFE – *Stroke Alliance for Europe*

SNC – Sistema nervoso central

SSS-TOAST – *Stop Stroke Study* TOAST

TAC – Tomografia axial computadorizada

TC – Tomografia computadorizada

TCP – Tomografia computadorizada de perfusão cerebral

TG – Triglicéridos

TGF-β – Fator de transformação de crescimento beta

TIV – Trombólise intravenosa

TM – Trombectomia mecânica

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

TOAST – *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

TVP – Trombose venosa profunda

UAVC – Unidade de acidente vascular cerebral

VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixa

VV – Via verde

1. Introdução

Atualmente, o acidente vascular cerebral (AVC) é considerado um dos maiores problemas de saúde pública, sendo uma causa relevante de incapacidade adquirida e de mortalidade em todo o mundo ⁽¹⁾. Este quadro clínico corresponde a um déficit neurológico focal (ou global) de ocorrência súbita, de provável origem vascular, causada por uma interrupção do fornecimento de sangue ao cérebro, capaz de deixar uma variabilidade de sequelas mentais, físicas, familiares e sociais que se manifestam de forma diferente de indivíduo para indivíduo ⁽²⁾.

Apresenta uma fisiopatologia complexa, cujas consequências estão condicionadas por vários fatores, incluindo a localização da obstrução, bem como a extensão do tecido cerebral afetado, motivo pelo qual é categorizado em dois grandes tipos, a saber ⁽³⁾: AVC isquêmico ou AVC hemorrágico.

Globalmente, o número de AVC tem aumentado significativamente, onde mais de 62% de todos os AVC incidentes são isquêmicos e mais de 28% são hemorrágicos, nomeadamente, a hemorragia intracerebral (HIC) ⁽¹⁾. Em grande parte, estes resultados resultam de uma combinação de fatores de risco, os modificáveis [hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, entre outros] e os não modificáveis (idade, história familiar, género, entre outros) ⁽⁴⁾. Apesar destes fatores de risco amplificarem a probabilidade de ocorrer um AVC, é importante consciencializar a população de que os modificáveis podem ser reduzidos com mudanças nos estilos de vida.

Os défices cognitivos pós-AVC estão presentes em mais de 70% dos sobreviventes, contribuindo para um impacto na autonomia e qualidade de vida, podendo gerar sofrimento individual intenso, assim como uma grande dependência de familiares, cuidadores e sistemas de saúde ⁽⁵⁾. No âmbito das alterações neuropsicológicas, a incidência de comprometimento cognitivo e demência é elevada após o AVC e o risco permanece elevado durante a reabilitação, sendo por isso considerada uma consequência frequente a longo prazo ⁽⁶⁻⁸⁾.

Uma vez que se trata de uma doença potencialmente fatal, o tratamento precoce é determinante para a redução de complicações futuras. Este inclui terapêutica farmacológica, técnicas cirúrgicas e medidas não farmacológicas ⁽⁹⁾. A terapêutica farmacológica incide essencialmente em fármacos fibrinolíticos (ou trombolíticos),

antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e anti-hemorrágicos, sendo administrados com base na etiologia do AVC ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

No âmbito do AVC isquêmico, existe um tratamento de fase aguda, baseado em terapêutica farmacológica, que consiste na tentativa de desobstrução da artéria que se encontra ocluída por um coágulo e que permite reverter total ou parcialmente os danos causados por esta doença, sendo mais eficaz e seguro, quanto mais cedo for iniciado ^(13, 15, 16). Quando esse não é suficiente, é iniciada uma segunda fase, baseado num procedimento cirúrgico, que consiste na recanalização da artéria por vias mecânicas, em pacientes com oclusão de grandes vasos ⁽¹⁷⁾. No âmbito do AVC hemorrágico, podem ser tomadas várias medidas, como o controlo da pressão arterial (PA) ⁽¹⁸⁾ e da pressão intracraniana (PIC) ⁽¹⁹⁾, a normalização da coagulação por meio da administração de agentes de reversão da anticoagulação ⁽²⁰⁾ e a interrupção de fármacos que contribuem para o aumento do risco de hemorragia ^(21, 22). Além disso, pode ser recomendado um procedimento cirúrgico que envolve a colocação de um tubo ou cateter nos ventrículos cerebrais, permitindo medir a pressão do fluido ventricular e drenar o excesso de líquido cefalorraquidiano (LCR) anormal, responsável por causar um aumento da PIC ⁽¹⁹⁾.

Os objetivos principais desta Dissertação são os seguintes: i) descrever as principais classificações desta patologia; ii) caracterizar a fisiopatologia, a epidemiologia, as manifestações clínicas e os fatores de risco do AVC; iii) abordar o comprometimento cognitivo e a demência como consequências principais do AVC a longo prazo; iv) mencionar o tratamento farmacológico do AVC; v) analisar a existência de novos fármacos em desenvolvimento; vi) referir as principais medidas não farmacológicas; e vii) realçar o papel do farmacêutico no âmbito da prevenção e controlo do AVC.

No que diz respeito à metodologia, recorreu-se à análise de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos, as *guidelines*, os livros técnicos e os relatórios publicados por entidades oficiais. A pesquisa foi efetuada entre 1 de fevereiro de 2024 e 10 de agosto de 2024.

2. Acidente Vascular Cerebral

2.1. Definição

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição atual de AVC, primeiramente introduzida em 1970 e ainda utilizada, está descrita como o desenvolvimento rápido de sinais e sintomas clínicos persistentes por mais de 24 horas, levando à ocorrência de distúrbios ao nível da circulação sanguínea cerebral e comprometendo a função encefálica de maneira focal e, muitas vezes, global, e até levar à morte ⁽²³⁾. Normalmente, manifesta-se de forma diferente de pessoa para pessoa, podendo conduzir à incapacidade que resulta numa variabilidade de sequelas mentais, físicas, familiares e sociais ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Volvidos mais de 40 anos desde a primeira definição, o desenvolvimento do conhecimento e as descobertas relativamente à fisiopatologia das doenças cerebrovasculares, nomeadamente, do AVC ⁽²⁷⁾, a sua sintomatologia e a sua etiologia, bem como a evolução da observação de imagens imagiológicas cerebrais que permitiram localizar a(s) lesão(ões), o seu tamanho e extensão, contribuíram para a necessidade de ser feita uma atualização desta definição clássica ⁽²⁸⁾.

Nesse sentido, em 2013, a *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) publicou o artigo “*An updated definition of Stroke for the 21st century: a statement for Healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*” com uma nova proposta de definição para o AVC no século XXI, que incorporava critérios clínicos e tecidulares ⁽²⁸⁾.

Os autores consideravam que o termo AVC deveria ser um conceito abrangente, no qual se incluísse a evidência objetiva de morte permanente do cérebro, da medula espinal ou das células da retina, atribuída a uma etiologia vascular com base em provas patológicas ou imagiológicas, com ou sem a presença de sintomas clínicos ^(28, 29).

O conceito de AVC proposto pela AHA/ASA em 2013 encontra-se no **Quadro 2.1** ⁽²⁸⁾.

Quadro 2.1 - Definição do acidente vascular cerebral ⁽²⁸⁾.

Definição
<p>O acidente vascular cerebral é a morte de células do cérebro, da medula espinal ou da retina atribuível à isquemia, com base em:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evidência patológica, imagiológica ou outra evidência objetiva de lesão isquêmica focal cerebral, da medula espinal ou da retina numa distribuição vascular definida; ou2. Evidência clínica de lesão isquêmica focal cerebral, da medula espinal ou da retina, com base em sintomas que persistem ≥ 24 horas ou até à morte, e outras etiologias.

2.2. Classificação

O AVC pode ser classificado em dois grandes tipos ^(30, 31): o AVC isquêmico, responsável pela maioria dos eventos de AVC, e o AVC hemorrágico, responsável pelo maior número de mortes a nível mundial.

2.2.1. Isquémico

O AVC isquémico é caracterizado pela obstrução do fluxo sanguíneo em determinada área cerebral devido a um evento trombótico (trombose cerebral) ou embólico (embolia cerebral) ⁽³²⁾.

Num evento trombótico, ocorre a formação de um trombo (coágulo sanguíneo que adere a uma parede vascular) no interior de uma das artérias cerebrais, de pequeno ou grande calibre, que bloqueia o fluxo de sangue para o cérebro. Num evento embólico, o mesmo trombo em circulação passa a ser designado de êmbolo (coágulo intravascular formado por detritos provenientes da circulação de outras partes do corpo) que, ao ser libertado na corrente sanguínea, provoca um bloqueio do fluxo de sangue para o cérebro ^(1,2).

2.2.1.1. Sistemas de Classificação Etiológica do Acidente Vascular Cerebral Isquémico

A determinação da etiologia de um AVC isquémico é essencial para uma abordagem personalizada das intervenções terapêuticas, tendo como objetivos promover um diagnóstico correto, permitir o tratamento imediato e prevenir um novo evento ^(33,34). Esta é realizada previamente pelo médico, tendo por base as características clínicas e os dados obtidos por técnicas de imagiologia, exame físico e outros exames de diagnóstico. No entanto, a uniformidade de diagnósticos é útil e pode ser precisa para diferentes propósitos, como situações em que é necessário agrupar os pacientes que possuem características semelhantes, seja para efetuar decisões terapêuticas em ensaios clínicos, estudos genéticos ou epidemiológicos ⁽³⁵⁾.

A classificação utilizada deve ser prática, concisa e de fácil aplicação, de modo a tornar a comunicação entre profissionais de saúde válida perante os diversos contextos clínicos ^(33,35). Para além disso, deve refletir a etiologia mais provável, sem colocar de parte outras condições vasculares que também estejam presentes, contribuindo assim para uma consistência de diagnósticos ⁽³⁵⁾. Nesse sentido, foram desenvolvidos ao longo do tempo vários Sistemas de Classificação Etiológica do AVC Isquémico.

2.2.1.1.1. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

Desde 1993, a classificação largamente utilizada entre os AVC isquémicos, é denominada por *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) ^(34,36). Trata-se de uma classificação simples, flexível e lógica que avalia o doente em dois momentos: pela primeira vez, quando se inicia o tratamento, com base nas suas características clínicas e nos seus dados recolhidos por exames imagiológicos, tais como imagiologia cerebral [tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM)], imagiologia cardíaca (ecocardiografia), imagiologia das artérias extracranianas; e, posteriormente, quando é feita uma reavaliação, considerando a disponibilidade dos resultados de outros testes de diagnóstico ⁽³⁵⁾.

Uma parte importante desta classificação está relacionada com a capacidade do médico em conseguir categorizar um subtipo de AVC como “provável” ou “possível”, com base no grau de segurança em que é feito o diagnóstico e nos resultados disponíveis,

permitindo assim uma maior confirmação nos casos em que existe alguma incerteza ^(35, 37). É feito um diagnóstico “provável” se os resultados clínicos, os dados imagiológicos e os resultados dos estudos de diagnóstico forem consistentes com um determinado subtipo e, para além disso, se tiverem sido excluídas outras etiologias. Por outro lado, é feito um diagnóstico “possível” quando os resultados clínicos e os dados imagiológicos sugerem um subtipo específico, não sendo efetuados outros estudos. Se existirem limitações no número de testes de diagnóstico que podem ser feitos para os doentes, as categorias “provável” e “possível” permitem que o médico faça um diagnóstico o mais preciso quanto possível ⁽³⁵⁾.

A classificação TOAST é utilizada há mais de duas décadas para subdividir o AVC isquémico em cinco categorias etiológicas, designadamente ⁽³⁶⁾:

- a) Por aterosclerose de grandes artérias (médio e grande porte) - Aterosclerose é um termo que descreve as alterações nas paredes dos vasos sanguíneos, tais como o espessamento e o endurecimento. Isso acontece de forma gradual, sendo provocadas, normalmente, pela inflamação e pela acumulação de placas de gordura (denominadas de ateromas), cálcio e outras substâncias ao longo de toda a extensão de uma artéria. Para além disso, ocorre um estreitamento progressivo das artérias até oclusão arterial completa (estenose), impedindo o percurso normal do fluxo sanguíneo ^(34, 35, 37). As placas podem romper e causar a formação de coágulos sanguíneos, podendo bloquear artérias ao nível do cérebro, contribuindo para o desencadeamento de um episódio de AVC ⁽³⁵⁻³⁷⁾.
- b) Por oclusão de pequenos vasos – Esta categoria inclui doentes, cujo AVC é, frequentemente, denominado como “AVC lacunar” noutras classificações, associadas à presença de fatores de risco cardiovasculares (HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus*, entre outros). Neste caso, o paciente deve ter uma das síndromes lacunares clínicas tradicionais, sem qualquer evidência de disfunção cortical cerebral. Deve também apresentar um exame de TC/RM normal ou demonstrar a presença de uma lesão ao nível do tronco encefálico ou no hemisfério subcortical, com um diâmetro inferior a 1,5 cm ^(35, 37).
- c) Por cardioembolismo – Esta categoria inclui doentes com oclusões arteriais causadas pela presença de um êmbolo com origem no coração ⁽³⁸⁾. Neste quadro, deve ser identificada, pelo menos, uma fonte cardioembólica durante um embolismo, de modo a identificar um diagnóstico “possível” ou “provável” de

AVC cardioembólico. Um exemplo de fonte cardioembólica é a fibrilhação auricular (FA), uma das arritmias cardíacas mais frequentes e com um risco elevado de recorrência ⁽³⁹⁾.

- d) AVC de outra etiologia determinada – Esta categoria inclui doentes com causas raras de AVC, tais como, vasculite, vasculopatias não inflamatórias (Doença de Fabry), doenças hematológicas (anemia falciforme) e AVC relacionado com a gravidez (pré-eclâmpsia) ^(35, 37).
- e) AVC de etiologia indeterminada – Corresponde a quadros clínicos que não se enquadram nas categorias anteriores, apesar de ter sido realizada uma avaliação extensa. Não é possível identificar a causa exata do AVC isquémico, sendo estes eventos classificados de “criptogénicos”. Contudo, o cardioembolismo é apontado como o mecanismo etiológico mais provável desta categoria de AVC ⁽⁴⁰⁾. Esta categoria também inclui doentes com duas ou mais potenciais causas de AVC (por exemplo, FA e estenose carotídea, representando mais de 50% dos casos), sem qualquer possibilidade de obter um diagnóstico final por parte do médico ^(35, 37).

Apesar deste sistema de classificação ter sido utilizado durante quase duas décadas, devido à sua simplicidade e objetividade, vários estudos avaliaram a sua confiabilidade, tendo apresentado uma precisão baixa-moderada (variação do valor de *kappa* entre 0,42 e 0,54, podendo atingir valores de 0,68, sob a forma de algoritmo computadorizado, segundo as regras do sistema TOAST). É, por isso, necessária a melhoria do mesmo. Nesse sentido, surge um sistema modificado da classificação TOAST, mais concretamente, o sistema de classificação “*Stop Stroke Study TOAST*” (SSS-TOAST) com o propósito de superar as principais limitações do sistema TOAST ⁽⁴¹⁾. Tal como o sistema TOAST, este é constituído pelas mesmas cinco categorias etiológicas de AVC, sendo cada categoria etiológica subdividida em “evidente”, “provável” ou “possível”, com base no grau de segurança em que é feito o diagnóstico e nos resultados disponíveis ⁽⁴²⁾.

2.2.1.1.2. *Causative Classification of Stroke System*

Causative Classification of Stroke System (CCS) é uma versão automatizada do sistema SSS-TOAST que foi desenvolvido para maximizar a fiabilidade da classificação do AVC. Este sistema limita a variabilidade na interpretação das características

relacionadas com o AVC, assegura a consistência na introdução de dados e, aumenta ainda mais a fiabilidade do SSS-TOAST na classificação etiológica do AVC ⁽⁴³⁾.

Enquanto o sistema de classificação TOAST tenta atribuir uma única causa ao AVC, o CCS indica qual é a causa mais provável do AVC ⁽⁴⁴⁾. Neste último sistema, cada categoria etiológica é subdividida como “evidente”, “provável” ou “possível”, com base no grau de segurança em que é feito o diagnóstico e nos resultados disponíveis ^(43, 45).

Um mecanismo é considerado “evidente” apenas se os dados disponíveis indicarem que é o único mecanismo potencial que corresponde a uma das categorias etiológicas referidas ^(43, 45). Quando existe mais do que um mecanismo de AVC “evidente”, o sistema atribui um mecanismo de AVC “provável”, com base em características específicas que permitem distinguir um mecanismo mais provável do que os outros na presença de vários critérios, nomeadamente, a relação entre o enfarte cerebral e a sua causa vascular ⁽⁴⁵⁾. Por outro lado, um mecanismo é classificado como “possível”, se estiver associado a um risco primário de AVC baixo (inferior a 2%) anual ou único, sem existir qualquer causa “evidente” de AVC. Para além disso, o mecanismo “evidente” pode ser alterado para “possível”, quando se obtém um resultado positivo para outra etiologia ou a imagiologia cerebral disponível não apresenta a sensibilidade necessária para detetar a anomalia esperada, seja pela duração do défice ou pela ausência de qualidade da própria imagiologia ^(43, 45). Resumidamente, um mecanismo “evidente” é separado de um mecanismo “possível”, utilizando um limiar de risco de 2% de risco de AVC anual ou de uma única vez ⁽⁴⁵⁾.

Este sistema inclui dados clínicos, epidemiológicos e de diagnóstico para determinar o subtipo de AVC em cinco categorias ⁽⁴³⁾: aterosclerose de grandes artérias, oclusão de pequenos vasos, cardioembolismo, AVC de outra etiologia determinada e AVC de etiologia indeterminada.

2.2.1.1.3. *Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes*

O sistema de classificação *Atherothrombosis, Small vessel disease, Cardiac causes, and Other uncommon causes* (ASCO) é um sistema fenotípico que se distingue de outras classificações por permitir a categorização do doente com AVC em mais do que um subtipo, de acordo com as suas características etiológicas, tendo em conta a

combinação de todos os potenciais mecanismos avaliados pelo seu impacto ⁽⁴⁶⁾. Trata-se de uma classificação mais complexa que a TOAST por apresentar critérios mais rígidos, nomeadamente, a necessidade de ser feito um elevado número de exames complementares de diagnóstico que permitem quantificar o grau em que estão presentes diversas condições patológicas subjacentes que possam estar na base da etiologia do AVC ⁽⁴⁷⁾.

Nesta classificação, cada doente é caracterizado por um dos quatro fenótipos por **A-S-C-O** ⁽⁴⁷⁾: **A** para aterosclerose; **S** para doença dos pequenos vasos; **C** para fontes/patologias cardíacas; e **O** para outras causas. A inexistência da categoria de “AVC de etiologia indeterminada”, considerada na classificação TOAST, leva a que os pacientes que apresentem esse diagnóstico, sejam distribuídos pelas restantes categorias.

Para cada um dos fenótipos existem três graus ⁽⁴⁷⁾: **1** (“definitivamente uma causa potencial do AVC”), **2** (“causalidade incerta”) ou **3** (“improvável que seja uma causa direta do AVC, mas a doença está presente”). Se a doença estiver completamente ausente, os pacientes são classificados como grau **0**. Quando não existe classificação, por não terem sido feitos os exames complementares de diagnóstico, os pacientes são classificados como grau **9**.

Em 2013, o sistema de fenotipagem ASCO é expandido para o sistema ASCOD que categoriza cinco fenótipos ⁽⁴⁸⁾: **A** para aterosclerose; **S** para doença dos pequenos vasos; **C** para fontes/patologias cardíacas; **O** para outras causas; e **D** que representa dissecação arterial, aplicando-se os mesmos graus anteriormente referidos. A grande vantagem desta classificação é a eliminação da categoria “AVC de etiologia indeterminada” existente noutros sistemas de classificação.

2.2.2. Hemorrágico

O AVC hemorrágico é definido como um episódio de défice neurológico de evolução rápida causado por uma hemorragia, isto é, pela rotura de um vaso sanguíneo que impede o fluxo de sangue para o cérebro. Este pode ainda ser subdividido em HIC e hemorragia subaracnoídea (HSA) ^(28, 49-51).

A HIC é uma condição devastadora que se caracteriza pela presença de hemorragia no interior do parênquima cerebral, como resultado da rotura de uma pequena artéria aterosclerótica, frequentemente, induzida por HTA crónica ⁽⁵⁰⁾. Existem outros

fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, que podem causar a HIC. Os modificáveis incluem tabagismo, diabetes *mellitus*, ingestão excessiva de álcool e dieta pouco saudável, enquanto os não modificáveis incluem idade avançada, lesões vasculares, assim como a angiopatia amiloide cerebral (AAC) ⁽⁵²⁾.

A AAC é um tipo de distúrbio cerebrovascular, caracterizado pela acumulação de placa beta amiloide no interior dos vasos sanguíneos cerebrais de pequeno/médio calibre, que provoca uma degeneração progressiva das suas paredes, tornando-os propensos à ocorrência de uma HIC ⁽⁵³⁾.

A HSA caracteriza-se pela presença de uma hemorragia no espaço subaracnoide (o espaço entre a membrana aracnoide e a pia-máter do cérebro ou da medula espinal), como resultado da rotura de um aneurisma ⁽⁵⁴⁾. Esta, pode ser classificada como traumática (um evento desencadeado) ou não traumática (sem uma causa imediata identificável). A HSA traumática refere-se à presença de hemorragia no espaço subaracnoide devido a traumatismo craniano (por exemplo, quedas, acidentes) ⁽⁵⁵⁾, enquanto a não traumática é, frequentemente, causada por um aneurisma cerebral, podendo ser designada de HSA aneurismática (HSAA) ⁽⁵⁶⁾.

Tanto a HIC como a HSA manifestam-se primeiramente através de uma cefaleia intensa, podendo ser acompanhadas de outros sintomas, tais como, a perda de consciência, náuseas, vômitos, crises epiléticas, entre outros ^(54, 57).

2.3. Fisiopatologia

O conhecimento e a compreensão das causas, patogénese, alterações moleculares bioquímicas e estruturais subjacentes a um evento de AVC constituem a sua fisiopatologia. A forma como esta doença vascular cerebral se expressa é bastante complexa e multifatorial, motivo pelo qual os diversos mecanismos fisiopatológicos associados têm sido objeto de estudo nos últimos anos ⁽⁵⁸⁾.

2.3.1. Isquémico

O AVC isquémico pode ser provocado por diferentes etiologias, sendo possível uma subcategorização deste evento. O processo subjacente ao AVC é a isquemia cerebral,

podendo esta ser de etiologia cardioembólica, mediante a presença de um coágulo proveniente do coração, como seja a FA; ateroesclerótica, como resultado da embolia entre artérias devido à existência de placas ateroescleróticas; aterotrombótica, mediante o desenvolvimento gradual de placas ateroescleróticas nas artérias da vasculatura cerebral; e ainda, mista ⁽⁵⁹⁾.

A complexidade deste processo deve-se ao facto de as consequências celulares provenientes da obstrução do fluxo sanguíneo cerebral apresentarem diferenças significativas entre si, nomeadamente, diferenças relacionadas com o tipo de isquemia (global e focal). A isquemia cerebral global surge como resultado de processos sistémicos, muitas vezes, associados a situações de choque, sendo a sua causa mais comum a hipotensão sistémica. Contrariamente, a isquemia cerebral focal está associada à obstrução do fluxo sanguíneo para uma área específica do cérebro, como resultado de uma trombose ou embolia. Assim, se a isquemia persistir, ocorre uma perda neuronal irreversível que resulta no AVC isquémico ⁽⁶⁰⁾.

No AVC isquémico, o principal evento, na maioria dos casos, deve-se à redução ou cessação do fluxo sanguíneo no cérebro, podendo levar a diferentes níveis de alterações, dependendo do tempo decorrido, da resistência celular e da magnitude da isquemia. Consequentemente, as reservas respiratórias baixam e é ativada uma cascata neuropatológica muito complexa de eventos celulares e moleculares interconectada, com uma variedade de alterações macro e microscópicas que desempenham um papel crucial no agravamento da lesão cerebral. Resultam deste processo danos que podem tornar o tecido cerebral extremamente vulnerável aos efeitos da isquemia. Nesse sentido, parte do parênquima cerebral, onde o fluxo sanguíneo é reduzido subitamente, correspondente ao núcleo (denominado de *core* em inglês), a maioria das células presentes são permanentemente lesadas, resultando em morte irreversível, enquanto no restante tecido, a zona circundante do núcleo (denominada *penumbra* em inglês), sofre uma lesão parcial, embora apresente potencial para a recuperação. Além disso, muitas vezes constitui a principal região alvo de intervenções terapêuticas ⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

Em alguns casos, os principais mecanismos fisiopatológicos do AVC isquémico encontram-se interligados, contribuindo para a cascata da isquemia. O processo isquémico provoca lesão cerebral, através da ativação dessa cascata, diminuindo o fornecimento local de oxigénio e/ou nutrientes (glucose) e causando, consequentemente, a falência da produção e armazenamento de energia da célula, as moléculas de adenosina trifosfato (ATP), devido à disfunção mitocondrial. Para além disso, destacam-se também

a perda de equilíbrio iónico no transporte de iões através de bombas iónicas, a libertação de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e a produção de espécie(s) reativa(s) de oxigénio (ERO) ⁽⁶⁴⁾.

Todos estes mecanismos promovem o desenvolvimento de lesão e morte celular, através de um conjunto de processos, nomeadamente, excitotoxicidade, *stress* oxidativo, neuroinflamação, apoptose e autofagia, representados na **Figura 2.1**. Estes processos fisiopatológicos são extremamente prejudiciais para as células microglia e neurónios, despoletando um *feedback* positivo que culmina em destruição do tecido neuronal ^(62, 65).

Outros acontecimentos possíveis são a ativação da *adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK) e a inibição da ativação do alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (**Figura 2.1**) ⁽⁶²⁾.

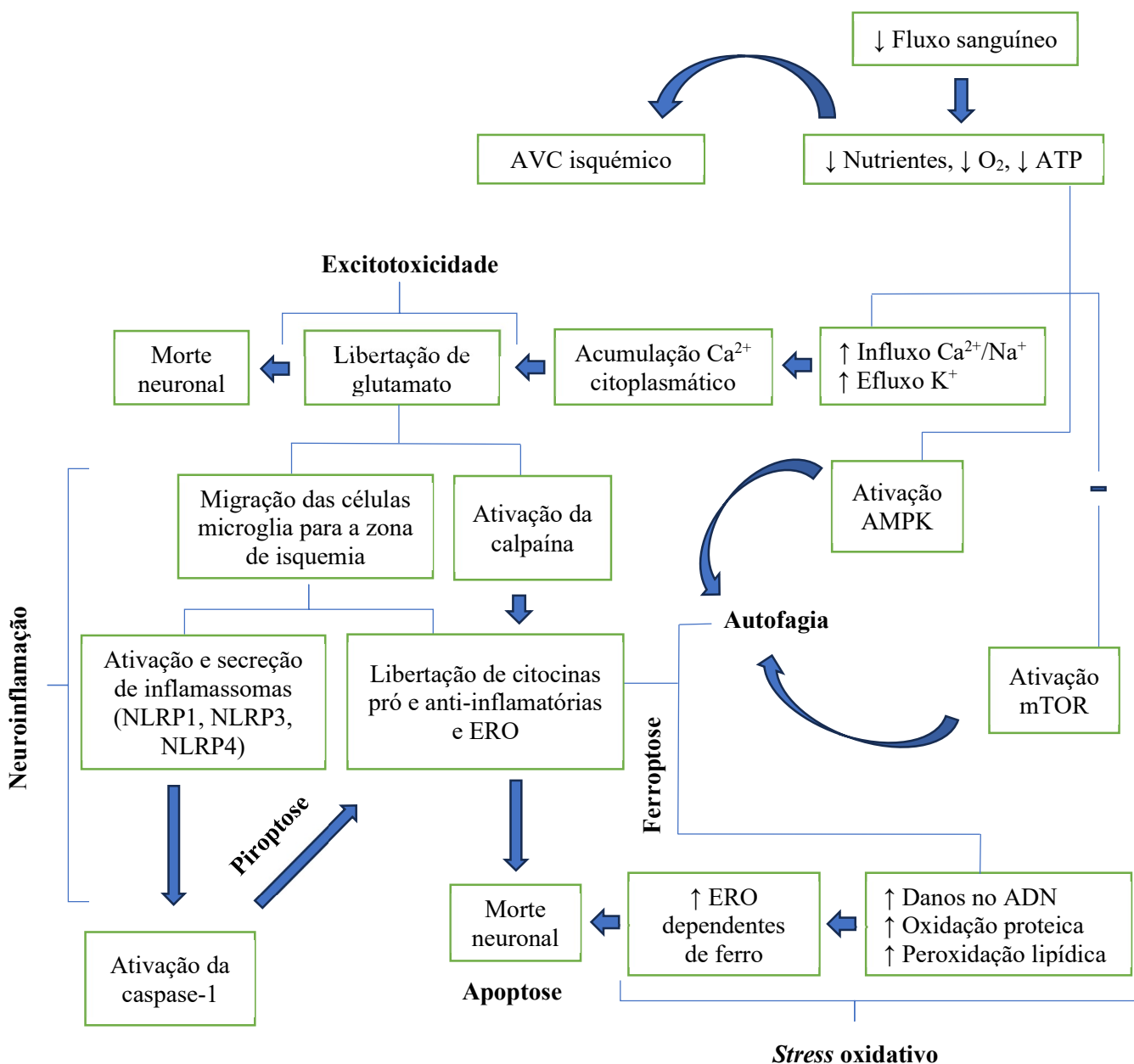


Figura 2.1 - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos do acidente vascular cerebral isquêmico. Adaptado de ⁽⁶²⁾. No acidente vascular cerebral isquêmico, é interrompido o fluxo sanguíneo para o cérebro, levando a uma diminuição do fornecimento de nutrientes, oxigênio e energia na(s) região(ões) cerebral(ais) afetada(s). Consequentemente, ocorre a ativação de uma cascata neuropatológica de eventos celulares e moleculares que levam a uma variedade de alterações macro e microscópicas, responsáveis pelo agravamento da lesão cerebral – um desequilíbrio nos íons cálcio, sódio e potássio, a ativação da *adenosine monophosphate activated protein kinase* e a inibição da ativação do alvo da rapamicina nos mamíferos. Estes eventos resultam na acumulação de íons cálcio e, subsequentemente, em excitotoxicidade, *stress oxidativo*, neuroinflamação, apoptose e autofagia, sendo estes processos responsáveis por contribuir para a morte neuronal. ADN – ácido desoxirribonucleico; AMPK - *adenosine monophosphate activated protein kinase*; ATP – adenosina trifosfato; AVC – acidente vascular cerebral; BHE – barreira hematoencefálica; Ca²⁺ - íons cálcio; ERO – espécie(s) reativa(s) de oxigênio; K⁺ - íons potássio; mTOR – alvo da rapamicina nos mamíferos; Na⁺ - íons sódio; NLRP1, NLRP3, NLRP4 – *nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 1,3 or 4 inflammasome*; O₂ – oxigênio.

Excitotoxicidade

O evento inicial da cascata neuropatológica ocorre devido ao suprimento sanguíneo na região cerebral afetada, levando à redução do aporte de oxigénio e nutrientes, imprescindíveis para o normal funcionamento do cérebro. Para além disso, uma circulação ineficaz também contribui para a interrupção da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias, causando diminuição da síntese de ATP, necessária para a manutenção da homeostasia celular. Consequentemente, surge uma cascata de eventos que leva a um desequilíbrio iónico no transporte de iões cálcio (Ca^{2+}), sódio (Na^+) e potássio (K^+), devido a uma falha da bomba sódio-potássio (Na^+/K^+ -ATPase). Em simultâneo, a cascata estimula a libertação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, que se ligam ativamente aos recetores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) na membrana dos neurónios pós-sinápticos, contribuindo para a despolarização da membrana e resultando no aumento do influxo de iões $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ e efluxo de iões K^+ (63, 65). Posteriormente, ocorre acumulação de iões Ca^{2+} nos neurónios (**Figura 2.1**) (64).

Esta série de eventos constitui a excitotoxicidade precisamente pela estimulação excessiva dos recetores NMDA por meio da sua ligação ao glutamato, sendo responsáveis por causar a despolarização da membrana e facilitar o influxo de iões Ca^{2+} . A sobrecarga intracelular de iões Ca^{2+} que leva à sua acumulação no interior das mitocôndrias, compromete ainda mais a produção de ATP, e contribui também para o aumento da produção de ERO (responsáveis pelo aparecimento do *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial) (66) e para a interrupção da plasticidade neuronal. Por outro lado, ativa enzimas como proteases (calpaínas), fosfolipases e endonucleases que destroem componentes celulares essenciais. Esses processos culminam em morte celular no núcleo isquémico, contribuindo para a progressão da lesão cerebral e agravamento do declínio cognitivo associado ao AVC (67).

Stress oxidativo

A sobrecarga de iões Ca^{2+} causa vários efeitos, a nível do *stress* oxidativo, devido às alterações do equilíbrio das reações de oxidação-redução, com diferentes repercussões, na estrutura do ácido desoxirribonucleico (ADN) (*as ERO podem causar a quebra da dupla cadeia, contribuir para o desenvolvimento de mutações e inativar genes essenciais*), nas proteínas (*por oxidação proteica, uma vez que as ERO podem modificar as proteínas celulares, alterando a sua estrutura e função*) e nos lípidos (*por peroxidação lipídica, porque as ERO danificam a integridade da membrana, alterando a sua*

permeabilidade e funcionalidade), induzindo a ativação de diversas vias que culminam na produção excessiva de ERO (**Figura 2.1 e Figura 2.2**) ⁽⁶⁴⁾. Acredita-se que as principais fontes de produção destas espécies sejam atribuídas, principalmente, às mitocôndrias (que desempenham um papel crucial na manutenção da homeostasia da energia celular), lisossomas, peroxissomas, retículo endoplasmático e membranas plasmáticas disfuncionais, assim como à ação de determinadas enzimas, nomeadamente, a fosfato de dinucleótido de adenina e nicotinamida (NADPH) oxidase que produz superóxido e induz a conversão da enzima xantina desidrogenase em xantina oxidase, responsável por gerar diferentes ERO, como por exemplo, o peróxido de hidrogénio (H₂O₂) ⁽⁶⁸⁾. Consequentemente, é interrompido o fornecimento da energia necessária para o normal funcionamento das células, causando a sua morte. Por outro lado, a produção excessiva de ERO conduz a uma ativação rápida das células microglia que produzem mais ERO e levam à produção e libertação de níveis elevados de citocinas inflamatórias, capazes de provocar danos na barreira hematoencefálica (BHE) (**Figura 2.2**) ⁽⁶⁴⁾.

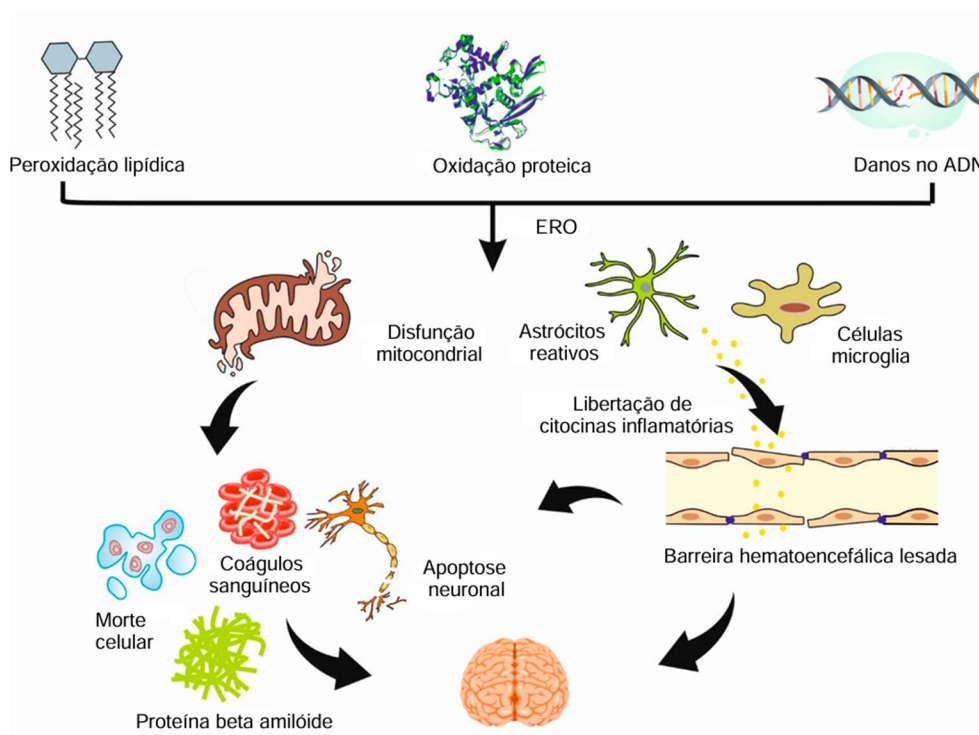


Figura 2.2 - Representação do efeito do *stress* oxidativo no desenvolvimento de doenças cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral. Adaptado de ⁽⁶⁴⁾. ADN – ácido desoxirribonucleico; ERO – espécie(s) reativa(s) de oxigénio.

Neuroinflamação

Dado o envolvimento de vários fatores na lesão cerebral induzida por isquemia cerebral, a neuroinflamação é uma etapa bastante crítica, podendo definir o prognóstico funcional de pacientes com AVC ⁽⁶⁹⁾.

O processo inflamatório inclui a participação de diferentes células, as células imunes inatas (a microglia), células imunes adaptativas (os linfócitos) ⁽⁷⁰⁾ e os astrócitos que ajudam a modular a atividade da microglia no contexto da neuroinflamação e da resposta a danos no sistema nervoso central (SNC).

A isquemia cerebral causa diminuição do fluxo sanguíneo na zona da *penumbra* e desencadeia processos de excitotoxicidade e *stress* oxidativo ao nível dos neurónios. Consequentemente, são ativadas as células microglia que libertam citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1 β e IL-6. Estas citocinas, podem ainda potencializar a inflamação através do recrutamento e infiltração de neutrófilos e monócitos para a lesão cerebral. De seguida, os monócitos migram para o tecido cerebral isquémico, onde se diferenciam em macrófagos (**Figura 2.3**) ⁽⁶⁵⁾.

Ao mesmo tempo, os neurónios sofrem danos irreversíveis ao nível do *core*, resultando em morte celular e libertação de *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Estes, são detetados por recetores *toll like*, expressos por células imunes, como as células *natural killer* (NK), nomeadamente, os linfócitos. Para além disso, os neurónios libertam uma quimiocina, a fractalcina, responsável pelo recrutamento de células NK para as zonas isquémicas. As células NK libertam citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , responsável pelo aumento da libertação de glutamato, contribuindo para a excitotoxicidade (**Figura 2.3**) ⁽⁶⁵⁾.

Por outro lado, as células NK também são responsáveis pela libertação de citocinas como o interferão gama (IFN- γ) e o *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), que ativam a microglia e os macrófagos, e condicionam os astrócitos. Estes, por sua vez, induzem a libertação de fatores pró-inflamatórios, como o óxido nítrico (NO), IL-1 β e IL-6, contribuindo para a neuroinflamação (**Figura 2.3**) ⁽⁶⁵⁾.

Os fatores pró-inflamatórios estão associados ao aumento do dano neuronal e à deterioração da função cerebral, enquanto os fatores anti-inflamatórios podem conter a neuroinflamação e promover a reparação neuronal ^(71, 72).

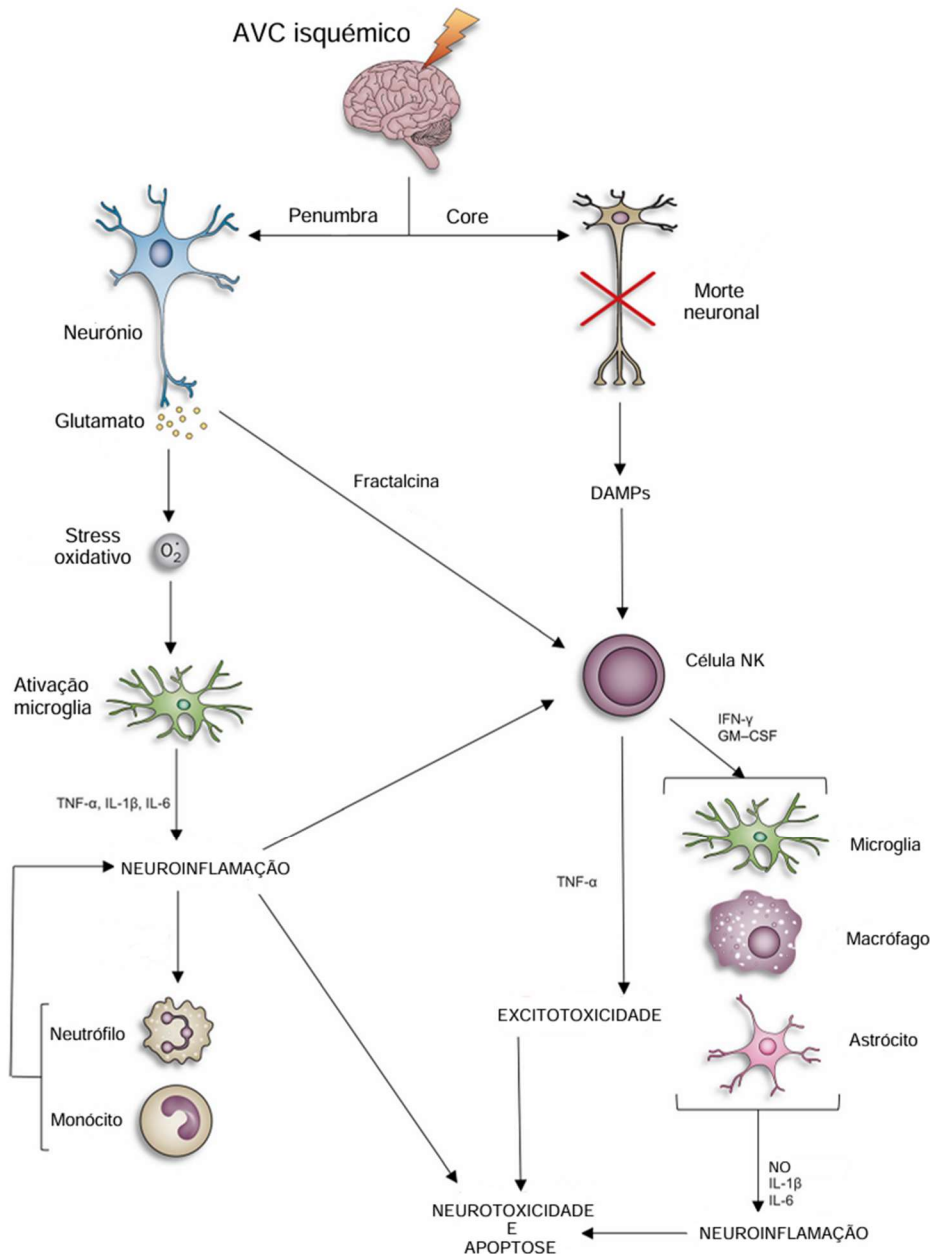


Figura 2.3 - Efeitos da isquemia cerebral nas citocinas inflamatórias e células imunes e a sua contribuição para a excitotoxicidade, neuroinflamação e apoptose. Adaptado de ⁽⁶⁵⁾. A diminuição do fluxo sanguíneo na *penumbra* desencadeia mecanismos de excitotoxicidade e *stress* oxidativo nos neurónios, contribuindo para a ativação da microglia e consequente libertação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 1 beta e 6. Estas, são responsáveis por recrutar neutrófilos e monócitos para a lesão cerebral. Os neurónios sofrem danos irreversíveis, resultando em *damage-associated molecular patterns*, o qual serão expressos por células *natural killer*. A fractalcina, recruta mais células *natural killer*, que afetam os neurónios. Estes, por sua vez, libertam o fator de necrose tumoral alfa que aumenta a libertação de glutamato e contribui para a excitotoxicidade, assim como o interferão gama e o *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, que ativam a microglia e os macrófagos, condicionando os astrócitos à libertação de óxido nítrico e interleucinas 1 beta e 6. A excitotoxicidade e a neuroinflamação induzidas pela microglia e pelas células *natural killer* contribuem para a neurotoxicidade e apoptose. AVC – acidente vascular cerebral; DAMPs - *damage-associated molecular patterns*; GM-CSF - *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*; IL-1β – interleucina 1 beta; IL-6 – interleucina 6; IFN-γ – interferão gama; NK – *natural killer*; NO – óxido nítrico; TNF-α – fator de necrose tumoral alfa.

A microglia desempenha um papel duplo na neuroinflamação durante a fase aguda. A sua ativação pode originar dois subtipos fenotípicos, M1 e M2. A microglia M1 segrega citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e quimiocina CCL2 (*C-C motif chemokine ligand 2*), enquanto a microglia M2 segrega citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o fator de transformação de crescimento beta (TGF- β)⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Os astrócitos também podem ser subdivididos em dois subtipos reativos, A1 e A2. Os astrócitos A1 (pró-inflamatórios) possuem neurotoxicidade devido à exacerbação da neuroinflamação⁽⁷⁶⁾ através da libertação do TNF- α , IL-1 e IL-6^(77, 78). Por outro lado, os astrócitos A2 (anti-inflamatórios) são considerados como subtipo neuroprotetor para a produção de fatores neurotróficos⁽⁷⁹⁾, além de adquirem a capacidade de fagocitar os resíduos de mielina, ação essa que resulta na redução da neuroinflamação⁽⁸⁰⁾. Podem ainda regular a expressão da citocina anti-inflamatória TGF- β que tem um efeito neuroprotetor contra lesões por isquemia cerebral através da formação de sinapses (Figura 2.4)⁽⁸¹⁾.

