

Registro Epidemiológico e Biobanco Brasileiro de Acidente Cerebrovascular

ESTUDO OBSERVACIONAL, MULTICÊNTRICO, PROSPECTIVO, VISANDO AVALIAR EM 5 E 10 ANOS AS TENDÊNCIAS DAS CURVAS DE DOENÇA CEREBROVASCULAR EM CINCO REGIÕES BRASILEIRAS E CRIAÇÃO DE UM BIOBANCO DE AVC

Quadro Sinóptico

Título do estudo	Registro Epidemiológico e Biobanco Brasileiro de Acidente Cerebrovascular
Coordenador	Norberto Luiz Cabral – Univille- Joinville / SC
Número de populações	Cinco cidades: regiões norte, nordeste, centro-oeste, sudeste e sul.
Tempo de duração do estudo:	Dez anos; dois cortes de dois anos, a cada cinco anos.
Objetivos:	Definir, em pacientes com primeiro evento de AVC: incidência; mortalidade; letalidade; fatores de risco cardiovasculares; uso prévio de medicações; recorrência de AVC e IAM em 5 anos, desfecho funcional em 30 dias, 6 meses e cinco anos. Inferir a partir das curvas de tendências epidemiológicas: (1) O impacto do programa Farmácia Popular do MS na prevenção primária (incidência primeiro evento) e secundária (incidência de recorrência) na saúde do adulto brasileiro. (2) O impacto do programa de distribuição de trombolítico (alteplase) e disseminação de unidades de AVC (letalidade e grau de dependência funcional) (3) Coleta de sangue de casos de AVC e indivíduos controle para arquivamento de DNA genômico e posterior investigação de fatores genéticos como contribuintes na etiologia do AVC
Projeto de estudo:	Estudo multicêntrico, prospectivo, registro prospectivo de base populacional, observacional envolvendo todos os pacientes com diagnóstico com qualquer tipo de AVC ocorridos em uma cidade de cada macro-região geográfica brasileira, com captação de todos os possíveis casos de acordo com os critérios de OMS/Sudlow para estudos populacionais em doença cerebrovascular. Este estudo seguirá todas as diretrizes éticas brasileira para pesquisas envolvendo seres humanos.
Número de pacientes e centros participantes:	Estimam-se a inclusão de 500 ± 200 pacientes por ano em cada uma das cinco populações. Nordeste: Sobral (CE); Norte: a definir; Sudeste: Sertãozinho; Sul : Canoas (SC); Centro-Oeste: Campo Grande . Coleta de amostras de sangue de 30 pacientes e 60 controles ao mês, em cada cidade participante, nos anos de 2014 e 2015.
Critério de inclusão:	Todos os pacientes com diagnóstico de qualquer tipo de primeiro evento na vida de AVC isquêmico, hemorrágico ou sub-aracnóide, de acordo com os critérios do NIH, independentemente da idade, co-morbidade ou faixa etária. Pré- requisitos: Censo < 5 anos; tomografia de crânio (TC) com captação acima de 80% dos casos, incluindo casos hospitalares, óbitos não hospitalares (monitoramento de atestados óbitos) e casos leves não hospitalares (<i>Hot pursuit</i> : seguimento de casos potenciais submetidos a procedimentos e intervenções cardiovasculares); SAME de e serviço de atestados de óbitos de boa qualidade; classificação subtipos de eventos isquêmicos; seguimento por até 6 meses.
Crítérios de exclusão:	Óbitos ocorridos em menos de 24 horas, pacientes provenientes fora do perímetro urbano ou não residentes na cidade do estudo, hemorragias sub-durais, epidurais e hemorragias intracerebrais secundárias a má-formação artério-venosa ou de origem tumoral. Não obtenção do consentimento por escrito do paciente ou do seu representante legal.
Acompanhamento	Os pacientes serão acompanhados durante o período de 5 (cinco) anos após evento.
Coleta de dados	Diária, durante dois anos, em cada das 6 cidades, serão coletados dados demográficos, fatores de risco cardiovasculares, escalas clínicas (Banford), funcional (Rankin modificado), classificação fisiopatológica de TOAST. A cada 30 dias, serão monitorados os atestados de óbito e de casos leves não hospitalares (rede pública e privada). Correlação com investimento em saúde per capita em cada cidade. As amostras biológicas serão coletadas em 2014 e 2015
Análise estatística:	As taxas de incidência e mortalidade serão ajustadas à população brasileira e mundial. Os intervalos de 95% de confiança (IC 95%) serão calculados assumindo a distribuição de Poisson para o número de eventos.
Ficha de coleta de dados im - presso e eletrônico	Já disponível e em curso no Registro de AVC de Joinville
Banco de dados e controle de qualidade	Já disponível e em curso no Registro de AVC de Joinville

LISTA DE ACRÔNIMOS E ABREVIações

AVC	acidente cerebrovascular
AVC I	acidente cerebrovascular isquêmico ou infarto cerebral
AIT	ataque isquêmico transitório
CID	Classificação Internacional de Doenças
CRM	Conselho Regional de Medicina
DCNT	doenças crônicas não transmissíveis
DM	diabetes mellitus
DP	desvio padrão
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HICP	hemorragia intracerebral primária
HSA	hemorragia subaracnóide
IC	intervalo de confiança
IDH	índice de desenvolvimento humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OMS	Organização Mundial da Saúde
PSF	programa de saúde da família
PACS	posto de atendimento comunitário de saúde
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
TC	tomografia computadorizada
TOAST	classificação fisiopatológica de infarto cerebral (estudo <i>TOAST</i>)

RESUMO

Introdução: Acidente cerebrovascular (AVC) é a primeira causa de morte no Brasil. Em todo o mundo, estudos de taxas de incidências, mortalidade e letalidade de AVC que incluam todos os eventos de uma comunidade é considerado o padrão-ouro para acessar a qualidade da prevenção primária, secundária e hospitalar. Entretanto, exceto pela região sul, as tendências das taxas epidemiológicas de AVC são desconhecidas no Brasil. O Ministério da Saúde tem subsidiado o tratamento farmacológico da doença aterosclerótica através do programa da farmácia popular. Além disto, foi sancionada em 2012 a lei geral do AVC com ações concomitantes e multimodais visando otimizar o tratamento e a prevenção do AVC no país. Nosso objetivo é medir concomitantemente, por dois anos e, após cinco anos, por mais dois anos, as taxas de primeiro evento e eventos recorrentes de AVC em uma cidade de cada uma das cinco macrorregiões brasileiras e analisar o perfil genômicos dos casos e seus controles.

