



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CARDIO-ONCOLOGIA

SAMARA BIANCA RODRIGUES DE CAMPOS

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM CÂNCER: uma revisão
de literatura

RIO DE JANEIRO
2025

SAMARA BIANCA RODRIGUES DE CAMPOS

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM CÂNCER: uma revisão
de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para
conclusão do Programa de Pós-
graduação em Cardio-Oncologia, do
Instituto Nacional de Cardiologia.

RIO DE JANEIRO

2025

C198a Campos, Samara Bianca Rodrigues de.

Acidente vascular cerebral em pacientes com câncer:
uma revisão de literatura / Samara Bianca Rodrigues de
Campos – Rio de Janeiro, 2025.

41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Pós-
Graduação lato sensu em Cardio-oncologia. Instituto
Nacional de Cardiologia – INC

1. Acidente vascular cerebral. 2. Neoplasias. 3. Fatores de
risco. I. Título.

RESUMO

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade e mortalidade no mundo, e sua ocorrência em pacientes oncológicos representa um desafio clínico significativo. A presença do câncer aumenta o risco de AVC, enquanto o evento cerebrovascular impacta negativamente no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. Nos últimos anos, evidências científicas têm destacando a importância de compreender essa inter-relação, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos que ligam o câncer ao risco aumentado de AVC ainda não estão totalmente elucidados. Ademais, existem lacunas importantes sobre as melhores estratégias de prevenção e tratamento desses eventos, tornando essencial a realização de estudos adicionais. **Objetivos:** Realizar uma revisão de literatura sobre a associação entre câncer e AVC, analisando a influência da presença e da atividade tumoral no risco de ocorrência desse evento cerebrovascular. **Método:** Estudo do tipo revisão integrativa da literatura, com estratégia de busca online de artigos publicados nas bases de dados LILACS, PubMed, NLM e SciELO. **Resultados:** Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi composta por 23 artigos, publicados entre os anos 1985 e 2017. Os estudos analisados indicam que pacientes com câncer têm um risco aumentado de AVC, tanto isquêmico quanto hemorrágico, o que agrava o prognóstico e reduz a sobrevida desses indivíduos. Os mecanismos subjacentes são diversos, incluindo hipercoagulabilidade, endocardite trombótica não bacteriana e trombose cerebrovascular. Além disso, terapias como quimioterapia e radioterapia também contribuem para o aumento do risco de eventos tromboembólicos. Certos tipos de câncer, como pulmão, pâncreas, colorretal e leucemias, apresentam maior associação com AVC, principalmente devido à sua agressividade e ao impacto nos processos de coagulação. O risco de AVC é mais elevado nos primeiros meses após o diagnóstico oncológico, tornando fundamental a atenção médica precoce. A identificação precoce do AVC relacionado ao câncer é essencial, sendo que biomarcadores, como o dímero-D e exames de imagem que evidenciem padrões sugestivos de embolia múltipla são ferramentas valiosas nesse contexto. **Conclusão:** A relação entre AVC e câncer é significativa, embora os mecanismos dessa associação ainda não estejam completamente esclarecidos. Contudo, ainda faltam protocolos clínicos padronizados para diagnóstico e tratamento. Dessa forma,

estudos adicionais são necessários para desenvolver diretrizes eficazes, melhorar o manejo da condição e reduzir a morbidade e mortalidade desses pacientes.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, Câncer, Neoplasias, Fatores de risco, Diagnóstico, Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the leading causes of disability and mortality worldwide, and its occurrence in cancer patients represents a significant clinical challenge. The presence of cancer increases the risk of stroke, while cerebrovascular events have a negative impact on patients' prognosis and quality of life. In recent years, scientific evidence has highlighted the importance of understanding this interrelationship, since the pathophysiological mechanisms linking cancer to the increased risk of stroke have not yet been fully elucidated. In addition, there are important gaps in the best strategies for preventing and treating these events, making further studies essential. **Objectives:** To carry out a literature review on the association between cancer and stroke, analyzing the influence of tumor presence and activity on the risk of this cerebrovascular event occurring. **Method:** An integrative literature review using an online search strategy for articles published in the LILACS, PubMed, NLM and SciELO databases. **Results:** After applying the inclusion and exclusion criteria, the final sample consisted of 23 articles, published between 1985 and 2017. The studies analyzed indicate that cancer patients have an increased risk of stroke, both ischemic and hemorrhagic, which worsens their prognosis and reduces their survival. The underlying mechanisms are diverse, including hypercoaguability, non-bacterial thrombotic endocarditis and cerebrovascular thrombosis. In addition, therapies such as chemotherapy and radiotherapy also contribute to an increased risk of thromboembolic events. Certain types of cancer, such as lung, pancreatic, colorectal and leukemia, have a greater association with stroke, mainly due to their aggressiveness and impact on coagulation processes. The risk of stroke is highest in the first few months after cancer diagnosis, making early medical attention essential. Early identification of cancer-related stroke is essential, and biomarkers such as D-dimer and imaging tests that show patterns suggestive of multiple embolism are valuable tools in this context. **Conclusion:** The relationship between stroke and cancer is significant, although the mechanisms of this association are not yet fully understood. However, standardized clinical protocols for diagnosis and treatment are still lacking. Thus, further studies are needed to develop effective guidelines, improve the management of the condition and reduce the morbidity and mortality of these patients.

Keywords: Stroke, Neoplasms, Cancer, Risk factors, Diagnosis, Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Síntese de artigos incluídos na revisão integrativa da literatura.....	14
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIS	AVC isquêmico agudo
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DECS	Descritores da Ciência da Saúde
DP	Desvio padrão
DTC	Doppler Transcraniano
END	Deterioração neurológica precoce
et al	E colaboradores
ETNB	Endocardite Trombótica não Bacteriana
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de massa corporal
INR	Razão normalizada internacional
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MSC	Malignidade Sistêmica Concomitante
n	Número
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NLM	National Library of Medicine
OR	Odds Ratio
p	Probabilidade
PCR	Proteína C Reativa
PCR-us	Proteína C Reativa Ultrassensível
r	Valor de correlação entre variáveis
RM	Ressonância magnética
SciELO	Scientific Library Online
SPI	shunt direita-esquerda
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TVP	Trombose venosa profunda
vs	Versus
µg/dL	Micrograma por decilitro
µg/mL	Micrograma por mililitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 MÉTODOS	13
4 RESULTADOS.....	14
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A cardio-oncologia é uma área emergente da medicina que investiga as interações entre doenças cardiovasculares e o câncer, buscando compreender os impactos das terapias oncológicas no sistema cardiovascular. Entre as complicações cardiovasculares que acometem pacientes oncológicos, o acidente vascular cerebral (AVC) tem recebido atenção crescente devido à sua alta morbimortalidade e à complexa relação entre câncer, coagulação e eventos tromboembólicos.¹

Embora historicamente o câncer tenha sido considerado uma doença devastadora, avanços contínuos em triagem, diagnóstico molecular, terapias direcionadas e imunoterapia aumentaram significativamente a taxa de sobrevivência. No entanto, a maior longevidade desses pacientes trouxe novos desafios, como o manejo das complicações secundárias ao câncer, incluindo doenças cardiovasculares e eventos cerebrovasculares.²

A relação entre câncer e trombose foi descrita já no século XIX por Armand Trousseau, que identificou a trombose migratória como um possível sinal de neoplasia oculta. Desde então, a hipercoagulabilidade associada ao câncer, conhecida como Síndrome de Trousseau, tornou-se um conceito amplamente reconhecido. No entanto, a maioria dos estudos e abordagens terapêuticas concentrou-se na tromboembolia venosa, enquanto a associação entre câncer e tromboembolismo arterial, incluindo AVC isquêmico, recebeu menos atenção até recentemente.³

Estudos de coorte recentes demonstram que pacientes com câncer apresentam risco significativamente elevado de eventos tromboembólicos arteriais a curto prazo, incluindo AVC isquêmico. Além disso, o câncer pode aumentar o risco de deterioração precoce, incapacidade, recorrência tromboembólica e mortalidade após um AVC.⁴⁻⁹ Essas descobertas impulsionaram um novo olhar sobre a relação entre câncer e AVC isquêmico, intensificando o interesse de cardiologistas e neurologistas no tema.

Segundo Taccone *et al.*¹⁰, o AVC é uma complicação frequente em pacientes com câncer, ocorrendo em até 15% dos casos.¹⁰ Estudos internacionais indicam que o risco de AVC isquêmico aumenta nos primeiros meses após o diagnóstico de câncer e pode persistir por até um ano.⁸

As causas do AVC em pacientes oncológicos diferem das observadas na população geral e estão fortemente associadas ao tipo de tumor e ao tratamento administrado.^{2,4,8,11} Fatores como hipercoagulopatia induzida pelo câncer, metástases no sistema nervoso central e lesões vasculares decorrentes da terapia oncológica são os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento do AVC isquêmico ou embólico nessa população.^{2,12,13}

Nos últimos anos, evidências vêm destacando a importância de compreender essa interligação, uma vez que a interação entre câncer e AVC pode impactar significativamente o prognóstico dos pacientes.^{1,4,8,14} No entanto, apesar dos avanços, muitos aspectos dessa relação permanecem incertos. Os mecanismos fisiopatológicos que ligam o câncer ao risco aumentado de AVC ainda não estão totalmente esclarecidos, e há lacunas importantes sobre as melhores estratégias de prevenção e tratamento desses eventos.² A variabilidade individual dos fatores de risco e a complexidade dos mecanismos envolvidos dificultam a definição de diretrizes terapêuticas bem estabelecidas.^{2,13,15,16}

Diante desse cenário, é essencial aprofundar as investigações sobre a relação entre câncer e AVC, não apenas para elucidar os mecanismos subjacentes, mas também para desenvolver abordagens diagnósticas e terapêuticas mais eficazes. A relevância deste estudo reside no fato de que a crescente sobrevivência dos pacientes oncológicos demanda uma abordagem multidisciplinar, visando minimizar complicações cardiovasculares e otimizar os desfechos clínicos. Além disso, compreender a incidência de diagnósticos concomitantes de AVC e câncer, assim como estabelecer um perfil clínico típico, é fundamental para avaliar a necessidade e a viabilidade de medidas preventivas na população oncológica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de literatura sobre a associação entre câncer e AVC, analisando a influência da presença e da atividade tumoral no risco de ocorrência desse evento cerebrovascular.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os fatores de risco que relacionam o câncer ao AVC.
- Analisar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa associação.
- Avaliar o impacto das terapias oncológicas sobre o sistema cardiovascular e no risco de AVC.