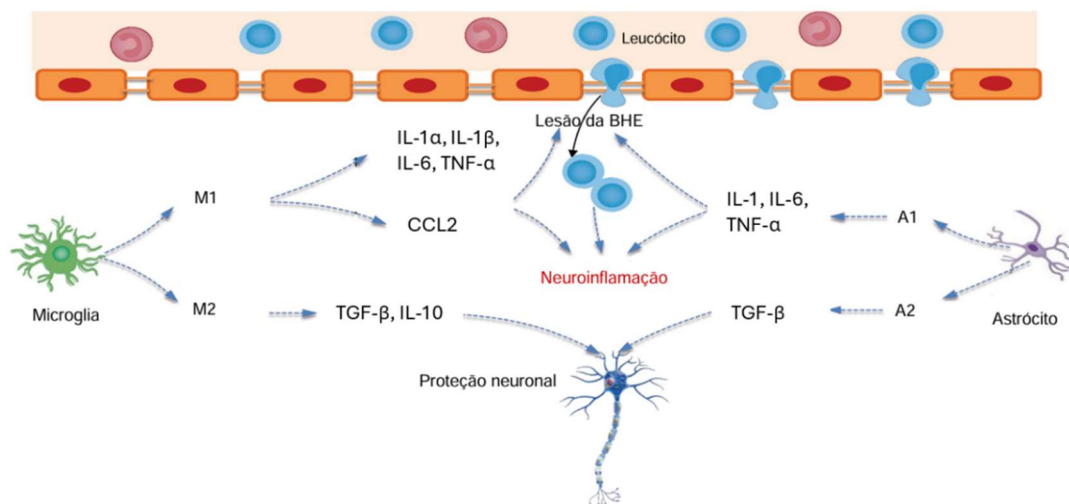


Figura 2.4 - Representação dos subtipos e das alterações das células microglia e dos astrócitos no processo de neuroinflamação após o acidente vascular cerebral isquêmico. Adaptado de⁽⁶⁹⁾. CCL2 – *C-C motif chemokine ligand 2*; IL-1 – interleucina 1; IL-1 α – interleucina 1 alfa; IL-1 β – interleucina 1 beta; IL-6 – interleucina 6; IL-10 – interleucina 10; TGF- β – fator de transformação de crescimento beta; TNF- α – fator de necrose tumoral alfa.

A ativação e secreção de *nucleotide-binding oligomerization domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 1,3 or 4 inflammasome* (NLRP1, NLRP3, NLRP4), desempenham um papel crucial na resposta inflamatória durante o AVC

isquémico. Uma vez na zona isquêmica, a microglia reconhece os DAMPs através de recetores de reconhecimento de padrão, como os recetores *toll-like* e ocorre a ativação de um dos principais inflamassomas, o NLRP3. Este é composto pela proteína NLRP3, a proteína adaptadora ASC e a caspase-1. Quando ativado, o NLRP3 recruta a ASC, que, por sua vez, recruta e ativa a caspase-1, responsável por clivar as pró-formas inativas das citocinas pró-inflamatórias, como a pró-IL-1 β e a pró-IL-18, convertendo-as nas suas formas ativas, IL-1 β e IL-18, respetivamente (**Figura 2.1**)⁽⁸²⁾.

Apoptose

A apoptose pode ser iniciada por uma série de eventos internos (via intrínseca) e/ou externos (via extrínseca)⁽⁶⁸⁾. Na via intrínseca, a redução do fornecimento de oxigénio e nutrientes para a célula leva a uma interrupção da produção de ATP através da via de fosforilação oxidativa glicolítica, passando a predominar a via anaeróbica. O ATP produzido, por ser insuficiente para manter a homeostasia celular, induz um desequilíbrio iónico (influxo de iões Ca²⁺/Na⁺ e efluxo de iões K⁺), resultando numa acumulação de iões Ca²⁺ no interior da célula. Posto isto, ocorre uma libertação excessiva de neurotransmissores, como é o caso do glutamato, no espaço extracelular. Segue-se uma cascata de eventos citotóxicos no núcleo e no citoplasma, incluindo geração de ERO a partir do metabolismo mitocondrial, causando danos na membrana celular e no ADN⁽⁸³⁾. Paralelamente, na via extrínseca, ocorre a ativação dos fatores de sinalização da inflamação, libertados pela microglia e pelos astrócitos, incluindo o TNF- α , IL-1 β e ligante extracelular específico (por exemplo, ligante Fas). Estes desencadeiam um evento apoptótico através de um sinal induzido pela caspase-8, responsável por ativar a caspase-3 que medeia a apoptose. Além da apoptose, a morte celular também pode ocorrer por qualquer um dos seguintes mecanismos, a ferroptose ou a piroptose⁽⁸⁴⁾.

A ferroptose é caracterizada pela acumulação de peróxidos lipídicos e ERO dependentes de ferro que provocam danos teciduais com posterior morte neuronal⁽⁸⁵⁾. A piroptose é mediada pela ativação da caspase-1, resultante da formação de inflamassomas (NLRP1, NLRP3 e NLRP4) em resposta à isquemia cerebral⁽⁸²⁾, induzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de vias inflamatórias que contribuem para a morte neuronal (**Figura 2.1**)⁽⁸⁶⁾.

Autofagia

A autofagia é um processo celular responsável pela degradação e reciclagem de componentes celulares disfuncionais ou desnecessários, através de um mecanismo denominado de fagocitose, que contribui para a manutenção da homeostase energética e funcional das células ^(87, 88).

Está demonstrado que o AVC isquémico ativa este processo em vários tipos de células cerebrais, nomeadamente nos neurónios, células da glia e células microvasculares, podendo exercer efeitos protetores e/ou prejudiciais durante o desenvolvimento da isquemia cerebral ⁽⁸⁹⁾.

A isquemia cerebral provoca uma rápida diminuição de oxigénio e nutrientes, necessários para o funcionamento normal do cérebro, assim como uma interrupção da produção de ATP, responsável pela homeostasia celular.

Em resposta à depleção de ATP, a AMPK é ativada, sinalizando a necessidade de conservar energia e promover a degradação (autofagia) de componentes celulares para a reciclagem ⁽⁹⁰⁾. Por outro lado, a AMPK impede a ativação do mTOR que atua, normalmente, como inibidor primário da autofagia ⁽⁹¹⁾. Além disso, a acumulação de ERO e a disfunção mitocondrial induzem a autofagia em resposta à isquemia cerebral ⁽⁶²⁾.

A autofagia, no AVC isquémico, desempenha um papel direto ou indireto no que diz respeito à regulação da sobrevivência e morte celular. Por um lado, pode ajudar na remoção de componentes celulares danificados e assim contribuir para a sobrevivência das células. Por outro lado, quando excessivamente ativada, pode levar à degradação dos mesmos componentes e contribuir, conseqüentemente, para a morte neuronal e expansão da lesão cerebral ⁽⁹²⁾.

2.3.2. Hemorrágico

No AVC hemorrágico, verifica-se também a existência de alguns mecanismos de lesão cerebral comuns ao AVC isquémico, como a excitotoxicidade, a neuroinflamação, o *stress* oxidativo e a apoptose ⁽⁹³⁾.

A fisiopatologia da HIC envolve uma cascata de eventos complexos que podem ser divididos em lesões primárias e secundárias, resultando em danos neurológicos progressivos ⁽⁹⁴⁾.

A lesão primária refere-se ao dano inicial causado, frequentemente, pelo rompimento de pequenos vasos arteriais cerebrais, devido a fatores como a HTA crônica, com o subsequente extravasamento de sangue no parênquima cerebral, dando origem a um hematoma ⁽⁹⁵⁾. Posteriormente, a força expansiva do hematoma contribui para o efeito de massa que envolve a compressão direta das células neuronais e estruturas cerebrais circundantes, levando ao aumento da PIC ⁽⁹⁴⁾ e comprometimento da perfusão cerebral, com potencial risco de formação de uma hérnia cerebral ^(52, 93). Para além disso, a pressão resultante pode causar destruição física e perda imediata da função celular (morte celular), comprometendo a integridade estrutural do tecido cerebral no local da hemorragia.

A lesão secundária é caracterizada por uma série de processos citotóxicos, oxidativos e inflamatórios, responsáveis pela ativação de vias prejudiciais, isto é, vias que podem estar associadas a um desfecho desfavorável e à mortalidade de pacientes com HIC ⁽⁹⁶⁾. Alguns desses processos são a rotura da BHE, edema peri-hematoma, isquemia cerebral secundária, neuroinflamação, *stress* oxidativo e excitotoxicidade, cujos principais fatores contribuintes são a trombina, hemoglobina e o ferro ⁽⁹⁷⁾.

Uma resposta tecidual inicial à HIC consiste na ativação de mecanismos homeostáticos para limitar a hemorragia, nomeadamente, a ativação da cascata de coagulação que resulta na formação de trombina ⁽⁹⁸⁾. Inicialmente, a trombina desempenha um papel central nessa homeostasia, sendo responsável por converter o fibrinogénio em fibrina, promovendo a formação de coágulos que ajudam a limitar a expansão da hemorragia. No entanto, existem evidências de que em concentrações elevadas pode participar na lesão induzida por HIC, ativando algumas das vias potencialmente prejudiciais, como a neuroinflamação ⁽⁹⁹⁾.

Além das suas funções homeostáticas, a trombina também pode exercer efeitos neurotóxicos diretos no tecido cerebral, nomeadamente: contribuir para o desenvolvimento de edema peri-hematoma, através da indução de canais de água, como aquaporina-4 e aquaporina-9; e contribuir para a excitotoxicidade, por meio do recetor acoplado à proteína G, *protease-activated receptor-1* (PAR-1), localizado nos neurónios, nas células glia e cuja ativação potencializa as respostas dos recetores NMDA, na região do peri-hematoma, durante o período inicial da HIC ⁽¹⁰⁰⁾. Para além disso, estimula a ativação da microglia e dos astrócitos, implicados na produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias ⁽¹⁰¹⁾, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6 ^(74, 75, 77, 78), indutores da resposta inflamatória local, e contribui para o recrutamento de leucócitos para o local da lesão, amplificando a resposta inflamatória e causando dano adicional ao tecido cerebral, como

a alteração da integridade da BHE, o que promove o aumento da sua permeabilidade ⁽⁹³⁾. Por outro lado, a presença de hemorragia no parênquima cerebral ativa enzimas, como as metaloproteinases da matriz (MMP), que degradam componentes da matriz extracelular e proteínas da BHE, contribuindo para a rotura da mesma ⁽¹⁰²⁾. Todos estes eventos, permitem que substâncias tóxicas do sangue, como proteínas plasmáticas e fluídos, entrem no parênquima cerebral, contribuindo para a formação de edema vasogénico ^(52, 93, 103). Este tipo de edema desenvolve-se à medida que a BHE é comprometida ⁽⁹³⁾, provocando o aumento do volume cerebral e da PIC. A pressão exercida pelo edema cerebral e o aumento da PIC podem comprometer ainda mais a perfusão cerebral, contribuindo para a isquemia cerebral secundária que agrava a lesão tecidual ⁽¹⁰⁴⁾.

Após a HIC, ocorre lise dos eritrócitos e, conseqüentemente, há libertação da hemoglobina no espaço extracelular. O ferro presente na subunidade da hemoglobina é oxidado do estado ferroso (Fe^{2+}) para o estado férrico (Fe^{3+}), o que faz desencadear uma cascata de reações inflamatórias que contribuem para a rotura da BHE, desenvolvimento de edema peri-hematoma, morte neuronal e dano cerebral secundário ⁽¹⁰⁵⁾. A presença de hemoglobina livre no tecido cerebral pode exacerbar o dano cerebral oxidativo ⁽¹⁰⁶⁾ e inflamatório ⁽¹⁰⁷⁾.

O ferro é também um dos principais contribuintes para o *stress* oxidativo, dado o seu potencial para gerar ERO e radicais hidroxilo extremamente citotóxicos, responsáveis pela peroxidação lipídica ⁽¹⁰⁸⁾. Posteriormente, as lesões induzidas pelas ERO e pelos radicais hidroxilo resultam na morte de células, nomeadamente, neurónios e células glia, contribuindo para o edema vasogénico ⁽¹⁰²⁾.

A fisiopatologia da HSAA envolve uma cascata de eventos complexos que podem ser divididos em três fases (aguda, subaguda e crónica).

A fase aguda refere-se ao dano ocorrente nas primeiras 24 horas, causado pelo rompimento de pequenos vasos arteriais cerebrais, frequentemente, devido à rutura de um aneurisma cerebral ⁽¹⁰⁹⁾ com o subseqüente extravasamento de sangue no espaço subaracnoide, a área entre a membrana pia-máter e a aracnoide. A libertação repentina de sangue no espaço subaracnoide resulta num aumento acentuado da PIC associado à vasoconstrição aguda e numa diminuição da perfusão cerebral, levando à isquemia cerebral global e a perda de consciência, e se não for controlada, pode provocar morte cerebral ^(56, 109-111), estando associada até 60% de mortalidade e ao aumento da probabilidade do comprometimento cognitivo ^(112, 113).

Durante este período, podem surgir várias complicações, incluindo hidrocefalia, convulsões e dificuldades cardiopulmonares ⁽¹⁰⁹⁾.

A hidrocefalia pode resultar de uma alteração na dinâmica do LCR ⁽¹⁰⁹⁾. Esta pode ocorrer de forma aguda, isto é, desenvolver-se rapidamente, causando uma elevação da PIC que pode resultar numa rápida deterioração neurológica e em risco de morte. Em alguns casos, pode ocorrer hidrocefalia crónica, levando a sintomas como alterações cognitivas, cefaleia e ataxia. A convulsão contribui para a PIC elevada, aumento do metabolismo cerebral e maior necessidade de oxigénio, resultando em hipoperfusão ⁽¹¹⁴⁾. A disfunção cardiopulmonar resulta de uma excessiva estimulação simpática, promovida pela rotura do aneurisma, levando à libertação de catecolaminas, que podem causar arritmias cardíacas, instabilidade hemodinâmica e outros efeitos no sistema cardiovascular, como a insuficiência cardíaca ⁽¹¹⁵⁾.

A fase subaguda engloba uma cascata de eventos que acontecem no cérebro durante as primeiras 72 horas após a HSAA. Durante esse período inicial crítico, muitas pessoas desenvolvem lesão cerebral secundária, também conhecida por lesão cerebral precoce ⁽¹¹⁶⁾, implicada na disfunção da microcirculação cerebral, quebra da BHE, edema cerebral, neuroinflamação, cascatas oxidativas e apoptose ⁽¹¹⁷⁾.

A disfunção da microcirculação cerebral resulta de uma combinação de vasoconstrição, trombose, inflamação e edema cerebral ⁽¹¹⁸⁾. A presença de hemoglobina, pode induzir espasmos nos vasos sanguíneos, resultando em vasoconstrição microvascular. Isso reduz o fluxo sanguíneo localmente e impede o fornecimento adequado de oxigénio e nutrientes às células neuronais. Para além disso, durante a HSAA, a síntese de NO, um vasodilatador essencial, e de NO sintase endotelial pode ser inibida devido ao *stress* oxidativo, agravando ainda mais a vasoconstrição ⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. As ERO, geradas na resposta inflamatória, prejudicam as células endoteliais e afetam a função vascular. Esta disfunção não só contribui para a isquemia precoce, mas também aumenta o risco de danos neuronais e influencia diretamente o prognóstico do paciente ⁽¹¹⁸⁾.

A rotura da BHE durante a HSAA, compromete rapidamente a sua função homeostática e reguladora no cérebro ⁽¹²¹⁾, causando infiltração de leucócitos, toxinas e estimulação de cascatas inflamatórias e oxidativas ⁽¹²²⁾. Inicialmente, a isquemia cerebral leva à apoptose de células endoteliais e astrócitos, causando deterioração estrutural da BHE. Por outro lado, os macrófagos, neutrófilos e outras células inflamatórias contribuem para a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, e enzimas que degradam a BHE ⁽¹²³⁾.

O edema cerebral que se desenvolve, após a HSAA, está intimamente relacionado com a rotura da BHE ⁽¹²⁴⁾. O edema vasogénico ocorre devido à disfunção das células endoteliais e à destruição da sua junção, enquanto o edema citotóxico surge devido à falha da homeostase celular ⁽¹²⁵⁾. O cérebro é altamente suscetível a danos oxidativos após a HSAA, em grande parte, devido à sua necessidade elevada de oxigénio. Vários processos causam reações oxidativas prejudiciais que comprometem a função cerebral e a respiração celular, induzindo a geração excessiva de radicais livres, responsáveis por provocarem danos que contribuem para a lesão cerebral precoce ⁽¹²²⁾.

A rotura da BHE, o edema cerebral, a neuroinflamação e as cascatas oxidativas iniciam eventos que resultam em morte neuronal. Alguns mecanismos incluem a apoptose, piroptose e a ferroptose ⁽¹²²⁾.

A fase tardia ou crónica surge passado mais de uma semana após a rutura do aneurisma. Durante anos, foi marcada pelo desenvolvimento de vasoespasmo e isquemia cerebral tardia (ICT).

Historicamente, a ICT começou por ser atribuída à ocorrência de vasoespasmo, existindo redução do diâmetro do lúmen das artérias cerebrais, após a HSAA ⁽¹²⁶⁾. Porém, verificou-se que este espasmo era limitado temporalmente, acabando por desaparecer ao final de algumas semanas, questionando-se, por isso, se ele seria ou não, o responsável pela redução do fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, pela isquemia após a HSAA ⁽¹²⁷⁾. Estudos posteriores demonstraram que o vasoespasmo está associado a uma reação inflamatória das artérias expostas aos coágulos sanguíneos e à presença de hemoglobina, um potente agente vasoconstritor, no espaço subaracnoídeo. Posto isto, o conceito de vasoespasmo passou a ser utilizado isoladamente, sem qualquer associação à ICT, descrevendo as alterações angiográficas e as manifestações clínicas decorrentes do processo da isquemia ^(126, 128).

O recente insucesso do fármaco clazosentan, indicado como uma forte promessa na prevenção dos danos neurológicos tardios após a HSAA ⁽¹²⁹⁾, não demonstrou impacto significativo na melhoria do prognóstico funcional ou mortalidade, demonstrando que a ocorrência de ICT não é exclusivamente derivada do vasoespasmo ^(126, 130).

Atualmente, pode-se afirmar, com base em evidência clínica e científica, que o vasoespasmo não explica todos os casos de ICT, correlacionando-se apenas parcialmente com a ICT ⁽¹³¹⁾, uma vez que muitos dos doentes com vasoespasmo severo não desenvolvem ICT. Desse modo, pode deduzir-se que a ocorrência de vasoespasmo não é condição necessária para a ocorrência de ICT ^(120, 132). Na verdade, o termo

“vasoespasmo” deve ser utilizado apenas para designar a evidência radiológica de vasoconstricção cerebral ⁽¹²⁸⁾, visto se tratar de um conceito que sugere um processo fisiopatológico para a hipoperfusão cerebral após a HSAA ⁽¹³²⁾.

A fisiopatologia da lesão cerebral precoce e os mecanismos mencionados anteriormente atuam como precursores do desenvolvimento da ICT ⁽¹³⁰⁾.

2.4. Epidemiologia

O AVC é um problema de saúde que afeta milhões de indivíduos e, todos os anos, ocorrem mais de 12,2 milhões de novos casos. A nível mundial, uma em cada quatro pessoas com mais de 25 anos sofrerá um AVC durante os seus anos de vida ⁽¹⁾.

Atualmente, existem mais de 101 milhões de pessoas que já experienciaram um AVC. Porém, a proporção de casos no género feminino e masculino difere, sendo a taxa de incidência e prevalência mais elevada nas mulheres, ou seja, cerca de 53% de todos os AVC ocorrem em mulheres e 56% das pessoas que sofreram um AVC e que vivem atualmente são mulheres, de acordo com um estudo efetuado pela OMS entre os anos 1990 e 2019 ⁽¹⁾.

Segundo a *World Heart Federation* (WHF), as doenças cardiovasculares (DCV) afetam mais de 523 milhões de pessoas em todo o mundo, uma em cada três mortes por DCV, ocorrendo prematuramente em pessoas com idade inferior a 70 anos, apesar de até 80% das mesmas, incluindo o AVC, poderem ser evitadas ⁽¹³³⁾.

Dados relativos ao ano de 2019 indicam que, nessa altura, o número de mortes por DCV foi cerca de 33% de todas as mortes globais, num total de 18,6 milhões de mortes (9,6 milhões para o género masculino e 8,9 milhões para o género feminino), face aos valores totais de 1990 (12,1 milhões de mortes) (**Figura 2.5**) com a doença isquémica cardíaca (9,1 milhões de mortes) e o AVC (6,6 milhões de mortes) a totalizarem 85% de todas as mortes por DCV no mundo. A proporção de casos no género feminino e masculino difere, sendo a taxa de incidência mais elevada no género masculino, de acordo com um estudo transversal efetuado em 2019 ⁽¹³⁴⁾.

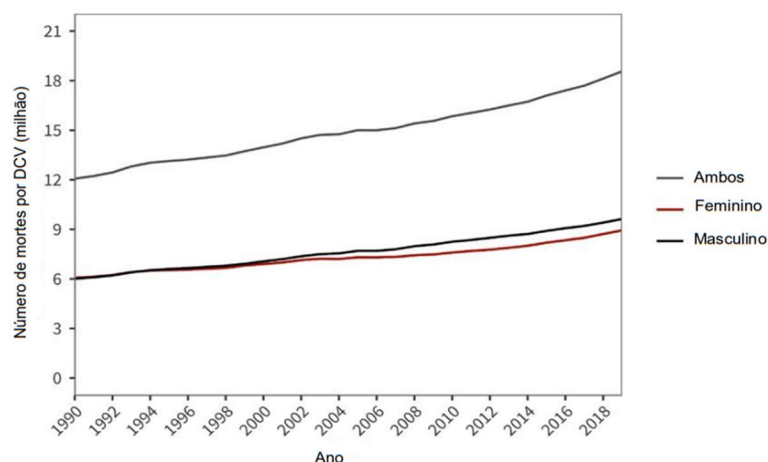


Figura 2.5 - Número de mortes por doença cardiovascular no género feminino e masculino. Adaptado de ⁽¹³⁴⁾. DCV – doenças cardiovasculares.

No entanto, é importante ter em conta que estas percentagens não são representativas de todo o mundo, pois podem variar bastante consoante a região em estudo. Por exemplo, a doença isquémica cardíaca é a principal causa de mortalidade, por DCV, em homens e mulheres, exceto para as mulheres na região da África Subsariana e tanto para os homens como para as mulheres no Sul da Ásia, onde o AVC é a principal causa de mortalidade por DCV. Em média, o AVC surge como a segunda principal causa de mortalidade por DCV em todas as regiões (**Figura 2.6**). Esta discrepância entre países está relacionada com o respetivo padrão de vida e grau de desenvolvimento ⁽¹³⁴⁾.

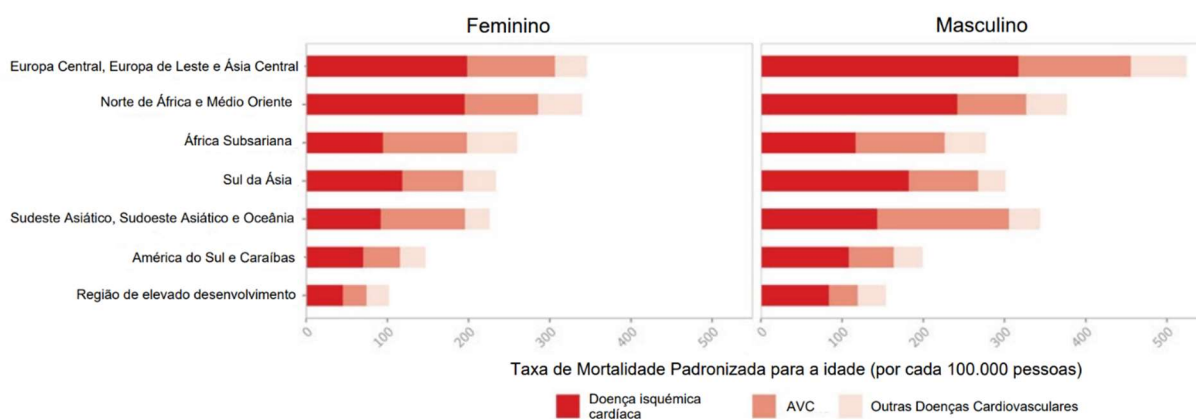


Figura 2.6 - Representação gráfica da taxa regional de mortalidade por doença cardiovascular padronizada por idade. Adaptado de ⁽¹³⁴⁾. AVC – acidente vascular cerebral.

Segundo a Comissão de Neurologia da OMS, estima-se que a mortalidade por AVC, no mundo, aumentará em 50% (de 6,6 milhões em 2020, para 9,7 milhões em 2050) com os anos de vida ajustados à incapacidade (DALYs) a crescerem no mesmo período de 144,8 milhões em 2020, para 189,3 milhões em 2050. Dado que a incidência de AVC aumenta com a idade, o número absoluto de pessoas afetadas com 60 ou mais anos resultará num grande aumento do número absoluto de mortes por AVC e incapacidades, no futuro. Em contrapartida, prevê-se que o número de mortes em pessoas com menos de 60 anos, em 2050, seja aproximadamente o mesmo que em 2020 ⁽¹³⁵⁾.

Em 2017, a *Stroke Alliance for Europe* (SAFE) e *King's College London* publicaram o relatório “*The Burden of Stroke in Europe*” que demonstrou que, entre 2015 e 2035, está previsto um aumento de 34% do número total de eventos devido ao crescente envelhecimento da população, podendo atingir, em toda a Europa, cerca de um milhão de pessoas a viver com AVC, de 613 148 em 2015 para 819 771 em 2035 (**Figura 2.7**) ⁽¹³⁶⁾.

Adicionalmente, haverá um aumento de 45% do número de mortes por AVC. Perante os valores expectáveis, é necessário um planeamento eficaz dos cuidados de saúde e uma gestão adequada dos recursos disponíveis para responder a esta situação, tendo em conta os impactos sanitários, sociais e financeiros suportados pelos próprios sobreviventes e pelas suas famílias ⁽¹³⁶⁾.

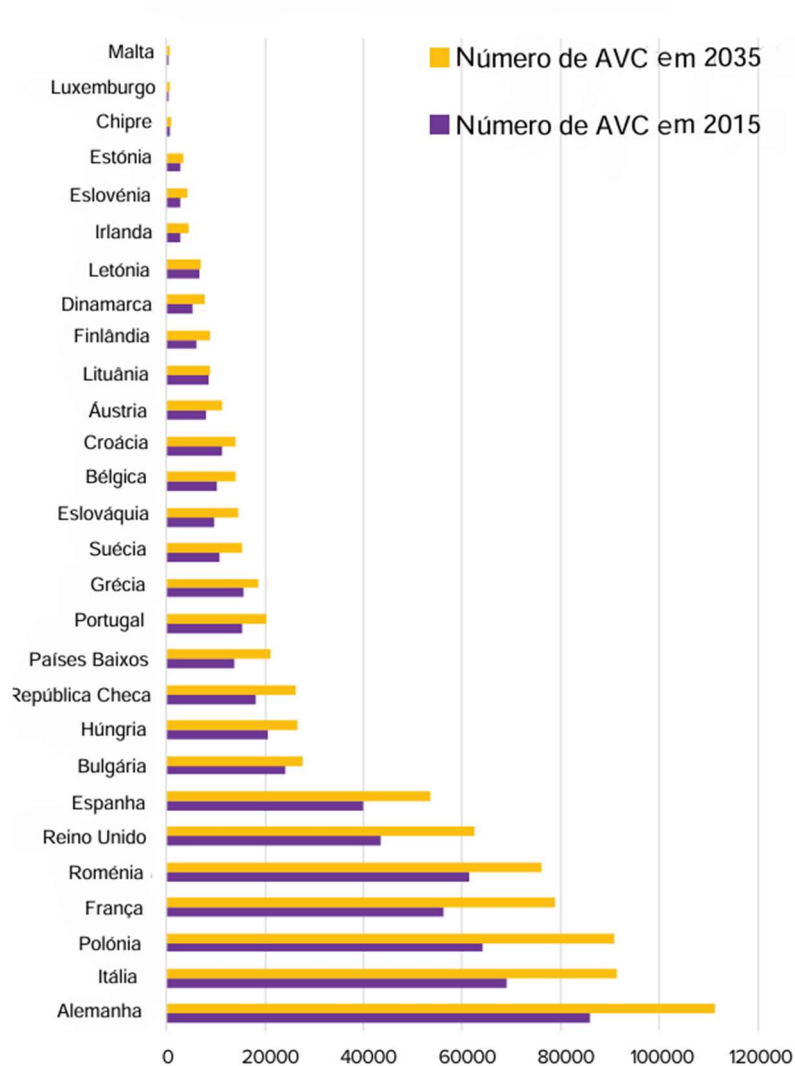


Figura 2.7 - Número estimado de acidentes vasculares cerebrais em 2015 e 2035. Adaptado de ⁽¹³⁶⁾. AVC – acidente vascular cerebral.

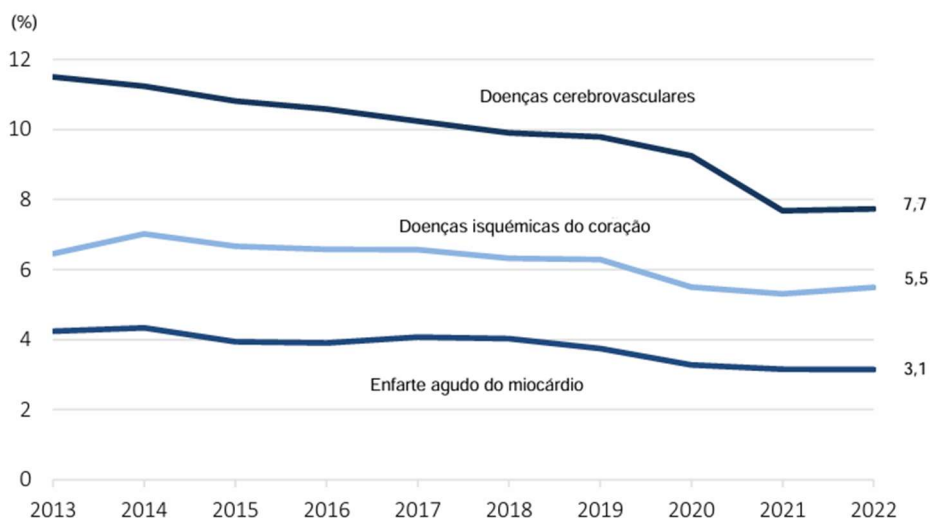
De acordo com os resultados acima citados, em maio de 2017, a SAFE e a *European Stroke Organisation* (ESO), após muitos anos de cooperação, concordaram formalmente trabalhar em conjunto para lutar contra a incidência e prevalência do AVC. Procederam, então, conjuntamente, à elaboração e conseqüente publicação do projeto “*Action Plan for Stroke in Europe*” de 2018 a 2030, com o objetivo de proporcionar a todos os sobreviventes de AVC e aos seus cuidadores, a informação necessária para abordar os desafios que enfrentam ao longo da sua vida após sofrerem, pela primeira vez, aquele que é considerado um dos principais problemas de saúde pública atuais e do futuro ⁽¹³⁷⁾.

Este plano estabelece metas e recomendações para cada um dos seguintes domínios ⁽¹³⁷⁾: prevenção primária, organização de cuidados no AVC, cuidados agudos no AVC, prevenção secundária, reabilitação, avaliação de resultados e vida pós-AVC.

Segundo a *European Society of Cardiology* (ESC), as DCV são um problema de saúde pública, apresentando-se como a maior causa de doença e morbidade, bem como uma das principais causas de morte e mortalidade prematura nos estados-membros da União Europeia. Em 2021, causaram cerca de 1,7 milhões de mortes, das quais 34% e 22% foram responsáveis pela doença arterial coronariana e doença cerebrovascular (incluindo o AVC), respetivamente ⁽¹³⁸⁾.

Em Portugal, as doenças cerebrovasculares continuam a estar na origem do maior número de óbitos, destacando-se o AVC como a principal causa de morte e incapacidade em adultos ⁽¹³⁹⁾. A cada hora que passa, cerca de três pessoas sofrem um AVC, sendo que um deles não sobrevive e metade dos restantes ficam com sequelas que os incapacita de executar as suas atividades diárias ⁽¹⁴⁰⁾.

Segundo o Instituto Nacional de Estatística, em 2022, as doenças cerebrovasculares, incluindo o AVC, estiveram na origem do maior número de mortes no país, com 9616 óbitos de residentes por AVC, ou seja, 7,7% do total de óbitos residentes ⁽¹⁴¹⁾ (**Figura 2.8**).



Fonte: INE, Óbitos por causas de morte.

Figura 2.8 - Proporção de óbitos por doenças cerebrovasculares, por doenças isquémicas do coração e por enfarte agudo do miocárdio em Portugal, entre 2013 e 2022. Adaptado de ⁽¹⁴¹⁾.

O valor atribuído à taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares foi de 92,1 mortes de residentes por 100 mil habitantes, tendo sido mais elevada do que em 2021 (92,2). Ainda assim, as mortes por AVC continuaram a atingir, principalmente, de forma fatal e mais tardiamente, as mulheres, com uma relação de 75,8 óbitos de homens por cada 100 óbitos de mulheres, comparativamente ao ano anterior (77,8) ⁽¹⁴¹⁾.

No ano de 2023, o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) encaminhou para os hospitais cerca de 8796 utentes (mais 1920 do que em 2022) com suspeita de sinais e sintomas de AVC, através da Via Verde (VV) do AVC. Apesar dos dados indicarem um aumento crescente do número de casos encaminhados em anos anteriores, este aumento não implica necessariamente um aumento da incidência desta doença, podendo justificar-se pelo facto de ser reforçada cada vez mais a sua importância e o modo de atuação precoce através das autoridades de saúde ⁽¹⁴²⁾.

2.5. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas de um AVC dependem da localização e da extensão das lesões no cérebro, assim como do período decorrente entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a implementação do tratamento na fase aguda ⁽⁵¹⁾.

No geral, os pacientes que sofrem um AVC são suscetíveis de apresentar sequelas ligeiras ou graves, reversíveis ou permanentes, mas sempre responsáveis por causar um grande impacto na sua qualidade de vida ⁽⁵¹⁾.

As principais manifestações clínicas provenientes do AVC manifestam-se ao **nível motor**, através de hemiplegias (paralisia de apenas um lado do corpo) e hemiparesias (paralisia parcial ou diminuição da força de um lado do corpo) que interferem na marcha e, conseqüentemente, contribuem para a perda de coordenação dos movimentos ^(143, 144). Outra complicação muito comum é a disfagia (dificuldade para engolir). Numa deglutição normal, qualquer alimento que seja ingerido segue imediatamente para o esófago até chegar ao estômago, mas quando esta perturbação ocorre, existe maior risco deste trajeto ser alterado e, conseqüentemente o alimento ser desviado para o sistema respiratório, podendo causar asfixia ^(51, 145).

Ao **nível cognitivo**, as alterações podem ser gerais, como o processamento mais lento da informação captada, ou específicas, como os problemas de orientação, memória, concentração e planeamento de tarefas ⁽⁵¹⁾.

Relativamente à **linguagem**, o problema mais frequente é a afasia (dificuldade na expressão verbal, compreensão oral, leitura e escrita) ⁽⁵¹⁾, uma condição decorrente de uma lesão neurológica localizada no hemisfério esquerdo na parte inferior do lóbulo frontal (Área de Broca) ou no lóbulo temporal (Área de Wernicke), embora, em algumas pessoas, esta última se encontre no hemisfério direito ⁽³⁾.

A Área de Broca é responsável por planificar o modo de falar, enquanto a Área de Wernicke é responsável por processar os sons escutados e relacioná-los com a fala (compreensão sonora) ^(146, 147). Uma lesão na Área de Broca faz com que as pessoas não consigam expressar-se corretamente nem formar frases completas, já na Área de Wernicke, as pessoas têm dificuldade para compreender uma mensagem ou repeti-la e, por isso, não são capazes de gerar um discurso lógico ⁽¹⁴⁷⁾.

A incontinência urinária é também um problema frequente nos doentes mais idosos, sobretudo, nos primeiros três meses após o AVC, podendo afetar cerca de 40% a 60% das pessoas que se encontram internadas, 25% das que ainda apresentam problemas quando recebem a sua alta hospitalar e 15% aquelas que permanecem incontinentes após um ano ⁽¹⁴⁸⁾. Por outro lado, também pode ocorrer incontinência fecal, sendo, na maior parte das vezes, transitória e associada à falta de mobilidade, à inatividade, à ingestão inadequada de alimentos, a défices cognitivos ou a lesão neurológica ⁽⁵¹⁾.

Os **distúrbios neuropsiquiátricos** são uma consequência muito comum do AVC e podem ser divididos em: (a) doenças neurológicas pós-AVC (incluindo dor, epilepsia e demência) e (b) transtornos psiquiátricos pós-AVC (incluindo depressão, ansiedade, apatia e fadiga) (**Figura 2.9**) ⁽¹⁴⁹⁾.



Figura 2.9 – Complicações neuropsiquiátricas após o acidente vascular cerebral. AVC – acidente vascular cerebral.

a) Doenças neurológicas pós-AVC

Dor

A dor pós-AVC está presente em quase todas as fases do AVC, afetando até 50% dos sobreviventes ⁽¹⁵⁰⁾. A sua prevalência e incidência anual é difícil de determinar, dada a existência de vários tipos de dor (por exemplo, a dor pós-AVC central, a dor musculoesquelética, a dor relacionada com a espasticidade e a dor no ombro) em diferentes períodos ⁽¹⁵¹⁾. No entanto, a maior incidência ocorre precisamente na fase subaguda ⁽¹⁵²⁾. No caso da dor pós-AVC central, o seu início é geralmente gradual, embora também possa acontecer imediatamente após o AVC ou anos depois ⁽¹⁵³⁾.

Epilepsia

O AVC é a principal causa de epilepsia diagnosticada em idade tardia, sobretudo em pacientes que sofrem um AVC hemorrágico ^(154, 155). Esta doença crónica do SNC, caracterizada pela ocorrência de descargas elétricas anómalas, manifesta-se essencialmente através de várias crises convulsivas ⁽¹⁵⁶⁾ que se prolongam por mais de 7 dias após o AVC, dificultando a sua recuperação com o aumento da deterioração neurológica (**Figura 2.10**) ⁽¹⁵⁴⁾.

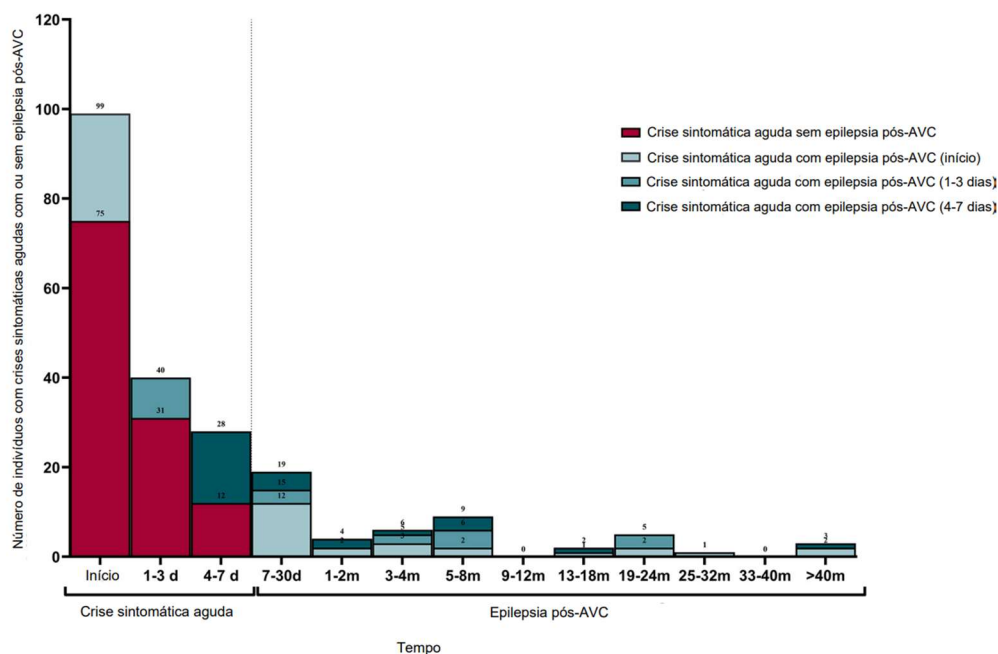


Figura 2.10 - Frequência e distribuição dos indivíduos com convulsões precoces (até 7 dias após o acidente vascular cerebral) – crise sintomática aguda – e convulsões tardias (7 dias após o acidente vascular cerebral) – epilepsia pós-acidente vascular cerebral. Adaptado de ⁽¹⁵⁴⁾. AVC – acidente vascular cerebral.

b) Transtornos psiquiátricos pós-AVC

Depressão

A depressão pós-AVC é o transtorno psiquiátrico mais frequente, com uma prevalência estimada de 18% a 33% dos casos, devido ao número crescente de sobreviventes de AVC ^(157, 158). Geralmente, os pacientes apresentam sentimentos de tristeza, desamparo, irritabilidade, bem como alterações na alimentação, sono e pensamento que prejudicam as suas atividades diárias e a recuperação ⁽¹⁵⁹⁾. Assim, esta complicação neurológica afeta significativamente a qualidade de vida e o bem-estar mental dos sobreviventes, podendo contribuir bastante para a recorrência do AVC ⁽¹⁶⁰⁾.

Ansiedade

A ansiedade pós-AVC é um transtorno mental muitas vezes caracterizado pelo medo intenso e pânico perante uma ameaça de um novo evento ou uma preocupação persistente em resposta a determinadas atividades diárias que comprometem a reabilitação do paciente em grande escala, sendo responsável por cerca de 18% a 34% dos casos durante o primeiro ano após o AVC ⁽¹⁴⁹⁾. Para além dos intensos efeitos psicológicos, a ansiedade pode também levar a vários efeitos físicos, tais como: tensão e dor muscular, tremores, tonturas, aumento da frequência cardíaca, dormência e formigamentos ⁽¹⁶¹⁾.

Apatia

A apatia pós-AVC é cada vez mais reconhecida como um desfecho comum do AVC, afetando, aproximadamente 30% dos pacientes ⁽¹⁶²⁾. Por ser uma síndrome multidimensional associada à diminuição da execução de tarefas a nível cognitivo, comportamental, emocional ou social da vida de um paciente, apresenta um maior impacto na sua reabilitação e qualidade de vida ⁽¹⁶³⁾. Muitas vezes pode ser confundida com a depressão pela existência de sintomas semelhantes. No entanto, os pacientes com depressão apresentam, normalmente, humor deprimido, uma atitude mais pessimista que remete para uma diminuição acentuada do interesse ou prazer em realizar determinadas atividades, enquanto os pacientes com apatia apresentam sintomas de indiferença e de iniciativa diminuída, em diversos comportamentos diários ^(164, 165). Para além disso, podem ser facilmente distinguidas através de exames neurológicos que indicam que as lesões de apatia pós-AVC se distribuem principalmente na região subcortical do

hemisfério direito, podendo afetar áreas como o núcleo caudado, o globo pálido e o putâmen (partes de um circuito que inclui o núcleo medial do tálamo e algumas áreas frontais que se encontram conectadas com o sistema límbico) ⁽¹⁶⁶⁾, enquanto as lesões da depressão pós-AVC estão associadas à região anterior do hemisfério esquerdo ⁽¹⁶⁷⁾.

Fadiga

A fadiga pós-AVC é um estado caracterizado por uma “sensação avassaladora de cansaço ou exaustão (mental e física)”, sem evidência de qualquer relação com o esforço exercido e qualquer melhoramento com o repouso ^(168, 169).

É considerada um dos desfechos mais comuns e prevalentes (42% a 53%) após o AVC ⁽¹⁷⁰⁾, constituindo uma barreira à participação nas atividades diárias ⁽¹⁷¹⁾ e à efetividade do seu processo de reabilitação, além de contribuir para a sobrecarga dos familiares e cuidadores ⁽¹⁷²⁾.

O seu aparecimento não está diretamente relacionado com o tipo ou a gravidade do AVC, variando de pessoa para pessoa ⁽¹⁷³⁾. No entanto, pensa-se que alguns fatores físicos [por exemplo, distúrbios do sono ⁽¹⁷⁴⁾] e psicológicos [por exemplo, a depressão ⁽¹⁷⁵⁾ e a ansiedade ⁽¹⁷⁶⁾] que surgem após esse episódio, possam contribuir para o aparecimento da sensação de fadiga ou ser considerados como consequências da mesma ⁽¹⁷⁷⁾. Isto porque, numa fase inicial, a reabilitação é mais intensa e, por isso, induz um maior consumo de energia por parte do sobrevivente, traduzindo-se num aumento do seu cansaço. Por outro lado, à medida que avança o tempo e as alterações motoras associadas ao AVC são mais notórias, inevitavelmente, a pessoa está sujeita a alterar a forma como realiza as suas atividades diárias, passando assim a ter um consumo de energia diferente, comparativamente com o período anterior ao AVC ⁽¹⁷⁸⁾.

Contudo, a fadiga pós-AVC tem sido examinada com mais atenção, por parte dos profissionais de saúde e investigadores, uma vez que ainda não existem evidências suficientes sobre os possíveis fatores que determinam a sua variabilidade ⁽¹⁷⁰⁾.

2.6. Fatores de Risco

No contexto da saúde, os fatores de risco são todas as situações (características e hábitos de vida) que aumentam a probabilidade de ocorrência de uma determinada doença ou condição clínica ⁽¹⁷⁹⁾.

Nas últimas três décadas, houve um aumento no número total de DALYs relacionados com o AVC devido a fatores de risco ⁽¹⁸⁰⁾. Mediante esse aumento, muitos países procuraram alternativas para a redução, prevenção e aprimoramento dos resultados obtidos pelos sobreviventes de AVC, optando pela execução de intervenções educativas em saúde ou da promoção da prevenção através das redes sociais ⁽¹⁸¹⁾.