Métodos: Registrar, prospectivamente, todos os casos de qualquer tipo de AVC (isquêmicos, hemorrágicos e sub-aracnóides) recorrentes ou não, nos anos de 2014, 2015, 2019 e 2020 nas cidades de Ribeirão Preto (SP), Canoas (RG), Sobral (CE), Catalão (GO) e Santarém (PA) de acordo com os critérios de Sudlow e Warlow (casos hospitalares; monitoramento de atestados de óbitos e captação ambulatorial de casos não internados). Todos os casos deverão ser confirmados com pelo menos uma tomografia de crânio. Serão coletados dados demográficos, amostras de sangue de 30 casos e 60 controles não-consanguíneos, dados sócio-econômicos, dados de fatores de risco cardiovasculares, diagnósticos fisiopatológicos, escalas funcionais e clínicas. O seguimento por telefone será de 10 anos. Inicialmente o presente projeto prevê orçamento para os dois primeiros I. As ligações destes dois primeiros anos serão centralizadas no centro coordenador em Joinville. O DNA das amostras será extraído no laboratório de biologia molecular da Univille. Serão definidas as taxas de incidência, mortalidade bruta e ajustada e as proporções de letalidade após 30 dias e após um ano do ictu. Serão comparadas as taxas e proporções dos dois primeiros com as taxas após cinco anos. As taxas de recorrências serão analisadas por tábua de sobrevivência de Kaplan-Meier.

Resultados: Espera-se registrar, para cada cidade de 500.000 habitantes, 300 ± 200 novos casos por ano.

Conclusões: Inferir, através das curvas de incidência de primeiro evento a qualidade da prevenção primária ao paciente com doença aterosclerótica; Inferir, através das curvas de recorrência de AVC a qualidade da prevenção secundária; Inferir, através da letalidade de 30 dias a qualidade da assistência em fase hiper-aguda e aguda a nível hospitalar. Estocagem do DNA genômico de casos e controles das cinco cidades brasileiras participantes, constituindo o primeiro Biobanco Brasileiro de Acidente Cerebrovascular.

1. INTRODUÇÃO

“AVC no Brasil: uma doença negligenciada”. Este foi o provocativo título de um estudo publicado por Lotufo (2005), que utilizou dados do Sistema de Informação e Estatística da Organização Mundial de Saúde (WHOSIS, 2004), para comparar a mortalidade oficial entre nove países da América Central e do Sul. Este autor mostrou que, para ambos os sexos, mas principalmente para mulheres, o Brasil detinha as maiores taxas (LOTUFO, 2005). Outros estudos corroboram estes dados, posicionando o AVC como a primeira causa de óbito no Brasil (OPAS, 2003; MANSUR; SOUZA; FAVARATO *et al.*, 2003)

Em 2004, as doenças circulatórias representaram a terceira causa de internação hospitalar no sistema público de saúde, respondendo por cerca de 10% do total (DATASUS, 2004). Em 2005, estima-se que o Brasil tenha perdido US\$ 2.7 bilhões da renda nacional por doença cardíaca, AVC e diabetes (WHO, 2006). Segundo a última estatística oficial do Ministério da Saúde (DATASUS, 2007), a doença cerebrovascular foi a responsável por 8,9% de todos os óbitos ocorridos no país em 2004 (90.930/1.024.073).

Apesar do imenso impacto sócio-econômico, tem havido poucos estudos de base populacional no Brasil (LESSA, 1999). É pequena a preocupação com o controle dos fatores de risco, organização da assistência médica e recursos para pesquisa no campo das doenças cerebrovasculares (LOTUFO, 2005). Em uma recente revisão dos estudos epidemiológicos de base populacionais publicados na América Latina, somente quatro estudos brasileiros foram identificados, conduzidos em três cidades brasileiras (SAPOSNIK, 2003).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem enfatizado que estamos sendo testemunhas de uma “epidemia” de AVC em países em desenvolvimento (FEIGIN, 2007) e enfatiza que existe uma “clara e urgente necessidade de mais estudos epidemiológicos especialmente em países de baixa e média renda” (BONITA, 2004). Assim, o programa de abordagem com monitoramento escalonado em AVC (STEPS), lançado pela OMS em 2004, dentro da campanha “Iniciativa Global de AVC” é uma tentativa de estimular novas pesquisas de base populacional, cujos resultados permitam a aplicação dos recursos de um modo mais eficiente.

Strong *et al* (2007) comentam que, se não houver nenhuma intervenção, o número de óbitos por AVC projetado para o mundo aumentará para 6,5 milhões em 2015 e para 7,8 milhões em 2030. Estudos do Banco Mundial, avaliam que este expressivo aumento da taxa de mortalidade permanecerá sendo assimétrico ao redor do globo. A figura 1, onde os países estão divididos em três extratos econômicos, mostra a tendência de óbitos por AVC, por milhões de pessoas, no período entre o ano 2002 a 2030. Pode se observar que a projeção de aumento de óbitos em países de baixa e média renda é maior do que nos países de alta renda (MATHERS; LOPEZ; MURRAY, 2006).