3 MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é reunir, analisar e sistematizar o conhecimento disponível sobre a relação entre AVC e câncer. O problema de pesquisa utilizado para a busca na literatura foi: Existe relação entre câncer e AVC? Existem causas ou subtipos específicos de AVC relacionados à biologia do câncer ou ao tratamento do câncer?

A estratégia de busca incluiu as principais bases de dados indexadas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, *National Library of Medicine* (NLM) e *Scientific Library Online* (SciELO). A seleção dessas bases fundamenta-se em sua relevância para a área da saúde e na abrangência de artigos científicos disponíveis. Foram incluídos na busca estudos observacionais e epidemiológicos, tais como estudos transversais, prospectivos, retrospectivos, caso-controle e de coorte, conduzidos em diferentes países. A escolha desses tipos de estudo se deve à sua importância na identificação de fatores de risco, associações causais e impactos clínicos da relação entre AVC e câncer.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) mais pertinentes ao tema, incluindo: acidente vascular cerebral, câncer, neoplasias, fatores de risco, diagnóstico, prevalência.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos disponíveis na íntegra nas bases de dados selecionadas; estudo cujo tema central apresentasse relação direta com a abordagem proposta neste trabalho; sem restrição de idioma; sem restrição temporal, porém com prioridade para os artigos mais relevantes, mais citados e com maior fator de impacto na área.

Foram estabelecidos critérios de exclusão para garantir a qualidade e a pertinência da amostra analisada. Dessa forma, foram desconsiderados: artigos com dados incompletos ou inconsistentes; estudos cujo tema central não apresentasse relação direta com a abordagem proposta neste trabalho.

4 RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi composta por 23 artigos, publicados entre os anos 1985 e 2017, os quais foram utilizados para fundamentar o referencial teórico desta pesquisa e responder aos objetivos propostos. O Quadro 1 apresenta uma síntese da caracterização dos estudos selecionados segundo ano de publicação, autores, objetivo e tipo de estudo.

Quadro 1 - Síntese de artigos incluídos na revisão integrativa da literatura

Ano	Autores	Objetivo	Tipo de estudo
1985	Graus <i>et al.</i> ¹⁶	Identificar as complicações cerebrovasculares em pacientes com câncer	Estudo de autópsia em 3.426 pacientes com câncer, que faleceram entre 1970 a 1981.
2004	Cestari <i>et al.</i> ⁴	Avaliar a incidência e o tipo de AVC em pacientes com câncer no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Estudo retrospectivo, incluindo 96 pacientes com AVC, no período de 1997 a 2001.
2006	Zhang <i>et al.</i> ⁵	Investigar fatores de risco, padrão de AVC e desfecho em pacientes com AVC com câncer.	Estudo retrospectivo, incluindo 69 pacientes com AVC e câncer, entre 1999 a 2004.
2006	Li <i>et al.</i> ¹⁷	Analisar a incidência de AVC isquêmico pós-quimioterapia	Estudo retrospectivo, incluindo 10.963 pacientes com câncer, entre 1993 a 2004.
2006	Iguchi <i>et al.</i> ⁶	Examinar os mecanismos do AVC isquêmico com malignidade, particularmente em relação ao shunt direita-esquerda (SPI).	Estudo prospectivo, incluindo 184 pacientes com AVC isquêmico, entre 2004 e 2005.
2008	Taccone <i>et al.</i> ¹⁰	Identificar o primeiro AVC como apresentação inicial do câncer	Estudo retrospectivo, incluindo 5.106 pacientes com AVC, entre 1991 e 2004.
2009	Stefan <i>et al.</i> ¹²	Comparar fatores de risco para AVCs hemorrágicos e isquêmicos em pacientes com câncer e sem câncer.	Estudo retrospectivo, incluindo 1.274 pacientes com AVC, no período de 2004 a 2007.
2010	Seok <i>et al.</i> ¹⁸	Determinar se a prevalência de embolia é alta em pacientes com AVC isquêmico com câncer e relacionada à hipercoagulopatia.	Estudo prospectivo, incluindo 74 pacientes com câncer e AVC isquêmico.
2010	Kim <i>et al.</i> ¹¹	Avaliar os mecanismos precisos de AVC em pacientes com câncer	Estudo prospectivo, compreendendo 161 pacientes com câncer ativo, entre 2006 a 2008.
2012	Zoller <i>et al.</i> ¹⁹	Examinar se há uma associação entre câncer e primeira hospitalização por AVC hemorrágico ou isquêmico.	Estudo retrospectivo, compreendendo 820.491 pacientes oncológicos, entre 1987 a 2008.
2012	Schwarzbach <i>et al.</i> ³	Identificar a hipercoagulabilidade associada ao câncer como uma possível etiologia de AVC em pacientes com câncer	Estudo prospectivo, incluindo 140 pacientes com câncer e 140 controles, entre 2002 a 2011.
2013	Kim <i>et al.</i> ²⁰	Identificar ad incidências e fatores de risco do AVC relacionado ao câncer	Estudo de caso-controle retrospectivo, incluindo 102 pacientes com AVC isquêmico

			e câncer
2014	Lau <i>et al.</i> ¹⁴	Investigar o risco de AVC recorrente e mortalidade cardiovascular em relação ao status do câncer	Estudo observacional, incluindo e 1.214 pacientes com AVC isquêmico, entre 2004 a 2008.
2014	Navi <i>et al.</i> ¹	Determinar a taxa cumulativa e as características de eventos tromboembólicos recorrentes após AVC isquêmico agudo em pacientes com câncer.	Estudo retrospectivo, incluindo 263 pacientes com câncer sistêmico ativo diagnosticados com AVC isquêmico, entre 2005 a 2009.
2014	Hung <i>et al.</i> ⁷	Explorar um nível de risco de ocorrência de AVC isquêmico em pacientes com câncer de pulmão irradiados	Estudo retrospectivo, incluindo 560 pacientes com câncer de pulmão ressecado, entre 2003 e 2006.
2014	Costa ²	Determinar a prevalência de câncer nos doentes internados no Hospital Cova da Veira por AVC e identificar os principais tipos de neoplasia presentes	Estudo retrospectivo, incluindo 1.054 pacientes com AVC, entre 2008 e 2011.
2015	Navi <i>et al.</i> ⁸	Examinar a associação entre o câncer incidente e o risco subsequente de AVC	Estudo de coorte retrospectivo, compreendendo 327.389 pares de pacientes com câncer e os controles, entre 2001 a 2007.
2015	Castilho Romeiro <i>et al.</i> ¹³	Comparar a etiologia do AVC isquêmico em pacientes com câncer e não oncológicos.	Estudo caso-controle, incluindo 56 pacientes internados com diagnóstico concomitante de câncer e AVC e 151 controles com AVC, entre 2007 e 2012
2015	Aarnio <i>et al.</i> ⁹	Estudar a frequência de câncer e sua associação com o risco de morte a longo prazo entre pacientes jovens com primeiro AVC isquêmico.	Estudo retrospectivo, incluindo 1.008 pacientes com idades entre 15 e 49 anos com o primeiro AVC isquêmico de janeiro de 1994 a maio de 2007
2016	Sun <i>et al.</i> ²¹	Investigar as características clínicas e de neuroimagem do AVC isquêmico agudo em pacientes com câncer.	Estudo retrospectivo, incluindo 45 pacientes com AVC isquêmico associado ao câncer, entre 2011 a 2015.
2016	Gon <i>et al.</i> ²²	Esclarecer as características do AVC criptogênico em pacientes com câncer ativo	Estudo prospectivo, incluindo 1.191 pacientes com AVC isquêmico, no período entre 2006 a 2015.
2016	Nam <i>et al.</i> ²³	Investigar o potencial do nível de dímero-D para servir como um preditor de deterioração neurológica precoce (END) em pacientes com AVC criptogênico com câncer ativo.	Estudo prospectivo, incluindo 109 pacientes com AVC criptogênico com câncer ativo dentro de 72 h do início dos sintomas
2017	Cutting <i>et al.</i> ¹⁵	Determinar os resultados funcionais de pacientes com câncer admitidos com AVC agudo.	Estudo retrospectivo, incluindo 49 pacientes com diagnóstico de câncer e AVC isquêmico agudo entre março de 2013 e fevereiro de 2016.

Fonte: Autoria própria.

Graus *et al.*¹⁶ identificaram evidências patológicas de doença cerebrovascular em 500 (14,6%) de 3.426 pacientes com câncer que faleceram entre 1970 e 1981. Nesse estudo de autópsia, 51% dos pacientes com evidências de doença cerebrovascular apresentavam sintomas clínicos de AVC. Os fatores de risco

tradicionais para AVC foram obscurecidos por anormalidades fisiopatológicas associadas à neoplasia, incluindo efeitos diretos do tumor, distúrbios de coagulação, infecções e procedimentos diagnósticos ou terapêuticos. Nos pacientes com leucemia, as hemorragias (72,4%) foram significativamente mais comuns do que os infartos isquêmicos. Já entre os pacientes com linfoma, a incidência de sangramento cerebral foi menor (36,3%). Em ambos os grupos, as principais causas de infarto isquêmico foram trombos sépticos e coagulação intravascular. Para pacientes com carcinoma, os infartos cerebrais (54,1%) foram mais frequentes do que as hemorragias, sendo a endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) (18,5%) e a coagulação intravascular disseminada (9,6%) as etiologias mais comuns. Hemorragias não relacionadas a sangramento intratumoral em pacientes com melanoma ou tumores de células germinativas foram raras. A apresentação clínica do AVC em pacientes oncológicos ocorre predominantemente como uma encefalopatia difusa, com ou sem sinais neurológicos localizados, ao contrário da manifestação típica de um déficit focal agudo. Isso foi especialmente observado em casos de coagulação intravascular, infarto séptico e hematoma subdural. Os autores sugerem que, ao considerar o contexto clínico, as características neurológicas e os achados laboratoriais, é possível alcançar um diagnóstico clínico preciso, permitindo, em alguns casos, a adoção de um tratamento eficaz.