Sendo o AVC considerado uma emergência médica temível e temida, e ainda uma das principais causas de morte e incapacidade mundial, torna-se importante destacar os seus fatores de risco, de forma a alertar a população e a prevenir a sua ocorrência, visto que, quanto maior for o número de fatores de risco identificados num indivíduo, maior será a probabilidade de ocorrer um AVC ⁽⁵¹⁾.

Neste âmbito, existem fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Os primeiros são aqueles em que é possível intervir e cujo controlo e tratamento adequado, conduzem a um menor impacto e menor probabilidade de desenvolvimento da doença. São, exemplo disso, a HTA, a diabetes *mellitus*, a hipercolesterolemia, o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, entre outros. Já os não modificáveis, são os que não são passíveis de qualquer tipo de controlo ou intervenção. Incluem-se os fatores genéticos individuais, a hereditariedade, a idade, o género ou a raça ^(4, 182).

2.6.1. Modificáveis

Hipertensão arterial

A HTA é o fator de risco modificável mais prevalente para o AVC, independentemente do seu subtipo, isquémico ou hemorrágico, apresentando diferenças no seu início e na sua prevalência, entre homens e mulheres ^(183, 184).

Dados epidemiológicos sugerem que, durante os anos de reprodução, as mulheres apresentam taxas de HTA muito menores do que os homens ⁽¹⁸⁵⁾. Estas diferenças são explicadas fisiologicamente pelo início e pós-menopausa, devido à redução drástica da produção de estrogénios (com ação cardioprotetora), contribuindo para um aumento da

PA e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de HTA e risco de AVC. Por outro lado, na pré-menopausa, as mulheres apresentam valores de PA mais baixa face aos homens ⁽¹⁸⁶⁾.

Segundo as *guidelines* de 2023, da *European Society of Hypertension* (ESH) e da ESC ⁽¹⁸⁷⁾, a HTA é definida com base em valores repetidos de pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg avaliada no exame clínico. Para além disso, existe uma relação entre a PA e eventos cardiovasculares ou renais, para valores de PAS > 115 mmHg e de PAD > 75 mmHg. Em condições de repouso, os intervalos dos valores considerados normais de PAS e PAD são 120-129 mmHg e 80-84 mmHg, respetivamente ⁽¹⁸⁷⁾.

A classificação da PA, avaliada no exame clínico, e a definição dos graus de HTA podem ser consultados na **Tabela 2.1**.

Tabela 2.1 - Classificação da pressão arterial avaliada no exame clínico e definições dos graus de hipertensão arterial. Adaptado de ⁽¹⁸⁷⁾.

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120 - 129	e	80 – 84
Normal-alta	130 - 139	e/ou	85 – 89
Hipertensão Grau 1	140 - 159	e/ou	90 – 99
Hipertensão Grau 2	160 - 179	e/ou	100 – 109
Hipertensão Grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada ^a	≥ 140	e	<90
Hipertensão Diastólica Isolada ^a	<140	e	≥ 90

PAD – pressão arterial diastólica; PAS – pressão arterial sistólica.

^aA hipertensão sistólica ou diastólica isolada é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores de PAS e PAD nos intervalos indicados.

Na população, em geral, já diagnosticada, em termos de objetivo terapêutico, pretende-se que a PAS seja inferior a 140 mmHg (até aos 120 mmHg) e que a PAD apresente valores sempre abaixo dos 80 mmHg (70-80 mmHg) (**Figura 2.11**) ⁽¹⁸⁷⁾.

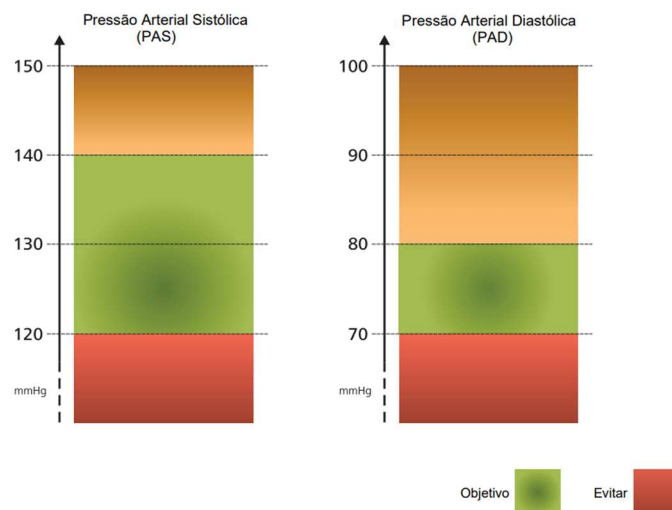


Figura 2.11 - Objetivo terapêutico de pressão arterial avaliada no exame clínico na população hipertensa adulta em geral. Adaptado de ⁽¹⁸⁷⁾.

No AVC hemorrágico, o aumento da PA está associado a um maior risco de expansão do hematoma, morte e a uma menor probabilidade de recuperação neurológica. Esse aumento irá depender se a intervenção para a redução da PA é feita <6h ou >6h, após o início dos sintomas (**Figura 2.12**) ⁽¹⁸⁷⁾.

No AVC isquêmico, a maioria das pessoas apresenta valores iniciais de PA altos ou muito altos, associados a um pior resultado clínico e/ou neurológico, com uma redução progressiva espontânea nas primeiras 48 a 72 horas, após o AVC ⁽¹⁸⁷⁾. Aqueles que permanecem hipertensos ($\geq 140/90$ mmHg) por mais de três dias após o episódio, deve ser considerada a iniciação ou reintrodução de medicamentos anti-hipertensores com o objetivo de reduzir os valores da PA ⁽¹⁸⁷⁾.

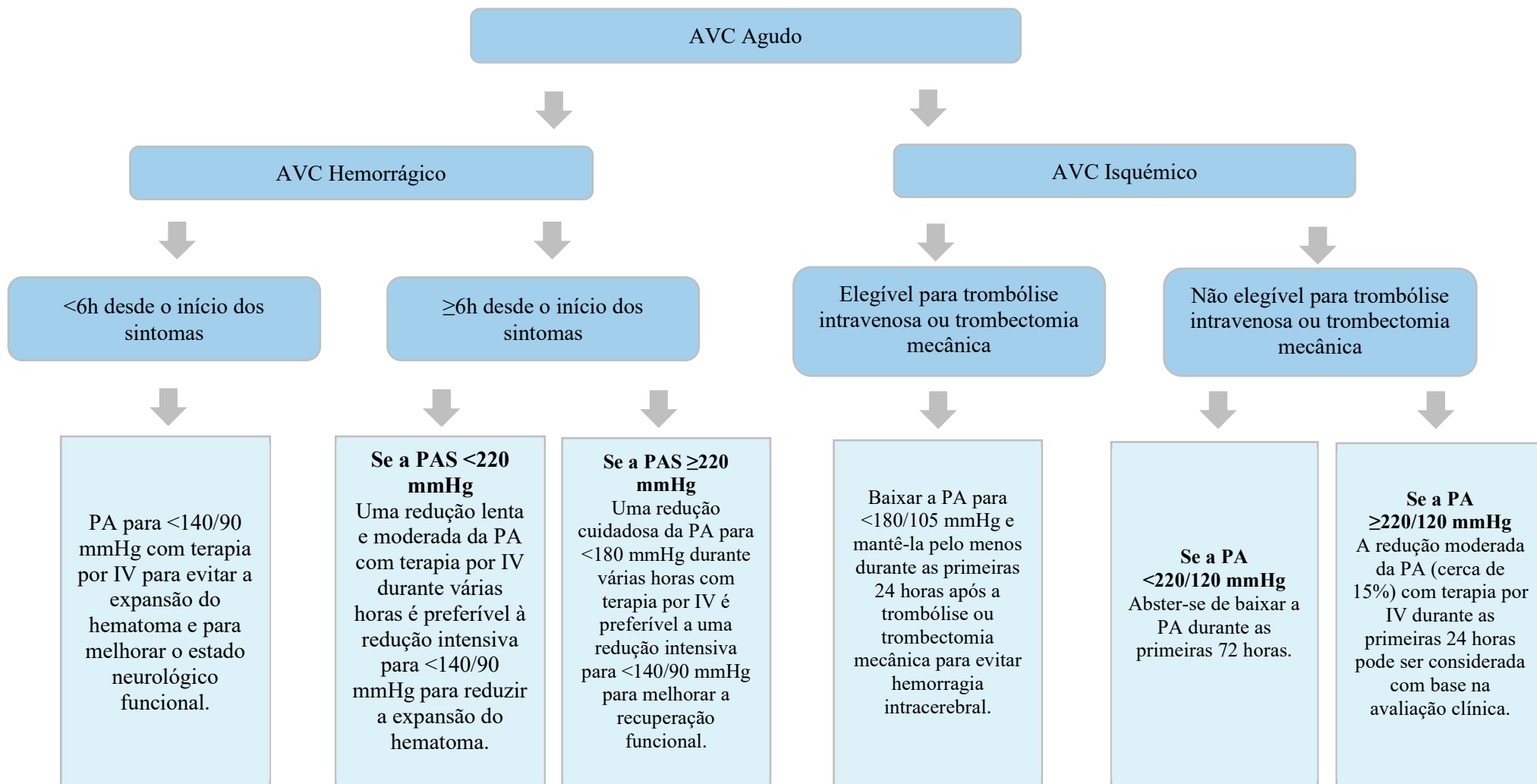


Figura 2.12 - Controlo da pressão arterial no acidente vascular cerebral agudo. Adaptado de ⁽¹⁸⁷⁾. AVC – acidente vascular cerebral; IV – via intravenosa; PA – pressão arterial; PAD – pressão arterial diastólica; PAS – pressão arterial sistólica.

Diabetes mellitus

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia), resultante de uma insuficiente secreção de insulina, por parte do pâncreas ou pelo aumento da resistência à ação da insulina no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético ⁽¹⁸⁸⁾.

A longo prazo, os estados de hiperglicemia podem levar a complicações cerebrovasculares graves, sendo responsáveis por alterações patológicas nos vasos sanguíneos cerebrais em vários locais, constituindo assim o segundo fator de risco modificável mais representativo para a ocorrência de AVC, nomeadamente, o AVC isquêmico ⁽¹⁸⁹⁾. Para além disso, contribuem para a formação de depósitos de gordura (placas de ateroma) que estreitam os vasos sanguíneos e limitam a passagem do fluxo sanguíneo no lúmen acima de 50% para os diversos órgãos. Este processo é denominado aterosclerose (doença de progressão lenta) e ocorre, principalmente, em indivíduos mais velhos ^(190, 191).

As pessoas com diabetes, de todas as faixas etárias, apresentam um risco cerca de duas vezes maior de virem a sofrer um AVC, assim como um maior risco da sua recorrência, comparativamente aos que não possuem esta doença ^(192, 193). Este risco diminui consideravelmente quando existe um controlo adequado da glicemia e de outros fatores de risco.

Tabagismo

O tabagismo é um dos fatores de risco mais prevalentes para a carga global do AVC, apresentando um risco entre duas e quatro vezes maior para o AVC isquêmico e HIC, em indivíduos fumadores ^(194, 195).

O fumo do tabaco contém substâncias químicas nocivas, tais como a nicotina, monóxido de carbono, alcatrão, alguns metais pesados (como o chumbo e o cádmio) e substâncias radioativas (como o carbono-14 e o polónio-210) que são transferidas dos pulmões para a corrente sanguínea aquando da sua inalação. Estas provocam alterações nas células, acabando por afetar o funcionamento normal do organismo, nomeadamente, o sistema circulatório ⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾.

O monóxido de carbono é responsável por reduzir o transporte de oxigénio do sangue para os tecidos, enquanto a nicotina (substância simpaticomimética) promove a libertação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) ativadas pelo sistema nervoso simpático que fazem aumentar a frequência cardíaca e a PA ^(196, 199). Para além disso, estas

substâncias tornam o sangue mais espesso, ativam a agregação das plaquetas e favorecem a formação de coágulos que contribuem para o estreitamento da parede dos vasos sanguíneos, levando a uma diminuição da quantidade de oxigênio presente nos tecidos. Em conjunto, para além de aumentarem consideravelmente o risco de AVC, também aumentam o risco de desenvolver aterosclerose ^(196, 200).

O ato de fumar pode, ainda, afetar os níveis de colesterol do organismo, reduzindo os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (c-HDL) e aumentando os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (c-LDL) ⁽²⁰¹⁾, contribuindo para o aumento do risco de AVC.

Segundo o relatório, elaborado em 2022 pela OMS, relativo às “tendências na prevalência do uso de tabaco entre os anos 2000-2030”, verificou-se um declínio das taxas de consumo de tabaco, globalmente, com cerca de 1 em cada 5 adultos fumadores, em comparação com 1 em cada 3 no ano de 2000. Ainda nesse ano, as estimativas apontavam para a existência de cerca de 1,245 mil milhões de fumadores de qualquer tabaco no mundo, entre os quais, 1,022 mil milhões eram homens e 224 milhões eram mulheres, excluindo os adolescentes com menos de 15 anos (**Figura 2.13**) ⁽²⁰²⁾.

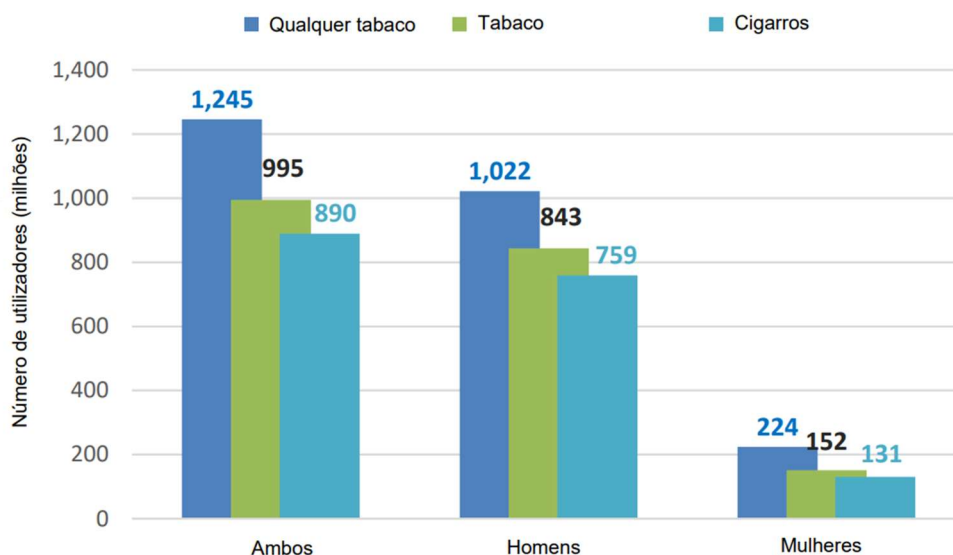


Figura 2.13 - Número global de utilizadores de tabaco (em milhões) por tipo de tabaco relativo ao ano de 2022. Adaptado de ⁽²⁰²⁾.

De todas as regiões, foi a região do Sudeste Asiático que registou a percentagem mais elevada da atual população consumidora de tabaco (todas as pessoas com idade igual ou superior a 15 anos), com 26,5% (368 milhões de fumadores), seguindo-se a região da Europa com 25,3%. Até 2030, a OMS prevê que a Europa tenha as taxas de tabagismo mais elevadas, a nível mundial, com uma prevalência de cerca de 23% ⁽²⁰²⁾.

A exposição dos não fumadores ao fumo ambiental do tabaco (fumo passivo), tem efeitos nocivos sobre o aparelho circulatório, aumentando o risco para o desenvolvimento de AVC, pelo que deve ser evitado ao máximo.

Hipercolesterolemia

O colesterol é essencialmente produzido pelo fígado (síntese endógena), mas também pode ser proveniente da ingestão de determinados alimentos (responsável por cerca de 25% a 30% do colesterol do organismo) ⁽²⁰³⁾. Trata-se de uma molécula predominantemente hidrofóbica, constituinte das membranas celulares e de algumas hormonas e vitaminas, sendo responsável por regular a rigidez, fluidez e a permeabilidade da bicamada lipídica ^(203, 204).

Em condições normais, não é transportado livremente na circulação, mas ligado a proteínas do sangue, como a albumina ou contido em lipoproteínas responsáveis pelo seu transporte ⁽²⁰³⁾. Na circulação sistémica, essas lipoproteínas plasmáticas são classificadas em seis tipos com base na sua densidade, diâmetro, composição lipídica [% triglicéridos (TG), % ésteres de colesterol, % fosfolípidos e % colesterol] e apolipoproteínas presentes: quilomicra (QM), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermédia (IDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína (a) (**Tabela 2.2**) ^(205, 206).

Tabela 2.2 - Características físicas e químicas das lipoproteínas plasmáticas humanas. Adaptado de ⁽²⁰⁵⁾.

	Densidade (g/ml)	Diâmetro (nm)	TG (%)	Ésteres de colesterol (%)	FF (%)	Colesterol (%)	Apo principal
QM	<0.95	80-100	90-95	2-4	2-6	1	ApoB-48
VLDL	0.95-1.006	30-80	50-65	8-14	12-16	4-7	ApoB-100
IDL	1.006-1.019	25-30	25-40	20-35	16-24	7-11	ApoB-100
LDL	1.019-1.063	20-25	4-6	34-35	22-26	6-15	ApoB-100
HDL	1.063-1.210	8-13	7	10-20	55	5	ApoA-I
Lp (a)	1.006-1.125	25-30	4-8	35-46	17-24	6-9	Apo(a)

Apo – apolipoproteína; FF – fosfolípidos; HDL – lipoproteína de alta densidade; IDL – lipoproteína de densidade intermédia; LDL – lipoproteína de baixa densidade; Lp (a) – lipoproteína (a); QM – quilomicra; TG – triglicéridos; VLDL – lipoproteína de densidade muito baixa.

Os QM transportam os TG e o colesterol proveniente da dieta para os tecidos periféricos e fígado; a VLDL é responsável pelo transporte de TG sintetizados no fígado para os tecidos periféricos ⁽²⁰⁷⁾; as IDL são remanescentes de VLDL; a LDL é responsável pelo transporte do colesterol do fígado (hepatócitos) para outros órgãos (tecidos periféricos), enquanto a HDL é responsável pelo transporte do colesterol dos órgãos (tecidos periféricos) de volta para o fígado para que possa ser metabolizado e posteriormente eliminado ^(206, 208).

As dislipidemias podem ser caracterizadas por um nível elevado de colesterol total, c-LDL, TG e um nível reduzido de c-HDL no plasma sanguíneo ^(206, 209).

A hipercolesterolemia surge como um importante fator de risco modificável para o AVC, a seguir à HTA, à diabetes *mellitus* e ao tabagismo ⁽²¹⁰⁾, uma vez que o risco de sofrer um AVC, nomeadamente, isquémico e alguns outros subtipos (AVC lacunar e cardioembólico) está intimamente associado ao aumento sérico do marcador lipídico c-LDL ^(211, 212) que se acumula nas paredes das artérias, levando ao seu estreitamento e à formação de “depósitos” de gordura que obstruem o fluxo sanguíneo e contribuem diretamente para o desenvolvimento de aterosclerose. Por outro lado, valores elevados de c-HDL promovem efeitos protetores a nível da saúde cardiovascular, nomeadamente, contra o AVC ⁽²¹³⁾. Dessa forma, o aumento do risco de aterosclerose/DCV está associado a um aumento dos valores de c-LDL e a uma redução dos valores de c-HDL ^(209, 213, 214).

A principal causa para o aparecimento de níveis de colesterol altos no sangue está relacionada com os estilos de vida praticados, tais como, uma alimentação pouco saudável (especialmente uma dieta rica em gorduras saturadas) e a escassez de exercício físico. Daí ser indispensável adotar-se uma restrição do regime alimentar, dando preferência ao consumo de gorduras mono e polinsaturadas, alimentos ricos em fibra e de baixo índice glicémico, acompanhado de uma atividade física regular ⁽²¹⁵⁾.

Seja na prevenção primária ou secundária, o objetivo terapêutico é a redução do c-LDL em, pelo menos, 50% em relação ao valor inicial (**Tabela 2.3**) ⁽²⁰⁵⁾.

Tabela 2.3 - Categorias de risco ⁽²⁰⁵⁾.

Categoria de risco	Objetivo c-LDL
Risco muito elevado (prevenção secundária)	<55 mg/dl
Risco muito elevado (prevenção primária)	<55 mg/dl
Risco elevado	<70 mg/dl
Risco moderado	<100 mg/dl
Baixo risco	<116 mg/dl

c-LDL – colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Obesidade

A obesidade é definida, pela OMS, como uma doença crónica complexa resultante da acumulação anormal ou excessiva de gordura que representa um risco para a saúde ⁽²¹⁶⁾. Esta patologia resulta do desequilíbrio entre as calorias ingeridas e a quantidade de calorias gastas, ou seja, o consumo de calorias excede o gasto calórico ⁽²¹⁷⁾. Para além disso, pode ser o resultado de fatores não controláveis, nomeadamente, condições genéticas, metabólicas, comportamentais, ambientais, culturais e socioeconómicas ⁽²¹⁶⁾.

Esta doença afeta a longevidade e a qualidade de vida, favorecendo o desenvolvimento de outras comorbilidades, tais como a diabetes *mellitus*, a HTA, a aterosclerose, a dislipidemia e a síndrome metabólica, contribuindo para um aumento progressivo do risco de AVC que se encontra em grande parte relacionado com o excesso de tecido adiposo, responsável pela promoção de estados hipercoaguláveis e hiperinflamatórios ⁽²¹⁸⁻²²⁰⁾.

O seu diagnóstico é feito através do cálculo do índice de massa corporal (IMC)

(Tabela 2.4): o peso do paciente (em quilogramas) dividido pela altura ao quadrado (em metros), classificando adultos com um IMC ≥ 25 kg/m² com “sobrepeso” e um IMC ≥ 30 kg/m² como “obesos” ⁽²²¹⁾, com um risco de AVC aumentado em 22% e em 64%, respetivamente ⁽²²²⁾.

Tabela 2.4 - Classificação segundo o índice de massa corporal ⁽²²³⁾.

IMC (kg/m ²)	Observações
<18,5	Magreza (baixo peso)
18,5 a 24,9	Peso normal
25 a 29,9	Excesso de peso (sobrepeso)
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III (obesidade extrema)

IMC - índice de massa corporal.

As taxas de obesidade variam consoante o país, a etnia, a idade e o género. Geralmente, as mulheres tendem a ter um IMC médio mais elevado do que os homens, influenciado por diferenças na alimentação e na atividade física, assim como a existência de normas culturais ⁽²²⁴⁾.

Para reduzir e controlar a sua prevalência, é importante implementar modificações do estilo de vida e do comportamento das pessoas, isto é, adotar uma alimentação reduzida na ingestão de calorias e regularizar a prática de exercício físico. Noutras situações, pode ser necessária a intervenção farmacoterapêutica, nomeadamente, na presença de outras comorbilidades, sendo importante ter em conta a relação benefício/risco e a respetiva adesão, com o objetivo de atenuar os riscos subjacentes ⁽²²⁰⁾.

Sedentarismo

O sedentarismo é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da doença cerebrovascular, nomeadamente, o AVC isquémico. Num indivíduo que seja diariamente inativo, existe um aumento de incidência, mortalidade e morbidade do AVC ⁽⁴⁾.

Durante as duas últimas décadas, foram realizados vários estudos com o objetivo de identificar o efeito da atividade física regular na prevenção de AVC em todas as faixas

etárias. A maioria desses estudos demonstraram que a atividade física regular, mesmo que de intensidade ligeira (aproximadamente trinta minutos por dia), contribui de forma significativa para a redução (no geral, em 25% e 30%) do risco de AVC ^(225, 226), com algumas variações entre homens e mulheres ⁽²²⁶⁻²³²⁾. Para os homens, a redução do risco de AVC é maior quando praticam atividade física de intensidade moderada a vigorosa (por exemplo, a natação), ao passo que as mulheres obtêm um maior benefício quando praticam frequentemente uma atividade física de intensidade baixa (por exemplo, a caminhada). Para além de fazer parte de uma das estratégias de prevenção de estilo de vida saudável ⁽²²⁶⁾, contribui também para a redução da incidência de outros fatores de risco, como a HTA, a diabetes *mellitus*, a obesidade, entre outros ^(225, 233). Contudo, o efeito preventivo da atividade física, é dependente do género, da intensidade, do tipo de exercício, bem como da sua duração ⁽²³⁴⁾.

No geral, os efeitos neuroprotetores benéficos da atividade física na prevenção do AVC são numerosos: estimular a neurogénese, a plasticidade sináptica neural e a excitabilidade; inibir a inflamação, o *stress* oxidativo e a apoptose; preservar a integridade da BHE; e prevenir a excitotoxicidade neuronal ⁽²³⁴⁾.

A prática de atividade física regular também é recomendada para pessoas que já sofreram um AVC, visto que esta pode melhorar a função cognitiva, ou seja, reduzir o risco de desenvolver demência, a recuperação funcional, como desencadear efeitos antidepressivos após o AVC ⁽²²⁵⁾. Especialmente, a atividade aeróbica, como parte da reabilitação, que permite um melhor fluxo sanguíneo para todos os órgãos do corpo, ajudando a reduzir o risco de eventos recorrentes ⁽²³⁵⁾.

Consumo de álcool

O uso nocivo do álcool é reconhecido como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de várias doenças e mortalidade (5,3%) em todo o mundo ^(236, 237).

A relação entre o consumo de álcool e a incidência do AVC é bastante complexa, e apesar dos vários estudos realizados, parece não ser consensual como classificar os diferentes níveis (baixo, moderado, elevado) de consumo de álcool ⁽²³⁸⁾. Uma das principais razões, deve-se ao facto de existirem potenciais efeitos benéficos (protetores) do consumo de álcool, em consumidores ligeiros (<151 g/semana) ou moderados (151 a 300 g/semana) sobre alguns desfechos de DCV, nomeadamente, os diferentes tipos de AVC ^(239, 240).

Contudo, a dose e a forma de ingerir álcool desempenham um papel crucial nos efeitos obtidos e diferem de continente para continente [América⁽²⁴⁰⁾ *versus* Europa⁽²⁴¹⁾] de país para país [Portugal⁽²⁴²⁾ *versus* Reino Unido]. Na América, o consumo elevado de álcool (>60 g/dia ou mais de 5 bebidas por dia) está associado a um aumento do risco de AVC isquémico e hemorrágico. Por outro lado, se o seu consumo for moderado (20 a 30 g/dia ou 1 a 2 bebidas por dia) pode reduzir até 30% este risco⁽²⁴⁰⁾. Na Europa, mais concretamente, em Portugal, é considerado um consumo de baixo risco até 24 g de álcool por dia para homens e até 16 g para mulheres⁽²⁴²⁾.

2.6.2. Não Modificáveis

Idade

A idade é o fator de risco não modificável mais importante para o desenvolvimento de todos os tipos de AVC, uma vez que a sua incidência e prevalência aumenta com a idade⁽⁹⁾, ocorrendo, maioritariamente, em pessoas com 65 ou mais anos⁽²⁴³⁾.

Por cada década sucessiva, após os 55 anos, a probabilidade de ocorrência do AVC duplica, tanto para os homens como para as mulheres⁽²⁴⁴⁾. Para além disso, 16% dos AVC ocorrem em pessoas com idade entre os 15 e os 49 anos e 62% acima dos 70 anos⁽²⁴⁵⁾.

Apesar de ser uma doença, habitualmente, despoletada em idade avançada, têm sido observados cada vez mais casos de AVC em indivíduos jovens, entre os 40 e os 55 anos^(246, 247). Nesta faixa etária, a patologia tem um efeito mais devastador para o doente e respetiva família, sendo responsável por cada vez mais hospitalizações, resultantes das sequelas físicas e emocionais, com um impacto social e económico significativo associado a uma pior qualidade de vida^(248, 249).

A degeneração do SNC relacionado com o envelhecimento pode estar na origem do número de casos de AVC em idades mais avançadas, visto que a rede da vasculatura cerebral (micro e macrocirculação cerebral) sofre alterações estruturais e funcionais. Algumas dessas alterações podem promover a neuroinflamação, outras podem mesmo levar à lesão microvascular. Para além disso, algumas também podem ser silenciosas, como é o caso da doença cerebrovascular silenciosa que pode levar ao surgimento de

AVC silenciosos, assim como as HIC ⁽²⁵⁰⁾. Todas estas condições aumentam a suscetibilidade de AVC para pessoas de maior idade.

Género

A relação do género com o risco de incidência de AVC e a mortalidade varia de acordo com a idade, sendo o AVC mais incidente em homens, embora a mortalidade seja maior em mulheres ⁽²⁵¹⁾.

Geralmente, em idades mais jovens (<30 anos), as mulheres têm uma maior incidência de AVC, mas entre os 40 e os 79 anos, consegue ser maior no género masculino. Já a partir dos 80 anos, verifica-se que o risco é semelhante para ambos os géneros. ⁽²⁵²⁾.

Os dados disponíveis mostram que as mulheres, em média, têm o seu primeiro AVC cerca de 4 a 6 anos mais tarde do que os homens ^(253, 254), com uma maior taxa de mortalidade e pior qualidade de vida ^(255, 256). Esta diferença poderá estar relacionada com o facto de existirem fatores de risco específicos do género feminino ⁽²⁵⁷⁾, tais como o uso de contraceptivos orais, a idade precoce da menopausa (pela perda de proteção conferida pelos estrogénios e por estar associada a um aumento da PA), a gravidez e alguns eventos adversos (parto prematuro e pré-eclampsia), entre outros. Além disso, também existem diferenças na resposta ao tratamento e ao seu resultado ⁽²⁵⁸⁾.

Quanto ao tipo de AVC, as mulheres têm uma maior prevalência e incidência de aneurismas intracranianos e HSA, enquanto os homens apresentam maiores taxas de HIC ^(252, 259).

3. Consequências

A crescente proporção de sobreviventes de AVC em todo o mundo desviou a atenção para as suas consequências a longo prazo, nomeadamente, o comprometimento cognitivo e a demência ⁽²⁶⁰⁾. Estes, por sua vez, contribuem de forma significativa para aumentar a complexidade dos quadros funcionais, agravados por sequelas em vários domínios, que se traduzem num impacto negativo na qualidade de vida das pessoas, tornando-as mais dependentes nas atividades do dia a dia ⁽²⁶¹⁾.

O comprometimento cognitivo e a demência pós-AVC podem ocorrer como consequência de AVC isquémico agudo ⁽²⁶²⁾, bem como HIC ^(263, 264) e HSA ^(265, 266).

É importante reconhecer o estado cognitivo pré-AVC para permitir uma classificação apropriada, visto que algumas pessoas com AVC podem ter um declínio cognitivo pré-AVC de gravidade variável ⁽²⁶⁷⁾. Por exemplo, uma pessoa que tenha um comprometimento cognitivo pré-existente (diagnosticado ou não diagnosticado) e um AVC, não deve ser diagnosticado como demência pós-AVC ⁽²⁶⁸⁾.

Um estudo realizado demonstrou que o comprometimento cognitivo pós-AVC foi observado em até 80% ⁽²⁶⁹⁾ dos sobreviventes de AVC 4 anos após o AVC e demência pós-AVC em até 40% ⁽²⁷⁰⁾ dos sobreviventes de AVC 1 ano após o AVC. Estes valores, salientam a importância para a execução precoce de estratégias de prevenção, nomeadamente, ao nível dos fatores de risco associados e modificações do estilo de vida.

3.1. Comprometimento Cognitivo

O comprometimento cognitivo após um AVC engloba défices cognitivos que se manifestam nos 3 a 6 meses após o evento ⁽⁵⁾. Este, representa uma das sequelas mais comuns após o AVC, com 40-75% dos sobreviventes a apresentar algum grau de défice cognitivo ⁽²⁷¹⁾.

Para a maioria das pessoas, o início de algum comprometimento cognitivo será mais evidente na fase aguda após o AVC ⁽²⁷²⁾, em que os fatores de previsão associados incluem: o tipo de AVC, episódios recorrentes de AVC, localização e lateralidade da(s) lesão(ões), volume de enfarto cerebral, atrofia do lobo temporal medial e patologia neurodegenerativa coexistente ⁽²⁷¹⁾. Para além disso, existem outros fatores biológicos

que podem contribuir ainda mais para o comprometimento cognitivo, nomeadamente a diabetes *mellitus*, a FA, a depressão e a afasia ⁽²⁷³⁾.

O comprometimento cognitivo vascular (CGV) refere-se a todas as formas de comprometimento cognitivo associadas a doenças cerebrovasculares, nomeadamente, o AVC (isquémico ou hemorrágico), sendo predominantemente causado por fatores de risco vascular (HTA, diabetes *mellitus*, doença cardíaca, tabagismo, entre outros) ⁽²⁷⁴⁾.

Este conceito abrange todo o espectro de comprometimento cognitivo ligeiro vascular, caracterizado por défices de memória, atenção e velocidade de processamento mental, até à sua forma mais grave, a demência vascular (DV), onde existe um comprometimento cognitivo significativo que interfere nas atividades diárias e na qualidade de vida, incluindo fatores vasculares isolados ou em combinação com neurodegeneração, como a doença de Alzheimer (DA) e demência relacionada à DA ⁽²⁷⁵⁾.

Os principais requisitos para o diagnóstico de CGV são a demonstração de um défice cognitivo através de exames neuropsicológicos e a presença de doença cerebrovascular ⁽²⁷⁴⁾.

A prevalência de CGV, que inclui formas mais ligeiras de comprometimento cognitivo, está relacionada com a idade. Em indivíduos com idade entre os 65 e os 84 anos, a prevalência de formas ligeiras de CGV não elegíveis para demência é maior do que a de DV ⁽²⁷⁶⁾. Em alguns casos, os pacientes com CGV podem retornar à cognição normal, tendo-se verificado particularmente quando os défices cognitivos se inserem num contexto de um AVC agudo ⁽²⁷⁷⁾, depressão ⁽²⁷⁸⁾ ou insuficiência cardíaca ⁽²⁷⁹⁾.

3.2. Demência

Segundo a OMS, a demência é definida como uma síndrome resultante de doença cerebral, geralmente de natureza crónica ou progressiva, no qual se registam alterações nas múltiplas funções nervosas superiores, incluindo a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a linguagem e o raciocínio ⁽²⁸⁰⁾.

Esta forma nociva de degeneração intelectual pode ser causada por várias condições neuropatológicas que provocam danos ou perda de células nervosas e conexões no cérebro com o avançar da idade, mas também pode resultar de lesões no cérebro, AVC,

tumores cerebrais, traumatismos, entre outras causas, originando diferentes tipos de demências ⁽²⁸¹⁾.

Normalmente, caracteriza-se por apresentar um início gradual que se agrava ao longo do tempo, podendo levar, por exemplo, à perda de capacidades para a execução das tarefas diárias. Apesar de ser responsável pelo desenvolvimento de múltiplos défices cognitivos que afetam maioritariamente a população idosa, é importante salientar que esta não faz parte do processo de envelhecimento natural e, por isso, nem todas as pessoas idosas desenvolvem demência à medida que envelhecem ⁽²⁸²⁾.

O AVC e a demência são doenças relacionadas com a idade mais temidas em todo o mundo, estando interrelacionadas pela partilha de vários fatores de risco semelhantes, como a HTA e a diabetes *mellitus* ⁽²⁸³⁾. O AVC duplica o risco de incidência de demência, sendo esse risco mais alto imediatamente após o AVC e permanecendo alto a longo prazo depois do evento ⁽²⁷⁰⁾. No entanto, esse risco não é linear ao longo do tempo, sendo mais elevado nos primeiros seis meses após o AVC, isto porque, muitos dos casos de demência pós-AVC não são casos de demência que teve início só após o AVC, mas sim demência pré-existente que se manifestou depois do AVC ⁽²⁸⁴⁾.

As etiologias mais frequentes de demência podem dividir-se em dois grupos: (a) doenças neurodegenerativas (primárias), em que a demência é a própria doença e (b) doenças não neurodegenerativas (secundárias), em que existe outra patologia que se manifesta por demência ⁽²⁸⁵⁾.

Nas doenças neurodegenerativas estão incluídas ⁽²⁸⁵⁾: a DA (responsável por 60% a 70% dos casos) ⁽²⁸⁶⁾, a Doença de Parkinson (aproximadamente 30%) ⁽²⁸⁷⁾, a Demência dos Corpos de Lewy (DCL) (responsável por 20% a 30%) ⁽²⁸⁸⁾, e a Demência Frontotemporal (5% a 10%) ⁽²⁸⁹⁾. Nas doenças não neurodegenerativas, destaca-se a DV ⁽²⁸⁵⁾, que representa cerca de 15% a 20% dos casos ⁽²⁹⁰⁾ (**Figura 3.1**).

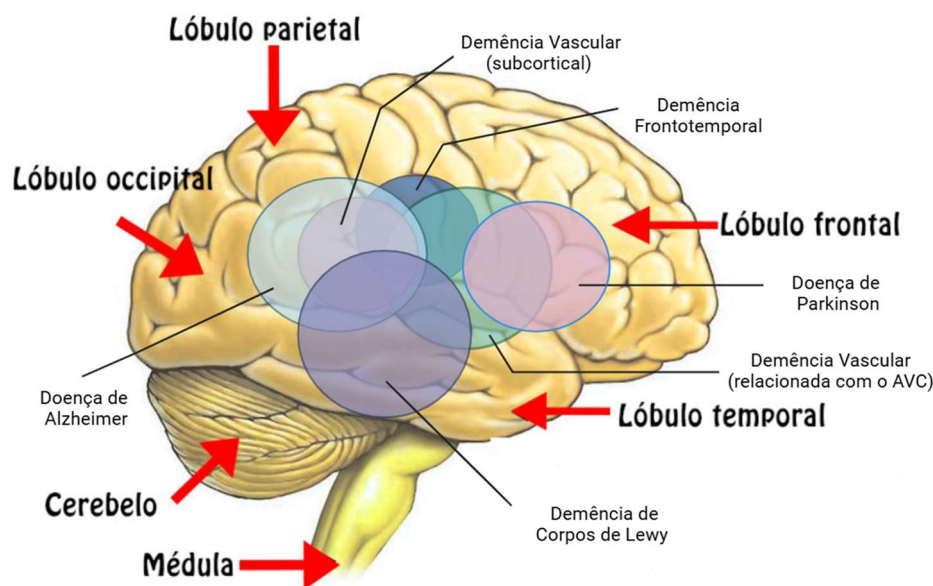


Figura 3.1 - Regiões do cérebro comumente afetadas pelos diferentes subtipos de demência. Adaptado de ⁽²⁹¹⁾. AVC – acidente vascular cerebral.

3.2.1. Demência após o Acidente Vascular Cerebral

A Demência após AVC é uma consequência frequente do AVC definida como o declínio cognitivo imediato e/ou tardio que se inicia dentro de 6 meses após um evento, não existindo qualquer reversão ⁽⁵⁾. Afeta mais de um terço dos sobreviventes de AVC e compreende todos os tipos de demência que se desenvolvem, isto é, a DV, a demência neurodegenerativa e a demência mista (DM) ⁽²⁹²⁾.

3.2.1.1. Demência Vascular

A DV corresponde a cerca de 15% a 20% dos casos de demência ⁽²⁹⁰⁾. Distingue-se de outros transtornos neurocognitivos por resultar de diferentes condições (tipicamente eventos cerebrovasculares, incluindo AVC) ⁽²⁹³⁾ que interrompem ou reduzem o fluxo sanguíneo (hipoperfusão) e o fornecimento de oxigênio para o cérebro, danificando os vasos sanguíneos e privando as células nervosas de oxigênio e nutrientes vitais ⁽²⁹⁴⁾.

Em relação a outras demências (que tendem a progredir continuamente), a DV pode desenvolver-se de forma gradual e os seus sintomas podem agravar-se de forma

súbita, após um ou vários AVC, e em seguida, estagnar ou diminuir. Geralmente, tornam-se mais evidentes quando ocorrem subitamente após um AVC, porque alguns aspectos das funções mentais não são prejudicados, dado que o AVC destrói o tecido cerebral apenas numa parte do cérebro. Desta forma, mudanças súbitas pós-AVC são associadas a sintomas de confusão, desorientação, dificuldade para falar ou entender a fala, perda de coordenação, dormência ou paralisia num lado do rosto ou do corpo, entre outros ⁽²⁹⁵⁾.

As manifestações clínicas da DV variam com o local do cérebro, onde os vasos sanguíneos e o fluxo sanguíneo estão obstruídos ⁽²⁹⁶⁾. Normalmente, a DV envolve défices de atenção, velocidade de processamento cognitivo e alterações no humor e na personalidade ⁽²⁹⁷⁾.

A perda de memória pode ou não ser significativa, dependendo da área específica do cérebro onde o fluxo sanguíneo é reduzido ⁽²⁹⁵⁾. Comparativamente com a DA, a DV tende a causar perda de memória mais tardiamente e a afetar menos a personalidade ⁽²⁹⁸⁾. Por outro lado, as dificuldades a nível da função executiva (planear, resolver problemas, lidar com tarefas complexas) surgem mais cedo na DV ⁽²⁸⁵⁾.

As principais características patológicas da DV incluem a rotura da BHE, o comprometimento cognitivo, a neuroinflamação e o comprometimento do sistema colinérgico ⁽²⁹⁹⁻³⁰²⁾.

Existem vários subtipos de DV, sendo os dois subtipos mais comuns: a Demência por Multienfartes e a Doença de Binswanger ⁽³⁰³⁾.

A Demência por Multienfartes é a forma mais comum de DV, sendo definida como o comprometimento cognitivo resultante de múltiplos enfartes cerebrais pequenos, também denominados por acidente(s) isquémico(s) transitório(s) (AIT), responsáveis por causar danos ao nível do córtex cerebral ⁽³⁰³⁾.

A Doença de Binswanger, está associada às alterações que ocorrem no cérebro como consequência dos enfartes, afetando a área da substância branca localizada na parte mais interna do cérebro ⁽³⁰³⁾. Este subtipo de demência é essencialmente causado pela presença de HTA, estreitamento das artérias e diminuição do fluxo sanguíneo ^(303, 304).

Na Demência por Multienfartes, as manifestações mais frequentes incluem depressão severa, alterações de humor e epilepsia, enquanto na Doença de Binswanger, geralmente, são a lentidão, sonolência, dificuldade em andar, altos e baixos emocionais e incontinência urinária ⁽³⁰³⁾.

A DM é um tipo de demência com alterações patológicas vasculares e neurodegenerativas concomitantes ⁽²⁹²⁾. Na sua forma mais comum, os depósitos

anormais de proteínas associadas à DA coexistem com problemas nos vasos sanguíneos ligados à DV. Mas, estas alterações cerebrais também podem coexistir com os corpos de Lewy. Nalguns casos, a pessoa pode ter alterações cerebrais ligadas a todas as três condições – DA, DV e DCL ⁽³⁰⁵⁾.

Qualquer pessoa pode desenvolver DV, sendo que existem fatores que aumentam esse risco, tais como: HTA, diabetes *mellitus*, obesidade, história prévia de enfarto ligeiro, alterações do ritmo cardíaco, entre outros ^(296, 303, 306).

4. Farmacoterapia

4.1. Orientações para o Diagnóstico

O AVC é uma emergência médica e, por isso, o seu diagnóstico deve ser realizado o mais rapidamente possível de forma a poder ser distinguido de outros eventos facilmente confundíveis.

Em Portugal, os utentes, com suspeita de AVC, devem ser abordados no contexto da VV do AVC, uma estratégia criada pelas autoridades de saúde, destinada a encaminhar rapidamente uma eventual vítima de AVC, do local onde se encontra para um hospital com uma equipa de profissionais de saúde qualificados na execução do tratamento mais adequado, nas fases pré, intra e inter-hospitalares ^(145, 307). É fundamental a sua operacionalidade multidisciplinar de forma a garantir uma redução entre o início/deteção dos primeiros sintomas e a resposta terapêutica mais adequada consoante o tipo de lesões presentes (isquémicas ou hemorrágicas) ^(145, 308).

As vítimas de AVC podem ser identificadas através de alguns sinais de alerta, designadamente conhecidos pelos 3F's ⁽³⁰⁸⁾: desvio da face, dificuldade na fala e falta de força no braço. Na presença dos mesmos, a pessoa ou familiar ou cuidador ou quem assiste, deve imediatamente contactar o Número Europeu de Emergência 112. Após o contacto, o Centro de Orientação de Doentes Urgentes (CODU) deve confirmar a suspeita diagnóstica de AVC e proceder à ativação da VV do AVC pré-hospitalar, enviando o meio de transporte de emergência para o local ⁽³⁰⁸⁾.

A admissão de doentes com AVC em unidade hospitalar deve ser sempre feita num serviço de urgência que contenha Unidade de AVC (UAVC), onde será possível fornecer melhores cuidados durante o internamento, um maior acompanhamento, bem como um tratamento mais eficaz. Para além disso, a UAVC permite identificar mais rapidamente os fatores de risco associados, implementar medidas preventivas do AVC recorrente, bem como tratar duas ou mais doenças coexistentes ⁽³⁰⁸⁾.

No caso do AVC, “tempo é cérebro” e, por isso, quanto menor for o período entre a ocorrência desses sintomas e a sua chegada ao hospital para que sejam realizados os restantes exames e, conseqüentemente, administrada a terapêutica de fase aguda, maior será a sua probabilidade de sobrevivência e de minimização das sequelas.

A fase intra-hospitalar envolve vários procedimentos, nomeadamente: avaliação das vias aéreas, validação da suspeita de AVC (hora de início e sintomas presentes), verificação de história prévia de AVC, realização de um exame objetivo geral e um exame neurológico, e a quantificação do defeito neurológico, através de *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) ⁽³⁰⁸⁾.

