

**ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO REINCIDENTE EM  
PACIENTE SEM RISCO EPIDEMIOLÓGICO**

**ISCHEMIC STROKE RECURRENT INPATIENT WITHOUT  
EPIDEMIOLOGICAL RISK**

**LUDILAINE BRONZATI.** Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Ingá – UNINGÁ.

**MARCELO AGUILAR PUZZI.** Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Maringá (2007) e Residência em Clínica Médica na PUC-SP (2010) Médico Cardiologista pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (2012) e Hemodinamicista (2015). Docente de Emergências médicas e Cardiologia do Centro Universitário Uningá e Diretor Clínico do Hospital Memorial Uningá - PR.

**ELISÂNGELA APARECIDA DA SILVA MEURER.** Graduada no curso de Medicina da Faculdade Ingá no ano de 2018- UNINGÁ.

**LUCIA JEORGEA DOS SANTOS COELHO.** Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Ingá –UNINGÁ.

**ALINE DA COSTA LOURENÇO.** Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Ingá – UNINGÁ.

**ANA PAULA OTAVIANI NILO.** Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Ingá – UNINGÁ.

Rua Verginia Figueira Teixeira, 1320, Distrito de Iguatemi, Maringá-PR, CEP 87103-055. E-mail: ludi\_bronzati@hotmail.com

**RESUMO**

Introdução: Aproximadamente 30% dos Acidentes Vasculares Encefálicos isquêmicos (AVEi) são de origem criptogênica, ou seja, não são encontrados fatores de risco para tal acometimento. Diante desses casos, é oportuno solicitar exames de rastreio para coagulopatias. Nesse íterim, um dos fatores que pode estar elevado, sendo trombogênico, é o Fator VIII (FVIII), que possui papel central na formação do trombo. Objetivo: O objetivo desse artigo é abordar o caso de uma paciente jovem, sem fatores de risco, com dois eventos trombóticos associados a elevação de FVIII e, assim, investigar o papel do FVIII nos eventos trombogênicos. Conclusão: O FVIII tem papel fundamental na cascata de coagulação. Sua redução – na hemofilia – é fator de proteção para doenças trombogênicas, tendo nesta doença, menor incidência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), AVEi e Trombose Venosa Profunda (TVP), quando comparado a população geral. Já quando elevado, é importante causa desses mesmos acometimentos, sendo então, importante sua dosagem em eventos trombóticos em pacientes sem fatores de risco conhecidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** AVEi Criptogênico. Fator VIII. Coagulação.

## ABSTRACT

Introduction: Approximately 30% of ischemic strokes (CVAs) are of cryptogenic origin 8,9, ie, there are no risk factors for such involvement. Given these cases, it is appropriate to request screening tests for coagulopathies. In the meantime, one of the factors that may be elevated, being thrombogenic, is Factor VIII (FVIII), which plays a central role in thrombus formation. Objective: The aim of this article is to address the case of a young patient with no risk factors with two thrombotic events associated with FVIII elevation and thus to investigate the role of FVIII in thrombogenic events. Conclusion: FVIII plays a fundamental role in the coagulation cascade. Its reduction - in hemophilia - is a protective factor for thrombogenic diseases, with a lower incidence of acute myocardial infarction (AMI), stroke and deep venous thrombosis (DVT), when compared to the general population. When elevated, it is an important cause of these same disorders, so its dosage in thrombotic events is important in patients without known risk factors.

**KEYWORDS:** AVEi Cryptogenic Stroke. Factor VIII. Coagulation.

## INTRODUÇÃO

A coagulação sanguínea é um importante mecanismo de homeostase, e resulta de uma complexa cadeia de reações químicas, cujo produto final é a fibrina. Sendo assim, para a adequada coagulação, é necessário equilíbrio entre o processo de formação de fibrina e a fibrinólise, o que é garantido por três mecanismos: fluxo sanguíneo, alterações na parede vascular e estado de hipercoagulabilidade (COSTA et al., 2014). Desse modo, a alteração de algum desses componentes pode resultar na formação de trombos ou na possibilidade de hemorragias.