Cestari *et al.*⁴ investigaram a incidência e os tipos de AVC em pacientes com câncer atendidos no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, diagnosticados por um neurologista e confirmados por neuroimagem entre fevereiro de 1997 e abril de 2001. Noventa e seis pacientes com AVC confirmado foram identificados, com idade média de 67 anos, sendo 61,5% do sexo masculino. A distribuição dos fatores de risco vascular foi semelhante à observada em grandes ensaios clínicos sobre AVC. O câncer de pulmão foi o tumor primário mais comum (30%), seguido por cânceres de cérebro e próstata (9% cada). Os AVCs foram classificados como embólicos em 54% dos casos (n=52) e não embólicos em 46% (n=44). Entre os 12 pacientes testados para dímero-D, 11 apresentaram níveis elevados, mas apenas 3 tiveram diagnóstico definitivo de ETNB. A sobrevida média foi de 4,5 meses (IC 95%: 2,8 a 9,5) após o diagnóstico de AVC, com 25% dos pacientes falecendo em 30 dias. O tratamento não impactou significativamente a sobrevida. O estudo concluiu que os AVCs embólicos são a principal causa de AVC em pacientes com câncer, devido, em parte, à hipercoagulabilidade, enquanto a aterosclerose representou apenas

22% dos casos. O prognóstico foi determinado principalmente pela malignidade subjacente e pela condição neurológica do paciente.

Zhang *et al.*⁵ analisaram fatores de risco, padrões de AVC e desfechos em 69 pacientes com AVC e câncer internados no Hospital Bankstown-Lidcombe, em Sydney, Austrália, entre janeiro de 1999 e dezembro de 2004. Esses pacientes foram comparados a um grupo pareado por idade e sexo, composto por indivíduos com AVC, mas sem câncer, internados no mesmo hospital e período. O estudo revelou que os fatores de risco vasculares não diferiram significativamente entre os grupos. No entanto, observou-se uma tendência a maior risco de hemorragia intracerebral no grupo com câncer. Além disso, trombose venosa profunda prévia foi mais comum nesses pacientes, e tanto o tempo de protrombina quanto o tempo de tromboplastina parcial ativada estavam prolongados. A mortalidade hospitalar foi maior no grupo com câncer. Os autores concluíram que os distúrbios de coagulação são mais prevalentes em pacientes com AVC e câncer, o que contribui para uma maior taxa de mortalidade hospitalar nesses indivíduos.

Li *et al.*¹⁷, em um estudo retrospectivo no Chang Gung Memorial Hospital, em Taiwan, analisaram a incidência de AVC isquêmico no primeiro mês após a quimioterapia entre 1993 e 2004. Foram acompanhados 10.963 pacientes oncológicos, totalizando 45.294 sessões de tratamento. Nesse grupo, 15 pacientes sofreram 16 AVCs isquêmicos (um paciente teve dois episódios). Destes, 14 foram acompanhados até o óbito e um paciente foi perdido após a alta contra a orientação médica. A incidência de AVC isquêmico pós-quimioterapia foi de 0,137%, e a frequência de ciclos de quimioterapia complicados por AVC foi de 0,035%. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais comum, tanto entre os pacientes com AVC isquêmico (40%) quanto na população oncológica geral (36,7%). O AVC hemisférico, envolvendo o território da artéria cerebral média, foi o achado de imagem mais frequente. Os compostos de platina, especialmente a cisplatina, foram os agentes quimioterápicos mais frequentemente utilizados nos pacientes que desenvolveram AVC isquêmico. Doze (75%) dos 16 casos ocorreram dentro de 10 dias após a última sessão de quimioterapia, e 10 (62,5%) ocorreram após o primeiro ciclo. A sobrevivência mediana após o evento foi de quatro semanas. Os autores concluíram que o risco de AVC isquêmico pós-quimioterapia está mais associado ao uso de cisplatina do que ao tipo histológico do câncer. O infarto cerebral, geralmente de subtipo territorial, causa déficits neurológicos evidentes e está relacionado a um

prognóstico grave.

Iguchi *et al.*⁶ investigaram os mecanismos do AVC isquêmico em pacientes com câncer, com ênfase na relação com o shunt direita-esquerda (SPI). O estudo foi conduzido prospectivamente com pacientes que sofreram AVC isquêmico dentro de 24 horas após o início dos sintomas. Para avaliar a presença de SPI, todos os participantes foram submetidos a exame de doppler transcraniano (DTC) com solução salina contrastada. Nos casos em que o SPI foi detectado, a presença de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar foi analisada para diagnosticar possível embolia cerebral paradoxal. A amostra incluiu 184 pacientes consecutivos (115 homens e 69 mulheres), com idade média de 73 anos (DP = 11,8) e pontuação média na *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) de 8 (DP = 7,4). O SPI foi identificado em 32 dos 184 pacientes (18%). Entre eles, 11 (5%) tinham câncer, com localizações no estômago (n = 4), fígado (n = 3), pâncreas (n = 1), cólon (n = 1), mama (n = 1) e rim (n = 1). Nenhum dos 11 pacientes com câncer apresentou evidências de ETNB. A prevalência de SPI foi significativamente maior em pacientes com câncer (6 de 11; 55%) em comparação com aqueles sem câncer (26 de 173; 15%) (p = 0,001). Todos os seis pacientes com SPI e câncer também apresentaram TVP ou embolia pulmonar associada a incapacidade grave, conforme avaliado pela Escala de Rankin modificada (escores de 4–5), antes do início do AVC. Os níveis de dímero-D e do complexo trombina-antitrombina estavam elevados em todos os seis pacientes, indicando ativação da atividade fibrinolítica e da trombina. Todos os seis pacientes faleceram durante a hospitalização, dentro de três meses após o início do AVC.

Taccone *et al.*¹⁰ realizaram uma análise retrospectiva de 5.106 pacientes admitidos por AVC isquêmico entre 1991 e 2004, identificando um grupo de 24 pacientes (0,4%) com malignidade subjacente. A média de idade desses pacientes foi de 52 ± 4,1 anos, sendo 62,5% do sexo feminino. Fatores de risco vascular foram observados em apenas 41% dos casos. Os principais mecanismos patogênicos do AVC nesse grupo foram ETNB em 8 pacientes, coagulação intravascular disseminada em 6 e aterosclerose em 5. As neoplasias mais frequentes foram câncer de pulmão e de mama. Em 20 dos 24 pacientes, o diagnóstico de malignidade subjacente foi estabelecido apenas após um segundo evento isquêmico. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes sobreviventes foi de 29 meses (variando de 3 a 60 meses). No entanto, 19 pacientes (79%) evoluíram

para óbito, com uma sobrevida média de 58 dias após o infarto cerebral. Os autores concluíram que a investigação de câncer sistêmico deve ser considerada em pacientes com AVC de etiologia indeterminada ou com recorrência vascular precoce. Além disso, o AVC como manifestação inicial de uma malignidade subjacente está geralmente associado a mecanismos específicos relacionados ao câncer. O prognóstico é desfavorável, estando correlacionado tanto à gravidade do déficit neurológico quanto ao estágio da neoplasia.

Stefan *et al.*¹², em uma análise retrospectiva conduzida entre 2004 e 2007, compararam os fatores de risco clássicos para AVCs hemorrágicos e isquêmicos em pacientes com e sem câncer. O estudo incluiu 1.274 pacientes com AVC admitidos em uma unidade especializada, dos quais 12% tinham diagnóstico adicional de câncer. Na população sem câncer, 84% apresentaram AVC isquêmico e 16%, AVC hemorrágico. Entre os pacientes com câncer, essas taxas foram de 86% e 14%, respectivamente. Os fatores de risco vascular, incluindo hipertensão, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, tabagismo, hipercolesterolemia e diabetes mellitus, não diferiram significativamente entre os grupos. No entanto, eventos trombóticos foram mais frequentes na coorte oncológica. Os tipos de câncer mais comuns foram urogenital, mama e gastrointestinal. Em relação aos desfechos clínicos, pacientes com câncer apresentaram pior condição neurológica na alta e tendência a estadias mais prolongadas na unidade de AVC. Os autores concluíram que a frequência de AVCs isquêmicos e hemorrágicos é semelhante entre pacientes com e sem câncer, e que os fatores de risco cerebrovasculares não variam substancialmente entre esses grupos. A maior incidência de eventos trombóticos em pacientes oncológicos pode refletir um distúrbio de coagulação, frequentemente associado à malignidade. Ademais, o prognóstico clínico pode ser agravado pelas comorbidades preexistentes.

Seok *et al.*¹⁸ demonstraram que embolias por coagulopatia podem ser o principal mecanismo patológico do AVC associado ao câncer. No estudo com 74 pacientes oncológicos, sinais embólicos detectados por DTC foram mais frequentes em pacientes sem Malignidade Sistêmica Concomitante (MSC) (57,9%) do que naqueles com MSC (33,3%) ($p = 0,034$). Esses sinais também foram mais comuns em pacientes com níveis elevados de dímero-D ($p < 0,001$). Houve forte correlação entre dímero-D e número de sinais embólicos em pacientes sem MSC ($r = 0,732$; $p < 0,001$), mas não nos com MSC ($r = 0,152$; $p = 0,375$). Níveis elevados de dímero-D e

presença de adenocarcinoma foram associados independentemente aos sinais embólicos. O uso de anticoagulantes reduziu significativamente os níveis de dímero-D. A detecção de sinais embólicos pode indicar mecanismos tromboembólicos relacionados ao câncer e servir como ferramenta para monitoramento terapêutico na fase aguda do AVC. Ainda assim, a origem das embolias responsáveis por múltiplos AVCs em pacientes com câncer permanece incerta.