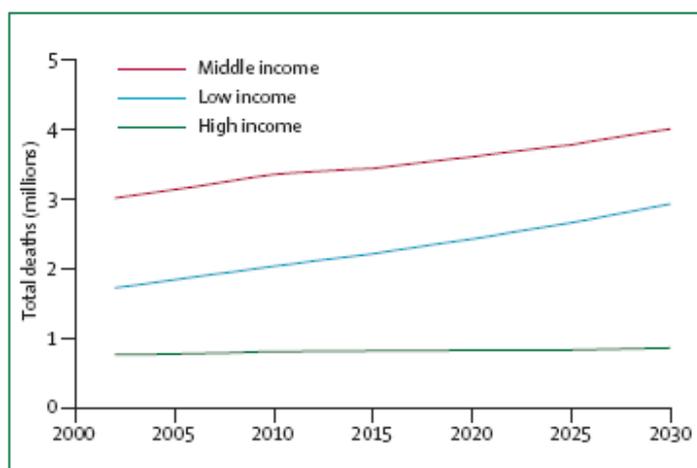


Figure 3: Projected trends for stroke deaths by World Bank income group 2002-30

Figura 1: Tendência de óbitos por AVC entre 2002 -30, segundo extratos de renda do Banco Mundial. (STRONG, 2007)

A experiência de países de alta renda indica que intervenções sustentadas na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica, podem reduzir em até 4% a mortalidade média anual em pessoas de 60 a 69 anos, e em até 3% a mortalidade média anual em pessoas de 70 a 79 anos. Estas faixas etárias foram as que mais evidenciaram queda na mortalidade em vários países na década de 90 após intervenções contínuas (AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH and WELFARE, 2006; STRONG; MATHERS; BONITA, 2007)

Além disso, é particularmente desafiador observar que, além das medidas de intervenção na prevenção primária e secundária, a efetiva implementação dos resultados de vários ensaios clínico-randomizados, como por exemplo o uso maciço de drogas trombolíticas e de novas drogas antitrombóticas, a anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial crônica, a disseminação de unidades de AVC, e a endarterectomia carotídea possam reduzir em até 80% a incidência de AVC. (WALD; LAW, 2003; FEIGIN, 2007).

Entretanto, apesar de efetivos avanços na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica, da assistência hospitalar, das mudanças sociais, econômicas e demográficas das últimas décadas, não sabemos no Brasil, qual o real impacto de todos estes aspectos nas curvas de longo seguimento sobre as taxas de morbimortalidade em AVC e no estado funcional dos pacientes.

2. OBJETIVOS

Objetivo primário:

1. Definir, concomitantemente, em uma cidade das cinco macro-regiões geográficas do Brasil, as taxas de incidência, mortalidade e letalidade em primeiro evento de AVC, por dois anos consecutivos.
2. Definir, concomitantemente, a taxa de recorrência de AVC e a ocorrência de IAM.
3. Repetir a metodologia em 5 anos e dez anos, para se obter uma curva evolutiva das taxas.
4. Formar um biobanco de DNA genômico de casos e controles.

Objetivo secundário: Determinar em cada população as taxas de prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, a prevalência do uso de prévio de medicações e o estado funcional em 30 dias, seis meses e cinco anos após a alta. Substanciar dados para posterior projeto visando à captação de recursos financeiros para análise genômica em AVC

3. PROJETO DE ESTUDO

3.1. Metas

Para alcançar os objetivos propostos, os participantes da linha de pesquisa determinaram as metas, que estão expressas na Tabela 1.

Tabela 1 - Metas a serem alcançadas

Período (ano)	Metas / Pesquisadores responsáveis	Objetivo
Dez 2013	Definição dos centros / Todos	Estabelecer 6 cidades participantes
Jan- Mar 2014	Projeto piloto; Norberto Cabral, Vivian Nagel e Adriana Coronetti*	Treinar e qualificar equipes
Mar 2014 / Mar 2016	Coleta de dados e amostras de Sangue	Idem; Estocagem do DNA extraído em freezer a -80° C
Mar 2014 / Mar 2016	Visitas de acompanhamento : 3° mes, 6°mes, 12° mes , 18° mes e° 24 ° mes	Controle de qualidade
Mar 2016 / Fev 2019	Seguimento ambulatorial	Controle dos fatores de risco; inserção dos eventos recorrentes
Mar 2019 / Mar 2021	Coleta de dados e amostras	Idem
Abr –Jul 2021	Apresentação resultados	Publicação

* Enfermeiras do Registro AVC Joinville

3.2. Metodologia

Visita de iniciação Antes do início da coleta de dados, todas as equipes, em cada cidade incluída, terão uma visita de dois dias para iniciação do projeto que será coordenada pela equipe da Univille. As duas enfermeiras e o médico neurologistas serão treinados em uma ementa teórica e prática contendo a metodologia com os critérios de inclusão, exclusão e de diagnóstico de estudos de base populacional. A ementa contém também noções de neuroanatomia e radiologia do AVC, uso e aplicação de escalas funcionais, clínicas e fisiopatológicas. .

Características das populações As cidades incluídas no estudo devem ter, idealmente, entre 100 a 500 mil habitantes. É pré-requisito que todos os pacientes tenham acesso 24 h a tomógrafo de crânio, laboratório de análises bioquímicas, ECG e radiologia convencional. Espera-se que sejam disponíveis os seguintes exames diagnósticos: ultra-som de carótidas, doppler transcraniano, ecocardiograma transtorácico. Será conveniente a disponibilidade dos seguintes recursos diagnósticos: ecocardiograma transesofágico, ressonância magnética, angiorressonância magnética e angiografia digital.

Critérios de coleta de dados No módulo hospitalar, todos os casos de primeiro evento de AVC isquêmico (AVC I), hemorragia intracerebral primária (HICP) ou hemorragia subaracnoidea (HSA) ocorridos, entre os residentes de cada cidade serão registrados. Utilizaremos a metodologia proposta por Sudlow e Warlow¹⁹ e também o programa modular proposto pela OMS. Assim, de acordo com o primeiro módulo, diariamente, nas salas de emergência dos quatro hospitais, as enfermeiras pesquisadoras identificarão todos os casos pertinentes e preencherão uma ficha de coleta de dados com os dados dos casos de AVC, cujos diagnósticos tenham sido confirmados pela equipe médica de neurologia. Além do neurologista, uma técnica previamente treinada do serviço de tomografia de cada hospital, alertará no início da manhã, a equipe de coleta de dados sobre qualquer caso neurológico internado na noite anterior ou solicitação de parecer proveniente das enfermarias, para incluir ou não os pacientes como AVC. Todos os pacientes internados realizarão no mínimo uma tomografia de crânio, que será analisada por um neurorradiologista, ciente dos sintomas do paciente. Todas as tomografias realizadas nos serviços de radiologia da cidade, com diagnóstico de qualquer tipo de AVC, serão checadas e avaliadas quanto à inclusão ou não do respectivo caso no banco de dados. Além disso, todos os registros de angiografias cerebrais serão revisados e seus dados analisados em conjunto com os prontuários, tentando-se evitar perda de casos de hemorragia subaracnoidea (HSA). Em caso de dúvida, o médico responsável será entrevistado. Neste módulo serão coletadas as amostras de sangue e de seus controles na razão mínima de 1 caso para dois controles.