O sistema hemostático compreende plaquetas, proteínas da coagulação, anticoagulantes naturais e sistema de fibrinólise. O fator VIII é pivô na cascata - junto ao fator de Von Willebrand, que o estabiliza - agindo tanto na via intrínseca, quanto na extrínseca, sendo, portanto, pró trombótico e sua elevação está associada a quadros obstrutivos, devido à hipercoagulabilidade gerada (BANK et al., 2005; COSTA et al., 2014). Há, em particular, maior risco para o desenvolvimento de eventos trombóticos recorrentes, tais como infarto agudo do miocárdio (IAM), trombose venosa profunda e acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) (BANK et al., 2005; CHANG et al., 2014). Os níveis séricos de fator VIII estão diretamente relacionados à formação e à gravidade dos eventos trombóticos (TÓTH et al., 2018).

Além de indicar a possibilidade de hipercoagulabilidade, a elevação do fator VIII é, também, indicadora de inflamação, mostrando-se elevada em momentos de resposta inflamatória, apresentando-se em altos níveis quando em situações de hipóxia, estando portanto, elevada em AVEs (BANK et al., 2005; JAMES et al., 2015).

Há na literatura, bem estabelecido o papel da elevação do fator VIII na fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio (IAM), porém, poucos estudos sobre sua função no AVE, sendo feita tal associação pela primeira vez, em 1971, por Gaston et al. (JAMES et al., 2015). Desde então, há mais estudos sendo conduzidos no sentido de esclarecer o papel do fator VIII na patogênese do AVE. Este artigo propõe explorar um caso em que a elevação do fator VIII pode ter

tido papel fundamental no desenvolvimento de AVE numa paciente sem fatores de risco para tal acometimento.

## CASO CLÍNICO

Paciente, 51 anos, parda, sexo feminino, magra (IMC 16,86), nega história de tabagismo ou etilismo, nega comorbidades ou uso de medicamentos (tal como anticoncepcional). Refere edema de membros inferiores e equimose periorbital, tendo iniciado investigação hematológica para distúrbios da coagulação. Evoluiu, após um mês, com confusão mental, disartria e afasia de expressão, sendo diagnosticada com AVEi. Além disso, apresentou anasarca e edema de pulmão, tratado com furosemida. Durante a internação para tratamento do AVEi, constata-se proteinúria com relação proteinúria/creatinina urinária 4,2, com função renal normal; derrame pericárdico e anemia, sendo realizada biópsia renal, cujo resultado foi normal. Os exames seguem na tabela 1.