Kim *et al.*¹¹ investigaram os mecanismos exatos do AVC em pacientes com câncer ativo que sofreram AVC isquêmico agudo. O estudo foi conduzido em seis centros na Coreia do Sul e incluiu dados sobre o tipo e a extensão do câncer, além do intervalo de tempo entre o diagnóstico do câncer e o AVC. Todos os pacientes foram submetidos a exames de ressonância magnética, estudo vascular, análises sanguíneas e de coagulação, eletrocardiografia e ecocardiografia. Na maioria dos casos, os níveis de dímero-D foram medidos dentro de 24 horas após o início dos sintomas, com um prazo máximo de 48 horas. Os mecanismos do AVC foram classificados de acordo com o *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), separando os pacientes em grupo MSC e grupo criptogênico. O estudo incluiu 161 pacientes, sendo 97 (60,2%) no grupo MSC e 64 (39,8%) no grupo criptogênico. Os pacientes do grupo MSC eram mais velhos e apresentavam maior prevalência de fatores de risco vascular em comparação ao grupo criptogênico. O câncer primário variou entre os pacientes, sem diferenças significativas entre os grupos, sendo o câncer de pulmão o mais comum (29,2%), seguido pelos cânceres gástrico e colorretal. Imagens por ressonância magnética ponderadas por difusão indicaram que padrões de lesões múltiplas em diferentes territórios arteriais foram mais frequentes no grupo criptogênico do que no grupo MSC. Além disso, os níveis de dímero-D foram significativamente mais elevados no grupo criptogênico do que no grupo MSC ($11,5 \pm 14,6$ vs $3,6 \pm 10,3$ $\mu\text{g/dL}$). Na análise multivariada, o padrão de lesão em múltiplos territórios vasculares (razão de chances: 11,2; IC 95%: 3,74–33,3) e níveis de dímero-D superiores a 1,11 $\mu\text{g/dL}$ (razão de chances: 10,6; IC 95%: 3,29–33,8) foram associados independentemente ao grupo criptogênico. Os autores concluíram que, em pacientes com AVC e câncer, os níveis de dímero-D e os padrões de lesão por imagem ponderada por difusão podem ser úteis na identificação precoce de não MSC (especialmente coagulopatia associada ao câncer) e na definição de estratégias preventivas para AVC.

Zoller *et al.*¹⁹, em um estudo de acompanhamento realizado na Suécia entre

1987 e 2008, apresentaram estimativas precisas do risco de hospitalização por AVCs hemorrágicos e isquêmicos em pacientes com diferentes tipos e localizações de câncer. Durante esse período, foram identificados 820.491 casos de câncer, dos quais 51,9% correspondiam a pacientes do sexo masculino ($n = 425.899$) e 48,1% ao sexo feminino ($n = 394.592$). Os quatro tipos de câncer mais comuns entre os homens foram próstata ($n = 139.510$), pulmão ($n = 36.424$), bexiga urinária ($n = 29.705$) e cólon ($n = 29.633$). Entre as mulheres, os mais frequentes foram mama ($n = 115.705$), cólon ($n = 32.169$), endométrio ($n = 23.479$) e pulmão ($n = 23.220$). No período analisado, 77.031 indivíduos sem câncer foram hospitalizados com diagnóstico principal de AVC hemorrágico e 396.702 com AVC isquêmico. Entre os pacientes com câncer, 6.926 foram hospitalizados por AVC hemorrágico e 31.524 por AVC isquêmico. O risco de AVC isquêmico aumentou nos primeiros seis meses após o diagnóstico de 23 dos 34 tipos de câncer estudados. O risco geral de AVC isquêmico nesse período foi de 1,6 (IC 95%: 1,5-1,6), diminuindo posteriormente, mas mantendo-se relativamente constante após seis meses. O risco de AVC isquêmico foi ≥ 2 nos primeiros seis meses após o diagnóstico de câncer em seis tipos/localizações: intestino delgado, pâncreas, pulmão, sistema nervoso, glândulas endócrinas e leucemia. Para 11 tipos/localizações - trato aerodigestivo superior, glândula salivar, cólon, reto, nariz, mama, próstata, bexiga urinária, pele (células escamosas), sistema nervoso e linfoma não-Hodgkin - o risco de AVC isquêmico aumentou após mais de 10 anos da hospitalização. O risco de AVC hemorrágico também aumentou nos primeiros seis meses após o diagnóstico de 15 dos 34 tipos de câncer analisados. O risco geral de AVC hemorrágico nesse período foi de 2,2 (IC 95%: 2,0-2,3), reduzindo-se entre seis e 12 meses, mas mantendo-se relativamente constante ao longo do tempo. O risco de AVC hemorrágico foi ≥ 2 nos primeiros seis meses após o diagnóstico de câncer em 10 tipos/localizações: intestino delgado, fígado, rim, sistema nervoso, glândula tireoide, glândulas endócrinas, tecido conjuntivo, linfoma não-Hodgkin, mieloma e leucemia. Para seis tipos/localizações - próstata, rim, bexiga urinária, pele (células escamosas), linfoma não-Hodgkin e leucemia - o risco de AVC hemorrágico aumentou após mais de 10 anos da hospitalização. Os dados do estudo indicam que, entre 2002 e 2008, o risco geral de AVC hemorrágico e isquêmico foi maior em pacientes com câncer metastático do que naqueles sem metástases, sugerindo uma relação entre a

gravidade do câncer e o risco de AVC. Assim, os autores concluíram que o diagnóstico recente de câncer está associado a um aumento significativo do risco de AVCs isquêmicos e hemorrágicos.

Schwarzbach *et al.*³ evidenciaram a importância da hipercoagulação associada ao câncer como possível etiologia do AVC, por meio de um estudo que analisou pacientes com AVC isquêmico e diagnóstico adicional de câncer ativo, admitidos no centro de AVC da Universidade de Heidelberg, na Alemanha, entre 2002 e 2011. Foram incluídos 140 pacientes com câncer e 140 indivíduos controle. O câncer ativo foi definido como malignidade confirmada, tratada ou não, nos últimos seis meses antes do AVC. Vinte e quatro pacientes com câncer receberam quimioterapia, 17 hormonoterapia e 10 radioterapia antes do evento cerebrovascular. A idade média foi de 73 anos ($\pm 9,76$ [45–91]) em ambos os grupos. Em 102 de 140 (73%) pacientes do grupo controle, foi possível identificar uma etiologia de AVC definitiva/provável expressa por um grau 1 ou 2 da ASCO, em comparação com apenas 73 de 140 (52%) dos pacientes com câncer. Assim, a etiologia de AVC não identificada foi significativamente mais frequente no grupo com câncer (67 de 140 [48%]) do que no grupo controle (38 de 140 [27%]; $p < 0,001$). A prevalência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar foi significativamente maior em pacientes com câncer (11 de 140 [8%]) do que em indivíduos controle (um de 140 [1%]; $p < 0,01$). Além disso, essa prevalência foi maior em pacientes com câncer cuja etiologia do AVC era desconhecida ou associada ao câncer (grupo USE; 10 de 67 [15%]) em comparação com aqueles com etiologia definida/provável (grupo CSE; 1 de 73 [1%]; $p < 0,01$). Os níveis de dímero-D variaram significativamente, especialmente no grupo com câncer, com valores normais de até 35 $\mu\text{g/mL}$, mas foram significativamente mais elevados do que no grupo controle ($p < 0,001$). Além disso, os níveis foram significativamente maiores no grupo USE do que no grupo CSE de pacientes com câncer ($p < 0,05$) e também em pacientes com câncer metastático em comparação com aqueles sem metástase ($p < 0,01$). A doença metastática em si foi significativamente mais frequente em pacientes com câncer com etiologia de AVC não identificada e/ou associada ao câncer (59%) do que em pacientes com câncer com etiologia convencional de AVC (28%; $p < 0,05$). O pequeno infarto embólico foi significativamente mais frequente ($p < 0,05$) e o infarto em múltiplos territórios vasculares tendeu a ser mais comum em pacientes com doença metastática ($p < 0,1$). A quimioterapia, radioterapia ou hormonoterapia antes

do AVC não influenciaram os níveis de dímero-D, e a distribuição dos pacientes não diferiu significativamente entre os grupos USE e CSE. Contudo, houve diferença significativa nos fatores de risco vasculares: hipertensão ($p < 0,05$) e hiperlipidemia ($p < 0,01$) foram mais prevalentes no grupo controle, enquanto não houve diferença significativa na prevalência de diabetes ($p = 1$) ou tabagismo ($p = 0,226$) entre os grupos. O padrão de lesão de AVC também diferiu entre pacientes com câncer e indivíduos controle. Infarto em múltiplos territórios vasculares ($p < 0,05$) e pequeno infarto embólico ($p < 0,001$) foram mais frequentes em pacientes com câncer, enquanto o infarto lacunar teve prevalência semelhante entre os grupos. Além disso, significativamente mais indivíduos controle apresentaram lesão territorial ($p < 0,05$). Os níveis de dímero-D foram significativamente maiores em pacientes com câncer de pulmão, pâncreas e gástrico ($p < 0,05$). A mortalidade hospitalar foi maior em pacientes com câncer (10%) do que nos controles (4%). Esses achados reforçam a hipercoagulação associada ao câncer como um fator de risco subestimado para AVC, especialmente em pacientes com níveis elevados de dímero-D e sem fatores de risco convencionais.

Kim *et al.*²⁰ realizaram um estudo caso-controle para identificar a incidência e os fatores de risco do AVC relacionado ao câncer. O estudo foi conduzido entre janeiro de 2001 e dezembro de 2009 com pacientes internados no Hospital da Universidade Nacional de Seul, na Coreia do Sul, que apresentavam AVC isquêmico agudo e diagnóstico de câncer. Pacientes com AVC sem histórico de câncer serviram como grupo controle. Foram coletadas variáveis demográficas, fatores de risco vascular, fenótipo do AVC, evolução clínica e informações sobre o câncer, incluindo diagnóstico, estágio e status do tratamento. Nos pacientes com AVC e câncer, avaliou-se o fator de risco potencial para recorrência do AVC. A idade média dos 102 pacientes com câncer foi de $66,4 \pm 10,8$ anos, sendo 64,7% do sexo masculino. O intervalo médio entre o diagnóstico do câncer e o início do AVC foi de $39,7 \pm 60,9$ meses. O principal padrão de lesão do AVC oncológico foi caracterizado por múltiplos pontos dentro de um único território vascular (39,2%), associados a baixos níveis de hemoglobina e altos níveis de fibrinogênio. A progressão e a recorrência do AVC foram observadas em 9,8% e 27,5% dos pacientes com AVC e câncer, respectivamente, em comparação com 9,3% e 12,7% dos pacientes do grupo controle. A análise de regressão logística múltipla demonstrou que o subtipo de AVC foi associado de forma independente à recorrência do AVC em pacientes

com câncer (OR = 3,165; IC 95% = 1,080-9,277; $p = 0,036$). Os resultados evidenciaram que o AVC relacionado ao câncer apresenta um fenótipo distinto, tanto no padrão de infarto quanto nos achados laboratoriais, e que a recorrência do AVC é frequente entre esses pacientes, sendo influenciada pelo subtipo de AVC.