No segundo módulo, a monitorização dos casos fatais será realizada pela análise mensal de todos os atestados de óbito (AO), obtidos junto a Secretaria Municipal de Saúde, que apresentem qualquer alínea contendo os códigos da classificação internacional de doenças (CID 10), relacionados com AVC (I61 a I69), ou qualquer outra descrição relacionada com doença cérebro-vascular, bem como os óbitos por causa desconhecida (R99). Após seleção dos casos, os AO não captados no primeiro módulo serão correlacionados com prontuário hospitalar do serviço de arquivo médico e estatístico (SAME) do respectivo hospital e, quando disponível, com exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética). Após discussão de cada caso com um neurologista, serão excluídos da amostra os AO cujos dados clínicos não sejam consistentes com AVC. Também serão excluídos da amostra os óbitos ocorridos no domicílio ou nos hospitais antes de 24 horas e os que descrevem somente AVC prévio como co-morbidade. Finalmente, os AO que permanecerem inconclusivos mesmo após a pesquisa aos prontuários, geralmente pelo fato destes últimos não conterem informações suficientes ou aqueles cujo diagnóstico permanece indeterminado, serão pesquisados por meio de busca ativa domiciliar. Estas buscas ativas serão realizadas a cada dois meses no domicílio de cada paciente por uma assistente social previamente treinada. Serão considerados suficientes para diagnóstico de AVC os pacientes com sintomas neurológicos sugestivos, de início súbito, associados ou não à presença de fatores de risco de cardiovasculares.

No terceiro módulo⁵ objetivamos minimizar as perdas de casos leves não internados. Serão incluídos dados das eventuais unidades de média complexidade (PA 24h), através de um programa de notificação automática via correio eletrônico (e-mail) para todos os casos cujas fichas de atendimento continham os códigos CID 10 de I61 a I69. Posteriormente, os casos serão checados pela equipe de coleta de dados. Entretanto, nem todos os pacientes identificados, sobretudo aqueles com eventos lacunares, concordarão com a internação hospitalar. Para estes, oferecemos a opção de consulta no ambulatório de neurologia vinculado a um dos hospitais da cidade.

Com o intuito de sensibilizar os médicos não participantes da equipe de coleta de dados, organizaremos vários tipos de reuniões periódicas. A cada três meses serão distribuídos boletins informativos aos clínicos gerais da rede pública informando sobre os objetivos e o andamento da pesquisa. Anualmente, em uma reunião obrigatória, organizada pela SMS, serão divulgados os resultados parciais do presente estudo a clínicos gerais que atendem na rede pública ambulatorial. Realizaremos uma visita aos serviços de oftalmologia, pediatria, geriatria e obstetrícia.

Duas vezes por ano, serão visitados os consultórios privados de cardiologistas, geriatras e clínicos-gerais, explicando os objetivos e solicitando apoio na notificação dos casos suspeitos. Na parte frontal do monitor dos computadores de cada médico fixaremos uma etiqueta autocolante, como lembrete, contendo telefone e endereço eletrônico da enfermeira pesquisadora. Não monitoraremos os pacientes potencialmente de risco, submetidos a procedimento diagnósticos como *eco-doppler* de carótidas ou membros periféricos, *doppler* transcraniano, angiografia coronariana ou a procedimentos cirúrgicos de revascularização miocárdica, aórtica ou vascular periférica.

Critérios de inclusão e exclusão Serão incluídos no registro qualquer tipo de AVC isquêmico, hemorrágico e de HSA, entre os pacientes residentes na cidade, independentemente da faixa etária. Eventos retrospectivamente confirmados ocorridos fora de cada cidade incluída, mas residentes na cidade, serão igualmente incluídos na amostra. Pacientes com primeiro evento de AVC, com ou sem AIT prévio serão codificados como primeiro evento. Serão excluídos da amostra os óbitos ocorridos em menos de 24 horas, pacientes provenientes fora do perímetro urbano ou não residente na cidade, hemorragias sub-durais, epidurais e hemorragias intracerebrais secundárias a má-formação arterio-venosa ou de origem tumoral.

Critérios de diagnóstico, de fatores de risco e rotina de investigação. AVC será definido pela presença de sinais de disfunção cerebral focal ou global de início súbito, com duração superior a 24 horas (exceto se interrompido por óbito), sem uma causa não-vascular aparente. AIT será definido por uma perda súbita e aguda de uma função cerebral ou ocular, com os sintomas perdurando por menos de 24 horas, e que após investigação adequada fosse possível se presumir como resultante de uma doença embólica ou aterotrombótica.²¹ Serão considerados infartos os casos nos quais a TC evidenciar área hipodensa em uma topografia compatível com a síndrome clínica. HICP será considerada quando a TC evidenciar área hiperdensa em uma topografia compatível com a síndrome clínica. Consideraremos hemorragia sub-aracnoidea (HSA) a presença de um quadro de cefaléia intensa e súbita, por vezes associado à perda de consciência, convulsões, ou sinais neurológicos focais, não relacionados a trauma, cujo TC de crânio evidencie área hiperdensa cisternal ou sub-aracnoidea, e confirmado por angiografia cerebral por subtração digital ou punção lombar não traumática, com uma contagem de hemácias superior a $2 \times 10^9/L$ ou com sobrenadante xantocrômico.