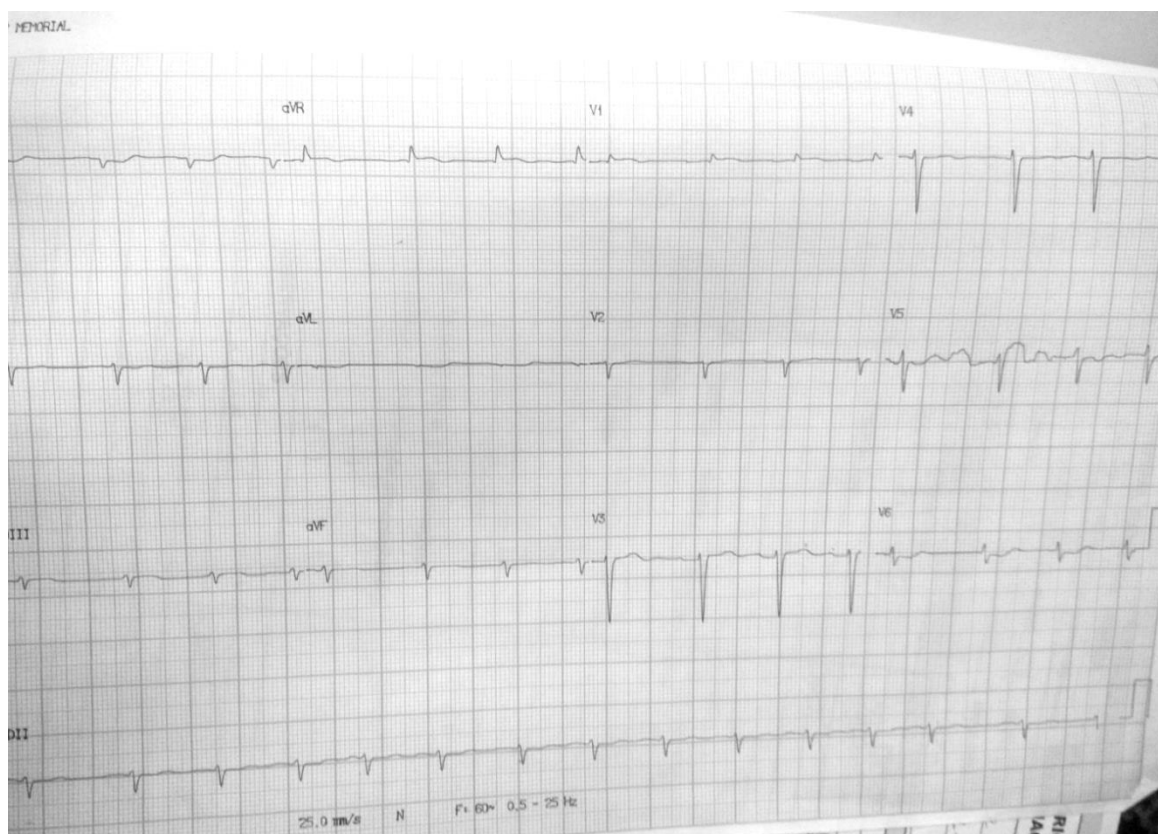
**Tabela 1** - Exames.

<b>26/12/2018</b>	<b>Resultado</b>	<b>Referência</b>
<b>Dosagem de fator VIII</b>	261%	70-150%
<b><i>Eletroforese de proteínas</i></b>		
<b>Albumina</b>	56,2%	55,1 a 65,7%
<b>Alfa 1</b>	6,6%	3,1 a 5,6%
<b>Alfa 2</b>	14,9%	8 a 12,7%
<b>Beta 1</b>	6,7%	4,9 a 7,2%
<b>Beta 2</b>	4,7%	3,1 a 6,1%
<b>Gama</b>	10,9%	10,3 a 18,2%
<b><i>Exames</i></b>		
<b>Ácido fólico</b>	7,35	>3,10ng
<b>Vitamina B12</b>	195,3 pg/mL	111 – 522pg/mL
<b>Ferro Sérico</b>	35mcg/Dl	50-170 mcg/dL
<b><i>Função renal</i></b>		
<b>Uréia</b>	23	15-45
<b>Creatinina</b>	0,82	0,53-1,20
<b><i>Marcadores hepáticos</i></b>		
<b>AST</b>	43	10-37
<b><i>Coagulação</i></b>		
<b>Fator VIII</b>	261%	70-150%
<b>Fator de Von Willebrand</b>	200%	90-200%

**Fonte:** o autor.

Após um mês do primeiro AVEi, houve reincidência do quadro, com recuperação de déficit motor e de fala em uma semana. TC abdominal, solicitada durante internação devido a quadro obstrutivo, revelava duvidoso espessamento de cólon direito, junto ao ângulo esplênico do cólon, com aparente estreitamento luminal e bordas externas mal definidas. Levantando-se a suspeita de neoplasia de cólon.

Evolui com parada cardiorrespiratória logo após a alta, sendo realizadas manobras de ressuscitação cardiopulmonar, sem êxito.