Lau *et al.*¹⁴ realizaram um estudo observacional em um centro único, envolvendo 1.105 pacientes chineses consecutivos com AVC isquêmico recrutados entre janeiro de 2004 e dezembro de 2008 em uma unidade de reabilitação de AVC em Hong Kong. O objetivo foi determinar se pacientes com histórico de câncer apresentavam maior risco de recorrência do AVC e mortalidade cardiovascular. Dos 1.105 pacientes incluídos (72 ± 11 anos, 50% do sexo masculino), 58 (5,2%) tinham histórico de câncer e 1.047 (94,8%) não. O tempo médio entre o diagnóstico de câncer e a admissão por AVC foi de 83 ± 84 meses. Entre os pacientes com histórico de câncer, 15 (26%) tinham doença ativa. Os cinco tipos de câncer mais frequentes foram mama (17%), cólon (14%), nasofaringe (13%), pulmão (10%) e próstata (8%). Os pacientes com histórico de câncer eram significativamente mais velhos que aqueles sem câncer (75 ± 10 anos vs. 72 ± 12 anos; $p = 0,03$). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, doença cardiovascular ou doença renal crônica. Segundo a classificação TOAST, a maioria dos AVCs isquêmicos foi atribuída à oclusão de pequenos vasos (49%), enquanto o cardioembolismo representou 19% dos casos. Após um seguimento médio de 76 ± 18 meses, 241 pacientes (22%) desenvolveram um AVC recorrente (89% isquêmico, 11% hemorrágico). A incidência anual geral de AVC foi de 4,96% ao ano. Entre os pacientes com câncer, 22 de 58 (38%) desenvolveram um novo AVC, comparado a 219 de 1.047 (21%) entre aqueles sem câncer ($p < 0,01$). A incidência anual de AVC foi significativamente maior em pacientes com câncer (13,94% ao ano vs. 4,65% ao ano; $p < 0,01$). A análise de regressão de Cox indicou que histórico de câncer (HR: 2,42; IC 95%: 1,54-3,80; $p < 0,01$), idade (HR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,03; $p = 0,04$) e fibrilação atrial (HR: 1,35; IC 95%: 1,01-1,82; $p < 0,05$) foram preditores independentes de AVC recorrente. Durante o seguimento, 388 pacientes (35%) faleceram, sendo 156 (14%) por causa cardiovascular. Entre esses, 36 (23%) faleceram por AVC, 16 (10%) por eventos coronarianos agudos, 8 (5%) por insuficiência cardíaca congestiva e 96 (62%) por morte súbita cardíaca. A mortalidade cardiovascular geral foi de 2,44% ao ano, sendo mais elevada entre

pacientes com histórico de câncer (4,30% ao ano vs. 2,35% ao ano; $p = 0,08$). A mortalidade cardiovascular foi associada a idade avançada (77 ± 9 anos vs. 71 ± 12 anos; $p < 0,01$), maior prevalência de fibrilação atrial (32% vs. 20%; $p < 0,01$), aterosclerose carotídea significativa (32% vs. 19%; $p < 0,01$), doença arterial coronariana (24% vs. 16%; $p < 0,01$), insuficiência cardíaca (19% vs. 5%; $p < 0,01$) e doença renal crônica (14% vs. 6%; $p < 0,01$). A presença de câncer foi um fator preditivo independente de mortalidade cardiovascular (HR: 2,08; IC 95%: 1,08-4,02; $p = 0,03$). Esses achados reforçam que pacientes com AVC isquêmico e histórico de câncer apresentam risco significativamente elevado de AVC recorrente e morte cardiovascular em comparação com aqueles sem câncer.

Navi *et al.*¹ determinaram a taxa cumulativa e as características de eventos tromboembólicos recorrentes após AVC isquêmico agudo em pacientes adultos com câncer sistêmico ativo em um centro terciário de tratamento oncológico no período de 2005 a 2009. Entre os 263 pacientes incluídos no estudo, o acompanhamento completo até o óbito estava disponível para 230 (87%). A maioria dos pacientes apresentava tumores sólidos, sendo os mais comuns os de pulmão (32%) e trato gastrointestinal (25%). A histologia predominante foi a de adenocarcinoma (60%). O câncer estava disseminado na maioria dos pacientes, com 69% apresentando metástases conhecidas. O tempo médio entre o diagnóstico do câncer subjacente e o primeiro AVC foi de 9,7 meses. O AVC representou a manifestação inicial do câncer subjacente em apenas um paciente; contudo, 32 pacientes (12%) foram diagnosticados com AVC dentro de um mês após o diagnóstico do câncer. O dímero-D foi avaliado em 36 pacientes dentro de 72 horas do AVC inicial e apresentou elevação em 18 deles (50%; IC 95%: 33%-67%), com um nível médio de 2,32 $\mu\text{g/mL}$ (IQR 1,01–7,69 $\mu\text{g/mL}$). O mecanismo do AVC inicial permaneceu indeterminado em 51% dos casos, apesar das avaliações diagnósticas abrangentes. A maioria dos pacientes foi submetida a ecocardiografia (82% transtorácica, 14% transesofágica e 84% de pelo menos um desses métodos), imagem dos vasos cranianos e cervicais (76%) e monitorização do ritmo cardíaco durante a internação (100%). A realização de ecocardiografia e imagem vascular foi significativamente maior em pacientes que sobreviveram por mais de 30 dias após o AVC inicial do que naqueles que faleceram dentro desse período (ecocardiografia: 90% vs. 68%, $p < 0,001$; imagem vascular: 85% vs. 55%, $p < 0,001$). Os mecanismos do AVC, segundo os critérios TOAST, incluíram 22% de cardioembolia, 15% de aterosclerose

de grandes artérias, 8% de oclusão de pequenos vasos, 5% de outras causas determinadas e 51% de etiologia indeterminada. AVCs confirmados como secundários a estados de hipercoagulabilidade relacionados ao câncer, como ETNB (n=10) e coagulação intravascular disseminada (n=2), foram raros (5%). No entanto, muitos pacientes com AVC criptogênico foram suspeitos de apresentar ETNB (76 pacientes, 75% do grupo criptogênico) devido à presença de câncer avançado, histologia de adenocarcinoma e características radiográficas sugestivas de cardioembolia (infartos corticais ou em múltiplos territórios vasculares). Apesar de uma sobrevida mediana de 84 dias (IQR: 24 a 419 dias), 90 pacientes (34%; IC 95%: 28%-40%) desenvolveram 117 eventos tromboembólicos recorrentes, incluindo 57 casos de tromboembolia venosa, 36 AVCs isquêmicos recorrentes, 13 infartos do miocárdio, 10 embolias sistêmicas e um AIT. As taxas de tromboembolia recorrente estimadas por Kaplan-Meier foram de 21% em 1 mês, 31% em 3 meses e 37% em 6 meses. As taxas cumulativas de AVC isquêmico recorrente foram de 7%, 13% e 16% nos mesmos períodos. A histologia de adenocarcinoma foi independentemente associada ao tromboembolismo recorrente (HR: 1,65; IC 95%: 1,02-2,68). Os autores concluíram que pacientes com AVC isquêmico agudo no contexto de câncer ativo, especialmente adenocarcinoma, apresentam um risco substancial de curto prazo para recorrência de AVC isquêmico e outros eventos tromboembólicos.

Hung *et al.*⁷ observaram uma alta incidência de AVC isquêmico em pacientes com câncer de pulmão submetidos à radioterapia, especialmente naqueles com diabetes mellitus. O estudo utilizou um banco de dados do Taiwan National Health Insurance (TNHI) entre 2003 e 2006, avaliando 560 pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial recentemente diagnosticados, divididos em dois grupos: cirurgia associada à radioterapia (n = 112) e cirurgia isolada (n = 448). Pacientes tratados com quimioterapia foram excluídos do estudo. Todos os pacientes vivos foram acompanhados por pelo menos dois anos (mediana: 42,8 meses; intervalo: 24,8–72,8 meses). A maioria dos participantes tinha menos de 65 anos (n = 385; 68,8%) e era do sexo masculino (n = 426; 76,1%). Três principais achados sustentam o alto risco de AVC isquêmico em pacientes submetidos à irradiação pós-operatória em comparação com aqueles tratados apenas com cirurgia: 1) Maior incidência por 1.000 pessoas/ano (22,3 vs. 11,2; razão de incidência de 1,99); 2) Menor taxa de sobrevida livre de AVC isquêmico em dois anos (92,2% vs. 98,1%, p = 0,019); e 3) Maior razão de risco ajustada (HR: 4,19; IC 95%: 1,44–12,22; p =

0,009). Notavelmente, o maior risco de AVC isquêmico foi identificado em pacientes irradiados que também apresentavam diabetes mellitus (HR: 34,74; IC 95%: 6,35–>100; $p < 0,0001$).

Costa ², em um estudo retrospectivo, analisou 1.054 pacientes admitidos na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 2008 e 2011. Os pacientes com diagnóstico concomitante de câncer foram incluídos no grupo de casos. Já o grupo controle foi composto por indivíduos com diagnóstico de AVC, mas sem neoplasia associada, cuja hospitalização ocorreu exclusivamente no ano de 2008 ($n = 247$). Segundo os dados do estudo, 48 pacientes com AVC confirmado apresentavam diagnóstico de câncer (4,55%). Os tipos de neoplasia mais frequentes foram câncer colorretal (14 casos), de mama (8 casos) e de próstata (7 casos). Verificou-se uma maior proporção de AVC hemorrágico entre os pacientes oncológicos, em comparação com o grupo controle (18,75% vs. 12,55%). A hemorragia cerebral nesses pacientes pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo trombocitopenia induzida por quimioterapia, metástases, coagulação intravascular disseminada e iatrogenia associada ao uso de anticoagulantes. Além disso, os pacientes oncológicos apresentaram maior proporção de AVC de mecanismo idiopático em comparação com o grupo controle, indicando um menor envolvimento das etiologias convencionais (47,4% vs 34,3%; e 44,4% vs 16,1%, dependendo do critério analisado). A análise estatística univariável revelou níveis mais elevados de Proteína C Reativa (PCR) em AVC hemorrágicos e dímeros-D em AVC isquêmicos, além de níveis mais baixos de HDL e hematócrito em AVC isquêmicos nos pacientes com câncer. No entanto, apenas os dímeros-D apresentaram uma relação independente na análise multivariável. A dependência funcional foi influenciada negativamente pela idade, presença de fibrilação atrial e AVC hemorrágico. Curiosamente, o câncer não teve impacto significativo no prognóstico. Os autores concluíram que a maior incidência de AVC por mecanismos não convencionais pode indicar o papel dos distúrbios de coagulação subjacentes à condição oncológica.