Critérios dos fatores de risco cardiovasculares Hipertensão arterial sistêmica (história de hipertensão tratada ou uso atual de medicação anti-hipertensiva), diabetes (história de diabetes ou história de tratamento atual de diabetes mellitus), tabagismo (não tabagista, atual ou ex-tabagista), hipercolesterolemia (tratamento atual para hipercolesterolemia), alcoolismo (bebedor moderado ou pesado foi definido quando o consumo diário de álcool era superior a 50g por dia, equivalente a duas taças de vinho, a 1000 ml de cerveja, ou mais de duas doses de destilados, ou história de intoxicação alcoólica no mínimo uma vez por semana). Também são considerados como fatores de risco: doença coronariana isquêmica (história de angina, infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica), fibrilação atrial crônica (fibrilação atrial previamente conhecida ou tratamento atual para fibrilação atrial), AIT, uso regular de contraceptivos, uso ativo de drogas ilícitas, ciclo gravídico-puerperal, AVC prévio e insuficiência vascular periférica.

Rotina de investigação Nos pronto-socorros ou nas enfermarias, após a apresentação de termo de consentimento livre e esclarecido, serão coletados dados demográficos, fatores de risco, resultados bioquímicos,

eletro-cardiográficos e radiológicos. A rotina de investigação está descrita na ficha de coleta de dados e inclui seqüencialmente os fatores de risco já descritos. Entre os pacientes com hipertensão arterial sistêmica, registraremos o nível do último controle da pressão arterial ambulatorial lembrada pelo paciente, incluindo como opções de resposta o ítem não confiável ou desconhecido. Entre os pacientes que fizerem tratamento regular, serão registrados a quantidade e os tipos de drogas anti-hipertensivas usadas. Entre os pacientes diabéticos, registraremos a taxa de glicemia do último controle lembrado pelo paciente, quem fazia o controle e também o tipo de controle realizado (glicemia capilar ou hemoglobina glicosilada). Registraremos também se fazia uso de insulina ou de hipoglicemiantes e se a freqüência do uso era ou não regular. Todas as respostas terão a opção de não confiável ou desconhecida. Durante a internação, o neurologista assistente de cada hospital, informará pessoalmente para a enfermeira pesquisadora, a classificação clínica dos pacientes com AVC isquêmico segundo a escala clínica de Banford²¹ e o estado funcional, através das escalas de Barthel e Rankim. Os dados da topografia da lesão serão transcritos após análise neurorradiológica da tomografia de crânio ou da ressonância magnética. A investigação de rotina de exames complementares bioquímicos incluirá as dosagens séricas de creatinina, glicemia de jejum, sorologia para lues (VDRL), velocidade de hemossedimentação, colesterol total e frações, triglicerídeos e ácido úrico. Todas as TC de crânio serão realizadas nas primeiras 24 a 48 horas após a internação. Os pacientes com AVC isquêmico não severos ou não *major* serão submetidos a um *eco - doppler* de artérias carótidas e vertebrais. Os casos com isquemia vértebro-basilar, serão submetidos a *doppler* transcraniano. Na presença de dados clínicos sugestivos de doença cardíaca, alterações eletrocardiográficas, aumento de área cardíaca no RX de tórax, os pacientes serão submetidos a ecocardiograma transtorácico. Os casos com investigação negativa pelos critérios do estudo *TOAST*²⁵ ou suspeita de doença cardiovascular e/ou com ecocardiograma transtorácico inconclusivo, serão submetidos a um ecocardiograma transesofágico no intuito de confirmar ou excluir fonte cardioembólica. Serão realizadas angiografias cerebrais, ressonância magnética de crânio, estudo liquorico, pesquisa sorológica para doenças hematológicas, metabólicas ou inflamatórias nos casos com investigação negativa ou em pacientes com idade inferior a 40 anos. Finalmente, na alta, o neurologista fornecerá o diagnóstico fisiopatológico final pelos critérios do estudo *TOAST*. Serão registrados como AVC investigação incompleta, segundo os critérios do estudo *TOAST*, os pacientes sem TC de crânio (geralmente eventos lacunares ou óbitos não hospitalares) e pacientes hospitalares sem investigação de fonte aterotrombótica intra ou extracraniana ou cardíaca..

Seguimento ambulatorial Após a alta hospitalar, todos os pacientes serão contatados por telefone nos períodos de um mês, três, seis, nove, doze meses e anualmente por cinco anos. O presente projeto prevê orçamento para os dois primeiros anos. As ligações destes dois primeiros anos serão centralizadas no centro coordenador em Joinville. Entrevistaremos o paciente ou familiar responsável, perguntando sobre a regularidade das consultas ambulatoriais, controle da pressão arterial, glicemia, abandono ou não do tabagismo, local de aquisição dos remédios e sua disponibilidade. O estado funcional foi avaliado por telefone através da escala de Rankim modificada. Registraremos os locais (domiciliar ou hospitalar) e as datas dos óbitos ocorridos após a alta. Registraremos as perdas de casos por endereço insuficiente, mudança de endereço ou recusa no fornecimento de dados. Pacientes que se recusarem a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido serão registrados mas não incluídos.

Coleta de sangue

Cada participante (pacientes e controles) terá seu sangue periférico coletado via punção digital em um dos dedos da mão, após assepsia local, com emprego de lanceta estéril descartável. Cinco a seis gotas de sangue serão depositadas de forma a preencher a área delimitada em cartão FTA Elute Micro Card (Whatman, Kent, UK). Após secagem à condição ambiente, cada cartão será acondicionado e mantido em envelope aluminizado (Multi-Barrier

Pouch, Whatman) contendo agente dessecante. O envio ao Laboratório de Biologia Molecular da Univille será realizado à temperatura ambiente via correio expresso.

Extração e armazenamento de DNA genômico

A extração do DNA genômico será realizada conforme instruções especificações do fabricante do cartão. Brevemente, as amostras serão submetidas à secagem em estufa a 80°C por 20 minutos. Três discos de 3 mm de diâmetro serão removidos do cartão e transferidos para um microtubo (1,5 mL) contendo 500 µL de água ultrapura (*DEPC-Treated Water*, Invitrogen, Carlsbad, EUA). Após agitação sob vórtice, a amostra será centrifugada à rotação máxima e a água será removida completamente. Os discos serão transferidos para outro microtubo (500 µL) contendo 100 µL de água ultrapura, seguido de incubação a 95°C por 30 minutos. Após a agitação sob vórtice e centrifugação a 12.000 rpm por 30 segundos, os discos serão descartados, mantendo-se a solução contendo o DNA extraído a -80°C, a longo prazo, até realização das análises genéticas futuras.