**Figura 1** - Eletrocardiograma (ECG): Padrão de Fibrilação Atrial, com áreas de baixa voltagem.

**Fonte:** o autor.

## DISCUSSÃO

AVE é a segunda principal causa de morte e a maior causa de morbidade no mundo (TÓTH et al., 2018), porém, 30% dos casos é tida como criptogênica (LASEK-BAL et al., 2013; ROSENDAAL et al., 1990), ou seja, de causa indeterminada. Sendo assim, diante de pacientes com quadro de AVEi sem fatores de risco associados, deve-se investigar atividades anormais de fatores pró-trombóticos. Conforme explorado no caso relatado, a elevação de fator VIII pode ser uma das etiologias de AVEi criptogênico.

São considerados fatores de risco para AVEi hipertensão arterial, tabagismo, diabetes melitos, desordem do metabolismo lipídico, arritmias cardíacas, forame oval patente, defeitos septais cardíacos, doenças do tecido conjuntivo, síndrome antifosfolípidios, desordens da coagulação, alteração de proteínas C e S, entre outros (LASEK-BAL et al., 2013).

Produzido por células hepáticas, esplênicas e em linfonodos (LASEK-BAL et al., 2013), o fator VIII (FVIII) é uma glicoproteína humana que possui papel central na adesão plaquetária. Ele circula pelos vasos ligados ao fator de Von Willebrand (FVW), que o protege de proteólises que podem inativá-lo. Quando ocorre uma lesão, o FVIII se dissocia do FVW, tornando-se ativo, de modo a agir sobre o fator X, que atua diretamente na formação da trombina, que é capaz de produzir fibrina estável, sendo esta necessária para a formação do coágulo (JAMES et al., 2015; LASEK-BAL et al., 2013). Sendo assim, o FVIII é importante trombogênico, sendo considerado fator de risco isolado para AVEi e doenças coronarianas (SAMAI et al., 2016).

Em modelo ajustado, pesquisadores associaram a elevação de fator VIII a maior probabilidade de AVE criptogênico (JAMES et al., 2015). Um estudo de caso sueco com 100 pacientes sugere elevação de FVIII em pacientes com AVE concomitante a fibrilação atrial, quando comparado a indivíduos saudáveis ou pacientes com AVE e ritmo sinusal (GUSTAFSSON et al. 1990). Esses dados são sugestivos de que o FVIII pode predispor a formação de coágulos cardíacos (JAMES et al., 2015).

Por outro lado, encontram-se menores níveis de FVIII em pacientes com hemofilia A, que está associada a menores eventos cardiovasculares trombóticos. Em uma pesquisa realizada por Rosendaal, em 1990, que observava 90 famílias dinamarquesas com hemofilia, constatou-se haver maior mortalidade por eventos trombóticos entre pessoas com alteração do gene do FVIII, que culminava em seu aumento. Os resultados deste estudo sugerem que o FVIII pode estar associado a patogênese de trombose arterial (LASEK-BAL et al., 2013; ROSENDAAL et al., 1990).

Algumas pesquisas revelam a relação entre inflamação e elevação de fator VIII (BANK et al., 2005; CHANG et al., 2014; COSTA et al., 2014; JAMES et al., 2015), visto que sua elevação se associa a altos níveis de proteína C reagente (CHANG et al., 2014). Porém há suspeitas de que, sob hipoxemia, há considerável elevação do FVIII, o que aumenta a chance de eventos trombóticos. Clinicamente, isso significaria que uma isquemia poderia perpetuar o quadro trombogênico, visto que a hipóxia resultante elevaria os níveis de FVIII (JAMES et al., 2015).