Outros meios complementares de diagnóstico são a avaliação imagiológica ⁽³⁰⁸⁾, que permite diferenciar o AVC de outras condições (tumor cerebral, abscesso cerebral, convulsão, enxaqueca, meningite ou encefalite), distinguir o AVC isquémico do AVC hemorrágico, avaliar o estado de perfusão do tecido cerebral e da rede vascular, detetar possíveis aneurismas ou malformações vasculares no AVC hemorrágico, identificar no AVC isquémico agudo a localização e tamanho do núcleo isquémico (que se encontra irreversivelmente danificado) e da *penumbra* isquémica (tecido potencialmente recuperável), bem como identificar qualquer enfarto e outros subtipos de AVC ⁽³⁰⁹⁾.

Algumas das técnicas mais utilizadas incluem a ^(308, 310): tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC CE) que permite confirmar o diagnóstico de AVC, distinguir entre AVC isquémico e hemorrágico e avaliar a extensão da lesão; a RM quando existe dúvida do diagnóstico ^(308, 310); e a tomografia computadorizada de perfusão cerebral (TCP) que permite identificar e quantificar o volume do núcleo isquémico e da *penumbra* isquémica ⁽³¹¹⁾.

Outras técnicas existentes são a tomografia axial computadorizada (TAC), a angiotomografia computadorizada (ATC) e a TC que devem ser realizadas se a RM e a angiografia por RM forem contraindicadas ⁽³¹¹⁾.

A ATC pode ser utilizada em pacientes com suspeita de AVC isquémico por oclusão de grandes vasos ^(15, 311), suspeita de malformação vascular na HIC e para investigação de aneurisma cerebral na HSA ⁽³¹⁰⁾.

O passo seguinte consiste na possibilidade de realizar um eletrocardiograma, isto é, sempre que não atrase o início do tratamento. Além disso, também é necessário realizar uma avaliação laboratorial de alguns parâmetros: bioquímicos (hemograma com plaquetas, estudo da coagulação, glicemia, creatinemia e ionograma sérico); vitais (PA, frequência cardíaca e respiratória e temperatura corporal); saturação de oxigénio periférico; e capacidade de deglutição ⁽³⁰⁸⁾.

4.2. Tratamento do Acidente Vascular Cerebral

4.2.1. Isquêmico

Atualmente, as estratégias de tratamento do AVC isquêmico agudo têm como objetivo principal restaurar o fluxo sanguíneo cerebral o mais rapidamente possível, ou seja, dentro das primeiras horas após o início/deteção dos sintomas.

Segundo as *guidelines* da ESO, a primeira intervenção terapêutica precoce e, atualmente, considerada como tratamento padrão para os pacientes com AVC isquêmico agudo que permite reverter total ou parcialmente os danos causados por esta doença é denominada de trombólise intravenosa (TIV) ⁽³¹²⁾. Esta, consiste na tentativa de desobstrução da artéria que está ocluída por um coágulo, devendo ser iniciada tão cedo quanto possível, nas 4,5 horas subsequentes ao início dos sintomas e após avaliação da estabilização das vias aéreas, do estado de perfusão do tecido cerebral e da exclusão de hemorragia com recurso a técnicas de imagiologia adequadas (por exemplo, a TCP) que permite distinguir entre o tecido cerebral que se encontra irreversivelmente afetado e o que é potencialmente recuperável ^(15, 16).

Para além disso, também são necessários: exames físicos para estabelecer o tempo de início dos sintomas e determinar a elegibilidade dos pacientes para o tratamento com a TIV ⁽³¹³⁾; testes de medição da glicemia, uma vez que é bastante comum os pacientes desenvolverem estados de hipoglicemia (glucose <50 mg/dl) ⁽³¹³⁾; proceder à monitorização da PA, a qual deve ser inferior a 185/110 mmHg antes da TIV e inferior a 180/105 mmHg durante e nas primeiras 24 após a TIV ^(13, 313); e vigiar potenciais complicações da terapêutica fibrinolítica, como por exemplo, a hemorragia (se acompanhada de cefaleia, HTA, náuseas ou vômitos deve ser suspensa a perfusão) ⁽³¹⁰⁾.

Numa primeira fase da TIV, é administrado um fármaco fibrinolítico (ou trombolítico) por via intravenosa (IV), tipicamente um ativador do plasminogénio tecidual recombinante, a alteplase, com o fim de desfazer lentamente o coágulo que se encontra a bloquear o fluxo sanguíneo para o cérebro, de modo a restaurar a perfusão cerebral ^(13, 15). Em alguns casos, este procedimento é suficiente para que a circulação sanguínea volte à normalidade e seja novamente assegurada a irrigação do cérebro ⁽¹³⁾.

Caso se aplique, o paciente deve suspender os antiagregantes plaquetários, por exemplo, o ácido acetilsalicílico (AAS) por via oral (PO) e os anticoagulantes, por

exemplo, a heparina por IV, durante pelo menos 24 horas após a administração de alteplase, devido ao aumento do risco de hemorragia ⁽¹⁶⁾.

Posto isto, a TIV surge como primeira linha de tratamento, uma vez que se trata de uma técnica simples, com uma ampla disponibilidade e uma capacidade de iniciação rápida ⁽³⁰⁹⁾.

Nos últimos anos, aumentaram gradualmente em número o desenvolvimento de ensaios clínicos onde sugerem que o tenecteplase, uma forma geneticamente modificada de alteplase, com tempo de semivida mais longo, maior especificidade para a fibrina, maior conversão do plasminogénio em plasmina e maior resistência à inativação pelo inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1), é um agente promissor para o tratamento de TIV do AVC isquémico agudo ⁽³¹⁴⁻³¹⁷⁾, ainda que o seu uso seja considerado *off-label* ⁽³¹⁸⁾ e a sua eficácia seja inconclusiva ⁽³¹⁹⁾.

Com base na análise dos resultados positivos que se verificaram nesses ensaios clínicos, houve a necessidade de acelerar o processo de recomendação para a utilização de tenecteplase no tratamento do AVC isquémico agudo. Em 2023, a ESO publicou a última edição das *guidelines*, recomendando vivamente, como alternativa segura e eficaz, a utilização de tenecteplase na dose de 0,25 mg/kg em pacientes com AVC isquémico agudo ou AVC isquémico agudo devido a oclusão de grandes vasos de duração inferior a 4,5 horas que são elegíveis para a TIV ⁽³²⁰⁾. A edição de 2023 da *National Clinical Guideline for Stroke* para o Reino Unido e Irlanda também recomendou a TIV com alteplase ou tenecteplase a ser iniciada dentro de 4,5 horas após o início conhecido ⁽³¹²⁾.

Quando a TIV não é suficiente ou elegível para algumas pessoas, é necessário implementar a segunda fase do tratamento agudo, que consiste na recanalização da artéria por via mecânica ⁽³⁰⁹⁾. Esta intervenção é denominada de trombectomia mecânica (TM) ⁽³¹²⁾ e é feita por via endovascular, com o auxílio de dispositivos apropriados que fazem o percurso através dos vasos sanguíneos até ao local da obstrução, permitindo a remoção do coágulo que se encontra a obstruir o fluxo sanguíneo para o cérebro ⁽³²¹⁾.

A seleção dos doentes para a escolha da terapêutica de revascularização mais indicada prende-se com a existência ou não de oclusão de grandes vasos, optando-se, respetivamente, pela execução de TM (<6 horas) ou TIV em cada uma das situações ⁽³²²⁾. Algumas pessoas apenas fazem a primeira fase deste tratamento (TIV), enquanto outras necessitam de fazer as duas (TIV e TM) ⁽¹⁷⁾. Assim como existem casos em que a TIV está contraindicada e, por isso, pode ser necessário recorrer a outras opções,

nomeadamente, a terapêutica antiagregante plaquetária (na ausência de oclusão de grandes vasos) ou TM (na presença de oclusão de grandes vasos) (**Figura 4.1**) ⁽¹⁵⁾.

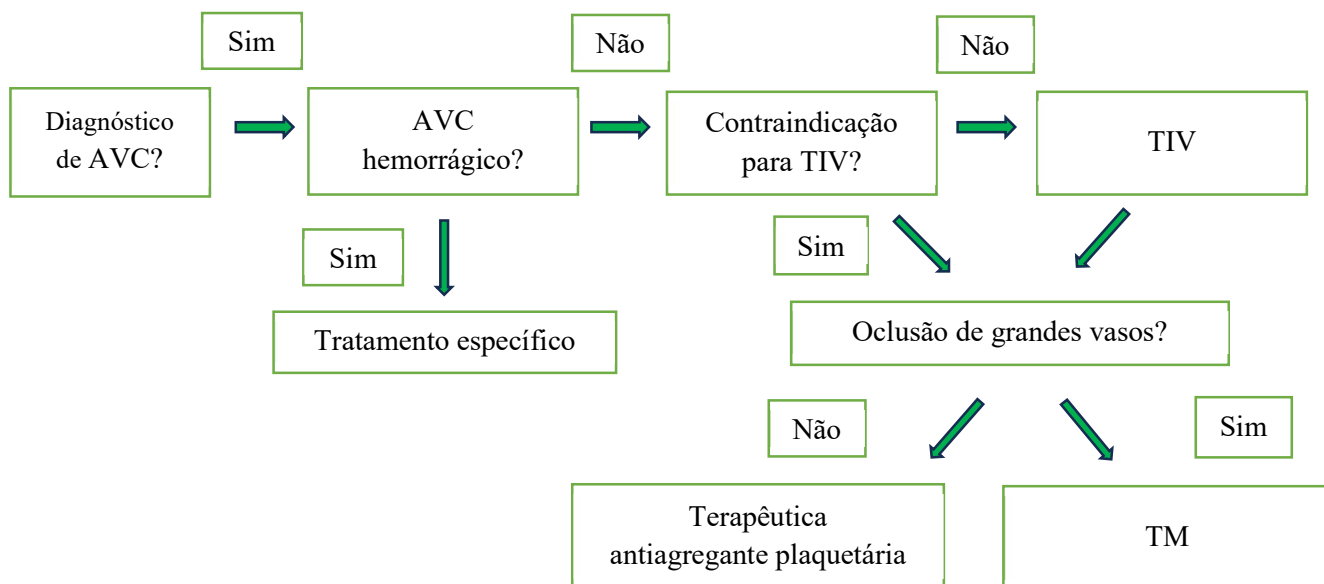


Figura 4.1 - Seleção dos pacientes para a escolha da terapêutica de revascularização mais indicada. Adaptado de ⁽¹⁵⁾. AVC - acidente vascular cerebral; TIV - trombólise intravenosa; TM - trombectomia mecânica.

Por fim, qualquer um dos tratamentos, só deve ser administrado em UAVC na presença de uma equipa experiente com conhecimento dos protocolos em vigor, das contraindicações e complicações associadas, nomeadamente, a deterioração neurológica ^(312, 323).

Na **Figura 4.2** está representado um esquema referente à seleção de pacientes para a terapêutica TIV no AVC isquémico agudo com base na janela terapêutica das terapêuticas de revascularização (TIV e TM) e critérios de inclusão ⁽¹⁶⁾.

Na janela terapêutica com mais de 4,5 horas após o início de sintomas, são necessários métodos avançados de neuroimagem para a realização da TIV (por exemplo, TC e TCP), o mesmo acontecendo no caso da TM (por exemplo, TAC) após a janela de seis horas ⁽¹⁶⁾.

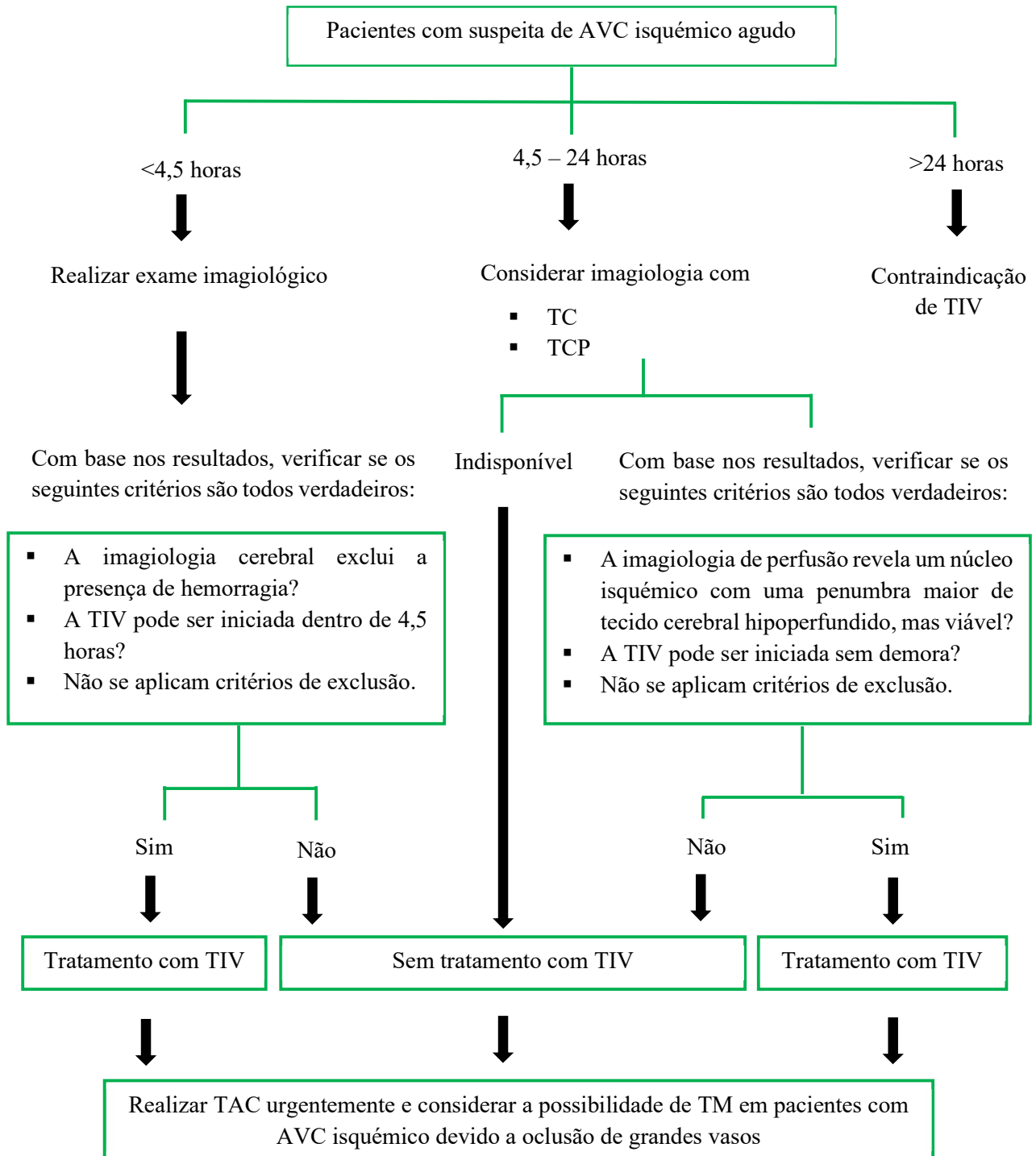


Figura 4.2 - Seleção de pacientes para a terapêutica de trombólise intravenosa no acidente vascular isquêmico agudo segundo a janela terapêutica das terapêuticas de revascularização e critérios de inclusão. Adaptado de ⁽¹⁶⁾. AVC – acidente vascular cerebral; TAC - tomografia axial computadorizada; TC - tomografia computadorizada; TCP - tomografia computadorizada de perfusão cerebral; TIV – trombólise intravenosa; TM - trombectomia mecânica.

Na **Figura 4.3** está representado o algoritmo do tratamento geral do AVC isquêmico agudo.

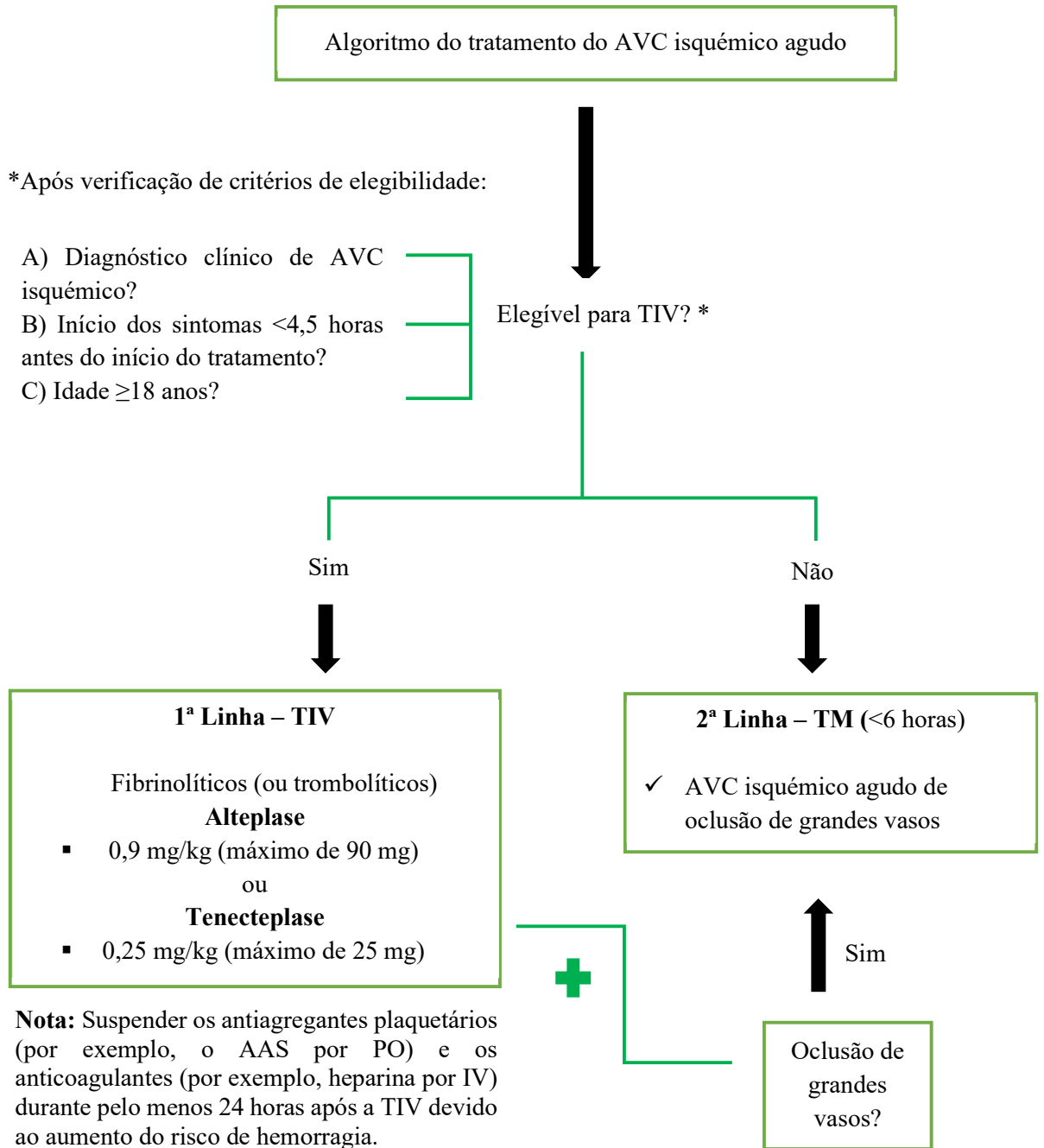


Figura 4.3 - Algoritmo do tratamento geral do acidente vascular cerebral isquêmico agudo ^(324, 325). AAS - ácido acetilsalicílico; AVC – acidente vascular cerebral; IV - via intravenosa; PO – via oral; TIV - trombólise intravenosa; TM - trombectomia mecânica.

4.2.1.1. Fibrinolíticos (ou Trombolíticos)

Os fibrinolíticos, também conhecidos como trombolíticos, são uma classe de fármacos especializada em resolver diversos distúrbios da hemostasia, tais como, quadros agudos do AVC isquémico, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e embolia pulmonar (EP), e nas obstruções arteriais e venosas ⁽³²⁶⁾. Quando administrados intravenosamente, permanecem relativamente inativos no sistema circulatório. Uma vez ligados à fibrina, são ativados, induzindo a conversão do plasminogénio em plasmina. De seguida, a plasmina hidrolisa a fibrina, culminando na dissolução de coágulos (produtos de degradação) da fibrina (**Figura 4.4**) ^(324, 325).

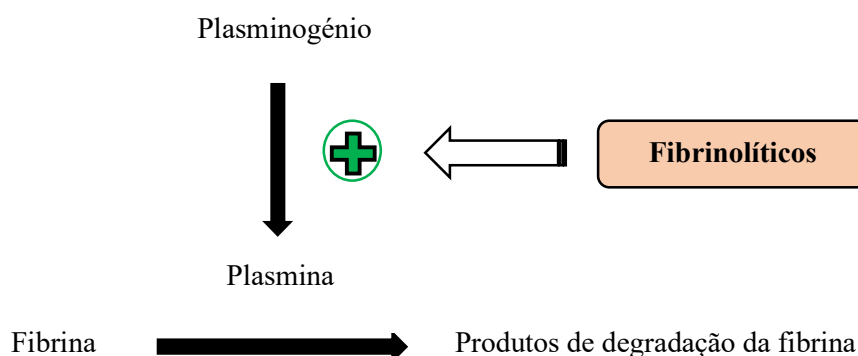


Figura 4.4 - Mecanismo de ação do fármaco alteplase. Adaptado de ⁽³²⁷⁾.

4.2.1.1.1. Alteplase

Segundo a base de dados de medicamentos de uso humano em Portugal (INFOMED), a alteplase (Actilyse[®] 50 mg/50 ml) é uma glicoproteína purificada constituída por 527 aminoácidos utilizada como agente fibrinolítico (ou trombolítico) ^(324, 328).

A alteplase está indicada no tratamento fibrinolítico no AVC isquémico agudo, tratamento trombolítico no EAM e no tratamento trombolítico na embolia pulmonar maciça aguda (EPMA) com instabilidade hemodinâmica ⁽³²⁴⁾.

A posologia é adaptada consoante o evento despoletado (AVC isquémico, EAM ou EPMA), o peso corporal do paciente (≥ 65 kg ou < 65 kg) e o tempo decorrido (nas primeiras 6 horas ou entre as primeiras 6 e 12 horas) após o início dos sintomas. Especificamente para o AVC isquémico, a dose total de alteplase recomendada é de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) ⁽³²⁴⁾.

O efeito indesejável mais frequente é a hemorragia, resultando numa queda do hematócrito e/ou hemoglobina ⁽³²⁴⁾.

A alteplase é contraindicada em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação; em situações específicas no AVC isquémico agudo, como: presença de sintomas de ataque isquémico que começaram há mais do que 4,5 horas antes do início da perfusão ou quando o momento de início dos sintomas é desconhecido e pode ter ocorrido há mais de 4,5 horas, défice neurológico *minor*, ou melhoria rápida dos sintomas antes do início da perfusão, AVC grave, crise convulsiva no início do AVC, evidência de HIC, sintomas sugestivos de HSA, administração de heparina nas últimas 48 horas e tempo de tromboplastina acima do limite superior normal (nos valores laboratoriais), doentes com história anterior de AVC e diabetes concomitante, AVC anterior nos últimos 3 meses, contagem plaquetária inferior a $100\ 000/\text{mm}^3$, PAS >185 mmHg ou PAD >110 mmHg, ou necessidade de recorrer a medidas severas (farmacoterapêutica por IV) para diminuir a PA para estes limites, glicemia <50 mg/dl ou >400 mg/dl; em casos de AVC, EAM ou EPMA onde exista um alto risco de hemorragia, tais como: discrasia sanguínea significativa atual ou ocorrida nos últimos 6 meses, diátese hemorrágica conhecida, doentes submetidos a terapêutica efetiva com anticoagulantes orais como por exemplo, a varfarina sódica com uma razão normalizada internacional (INR) $>1,3$, hemorragia grave ou perigosa, manifesta ou recente, evidência ou suspeita de história de HIC, suspeita de HSA ou HSA resultante de aneurisma, história de lesões do SNC (por exemplo, neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinal), massagem cardíaca externa traumática recente (menos de 10 dias), parto, punção recente de um vaso, sanguíneo não compressível (por exemplo, punção da veia subclávia ou jugular), HTA grave não controlada, endocardite bacteriana, pericardite, pancreatite aguda, úlcera gastrointestinal registada nos últimos três meses, varizes esofágicas, aneurisma arterial, malformações arteriais/venosas, neoplasia com risco aumentado de hemorragia, doença hepática grave, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas), hepatite ativa, grande cirurgia ou traumatismo significativo nos últimos 3 meses; e em situações específicas no EAM e

EPMA, como: qualquer história conhecida de AVC hemorrágico ou AVC de causa desconhecida, história conhecida de AVC isquêmico ou AIT ocorrido nos últimos 6 meses, exceto AVC isquêmico agudo ocorrido nas últimas 4,5 horas ⁽³²⁴⁾.

Este medicamento encontra-se disponível na forma de pó e solvente para solução injetável e perfusão de 20 mg e 50 mg, o qual deve ser reconstituído antes de ser administrado por IV, sendo a sua utilização imediata ⁽³²⁴⁾.

As interações farmacológicas mais relevantes quando ocorre administração concomitante com outros fármacos encontram-se representadas no **Quadro 4.1** ⁽³²⁴⁾.

Relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, a alteplase trata-se de um fármaco rapidamente eliminado da circulação sanguínea e metabolizado principalmente pelo fígado (com uma depuração plasmática entre 550-680 ml/min) sem sofrer qualquer alteração na presença de outras proteínas. O seu tempo de semivida α é cerca de 4-5 minutos, o que significa que após 20 minutos, existe menos de 10% do valor inicial presente no plasma ⁽³²⁴⁾.

4.2.1.1.2. Tenecteplase

O tenecteplase [Metalyse[®] 10000 U.I (50 mg)] é uma glicoproteína utilizada como agente fibrinolítico (ou trombolítico), ativador recombinante do plasminogénio específico da fibrina que deriva da alteplase através de modificações em três locais de substituição de aminoácidos da estrutura da proteína ⁽³²⁵⁾. Essas alterações estruturais, conferiram vantagens em relação à sua farmacodinâmica e farmacocinética ^(329, 330). A substituição da treonina-103 por asparagina e a substituição da asparagina-117 por glutamina fez aumentar o seu tempo de semivida; a substituição de lisina-296, histidina-297, arginina-298 e arginina-299 por alaninas conferiu uma maior resistência ao PAI-1 e potenciou a especificidade da fibrina ⁽³³¹⁾.

Este medicamento existe em três dosagens diferentes: 25 mg sob a forma de pó injetável; 40 mg e 50 mg sob a forma de pó e solvente para solução injetável, o qual deve ser reconstituído antes de ser administrado por IV, sendo a sua utilização imediata. Em Portugal, encontram-se disponíveis apenas as apresentações de 40 mg e 50 mg ⁽³²⁵⁾.

O tenecteplase [Metalyse[®] 5000 U.I (25 mg)] é indicado em adultos no tratamento trombolítico do AVC isquêmico agudo nas 4,5 horas após o início dos sintomas e exclusão de HIC, enquanto as apresentações de [Metalyse[®] 8000 U.I (40 mg) e 10 000

U.I (50 mg)] são indicadas no tratamento trombolítico da suspeita de EAM com supradesnívelamento persistente do segmento ST ou bloqueio de ramo esquerdo recente nas 6 horas subsequentes ao início dos sintomas de EAM (principal indicação terapêutica) ⁽³²⁵⁾.

A posologia é ajustada com base no peso corporal, sendo a dose única máxima de 25 mg destinada apenas à utilização no tratamento do AVC isquémico agudo, enquanto a dose única máxima de 40 mg ou 50 mg destina-se apenas à utilização no EAM ⁽³²⁵⁾.

O efeito indesejável mais frequente é a hemorragia, podendo ser superficial no local da injeção ou interna em qualquer local ou cavidade corporal ⁽³²⁵⁾.

O tenecteplase é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (como por exemplo, arginina, ácido fosfórico concentrado ou polissorbato 20) presentes na formulação ou à gentamicina (um vestígio residual do processo de fabrico). A apresentação utilizada no tratamento do AVC isquémico agudo (Metalyse[®] 5000 U.I) é contraindicada especificamente nas situações seguintes: AVC isquémico agudo sem défice neurológico incapacitante, ou sintomas que melhoram rapidamente antes do início da injeção, administração de heparina nas 48 horas anteriores e um tempo de tromboplastina superior ao limite superior do normal para o laboratório. Para além destas, existem outras contraindicações em comum com as apresentações utilizadas no tratamento do EAM (Metalyse[®] 8000 U.I e 10 000 U.I): perturbação hemorrágica significativa quer presente, quer nos últimos 6 meses, diátese hemorrágica conhecida, grandes cirurgias, biópsia de um órgão parenquimatoso, ou traumatismo significativo durante os últimos 2 meses, traumatismo craniano recente, ressuscitação cardiopulmonar prolongada (>2 minutos) durante as 2 últimas semanas, aneurisma arterial e malformação arterio/venosa conhecida. Para além destas, as apresentações 8000 U.I e 10 000 U.I são contraindicadas especificamente em situações de demência ⁽³²⁵⁾.

As interações farmacológicas mais relevantes quando ocorre administração concomitante com outros fármacos encontram-se representadas no **Quadro 4.1** ⁽³²⁵⁾.

Relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, o tenecteplase trata-se de um fármaco administrado intravenosamente, que se distribui principalmente pelo fígado. É eliminado da circulação através da ligação a recetores específicos localizados no fígado. Esta ligação é menor comparativamente à alteplase, o que resulta num maior tempo de semivida. Dado que a sua eliminação é realizada através do fígado, é pouco provável que o compromisso renal afete a sua farmacocinética ⁽³²⁵⁾.

Quadro 4.1 - Interações farmacológicas da alteplase e do tenecteplase ^(324, 325).

Interações Farmacológicas	Alteplase e Tenecteplase
Anticoagulantes (PO: Apixabano) (IV: Heparina e Heparina de baixo peso molecular) Antiagregantes plaquetários (PO: Ácido acetilsalicílico) (IV: Abciximab, Eptifibatida e Tirofibano)	- ↑ risco de hemorragia
IECA (PO: Captopril, Enalapril e Perindopril)	- ↑ risco de reação de hipersensibilidade (angioedema)

IECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina II; IV – via intravenosa; PO – via oral.

4.2.1.2. Prevenção

O AVC continua a ser a segunda causa mais comum de morte e incapacidade no mundo ⁽³³²⁾, apesar de 90% dos eventos ser altamente evitável através de modificações no estilo de vida que contribuem, em grande parte, para a redução dos vários fatores de risco modificáveis associados a esta doença ⁽³³³⁾. Sabendo isto, a prevenção deve ser entendida como uma opção fundamental e prioritária para a redução da sua prevalência e manifestação precoce.

Existem duas estratégias principais de prevenção para o AVC: a prevenção primária e a prevenção secundária. Geralmente, a prevenção primária refere-se às medidas adotadas para evitar o aparecimento ou diminuir a probabilidade de ocorrência de um AVC pela primeira vez, sendo o foco principal a redução de fatores de risco e promoção de hábitos de estilo de vida saudáveis. A prevenção secundária refere-se às medidas adotadas para prevenir o AVC recorrente, em indivíduos que já sofreram um evento anterior ⁽³³⁴⁾.

4.2.1.2.1 Primária

A prevenção primária do AVC isquêmico inclui mudanças de comportamentos e estilos de vida que podem ser benéficas para reduzir o risco de AVC ⁽³³⁴⁾, nomeadamente, a adoção de uma dieta saudável (pela redução do consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e sal e pela redução da ingestão de bebidas alcoólicas) ⁽³³⁵⁾, a prática regular de atividade física ⁽³³⁶⁾, a perda de peso, a cessação tabágica ⁽³³⁷⁾ e a participação ativa em atividades de ação educativa ao longo da vida como parte integrante do processo de reconhecimento precoce dos sinais de alerta e das complicações associadas.

A identificação precoce e o controlo eficaz dos diferentes fatores de risco modificáveis são essenciais para a prevenção primária do AVC ⁽³³⁴⁾.

A HTA é o distúrbio cardiovascular mais prevalente no mundo, sendo responsável por um terço dos AVC nos países de alto desenvolvimento e dois terços nos países de baixo e médio desenvolvimento. Um estudo sobre a prevalência e o tratamento de HTA descobriu que, embora a taxa geral de HTA mundial não tenha sofrido grandes alterações de 1990 a 2019, o mesmo não se pôde verificar para a carga global de HTA, onde o número de pessoas com idades entre os 30 a 79 anos com HTA, duplicou de 648 milhões em 1990 para 1,28 bilhão em 2019 ⁽³³⁸⁾.

Atualmente, existe uma relação contínua entre o aumento da PA e o risco de AVC, uma vez que a maior parte da carga global de AVC (60% a 70%) está associada à HTA (o fator de risco modificável mais importante), nomeadamente, à PAS elevada e aos fatores de risco de estilo de vida pouco saudável ⁽³³²⁾. Indivíduos com um estilo de vida saudável têm uma PA aproximadamente 4 a 5 mmHg mais baixa, independentemente do risco genético, quando comparados com os indivíduos que possuem um estilo de vida mais desfavorável ⁽³³⁹⁾. Vários estudos demonstraram que algumas das intervenções mais eficazes relacionadas com o estilo de vida, nomeadamente, a perda de peso ⁽³⁴⁰⁾, a redução da ingestão de sal ⁽³⁴¹⁾, a moderação do consumo de álcool ⁽³⁴²⁾ e a prática regular de atividade física ⁽³⁴³⁾ reduziram a morbidade e mortalidade cardiovascular precoce.

Por esses motivos, as *guidelines* de 2023 da ESH sobre o tratamento da HTA, recomendam como objetivo terapêutico primário para a população em geral diagnosticada com HTA sem outras comorbilidades a realizar tratamento farmacológico, valores de PAS inferiores a 140 mmHg e valores de PAD inferiores a 90 mmHg. Caso o tratamento farmacológico seja bem tolerado (ou seja, na ausência de sintomatologia), é recomendado como objetivo terapêutico para pessoas entre os 18-64 anos, valores de PAS

inferiores a 130 mmHg e valores de PAD inferiores a 80 mmHg. Já em situações de HTA diagnosticada com outras comorbilidades (diabetes *mellitus*, doença renal crônica, doença cardiovascular aterosclerótica conhecida), em que o risco de desenvolver um AVC é elevado, o objetivo terapêutico assenta imediatamente em valores de PAS inferiores a 130 mmHg e valores de PAD inferiores a 80 mmHg ⁽¹⁸⁷⁾.

A dislipidemia também é considerada um fator de risco modificável para o AVC. A relação entre os níveis de colesterol e o risco de desenvolvimento de AVC é complexa, variando consoante o subtipo de AVC, com associações mais fortes para os subtipos ateroscleróticos (AVC devido à aterosclerose de grandes artérias) ⁽³⁴⁴⁾. Na maioria dos estudos realizados, existe uma associação entre níveis elevados de colesterol total e c-LDL e o aumento do risco de AVC isquémico ^(345, 346).

Segundo as *guidelines* de 2019 da ESH e da *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre o tratamento de dislipidemias, para pessoas com risco cardiovascular (RCV) muito alto na prevenção primária, recomenda-se como objetivo terapêutico primário a redução do c-LDL em pelo menos 50% em relação ao valor inicial e uma meta de c-LDL <55 mg/dl. Para pessoas com RCV alto, recomenda-se uma redução do c-LDL em pelo menos 50% em relação ao valor inicial e uma meta de c-LDL <70 mg/dl. Em pacientes com RCV moderado, deve ser considerada uma meta de c-LDL <100 mg/dl, enquanto para indivíduos de baixo risco uma meta <116 mg/dl. O que impacta o RCV é o c-LDL e, por isso, quanto maior for a redução absoluta dos valores de c-LDL, menor o risco de eventos cardiovasculares futuros ⁽²⁰⁵⁾.

No âmbito da dislipidemia, a redução do risco de AVC, deve sempre começar pelas alterações de estilo de vida. De forma a reduzir os níveis do c-LDL, recomenda-se a diminuição de ingestão de gorduras saturadas, o aumento da ingestão de fibras e a redução do peso em excesso. Na eventualidade dessas alterações não serem suficientes, a estratégia seguinte passa por recorrer à terapêutica farmacológica, sendo necessário conhecer primeiramente os níveis de c-LDL ⁽²⁰⁵⁾.

Uma classe de fármacos comumente utilizada para o tratamento de dislipidemias são as estatinas. Estas dividem-se em função da sua intensidade para baixar os níveis de c-LDL. Se houver necessidade de reduzir bastante esses níveis, opta-se por uma estatina com maior intensidade, como é o caso da atorvastatina e da rosuvastatina, cuja redução média desses valores é igual ou superior a 50% (**Tabela 4.1**), podendo traduzir-se numa maior eficácia na redução do risco de AVC ^(205, 347-349).

Tabela 4.1 - Intensidade das estatinas de acordo com a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Adaptado de ^(205, 348).

Intensidade das Estatinas de acordo com a redução do c-LDL		
Intensidade do tratamento	Estatina (dose diária)	Redução média do c-LDL
Baixo	Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg Pravastatina 10-20 mg Sinvastatina 10 mg	<30%
Moderado	Atorvastatina 10-20 mg Fluvastatina 40 mg (2 vezes/dia) Fluvastatina 80 mg Pravastatina 40 mg Rosuvastatina 5-10 mg Sinvastatina 20-40 mg	30-50%
Elevado	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	≥50%

c-LDL - colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

Em pacientes com risco muito alto, na maioria dos casos, recomenda-se a combinação de uma estatina de elevada intensidade na sua dose mais alta com ezetimiba. Se ainda assim, o objetivo do c-LDL não for atingido, recomenda-se a adição de fármacos inibidores da PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9), como o evolocumab ⁽²⁰⁵⁾. Estes, permitem reduzir significativamente os níveis de c-LDL (50% a 60%), o que se traduz em maior redução do RCV ⁽³⁵⁰⁾.

A **Figura 4.5** descreve o procedimento a adotar para a redução dos níveis de c-LDL. Em primeiro lugar, é necessário proceder à avaliação do RCV total da pessoa e medir os níveis de c-LDL. Perante os valores de c-LDL obtidos, o passo seguinte consiste na verificação da necessidade de iniciar a terapêutica farmacológica. Caso não seja necessário, mantêm-se as alterações do estilo de vida. Caso seja necessário, deve-se definir o objetivo terapêutico em função do nível de risco que a pessoa tem de escolher a estatina mais indicada para reduzir os níveis de c-LDL (geralmente, inicia estatina de elevada intensidade na sua dose mais alta). Ao final de três meses, avaliam-se os níveis de c-LDL. Se o objetivo terapêutico for alcançado, mantêm-se a terapêutica instituída

acompanhada de monitorização/acompanhamento. Se o objetivo terapêutico não for alcançado, recomenda-se a adição de ezetimiba (10 mg, 1 vez por dia) ⁽³⁵¹⁾. De seguida, realiza-se nova medição de c-LDL. Consoante os valores obtidos, pode ou não, ser necessária a adição de um inibidor da PCSK9, como o evolocumab (140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg 1 vez por mês) ⁽³⁵²⁾.

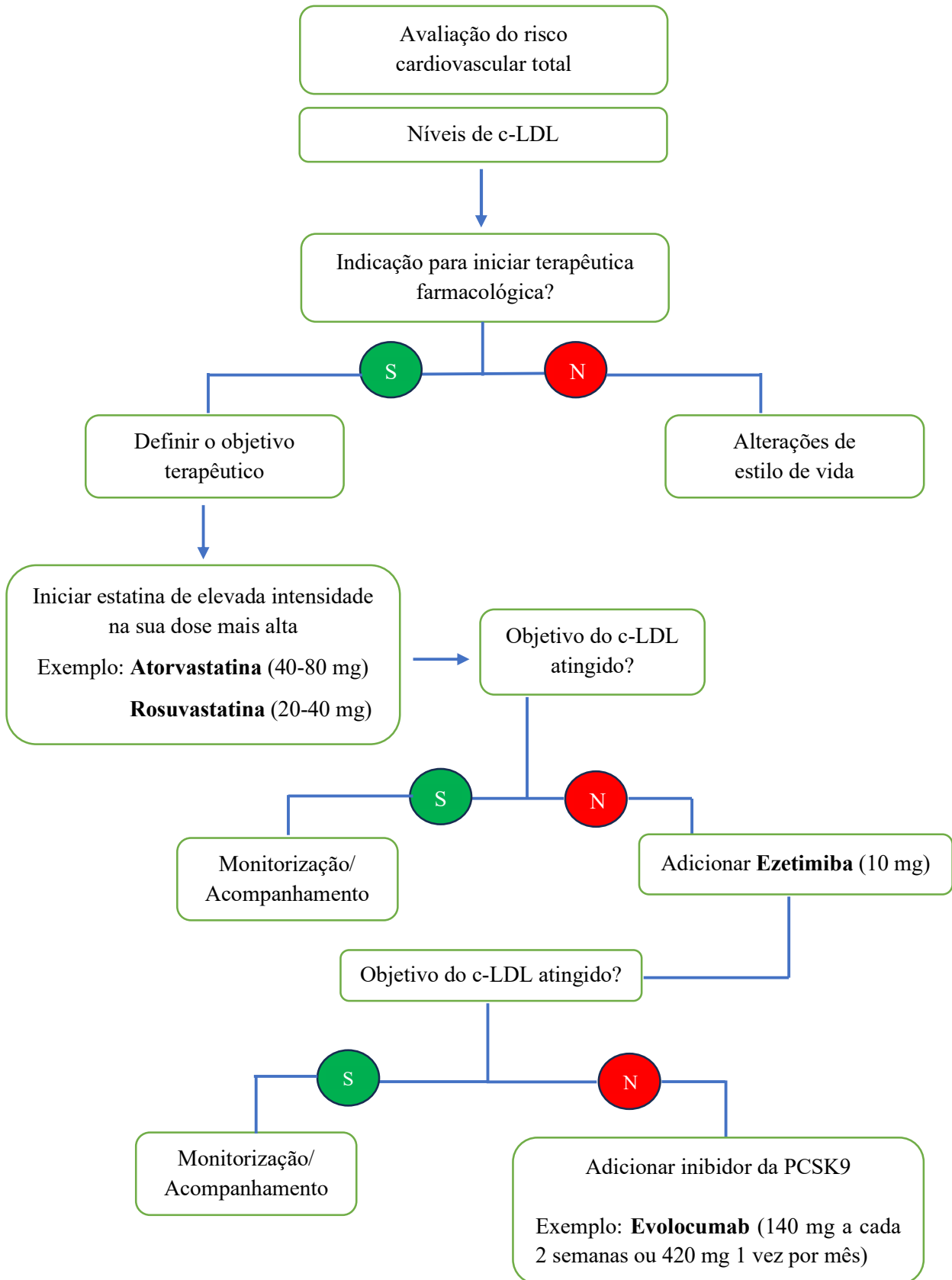


Figura 4.5 - Algoritmo do tratamento para a redução farmacológica do colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Adaptado de ^(205, 351-354). c-LDL – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9.

A diabetes *mellitus* está associada a um risco aumentado de complicações cardiovasculares, incluindo o AVC. Em pessoas com diabetes o risco de AVC é cerca de duas vezes maior em comparação com pessoas sem diabetes ⁽³⁵⁵⁾, pelo que é necessário monitorizar os valores de glicemia frequentemente através do parâmetro bioquímico hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}) e prevenir o seu agravamento através de mudanças do estilo de vida (alimentação saudável, controlo do peso, prática regular de atividade física, cessação tabágica, entre outros) e, em certos casos, através de intervenções farmacoterapêuticas ⁽³⁸⁾.

Evidências crescentes em diversos ensaios demonstraram que existem vários fármacos antidiabéticos orais que permitem reduzir significativamente o risco de AVC ^(356, 357), nomeadamente, os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), como por exemplo, a empagliflozina (10-25 mg/dia) ⁽³⁵⁸⁾ e a dapagliflozina (10 mg/dia) ⁽³⁵⁹⁾, e os agonistas do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) como por exemplo, o exenatido (2 mg/0,85 ml/dia) ⁽³⁶⁰⁾, sendo recomendados pelas *guidelines* internacionais da diabetes *mellitus* e DCV ^(38, 361, 362). Outra classe de fármacos que também demonstrou ter benefícios na prevenção de AVC foram as tiazolidinonas (pioglitazona) ⁽³⁶³⁾.

Na **Figura 4.6** estão representadas as medidas a adotar no âmbito da prevenção primária do AVC isquémico.