4. PERÍODO DE INCLUSÃO DE PACIENTES

O período de inclusão de pacientes será de 6 anos (2014 e 2015; 2019 e 2020; 2024 e 2025) . O período de coleta de amostras de sangue será em 2014 e 2015

5. SELEÇÃO DE PACIENTES PARA O ESTUDO

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão considerados como elegíveis o primeiro evento ocorrido na vida do paciente (SUDLOW; WARLOW, 1996) e os eventos recorrentes. Serão incluídos somente indivíduos residentes em cada cidade participante, independentemente da faixa etária, captados no período de estudo. Serão incluídos na amostra todos os casos de qualquer tipo de AVC isquêmico, hemorrágico e de hemorragia subaracnóide (HSA). (SUDLOW; WARLOW, 1996). Estes casos terão extração de sangue e de seus controles. Eventos retrospectivamente confirmados, ocorridos fora da cidade definida, mas residentes na cidade, serão igualmente incluídos na amostra. Pacientes com ataques isquêmicos transitórios (AIT), serão incluídos apenas como fator de risco. Pacientes com AIT, precedidos por AVC prévio serão codificados como eventos recorrentes. Pacientes com primeiro evento de AVC, com ou sem AIT prévio serão codificados como primeiro evento. Pacientes com primeiro evento de AIT ou com AIT recorrente serão considerados como AIT. Pacientes clinicamente com AIT, cujo exame de imagem, evidenciar lesão de parênquima cerebral serão incluídos como AIT (SUDLOW; WARLOW, 1996)

5.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Serão excluídos da amostra os óbitos ocorridos em menos de 24 horas, sem registro hospitalar, prontuário ou sem confirmação tomográfica. Serão excluídos da amostra pacientes provenientes fora do perímetro urbano da cidade ou não residentes na cidade definida. Também serão excluídos os pacientes com hemorragias sub-durais, epi-durais de origem traumáticas ou não, hemorragias intracerebrais secundárias a rotura de má-formação artério-venosa, hemorragias secundárias a sangramento por uso de anti-coagulantes orais ou por sangramento de leito tumoral.

6. COLETA DE DADOS / POPULAÇÕES

Os dados médicos sobre cada evento dos pacientes serão coletados em todos os centros através das fichas de coleta de dados (apêndice um). Cada população terá duas enfermeiras contratadas em regime exclusivo

de seis horas, uma secretaria para digitação de dados e uma assistente social para busca ativa de casos de trabalho. Mensalmente cada centro enviará seus dados para o centro coordenador da pesquisa.

O CRF será disponibilizado via *web*, através de endereço eletrônico específico. Cada usuário terá uma senha para acesso que deverá ser de uso individual e secreta. Em hipótese alguma será permitido que a senha seja compartilhada, de forma a garantir a confiabilidade e rastreabilidade das informações.

O CRF deve ser preenchido tão logo os dados sejam obtidos. Todas as informações contidas no CRF também devem estar contidas nos documentos de origem e serem fiéis aos mesmos.

Centro Coordenador do Estudo:

Universidade da Região de Joinville- Univille

Investigador Principal:

Norberto Cabral - Joinville, SC
CPF 457014669-49
Universidade da Região de Joinville
Paulo França
Coordenador do Biobanco Univille
CPF 872057699-49
Leslie Ecker Ferreira
Técnica biologia molecular
CPF 220660038-24

Centros Participantes:

Sul

- Canoas/RS

Sudeste:

- Ribeirão Preto/SP

Norte

- Santarém ou Marituba ou Ananindeua (a definir)

Nordeste

- Sobral/CE

Centro-Oeste

- Campo Grande/MS

7. PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

7.1 TAMANHO DA AMOSTRA

Estima-se a inclusão de 500 ± 200 pacientes em cada população durante o período de dois anos de coleta de dados. Ao final de 10 anos espera-se 1500 pacientes em cada uma das cinco cidades. As amostras de sangue de pacientes e seus controles (razão 1:2) serão colhidas somente em 2014 e 2015 (720 amostras de sangue e 1440 controles em cada cidade em dois anos)

7.2 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Os intervalos de 95% de confiança (IC 95%) foram calculados assumindo a distribuição de Poisson para o número de eventos (KEYFITZ,1966). As taxas de incidência e de mortalidade por sexo e idade serão calculadas usando como denominador os dados intercensitários de 2009 e 2010. (IBGE, 2007). As taxas brutas de incidência e de mortalidade dos anos de 2009 e 2010 serão calculadas usando a soma da população intercensitária destes anos no denominador, e a soma dos casos (óbitos) de 2009 e 2010 no numerador. As taxas de incidência de primeiro evento de AVC e a mortalidade foram ajustadas pelo método direto segundo a população do Brasil no ano de 2000 (IBGE, 2007) e a população mundial Segi (AHMAD *et al.*, 2007). As proporções serão comparadas por teste do qui-quadrado. Todos os testes serão bicaudais. Será utilizado um banco de dados em plataforma Access (Microsoft,

USA) para armazenamento e análise dos dados. Uma vez por semana, os dados foram revisados e foram procuradas eventuais inconsistências no banco de dados. A análise estatística será realizada com o *software* SPSS versão 12.0. O estudo deverá ser aprovado pelos comitês de ética dos hospitais envolvidos e pelos comitês de ética das respectivas universidades.

8. OBRIGAÇÕES DO INVESTIGADOR

As obrigações do investigador estão definidas na Resolução 196/96 do CNS/MS, e nas diretrizes da ICH E6 de Boas Práticas Clínicas. No entanto, alguns aspectos essenciais serão revistos neste item.

O investigador e demais profissionais envolvidos no estudo devem estar familiarizados e seguir as regras de boas práticas clínicas fornecidas nas regulamentações nacionais adequadas e nas diretrizes da ICH E6 de Boas Práticas Clínicas.