Não há estudos conclusivos sobre a etiologia da elevação do FVIII. Embora alguns apontem como consequência de resposta inflamatória aguda, há em literatura, diversos casos sem aumento de outros marcadores inflamatórios e persistência de seu aumento, apesar de cessada a inflamação (JAMES et al., 2015; SAMAI et al., 2016). Desse modo, alguns autores sugerem sua elevação a história familiar ou a grupos sanguíneos (JAMES et al., 2015). Aparentemente, portadores de tipo sanguíneo não O (em particular, o tipo AB) apresentam maior probabilidade de apresentarem elevação de FVIII. Outros fatores possivelmente associados são: gênero feminino, idade avançada, obesidade e negros (CHANG et al., 2014; JAMES et al., 2015).

Há correlação direta entre a severidade do AVEi e os níveis de FVIII (CHANG et al., 2014). Valores acima de 232% de FVIII, como o caso da paciente relatada, implica em risco independente para tromboembolismo. Níveis acima de 123% são responsáveis, de modo independente, por 4% dos eventos tromboembólicos (LASEK-BAL et al., 2013).

Conforme a paciente relatava perda de peso acentuada (não medida), edema de membros inferiores e apresentava eletrocardiograma com fibrilação aguda e padrão de baixa voltagem, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, associada a quadro de insuficiência renal com função preservada, houve suspeita de amiloidose secundária.

A amiloidose cardíaca é uma entidade bem reconhecida como importante fator causal de fibrilação atrial com baixa voltagem. Consiste na deposição de corpos amilóides (deposição de proteínas betafibrilares insolúveis) no meio extracelular. No coração, se expressa com insuficiência cardíaca de padrão restritivo, fibrilação atrial, retardos intraventriculares da condução, taquicardia ventricular, síncope, embolismo pulmonar e, por fim, morte súbita por fibrilação atrial.

A suspeição da doença é difícil, sendo a biópsia por aspirado de tecido subcutâneo revelando deposição de amiloides o melhor método diagnóstico. Já a amiloidose cardíaca é diagnosticada com biópsia cardíaca. Contudo, não foi possível fechar diagnóstico para amiloidose nesta paciente, visto que esta veio a falecer, interrompendo assim, as investigações.

AVEs criptogênicos são, portanto, de difícil diagnóstico e possuem diversos diagnósticos diferenciais, cabendo ao médico a suspeição de sua etiologia.

## REFERÊNCIAS

BANK, I. et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.3, n. 1, p. 79-84. 2005.

CHANG, T. R. et al. "Factor VIII in the Setting of Acute Ischemic Stroke Among Patients With Suspected Hypercoagulable State." **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, Mar. 2014, pp. 124–128, doi:10.1177/1076029613488936.

COSTA, C. et al. Excesso de fator VIII em doente com síndrome coronariana aguda. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Santarém, v.33, n.3, p.181. 2014.

GUSTAFSSON C, et al. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. **Stroke**. 1990;21(1):47-51.

GUTIERREZ, P.S. et al. Características Clínicas, Eletrocardiográficas e Ecocardiográficas na Amiloidose Cardíaca Significativa Detectada apenas à Necrópsia: Comparação com Casos Diagnosticados em Vida. **Arq. Bras. Cardiol**. 2008. n. 90. p. 211-216.

JAMES, E. et al. Factoring in Factor VIII with Acute Ischemic Stroke. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**. 2015. V. 24. n.7.

LASEK-BAL, A. et al. Elevated factor VIII level and stroke in patients without traditional risk factors associated with cardiovascular diseases. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. Jun. 2013. V.9. p. 847-852.

ROSENDAAL, F.R. et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. **Br J Haematol**. 1990; n.75 v.4. p. 525–530.

SAMAI, A. A. et al. A Model for Predicting Persistent Elevation of Factor VIII among Patients with Acute Ischemic Stroke. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, V. 2, n. 2, p. 428 – 435, 2016.

TÓTH, N.K. et al. Elevated Factor VIII and von Willebrand Factor Levels Predict Unfavorable Outcome in Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. **Front. Neurol**. 2018.