Prevenção Primária do Acidente Vascular Cerebral Isquémico

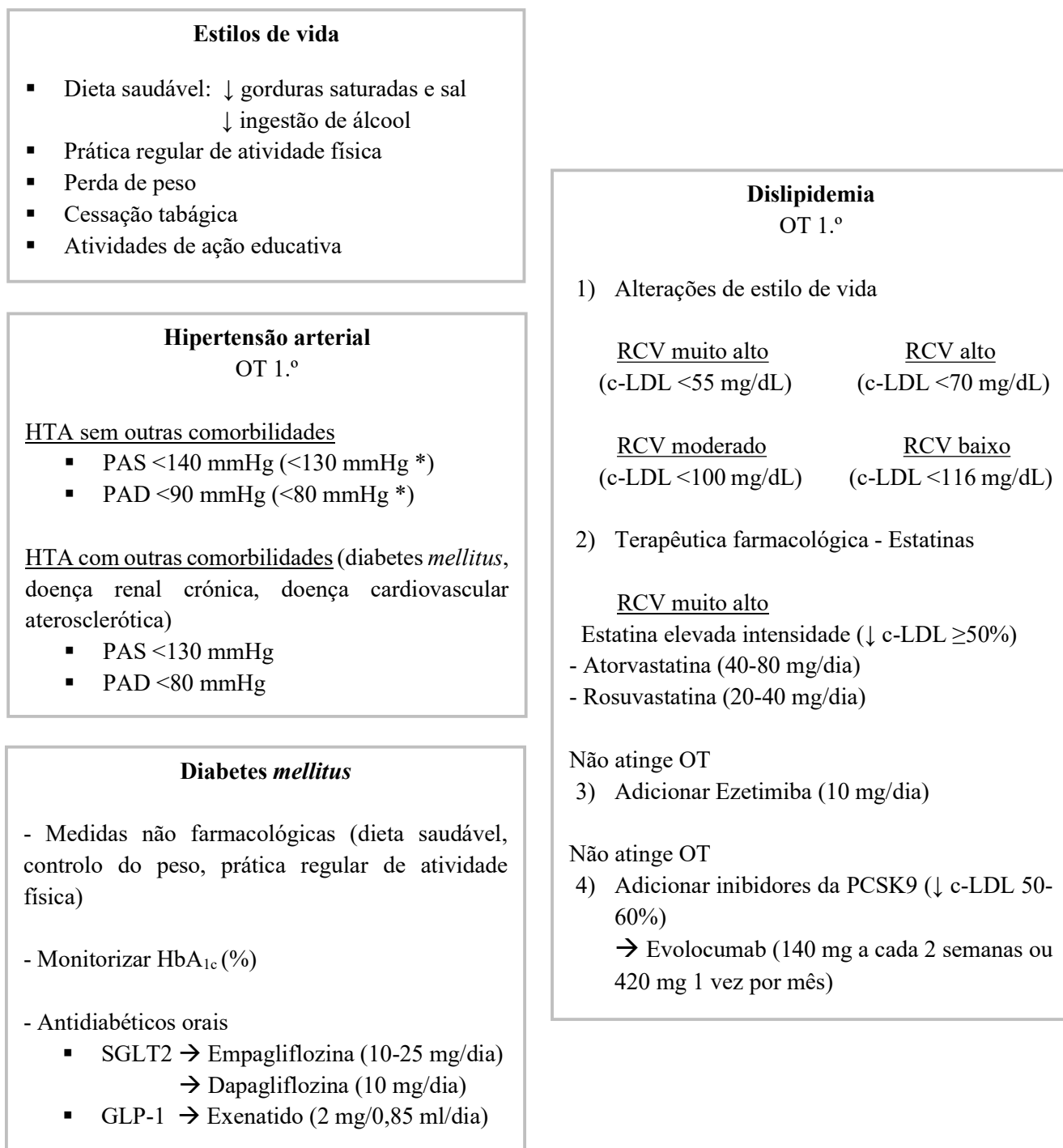


Figura 4.6 - Prevenção primária do acidente vascular cerebral isquémico (187, 205, 334-337, 347-354, 358-360). *Caso o tratamento farmacológico seja bem tolerado (ou seja, na ausência de sintomatologia) é recomendado como objetivo terapêutico para pessoas entre os 18-64 anos. c-LDL – colesterol de lipoproteína de baixa densidade; GLP-1 - agonistas do recetor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon; HbA_{1c} – hemoglobina glicada A_{1c}; HTA - hipertensão arterial; OT - objetivo terapêutico; PAD – pressão arterial diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; PCSK9 – inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9. RCV – risco cardiovascular; SGLT2 - inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2.

4.2.1.2.2. Secundária

O risco de AVC isquémico recorrente é cada vez mais reconhecido como uma grande preocupação de saúde pública, especialmente durante os primeiros 30 dias após o evento inicial, com 1 em cada 25 pessoas a ter um AVC recorrente nesse período ⁽³⁶⁴⁾.

Perante a necessidade de reduzir essa recorrência, desenvolveram-se e implementaram-se estratégias eficazes para a prevenção do AVC, nomeadamente, a prevenção secundária a longo prazo do AVC isquémico. Esta, difere da prevenção primária porque requer atenção às características clínicas do AVC inicial, como o tipo de AVC, o mecanismo, a identificação precoce dos fatores de risco modificáveis associados e o reconhecimento de quaisquer comorbilidades associadas ⁽³⁶⁵⁾.

A terapêutica antiagregante plaquetária constitui o tratamento padrão na fase aguda (durante 21 dias após o evento inicial) e na prevenção secundária a longo prazo do AVC em pacientes com AVC isquémico (não cardioembólico) ou AIT ^(10, 11). Alguns dos fármacos antiagregantes plaquetários mais utilizados são o AAS, o clopidogrel (CLP) e o dipiridamol (DPD) ⁽³⁶⁶⁾.

O AAS é o agente antiagregante plaquetário mais estudado, utilizado na fase aguda e na prevenção secundária do AVC isquémico, isoladamente ou em combinação com outros antiagregantes plaquetários ⁽³⁶⁷⁾. Desde muito cedo foi considerado como um dos fármacos padrão para a prevenção secundária do AVC isquémico, principalmente devido a uma combinação de eficácia clínica e acessibilidade ⁽³⁶⁸⁾. Dado o aparente benefício equivalente de diferentes doses de AAS para a prevenção do AVC isquémico e o aumento do risco de complicações hemorrágicas quando administrado em doses mais altas, as *guidelines* da ESO recomendam em monoterapia uma dose de 75 a 325 mg/dia ⁽¹¹⁾, enquanto as *guidelines* da AHA/ASA recomendam uma dose de 81 a 325 mg/dia ⁽³⁸⁾. Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) recomenda uma dose de 100-300 mg/dia ⁽³⁶⁹⁾.

Nem todas as pessoas obtêm benefício terapêutico com o AAS. Clinicamente, a “resistência ao AAS” é definida como uma falha na terapêutica do AAS, isto é, na prevenção da recorrência de eventos cardiovasculares, nomeadamente, o AVC isquémico, o desenvolvimento de efeitos indesejáveis pelo seu uso ou as reações alérgicas. A heterogeneidade na resposta ao AAS pode ser explicada por várias razões,

incluindo a baixa adesão à terapêutica instituída, baixa absorção, interações medicamentosas, dosagem insuficiente e vias alternativas de ativação plaquetária, como polimorfismos da ciclooxigenase (COX)-1 e expressão da COX-2 durante a inflamação (370, 371). Como alternativa possível ao AAS, pode ser utilizado outro fármaco antiagregante plaquetário, o CLP, associado a um menor risco de hemorragia gastrointestinal em comparação com o AAS (372).

O CLP é um pró-fármaco que tem de ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 para produzir o seu metabolito ativo, um inibidor irreversível da classe P2Y₁₂ de recetores de adenosina difosfato (ADP), que será utilizado como agente antiagregante plaquetário (373). Assim como o AAS, também pode ser utilizado na fase aguda como na prevenção secundária a longo prazo do AVC isquémico (não cardioembólico) ou AIT, isoladamente ou em combinação com outros antiagregantes plaquetários. No tratamento agudo, é recomendada uma dose de carga (DC) de 300 mg de CLP, seguida de 75 mg de CLP diárias em associação com AAS (75-100 mg/dia) (373, 374).

Um estudo realizado em 19 185 pacientes com doença vascular aterosclerótica estabelecida, dos quais 6431 com AVC isquémico recente, comparou o efeito do CLP em monoterapia com o efeito do AAS em monoterapia na prevenção secundária do AVC isquémico a longo prazo. Os resultados obtidos demonstraram que não foi observada qualquer diferença significativa entre o CLP e o AAS na prevenção do AVC isquémico (372). Depois disso, outro estudo comparou o efeito da dupla terapêutica antiagregante plaquetária (com AAS e CLP) com o CLP em monoterapia na prevenção do AVC isquémico. Em pacientes que realizaram a dupla terapêutica antiagregante plaquetária durante 18 meses não houve redução significativa, tendo-se verificado, pelo contrário, um aumento na tendência de eventos hemorrágicos graves (375). Desse modo, podemos concluir que após a fase inicial de 21 dias, o CLP em monoterapia (ou o AAS) é tão eficaz e mais seguro do que o AAS em combinação com o CLP, na prevenção secundária do AVC isquémico.

O DPD é um antiagregante plaquetário que demonstrou ter múltiplos mecanismos de ação, incluindo inibição da recaptção de adenosina pelos eritrócitos, plaquetas e células endoteliais, inibição da fosfodiesterase em vários tecidos e estimulação da síntese e libertação de prostaciclina do endotélio (376). Alguns ensaios clínicos demonstraram que o DPD de libertação prolongada em monoterapia é eficaz na redução da taxa de eventos

cardiovasculares em pessoas com AVC isquêmico (16%). Contudo, esse efeito pode ser maior quando combinado com o AAS, de modo que a combinação de AAS-DPD (25 mg + 200 mg) é mais eficaz (37%) do que o AAS em monoterapia (18%)^(377, 378) e semelhante em eficácia ao CLP (8,8% *versus* 9,0% AAS-DPD), mas com um risco de hemorragia aumentado⁽³⁷⁹⁾.

Em Portugal, embora não seja comercializado o agente antiagregante plaquetário de formulação única, AAS-DPD, a dose recomendada segundo as *guidelines* da AHA/ASA para prevenir o AVC isquêmico a longo prazo, é de 25 mg + 200 mg, respectivamente^(366, 380).

O uso de dupla antiagregação plaquetária com AAS e CLP durante 21 dias tem sido a escolha eficaz na redução da recorrência de novos eventos vasculares isquêmicos em pessoas com o diagnóstico de AVC isquêmico e AIT de alto risco. Para além disso, também demonstrou ser segura, sendo o seu benefício superior ao risco hemorrágico consequente nos 30 dias após o evento (a longo prazo)⁽³⁶⁶⁾. Contudo, a decisão de iniciar a dupla antiagregação plaquetária deve ser ponderada e individualizada, uma vez que apesar de segura, a possibilidade de eventos hemorrágicos não é negligenciável.

A combinação de antiagregantes plaquetários está associado ao aumento do risco de hemorragia quando utilizada para prevenção a longo prazo. Por esse motivo, o tratamento em pacientes com AIT ou AVC isquêmico apenas é realizado com um dos fármacos (AAS ou CLP) ou AAS-DPD^(366, 381, 382).

Em certas situações, nomeadamente, AVC isquêmico de origem cardioembólica decorrente de FA, a terapêutica anticoagulante oral desempenha um papel importante e benéfico na prevenção secundária do AVC isquêmico agudo em relação aos agentes antiagregantes plaquetários⁽³⁸³⁾. Como a FA é um importante fator de risco para o AVC isquêmico, a sua identificação precoce é fundamental porque permite iniciar a terapêutica anticoagulante mais eficaz na prevenção da recorrência do AVC isquêmico⁽³³⁴⁾.

Atualmente, as terapêuticas anticoagulantes orais estabelecidas para prevenir o AVC isquêmico agudo de origem cardioembólica, incluem: antagonista(s) da vitamina K (AVK), como a varfarina, e anticoagulantes orais diretos (ACOD), como o apixabano, dabigatrano etexilato, edoxabano e rivaroxabano⁽³⁸⁴⁾.

Os AVK foram os únicos anticoagulantes orais usados para tratar e prevenir o tromboembolismo por mais de cinquenta anos. Entre os disponíveis, a varfarina tem sido utilizada para diminuir o risco de tromboembolismo e AVC cardioembólico⁽³⁸⁴⁾. A

varfarina é extremamente eficaz, mas possui uma janela terapêutica estreita, sendo necessário monitorização contínua da dose através do INR, cujo objetivo do tratamento é um INR de 2,0-3,0 para a maioria dos casos ⁽³⁸⁵⁾. A anticoagulação excessiva (doses terapêuticas elevadas, INR $\geq 5,0$) aumenta o risco de hemorragia, nomeadamente, hemorragia intracraniana (principal efeito indesejável), enquanto a anticoagulação insuficiente (doses terapêuticas baixas, INR $\leq 1,0$) aumenta o risco de eventos tromboembólicos ⁽³⁸⁵⁾. A varfarina demonstrou ser mais eficaz que o AAS na prevenção de eventos cardiovasculares e AVC recorrente e a combinação de AAS e CLP, em pacientes com FA ⁽³⁸⁶⁾.

No geral, os ACOD vieram substituir a varfarina. Estes, têm um início de ação mais rápido, tempo de semivida mais curto e não necessitam de monitorização frequente da dose para atingir um valor de INR específico ⁽³⁸⁷⁾.

Um estudo realizado com 45 411 pacientes com FA receberam um ACOD, dos quais 29 272 receberam varfarina. Os resultados obtidos vieram comprovar que os ACOD reduziram significativamente o risco de AVC isquémico cardioembólico em 19% comparativamente à varfarina ⁽³⁸⁸⁾. Outro estudo efetuado em indivíduos com FA e risco aumentado de AVC isquémico comparou a antiacoagulação oral de duas doses de dabigatrano (110 mg e 150 mg duas vezes por dia) com a varfarina (dose ajustada ao INR). Os resultados demonstraram que o dabigatrano, numa dose de 110 mg duas vezes ao dia, é não-inferior à varfarina na prevenção do AVC isquémico e do embolismo sistémico em indivíduos com FA, com um risco reduzido de hemorragia. A dose de 150 mg duas vezes ao dia reduz significativamente o risco de AVC isquémico e embolismo sistémico em indivíduos com FA (ou seja, é mais eficaz do que a varfarina), mas aumenta o risco de hemorragia, comparativamente à varfarina ⁽³⁸⁹⁾.

O AAS e a combinação de AAS e CLP (100 mg + 75 mg diários) tem apenas benefícios limitados na prevenção do AVC na FA e, por isso, só deve ser utilizado em pacientes que têm pelo menos um fator de risco para o AVC e que não podem receber tratamento com os AVK ^(373, 390, 391).

Na **Figura 4.7** estão representadas as medidas a adotar no âmbito da prevenção secundária do AVC isquémico.

Prevenção Secundária do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

AVC isquêmico agudo não cardioembólico ou AIT	AVC isquêmico agudo de origem cardioembólica
<p><u>Fase aguda</u> Início: Até 24 horas após o evento e continuado por 21 dias, seguindo-se terapia antiagregante plaquetária única.</p> <p>AAS (75-100 mg/dia) + CLP (DC 300 mg, seguida de 75 mg/dia)</p> <p><u>Longo prazo</u></p> <p>AAS (100-300 mg/dia) ou CLP (75 mg/dia)</p> <p>AAS + DPD (25 mg + 200 mg, 2 vezes/dia)</p>	<p><u>Fibrilação auricular</u></p> <p><u>AVK</u></p> <p>- Varfarina (dose ajustada ao INR 2,0-3,0)</p> <p><u>ACOD</u></p> <p>- Apixabano (5 mg, 2 vezes/dia) *</p> <p>- Dabigatran etexilato (110 mg e 150 mg, 2 vezes/dia)</p> <p>- Edoxabano (60 mg/dia)</p> <p>- Rivaroxabano (20 mg/dia)</p> <p>* Nota: 2,5 mg 2 vezes/dia, se idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg, ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l)</p>

Figura 4.7 - Prevenção secundária do acidente vascular cerebral isquêmico (10, 11, 366, 367, 373, 374, 380-384, 387, 389, 392-397). AAS – ácido acetilsalicílico; ACOD – anticoagulantes orais diretos; AIT – acidente(s) isquêmico(s) transitório(s); AVC – acidente vascular cerebral; AVK – antagonista(s) da vitamina K; CLP – clopidogrel; DC – dose de carga; DPD – dipiridamol.

4.2.1.3. Antiagregantes Plaquetários

4.2.1.3.1. Ácido Acetilsalicílico

O AAS (Aspirina GR® 100 mg) (**Figura 4.8**) é um antiagregante plaquetário responsável pela inibição irreversível da COX-1, enzima responsável pela formação de prostaglandinas (incluindo a prostaglandina H₂) a partir do ácido araquidónico, impedindo a formação do tromboxano A₂ (promotor da agregação plaquetária) (**Figura 4.9**) (369).

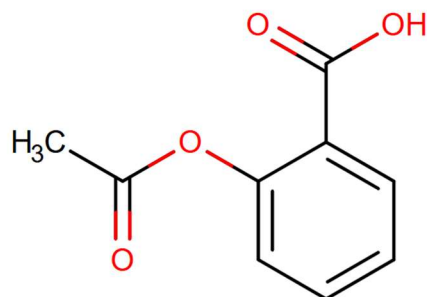


Figura 4.8 - Estrutura química do ácido acetilsalicílico. Adaptado de ⁽³⁹⁸⁾.

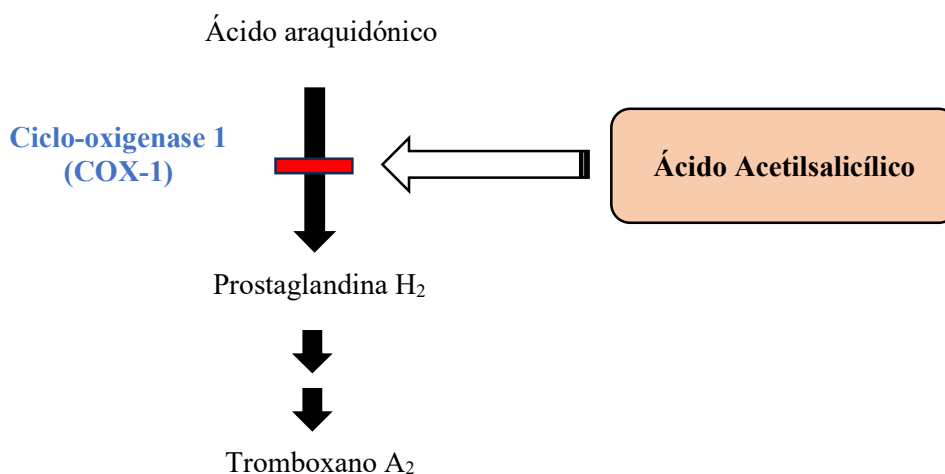


Figura 4.9 - Mecanismo de ação do fármaco ácido acetilsalicílico. Adaptado de ⁽³²⁷⁾.

Este fármaco está indicado no tratamento em adultos, para inibição da agregação plaquetária na prevenção de AIT e trombose cerebral após manifestação de estádios precusores, na prevenção de trombozes dos vasos sanguíneos coronários em doentes com muitos fatores de risco, na prevenção de trombose venosa e EP, na profilaxia do reenfarte, no EAM, na angina de peito instável, após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas e na profilaxia prolongada da enxaqueca ⁽³⁶⁹⁾.

A posologia deve ser ajustada consoante o evento cardiovascular. Na prevenção de AIT e trombose cerebral após manifestação dos estádios precoces: recomenda-se uma

posologia diária de 100-300 mg de AAS. Para a prevenção de trombozes dos vasos sanguíneos coronários em doentes com muitos fatores de risco: recomenda-se uma posologia de 100-200 mg/dia ou 300 mg em dias alternados. Para a prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e EP: recomenda-se uma posologia diária de 100-200 mg de AAS. Na angina de peito instável, na profilaxia do reenfarte, após cirurgia vascular ou intervenções cirúrgicas: recomenda-se uma posologia diária de 100-300 mg de AAS. No EAM: recomenda-se uma posologia diária de 100-160 mg de AAS, sendo que a dose inicial deve ser esmagada, mastigada e engolida, de modo a obter-se uma absorção mais rápida. Para profilaxia da enxaqueca: recomenda-se uma posologia de 100-200 mg/dia ou de 300 mg em dias alternados ⁽³⁶⁹⁾.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes deste fármaco são: irritação gástrica, dispepsia, dores abdominais e gastrointestinais, tonturas, zumbidos, epistaxis, rinite, exantema cutâneo, prurido e hemorragia do trato urogenital ⁽³⁶⁹⁾.

É contraindicado em casos de insuficiência renal, hepática ou cardíaca grave, úlceras gastrointestinais agudas, em pessoas com história de asma induzida pela administração de salicilatos, combinação com o metotrexato nas doses de 15 mg/semana ou superiores e no terceiro trimestre de gravidez (devido ao aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas) ⁽³⁶⁹⁾.

Este fármaco encontra-se disponível para administração por PO na forma de comprimido gastrorresistente, comprimido e comprimido revestido por película.

As suas interações farmacológicas mais relevantes quando ocorre administração concomitante com outros fármacos encontram-se representadas no **Quadro 4.2** ⁽³⁶⁹⁾.

Relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, o AAS trata-se de um fármaco rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, durante o qual é convertido no seu principal metabolito, o ácido salicílico. Uma vez que os componentes de Aspirina GR[®] 100 mg têm um revestimento entérico resistente aos ácidos, a substância ativa não é libertada no estômago, mas no meio alcalino do intestino. A ingestão simultânea com alimentos leva a uma absorção mais demorada, sendo a sua taxa de absorção alterada pelos alimentos. De modo a assegurar o benefício da formulação gastrorresistente, o AAS deve ser tomado de preferência (30 minutos ou mais) antes das refeições, com bastante líquido. Tanto o AAS como o ácido salicílico ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos por todas as partes do organismo, sendo posteriormente excretados por via renal ⁽³⁶⁹⁾.

Quadro 4.2 - Interações farmacológicas do ácido acetilsalicílico ⁽³⁶⁹⁾.

Interações Farmacológicas	Ácido Acetilsalicílico	Referências Bibliográficas
Anticoagulantes orais Fibrinolíticos (ou trombolíticos) Antiagregantes plaquetários	- ↑ risco de hemorragia	(369)
AINE (Ibuprofeno e Naproxeno)	- ↓ inibição plaquetária irreversível, limitando a proteção cardiovascular - ↑ risco de úlceras e hemorragia gastrointestinal devido ao efeito sinérgico	(399, 400)
ISRS	- ↑ risco de hemorragia gastrointestinal (devido ao efeito sinérgico)	(401)
Álcool	- ↑ lesões da mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de hemorragia	(369)

AINE – anti-inflamatório(s) não esteroide(s); ISRS – inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina.

4.2.1.3.2. Clopidogrel

O CLP (Plavix[®] 75 mg) (**Figura 4.10**) é um pró-fármaco que tem de sofrer biotransformação pelas enzimas do citocromo P450, especificamente, a CYP2C19, para produzir o seu metabolito ativo que será utilizado como agente antiagregante plaquetário ⁽³⁷³⁾.

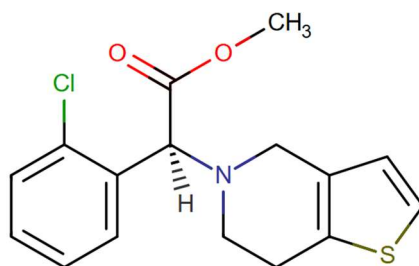


Figura 4.10 - Estrutura química do clopidogrel. Adaptado de ⁽⁴⁰²⁾.

O metabolito ativo inibe seletivamente a ligação do ADP ao seu recetor plaquetário P2Y₁₂ e a subsequente ativação do complexo glicoproteína IIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas ⁽³⁷³⁾.

Este fármaco está indicado na prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos, nomeadamente, em doentes adultos com AVC isquémico (ocorrido num período compreendido entre 7 dias e menos de 6 meses), enfarte de miocárdio (ocorrido num período compreendido entre alguns dias e menos de 35 dias) ou doença arterial periférica estabelecida; em doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT ou AVC isquémico *minor* (em monoterapia) ou até 24 horas após qualquer um desses eventos (em combinação com o AAS), prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos (incluindo AVC) na FA em doentes adultos que têm pelo menos um fator de risco para o AVC, que não podem receber tratamento com AVK (em combinação com AAS); e na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (em associação com o AAS) ou EAM com elevação do segmento ST (em associação com o AAS) ⁽³⁷³⁾.

A posologia deve ser ajustada consoante o evento despoletado. Aos doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT ou AVC isquémico *minor*, deve ser dada uma DC de 300 mg de CLP seguida de 75 mg de CLP uma vez por dia e AAS (75 mg-100 mg uma vez por dia). Este tratamento deve ser iniciado até 24 horas após o evento e continuado por 21 dias seguindo-se terapia antiplaquetária única. Em doentes com FA, deve ser administrada uma dose única diária de 75 mg de CLP, seguindo-se administração continuada e em combinação com CLP de AAS (75-100 mg diários). Em situações de doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST deve ser iniciada uma DC de 300 mg ou de 600 mg em toma única de CLP, seguida de 75 mg de CLP uma

vez por dia e AAS (75-325 mg por dia). No EAM com elevação do segmento ST, o CLP deve ser iniciado com uma DC de 300 mg, seguida de dose única diária de 75 mg de CLP em associação com o AAS e com ou sem trombolíticos ⁽³⁷³⁾.

O efeito indesejável mais frequente deste fármaco é a hemorragia ⁽³⁷³⁾.

O CLP é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (como por exemplo, a celulose microcristalina, óleo de rícino hidrogenado, lactose mono-hidratada, entre outros) presentes na formulação, compromisso hepático grave, hemorragia ativa (úlceras pépticas ou HIC) ⁽³⁷³⁾.

Este fármaco encontra-se disponível para administração por PO na forma de comprimido revestido por película ⁽³⁷³⁾.

As suas interações farmacológicas mais relevantes quando ocorre administração concomitante com outros fármacos encontram-se representadas no **Quadro 4.3** ⁽³⁷³⁾.

Relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, o CLP é rapidamente absorvido, sendo essa absorção pelo menos 50%, baseada na excreção urinária dos seus metabolitos. *In vitro*, o CLP e o principal metabolito circulante (inativo) ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respetivamente). O CLP é extensivamente metabolizado pelo fígado. Após uma dose oral única de 75 mg, o seu tempo de semivida é de aproximadamente 6 horas. Já a semivida de eliminação do principal metabolito circulante (inativo) foi cerca de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas ⁽³⁷³⁾.

Quadro 4.3 - Interações farmacológicas do clopidogrel ⁽³⁷³⁾.

Interações Farmacológicas	Clopidogrel	Referências Bibliográficas
<p>Anticoagulantes orais (Varfarina)</p> <p>Trombolíticos (ou fibrinolíticos) (Alteplase)</p> <p>Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatida e Tirofibano)</p>	- ↑ risco de hemorragia	(373)
<p>ISRS (Fluoxetina)</p>	- ↑ risco de hemorragia - ↓ níveis do metabolito ativo do clopidogrel (↓ o efeito antiagregante plaquetário)	(403)
<p>Inibidores do CYP2C19 (Omeprazol e Esomeprazol)</p>	- ↓ níveis do metabolito ativo do clopidogrel (↓ o efeito antiagregante plaquetário)	(404)
<p>Indutores do CYP2C19 (Rifampicina)</p>	- ↑ níveis do metabolito ativo do clopidogrel (↑ o efeito antiagregante plaquetário)	(405)

ISRS – inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina.

4.2.1.4. Anticoagulantes

4.2.1.4.1. Antagonistas da Vitamina K

4.2.1.4.1.1. Varfarina

A varfarina (Varfine[®] 5 mg) (**Figura 4.11**) é um AVK, uma vitamina lipossolúvel essencial para a biossíntese normal de vários fatores de coagulação ⁽³⁹²⁾.

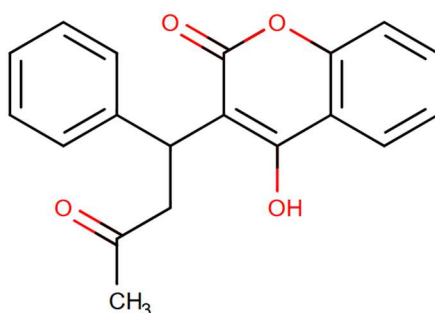


Figura 4.11 - Estrutura química da varfarina. Adaptado de ⁽⁴⁰⁶⁾.

O seu mecanismo de ação consiste na inibição da produção de vitamina K pela ação da enzima epóxido redutase da vitamina K ⁽⁴⁰⁶⁾.

Este fármaco está indicado na profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas, trombozes das veias profundas e de tromboembolismo pulmonar, na prevenção do tromboembolismo em doentes com FA ou submetidos a plastias valvulares ⁽³⁹²⁾.

A posologia mais habitual para tratamentos com a varfarina em adultos consiste numa dose típica de indução de 10 mg por dia, durante dois dias, sendo a dose subsequente de manutenção, dependente do tempo de protrombina e estabelecida com INR (2,0-3,0), habitualmente de 2,5 mg a 10 mg, administrada sempre no mesmo horário ⁽³⁹²⁾.

O seu efeito indesejável mais frequente é a hemorragia, pelo que é necessário monitorizar o INR e ajustar a dose ⁽³⁹²⁾.

A varfarina é contraindicada em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (como por exemplo, o talco, estearato de magnésio, lactose, entre outros) presentes na formulação, após um AVC hemorrágico, em hemorragia, nas 72 horas seguintes após uma grande cirurgia com risco de hemorragia grave, nas 48 horas seguintes a um parto, na gravidez (primeiro e terceiro trimestres) por ser teratogénica e em associação com medicamentos que aumentam o risco de hemorragia ⁽³⁹²⁾.

Este fármaco encontra-se disponível para administração por PO na forma de comprimidos ⁽³⁹²⁾.

A varfarina possui uma janela terapêutica estreita sendo por isso necessário especial atenção com terapêuticas concomitantes. Ao nível das interações farmacológicas, encontram-se descritas as mais relevantes no **Quadro 4.4** ⁽³⁹²⁾.

A sua absorção é extremamente rápida após administração por PO, podendo esta ser reduzida na presença de alimentos. Liga-se extensamente à albumina plasmática, o que evita a sua difusão para o LCR, urina e leite materno. Contudo, fármacos que tenham uma maior afinidade pelo local de ligação da albumina, como as sulfonamidas, podem levar a um aumento da atividade anticoagulante. A varfarina é extensamente biotransformada por enzimas do CYP450 (incluindo CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 e CYP3A4) a compostos inativos, posteriormente eliminados na urina. Muitos fármacos interagem com a varfarina, podendo potencializar ou atenuar o seu efeito anticoagulante ^(327, 392).

Quadro 4.4 - Interações farmacológicas da varfarina ⁽³⁹²⁾.

Interações Farmacológicas	Varfarina	Referências Bibliográficas
<p>Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatida e Tirofibano)</p> <p>Antiagregantes plaquetários (Ácido Acetilsalicílico e Clopidogrel)</p> <p>Anticoagulantes (Dabigatrano e Rivaroxabano)</p> <p>Trombolíticos (ou fibrinolíticos) (Alteplase)</p>	<p>- ↑ risco de hemorragia</p>	<p>(392)</p>
<p>AINE (Ácido Acetilsalicílico e Celecoxib)</p>	<p>- ↓ agregação plaquetária → ↑ efeito anticoagulante → ↑ risco de hemorragia</p>	<p>(407)</p>
<p>Indutores do CYP2C9 (Consumo crónico de álcool, Fenobarbital e Rifampicina)</p>	<p>- ↑ biotransformação → ↓ efeito anticoagulante</p>	
<p>Inibidores do CYP2C9 (Intoxicação aguda por álcool, Amiodarona, Fluconazol, Metronidazol e Cotrimoxazol)</p>	<p>- ↓ biotransformação → ↑ efeito anticoagulante</p>	<p>(408)</p>

AINE – anti-inflamatório(s) não esteroide(s).

4.2.1.4.2. Inibidores Diretos do Fator Xa e Inibidor Direto da Trombina

Os ACOD (apixabano, edoxabano e rivaroxabano) (**Figura 4.12**) são fármacos que atuam como inibidores do fator Xa, evitando a conversão de protrombina em trombina e o desenvolvimento de trombos ^(393, 395, 396).

O dabigatrano etexilato é o pró-fármaco do dabigatrano (**Figura 4.12**), um potente inibidor direto da trombina, competitivo, reversível e principal metabolito ativo no plasma ⁽³⁹⁴⁾.

Comparativamente com a varfarina, as principais vantagens destes fármacos relacionam-se com o facto de não requerem monitorização de rotina do INR e apresentarem poucas interações farmacológicas ⁽³⁹³⁻³⁹⁶⁾.

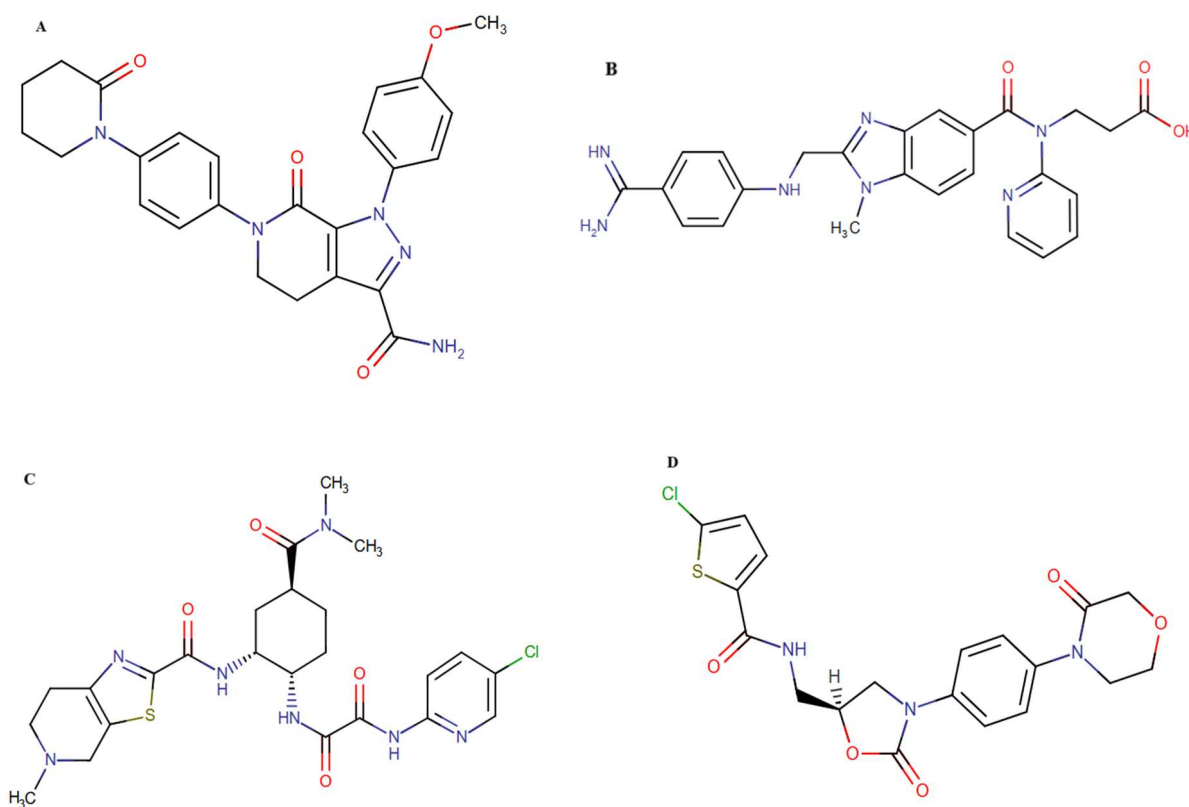


Figura 4.12 - Estruturas químicas dos anticoagulantes orais diretos. Adaptado de ⁽⁴⁰⁹⁻⁴¹¹⁾. A – apixabano; B – dabigatrano; C – edoxabano; D – rivaroxabano.

O apixabano (Eliquis[®] 5 mg), o edoxabano (Lixiana[®] 60 mg) e o rivaroxabano (Xarelto[®] 20 mg) são fármacos que se encontram disponíveis para administração por PO na forma de comprimidos revestidos por película ^(393, 395, 396).

O apixabano e o edoxabano estão indicados na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular (FANV) com um ou mais fatores de risco (AVC ou AIT prévios), no tratamento (e prevenção recorrente) de TVP e no tratamento e prevenção da EP ^(393, 395).

O rivaroxabano está indicado no tratamento e prevenção da TVP recorrente, da EP e do AVC na FANV ⁽³⁹⁶⁾.

A posologia mais habitual para tratamentos com o apixabano na prevenção do AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV é de 5 mg por PO, duas vezes por dia, enquanto para o edoxabano é de 60 mg, por PO, uma vez por dia. A terapêutica com apixabano ou edoxabano em doentes com FANV deve ser continuada a longo prazo ^(393, 395). No caso do apixabano pode existir necessidade de redução da dose se, pelo menos, duas das seguintes características estiverem presentes: idade ≥ 80 anos, peso corporal ≤ 60 kg, ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l), sendo recomendado uma dose 2,5 mg por PO, duas vezes por dia ⁽³⁹³⁾.

Para o tratamento da TVP ou EP a dose recomendada de apixabano (ou rivaroxabano) é de 10 mg (ou 15 mg) duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias (ou durante as primeiras 3 semanas), seguido de 5 mg (ou 20 mg) duas vezes (ou uma vez) por dia. Para a prevenção de TVP recorrente e/ou EP após completar 6 meses de tratamento da TVP ou EP, recomenda-se 2,5 mg (10 mg ou 20 mg) duas vezes (ou uma vez) por dia ^(393, 396). No caso do edoxabano, para o tratamento e prevenção da TVP e EP recorrentes, é recomendado iniciar durante pelo menos 5 dias um anticoagulante parentérico (como a enoxaparina ou a heparina fracionada), seguida de 60 mg de edoxabano uma vez por dia. Para a prevenção da TVP recorrente e EP recorrentes após completar 3 meses de tratamento de TVP ou EP, recomenda-se 60 mg uma vez por dia ⁽³⁹⁵⁾.

O efeito indesejável mais frequente destes fármacos é a hemorragia, podendo também ocorrer contusão, anemia, epistaxe, náuseas e cefaleias ^(393, 395, 396).

O apixabano é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (como por exemplo, a lactose, celulose microcristalina, entre outros) presentes na formulação, na hemorragia ativa significativa, no tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante e em lesão

(cerebral, úlcera gastrointestinal, entre outras) ou condição (presença de neoplasias malignas, entre outras) se considerada um fator de risco para hemorragia *major* ^(393, 395, 396). Para além das contraindicações mencionadas acima, o edoxabano e o rivaroxabano também são contraindicados em situações de hipertensão grave não controlada, doença hepática associada a coagulopatia, gravidez e amamentação ^(395, 396).

As interações farmacológicas mais relevantes nestes fármacos quando administrados em concomitância com outros encontram-se representadas no **Quadro 4.5** ^(393, 395, 396).

Relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, todos os fármacos são absorvidos por PO e ligam-se às proteínas plasmáticas. No caso do rivaroxabano, os alimentos podem aumentar a sua absorção, sendo este metabolizado principalmente pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2J2 a metabolitos inativos. Cerca de um terço do fármaco é excretado inalterado na urina enquanto os metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes ⁽³⁹⁶⁾. O apixabano é metabolizado primeiramente pela CYP3A4, ao passo que as enzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2J2 são vias metabólicas menores – aproximadamente 27% é excretado por via renal ⁽³⁹³⁾. O edoxabano é metabolizado por hidrólise (mediada pela carboxilesterase 1), conjugação ou oxidação através da CYP3A4/5 ⁽³⁹⁵⁾. Todos são substratos da glicoproteína P, com menos interações farmacológicas quando comparados com a varfarina ^(393, 395, 396).

Quadro 4.5 - Interações farmacológicas do apixabano, edoxabano e rivaroxabano ^(393, 395, 396).

Interações Farmacológicas	Apixabano, Edoxabano e Rivaroxabano	Referências Bibliográficas
<p>Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatida e Tirofiban)</p> <p>Antiagregantes plaquetários</p> <p>Anticoagulantes</p> <p>AINE</p> <p>ISRS / IRSN (Escitalopram e Fluoxetina / Duloxetina e Venlafaxina)</p> <p>Trombolíticos (ou fibrinolíticos)</p>	<p>↑ risco de hemorragia</p>	<p>(393, 395, 396)</p>
<p>Inibidores do CYP3A4 e da gp-P (Cetoconazol, Itraconazol e Ritonavir)</p>	<p>↑ AUC média ↑ C_{máx}</p>	<p>(408, 412-415)</p>
<p>Indutores do CYP3A4 e da gp-P (Rifampicina) (Fenitoína e Carbamazepina)</p>	<p>↓ AUC média e ↓ C_{máx} ↓ C_{plasmática}</p>	<p>(415, 416)</p>

AINE – anti-inflamatório(s) não esteroide(s); AUC – área sob a curva; C_{máx} – concentração plasmática máxima; C_{plasmática} – concentração plasmática; gp-P – glicoproteína P; ISRS – inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina; IRSN – inibidor(es) da recaptção de serotonina e noradrenalina.

O dabigatran etexilato (Pradaxa[®] 150 mg) encontra-se disponível para administração por PO na forma de cápsulas ⁽³⁹⁴⁾.

Este medicamento é indicado na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes adultos com FANV com um ou mais fatores de risco (AVC ou AIT prévios), no tratamento (e prevenção recorrente) da TVP e no tratamento e prevenção da EP ⁽³⁹⁴⁾.

A posologia mais habitual para tratamentos com o dabigatran etexilato na prevenção de AVC e embolismo sistémico em doentes com FANV é de 300 mg (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia) por PO. No tratamento da TVP e da EP e prevenção da

TVP e da EP recorrente em adultos, a dose recomendada é 300 mg (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia) após tratamento com um anticoagulante parentérico, durante pelo menos 5 dias ⁽³⁹⁴⁾.

Para além dos referidos anteriormente para os inibidores diretos do fator Xa, no caso do dabigatrano etexilato, são muito característicos os efeitos gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas e hemorragia gastrointestinal) ⁽³⁹⁴⁾.

Está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação, na hemorragia ativa significativa, no tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante e em lesão (cerebral, úlcera gastrointestinal, entre outras) ou condição (presença de neoplasias malignas, entre outras) se considerada um fator de risco para hemorragia *major* e no tratamento concomitante com inibidores fortes da glicoproteína P (cetoconazol, ciclosporina, itraconazol) ⁽³⁹⁴⁾.

As interações farmacológicas mais relevantes deste fármaco encontram-se no **Quadro 4.6** ⁽³⁹⁴⁾.

Após a administração oral, o dabigatrano etexilato é rápido e completamente convertido em dabigatrano, a sua forma ativa no plasma. A ingestão de alimentos não afeta a sua biodisponibilidade, mas aumenta em duas horas o tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Contrariamente aos outros fármacos, este apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas. O dabigatrano é primeiramente eliminado na urina na sua forma inalterada, a uma taxa aproximada de 100 ml/min, que corresponde à taxa de filtração glomerular.

Quadro 4.6 - Interações farmacológicas do dabigatrano ⁽³⁹⁴⁾.

Interações farmacológicas	Dabigatrano	Referências Bibliográficas
<p>Antiagregantes plaquetários (Ácido Acetilsalicílico)</p> <p>Anticoagulantes</p> <p>AINE</p> <p>ISRS / IRSN</p> <p>Trombolíticos (ou fibrinolíticos)</p>	<p>↑ risco de hemorragia</p>	<p>(394)</p>
<p>Inibidores da gp-P (Cetoconazol, Ciclosporina, Dronedarona e Itraconazol)</p>	<p>↑ C_{plasmática}</p>	<p>(408)</p>
<p>Indutores da gp-P (Carbamazepina, Fenitoína e Rifampicina)</p>	<p>↓ C_{plasmática}</p>	

AINE – anti-inflamatório(s) não esteroide(s); C_{plasmática} – concentração plasmática; gp-P – glicoproteína P; ISRS – inibidor(es) seletivo(s) da recaptação de serotonina; IRSN – inibidor(es) da recaptação de serotonina e noradrenalina.

4.2.2. Hemorrágico

4.2.2.1. Hemorragia Intracerebral

Atualmente, as estratégias de tratamento inicial do AVC hemorrágico têm como objetivo principal prevenir a expansão da hemorragia, monitorizar o aumento da PA ⁽³⁴¹⁾ e PIC ⁽⁴¹⁷⁾, suspender de imediato terapêuticas farmacológicas (por exemplo, anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários) que contribuam para o aumento do risco da hemorragia por períodos mais longos, bem como introduzir agentes de reversão do efeito anticoagulante ⁽⁴¹⁸⁾.

Em termos de intervenção aguda para a HIC, as recomendações mais recentes definem três pilares ⁽⁴¹⁹⁾: o controlo rigoroso da PA e PIC, a correção da coagulopatia e a avaliação rápida de intervenção neurocirúrgica.

O controlo da PA pode contribuir para melhores resultados em pacientes com AVC hemorrágico. Em grande parte, o aumento da PA em pacientes com HIC está associada ao aumento da PIC com agravamento do edema cerebral, à expansão da hemorragia (que ocorre maioritariamente nas primeiras 24 horas após o início da HIC) ⁽⁴²⁰⁾ e à deterioração neurológica.

Vários estudos demonstraram que a redução da PA na HIC aguda tem sido associada a um melhor resultado funcional e a redução da expansão da hemorragia ^(421, 422). Por exemplo, um estudo realizado em pacientes com HIC aguda comparou a redução intensiva da PA (meta de PAS <140 mmHg) em 1 hora com uma redução moderada (meta de PAS <180 mmHg) em 6 horas após HIC aguda. Administraram urapidilo (o fármaco mais utilizado naquele país), cujos resultados obtidos demonstraram que, no grupo de redução intensiva, a expansão da hemorragia foi significativamente menor (13.7%) em comparação com o grupo padrão (36,3%) ⁽⁴²³⁾. Outro estudo demonstrou a redução significativa na expansão da hemorragia em 24 horas e um resultado funcional melhor em três meses, quando a redução da PA foi iniciada dentro de 2 horas após o início dos sintomas ⁽⁴²⁴⁾. De modo a ser mais eficaz a redução (mas não excessiva) e o controlo da PA, os fármacos utilizados devem ter uma ação rápida com um tempo de semi-vida curto. Alguns dos fármacos anti-hipertensores utilizados são o labetalol e o urapidilo ⁽⁴²⁵⁾.