O investigador deve estar devidamente qualificado para incumbir-se da responsabilidade de conduzir o estudo e assegurar que todos os indivíduos envolvidos no protocolo satisfaçam os requisitos para executar suas funções. O investigador também deve enviar ao Comitê de Ética e Pesquisa os currículos de todos os profissionais envolvidos no estudo e ter uma lista desses profissionais e de suas funções correspondentes.

O investigador deve assegurar que todos os profissionais envolvidos no estudo estejam familiarizados com as informações do protocolo e suas correções (se houverem).

Antes do início do estudo, o investigador deve obter uma opinião favorável sobre o protocolo do estudo e o consentimento por escrito e datado do Comitê de Ética e Pesquisa das instituições participantes do estudo.

9. CONFIDENCIALIDADE

Os nomes dos pacientes não serão fornecidos ao Centro Coordenador, que fará o gerenciamento dos dados. Apenas o número e as iniciais dos pacientes serão registrados na Ficha Clínica e serão disponibilizados ao Centro Coordenador. A confidencialidade dos pacientes será mantida na publicação dos resultados do estudo.

Os dados dos pacientes e registros médicos originais serão acessíveis ao(s) monitor(es), auditor(es), CEP e outras autoridades regulatórias para verificação de procedimentos e/ou dados do estudo clínico, entretanto, sem violar a confidencialidade do paciente. Esta informação será disponibilizada ao paciente na Autorização para Coleta de Informações.

10. AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE PARA COLETA DE INFORMAÇÃO

A participação de pacientes no estudo só é possível caso o paciente, ou seu representante legalmente constituído, consinta em participar do estudo após ter lido, assinado e datado a Autorização do Paciente para Coleta de Informações (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- apêndice dois). O investigador e/ou profissionais envolvidos na pesquisa não podem, em hipótese alguma, coagir ou influenciar de modo impróprio o paciente e/ou seu representante legal no sentido de participar ou continuar sua participação na pesquisa.

Após o paciente ter lido a Autorização para Coleta de Informações, ter expressado suas dúvidas e ter ouvido as explicações do protocolo e as respostas às dúvidas por parte do investigador, caso concorde, o paciente ou seu representante legal, deverá assinar e datar a Autorização em duas vias. Uma delas ficará com o paciente/representante e a outra com o investigador/co-investigador. A via do investigador deve ser arquivada. O investigador/co-investigador, na mesma ocasião, deve assinar e datar as duas vias da Autorização para Coleta de Informações.

11. RETENÇÃO DE REGISTROS DO ESTUDO

Os documentos essenciais do estudo, definidos no item 8 da Diretriz ICH E6 de GCP, devem ser retidos por um período mínimo de cinco anos após o encerramento do estudo (conforme orientação da Resolução Nacional 466/2012 do CNS / MS).

12. AUDITORIA E MONITORIA DO ESTUDO

Após projeto piloto (dois meses/ primeiro semestre de 2014), estão previstas monitorias ou auditorias regulares pelo centro coordenador (UNIVILLE) a cada seis meses.

O procedimento de auditoria do estudo será realizado por profissionais designados pelo Centro Coordenador do Estudo. Nestes casos, os auditores terão acesso direto aos arquivos médicos e à documentação do estudo nos centros, sendo responsabilidade do investigador fornecer todo o material necessário este fim. Os centros serão comunicados previamente e em tempo hábil.

Caso autoridades regulatórias nacionais, decidam realizar auditoria nos centros, terão acesso direto aos documentos essenciais do estudo e aos arquivos médicos (documentos-fonte), conforme previsto na Resolução 196/96 do CNS/MS.

13. USO DOS ACHADOS DO ESTUDO

O Centro Coordenador e o Ministério da Saúde serão os únicos proprietários do banco de dados contendo as informações preenchidas como parte do estudo de todos os pacientes incluídos no estudo. Todos os materiais, documentos e informações fornecidos pelo Centro Coordenador ao investigador para realização deste estudo são de propriedade única e exclusiva do Centro Coordenador e do MS e deverão ser mantidas confidenciais com acesso restrito apenas à equipe participante do estudo.

Após o término do estudo, o Centro Coordenador irá garantir a preparação de um relatório final do estudo para publicação, independente dos resultados obtidos.

15. Orçamento e Cronograma

(Em anexo, em planilha excell, com orçamento para 2014 e 2015, dos estudo epidemiológico e do biobanco nacional)

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, O.B.; BOSCHI-PINTO, C.; MURRAY, C.J.L.; LOZANO, R.; INOUE, M.

Age Standardization of rates: a new WHO world standard.

<http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (2007).

AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH and WELFARE. **Mortality over the twentieth century in Australia: trends and patterns in major causes of death- Mortality Surveillance Series.** No 4, Camberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2006.

BONITA, R. Epidemiology of stroke. ***Lancet*** v.339, p.342-4,1992.

BONITA, R. The Global Stroke Initiative. ***Lancet Neurology*** v3, p.391-3, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. ***Sistema de Informação sobre Mortalidade 1979-1997.***

Dados de declaração de óbito. [CD ROM]. CENEPI/DATASUS. Brasília; 1998.

FEIGIN,V; HOORN, S.V. How to study stroke incidence. ***Lancet***, v.363, p.1920-1, 2004.

FEIGIN, V.L. Stroke epidemiology in the developing world. ***Lancet*** v.365, p.2160-1, 2005.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) **IBGE. Cidades**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>. Acessado em Outubro, 2007

KEYFITZ, N. Sampling variance of standardized mortality rates **Hum Biol** v.38, P.309-17, 1966.

LESSA, I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.4, p.509-18,1999.

LOPEZ, A.D.; MATHERS, C.D.; EZZATI, M. JAMISON, D.T.; MURRAY, C.J. Global burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. **Lancet**, v.367, p.1747-57, 2006.

LOTUFO, P.A Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil. **Revista Bras Hiperten**, v.7, p. 389-391, 2000.

LOTUFO, P.A Stroke in Brazil: a neglected disease. **São Paulo Med J** v.1, p.3-4, 2005.