Navi *et al.*⁸ examinaram a associação entre câncer incidente e o risco subsequente de AVC em pacientes registrados no banco de dados Surveillance Epidemiology and End Results-Medicare. Foram identificados indivíduos com diagnóstico primário recente de câncer de mama, colorretal, pulmão, pâncreas ou próstata entre 2001 e 2007. Esses pacientes foram pareados por idade, sexo, raça,

local de registro e comorbidades médicas com indivíduos sem câncer, sendo acompanhados até 2009. Códigos de diagnóstico validados foram utilizados para identificar o desfecho primário de AVC, e as taxas de incidência cumulativa foram calculadas com base em estatísticas de sobrevivência de risco concorrente. Entre 327.389 pares de pacientes com câncer e controles pareados, a incidência cumulativa de AVC em três meses foi significativamente maior nos pacientes com câncer. As taxas observadas foram: 1) Câncer de pulmão: 5,1% (IC 95%, 4,9-5,2%) versus 1,2% (IC 95%, 1,2-1,3%) nos controles ($p < 0,001$); 2) Câncer de pâncreas: 3,4% (IC 95%, 3,1-3,6%) versus 1,3% (IC 95%, 1,1-1,5%) nos controles ($p < 0,001$); 3) Câncer colorretal: 3,3% (IC 95%, 3,2-3,4%) versus 1,3% (IC 95%, 1,2-1,4%) nos controles ($p < 0,001$); 4) Câncer de mama: 1,5% (IC 95%, 1,4-1,6%) versus 1,1% (IC 95%, 1,0-1,2%) nos controles ($p < 0,001$); 5) Câncer de próstata: 1,2% (IC 95%, 1,1-1,3%) versus 1,1% (IC 95%, 1,0-1,2%) nos controles ($p = 0,085$). O risco excessivo de AVC nos pacientes com câncer diminuiu ao longo do tempo e, em geral, não foi mais significativo após um ano. Esses achados sugerem que o câncer incidente está associado a um risco aumentado de AVC a curto prazo, sendo esse risco mais pronunciado em pacientes com câncer de pulmão, pâncreas e colorretal.

Castilho Romeiro *et al.*¹³ compararam a etiologia do AVC isquêmico entre pacientes com e sem câncer por meio de um estudo caso-controle, realizado em indivíduos internados em uma unidade de AVC entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012. Os casos analisados incluíram pacientes com diagnóstico concomitante de câncer e AVC isquêmico agudo, enquanto os controles apresentavam apenas AVC. Os grupos foram comparados quanto à idade, sexo, fatores de risco vascular e etiologia. Foram identificados 56 casos, dos quais 64,3% eram homens, com idade média de 71 anos. Desses, 21 pacientes apresentavam evidência de câncer ativo, sendo o câncer gastrointestinal o mais comum (25,9%). O estudo incluiu 151 controles pareados por sexo e idade. Os fatores de risco vasculares modificáveis não diferiram significativamente entre os grupos, exceto para diabetes mellitus, que foi mais frequente no grupo controle (16,1% vs. 33,8%; $p = 0,02$). Eventos trombóticos prévios foram mais comuns entre os pacientes com câncer (8,9% vs. 0,7%; $p = 0,007$). Além disso, um subtipo de etiologia determinada segundo a classificação TOAST foi mais frequente nos pacientes com câncer em comparação aos controles (13,0% vs. 0,8%; $p < 0,01$). O estado hipercoagulável também foi significativamente mais prevalente nos pacientes com câncer ativo. Os autores

concluíram que a hipercoagulopatia como etiologia do AVC deve ser considerada um sinal clínico relevante, levando o médico a investigar a presença de câncer oculto.

Aarnio *et al.*⁹ investigaram a associação entre câncer e risco de morte a longo prazo em pacientes jovens com primeiro AVC isquêmico. O estudo, conduzido no Departamento de Neurologia do Hospital Central da Universidade de Helsinque, Finlândia, incluiu 1.002 pacientes entre 15 e 49 anos do Helsinki Young Stroke Registry, acompanhados por uma média de 10 anos (intervalo interquartil 6,5–13,8 anos). Dos pacientes analisados, 77 (7,7%) foram diagnosticados com câncer: 36 (3,6%) antes do AVC, 3 (0,3%) durante a internação e 38 (3,8%) após a alta hospitalar. Três pacientes apresentaram cânceres distintos antes e depois do AVC. O ecocardiograma, realizado em 598 (59,7%) pacientes, identificou mixoma cardíaco em 2 (0,2%). Ademais, 32 (3,2%) desenvolveram metástases sistêmicas e 7 (0,7%) metástases regionais. O tempo médio entre câncer pré-AVC e AVC foi de 4,9 anos (intervalo interquartil 1,0–9,5), enquanto o intervalo entre AVC e câncer pós-AVC foi de 6,7 anos (2,7–10,9). O câncer de pulmão e do trato respiratório foi o mais prevalente. Entre os casos, 25 pacientes tinham histórico de câncer associado a outra etiologia para AVC (TOAST 4), enquanto 10 apresentaram AVC relacionado ao câncer. O desenvolvimento de câncer pós-AVC foi associado à idade >40 anos, ao consumo excessivo de álcool e ao tabagismo. Durante o acompanhamento, 177 pacientes faleceram. O risco cumulativo de morte em 16 anos foi de 24,8% (IC 95% 20,7%–28,8%). Pacientes com câncer apresentaram risco significativamente maior (68,6%, IC 95% 52,0%–85,3%), independentemente do momento do diagnóstico: 54,7% (IC 95% 37,9%–71,4%) para câncer pré-AVC e 63,5% (IC 95% 44,5%–82,5%) para câncer pós-AVC. O melanoma e os cânceres de pulmão/trato respiratório demonstraram a associação mais forte com mortalidade, ajustada para fatores prognósticos conhecidos de mortalidade pós-AVC.

Sun *et al.*²¹ investigaram as características clínicas e de neuroimagem do AVC isquêmico agudo em pacientes com câncer. O estudo recrutou 56 pacientes internados no Hospital Afiliado da Academia de Ciências Médicas Militares entre outubro de 2011 e março de 2015, diagnosticados com AVC isquêmico agudo associado ao câncer. Para fins de comparação, foi selecionado aleatoriamente um grupo controle de 50 pacientes com AVC isquêmico agudo não oncológico. Os dados clínicos e de neuroimagem foram coletados e analisados entre os dois

grupos. Os pacientes com AVC associado ao câncer (SC) apresentaram menor índice de massa corporal (IMC) em relação ao grupo não oncológico (NC) ($23,26 \pm 3,70$ vs. $24,88 \pm 2,83$; $p = 0,021$). Além disso, uma menor proporção de pacientes SC apresentava hipertensão (45,7% vs. 68,0%; $p = 0,039$) e hiperlipidemia (10,9% vs. 72,0%; $p < 0,001$) em comparação ao grupo NC. Em contrapartida, uma proporção maior de pacientes SC possuía cateter venoso profundo antes do início do AVC (24,0% vs. 0%). Os níveis de hemoglobina, albumina e triglicerídeos foram significativamente menores no grupo SC ($p < 0,05$), enquanto o tempo de protrombina, a razão normalizada internacional (INR), o dímero-D e os níveis de fibrinogênio foram significativamente mais elevados em relação ao grupo NC ($p < 0,05$). No que diz respeito às análises de neuroimagem, as lesões dispersas foram independentemente associadas ao SC (OR 7,01; IC 95%: 1,17-42,12; $p < 0,05$). Os autores concluíram que o AVC isquêmico associado ao câncer apresenta diferenças relevantes em relação ao AVC isquêmico convencional, tanto em termos de manifestação clínica quanto de neuroimagem.

Gon *et al.*²² analisaram as características do AVC criptogênico em pacientes com câncer ativo diagnosticados entre 2006 e 2015 no Hospital Universitário de Osaka. Dos 1.191 pacientes com AVC isquêmico agudo, 926 (78%) não tinham câncer e 145 (12%) apresentavam câncer ativo. Enquanto mecanismos conhecidos de AVC foram identificados em 88% dos pacientes sem câncer, apenas 53% dos pacientes com câncer ativo tiveram um mecanismo identificado, resultando em uma maior frequência de diagnóstico de AVC criptogênico nesses pacientes (47% vs. 12%, $p < 0,001$). Entre os 145 pacientes com AVC isquêmico e câncer (38% mulheres; idade mediana de 71 anos), 75 desenvolveram AVC durante a hospitalização para tratamento oncológico, e 20 apresentaram AVC antes do diagnóstico do câncer. A ecocardiografia transesofágica foi realizada em 33 pacientes, incluindo 18 com AVC criptogênico. Os pacientes com câncer ativo apresentaram menor IMC, menos fatores de risco ateroscleróticos, pior estado nutricional e níveis mais elevados de dímero-D e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us). Múltiplas lesões vasculares foram mais frequentes nesses pacientes. Na análise multivariada, níveis elevados de dímero-D (OR: 6,30; IC 95%: 2,94-15,69; $p < 0,001$) e múltiplas lesões vasculares (OR: 6,40; IC 95%: 2,35–18,35; $p < 0,001$) foram associados ao câncer ativo. Comparando pacientes com câncer ativo e mecanismos conhecidos de AVC àqueles com AVC criptogênico, os últimos eram

mais jovens, tinham menor IMC, menos fatores de risco ateroscleróticos, pior estado nutricional e níveis plasmáticos mais altos de dímero-D. Também apresentavam maior frequência de metástases e exposição a quimioterapia e/ou radioterapia, sendo que esses fatores foram independentemente associados ao AVC criptogênico (níveis de dímero-D: OR 1,77; IC 95%: 1,07-3,08; $p = 0,02$; múltiplas lesões vasculares: OR 3,06; IC 95%: 1,25–7,75; $p = 0,01$; quimioterapia/radioterapia: OR 7,48; IC 95%: 2,53–25,74; $p < 0,001$). O câncer de pulmão foi o mais associado ao AVC isquêmico ($n = 24$), seguido pelo colorretal ($n = 17$), próstata ($n = 13$), gástrico ($n = 11$) e pâncreas ($n = 10$). A taxa de AVC isquêmico por tipo de câncer foi mais elevada para pulmão (8,0/1000), seguido por pâncreas (7,5/1000), colorretal (7,4/1000), renal (6,6/1000) e ovário (5,6/1000). Os resultados indicam que pacientes com câncer ativo apresentam uma patologia distinta, caracterizada por altos níveis de dímero-D e múltiplas lesões vasculares. O estado hipercoagulável e a desnutrição, associados ao câncer e seus tratamentos, podem influenciar o desenvolvimento de AVC criptogênico nesses pacientes.