Segundo as *guidelines* da ESO sobre o controlo da PA em pacientes com HIC, é recomendado ⁽⁴²⁵⁾: iniciar o tratamento com fármacos anti-hipertensores o mais cedo possível (idealmente dentro de 2 horas após o início dos sintomas), sendo que a diminuição da PAS não deve exceder os 90 mmHg; em HIC (<6 horas), reduzir a PAS <140 mmHg (e mantê-la acima dos 110 mmHg) pelo menos 24 horas e até 72 horas para reduzir a expansão da hemorragia, por meio de labetalol ou urapidilo.

A monitorização da PIC (<20 mmHg) é vista como parte integrante do cuidado e tratamento clínico de muitos eventos vasculares cerebrais, como a HIC. Permite alertar sobre a expansão de lesões presentes na massa intracraniana, assim como prevenir eventos potencialmente fatais (hipertensão intracraniana aguda) ⁽¹⁹⁾.

As alterações da coagulação são uma das potenciais causas de HIC, com relevância crescente no aumento da utilização de anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários devido ao envelhecimento da população ⁽⁴¹⁹⁾. Estes fármacos, apresentam

benefícios clínicos no tratamento de diversos distúrbios hematológicos ou vasculares. No entanto, são um fator de risco para a HIC, uma vez que o efeito indesejável mais temido destas terapêuticas, a hemorragia, continua a estar associada a complicações que podem ser fatais e a sua presença contínua pode causar deterioração neurológica, aumento da PIC, mau resultado funcional ou morte ^(21, 22).

Desse modo, deve ser interrompida urgentemente a terapêutica anticoagulante e antiagregante plaquetária, visto que durante as primeiras 24 horas a expansão da hemorragia pode ser de tal forma elevada ^(22, 420) (atuando como um preditor de um desfecho desfavorável indesejado), limitando assim o aumento da hemorragia.

Diferentes tratamentos são utilizados na prática clínica para reverter os efeitos dos anticoagulantes. Isso inclui plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complexo de protrombina (CCP), vitamina K, idarucizumab e andexanet alfa ⁽²⁰⁾.

A varfarina, um antagonista da fitomenadiona (vitamina K), é responsável por interferir na formação das formas ativas dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), necessários para estabelecer uma cascata de coagulação normal ⁽³⁹²⁾. Em concentrações elevadas, o seu efeito anticoagulante aumenta e, conseqüentemente, aumenta o valor de INR, passando a estar acima do normal (2,0-3,0). Quando o seu INR se encontra elevado, nomeadamente, valores acima de 5,0, aumenta o risco de hemorragia ⁽³⁸⁵⁾. A administração de vitamina K (5-10 mg por IV) por si só é insuficiente para uma reversão rápida eficaz da coagulopatia associada nas primeiras horas, uma vez que a sua ação começa cerca de duas horas após a administração e atinge o pico apenas às 24 horas ⁽⁴²⁶⁾.

No que diz respeito à reversão da coagulopatia associada aos AVK as recomendações internacionais mais recentes dizem que em todos os doentes com INR >1,3 deve ser administrada terapêutica capaz de reverter rapidamente esta anticoagulação para valores de INR <1,4 ⁽²⁰⁾.

De forma a evitar o aumento do INR associado ao elevado efeito anticoagulante da varfarina em doses elevadas, é fundamental que a reversão da coagulopatia ocorra em poucos minutos, pelo que, para além da vitamina K (5-10 mg por VI), podem ser substituídos os fatores de coagulação através da utilização de um CCP, composto por três fatores (II, IX e X) ou quatro fatores (II, VII, IX e X) e proteínas antitrombóticas C e S, de acordo com o valor de INR medido (INR >1,3-1,9: CCP 10 UI/kg ou INR >1,9: CCP 30 UI/kg) ou PFC (20 ml/kg), composto por oito fatores (I, II, V, VII, IX, X, XI e XIII)

e antitrombina, para permitir a produção endógena dos fatores funcionais dependentes de vitamina K e, posteriormente, manter a homeostasia normal ⁽²⁰⁾.

A escolha da utilização do CCP em primeira linha para atingir a rápida reversão da coagulopatia associada aos AVK, prende-se com o facto de este contribuir para uma maior limitação da expansão da hemorragia e normalização do valor de INR elevado, enquanto com o PFC são necessários grandes volumes, o que aumenta o risco de hipervolemia e EP, bem como o risco de complicações da expansão da hemorragia. No entanto, caso o CCP não se encontre disponível, pode ser utilizado como segunda linha o PFC (20 ml/kg) sempre com vitamina K (5-10 mg por VI) ⁽²⁰⁾.

As *guidelines* da ESO recomendam ⁽²⁰⁾: em adultos com HIC decorrente durante o uso de AVK (com um INR > 1,3-1,9 ou INR > 1,9), a utilização de CCP (10 UI/kg ou 30 UI/kg), respetivamente, em conjunto com a vitamina K (5-10 mg por IV), para evitar o aumento do INR, diminuir a expansão da hemorragia e, conseqüentemente, diminuir a mortalidade associada.

Os ACOD (apixabano, edoxabano e rivaroxabano) também estão associados a um risco de hemorragia ^(393, 395, 396), podendo este ser resolvido com a administração de um agente de reversão da anticoagulação para inibidores do fator Xa, o andexanet alfa, ou CCP (50 UI/kg), quando o andexanet alfa não se encontra disponível ⁽²⁰⁾.

O andexanet alfa é responsável por interromper os efeitos anticoagulantes dos inibidores do fator Xa, restaurando a hemostasia e reduzindo a expansão da hemorragia ⁽⁴²⁷⁾ de forma mais eficaz do que o CCP ⁽²⁰⁾. Isto porque, são necessárias grandes doses para reverter os efeitos dos diferentes inibidores do fator Xa, não sendo garantida a reversão completa. Não estando propriamente definido nas recomendações, as doses de CCP de 25-50 UI/kg e de PFC 10-20 ml/kg são consideradas razoáveis, devendo sempre existir um ajuste consoante o valor de INR ⁽⁴²⁸⁻⁴³¹⁾.

O andexanet alfa é administrado por IV numa dose baixa (400 mg) ou dose alta (800 mg) consoante o momento (>7/8 horas ou <7/8 horas) da última dose de fármaco administrada (apixabano ou rivaroxabano), seguido pela administração de uma dose de perfusão contínua (480 mg ou 960 mg) durante 120 minutos.

As *guidelines* da ESO recomendam ⁽²⁰⁾: o uso de andexanet alfa em pacientes adultos com HIC decorrente durante o uso de apixabano ou rivaroxabano, para reverter o efeito anticoagulante.

O inibidor direto da trombina (dabigatrano etexilato, pró-fármaco do dabigatrano), também está associado ao risco de hemorragia, podendo este ser resolvido com a

administração de um agente de reversão da anticoagulação, diferente do utilizado para o apixabano ou rivaroxabano, o idarucizumab, em duas doses consecutivas de 2,5 g/50 ml por IV ⁽²⁰⁾.

A intervenção neurocirúrgica em pacientes com HIC aguda varia de acordo com o local da hemorragia e só deve ser utilizada quando a PIC >20 mmHg por mais de 5 a 10 minutos ⁽⁴³²⁾. Na presença de hidrocefalia, uma das opções a considerar é a ventriculostomia que envolve a colocação de um tubo ou cateter nos ventrículos cerebrais, permitindo medir a pressão do fluido ventricular ⁽¹⁹⁾. Esta técnica, só permite medições precisas da PIC quando o dreno (tubo que permite drenar para o exterior o LCR) ventricular se encontra fechado. Caso seja feita uma tentativa de registrar a PIC enquanto o dreno estiver a drenar o LCR, a PIC registada será sempre igual ou inferior ao nível de drenagem, não traduzindo um valor preciso ⁽¹⁹⁾. Assim, quando a PIC se encontra elevada é possível remover uma pequena quantidade de LCR (aproximadamente 1 a 2 ml/minuto) por dois a três minutos de cada vez, com intervalos de dois a três minutos entre eles, diminuindo a PIC até que chegue a um valor satisfatório (PIC <20 mmHg) ^(432, 433).

A **Figura 4.13** representa o algoritmo de tratamento geral da HIC aguda, com base na monitorização da PA e PIC, suspensão dos fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários, reversão dos efeitos anticoagulantes e, por último, a intervenção neurocirúrgica.

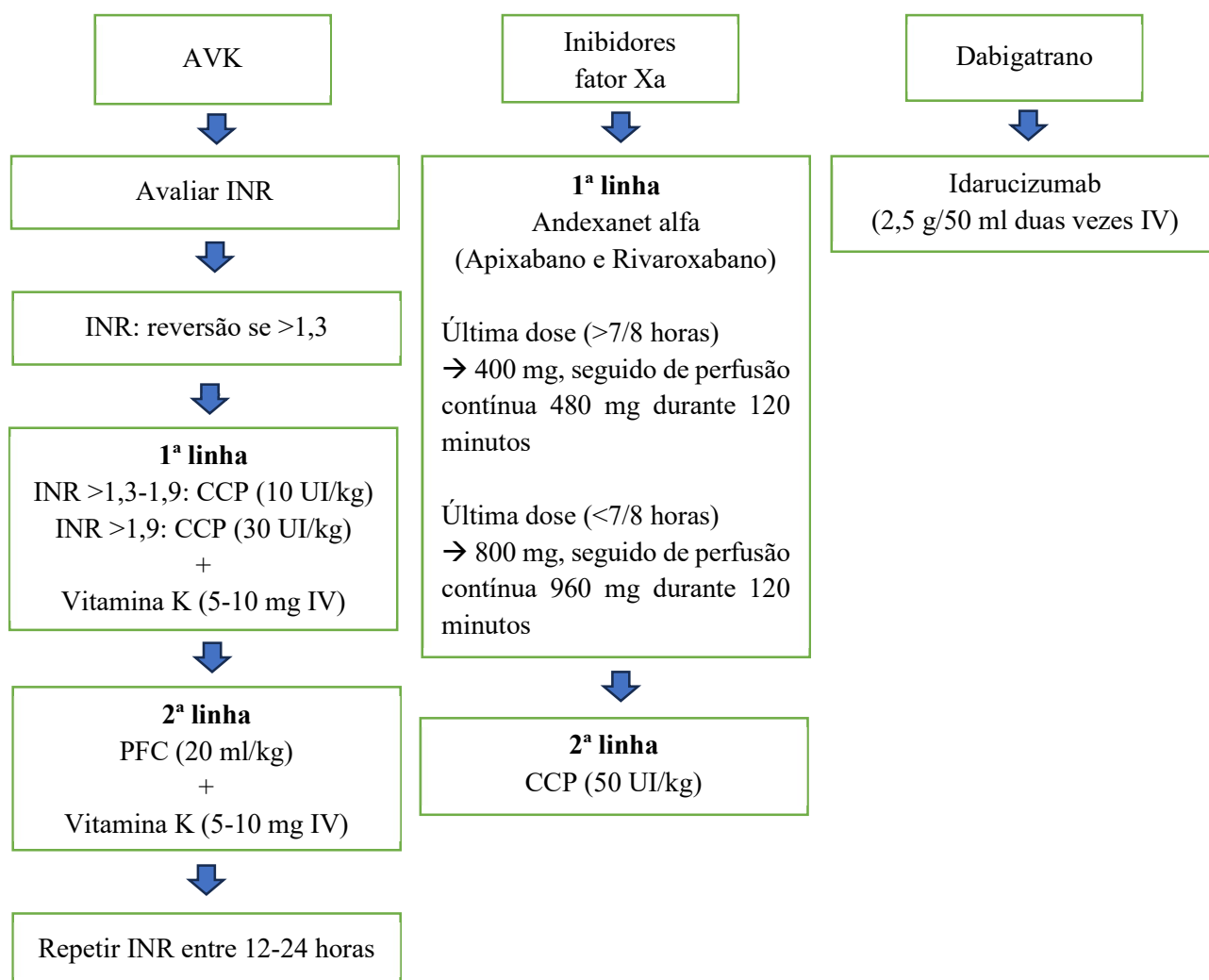
Hemorragia Intracerebral Aguda

1) Monitorização

- PA: HIC (<6 horas) → PAS <140 mmHg (manter >110 mmHg) durante 24-72 horas
- PIC

2) Correção da coagulopatia

- Suspensão de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários
- Reversão dos efeitos anticoagulantes



3) Intervenção neurocirúrgica

Figura 4.13 - Algoritmo do tratamento geral da hemorragia intracerebral aguda ^(20, 425, 427, 434, 435). AVK – antagonista(s) da vitamina K; CCP – concentrado de complexo de protrombina; HIC - hemorragia intracerebral; INR – razão normalizada internacional; PA - pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PFC - plasma fresco congelado; PIC - pressão intracraniana.

4.2.2.2. Hemorragia Subaracnoídea

O tratamento inicial da HSA envolve terapêuticas direcionadas para minimizar a morbidade relacionada com a hemorragia aguda e a PIC elevada associada ^(18, 436).

Em termos de intervenção aguda para a HSAA, as recomendações mais recentes definem: o controlo da PA, a reversão da coagulopatia (quando aplicável), a manutenção da euvolemia, a monitorização contínua de complicações neurológicas, a prevenção de vasoespasmos, a profilaxia de convulsões e o tratamento da rotura aneurismática ^(18, 436).

Controlo da pressão arterial

Em grande parte, o aumento da PA em pacientes com HSAA está associada à expansão da hemorragia (nas primeiras 24 horas) ⁽⁴³⁷⁾, formação de aneurisma e possível rotura do mesmo ⁽¹⁸⁾.

Segundo as *guidelines* da ESO sobre o tratamento de aneurismas intracranianos e HSA com PA elevada, em pacientes com HSAA é recomendado ⁽¹⁸⁾: tratar a PA se a PAS >180 mmHg por meio de labetalol, esmolol, tendo em atenção que a diminuição da PAS não deve exceder os 90 mmHg.

Reversão da coagulopatia

O benefício da reversão da coagulopatia ainda não foi testado em pacientes com HSAA. No entanto, os resultados obtidos pela reversão da coagulopatia em pacientes com HIC demonstraram evidências claras quanto à redução da expansão da hemorragia. Ainda que o valor dessa intervenção não tenha sido estudado em pacientes com HSAA, as *guidelines*, recomendam fortemente a reversão imediata da anticoagulação, aplicando as mesmas estratégias disponíveis para a HIC, em qualquer paciente que apresente HSAA até que o aneurisma seja definitivamente reparado por *clip* microcirúrgica ou cirurgia endovascular (implantação de molas endovasculares ou implantação de *stent* endovascular) ^(436, 438).

Manutenção da euvolemia

A hipovolemia é um fator de risco associado a desfechos desfavoráveis, podendo contribuir para a incidência de ICT ^(439, 440). Desse modo, é necessário realizar uma monitorização contínua da euvolemia, para garantir um volume sanguíneo circulante normal na HSAA e melhorar os seus resultados funcionais (evitar a ICT) ⁽⁴³⁶⁾.

Geralmente, inicia-se administração por IV de 3-4 litros por dia de solução salina isotónica (NaCl 0,9%) para atingir o equilíbrio eletrolítico normal, monitorizando as alterações hidroeletrólíticas ⁽⁴⁴¹⁾.

Monitorização contínua de complicações neurológicas

Uma pessoa que apresente HSAA deve ser internada numa unidade especializada para monitorizar o seu risco de complicações neurológicas. Alguns dos procedimentos realizados são a técnica de ventriculostomia que determina a PIC ⁽¹⁹⁾ e a ultrassonografia com *Doppler* transcraniano, que permite detetar e monitorizar o vasoespasmto na HSAA através das alterações de velocidade detetadas, que geralmente precedem as sequelas clínicas do vasoespasmto ⁽⁴⁴²⁾.

A monitorização contínua com eletroencefalografia pode ser útil para detetar convulsões subclínicas ou estados epilépticos não convulsivos, particularmente em pacientes com consciência deprimida que desenvolvem deterioração neurológica inexplicável ou não melhoram ⁽⁴³⁶⁾.

Prevenção de vasoespasmto

Para pacientes que sobrevivem à rotura inicial do aneurisma, o vasoespasmto e a ICT são uma grande preocupação ⁽⁴³⁶⁾.

Atualmente, o fármaco anti-hipertensor nimodipina, bloqueador dos canais de cálcio di-hidropiridinas, é utilizado como tratamento padrão na prevenção e tratamento de situações de vasoespasmto cerebral e ICT em pacientes com HSAA. Um estudo realizado demonstrou que o seu tratamento reduziu o défice neurológico e a mortalidade por todas as causas em 0,73, incluindo vasoespasmto em 0,59 e ICT em 0,53. Os valores obtidos são razões de possibilidades (OR; *odds ratio*) e intervalos de confiança de 95% associados entre a intervenção do fármaco e o placebo. Uma razão de OR<1 indica que o tratamento é superior ao placebo ⁽¹⁸⁾.

De acordo com as *guidelines*, é recomendado administrar uma dose de 60 mg por PO a cada 4 horas durante 21 dias a todos os pacientes, dentro de 48 horas após o início dos sintomas (ou antes, se estiver estabilizado). Em caso de disfagia, os comprimidos devem ser bem triturados e dissolvidos numa pequena solução salina de modo a serem administrados por uma sonda nasogástrica ^(18, 436).

Profilaxia de convulsões

As convulsões são complicações precoces após uma HSAA. A maioria ocorre nas primeiras 24 horas e pode indicar um reinício de hemorragia. O uso profilático de fármacos antiepiléticos em pacientes com HSAA é controverso. Embora a sua utilização (por exemplo, a fenitoína) possa controlar as convulsões, por outro lado está associada a piores resultados cognitivos, nomeadamente, a morbilidade ^(436, 443). As *guidelines* sugerem que, o uso profilático de antiepiléticos para convulsões deve ser minimizado sempre que possível, enquanto o tratamento com fármacos antiepiléticos deve ser administrado apenas a pacientes com convulsões agudas após HSAA ⁽¹⁸⁾.

Tratamento da rotura aneurismática

Embora a maioria dos aneurismas sejam assintomáticos, entre os sintomáticos, o sintoma mais comum é a presença de uma cefaleia intensa, como consequência da sua rotura e da HSA ⁽⁵⁴⁾.

A intervenção cirúrgica pode ser realizada através de vários procedimentos, como por exemplo, *clip* microcirúrgica ou técnicas mais recentes como a cirurgia (embolização) endovascular (implantação de *stent* endovascular) ^(438, 444).

Na intervenção microcirúrgica, realiza-se uma craniotomia previamente para que se possa visualizar o aneurisma e, de seguida, introduz-se um *clip* para isolar a área afetada da circulação sanguínea normal e, conseqüentemente, evitar o risco de hemorragia ⁽⁴³⁸⁾.

Na implantação de *stent* endovascular, utiliza-se um cateter para colocar um *stent* na abertura do aneurisma. O *stent* redireciona o fluxo sanguíneo anormal ao redor do aneurisma, prevenindo a entrada de sangue e eliminando o risco de rotura ⁽⁴⁴⁴⁾.

Na **Figura 4.14** representa o algoritmo de tratamento geral da HSAA, com base na monitorização da PA, PIC e euvolemia, suspensão dos fármacos anticoagulantes e antiagregantes plaquetários (quando aplicável), reversão dos efeitos anticoagulantes, monitorização do vasoespasmó, administração de fármacos anti-hemorrágicos durante um tratamento curto (máximo 72 horas), monitorização/tratamento de convulsões e, por último, a intervenção neurocirúrgica.

Hemorragia Subaracnoídea Aneurismática

1) Monitorização

- PA → Se PAS >180 mmHg, administrar labetalol (50-200 mg IV) ou esmolol (10 mg/ml IV)
- Euvolemia → NaCl 0,9% - 3 a 4 l/dia IV
- PIC → Ventriculostomia

2) Correção da coagulopatia (quando aplicável)

- Suspensão de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários
- Reversão dos efeitos anticoagulantes

3) Vasoespasmo

- Monitorização → Ultrassonografia com *Doppler* transcraniano

Tratamento 1ª linha

Nimodipina

60 mg PO a cada 4 horas,
durante 21 dias

Se disfagia → Sonda nasogástrica

4) Anti-hemorrágicos

Tratamento curto (máximo 72 horas)

1ª linha

Ácido aminocapróico

4,5 g IV, seguida de perfusão contínua 1 g/hora
ou

Ácido tranexâmico

Fibrinólise local: 0,5 g – 1 g IV, 2-3 vezes/dia
Fibrinólise generalizada: 1 g IV a cada 6-8 horas

5) Convulsões

- Monitorização → Eletroencefalografia
- Tratamento de convulsões agudas após HSAA → Antiepiléticos

6) Intervenção neurocirúrgica

Figura 4.14 - Algoritmo do tratamento geral da hemorragia subaracnoídea aneurismática ⁽⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁹⁾.
IV – via intravenosa; HSAA – hemorragia subaracnoídea aneurismática; PA – pressão arterial;
PAS – pressão arterial sistólica; PIC – pressão intracraniana; PO – via oral.

4.2.2.3. Prevenção Secundária

4.2.2.3.1. Hemorragia Intracerebral

A prevenção secundária da HIC é crucial para evitar o risco de agravamento clínico por expansão da hemorragia, hidrocefalia ou edema cerebral. Para além do controlo da PA e da correção de coagulopatias, também devem ser prevenidas as complicações a longo prazo, através da identificação de sinais/sintomas de hipertensão intracraniana, identificação e tratamento de crises convulsivas, monitorização da glicemia, controlo da temperatura corporal, minimização do risco de eventos tromboembólicos e avaliação do risco de disfagia ⁽⁴⁵⁰⁾.

Vigilância e sinais de aumento da pressão intracraniana e herniação cerebral

A monitorização da PIC em casos de HIC é uma prática importante para avaliar e prevenir o risco de complicações, como a hipertensão intracraniana, que pode levar a danos cerebrais devido ao aumento da PIC ⁽⁴⁵¹⁾. Esse aumento ocorre quando o volume de sangue extravasado, edema cerebral ou hidrocefalia obstrutiva aumentam a PIC, prejudicando o fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, aumentam o risco de isquemia e herniação cerebral ⁽⁴⁵²⁾.

A monitorização da PIC é especialmente indicada em pacientes com HIC que apresentam sinais de hipertensão intracraniana, como alterações de consciência, edema cerebral, hidrocefalia obstrutiva decorrente da hemorragia e hematomas ⁽⁴⁵²⁾.

A hipertensão intracraniana aguda é definida como um aumento da PIC >20 mmHg por mais de 5 minutos ⁽⁴¹⁹⁾. A meta da PIC deve ser <22 mmHg, com uma pressão de perfusão cerebral (PPC) entre 60-70 mmHg ⁽⁴⁵³⁾. Alguns dos sinais clínicos mais comuns a ter em atenção são: alteração do estado de consciência, pupilas dilatadas e não reativas, náuseas/vómitos e cefaleias ⁽⁴⁵²⁾.

Um dos métodos mais utilizados para monitorizar a PIC é a ventriculostomia, que através da inserção de um cateter no ventrículo cerebral, permite não só a medição da PIC, mas também a drenagem do LCR, uma intervenção direta para reduzir a PIC ^(19, 452).

Monitorização da ocorrência de crises epiléticas

O risco de desenvolver convulsões em doentes com HIC é elevado nas primeiras 24 horas, devido à presença de hematoma lobar com envolvimento cortical ^(419, 454). Uma vez que a profilaxia com antiepiléticos não é recomendada pelas *guidelines* atuais ⁽¹⁸⁾, a crise convulsiva deve ser tratada e monitorizada através de eletroencefalografia em todos os doentes cuja alteração do estado de consciência não seja totalmente explicada pela lesão ^(426, 436, 455).

Monitorização da glicemia

A hiperglicemia em doentes com HIC está associada ao aumento do risco de morte e a um mau resultado funcional, independentemente de a pessoa ser ou não diabética ⁽⁴⁵⁶⁾. Alguns estudos demonstraram uma melhoria dos valores com um controlo apertado da glicemia (80-110 mg/dl) através de perfusões de insulina. Outros estudos demonstraram uma maior incidência de hipoglicemia nestes doentes associada a uma maior taxa de mortalidade ^(455, 457). Apesar de ainda não existirem valores alvo de glicemia, todos os estudos concluem que deve manter-se ao máximo a normoglicemia, definindo valores alvo entre 100-150 mg/dl ⁽⁴⁵⁵⁾.

Monitorização da temperatura

A presença de febre está associada a um pior resultado, nomeadamente, ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da PIC, podendo desencadear hipertensão intracraniana. Desse modo, deve ser controlado através de fármacos antipiréticos ⁽⁴⁵²⁾.

Profilaxia da trombólise venosa profunda

Os doentes com HIC têm um risco aumentado de tromboembolismo venoso, com taxas de TVP sintomática que variam entre 1% a 5%. Desse modo, é recomendado o início da trombopprofilaxia através da utilização de sistemas de compressão pneumática intermitente a partir do primeiro dia ^(426, 458). Apesar de poderem ser utilizadas quando os sistemas de compressão pneumática intermitente se encontram indisponíveis, as meias de compressão não ajudam a reduzir o risco de TVP ⁽⁴²⁶⁾.

O início de profilaxia farmacológica com heparina de baixo peso molecular pode ser iniciada 24-48 horas após a instalação da HIC ⁽⁴⁵⁹⁾.

Avaliação da disfagia

A disfagia é uma complicação comum em pacientes com HIC, especialmente quando há comprometimento neurológico em áreas do cérebro responsáveis pelo controlo da deglutição, como o tronco cerebral e o córtex motor. Esta é considerada um dos fatores de risco mais frequentes, podendo resultar em aspiração de alimentos ou líquidos para os pulmões, aumentando o risco de pneumonia ⁽⁴⁵⁵⁾.

A avaliação precoce e precisa da disfagia em pacientes com HIC é fundamental para prevenir essas complicações e otimizar a recuperação. Uma das intervenções a implementar para reduzir o risco de entrada de alimentos nas vias aéreas e melhorar a deglutição é a alimentação por sonda nasogástrica, uma vez que está recomendado o início da alimentação entérica nas primeiras 24 horas após a HIC ⁽⁴⁵⁵⁾.

4.2.2.3.2. Hemorragia Subaracnoídea

A prevenção secundária da HSA é crucial para evitar a recorrência de hemorragia e reduzir complicações a longo prazo. As estratégias de prevenção secundária incluem: hemorragia, hiperglicemia, PIC (hidrocefalia) e ICT. Além de que podem surgir outras complicações como anormalidades eletrolíticas (hiponatremia) e febre que devem ser tratadas o mais rapidamente possível ⁽⁴⁴²⁾.

Hemorragia

Após a HSAA, o paciente corre um risco substancial de hemorragia precoce nas primeiras 24 horas ⁽⁴³⁷⁾. O tratamento cirúrgico do aneurisma foi o único tratamento que demonstrou ser eficaz na prevenção da hemorragia.

Acredita-se que a hemorragia também possa ser reduzida através da administração precoce de fármacos anti-hemorrágicos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocapróico. Porém, esse efeito não é consistente entre os diversos ensaios na HSAA ^(436, 460).

Embora ensaios anteriores tenham fornecido evidências de que o uso de anti-hemorrágicos demonstrou reduzir a incidência de hemorragia quando há um atraso na remoção do aneurisma, não conseguiram mostrar um efeito benéfico relativamente aos desfechos clínicos a longo prazo (ou seja, durante o internamento hospitalar) em pacientes com HSAA. Essa ausência, pode estar relacionada com o facto de o efeito “potencialmente positivo” da redução da taxa de hemorragia ser contrabalançado pelo

aumento concomitante de eventos trombóticos e ICT com o uso prolongado de anti-hemorrágicos ^(436, 461).

Recentemente, foi desenvolvido um ensaio clínico (ULTRA) que avaliou a eficácia ultraprecoce do ácido tranexâmico em pacientes com HSAA. A taxa de hemorragia no grupo em que foi administrado o ácido tranexâmico foi cerca de 10%, enquanto no grupo em que não foi administrado o ácido tranexâmico foi cerca de 14%. Esses resultados, demonstraram que não existiu uma redução muito significativa na taxa de hemorragia e que os pacientes tratados com ácido tranexâmico comparativamente com pacientes que não receberam essa terapêutica, não obtiveram melhorias nos resultados funcionais, isto é, não obtiveram igualmente um efeito benéfico no desfecho clínico ⁽¹⁴⁾.

No entanto, existe a possibilidade de realizar um tratamento curto com anti-hemorrágicos durante um máximo de 72 horas para reduzir o risco de hemorragia precoce, em pacientes com um atraso inevitável na remoção do aneurisma, risco significativo de nova hemorragia e na ausência de qualquer contraindicação ⁽⁴³⁶⁾.

Hiperglicemia

A hiperglicemia desenvolve-se num terço dos pacientes com HSAA, estando associada a uma condição clínica desfavorável. Valores de glicemia >180 mg/dl devem ser tratados ⁽¹⁸⁾.

Pressão intracraniana (hidrocefalia)

A hidrocefalia é uma das principais causas da PIC elevada e morbidade após a HSAA, podendo ocorrer nos primeiros três dias ⁽⁵⁴⁾. Acredita-se que seja causada pela obstrução do fluxo do LCR ou por uma redução da absorção do LCR ^(462, 463). No primeiro caso, há um bloqueio da circulação do LCR no sistema ventricular, enquanto no segundo, está associado à presença de uma resistência aumentada ao fluxo de saída do LCR. Os fatores associados a um risco aumentado de hidrocefalia incluem, idade avançada, a quantidade de hemorragia intraventricular e subaracnoide, HTA e aneurismas da circulação posterior ⁽⁴⁶²⁾. Em situação de hidrocefalia aguda, é recomendado recorrer à drenagem ventricular externa, que demonstrou ser segura e eficiente ⁽⁴⁶⁴⁾.

Isquemia cerebral tardia

A ICT é uma complicação frequente da HSAA que ocorre entre o 3.º e o 14.º dia após o início dos sintomas ⁽¹²⁶⁾, contribuindo substancialmente para a morbidade e

mortalidade após a HSAA ⁽⁴⁶²⁾. O fator contribuinte para a HSAA (mas não determinante) é o vasoespasm.

Para prevenir o risco de desfechos desfavoráveis da ICT, todos os pacientes devem manter a euvolemia e iniciar tratamento com nimodipina 60 mg por PO de 4 em 4 horas ⁽¹⁸⁾.

Hiponatremia

A hiponatremia (sódio sérico de <135 mmol/l) é observada em associação com a HSAA, mais comumente devido à síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética. A terapêutica desta síndrome consiste na restrição hídrica, o que não é desejável em pacientes com HSAA, pois aumenta o risco de diminuição do volume intravascular e, conseqüentemente, deterioração neurológica relacionada com o vasoespasm. Para solucionar a hiponatremia, os pacientes com HSAA devem ser tratados com solução salina hipertônica para preservar a perfusão cerebral e prevenir complicações ⁽⁴⁶⁵⁾.

Febre

A febre, de origem infecciosa ou não infecciosa, é um sintoma muito comum em pacientes com HSAA que aumenta o metabolismo cerebral e agrava a hipóxia cerebral ⁽⁴⁴²⁾. A sua prevenção/tratamento com fármacos antipiréticos (por exemplo, o paracetamol) é necessária para reduzir a ICT e melhorar os resultados ⁽⁴⁶⁶⁾.

4.2.2.4. Antídotos

4.2.2.4.1. Andexanet alfa

O andexanet alfa (Ondexxya[®] 200 mg) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antídotos e encontra-se disponível para administração na forma de bólus intravenoso ⁽⁴²⁷⁾.

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional, ou seja, é monitorizado de forma ainda mais atenta pelas autoridades reguladoras, como o INFARMED e a Agência Europeia do Medicamento (EMA), por se tratar de uma formulação recente no mercado e, não existirem dados suficientes acerca da sua utilização a longo-termo, o que não significa que este medicamento seja menos seguro. De forma a alertar a sua

importância, é identificado pela existência de um triângulo preto invertido (▼) no resumo das características do medicamento (RCM), dirigido aos profissionais de saúde, e no folheto informativo (FI), dirigido à população ^(427, 467, 468).

Os inibidores do fator Xa promovem a anticoagulação ligando-se ao fator Xa livre no plasma e ao fator Xa ligado ao complexo da protrombinase, impedindo a formação de trombina ou formação de coágulos ⁽⁴⁶⁹⁾. O andexanet alfa liga-se aos inibidores do fator Xa e impede que estes se liguem ao fator Xa endógeno, levando à reversão dos seus efeitos anticoagulantes e ao aumento da atividade do fator Xa endógeno ⁽⁴⁷⁰⁾.

O andexanet alfa é indicado para doentes adultos tratados com um inibidor direto do fator Xa (apixabano ou rivaroxabano) quando é necessária a reversão da anticoagulação devido a hemorragia não controlada ou com risco de vida ⁽⁴²⁷⁾.

A sua administração é feita na forma de bólus intravenoso com o débito-alvo de, aproximadamente, 30 mg/min ao longo de 15 minutos (dose baixa) ou 30 minutos (dose alta), seguido pela administração de uma perfusão contínua de 4 mg/min (dose baixa) ou 8 mg/min (dose alta) durante 120 minutos (**Tabela 4.2**).

Tabela 4.2 - Regime posológico do andexanet alfa. Adaptado de ⁽⁴²⁷⁾.

	Bólus intravenoso inicial	Perfusão intravenosa contínua
Dose baixa	400 mg com o débito-alvo de 30 mg/min	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)
Dose alta	800 mg com o débito-alvo de 30 mg/min	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)

O regime posológico recomendado de andexanet alfa baseia-se na dose do inibidor do fator Xa que o doente está a tomar no momento da reversão da anticoagulação e no tempo decorrido desde a última dose de inibidor do fator Xa do doente (**Tabela 4.3**) ⁽⁴²⁷⁾.

Tabela 4.3 – Resumo da dosagem para a reversão dos inibidores do fator Xa (apixabano e rivaroxabano). Adaptado de ⁽⁴²⁷⁾.

Inibidor do fator Xa	Última dose	Momento da última dose antes do início de andexanet alfa	
		< 8 horas	≥ 8 horas
Apixabano	≤ 5 mg	Dose baixa	Dose baixa
	> 5 mg	Dose alta	
Rivaroxabano	≤ 10 mg	Dose baixa	Dose baixa
	> 10 mg	Dose alta	

Após a administração de andexanet alfa e consequente paragem de hemorragia grave, deve ser considerado o regresso da terapêutica antitrombótica, de modo a prevenir eventos tromboticos relacionados com a condição clínica do doente. Esta, pode ser reiniciada assim que o doente estiver clinicamente estável e tiver sido alcançada a hemóstase adequada ⁽⁴²⁷⁾.

Os seus efeitos indesejáveis mais comuns são o AVC isquémico, EAM, TVP, EP e pirexia ⁽⁴²⁷⁾.

Está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (como por exemplo, sacarose, manitol, entre outros) presentes na formulação ⁽⁴²⁷⁾.

Em termos de interações farmacológicas, o andexanet alfa interage com o complexo antitrombina III da heparina, neutralizando o seu efeito anticoagulante ⁽⁴²⁷⁾.

As suas propriedades farmacocinéticas não são afetadas pelos inibidores do fator Xa, mantendo uma farmacocinética proporcional à dose ao longo do intervalo da dose terapêutica ⁽⁴²⁷⁾.

4.2.2.4.2. Idarucizumab

O idarucizumab (Praxbind[®] 2,5g/50ml) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antídotos e encontra-se disponível para administração na forma de bólus intravenoso ⁽⁴³⁴⁾.

O idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga e inativa o anticoagulante oral dabigatran, revertendo assim o seu efeito anticoagulante ⁽⁴³⁴⁾.

Trata-se de um agente de reversão específico para o dabigatrano indicado em doentes tratados com dabigatrano etexilato, quando é necessário reverter rapidamente a ação do seu efeito anticoagulante, nomeadamente, em intervenções cirúrgicas/procedimentos de emergência e em hemorragias potencialmente fatais ou descontroladas ⁽⁴³⁴⁾.

A sua utilização é restrita unicamente a uso hospitalar, sendo a dose recomendada para a reversão do efeito anticoagulante, 5 g, o correspondente a dois frascos para injetáveis de 2,5 g/50 ml. Além disso, pode ser ponderada a administração de uma segunda dose de 5 g de idarucizumab em situações de recorrência de hemorragia clinicamente relevante, eventual nova hemorragia e necessidade de uma segunda cirurgia de emergência, apresentando em todas as situações tempos de coagulação prolongados ⁽⁴³⁴⁾.

Após a administração de idarucizumab e conseqüente paragem de hemorragia grave, deve ser considerado o regresso da terapêutica antitrombótica, de modo a prevenir eventos tromboticos relacionados com a condição clínica do doente. Esta, pode ser reiniciada assim que o doente estiver clinicamente estável e tiver sido alcançada uma hemóstase adequada ⁽⁴³⁴⁾.

Não foram identificados efeitos indesejáveis, contraindicações e interações medicamentosas relativamente ao uso deste fármaco em administração concomitante com outros fármacos ⁽⁴³⁴⁾.

O idarucizumab pode sofrer biodegradação por diversas vias e transformar-se em péptidos ou aminoácidos, que são de seguida reabsorvidos e incorporados na síntese proteica. A sua eliminação é bastante rápida, tendo sido observada proteinúria ⁽⁴³⁴⁾.

4.2.2.4.3. Fitomenadiona (Vitamina K₁)

A fitomenadiona (Kanakion MM[®] 10 mg/1 ml) (**Figura 4.15**) pertence ao grupo farmacoterapêutico das vitaminas lipossolúveis e encontra-se disponível em solução injetável para administração por IV ⁽⁴³⁵⁾.

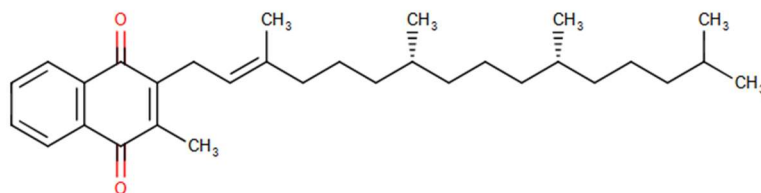


Figura 4.15 - Estrutura química da fitomenadiona (vitamina K₁). Adaptado de ⁽⁴⁷¹⁾.

A vitamina K₁ é um fator de pró-coagulação, envolvida na carboxilação dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X e dos inibidores da coagulação proteína C e proteína S. Atua como co-fator da gama-carboxilase, responsável por ligar grupos funcionais do ácido carboxílico ao glutamato, permitindo que os precursores dos fatores de coagulação se liguem aos íons de cálcio. Essa ligação converte os fatores na sua forma ativa para que possam restaurar a hemostasia ^(435, 471).

A fitomenadiona está indicada em hemorragia ou risco de hemorragia resultante de hipoprotrombinemia grave (deficiência dos fatores de coagulação II, VII, IX e X), em situações de sobredosagem dos anticoagulantes (como a varfarina), utilizados isoladamente ou em combinação com fenilbutazona e outras formas de hipovitaminose K (por exemplo, após o uso prolongado de antibióticos) ⁽⁴³⁵⁾.

Em situação de hemorragia grave ou durante o tratamento anticoagulante com a varfarina, deve ser retirada a varfarina e a injeção de Kanakion MM[®] deve ser administrada lentamente numa dose de 5-10 mg juntamente com PFC ou CCP. Caso haja necessidade, a dose de vitamina K₁ pode ser repetida ⁽⁴³⁵⁾.

O medicamento Kanakion MM[®] destina-se a administração por PO em doentes assintomáticos com INR elevado e com ou sem hemorragia ligeira; ou a administração por IV em doentes com hemorragia grave e em perigo de vida ⁽⁴³⁵⁾.

A dose recomendada para tratamento com vitamina K₁ de doentes com hemorragia grave e com perigo de vida encontra-se descrita na **Tabela 4.4**.

Tabela 4.4 - Recomendações de dose para tratamento com vitamina K₁ de doentes com hemorragia grave e com perigo de vida. Adaptado de ⁽⁴³⁵⁾.

Anticoagulante	Situação	Vitamina K ₁	Tratamento concomitante
Varfarina	Hemorragia grave	5,0 – 10,0 mg	PFC ou CCP
	Hemorragia com perigo de vida	10,0 mg	PFC, CCP ou fator VIIa recombinante

CCP – concentrado de complexo de protrombina; PFC – plasma fresco congelado.

Após a sua administração podem ocorrer reações anafiláticas (como rubor facial, sudação e dispneia) e reações cutâneas como resultado da administração por IV ⁽⁴³⁵⁾.

Está contraindicada em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação e não deve ser administrada por via intramuscular ⁽⁴³⁵⁾.

A administração concomitante de fitomenadiona com outros anticonvulsivantes pode afetar a sua função. Para além disso, é recomendado monitorizar o INR após administração a doentes com compromisso hepático grave ⁽⁴³⁵⁾.

4.2.2.5. Anti-hemorrágicos

4.2.2.5.1. Ácido Aminocapróico

O ácido aminocapróico (Epsicaprom 25[®] 2500 mg/10 ml) (**Figura 4.16**) é um fármaco anti-hemorrágico que se encontra disponível para administração por IV ⁽⁴⁴⁵⁾.

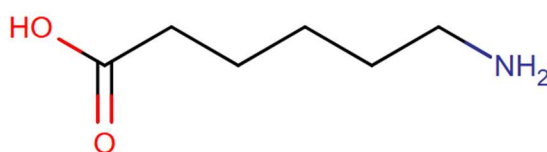


Figura 4.16 - Estrutura química do ácido aminocapróico. Adaptado de ⁽⁴⁷²⁾.

O ácido aminocapróico é indicado para utilização em doentes de todas as idades em situações de hemorragia causada por fibrinólise local ou generalizada; hemorragias pós-cirúrgicas (em urologia, ginecologia, obstetria, cirurgia cardiovascular), induzidas por trombolíticos e associadas a trombocitopenia; hematúria, menstruações intensas e edema angioneurótico ⁽⁴⁴⁵⁾.

A posologia habitual é uma dose inicial de 4 a 5 g por perfusão intravenosa lenta (durante 1 hora), seguida de uma perfusão contínua de 1 g/hora. Caso seja necessário prolongar o tratamento, a dose máxima não deve exceder os 24 g em 24 horas ⁽⁴⁴⁵⁾.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes durante o tratamento são tonturas, hipotensão e cefaleias. No entanto, podem ocorrer ao nível do sistema nervoso, convulsões, AVC e hipertensão intracraniana ⁽⁴⁴⁵⁾.

Está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação e na presença de um processo de coagulação intravascular ativo ⁽⁴⁴⁵⁾.

A sua administração em concomitância com fatores de coagulação (fator IX) e estrogénios pode aumentar o risco de trombose. Em exames laboratoriais, pode alterar os resultados dos testes da função plaquetária ⁽⁴⁴⁵⁾.

O ácido aminocapróico é absorvido rapidamente após administração intravenosa e as suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas após duas horas. Distribui-se pelos vários tecidos e é excretado na urina, principalmente na forma inalterada, com um tempo de semivida de eliminação terminal de aproximadamente 2 horas ⁽⁴⁴⁵⁾.

4.2.2.5.2. Ácido Tranexâmico

O ácido tranexâmico (Medsamic[®] 100 mg/ml) (**Figura 4.17**) é um fármaco anti-hemorrágico que se encontra disponível para administração por IV ⁽⁴⁴⁶⁾.

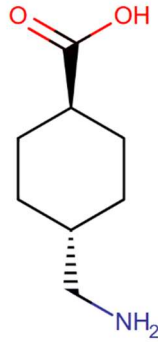


Figura 4.17 - Estrutura química do ácido tranexâmico. Adaptado de ⁽⁴⁷³⁾.

O ácido tranexâmico é indicado para a prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise local ou generalizada; hemorragias pós-cirúrgicas, hemorragia gastrointestinal e hemorragia devida à administração de trombolíticos ⁽⁴⁴⁶⁾.

Para o tratamento de hemorragias devido a fibrinólise localizada é recomendada uma dose de 0,5 g (1 ampola de 5 ml) a 1 g (1 ampola de 10 ml ou 2 ampolas de 5 ml) de ácido tranexâmico por IV, duas a três vezes por dia. No caso da fibrinólise generalizada, é recomendada uma dose de 1 g (1 ampola de 10 ml ou 2 ampolas de 5 ml) de ácido tranexâmico por IV, a cada 6 a 8 horas ⁽⁴⁴⁶⁾.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes durante o tratamento são efeitos gastrointestinais (diarreia, náuseas e vômitos) ⁽⁴⁴⁶⁾.

Está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação; condições fibrinolíticas posteriores a coagulopatia, compromisso renal grave, trombose venosa ou arterial aguda, histórico de convulsões e injeção intratecal e intravascular ⁽⁴⁴⁶⁾.

O tratamento simultâneo com anticoagulantes deve ser feito sob supervisão de um médico devido ao risco de aumento de formação de trombo, assim como com estrogénios. Os fármacos trombolíticos (alteplase) podem diminuir a eficácia terapêutica do ácido tranexâmico ⁽⁴⁴⁶⁾.

O ácido tranexâmico é absorvido após administração por IV, atingindo rapidamente as suas concentrações plasmáticas máximas. A fração ligada às proteínas plasmáticas é apenas cerca de 3%, o que pode ser explicado pela sua ligação ao plasminogénio (e não à albumina sérica). Atravessa a placenta e é excretado na urina sob

a forma inalterada, com um tempo de semivida de eliminação de aproximadamente 3 horas ⁽⁴⁴⁶⁾.

5. Novas Abordagens Terapêuticas

O AVC representa uma ameaça significativa à saúde e à vida humana global. Os tratamentos disponíveis, como a TIV e a TM são condicionados pelo cumprimento de determinados critérios de elegibilidade e avaliação de contraindicações, especialmente por apresentarem uma janela terapêutica estreita, $\leq 4,5$ horas e ≤ 6 horas, respetivamente, um risco de hemorragia associado e pessoas incapazes de recorrer a qualquer um dos tratamentos ⁽¹³⁾.