MANSUR, A.P.; SOUZA, M.F.M.; FAVARATO, D., et al. Stroke and Ischemic Heart Disease Mortality Trends in Brazil from 1979 to 1996. **Neuroepidemiology** v.22, p. 179-1.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SE/DATASUS - **Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SAI.Número total de internações por doença, 2004**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/sas/area.cfm?id_area=875; Acessado em Dezembro, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE **População residente por sexo segundo faixa etária-Município: Joinville**. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/Informações de Saúde / Demográficas e Socioeconômicas/Censos/ Abrangência Geográfica: Santa Catarina/ Período disponível 2005>. Acessado em Março, 2007.

SAPOSNIK G.; DEL BRUTTO, O.H. Stroke in South America. A Systematic Review of Incidence, Prevalence and Stroke Subtypes. **Stroke**, v.34, p.2103-7, 2003.

Organização Pan Americana da Saúde. **Rede interagencial de informações para a Saúde**. Disponível em: http://www.opas.org.br/ripsa/produto_final_det.cfm?id=9.

STRONG, K.; MATHERS, C.; BONITA, R. Preventing stroke: saving lives around the world. **Lancet Neurology** v.6, p.182-87, 2007. Acessado em Novembro, 2007.

SUDLOW, C.L.; WARLOW, C.P. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? **Stroke** v. 27, p. 550-58, 1996.

THE WHO STEPWISE APPROACH TO STROKE SURVEILLANCE. **Overview and Manual (version2.0). Noncommunicable Diseases and Mental Health**. World Health Organization. Disponível em : www.who.int/entity/ncd_surveillance/steps/en Acessado em: 01.11.2005

APÊNDICE 1

Ficha de coleta de dados (Em anexo/ pdf)

RESUMO PROJETO BIOEPIAVC – CENTRO RIBEIRAO PRETO

Pesquisador principal: Prof. Dr. Octavio Marques Pontes-Neto
Pesquisadores Colaboradores: Dra. Taiza Elaine Grespan dos Santos
MSc. Karina Tavares Weber
MSc. Larissa Audi Teixeira da Silva
Camila Scavazzini Mendes Pileggi

Introdução:

Acidente cerebrovascular (AVC) é a primeira causa de morte no Brasil. Em todo o mundo, estudos de taxas de incidências, mortalidade e letalidade de AVC que incluam todos os eventos de uma comunidade é considerado o padrão-ouro para acessar a qualidade da prevenção primária, secundária e hospitalar. Entretanto, exceto pela região sul, as tendências das taxas epidemiológicas de AVC são desconhecidas no Brasil. O Ministério da Saúde tem subsidiado o tratamento farmacológico da doença aterosclerótica através do programa da farmácia popular. Além disto, foi sancionada em 2012 a lei geral do AVC com ações concomitantes e multimodais visando otimizar o tratamento e a prevenção do AVC no país. Nosso objetivo é medir concomitantemente, por dois anos e, após cinco anos, por mais dois anos, as taxas de primeiro evento e eventos recorrentes de AVC em uma cidade de cada uma das cinco macrorregiões brasileiras e analisar o perfil genômicos dos casos e seus controles.

O Centro de Ribeirão Preto ficará responsável pela coleta de dados e sangue nos centros de saúde da cidade de Sertãozinho- SP, sendo 02 hospitais (Santa Casa de Sertãozinho e Hospital Neto Campello) e outras 04 Unidades de Saúde (Alvorada, Jamaica, Cohab e Centro de Especialidades), esta cidade foi selecionada obedecendo todos os critérios de inclusão presentes no estudo.

Métodos:

Registrar, prospectivamente, todos os casos de qualquer tipo de AVC (isquêmicos, hemorrágicos e sub-aracnóides) recorrentes ou não, nos anos de 2014, 2015, 2019 e 2020 na cidade de Sertãozinho (SP), de acordo com os critérios de Sudlow e Warlow (casos hospitalares; monitoramento de atestados de óbitos e captação ambulatorial de casos não internados). Todos os casos deverão ser confirmados com pelo menos uma tomografia de crânio. Serão coletados dados demográficos, amostras de sangue de casos e controles não-consanguíneos, dados sócio-econômicos, dados de fatores de risco cardiovasculares, diagnósticos fisiopatológicos, escalas funcionais e clínicas. O seguimento por telefone será de 10 anos, as ligações destes dois primeiros anos serão centralizadas no centro coordenador em Joinville. A coleta de sangue será feita por duas pesquisadoras assistentes treinadas e autorizadas, sob supervisão do médico neurologista e pesquisador principal do presente estudo, Dr Octávio Marques Pontes Neto, através de punção digital com a extração de um volume não superior à 5 gotas, acondicionado em material apropriado e encaminhado ao laboratório de biologia molecular da Univille, onde serão extraídas as amostras de DNA. Serão definidas as taxas de incidência, mortalidade bruta e ajustada e as proporções de letalidade após 30 dias e após um ano do ictus. Serão comparadas as taxas e proporções dos dois primeiros com as taxas após cinco anos. As taxas de recorrências serão analisadas por tábua de sobrevivência de Kaplan-Meier.

Cronograma:

Etapa 1- Projeto Piloto (01/09/2014 - 30/09/2014)

Etapa 2- Coleta de dados e amostra de sangue (01/10/2014 a 31/03/2016)

Etapa 3- Acompanhamento dos casos via telefone pelo centro de Joinville

Etapa 4- Análise dos dados e apresentação de resultados (01/06/2016)

Resultados:

Espera-se registrar, para cada cidade de 500.000 habitantes, 300 ± 200 novos casos por ano.

Conclusões:

Inferir, através das curvas de incidência de primeiro evento a qualidade da prevenção primária ao paciente com doença aterosclerótica; Inferir, através das curvas de recorrência de AVC a qualidade da prevenção secundária; Inferir, através da letalidade de 30 dias a qualidade da assistência em fase hiper-aguda e aguda a nível hospitalar. Estocagem do DNA genômico de casos e controles das cinco cidades brasileiras participantes, constituindo o primeiro Biobanco Brasileiro de Acidente Cerebrovascular.