Nam *et al.*²³ avaliaram o potencial do nível de dímero-D como preditor de deterioração neurológica precoce (END) em pacientes com AVC criptogênico e câncer ativo. O estudo incluiu 109 pacientes diagnosticados com AVC criptogênico e câncer ativo dentro de 72 horas após o início dos sintomas. A END foi definida como um aumento de ≥ 1 ponto na pontuação motora NIHSS ou ≥ 2 pontos na pontuação total do NIHSS dentro de 72 horas após a admissão. Dos 109 pacientes, 34 (31%) desenvolveram END em 72 horas. A análise estatística revelou que a END estava significativamente associada à presença de metástase sistêmica, múltiplas lesões do território vascular na ressonância magnética (RM) inicial, escore inicial do NIHSS e níveis elevados de dímero-D. Na análise multivariada, tanto o nível de dímero-D (OR ajustado: 1,11; IC 95%: 1,04-1,17; $p < 0,01$) quanto a pontuação inicial do NIHSS (OR ajustado: 1,08; IC 95%: 1,01-1,15; $p = 0,03$) foram preditores independentes de END. Além disso, na análise de subgrupo de 72 ressonâncias magnéticas de acompanhamento, observou-se uma correlação dose-dependente entre os níveis de dímero-D e novas lesões territoriais. Os resultados sugerem que pacientes com AVC isquêmico e câncer ativo, especialmente aqueles com níveis elevados de dímero-D, apresentam maior risco de eventos tromboembólicos recorrentes e de END.

Cutting *et al.*¹⁵ realizaram uma revisão retrospectiva de pacientes com

diagnóstico de câncer admitidos com AVC isquêmico agudo entre março de 2013 e fevereiro de 2016. O estudo incluiu 49 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, com uma pontuação mediana de admissão na NIHSS de 8. Doze pacientes (24,4%) receberam tratamento específico para o AVC agudo. A etiologia mais comum do AVC foi atribuída à hipercoagulabilidade associada à malignidade (42,9%). A mortalidade em três meses foi de 46,9%, e metade dos sobreviventes apresentou desfecho funcional ruim. Os desfechos funcionais não variaram de acordo com o tipo de câncer, estadiamento ou tempo desde o diagnóstico. No entanto, na análise multivariada, um escore elevado na NIHSS na admissão foi significativamente associado a um desfecho funcional ruim ($p = 0,002$). Os achados sugerem que quase metade dos pacientes com câncer e AVC isquêmico agudo morre em três meses, e, entre os sobreviventes, 50% apresentam prognóstico funcional desfavorável, independentemente do tratamento recebido.

5 DISCUSSÃO

A presente revisão de literatura evidencia que o risco AVC está significativamente aumentado em pacientes diagnosticados com câncer. Essa associação reflete uma complexa interação de fatores que contribuem para um prognóstico desfavorável. Estudos demonstram que a ocorrência de AVC em pacientes oncológicos está intimamente ligada a um prognóstico desfavorável e a taxas elevadas de mortalidade e morbidade, o que reforça a necessidade de uma vigilância mais rigorosa e sistemática nessa população.^{3,5,7,9,14,15}

A maioria dos pacientes oncológicos que sofrem um AVC apresenta doença avançada com metástases conhecidas. No entanto, indivíduos com câncer em estágio inicial também podem desenvolver AVC.^{8,19} Ademais, o AVC pode, em alguns casos, representar a manifestação inicial do câncer.¹⁰

O AVC em pacientes com câncer pode ser de natureza isquêmica ou hemorrágica.¹⁹ Assim como ocorre na população em geral, o AVC isquêmico é a apresentação mais frequente nesse grupo.^{1,4,6,10,12,14,17,19} Contudo, um quarto a um terço dos AVCs isquêmicos nesses pacientes não possuem um mecanismo estabelecido após avaliação diagnóstica padronizada, sendo classificados como AVC embólico de fonte indeterminada ou criptogênico.^{3,11} Ainda que com menor probabilidade, o AVC hemorrágico também pode ocorrer, estando associado a neoplasias que afetam os processos de hemostasia e coagulação, como as leucemias e os cânceres hepáticos, além de estar relacionado a tratamentos oncológicos e infecções.^{2,12,19}

Diversos estudos buscaram identificar quais tipos de câncer estão mais fortemente associados ao risco de AVC. Stefan et al.¹² analisaram 1.274 pacientes com AVC e identificaram que 12% possuíam diagnóstico adicional de câncer, sendo os tipos mais frequentes os cânceres urogenital, de mama e gastrointestinal.¹² Por sua vez, Navi et al.⁸ observaram que o risco de AVC está relacionado à agressividade do câncer subjacente, sendo mais elevado em pacientes com câncer de pulmão, pâncreas e colorretal, os quais geralmente apresentam doença avançada, quando comparados aos pacientes com câncer de próstata e mama. Além disso, constatou-se que o risco de AVC é mais elevado nos primeiros três meses após o diagnóstico de câncer, sendo essa associação válida tanto para

eventos isquêmicos quanto hemorrágicos.⁸

O estudo de Aarnio *et al.*⁹ revelou que o câncer de pulmão e trato respiratório apresentou uma das mais fortes associações independentes com mortalidade em pacientes com menos de 49 anos de idade que sofreram AVC isquêmico. Zoller *et al.*¹⁹ analisaram 820.491 pacientes suecos com câncer e identificaram que os cânceres de intestino delgado, pâncreas, pulmão, sistema nervoso, glândulas endócrinas e leucemia apresentaram um risco mais de duas vezes maior de AVC isquêmico nos primeiros seis meses após o diagnóstico. Ademais, esse risco permaneceu elevado até uma década após a hospitalização em tipos de câncer como os do trato respiratório superior e digestivo, glândula salivar, cólon, reto, nariz, mama, próstata, bexiga urinária, pele (células escamosas), sistema nervoso e linfoma não-Hodgkin.¹⁹

Para o AVC hemorrágico, o padrão dos tipos de câncer associados mudou, sendo relatado um risco significativamente elevado para cânceres do intestino delgado, fígado, rins, sistema nervoso, glândula tireoide, glândulas endócrinas, tecido conjuntivo, linfoma não-Hodgkin, mieloma e leucemia.¹⁹ Zoller *et al.*¹⁹ destacaram que a associação entre metástases tumorais e risco de AVC hemorrágico e isquêmico sugere que o aumento da inflamação e da ativação hemostática, decorrente da carga tumoral elevada, pode explicar essa correlação.

Uma pesquisa conduzida por Costa² analisou a prevalência de câncer em pacientes internados por AVC e identificou os principais tipos de neoplasias associadas. Entre os casos avaliados, 19,9% (nove pacientes) apresentaram AVC hemorrágico, sendo um caso associado ao uso de varfarina, quatro à falta de controle da pressão arterial e quatro classificados como idiopáticos, uma vez que os mecanismos envolvidos na influência das neoplasias na ocorrência desses eventos ainda não estão totalmente esclarecidos. Desses pacientes, quatro possuíam diagnóstico de câncer colorretal.²

Clinicamente, o AVC associado ao câncer apresenta sintomas semelhantes a outras etiologias de AVC. A maioria dos pacientes oncológicos com AVC isquêmico manifesta hemiparesia, distúrbio da fala e/ou alterações no campo visual.⁴ Contudo, devido à frequência de fontes embólicas que levam a infartos multifocais, a encefalopatia também é comum.²¹ Esse fenômeno é particularmente evidente em pacientes cujo mecanismo de AVC é indeterminado, com quase 60% apresentando infartos multifocais de aspecto embólico.^{1,4,11}

Os mecanismos de AVC em pacientes com câncer são frequentemente não convencionais ou incertos. Em geral, a hipercoagulabilidade ou outros distúrbios da coagulação são mais comumente associados ao desenvolvimento de AVC isquêmico/embólico nesses pacientes.^{3,4,12,13,15} Cardioembolia, aterosclerose de grandes vasos e oclusão de pequenos vasos foram relatados como as principais causas de AVC isquêmico.^{1,4,10,14}

Não está completamente esclarecido como diferentes vias hipercoaguláveis podem levar ao AVC em pacientes oncológicos. Uma possibilidade amplamente estudada é a endocardite trombotica não bacteriana (ETNB), caracterizada pela formação de vegetações estéreis de plaquetas e fibrina nas válvulas cardíacas. No estudo de autópsias de Graus *et al.*¹⁶, a ETNB foi identificada como o principal mecanismo em pacientes com câncer e AVC isquêmico sintomático. Contudo, estudos retrospectivos de Cestari *et al.*⁴ e Iguchi *et al.*⁶ relataram uma prevalência menor de ETNB. Essa condição é mais frequentemente relatada em adenocarcinomas produtores de mucina do pulmão ou trato gastrointestinal, linfoma e carcinomas do ovário, pâncreas e sistema biliar.¹ Entretanto, a ETNB raramente é confirmada em vida, mesmo com ecocardiografia transesofágica, mantendo a etiologia do AVC indeterminada em muitos casos.⁶

A trombose cerebrovascular também é frequentemente relatada como um estado hipercoagulável associado ao câncer, resultando em trombose arterial, venosa sistêmica e cerebral.^{3,6,13} Zhang *et al.*⁵ identificaram que 12% dos pacientes oncológicos hospitalizados com AVC apresentaram histórico de tromboembolismo venoso, em contraste com apenas 1% dos pacientes sem câncer. Os cânceres de pulmão e pâncreas estão entre os principais tipos associados a essa coagulopatia.⁸ Apesar de fenômenos de trombose *in situ* (arterial e venosa) poderem ocorrer, o AVC isquêmico tem um perfil predominantemente embólico. Um estudo clínico de Cestari *et al.*⁴ identificou etiologia embólica em 54% dos casos de AVC associado ao câncer, enquanto 46% apresentaram outras etiologias. Na ressonância magnética, esses pacientes frequentemente demonstram infartos bilaterais, multifocais e distribuídos por vários territórios arteriais, sugerindo origem embólica.³

Outro mecanismo associado à hipercoagulabilidade que pode levar ao AVC em pacientes com câncer é a embolização paradoxal. No estudo de Iguchi *et al.*⁶, essa condição foi diagnosticada em 8,7% dos pacientes oncológicos com AVC isquêmico.