Sabendo a complexidade da fisiopatologia do AVC, é expectável que a concretização do desenvolvimento de substâncias que consigam atuar nas diversas vias de sinalização ainda seja um processo longo, uma vez que a maioria das substâncias não apresenta evidências que suportem o seu benefício clínico. A falta de mais opções terapêuticas eficazes e seguras continua a apresentar grandes desafios no tratamento agudo e na recuperação a longo prazo do AVC. Nesse sentido, há um interesse crescente no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o seu tratamento.

Vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos na procura de alternativas terapêuticas para o tratamento do AVC isquémico. Uma área que tem sido amplamente explorada é a neuroprotecção ⁽⁴⁷⁴⁾.

Metaloproteinases da matriz e Minociclina

No processo de isquemia cerebral existem mediadores importantes, como as células microglia, que se tornam ativas na zona da *penumbra* e facilitam futuros danos neuronais através de processos que incluem a ativação de MMP. A ativação de MMP conduz ao rompimento da BHE, a alterações das funções microvasculares endoteliais e a desregulação neuronal. A lesão isquémica cerebral resulta da indução de vários eventos inflamatórios, nomeadamente, a infiltração de células imunitárias, como os neutrófilos e os monócitos e a ativação de células endoteliais, microglia e astrócitos ⁽⁴⁷⁵⁾. Assim, a inibição da atividade ou da expressão da MMP-9 constitui um dos alvos terapêuticos mais importantes. Várias formas de inibição da MMP-9 têm vindo a ser desenvolvidas, como é o caso de anticorpos monoclonais, *small interfering ribonucleic acid* (siRNA), *short hairpin ribonucleic acid* (shRNA), nanopartículas de ouro, entre outros. Estas demonstraram eficácia em reduzir as complicações do AVC isquémico ⁽⁴⁷⁶⁾.

Em concordância com o mencionado anteriormente, a minociclina, um antibiótico derivado da tetraciclina, é um dos fármacos atualmente mais estudado devido à sua

função neuroprotetora no AVC isquêmico. Esta possui a capacidade de aumentar a janela terapêutica da alteplase para seis horas, quando administrada concomitantemente ^(477, 478). Estão a ser estudados outros fármacos que atuam na inibição da MMP-9, nomeadamente, as estatinas (atorvastatina), a melatonina e a eritropoetina, que comprovou ter uma ação neuroprotetora, promotora da neurogênese e da angiogênese após o AVC, bem como a indometacina, que se tem demonstrado eficaz na redução da expressão da MMP-9 ⁽⁴⁷⁶⁾.

Ginkgolides

Os ginkgolides são uma classe de diterpenóides isolados das raízes e folhas da árvore *Ginkgo biloba* L ⁽⁴⁷⁹⁾. Os seus principais componentes (ginkgolides A, B e C) exercem uma inibição potente sobre o fator de ativação plaquetária, bem como um antagonismo nos recetores dos neurotransmissores glicina e ácido gama-aminobutírico ⁽⁴⁸⁰⁾. Diversos estudos em modelos animais de isquemia cerebral demonstraram que estes podem diminuir a lesão neuronal, assim como reduzir o seu tamanho ⁽⁴⁸¹⁾.

Os seus efeitos neuroprotetores na isquemia cerebral traduziram uma redução da permeabilidade da BHE, inflamação, *stress* oxidativo e inibição do edema ⁽⁴⁸²⁾.

Ensaio clínico anteriores confirmaram que a taxa de revascularização após TIV está intimamente relacionada com a formação de um trombo, resultando em deterioração neurológica. Para além disso, a forte agregação plaquetária do fator de ativação plaquetária pode estar envolvida na trombose. Uma vez que os ginkgolides antagonizam o efeito desse fator, é bastante provável que a sua administração em combinação com a TIV de alteplase possa melhorar a taxa de revascularização. Atualmente, está em processo um ensaio clínico em pacientes com AVC para avaliar a eficácia do tratamento combinado entre ginkgolide e TIV com alteplase ⁽⁴⁸³⁾.

Nerinetida

No âmbito do mecanismo de excitotoxicidade do AVC isquêmico agudo, foi desenvolvido um fármaco, nerinetida, capaz de prevenir a excitotoxicidade e danos cerebrais subsequentes sem bloquear diretamente a função sináptica normal dos recetores NMDA ⁽⁴¹⁵⁾.

Um ensaio clínico de fase III avaliou a segurança e a eficácia da nerinetida em pacientes com AVC isquêmico agudo devido a oclusão de grandes vasos submetido a TM, tendo como objetivo principal determinar se este fármaco era capaz de reduzir o

dano cerebral em pacientes com AVC isquêmico agudo, melhorando os seus desfechos funcionais ⁽⁴⁸⁴⁾.

Foi avaliado o crescimento da lesão em dois grupos ⁽⁴⁸⁴⁾: um grupo de pacientes que recebeu nerinetida sem tratamento concomitante com alteplase por IV e um grupo que recebeu nerinetida e realizou tratamento com alteplase por IV.

O efeito do tratamento com nerinetida foi associado a melhores resultados clínicos, nomeadamente, uma redução da mortalidade e crescimento da lesão em pacientes com AVC isquêmico submetidos a TM que não foram tratados com alteplase concomitante. No caso dos pacientes que receberam alteplase previamente, não foram observados significativamente esses efeitos devido a uma inativação da nerinetida pela plasmina ⁽⁴⁸⁴⁾. Estes resultados apoiam ainda mais a hipótese de que a nerinetida atua como neuroprotetor somente se a alteplase não for administrada, porque o fármaco está sujeito à clivagem proteolítica com subsequente perda de função pela plasmina, um produto de degradação da alteplase. Apesar disso, há esperança de que uma nova versão modificada resistente à plasmina do nerinetida não esteja sujeita a essa interação biológica no futuro ⁽⁴⁸⁵⁾.

Edaravona dexborneol

No âmbito do mecanismo de *stress* oxidativo do AVC isquêmico agudo, foi desenvolvido um fármaco, o edaravona dexborneol, um agente neuroprotetor capaz de proteger contra danos isquêmicos resultantes de mecanismos inflamatórios, excitotóxicos, oxidativos e apoptóticos ⁽⁴¹⁵⁾.

Um ensaio clínico de fase III demonstrou que a administração de edaravona dexborneol dentro de 48 h após AVC isquêmico agudo pode melhorar os bons resultados funcionais em 90 dias, especialmente em pacientes do sexo feminino ⁽⁴⁸⁶⁾. Outro ensaio clínico com edaravona dexborneol teve um resultado funcional favorável aos 90 dias após o início do AVC quando comparado aos pacientes sem essa intervenção. Além disso, inibiu a expressão de fatores pró-inflamatórios enquanto aumentava os níveis de fatores anti-inflamatórios durante a fase aguda do AVC isquêmico ⁽⁴⁸⁷⁾.

ApTOLL

Nos últimos anos, tem aumentado em todo o mundo o número de pessoas que beneficiam da TM. Apesar desse aumento, apenas aproximadamente 15% a 25% das pessoas com AVC são elegíveis para esse tipo de tratamento tendo sido necessário

desenvolver novos candidatos a medicamentos com potenciais efeitos neuroprotetores para melhorar os resultados do tratamento do AVC em paralelo com a TM ^(488, 489)..

Pela primeira vez, um novo medicamento neuroprotetor num ensaio clínico de fase I/II (APRIL) em pacientes com AVC isquêmico submetidos a tratamento com TM, o ApTOLL⁽⁴⁹⁰⁾, um potente antagonista do recetor *toll-like* 4 humano (TLR4), que desempenha um papel fundamental na ativação da imunidade inata e bloqueia a resposta inflamatória que ocorre após o início do AVC isquêmico agudo ⁽⁴⁹¹⁾, foi associado à redução da mortalidade e incapacidade entre pessoas diagnosticadas com AVC em combinação com a TM. A sua taxa de mortalidade foi quatro vezes menor entre as pessoas que receberam o medicamento neuroprotetor, ApTOLL, em comparação com aquelas que receberam o placebo ⁽⁴⁹⁰⁾.

A administração de ApTOLL em combinação com TM, mostrou que pode exercer um efeito protetor diretamente na área da *penumbra* isquêmica e potencialmente prolongar a janela terapêutica da TM, assim como reduzir o risco de hemorragia ⁽⁴⁹⁰⁾.

A sua eficácia como medicamento neuroprotetor no AVC isquêmico agudo é apoiada por resultados positivos consistentes na maioria dos resultados, incluindo a redução de: volume do tecido cerebral lesado, comprometimento neurológico precoce e incapacidade a longo prazo ⁽⁴⁹⁰⁾.

Este estudo descobriu que, para o AVC isquêmico agudo, 0,2 mg/kg de ApTOLL administrado dentro de 6 horas após o início da combinação com TM foi seguro e associado a um potencial efeito clínico significativo, reduzindo a mortalidade e a incapacidade em 90 dias em comparação com o placebo ⁽⁴⁹⁰⁾.

TBO-309

O TBO-309 é um fármaco em desenvolvimento clínico pela indústria AstraZeneca que se encontra atualmente em fase II dos ensaios clínicos para o tratamento do AVC isquêmico agudo. Pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiagregantes plaquetários e atua como inibidor de fosfatidilinositol-3 quinase beta (PI3K β), bloqueando a agregação plaquetária e inibindo especificamente a trombose sem interferir na hemostasia normal ⁽⁴⁹²⁾.

Trata-se de um fármaco com potencial para melhorar o fluxo sanguíneo para o cérebro e reduzir ou prevenir lesões cerebrais, tendo sido demonstrado em alguns modelos pré-clínicos em combinação com outras terapêuticas já existentes ⁽⁴⁹²⁾.

O principal benefício é o seu perfil de segurança. Ao contrário do AAS e de outros antiagregantes plaquetários, a sua atividade antiagregante não se encontra associada ao risco de desenvolver hemorragia. Se for bem-sucedido, isso significará que 90% dos pacientes com AVC poderão agora ter mais uma opção de tratamento nas primeiras 12 horas cruciais ⁽⁴⁹²⁾.

Estes fármacos em ensaios clínicos de fase III representam avanços promissores no tratamento do AVC, tanto em termos de neuroprotecção, quanto na redução de complicações associadas ao tratamento. Se forem bem-sucedidos, podem aumentar significativamente as opções de tratamento e melhorar os desfechos clínicos em pacientes com AVC isquémico.

Células tronco

As terapias com células-tronco têm sido reconhecidas como estratégias promissoras para o tratamento protetor e regenerativo do AVC isquémico nas fases aguda e crónica, uma vez que contribuem para a regeneração do tecido cerebral danificado, promoção da neurogênese e melhoramento da recuperação neurológica ⁽⁴⁹³⁾.

Atualmente, existem muitos tipos de células-tronco a serem utilizadas nos ensaios clínicos de pessoas com AVC isquémico por serem eficazes e apresentarem um bom perfil de segurança. As mais utilizadas são as células tronco-mesenquimais, células-tronco embrionárias, células-tronco hematopoiéticas, células-tronco pluripotentes e células-tronco neurais ⁽⁴⁹⁴⁾.

Vários estudos realizados têm demonstrado resultados clínicos favoráveis em pacientes com AVC após transplante de células-tronco no que diz respeito ao direcionamento da fisiopatologia e das vias de sinalização do processo fisiopatológico do AVC isquémico. No entanto, os resultados ainda demonstram um benefício limitado e as evidências clínicas existentes não são suficientes para apoiar o seu uso total em humanos, sendo necessário realizar mais estudos ⁽⁴⁹⁵⁾.

Foi realizado um estudo com vários tipos de células-tronco, diferentes vias de administração, doses e células de diferentes fases do AVC, tendo sido demonstrado que o transplante de células-tronco de diferentes tipos, por qualquer via de administração em pacientes com isquemia cerebral são igualmente seguras, eficazes e viáveis. Ainda assim, são preciso mais estudos para desenvolver protocolos para transplante destas células em relação ao tipo de célula, tipo de AVC, fase do AVC, via de administração, janela

terapêutica, dados do paciente (idade, sexo) e as possibilidades de realizar terapia combinada ⁽⁴⁹⁵⁾.

6. Medidas Não Farmacológicas

Toda a população é suscetível de sofrer um AVC, independentemente da idade e da ausência de doenças que constituem um fator de risco acrescido, como a HTA, a diabetes *mellitus*, a hipercolesterolemia ou a obesidade. Além destas, existem outros fatores que contribuem para o aumento do seu risco e podem ser evitáveis.

As intervenções não farmacológicas são um primeiro passo importante na prevenção e tratamento do AVC, podendo ser utilizadas isoladamente antes do início da terapêutica farmacológica, ou em associação com esta.

A monitorização da PA é uma das principais formas de prevenir o AVC, uma vez que a HTA (PAS \geq 140 mmHg e PAD \geq 90 mmHg) é uma doença silenciosa, podendo nunca manifestar sintomas, mas a longo prazo, ser considerada um dos principais fatores de risco modificável para o desenvolvimento do AVC. A medição dos valores da PA pode ser feita em casa, numa farmácia ou num consultório médico, devendo ser avaliada três vezes, com um a dois minutos de diferença entre as medições, e por fim, considerar a média das últimas duas medições como o valor de PA corretamente medido ⁽⁴⁹⁶⁾. É também possível prevenir o aumento da PA, através de modificações no estilo de vida, como deixar de fumar, ter uma alimentação saudável, fazer exercício físico regular, evitar o consumo excessivo de álcool e controlar o peso corporal ⁽⁴⁹⁷⁾.

O exercício e a atividade física regular têm um papel importante na prevenção e reabilitação do AVC. Estão associados ao decréscimo dos valores de PA, contribuindo positivamente para a redução do risco de desenvolver HTA, um dos principais contribuintes para o risco de AVC ⁽⁴⁹⁸⁾; diminuição da concentração de colesterol total sérico, de c-LDL, de TG e aumento da concentração de c-HDL. Entre outros mecanismos, o exercício ajuda a prevenir a obesidade, a dislipidemia, o desenvolvimento de diabetes *mellitus*, fatores de risco modificáveis do AVC ⁽⁴⁹⁹⁾.

Os benefícios do exercício para a saúde residem na redução das taxas de mortalidade por todas as causas (incluindo diabetes *mellitus*, doença cardíaca, AVC, entre outras) e do risco de doenças não transmissíveis, a melhoria da aptidão física e a capacidade de realizar as atividades do dia a dia. De modo a manter esse benefício, é aconselhável realizar pelo menos 30 minutos de exercício aeróbico (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) durante cinco a sete vezes por semana. Pode também ser aconselhada a realização de exercícios de resistência (força muscular) duas a três vezes por semana. A atividade física aeróbica deve sofrer um aumento gradual para 300 minutos

por semana (intensidade moderada) ou 150 minutos por semana (intensidade vigorosa) ou uma associação dos mesmos ⁽⁵⁰⁰⁾.

A adoção de uma **alimentação equilibrada e saudável**, que privilegie o consumo de vegetais, legumes, frutas, cereais integrais, peixes, frutos secos, ácidos gordos insaturados (especialmente o azeite) e que minimize o consumo de gorduras saturadas, carnes vermelhas e processadas, refrigerantes e bebidas alcoólicas, é importante para reduzir o risco e assim prevenir o AVC ⁽⁵⁰¹⁾.

Uma **restrição do consumo de sal** (sódio) significa menos mortes anuais por AVC. O organismo precisa de uma pequena quantidade de sódio, mas a maioria das pessoas consome mais do que precisa. O consumo de sal em excesso está associado a um aumento da prevalência de HTA e ao aumento da PAS com a idade ⁽⁴⁹⁷⁾. As pessoas que ingerem mais sal nas suas refeições possuem uma disfunção dos pequenos vasos cerebrais, tornando menos eficaz a comunicação entre neurónios e vasos sanguíneos no cérebro, independentemente da monitorização da PA, o que poderá estar relacionado com problemas cognitivos e a probabilidade de desenvolver-se a demência ⁽⁵⁰²⁾.

De modo a reduzir a PA e, conseqüentemente, o risco de AVC, a ingestão de sódio deve ser limitada a não mais de 5,0 g/dia (o equivalente a aproximadamente um pouco menos de uma colher de chá de sal/dia) ^(497, 503).

Uma das estratégias que permite reduzir a HTA são os substitutos de sal com baixo teor de sódio (LSSS). Estes contêm menos sal que o sal comum (cloreto de sódio), devido à substituição de uma porção de sódio por outros minerais, como o cloreto de potássio, que possui uma associação inversa com a HTA. Contudo, os LSSS também apresentam riscos potenciais para a saúde, uma vez que o aumento da concentração de potássio no sangue (hipercalemia) pode ser prejudicial para pessoas com problemas renais ⁽⁵⁰⁴⁾. Outra possibilidade, é a sua substituição por ervas aromáticas e/ou especiarias, como alecrim, coentros, hortelã ou orégãos para dar sabor aos alimentos e a redução do consumo de alimentos com elevado teor de sal (batatas fritas de pacote, aperitivos salgados, enchidos e refeições enlatadas), alimentos processados e preparados fora de casa, onde reside a maior principal fonte de sódio da dieta ⁽⁵⁰³⁾. Adicionalmente, é importante realizar uma verificação dos rótulos nutricionais e optar por alimentos com baixo teor de sódio.

A manutenção de um peso corporal saudável é importante para prevenir ou reduzir a PA, diminuindo o risco de AVC. A **redução de peso** deve ser uma das principais intervenções não farmacológicas em pessoas (hipertensas) que têm um IMC excessivo,

uma vez que esta pode melhorar o RCV ⁽⁵⁰⁵⁾. É recomendado a manutenção de um peso corporal saudável (IMC de 20-25 kg/m²) em pessoas com <60 anos de idade, sendo esse valor maior em pessoas idosas e uma circunferência da cintura (<94 cm nos homens e <80 cm nas mulheres) em indivíduos não hipertensos para prevenir a HTA ⁽⁴⁹⁷⁾. Para perder peso mais facilmente é aconselhável incluir um aconselhamento dietético aliado a um exercício físico regular, de modo a garantir a redução necessária de ingestão calórica.

É fundamental **reduzir o consumo excessivo de álcool** para diminuir o risco de aparecimento de HTA, fenómenos trombóticos, insuficiente fluxo sanguíneo cerebral e alterações do ritmo cardíaco (FA). Mesmo no caso de um consumo de álcool leve a moderado, a redução pode ser benéfica. É recomendado a ingestão não superior a duas bebidas por dia para os homens e uma para as mulheres ⁽⁴⁹⁷⁾.

O uso de tabaco é a segunda principal causa de morte evitável e incapacidade em todo o mundo de DCV e cerebrovasculares ⁽⁵⁰⁶⁾. Os principais componentes do fumo do tabaco, a nicotina (aumenta a PA) ⁽⁵⁰⁷⁾, o monóxido de carbono (liga-se à hemoglobina e reduz o oxigénio que o sangue transporta para o cérebro) e os gases oxidantes podem causar AVC ⁽⁵⁰⁸⁾. Daí, a **cessação tabágica** apresentar benefícios imediatos, a médio e a longo prazo, não só para os fumadores, como para quem convive com eles (fumador passivo), uma vez que os efeitos cerebrovasculares do tabagismo passivo podem ser tão grandes como os do tabagismo, atuando através dos mesmos mecanismos biológicos, como a inflamação, a vasoconstrição e o aumento da formação de coágulos ^(509, 510). A cessação tabágica é provavelmente a medida de estilo de vida mais eficaz para a prevenção de doença cerebrovascular, incluindo o AVC.

O **controlo dos níveis de stress** pode ajudar na redução da DCV e do AVC. Elevados níveis de *stress* prolongados favorecem o aumento da PA. Além da prática de exercício físico, é recomendado realizar sessões de meditação, ioga, acupuntura, de modo a aliviar o *stress* ⁽⁵¹¹⁾.

As medidas não farmacológicas são mais benéficas quando utilizadas em conjunto. O processo de modificação do estilo de vida é dinâmico e requer uma adesão contínua às recomendações, o que nem sempre é fácil de se verificar, levando a um baixo nível de adesão ao longo do tempo. São necessárias a motivação e a educação, podendo ser proporcionadas pelos profissionais de saúde, nomeadamente, farmacêuticos, sobre os riscos do AVC e sobre os fatores modificáveis importantes para a sua prevenção ou controlo.

7. Papel do Farmacêutico

7.1. Comunitário

O farmacêutico comunitário muitas vezes é o primeiro profissional de saúde a quem os utentes recorrem com alguma queixa ou dúvida sobre a sua saúde antes de se dirigirem aos cuidados de saúde primários e aos seus médicos de família, devido à disponibilidade e proximidade que as farmácias e os farmacêuticos demonstram ⁽⁵¹²⁾.

A nível comunitário, o farmacêutico desempenha um papel ativo na prevenção, tratamento e recuperação da doença, nomeadamente, o AVC.

A prevenção do AVC passa pela identificação precoce por parte do farmacêutico dos fatores de risco associados (por exemplo, a HTA, a diabetes *mellitus*, a hipercolesterolemia, a obesidade, entre outros) e, conseqüentemente, pela sua referenciação ao médico especializado naquela área com vista a ser instituída a terapêutica mais indicada ⁽¹⁸³⁾. Praticamente, em todas as farmácias portuguesas é permitido que os utentes entrem a qualquer hora do dia sem marcação e possam realizar a determinação da sua PA, glicemia, colesterol, IMC ou até mesmo, calcular o seu RCV ⁽⁵¹³⁾.

De modo a garantir uma boa adesão à terapêutica, cabe ao farmacêutico no ato da dispensa, verificar se o medicamento foi bem prescrito, explicar e fornecer toda a informação necessária oralmente, mas também recorrer a outras estratégias, como reforçar o que foi dito por escrito ou até mesmo elaborar outro material de apoio, nomeadamente, com informações sobre o esquema posológico ⁽⁵¹²⁾.

Especialmente no AVC, muitos são os casos em que o utente não é independente, sendo necessário apoio de familiares, amigos e/ou cuidadores. Nessas situações, o farmacêutico comunitário tem a possibilidade de executar o serviço da Preparação Individualizada da Medicação (PIM), uma das estratégias criadas para facilitar a gestão da medicação com base na simplificação do regime terapêutico, na redução dos erros de administração, num menor desperdício, numa maior tranquilidade e segurança associada à terapêutica para o doente ^(514, 515). Aliado a este serviço, deve ser executado um serviço de revisão da medicação que permitirá menores discrepâncias nos históricos terapêuticos, ou seja, menos diferenças encontradas entre aquilo que é a medicação prescrita num determinado nível de cuidados (por exemplo, a medicação que a pessoa faz no lar ou em

centros de reabilitação) e a medicação prescrita quando se desloca a uma unidade de saúde de cuidados primários (por exemplo, quando a pessoa tem um episódio de internamento)⁽⁵¹⁶⁾. Quando comparada a medicação prescrita em dois níveis diferentes de intervenção e sejam identificados medicamentos diferentes, seja por omissão ou por adição (intencional ou não), é da responsabilidade do farmacêutico comunicar com o médico prescritor para que seja resolvido.

A educação para a saúde, antes, durante ou após o AVC, também faz parte das funções do farmacêutico comunitário. Este, deve explicar a importância da mudança de comportamentos e a adoção de um estilo de vida saudável, como a prática regular de atividade física e a diminuição do consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e álcool que são prejudiciais à sua saúde. Caso se aplique, deve encorajar a realizar a consulta de cessação tabágica, visto que o tabagismo também é considerado um fator agravante da doença⁽⁵¹⁷⁾.

No fundo, é importante garantir que o utente compreende corretamente a medicação que lhe foi prescrita e que lhe será entregue por parte do farmacêutico comunitário. Não só deve apenas saber utilizá-la, mas também saber o porquê de a utilizar, ou seja, qual é a necessidade e o benefício que o leva a utilizar determinados medicamentos numa determinada altura da sua vida, e por quanto tempo terá de o fazer, assim como todas as precauções que deve ter e todos os efeitos que possam ocorrer no futuro⁽⁵¹²⁾.

Mais do que dispensar os medicamentos, o farmacêutico comunitário deve atuar como um promotor da educação para a saúde, ajudando os utentes a tomar decisões conscientes em prol do seu bem-estar físico, social e mental, bem como dos que os rodeiam⁽⁵¹⁸⁾, tendo em atenção em adaptar sempre a sua linguagem ao nível sociocultural de cada um dos doentes para que estes possam cumprir com o principal objetivo de evitar a recorrência de novos eventos de AVC e aumentar a adesão à terapêutica.

7.2. Hospitalar

A responsabilidade do farmacêutico hospitalar tem evoluído ao longo das últimas décadas com o progresso das tecnologias em saúde e as evoluções científicas e sociais⁽⁵¹²⁾.

No exercício da sua profissão, o farmacêutico hospitalar deixa de se restringir apenas a atividades centradas exclusivamente no medicamento para puder alargar a sua atividade, focando-se cada vez mais no doente e nos resultados em saúde ⁽⁵¹²⁾. Um exemplo disso, é a intervenção do farmacêutico hospitalar na profilaxia e/ou tratamento do AVC, representado como um grande problema de saúde pública.

Num hospital, o farmacêutico tem como objetivo terapêutico garantir a efetividade e a segurança da utilização dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos por parte dos doentes ⁽⁵¹⁹⁾. Sendo o AVC uma doença em que a maioria dos casos podem ser evitados, nomeadamente, pelo controlo dos vários fatores de risco associados, um exemplo de objetivo terapêutico pode ser a HTA. Nesse caso, alcançar o objetivo terapêutico passa por garantir que o uso do medicamento anti-hipertensor prescrito permite que a PA se mantenha dentro dos valores considerados normais para aquela pessoa. Assim, cabe ao farmacêutico hospitalar utilizar as ferramentas indicadas para proceder à monitorização dos valores analíticos e, posteriormente, fazer uma avaliação dos resultados obtidos que lhe permitirá realizar as intervenções farmacêuticas necessárias para a adequação dos medicamentos à situação específica daquele doente ⁽⁵¹²⁾.

Todo e qualquer processo de gestão clínica do medicamento inicia precisamente com a aquisição do medicamento e termina quando ocorre a sua administração ao doente. Uma vez que o farmacêutico é considerado o especialista do medicamento, compete a si mesmo assegurar o cumprimento dos “sete certos” ⁽⁵²⁰⁾: doente certo; medicamento certo; dose certa; via de administração certa; hora e tempo de administração certo; informação certa; e documentação certa, através do processo de validação farmacêutica das prescrições médicas, de modo a garantir o sucesso e a adesão à terapêutica.

Para além disso, faz parte dos cuidados farmacêuticos hospitalares realizar o seguimento farmacoterapêutico do doente, de modo a pesquisar, identificar, resolver e prevenir eventuais efeitos indesejáveis, contraindicações e interações farmacológicas dos fármacos administrados ⁽⁵¹²⁾.

De modo a estabelecer uma relação de proximidade com o doente, seja no pré-AVC, durante ou pós-AVC, o farmacêutico deve realizar a consulta farmacêutica. Esta, permitir-lhe-á dar resposta a muitas das dúvidas e necessidades do doente, prestar aconselhamento, bem como alertar para possíveis riscos associados à medicação.

Em ambiente hospitalar, os utentes são maioritariamente polimedicados, isto é, utilizam de forma crónica e em simultâneo vários medicamentos (normalmente mais de cinco) ⁽⁵²¹⁾, pelo que o papel do farmacêutico se torna extremamente importante na

procura de uma melhor gestão do AVC com outras comorbilidades, assim como na colaboração da decisão terapêutica com outros profissionais de saúde ⁽⁵¹²⁾.

O farmacêutico hospitalar tem um papel ativo nos cuidados de saúde, podendo integrar diversas Comissões Técnicas, nomeadamente, a Comissão de Farmácia e Terapêutica, contribuindo para o uso racional do medicamento e para a diminuição dos custos associados às terapêuticas ⁽⁵²²⁾.

O AVC tem repercussões fortes na vida social das pessoas, levando a uma diminuição da sua participação em atividades diárias, assim como uma maior vulnerabilidade no contacto com os seus familiares e amigos ⁽⁵²³⁾. Para além disso, as pessoas que sobrevivem podem sofrer consequências a nível físico (por exemplo, limitações do movimento, visão, deglutição e problemas sensoriais) e psicológico (por exemplo, alterações emocionais, cognitivas e comportamentais, estados de ansiedade e depressão, frustração e apatia) tornando-os dependentes de apoio constante por parte de familiares, amigos e/ou cuidadores ⁽⁵²⁴⁾. Muitas vezes, o farmacêutico é mais um elemento da “família” de muitos doentes. O suporte social que a sua profissão desempenha, pode afetar o comportamento destes indivíduos, promovendo a sua participação nas atividades de recuperação do estado funcional e nas relacionadas com a saúde mental.

Ser farmacêutico é ser um agente de Saúde Pública ⁽⁵¹²⁾, pelos diversos contributos que a sua formação contínua e diversificada permite, podendo prestar cuidados de saúde com base em estratégias da promoção da saúde e prevenção da doença, nomeadamente, o AVC.

8. Conclusão

O AVC é a principal causa de morbidade e incapacidade a nível mundial, tendo forte impacto, quer nos sistemas de saúde quer na vida familiar e profissional do doente. Deste modo, é essencial que a atenção para este tema multifatorial e para as respetivas medidas instituídas, quer ao nível da prevenção, quer ao nível do tratamento, acompanhem a sua evolução para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

A sensibilização da população relativamente ao AVC deve ser, antes de mais, informar e esclarecer sobre os potenciais fatores de risco, nomeadamente, sobre os que são modificáveis (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidemia, obesidade e sedentarismo), uma vez que podem ser alvo de intervenção, com vista a minimizar o risco deste evento. Assim, se a população compreender a associação entre os fatores de risco e o AVC, será possível, então, compreender que podem ter também um papel ativo na sua prevenção, através da adoção de estilos de vida saudáveis e com o devido controlo de cada um desses fatores de risco.

A maior parte dos sobreviventes apresentam sequelas que condicionam o seu desempenho nas atividades de vida diária. Essas dependem em grande parte da extensão e localização do AVC, como resultado da perda de circuitos neuronais ligados às funções sensoriais, motoras e cognitivas. A longo prazo, os distúrbios cognitivos podem contribuir para o desenvolvimento de demência após o AVC inicial, sendo que mais de um terço dos pacientes desenvolve comprometimento cognitivo e demência após o AVC recorrente.

O tratamento do AVC é um processo complexo que envolve uma resposta rápida, intervenções multidisciplinares e estratégias contínuas de prevenção e reabilitação. Na fase aguda, o tratamento imediato do AVC isquémico é realizado com recurso a trombolíticos e a trombectomia mecânica, quando apropriado, cruciais para restaurar o fluxo sanguíneo e minimizar os danos cerebrais. No AVC hemorrágico, o controlo da pressão arterial e, em alguns casos, a intervenção cirúrgica são essenciais para reverter a hemorragia e reduzir a pressão intracraniana.

A prevenção secundária recorre ao uso de antiagregantes plaquetários, nomeadamente, a instituição precoce da dupla antiagregação com dose de carga de um dos fármacos, durante 21 dias que demonstrou reduzir a recorrência de eventos

isquémicos nos primeiros 90 dias, sem aumento do risco hemorrágico nestes doentes; anticoagulantes, anti-hipertensores, estatinas; e a introdução de medidas não farmacológicas, como o exercício e a atividade física regular, uma alimentação equilibrada e saudável, monitorização da pressão arterial e a cessação tabágica.

Por fim, salienta-se que, enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, o farmacêutico tem um papel fundamental na prevenção da ocorrência de AVC, devido à proximidade com a população. Na prevenção primária, o farmacêutico ajuda a identificar e a controlar os fatores de risco modificáveis através da monitorização de vários parâmetros bioquímicos, como a pressão arterial, a glicemia e o colesterol. Na prevenção secundária, participa na importância da adesão à terapêutica farmacológica, promovendo o uso racional do medicamento, garantindo a sua eficácia e segurança.

Referências Bibliográficas

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, *et al.* World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29.
2. WHO STEPS Stroke Manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance/Noncommunicable Diseases and Mental Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
3. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon).* 2020;48(9):561-6.
4. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.
5. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, van Veluw SJ, Biffi A, Duering M, *et al.* Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res.* 2022;130(8):1252-71.
6. Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):248-58.
7. Koton S, Pike JR, Johansen M, Knopman DS, Lakshminarayan K, Mosley T, *et al.* Association of Ischemic Stroke Incidence, Severity, and Recurrence With Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2022;79(3):271-80.
8. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, *et al.* Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1288-94.
9. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7609.
10. Kamarova M, Baig S, Patel H, Kimberley M, Wasay M, Ali A, *et al.* Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother.* 2022;56(10):1159-73.
11. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(3):I–II.
12. Wang X, Ouyang M, Yang J, Song L, Yang M, Anderson CS. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD000024.

13. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I-LXII.
14. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, *et al.* Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10269):112-8.
15. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol.* 2022;85(5):349-66.
16. Oliveira-Filho J, Mullen MT. Initial assessment and management of acute stroke. *UpToDate;* 2024. [25-02-2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?search=avc%20isqu%C3%A9mico%20agudo&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H2191640006.
17. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J.* 2019;4(1):6-12.
18. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112.
19. Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, Koliass A, Meyfroidt G, Robba C, *et al.* Intracranial pressure: current perspectives on physiology and monitoring. *Intensive Care Med.* 2022;48(10):1471-81.
20. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, Lal A, Ovesen C, Purrucker JC, *et al.* European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2019;4(4):294-306.
21. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, Atallah S, Groysman LI, Yu W. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(2):529-36.
22. Frontera JA, Lewin 3rd JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, *et al.* Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):6-46.

23. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med.* 2017;110(1):9-12.
24. Qi H, Tian D, Luan F, Yang R, Zeng N. Pathophysiological changes of muscle after ischemic stroke: a secondary consequence of stroke injury. *Neural Regen Res.* 2024;19(4):737-46.
25. Chohan SA, Venkatesh PK, How CH. Long-term complications of stroke and secondary prevention: an overview for primary care physicians. *Singapore Med J.* 2019;60(12):616-20.
26. Lee Y, Won M. Mediating Effects of Rehabilitation Motivation between Social Support and Health-Related Quality of Life among Patients with Stroke. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(22):15274.
27. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2017.
28. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(7):2064-89.
29. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165.
30. Kim KY, Shin KY, Chang K-A. Potential Biomarkers for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):602.
31. He Q, Wang Y, Fang C, Feng Z, Yin M, Huang J, *et al.* Advancing stroke therapy: A deep dive into early phase of ischemic stroke and recanalization. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(2):e14634.
32. Hui C, Tadi P, Khan Suheb MZ, Patti L. Ischemic Stroke. [Atualizado a 20 de abril de 2024]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [27-04-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>.
33. Miceli G, Basso MG, Rizzo G, Pintus C, Cocciola E, Pennacchio AR, *et al.* Artificial Intelligence in Acute Ischemic Stroke Subtypes According to Toast Classification: A Comprehensive Narrative Review. *Biomedicines.* 2023;11(4):1138.
34. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(6):452–6.

35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493–501.
36. Kahles MK. Stroke Etiologic Classification- how do we do it now and what might be the future. Basel, Switzerland: European Stroke Organisation; 2017. [28-04-2024]. Disponível em: <https://eso-stroke.org/stroke-etiological-classification/>.
37. Goldemund D. Etiologic Classification of Ischemic Stroke. [Atualizado a 24 de março de 2024]. *Stroke-Manual.* Prague, Czech Republic; 2023. [29-04-2024]. Disponível em: <https://www.stroke-manual.com/etiologic-classification-ischemic-stroke/#1645779735909-09083381-e7b516504357871720e05-fbb91681913558039>.
38. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, *et al.* 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-e467.
39. Katsanos AH, Kamel H, Healey JS, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Looking Forward. *Circulation.* 2020;142(24):2371-88.
40. Jickling GC, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Liu D, Sison S-M, *et al.* Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. *Stroke.* 2012;43(8):2036-41.
41. Ay H. Advances in the Diagnosis of Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(1):14-20.
42. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005;58(5):688-97.
43. Ay H, Benner T. Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS). Cambridge, Massachusetts: Harvard University; [01-05-2024]. Disponível em: https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_intro.php.
44. Johansen MC. The Future of Ischemic Stroke Diagnosis and a Review of Underrecognized Ischemic Stroke Etiologies. *Neurotherapeutics.* 2023;20(3):613-23.
45. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, *et al.* A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007;38(11):2979-84.

46. Wolf ME, Sauer T, Alonso A, Hennerici MG. Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2012;259(7):1284-9.
47. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-8.
48. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(1):1-5.
49. Wong Y-S, Tsai C-F, Ong C-T. Risk factors for stroke recurrence in patients with hemorrhagic stroke. *Sci Rep*. 2022;12(1).
50. Unnithan AKA, Das JM, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. [Atualizado a 8 de maio de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [03-05-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>.
51. Tudo o que precisa de saber sobre Acidente Vascular Cerebral. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; 2016.
52. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, *et al*. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res*. 2022;130(8):1204-29.
53. Kuhn J, Sharman T. Cerebral Amyloid Angiopathy. [Atualizado a 5 de junho de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [03-05-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556105/>.
54. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. [Atualizado a 1 de junho de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [03-05-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/>.
55. Griswold DP, Fernandez L, Rubiano AM. Diagnosis and Management of Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(10):e26709.
56. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655-66.
57. Rajashekar D, Liang JW. Intracerebral Hemorrhage. [Atualizado a 6 de fevereiro de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [03-05-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553103/>.

58. Bersano A, Gatti L. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14848.
59. Mestre H, Cohen-Minian Y, Zajarias-Fainsod D, Ibarra A. *Neurodegenerative Diseases: Pharmacological Treatment of Acute Ischemic Stroke.* London, United Kingdom: InTech; 2013. [10-05-2024]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/44555>.
60. DeSai C, Shapshak AH. Cerebral Ischemia. [Atualizado a 3 de abril de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [10-05-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560510/>.
61. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke.* 2022;53(5):1473-86.
62. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules.* 2024;14(3):305.
63. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010;17(3):197-218.
64. Salatin S, Farhoudi M, Farjami A, Dizaj SM, Sharifi S, Shahi S. Nanoparticle Formulations of Antioxidants for the Management of Oxidative Stress in Stroke: A Review. *Biomedicines.* 2023;11(11):3010.
65. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2017;38(7):1167-86.
66. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021;134(12):1457-64.
67. Shen Z, Xiang M, Chen C, Ding F, Wang Y, Shang C, *et al.* Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomed Pharmacother.* 2022;151:113125.
68. Martínez-Coria H, Arrieta-Cruz I, Cruz M-E, López-Valdés HE. Physiopathology of ischemic stroke and its modulation using memantine: evidence from preclinical stroke. *Neural Regen Res.* 2021;16(3):433-9.
69. Lu W, Chen Z, Wen J. Flavonoids and ischemic stroke-induced neuroinflammation: Focus on the glial cells. *Biomed Pharmacother.* 2024;170:115847.
70. Shaheryar ZA, Khan MA, Adnan CS, Zaidi AA, Hänggi D, Muhammad S. Neuroinflammatory Triangle Presenting Novel Pharmacological Targets for Ischemic Brain Injury. *Front Immunol.* 2021;12:748663.

71. Wang J, Jiang P, Deng W, Sun Y, Liu Y. Grafted human ESC-derived astroglia repair spinal cord injury via activation of host anti-inflammatory microglia in the lesion area. *Theranostics*. 2022;12(9):4288-309.
72. Shi K, Tian D-C, Li Z-G, Ducruet AF, Lawton MT, Shi F-D. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1058-66.
73. Lambertsen KL, Finsen B, Clausen BH. Post-stroke inflammation-target or tool for therapy? *Acta Neuropathol*. 2019;137(5):693-714.
74. Clausen BH, Lambertsen KL, Dagnæs-Hansen F, Babcock AA, Linstow CUv, Meldgaard M, *et al*. Cell therapy centered on IL-1Ra is neuroprotective in experimental stroke. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):775-91.
75. Xie L, Liu Y, Zhang N, Li C, Sandhu AF, Williams G, *et al*. Electroacupuncture Improves M2 Microglia Polarization and Glia Anti-inflammation of Hippocampus in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021;15:689629.
76. Zhou M, Zhang T, Zhang X, Zhang M, Gao S, Zhang T, *et al*. Effect of Tetrahedral Framework Nucleic Acids on Neurological Recovery via Ameliorating Apoptosis and Regulating the Activation and Polarization of Astrocytes in Ischemic Stroke. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(33):37478-92.
77. Wang L, Yao Y, He R, Meng Y, Li N, Zhang D, *et al*. Methane ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats: Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity mediated by Nrf2 activation. *Free Radic Biol Med*. 2017;103:69-86.
78. Liu M, Xu Z, Wang L, Zhang L, Liu Y, Cao J, *et al*. Cottonseed oil alleviates ischemic stroke injury by inhibiting the inflammatory activation of microglia and astrocyte. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):270.
79. Chang J, Qian Z, Wang B, Cao J, Zhang S, Jiang F, *et al*. Transplantation of A2 type astrocytes promotes neural repair and remyelination after spinal cord injury. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):37.
80. Jiang T, Luo J, Pan X, Zheng H, Yang H, Zhang L, *et al*. Physical exercise modulates the astrocytes polarization, promotes myelin debris clearance and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Life Sci*. 2021;278:119526.
81. Patel MR, Weaver AM. Astrocyte-derived small extracellular vesicles promote synapse formation via fibulin-2-mediated TGF- β signaling. *Cell Rep*. 2021;34(10):108829.

82. Ye X, Song G, Huang S, Liang Q, Fang Y, Lian L, *et al.* Caspase-1: A Promising Target for Preserving Blood-Brain Barrier Integrity in Acute Stroke. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:856372.
83. Tuo Q-Z, Zhang S-T, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2022;42(1):259-305.
84. Xu W, Jin W, Zhang X, Chen J, Ren C. Remote Limb Preconditioning Generates a Neuroprotective Effect by Modulating the Extrinsic Apoptotic Pathway and TRAIL-Receptors Expression. *Cell Mol Neurobiol.* 2017;37(1):169-82.
85. Wu J-R, Tuo Q-Z, Lei P. Ferroptosis, a Recent Defined Form of Critical Cell Death in Neurological Disorders. *J Mol Neurosci.* 2018;66(2):197-206.
86. Piancone F, Rosa FL, Marventano I, Saresella M, Clerici M. The Role of the Inflammasome in Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 2021;26(4):953.
87. He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet.* 2009;43:67-93.
88. Pei Wang, Bo-Zong Shao, Zhiqiang Deng, Shi Chen, Zhenyu Yue, Miao C-Y. Autophagy in ischemic stroke. *Prog Neurobiol.* 2018;163-164:98-117.
89. Wang X, Fang Y, Huang Q, Xu P, Lenahan C, Lu J, *et al.* An updated review of autophagy in ischemic stroke: From mechanisms to therapies. *Exp Neurol.* 2021;340:113684.
90. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(2):121-35.
91. Hwang J-Y, Gertner M, Pontarelli F, Court-Vazquez B, Bennett MVL, Ofengeim D, *et al.* Global ischemia induces lysosomal-mediated degradation of mTOR and activation of autophagy in hippocampal neurons destined to die. *Cell Death Differ.* 2017;24(2):317-29.
92. Peng L, Hu G, Yao Q, Wu J, He Z, Law BY-K, *et al.* Microglia autophagy in ischemic stroke: A double-edged sword. *Front Immunol.* 2022;13:1013311.
93. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):720-31.
94. Bautista W, Adelson PD, Bicher N, Themistocleous M, Tsivgoulis G, Chang JJ. Secondary mechanisms of injury and viable pathophysiological targets in intracerebral hemorrhage. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211049208.
95. Schlunk F, Greenberg SM. The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion. *Transl Stroke Res.* 2015;6(4):257-63.

96. Yang Y, Zhang Y, Wang Z, Wang S, Gao M, Xu R, *et al.* Attenuation of Acute Phase Injury in Rat Intracranial Hemorrhage by Cerebrolysin that Inhibits Brain Edema and Inflammatory Response. *Neurochem Res.* 2016;41(4):748-57.
97. Madangarli N, Bonsack F, Dasari R, Sukumari–Ramesh S. Intracerebral Hemorrhage: Blood Components and Neurotoxicity. *Brain Sci.* 2019;9(11):316.
98. Hwang BY, Appelboom G, Ayer A, Kellner CP, Kotchetkov IS, Gigante PR, *et al.* Advances in neuroprotective strategies: potential therapies for intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(3):211-22.
99. Hua Y, Keep RF, Hoff JT, Xi G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron. *Stroke.* 2007;38(2 Suppl):759-62.
100. Sun Z, Zhao Z, Zhao S, Sheng Y, Zhao Z, Gao C, *et al.* Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin-4 and aquaporin-9 expression after intracerebral hemorrhage in vivo. *Mol Biol Rep.* 2009;36(5):1119-27.
101. Belur PK, Chang JJ, He S, Emanuel BA, Mack WJ. Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurg Focus.* 2013;34(5):E9.
102. Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, *et al.* Blood-brain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:73-7.
103. Keep RF, Zhou N, Xiang J, Andjelkovic AV, Hua Y, Xi G. Vascular disruption and blood–brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage. *Fluids Barriers CNS.* 2014;11:18.
104. Lok J, Leung W, Murphy S, Butler W, Noviski N, Lo EH. Intracranial hemorrhage: mechanisms of secondary brain injury. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;111:63-9.
105. Gram M, Sveinsdottir S, Ruscher K, Hansson SR, Cinthio M, Åkerström B, *et al.* Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation. *J Neuroinflammation.* 2013;10:100.
106. Sadrzadeh SM, Anderson DK, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin potentiates central nervous system damage. *J Clin Invest.* 1987;79(2):662-4.
107. Huang F-P, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J neurosurg.* 2002;96(2):287-93.
108. Wu H, Wu T, Xu X, Wang J, Wang J. Iron toxicity in mice with collagenase-induced intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(5):1243-50.

109. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(9):50.
110. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(1):44-58.
111. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28(4):399-414.
112. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, *et al.* Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005;62(3):410-6.
113. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001;32(5):1176-80.
114. Claassen J, Perotte A, Albers D, Kleinberg S, Schmidt JM, Tu B, *et al.* Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: Multimodal detection and outcomes. *Ann Neurol.* 2013;74(1):53-64.
115. Bruder N, Rabinstein A. Cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):257-69.
116. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(11):1341-53.
117. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res.* 2013;4(4):432-46.
118. Terpolilli NA, Brem C, Bühler D, Plesnila N. Are We Barking Up the Wrong Vessels? Cerebral Microcirculation After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2015;46(10):3014-9.
119. Sehba FA, Schwartz AY, Chereshev I, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20(3):604-11.
120. Sehba FA, Jack Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2012;97(1):14-37.
121. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):69.

122. Lauzier DC, Jayaraman K, Yuan JY, Diwan D, Vellimana AK, Osbun JW, *et al.* Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke* 2023;54(5):1426-40.
123. Schöller K, Trinkl A, Klopotoski M, Thal SC, Plesnila N, Trabold R, *et al.* Characterization of microvascular basal lamina damage and blood-brain barrier dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res.* 2007;1142:237-46.
124. Rass V, Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):78.
125. Hayman EG, Wessell A, Gerzanich V, Sheth KN, Simard JM. Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):301-10.
126. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth.* 2012;109(3):315-29.
127. Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H, *et al.* Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(2):292-8.
128. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, *et al.* Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010;41(10):2391-5.
129. Lee A. Clazosentan: First Approval. *Drugs.* 2022;82(6):697-702.
130. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Desai M, Hinduja A, Rubinos CA, *et al.* Pathophysiology of Early Brain Injury and Its Association with Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current Literature. *J Clin Med.* 2023;12(3):1015.
131. Cremers CHP, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, *et al.* CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):200-7.

132. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diring M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(7):1788-94.
133. World Heart Vision 2030: Driving Policy Change. Geneva, Switzerland: World Heart Federation.
134. World Heart Federation Report 2023 - Confronting the world's number one killer. Geneva, Switzerland: World Heart Federation; 2023.
135. Feigin VL, Owolabi MO. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol*. 2023;22(12):1160-206.
136. Stevens E, McKeivitt C, Emmett E, Wolfe CD, Wang Y. The Burden of Stroke in Europe. Brussels, Belgium: Stroke Association House; 2017.
137. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, *et al*. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309-36.
138. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, *et al*. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023;44(45):4752-67.
139. Acidente Vascular Cerebral. Lisboa, Portugal: Serviço Nacional de Saúde; 2021. [30-05-2024]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2021/11/02/acidente-vascular-cerebral/>.
140. Fonseca T. Dia Mundial do AVC 2023: Consciencialização e Prevenção para Salvar Vidas. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Medicina Interna; 2023. [30-05-2024]. Disponível em: <https://www.spmi.pt/dia-mundial-do-avc-2023-consciencializacao-e-prevencao-para-salvar-vidas/>.
141. Em 2022, aumentaram principalmente as mortes por doenças do aparelho respiratório. Lisboa, Portugal: Instituto Nacional de Estatística; 2024. [30-05-2024]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaquas&DESTAQUESdest_boui=646027025&DESTAQUESmodo=2.
142. INEM encaminhou 24 doentes por dia, em 2023, através da Via Verde do AVC. Lisboa, Portugal: Serviço Nacional de Saúde; 2024. [30-05-2024]. Disponível em: <https://www.inem.pt/2024/04/03/inem-encaminhou-24-doentes-por-dia-em-2023-atraves-da-via-verde-do-avc/>.

143. Wist S, Clivaz J, Sattelmayer M. Muscle strengthening for hemiparesis after stroke: A meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(2):114-24.
144. Navarrete KAC, González CC. Hemiplegia in acute ischemic stroke: A comprehensive review of case studies and the role of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. *Ibrain*. 2024;10(1):59-68.
145. 18º Congresso Português do AVC. Porto, Portugal: Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; 2024.
146. Lawrence A, Carvajal M, Ormsby J. Beyond Broca's and Wernicke's: Functional Mapping of Ancillary Language Centers Prior to Brain Tumor Surgery. *Tomography*. 2023;9(4):1254-75.
147. Lanczik M, Keil G. Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry. *Hist Psychiatry*. 1991;2(6):171-80.
148. Thomas LH, Coupe J, Cross LD, Tan AL, Watkins CL. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD004462.
149. Zhou J, Fangma Y, Chen Z, Zheng Y. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention. *Aging Dis*. 2023;14(6):2127-52.
150. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):190-201.
151. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):857-68.
152. Paolucci S, Iosa M, Toni D, Barbanti P, Bovi P, Cavallini A, *et al*. Prevalence and Time Course of Post-Stroke Pain: A Multicenter Prospective Hospital-Based Study. *Pain Med*. 2016;17(5):924-30.
153. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995;61(2):187-93.
154. Lin R, Yu Y, Wang Y, Foster E, Kwan P, Lin M, *et al*. Risk of Post-stroke Epilepsy Following Stroke-Associated Acute Symptomatic Seizures. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:707732.
155. Lahti A-M, Saloheimo P, Huhtakangas J, Salminen H, Juvela S, Bode MK, *et al*. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88(23):2169-75.

156. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
157. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:70-80.
158. Guo J, Wang J, Sun W, Liu X. The advances of post-stroke depression: 2021 update. *J Neurol*. 2022;269(3):1236-49.
159. Depressive disorder (depression). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. [01-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
160. Gongmin Y, Yuyuan L, Ruixinb L, Qiang L, Tongchun L. Improvement for the parameter identification method of inertial frame based initial alignment under linear swaying disturbance. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*. 2023;31(5):425-30.
161. Ansiedade. Porto, Lisboa: Serviço Nacional de Saúde; 2023. [02-06-2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/ansiedade/#o-que-e-a-ansiedade>.
162. Horne KS, Gibson EC, Byrne J, Bender JR, Robinson GA. Post-stroke apathy: A case series investigation of neuropsychological and lesion characteristics. *Neuropsychologia*. 2022;171:108244.
163. Tay J, Morris RG, Tuladhar AM, Husain M, Leeuw F-Ed, Markus HS. Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):953-9.
164. Miller DS, Robert P, Ereshefsky L, Adler L, Bateman D, Cummings J, *et al.* Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimers Dement*. 2021;17(22):1892-904.
165. Lanctôt KL, Ismail Z, Bawa KK, Cummings JL, Husain M, Mortby ME, *et al.* Distinguishing apathy from depression: A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023 Feb; 38(2): e5882. 2023;38(2):e5882.
166. Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Apatia na Fase Aguda do AVC e Alteração da Personalidade após o AVC. Lisboa, Portugal: Faculdade de Medicina, Universidade

- de Lisboa; 2010. [03-06-2024]. Disponível em: <https://www.medicina.ulisboa.pt/newsfmul-artigo/18/apatia-na-fase-aguda-do-avc-e-alteracao-da-personalidade-apos-o-avc>.
167. Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics*. 2011;11(1):68-76.
 168. Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(2):173-8.
 169. Groot MHD, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(11):1714-20.
 170. Alghamdi I, Ariti C, Williams A, Wood E, Hewitt J. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2021;6(4):319-32.
 171. Ramírez-Moreno JM, Muñoz-Vega P, Alberca SB, Peral-Pacheco D. Health-Related Quality of Life and Fatigue After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(2):276-84.
 172. Mandliya A, Das A, Unnikrishnan JP, Amal MG, Sarma PS, Sylaja PN. Post-stroke Fatigue is an Independent Predictor of Post-stroke Disability and Burden of Care: A Path analysis Study. *Top Stroke Rehabil*. 2016;23(1):1-7.
 173. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Hénon H. Factors Associated with Poststroke Fatigue: A Systematic Review. *Stroke Res Treat*. 2015;2015:347920.
 174. Pasic Z, Smajlovic D, Dostovic Z, Kojic B, Selmanovic S. Incidence and types of sleep disorders in patients with stroke. *Med Arh*. 2011;65(4):225-7.
 175. Zhang H, Liu G, Zhang L, Wei W. Personalized Biomarkers and Neuropsychological Status Can Predict Post-Stroke Fatigue. *Brain Sci*. 2023;13(2):295.
 176. Galligan NG, Hevey D, Coen RF, Harbison JA. Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. *J Health Psychol*. 2016;21(12):2863-71.
 177. Gurková E, Štureková L, Mandysová P, Šaňák D. Factors affecting the quality of life after ischemic stroke in young adults: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes*. 2023;21(1):4.
 178. Mateus M. A fadiga associada ao AVC. Lisboa, Portugal: NeuroSer; 2016. [03-06-2024]. Disponível em: <https://neuroser.pt/2016/04/05/fadiga-associada-ao-avc/>.

179. O essencial sobre Acidente Vascular Cerebral (AVC) - Guia Prático para a população. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; 2016.
180. Pandian JD, Srivastava MVP, Aaron S, Ranawaka UK, Venketasubramanian N, Sebastian IA, *et al.* The burden, risk factors and unique etiologies of stroke in South-East Asia Region (SEAR). *Lancet Reg Health Southeast Asia.* 2023;17:100290.
181. Yang M, Yoo H, Kim S-Y, Kwon O, Nam M-W, Pan KH, *et al.* Occupational Risk Factors for Stroke: A Comprehensive Review. *J Stroke.* 2023;25(3):327-37.
182. Fatores de Risco Cardiovascular. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Hipertensão; 2024. [10-06-2024]. Disponível em: <https://sphta.org.pt/fatores-risco-cardiovascular/>.
183. Hanna M, Wabnitz A, Grewal P. Sex and stroke risk factors: A review of differences and impact. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(4):107624.
184. Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, Furie KL, Oparil S, Manson JE, *et al.* Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study: A Longitudinal Cohort Study. *Hypertension.* 2019;74(4):749-55.
185. Nwia SM, Leite APO, Li XC, Zhuo JL. Sex differences in the renin-angiotensin-aldosterone system and its roles in hypertension, cardiovascular, and kidney diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1198090.
186. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2013;125(7):311-8.
187. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
188. Diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. [11-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
189. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380-6.

190. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroek K, *et al.* Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3346.
191. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent Developments. *Cell.* 2022;185(10):1630-45.
192. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, O'Connell MDL, Wang Y. Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2021;55(6):427-35.
193. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2397.
194. Wang X, Liu X, O'Donnell MJ, McQueen M, Sniderman A, Pare G, *et al.* Tobacco use and risk of acute stroke in 32 countries in the INTERSTROKE study: a case-control study. *EClinicalMedicine.* 2024;70:102515.
195. Sabih A, Tadi P, Kumar A. Stroke Prevention. [Atualizado a 11 de junho de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [11-06-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470234/#:~:text=This%20activity%20reviews%20stroke%20prevention%20and%20discusses%20the%20role%20of>
196. Understanding Smoking and Stroke. Geneva, Switzerland: World Stroke Organization; 2023.
197. Tobacco & Stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
198. Tabagismo. Lisboa, Portugal: Fundação Portuguesa de Cardiologia; 2021.
199. Dias Costa J, Valentim B, Coelho P, Rodrigues F, Pires J. Os efeitos agudos do consumo do tabaco na pressão arterial e frequência cardíaca em jovens adultos. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular.* 2022:1-9.
200. Ravara S. Tabaco e acidente vascular cerebral (AVC). Lisboa, Portugal: News Farma; 2019. [13-06-2024]. Disponível em: <https://www.newsfarma.pt/artigos/7993-tabaco-e-acidente-vascular-cerebral-avc.html>.
201. Ch SR, Y ES. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(1):31-4.

202. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2024.
203. Saher G. Cholesterol Metabolism in Aging and Age-Related Disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2023;46:59-78.
204. Guo J, Chen S, Zhang Y, Liu J, Jiang L, Hu L, *et al.* Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases. *MedComm (2020).* 2024;5(2):e476.
205. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
206. Misra S, Lyngdoh T, Mulchandania R. Guidelines for dyslipidemia management in India: A review of the current scenario and gaps in research. *Indian Heart J.* 2022;74(5):341-50.
207. Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, Willeit P, Baig F, Santer P, *et al.* Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by Inhibition of APOC-III. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):789-800.
208. Das P, Ingole N. Lipoproteins and Their Effects on the Cardiovascular System. *Cureus.* 2023;15(11):e48865.
209. Dybiec J, Baran W, Dąbek B, Fularski P, Młynarska E, Radzioch E, *et al.* Advances in Treatment of Dyslipidemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13288.
210. Chang Y, Eom S, Kim M, Song T-J. Medical Management of Dyslipidemia for Secondary Stroke Prevention: Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):776.
211. Su L, Mittal R, Ramgobin D, Jain R, Jain R. Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *J Lipids.* 2021;2021:9883352.
212. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke. *Curr Top Med Chem.* 2009;9(14):1291-7.
213. HDL (Good), LDL (Bad) Cholesterol and Triglycerides. Dallas, United States of America: American Heart Association; 2024. [14-06-2024]. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/hdl-good-ldl-bad-cholesterol-and-triglycerides>.
214. Baral S, Pokhrel A, B K SK, Kshetri R, Regmi P, Gyawali P. Dyslipidemia among Patients with Ischemic Stroke in the Department of Medicine of a Tertiary Care

- Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(250):511-6.
215. Zachariah G. Management of triglycerides, non-high density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol. *Indian Heart J.* 2024;76 Suppl 1(Suppl 1).
 216. Obesity and overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2024. [17-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
 217. Obesidade. Lisboa, Portugal: Serviço Nacional de Saúde; 2023. [17-06-2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/#o-que-e-a-obesidade>.
 218. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [17-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>.
 219. Obesidade. Lisboa, Portugal: Fundação Portuguesa de Cardiologia; 2021. [17-06-2024]. Disponível em: <https://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/obesidade/>.
 220. Darapaneni H, Lakhanpal S, Chhayani H, Parikh K, Patel M, Gupta V, *et al.* Shedding light on weight loss: A narrative review of medications for treating obesity. *Rom J Intern Med.* 2024;62(1):3-11.
 221. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
 222. Understanding Weight and Stroke. Geneva, Switzerland: World Stroke Organization.
 223. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. Manual de Farmacoterapia. 9ª ed. : Porto Alegre: AMGH Editora Ltda; 2016.
 224. De Lorenzo D, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Renzo LD. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med.* 2019;17(1):169.
 225. Stroke and Exercise. Geneva, Switzerland: World Stroke Organization; [20-06-2024]. Disponível em: <https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/prevent-stroke/stroke-and-exercise>.
 226. Howard VJ, McDonnell MN. Physical activity in primary stroke prevention: just do it! *Stroke.* 2015;46(6):1735-9.

227. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke*. 1990;21(5):701-6.
228. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1994;140(7):608-20.
229. Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, *et al*. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*. 2000;283(22):2961-7.
230. Wendel-Vos GCW, Schuit AJ, Feskens EJM, Boshuizen HC, Verschuren WMM, Saris WHM, *et al*. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):787-98.
231. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE, Lee I-M. Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke*. 2010;41(6):1243-50.
232. Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(2):391-407.
233. Fatores de Risco. Barcelos, Portugal: Associação Nacional AVC; [20-06-2024]. Disponível em: <https://associacaoavc.pt/contactos/index.html>.
234. Alkahtani R. Molecular mechanisms underlying some major common risk factors of stroke. *Heliyon*. 2022;8(8):e10218.
235. Prior PL, Suskin N. Exercise for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):59-68.
236. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
237. Alcohol. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. [21-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
238. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction*. 2016;111(7):1293-8.
239. Naimi TS, Stockwell T, Zhao J, Xuan Z, Dangardt F, Saitz R, *et al*. Selection biases in observational studies affect associations between 'moderate' alcohol consumption and mortality. *Addiction*. 2017;112(2):207-14.
240. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, *et al*. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.

241. National low-risk drinking recommendations (or drinking guidelines) and standard units. Brussels, Belgium: European Commission; 2024. [21-06-2024]. Disponível em: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/national-low-risk-drinking-recommendations-drinking-guidelines_en.
242. Programa Nacional de Intervenção Integrada sobre Determinantes da Saúde Relacionados com os Estilos de Vida. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde - Ministério da Saúde.
243. Chen Q, Wu M, Tang Q, Yan P, Zhu L. Age-Related Alterations in Immune Function and Inflammation: Focus on Ischemic Stroke. *Aging Dis.* 2024;15(3):1046-74.
244. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):188-97.
245. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, *et al.* World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022; 17(1):18-29.
246. Bukhari S, Yaghi S, Bashir Z. Stroke in Young Adults. *J Clin Med.* 2023;12(15):4999.
247. Barlas NY, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, *et al.* Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol.* 2013;20(11):1431-9.
248. Correia JP, Figueiredo AS, Costa HM, Barros P, Veloso LM. Investigação Etiológica do Acidente Vascular Cerebral no Adulto Jovem. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.* 2018;25(3):213-2.
249. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Nakamura K, Wakisaka Y, *et al.* Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268481.
250. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging (Albany NY).* 2019;11(9):2542-4.
251. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743.
252. Vyas MV, Silver FL, Austin PC, Yu AXY, Pequeno P, Fang J, *et al.* Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke.* 2021;52(2):447-51.

253. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032-7.
254. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, Alwell K, Moomaw CJ, Sucharew H, *et al*. Temporal Trends in Stroke Incidence over Time by Sex and Age in the Greater Cincinnati Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*. 2020;51(4):1070-6.
255. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
256. Dawson J, MacDonald A. Sex and hypertensive organ damage: stroke. *J Hum Hypertens*. 2023;37(8):644-8.
257. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, *et al*. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(18):e902-e16.
258. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512-28.
259. Rehman S, Sahle BW, Chandra RV, Dwyer M, Thrift AG, Callisaya M, *et al*. Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2019;406:116446.
260. Filler J, Georgakis MK, Dichgans M. Risk factors for cognitive impairment and dementia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(1):e31-e44.
261. Tucker-Drob EM. Cognitive Aging and Dementia: A Life Span Perspective. *Annu Rev Dev Psychol*. 2019;1:177-96.
262. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):895-905.
263. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, *et al*. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820-9.
264. Donellan C, Werring D. Cognitive impairment before and after intracerebral haemorrhage: a systematic review. *Neuro Sci*. 2020;41(3):509-27.

265. Alfonso M, Aftab S, Hamadneh T, Sherali N, Tsouklidis N. Understanding Cognitive Deficit After Subarachnoid Hemorrhage: A Memory Focused Approach. *Cureus*. 2020;12(11):e11513.
266. Geraghty JR, Lara-Angulo MN, Spegar M, Reeh J, Testai FD. Severe cognitive impairment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Predictors and relationship to functional outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9):105027.
267. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, *et al*. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. 1997;28(12):2429-36.
268. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, *et al*. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med*. 2017;15(1):11.
269. Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, Krishnamurthi R, Jones K, Theadom A, *et al*. Determinants, Prevalence, and Trajectory of Long-Term Post-Stroke Cognitive Impairment: Results from a 4-Year Follow-Up of the ARCOS-IV Study. *Neuroepidemiology*. 2017;49(3-4):129-34.
270. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18.
271. Donnellan C, Al Banna M, Redha N, Al Jishi A, Sharoqi IA, Taha S, *et al*. Predictors of Vascular Cognitive Impairment Poststroke in a Middle Eastern (Bahrain) Cohort: A Proposed Case-Control Comparison. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(4):e223.
272. Brainin M, Dachenhausen A. Psychosocial distress, an underinvestigated risk factor for stroke. *Stroke*. 2013;44(2):305-6.
273. Kalaria RN, Ballard C. Stroke and cognition. *Curr Atheroscler Rep*. 2001;3(4):334-9.
274. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573-91.
275. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, *et al*. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
276. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive*

- Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000;54(2):447-51.
277. Rasquin SMC, Lodder J, Verhey FRJ. Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2005;229-230:21-5.
278. Narushima K, Chan K-L, Kosier JT, Robinson RG. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1157-62.
279. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, St Onge J, Turpie ID, McKelvie RS. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities. *Clin Interv Aging*. 2007;2(2):209-18.
280. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
281. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161-9.
282. O que é a Demência? Lisboa, Portugal: Associação Alzheimer Portugal; [29-06-2024]. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/o-que-e-a-demencia/>.
283. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):915-25.
284. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, *et al*. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
285. Larson EB. Evaluation of cognitive impairment and dementia. UpToDate; 2024. [29-06-2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=demencia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
286. Dementia. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. [30-06-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
287. Aarsland D, Kurz MW. The Epidemiology of Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Brain Pathol*. 2010;20(3):633-9.
288. Haider A, Spurling BC, Sánchez-Manso JC. Lewy Body Dementia. [Atualizado a 12 de fevereiro de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

- Publishing; 2023. [02-07-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482441/>.
289. Boland S, Swarup S, Ambaw YA, Malia PC, Richards RC, Fischer AW, *et al.* Deficiency of the frontotemporal dementia gene GRN results in gangliosidosis. *Nat Commun.* 2022;13(1):5924.
290. Sanders AE, Schoo C, Kalish VB. *Vascular Dementia*. [Atualizado a 22 de outubro de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [02-07-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430817/>.
291. Lyon M, Fullerton JL, Kennedy S, M Work L. Hypertension & dementia: Pathophysiology & potential utility of antihypertensives in reducing disease burden. *Pharmacol Ther.* 2024;253:108575.
292. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss W-D, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y, *et al.* Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol.* 2015;22(2):229-38, e13-6.
293. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105864.
294. Vijayan M, Reddy PH. Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(2):427-43.
295. *Vascular Dementia*. Chicago, Illinois, U.S.: Alzheimer's Association; 2024. [02-07-2024]. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/types-of-dementia/vascular-dementia>.
296. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and Mechanisms of Vascular Dementia. *Exp Neurol.* 2015;272:97-108.
297. Vuic B, Milos T, Tudor L, Perkovic MN, Konjevod M, Erjavec GN, *et al.* Pharmacogenomics of Dementia: Personalizing the Treatment of Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms. *Genes (Basel).* 2023;14(11):2048.
298. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(1):61-71.
299. Song J. BDNF Signaling in Vascular Dementia and Its Effects on Cerebrovascular Dysfunction, Synaptic Plasticity, and Cholinergic System Abnormality. *J Lipid Atheroscler.* 2024;13(2):122-38.

300. Li C, Wang Y, Yan X-L, Guo Z-N, Yang Y. Pathological changes in neurovascular units: Lessons from cases of vascular dementia. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):17-25.
301. Ueno M, Chiba Y, Matsumoto K, Murakami R, Fujihara R, Kawauchi M, *et al.* Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology.* 2016;36(2):115-24.
302. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(1):147-64.
303. Demência Vascular. Lisboa, Portugal: Associação Alzheimer Portugal; [05-06-2024]. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/demencia-vascular/>.
304. Văcăraș V, Cordoș AM, Rahovan I, Frunze S, Mureșanu DF. Binswanger's disease: Case presentation and differential diagnosis. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):3450-7.
305. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4):364-70.
306. Akhter F, Persaud A, Zaokari Y, Zhao Z, Zhu D. Vascular Dementia and Underlying Sex Differences. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:720715.
307. Associação Portuguesa de AVC. O que é a Via Verde do AVC? Leiria, Portugal: Associação Portuguesa de AVC; [05-06-2024]. Disponível em: <https://www.associacaoportuguesadeavc.com/via-verde-do-avc>.
308. Norma da Direção-Geral da Saúde N.º 015/2017. Via Verde do Acidente Vascular Cerebral no Adulto. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde; 2017.
309. Nowinski WL. Taxonomy of Acute Stroke: Imaging, Processing, and Treat. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(10):1057.
310. Vale J, Cunha I, Luzeiro I, Palavra F, Rodrigues M, Gens H, *et al.* Urgências em Neurologia. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Neurologia; 2023.
311. Patil S, Rossi R, Jabrah D, Doyle K. Detection, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke: Current and Future Perspectives. *Front Med Technol.* 2022;4:748949.
312. National Clinical Guideline for Stroke for the United Kingdom and Ireland. London, United Kingdom: Intercollegiate Stroke Working Party; 2023.
313. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, *et al.* Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for

- Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641.
314. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. 2019;50(8):2156-62.
 315. Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, Kumar A, Prasad K. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(3):359-67.
 316. Li S, Pan Y, Wang Z, Liang Z, Chen H, Wang D, *et al*. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7(1):47-53.
 317. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BC, Coote S, Yassi N, *et al*. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):520-7.
 318. Katsanos AH, Psychogios K, Turc G, Sacco S, de Sousa DA, Marchis GMD, *et al*. Off-Label Use of Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e224506.
 319. Singh N, Menon BK, Dmytriw AA, Regenhardt RW, Hirsch JA, Ganesh A. Replacing Alteplase with Tenecteplase: Is the Time Ripe? *J Stroke*. 2023;25(1):72-80.
 320. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, *et al*. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(1):8-54.
 321. Mathews S, De Jesus O. Thrombectomy. [Atualizado a 23 de agosto de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [06-06-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562154/>.
 322. Avanços na investigação sobre AVC. Porto, Portugal: Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; 2021.
 323. Guia das Unidades de AVC. Porto, Portugal: Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; 2011.

324. Resumo das Características do Medicamento Actilyse[®] / Alteplase, 50mg, pó e solvente para solução injetável e perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
325. Resumo das Características do Medicamento Metalyse[®] / Tenecteplase, 50 mg, pó e solvente para solução injetável. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia do Medicamento (EMA); 2006.
326. Baruzzi ACdA, Stefanini E, Manzo G. Fibrinolíticos: Indicações e Tratamento das Complicações Hemorrágicas. São Paulo, Brasil: Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo; 2018.
327. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia Ilustrada. 6.^a ed: Porto Alegre: Artmed; 2016.
328. Alteplase. DrugBank Online; 2024. [20-06-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00009>.
329. Wang L, Hao M, Wu N, Wu S, Fisher M, Xiong Y. Comprehensive Review of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(9):e031692.
330. Li G, Wang C, Wang S, Xiong Y, Zhao X. Tenecteplase in Ischemic Stroke: Challenge and Opportunity. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:1013-26.
331. Smalling RW. Molecular biology of plasminogen activators: what are the clinical implications of drug design? *Am J Cardiol.* 1996;78(12A):2-7.
332. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
333. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, *et al.* Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;20(10046):761-75.
334. Diener H-C, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(15):1804-18.
335. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, *et al.* Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation.* 2012;126(23):2705-12.

336. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Boden-Albala B, Sacco RL, Elkind MSV. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2009;73(21):1774-9.
337. Duncan MS, Freiberg MS, Jr RAG, Kundu S, Vasani RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(7):642-50.
338. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80.
339. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M, *et al*. Genetic Predisposition to High Blood Pressure and Lifestyle Factors: Associations With Midlife Blood Pressure Levels and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2018;137(7):653-61.
340. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84.
341. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood Pressure Effects of Sodium Reduction: Dose-Response Meta-Analysis of Experimental Studies. *Circulation*. 2021;143(16):1542-67.
342. Zhong L, Chen W, Wang T, Zeng Q, Lai L, Lai J, *et al*. Alcohol and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses Base on Prospective Cohort Studies. *Front Public Health*. 2022;10:859947.
343. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, *et al*. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med*. 2019;53(14):859-69.
344. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Inoue M, *et al*. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):565-9.
345. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68(8):556-62.

346. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, *et al.* Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2018;49(4):820-7.
347. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532-61.
348. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
349. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18-28.
350. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
351. Resumo das Características do Medicamento Ezetrol[®] / Ezetimiba, 10 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2018.
352. Resumo das Características do Medicamento Repatha[®] / Evolocumab, 140 mg/1 ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
353. Resumo das Características do Medicamento Zarator[®] / Atorvastatina, 40 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
354. Resumo das Características do Medicamento Crestor[®] / Rosuvastatina, 40 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024.
355. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Angelantonio ED, *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular

- disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
356. Røder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(1):33-50.
357. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62.
358. Resumo das Características do Medicamento Jardiance® / Empagliflozina, 25 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia do Medicamento (EMA); 2019.
359. Resumo das Características do Medicamento Forxiga® / Dapagliflozina, 10 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia do Medicamento (EMA); 2017.
360. Resumo das Características do Medicamento Bydureon® / Exenatido, 2 mg, pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2016.
361. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
362. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, *et al*. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-8.
363. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, *et al*. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-31.
364. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:14-9.
365. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke*. 1998;29(10):2118-24.
366. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *et al*. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke:

- 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
367. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD009716.
368. Rao GHR, Divani A. Past, present, and future of anti-platelet therapy. *J Vasc Interv Neurol*. 2008;1(2):57-60.
369. Resumo das Características do Medicamento Aspirina GR[®] / Ácido acetilsalicílico, 100 mg, comprimidos gastrorresistentes. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
370. Martin CP, Talbert RL. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods. *Pharmacotherapy*. 2005;25(7):942-53.
371. Shahid F, Chahal CAA, Akhtar MJ. Aspirin treatment failure: is this a real phenomenon? A review of the aetiology and how to treat it. *JRSM Short Rep*. 2013;4(4):30.
372. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.
373. Resumo das Características do Medicamento Plavix[®] / Clopidogrel, 75 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2008.
374. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019;50(3):773-8.
375. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, *et al*. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
376. Resumo das Características do Medicamento Persantin[®] / Dipyridamol, 75 mg, comprimido revestido. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
377. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1-13.

378. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39(4):1358-63.
379. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1238-51.
380. Resumo das Características do Medicamento Aggrenox® / Ácido acetilsalicílico + Dipyridamol, 25 mg + 200 mg, cápsulas de libertação prolongada. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2021.
381. Malloy RJ, Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL. Evaluation of antiplatelet agents for secondary prevention of stroke using mixed treatment comparison meta-analysis. *Clin Ther.* 2013;35(10):1490-500.e7.
382. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, *et al.* Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379(3):215-25.
383. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):377-87.
384. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Kőrv J, Lal A, *et al.* Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198-223.
385. Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GYH. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ.* 2003;326(7381):153-6.
386. Saxena R, Koudstaal P. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD000187.
387. Wadhera RK, Russell CE, Piazza G. Cardiology patient page. Warfarin versus novel oral anticoagulants: how to choose? *Circulation.* 2014;130(22):e191-3.
388. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.

389. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
390. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD000185.
391. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
392. Resumo das Características do Medicamento Varfine[®] / Varfarina, 5 mg, comprimidos. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
393. Resumo das Características do Medicamento Eliquis[®] / Apixabano, 5 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2021.
394. Resumo das Características do Medicamento Pradaxa[®] / Dabigatrano etexilato, 150 mg, cápsulas. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2018.
395. Resumo das Características do Medicamento Lixiana[®] / Edoxabano, 60 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
396. Resumo das Características do Medicamento Xarelto[®] / Rivaroxabano, 20 mg, comprimidos revestidos por película. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2018.
397. Resumo das Características do Medicamento Aspirina GR[®] / Ácido acetilsalicílico 100 mg, comprimidos gastrorresistentes. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
398. Ácido acetilsalicílico. DrugBank Online; 2024. [27-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00945>.
399. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, *et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1809-17.

400. Yokoyama H, Ito N, Soeda S, Ozaki M, Suzuki Y, Watanabe M, *et al.* Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(1):12-5.
401. Cheng Y-L, Hu H-Y, Lin X-H, Luo J-C, Peng Y-L, Hou M-C, *et al.* Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(46):e2022.
402. Clopidogrel. DrugBank Online; 2024. [27-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00758>.
403. Wang Z-Y, Chen M, Zhu L-L, Yu L-S, Zeng S, Xiang M-X, *et al.* Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:449-67.
404. Scott SA, Obeng AO, Hulot J-S. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(2):175-89.
405. Judge HM, Patil SB, Buckland RJ, Jakubowski JA, Storey RF. Potentiation of clopidogrel active metabolite formation by rifampicin leads to greater P2Y12 receptor blockade and inhibition of platelet aggregation after clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1820-7.
406. Varfarina. DrugBank Online; 2024. [27-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00682>.
407. Zapata LV, Hansten PD, Panic J, Horn JR, Boyce RD, Gephart S, *et al.* Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1066-74.
408. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, *et al.* Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(6):e007956.
409. Apixabano. DrugBank Online; 2024. [27-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06605>.
410. Dabigatrano. DrugBank Online; 2024. [27-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14726>.
411. Edoxabano. DrugBank Online; 2024. [27-07-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09075>.

412. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, *et al.* Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):838-46.
413. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-66.
414. Parasrampurua DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug–drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(6):1591-600.
415. Jia J, Jiao W, Wang G, Wu J, Huang Z, Zhang Y. Drugs/agents for the treatment of ischemic stroke: Advances and perspectives. *Med Res Rev.* 2024;44(3):975-1012.
416. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, *et al.* Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(2):119-27.
417. de Moraes FM, Silva GS. Noninvasive intracranial pressure monitoring methods: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79(5):437-46.
418. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, *et al.* Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;313(8):824-36.
419. Hemphill 3rd JC, Lam A. Emergency Neurological Life Support: Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;27(Suppl 1):89-101.
420. Salman RA-S, Frantziias J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, *et al.* Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2018;17(10):885-94.
421. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, *et al.* Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2355-65.
422. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatsis E, Triantafyllou N, Rizos I, *et al.* Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2014;83(17):1523-9.

423. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, *et al.* Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(5):391-9.
424. Li Q, Warren AD, Qureshi AI, Morotti A, Falcone GJ, Sheth KN, *et al.* Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol.* 2020;88(2):388-95.
425. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gąsecki D, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX.
426. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(7):840-55.
427. Resumo das Características do Medicamento Ondexxya[®] / Andexanet alfa, 200 mg, pó para solução para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
428. Barco S, Cheung YW, Coppens M, Hutten BA, Meijers JCM, Middeldorp S. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol.* 2016;172(2):255-61.
429. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-9.
430. Cheung YW, Barco S, Hutten BA, Meijers JCM, Middeldorp S, Coppens M. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2015;13(10):1799-805.
431. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa J-F, Dishy V, *et al.* Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015;131(1):82-90.
432. Smith ER, Amin-Hanjani S. Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. *UpToDate*; 2024. [30-07-2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>.

433. Munakomi S, Das JM. Ventriculostomy. [Atualizado a 13 de agosto de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [28-07-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545317/>.
434. Resumo das Características do Medicamento Praxbind® / Idarucizumab, 2,5g/50ml, solução injetável ou para perfusão. Amesterdão, Países Baixos: Agência Europeia do Medicamento (EMA); 2020.
435. Resumo das Características do Medicamento Kanakion MM® / Fitomenadiona (vitamina K1 sintética), 10 mg/1 ml, solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
436. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, *et al.* 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e70.
437. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJGM, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JDM, Luijckx G-J, *et al.* Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke*. 2015;46(8):2100-6.
438. Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjela H, Kela I, Kakarala CL, *et al.* Surgical Clipping Versus Endovascular Coiling in the Management of Intracranial Aneurysms. *Cureus*. 2021;13(12):e20478.
439. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, *et al.* Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e021845.
440. Gelder CL, Bautista M, Awan SA, Anderson IA. Unaccounted for enteral volume loss linked to delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2022;52(3):E5.
441. van der Jagt M. Fluid management of the neurological patient: a concise review. *Crit Care*. 2016;20(1):126.
442. Thilak S, Brown P, Whitehouse T, Gautam N, Lawrence E, Ahmed Z, *et al.* Diagnosis and management of subarachnoid haemorrhage. *Nat Commun*. 2024;15(1):1850.

443. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, *et al.* Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(3):583-7.
444. Pierot L, Wakhloo AK. Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. *Stroke*. 2013;44(7):2046-54.
445. Resumo das Características do Medicamento Epsicaprom 25[®] / Ácido aminocapróico, 2500mg/10 ml, solução para perfusão. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
446. Resumo das Características do Medicamento Medsamic[®] / Ácido tranexâmico, 100 mg/ml, solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2022.
447. Resumo das Características do Medicamento Brevibloc[®] / Esmolol, 10 mg/ml, solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2018.
448. Resumo das Características do Medicamento Labetalol Pharmakern[®] / Labetalol, 5 mg/ml, solução injetável. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2023.
449. Resumo das Características do Medicamento Nimotop[®] / Nimodipina, 30 mg, comprimido revestido. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2021.
450. Tavares J, Carneiro P, Parreira M, Pedroso E. Avaliação e Abordagem do Doente com Hemorragia Intracerebral Espontânea. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*; 2021;28(3):288-9.
451. Ragland J, Lee K. Critical Care Management and Monitoring of Intracranial Pressure. *J Neurocrit Care*. 2016;9(2):105-12.
452. Sharma S, Hashmi MF, Davidson CL, Kumar A. Intracranial Hypertension. [Atualizado a 3 de março de 2024]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2024. [30-07-2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507811/>.
453. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, *et al.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.

454. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*. 2002;43(10):1175-80.
455. Hemphill 3rd JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, *et al*. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
456. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2003;61(10):1351-6.
457. Finfer S, Chittock D, Li Y, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, *et al*. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1037-47.
458. Dennis M, Sandercock PAG, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, *et al*. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958-65.
459. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, *et al*. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):47-60.
460. Shi M, Yang C, Chen Z-H, Xiao L-F, Zhao W-Y. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Surg*. 2022;8:790149.
461. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, Gijn Jv, *et al*. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD001245.
462. Vandenbulcke A, Messerer M, Daniel RT, Cossu G. The Role of Cisternostomy and Cisternal Drainage in the Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Comprehensive Review. *Brain Sci*. 2023;13(11):1580.
463. Douglas MR, Daniel M, Lagord C, Akinwunmi J, Jackowski A, Cooper C, *et al*. High CSF transforming growth factor beta levels after subarachnoid haemorrhage: association with chronic communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):545-50.

464. Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, Sahni D, Chang J, Hahn DK, *et al.* External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care* 2007;6(3):174-80.
465. Woo CH, Rao VA, Sheridan W, Flint AC. Performance characteristics of a sliding-scale hypertonic saline infusion protocol for the treatment of acute neurologic hyponatremia. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):228-34.
466. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, Lee K, Claassen J, Connolly ES, *et al.* Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery*. 2010;66(4):696-700.
467. O que é a Farmacovigilância? Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos; 2023. [01-08-2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-e-a-farmacovigilancia/#:~:text=O%20que%20significa%20que%20um%20medicamento%20%C3%A9%20sujeito,porque%20t%C3%AAm%20carater%C3%ADsticas%20que%20obrigam%20a%20maior%20aten%C3%A7%C3%A3o>.
468. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Lisboa, Portugal: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED); 2024. [11-08-2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/medicamentos-sujeitos-a-monitorizacao-adicional>.
469. Cabral KP, Ansell JE. The role of factor Xa inhibitors in venous thromboembolism treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:117-23.
470. Heo Y-A. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(10):1049-55.
471. Vitamina K1. DrugBank Online; 2024. [01-08-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01022>.
472. Ácido aminocapróico. DrugBank Online; 2024. [01-08-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00513>.
473. Ácido tranexâmico. DrugBank Online; 2024. [01-08-2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00302>.
474. Paula S, Candelario-Jalilb E. Emerging Neuroprotective Strategies for the Treatment of Ischemic Stroke: An Overview of Clinical and Preclinical Studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518.

475. Tuttolomondo A, Di Sciacca R, Di Raimondo D, Renda C, Pinto A, Licata G. Inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke treatment. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(14):1240-60.
476. Chaturvedi M, Kaczmarek L. MMP-9 Inhibition: a Therapeutic Strategy in Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2014;49(1):563-73.
477. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):258-65.
478. Murata Y, Rosell A, Scannevin RH, Rhodes KJ, Wang X, Lo EH. Extension of the thrombolytic time window with minocycline in experimental stroke. *Stroke*. 2008;39(12):3372-7.
479. Jacobs BP, Browner WS. Ginkgo biloba: a living fossil. *Am J Med*. 2000;108(4):341-2.
480. Zeng Z, Zhu J, Chen L, Wen W, Yu R. Biosynthesis pathways of ginkgolides. *Pharmacogn Rev*. 2013;7(13):47-52.
481. Zhou X, Wang H-Y, Wu B, Cheng C-Y, Xiao W, Wang Z-Z, *et al*. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 β -dependent increases in mitochondrial membrane permeability. *Oncotarget*. 2017;8(27):44682-93.
482. Feng Z, Sun Q, Chen W, Bai Y, Hu D, Xie X. The neuroprotective mechanisms of ginkgolides and bilobalide in cerebral ischemic injury: a literature review. *Mol Med*. 2019;25(1):57.
483. Ginkgolide With Intravenous Alteplase Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Neurological Improving Trial (GIANT): ClinicalTrials.gov; 2022. [01-08-2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772847>.
484. Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM, *et al*. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878-87.
485. Mayor-Nunez D, Ji Z, Sun X, Teves L, Garman JD, Tymianski M. Plasmin-resistant PSD-95 inhibitors resolve effect-modifying drug-drug interactions between alteplase and nerinetide in acute stroke. *Sci Transl Med*. 2021;13(588):eabb1498.
486. Xu J, Wang A, Meng X, Yalkun G, Xu A, Gao Z, *et al*. Edaravone Dexborneol Versus Edaravone Alone for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Comparative Trial. *Stroke*. 2021;52(3):772-80.

487. Chen W, Zhang H, Li Z, Deng Q, Wang M, Chen Y, *et al.* Effects of edaravone dextrobooneol on functional outcome and inflammatory response in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2024;24(1):209.
488. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, *et al.* Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med.* 2022;386(14):1303-13.
489. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, *et al.* Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708-18.
490. Hernández-Jiménez M, Abad-Santos F, Cotgreave I, Gallego J, Gilma B, Flores A, *et al.* Safety and Efficacy of ApTOLL in Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment. *JAMA Neurol.* 2023;80(8):779-88.
491. Fernández G, Moraga A, Cuartero MI, García-Culebras A, Peña-Martínez C, Pradillo JM, *et al.* TLR4-Binding DNA Aptamers Show a Protective Effect against Acute Stroke in Animal Models. *Mol Ther.* 2018;26(8):2047-59.
492. World-first clinical trials begin for promising new anti-clotting stroke drug. Newtown, Australia: Heart Research Institute; 2023. [02-08-2024]. Disponível em: <https://www.hri.org.au/news/world-first-clinical-trials-begin-for-promising-new-anti-clotting-stroke-drug>.
493. Chrostek MR, Fellows EG, Crane AT, Grande AW, Low WC. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res.* 2019;1722:146362.
494. Abdullahi AM, Abdullahi IM, Sarmast ST, Bharguvanshi A. Stem Cell Therapies for Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(2):e13139.
495. Boncoraglio GB, Ranieri M, Bersano A, Parati EA, Del Giovane C. Stem cell transplantation for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD007231.
496. Hipertensão arterial. Lisboa, Portugal: Serviço Nacional de Saúde; 2023. [02-08-2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#quais-as-causas-da-hipertensao-arterial>.
497. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
498. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35(3):776-85.

499. Gallanagh S, Quinn TJ, Alexander J, Walters MR. Physical activity in the prevention and treatment of stroke. *ISRN Neurol*. 2011;2011:953818.
500. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
501. Lin C-L. Stroke and diets – A review. *Tzu Chi Med J*. 2021;33(3):238-42.
502. Sal em excesso pode contribuir diretamente para a disfunção cerebral. Porto, Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2024. [03-08-2024]. Disponível em: https://sigarra.up.pt/fmup/pt/noticias_geral.ver_noticia?p_nr=96859.
503. Sodium reduction. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2023. [03-08-2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>.
504. Amanda B, Visser ME, Schoonees A, Naude CE. Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health in adults, children and pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8(8):CD015207.
505. Vamvakis A, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Gavriilaki E, Douma S. Beneficial effects of nonpharmacological interventions in the management of essential hypertension. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017;6:2048004016683891.
506. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, *et al*. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.
507. Whitehead AK, Erwin AP, Yue X. Nicotine and vascular dysfunction. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;231(4):e13631.
508. Bayramoglu A, Kocak AO, Kadioglu E. Ischemic stroke due to carbon monoxide intoxication: Two case reports. *World J Emerg Med*. 2018;9(1):73-5.
509. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111(20):2684-98.

510. Deixar de fumar. Lisboa, Portugal: Serviço Nacional de Saúde; 2023. [04-08-2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/guia/deixar-de-fumar/#quero-deixar-de-fumar-o-que-faco>.
511. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, *et al.* Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol.* 2020;43(2):99-107.
512. Conceição J, Ramalinho I, Barata P. A Profissão Farmacêutica. Faro, Portugal: Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2024.
513. A Farmácia Comunitária. Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos; 2024. [05-08-2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
514. Kwint H-F, Stolk G, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Medication adherence and knowledge of older patients with and without multidose drug dispensing. *Age Ageing.* 2013;42(5):620-6.
515. Norma n.º 30-NGE-00-010-02. Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos, Colégio de Especialidade de Farmácia Comunitária; 2018.
516. Wekre LJ, Spigset O, Sletvold O, Sund JK, Grimsmo A. Multidose drug dispensing and discrepancies between medication records. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(5):e42.
517. Cessação Tabágica. Lisboa, Portugal: Fundação Portuguesa do Pulmão; 2024. [05-08-2024]. Disponível em: <https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/apoio-ao-doente/cessacao-tabagica#81>.
518. Norma n.º OF.C-N007-00. Norma específica sobre educação para a saúde. Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos, Colégio de Especialidade de Farmácia Comunitária; 2018.
519. Pita JR. História da Farmácia, 3ª edição. Coimbra: MinervaCoimbra; 2007.
520. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos; 2020.
521. Compreender a Polimedicação Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos; 2024. [10-08-2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/compreender-a-polimedicacao/>.
522. Falcão F. Comissões de Farmácia e Terapêutica. Lisboa: Pharmavalue; 2016.

523. Northcott S, Moss B, Harrison K, Hilari K. A systematic review of the impact of stroke on social support and social networks: associated factors and patterns of change. *Clin Rehabil.* 2016;30(8):811-31.
524. Lo Buono V, Corallo F, Bramanti P, Marino S. Coping strategies and health-related quality of life after stroke. *J Health Psychol.* 2017;22(1):16-28.