O aumento do risco de AVC em pacientes com câncer também pode estar relacionado aos tratamentos antineoplásicos. Estudos retrospectivos relataram que a quimioterapia eleva o risco de AVC e outros eventos tromboembólicos.^{2,17,22} Esse efeito pode ser atribuído à liberação de micropartículas de células cancerígenas, que intensificam a geração de trombina. Além disso, a radioterapia pode induzir vasculopatia através da aterosclerose acelerada ou outros mecanismos, precipitando o AVC.^{7,22}

Além disso, pacientes oncológicos frequentemente apresentam comorbidades significativas como hipertensão, diabetes, tabagismo e doenças cardiovasculares, que são fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento de AVC. Essas condições podem interagir de maneira complexa com o câncer, exacerbando o risco de eventos cerebrovasculares e complicando o manejo clínico desses pacientes. Entretanto, em vários estudos, os fatores de risco tradicionais não diferiram significativamente entre pacientes diagnosticados com câncer e aqueles sem câncer que sofreram AVC. Por exemplo, Stefan *et al.*¹², Schwarzbach *et al.*³, Lau *et al.*¹⁴ e Sun *et al.*²¹ observaram que, apesar da presença de comorbidades, a prevalência de AVC em pacientes oncológicos não se correlacionou diretamente com a gravidade dessas condições em comparação com a população geral.

A literatura também revelou que pacientes com câncer e AVC isquêmico enfrentam altas taxas de recorrência. Em um estudo retrospectivo conduzido por Navi *et al.*¹, 31% dos pacientes com câncer ativo foram diagnosticados com um evento tromboembólico recorrente em três meses, incluindo 13% com AVC isquêmico recorrente, o que é quase três vezes maior do que as taxas típicas de AVC recorrente em pacientes sem câncer. A histologia do adenocarcinoma previu independentemente o tromboembolismo recorrente.¹ De maneira semelhante, em um estudo conduzido por Kim *et al.*²⁰, a recorrência do AVC ocorreu em 28% dos pacientes com câncer versus 13% dos pacientes sem câncer, sendo que a etiologia não convencional do AVC foi independentemente associada à recorrência do evento.

A identificação precoce do AVC relacionado ao câncer é essencial para a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas adequadas. Nesse contexto, os níveis de dímeros-D (um produto de degradação derivado da plasmina da fibrina reticulada) vêm ganhando destaque na literatura como um marcador relevante para a detecção dessa condição, especialmente quando avaliados em

conjunto com determinados marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio.^{1,3,4,6,11,18,20,21,22,23} Seok *et al.*¹⁸ relataram evidências de microêmbolos cerebrais em 58% dos pacientes com câncer e AVC, associando essa condição a níveis elevados de dímero-D e histologia de adenocarcinoma.

Quando esses biomarcadores se apresentam elevados e acompanhados por um padrão imagiológico característico (lesões cerebrais múltiplas, bilaterais e distribuídas em vários territórios arteriais), recomenda-se uma investigação analítica e radiológica para a detecção de neoplasia oculta. Um diagnóstico atempado desta causa de AVC permite tratá-lo, prevenindo recorrência de episódios e aumentando a sobrevida desses pacientes.

Por fim, considerando a alta taxa de recorrência do AVC em pacientes oncológicos e os desafios inerentes ao seu manejo, torna-se essencial adotar abordagens terapêuticas adaptadas aos mecanismos etiológicos envolvidos, garantindo um tratamento mais eficaz e alinhado à complexidade dessas condições coexistentes.

6 CONCLUSÃO

A relação entre AVC e câncer é significativa, sendo o risco de AVC aumentado em pacientes oncológicos. Embora não seja uma patologia extremamente frequente, também não é rara, associando-se a pior prognóstico e maior mortalidade e morbidade. O aumento da sobrevivência dos pacientes com câncer pode estar contribuindo para o crescimento dos casos de AVC nessa população, tornando-o um quadro clínico relevante que exige atenção da comunidade médica.

O AVC isquêmico é o mais prevalente nesses pacientes, com os adenocarcinomas sendo o tipo histológico de câncer mais associado. A causa embólica é a mais relatada, sendo importante suspeitar de AVC relacionado ao câncer em pacientes com perfil embólico, sintomas neurológicos súbitos e múltiplas lesões em diferentes territórios arteriais, além de níveis elevados de dímeros-D e marcadores inflamatórios sem outra explicação evidente.

O tratamento deve ser iniciado precocemente para prevenir recorrências. No entanto, apesar do avanço das pesquisas, ainda não existem diretrizes consolidadas baseadas em evidências robustas para o manejo dessa condição, reforçando a necessidade de novos estudos na área.

REFERÊNCIAS

1. Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al. Eventos tromboembólicos recorrentes após acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com câncer. *Neurologia*. 2014;83: 26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000000539.
2. Costa LRM. Acidente vascular cerebral em pacientes com doença oncológica - Estudo retrospectivo no CHCB. Covilhã. Dissertação [Mestrado em Medicina] Universidade da Beira Interior]. Repositório Digital da Universidade da Beira Interior; 2014. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/4992>.
3. Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Acidente vascular cerebral e câncer: a importância da hipercoagulação associada ao câncer como uma possível etiologia do acidente vascular cerebral. *Acidente vascular cerebral*. 2012;43:3029-3034. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.658625.
4. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al. Acidente vascular cerebral em pacientes com câncer: incidência e etiologia. *Neurologia*. 2004;62:2025-2030. doi:10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b.
5. Zhang YY, Chan DK, Cordato D, et al. Fator de risco de acidente vascular cerebral, padrão e resultado em pacientes com câncer. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:378-383. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00709.x.
6. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Acidente vascular cerebral isquêmico com malignidade pode frequentemente ser causado por embolia paradoxal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77:1336-1339. doi: 10.1136/jnnp.2006.092940.
7. Hung SK, Lee MS, Chiou WY, et al. Alta incidência de ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com câncer de pulmão irradiados: Um estudo de coorte cirúrgica de base populacional. *PLoS One*. 2014;9:e94377. doi: 10.1371/journal.pone.0094377.
8. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Associação entre câncer incidente e acidente vascular cerebral subsequente. *Ann Neurol*. 2015;77:291-300. doi: 10.1002/ana.24325.
9. Aarnio K, Joensuu H, Haapaniemi E, et al. Câncer em adultos jovens com acidente vascular cerebral isquêmico. *Acidente vascular cerebral*. 2015;46:1601-1606. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008694.
10. Taccone FS, Jeanette SM, Blecic SA. Primeiro acidente vascular cerebral como apresentação inicial de câncer sistêmico. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:169-174. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.007.
11. Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com câncer com e sem mecanismos convencionais: Um estudo multicêntrico na Coreia. *Acidente vascular cerebral*. 2010;41:798-801. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571356.

12. Stefan O, Vera N, Otto B, Heinz L e Wolfgang G: AVC em pacientes com câncer: Uma análise de fator de risco. *J Neurooncol.* 2009;94:221-226. doi: 10.1007/s11060-009-9818-3.
13. Castilho Romeiro A, Valadas A e Marques J: Acidente vascular cerebral isquêmico agudo em pacientes com câncer, uma etiologia distinta? Um estudo de caso-controle. *Acta Med Port.* 2015;28:613-618. doi: 10.20344/amp.6156.
14. Lau KK, Wong YK, Teo KC, et al. Pacientes com AVC com histórico de câncer apresentam risco aumentado de AVC recorrente e mortalidade cardiovascular. *PLoS One.* 2014;9:e88283. doi: 10.1371/journal.pone.0088283.
15. Cutting S, Wettengel M, Connors JJ, et al. Os resultados de três meses são ruins em pacientes com AVC com câncer, apesar do tratamento agudo para AVC. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:809-815. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.021.
16. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Complicações cerebrovasculares em pacientes com câncer. *Medicina.* 1985;64:16-35. doi: 10.1097/00005792-198501000-00002.
17. Li SH, Chen WH, Tang Y, et al. Incidência de acidente vascular cerebral isquêmico pós-quimioterapia: Uma revisão retrospectiva de 10.963 pacientes. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:150-156. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.03.008.
18. Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopatia e sinal embólico em pacientes com câncer e acidente vascular cerebral isquêmico. *Ann Neurol* 2010;68:213-219. doi: 10.1002/ana.22050.
19. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risco de acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico em pacientes com câncer: Um estudo de acompanhamento nacional da Suécia. *Eur J Cancer.* 2012;48:1875-1883. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.005.
20. Kim JM, Jung KH, Park KH, et al. Manifestação clínica de acidente vascular cerebral relacionado ao câncer: estudo retrospectivo de caso-controle. *J Neurooncol.* 2013;111:295-301. doi: 10.1007/s11060-012-1011-4.
21. Sun B, Fan S, Li Z, et al. Características clínicas e de neuroimagem do acidente vascular cerebral isquêmico agudo em pacientes com câncer. *Eur Neurol* 2016;75: 292-299. doi: 10.1159/000447126.
22. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, et al. Características do AVC criptogênico em pacientes com câncer. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3:280-287. doi: 10.1002/acn3.291.
23. Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al. D-dímero como um preditor de deterioração neurológica precoce em acidente vascular cerebral criptogênico com câncer ativo. *Eur J Neurol.* 2016;24:205-211. doi: 10.1111/ene.13184.