



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CLAUDINA SOFIA OLIVEIRA SANTIAGO VICENTE CRUZ

***RESPOSTA CLÍNICA TARDIA À FIBRINÓLISE
ENDOVENOSA NO ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LUÍS AUGUSTO SALGUEIRO CUNHA
DOUTOR JOÃO SARGENTO-FREITAS**

FEVEREIRO/2015

RESPOSTA CLÍNICA TARDIA À FIBRINÓLISE ENDOVENOSA NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO

Claudina Cruz¹, João Sargento-Freitas², Cristina Duque²,
Vera Seara¹, Orlando Galego³, Mariana Baptista³, Fernando Silva², Cristina Machado²,
Carmo Macário², Bruno Rodrigues², Carla Nunes², Gustavo Cordeiro², Luís Cunha²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Radiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Claudina Sofia Oliveira Santiago Vicente Da Cruz

Rua Azinhaga de Santa Comba

3000-548

Coimbra, Portugal

claudymarasmart@hotmail.com

“Si ka badu, ka ta biradu.”

Eugénio Tavares.

Aos meus pais, António Vicente e Ricardina Santiago.

Pela educação, amor e apoio incondicionais.

Agradecimentos

Ao *Ex^{mo}*. Sr. Professor Doutor Luís Cunha, meu orientador, pela magnífica oportunidade de poder participar neste projecto do Serviço de Neurologia dos CHUC. Pela disponibilidade, incentivo e sugestões.

Ao Dr. João Sargento-Freitas, meu co-orientador, pela oportunidade de fazer parte da Equipa de Neurologia Vasculard. Pela paciência, disponibilidade, incentivo, sugestões, apoio e confiança. Por todos os seus ensinamentos.

Ao Dr. Fernando Silva e ao Dr. Gustavo Cordeiro pelo apoio e sugestões. Aos internos de Neurologia e a toda a equipa do Serviço de Neurologia C dos CHUC.

À Vera Seara pelos árduos dias de trabalho para completar a base de dados. Pela sua amizade e disponibilidade.

À minha irmã, Ronize Cruz, por me ter acompanhado nesta longa caminhada. A toda a minha família pelo apoio incondicional.

A todos os meus amigos e, em especial, Paulo Araújo, Nelson Monteiro, Denílson Paulino, Pedro Vieira, Bianca Jesus, Josiane Marques e Liliane Fernandes.

À cidade de Coimbra e à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra que me acolheram durante estes seis anos.

A todos, os meus sinceros agradecimentos!

Índice geral

Lista de siglas e acrónimos	8
Resumo	10
<i>Abstract</i>	12
Introdução	14
Materiais e Métodos	16
A. População em estudo	16
B. Recanalização arterial	16
C. Avaliação do défice neurológico e resultado sequelar funcional	17
D. Factores de risco para doença vascular	18
E. Análise estatística	18
Resultados	20
A. População em estudo	20
B. Análise descritiva e inferencial	20
C. Características demográficas e clínicas da população em estudo	22
D. Melhoria clínica em função da etiologia do AVC	23
E. Regressão logística multivariável	24
Discussão	25
Limitações do estudo	27
Conclusões	29
Referências	30

Anexos.....	36
A. Folha de entrada na U-AVC.....	36
B. <i>Modified Rankin Scale</i> - mRS	38
C. <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> - NIHSS.....	39

Lista de siglas e acrónimos

AVC: Acidente Vascular Cerebral

Angio-TAC: Angiografia por Tomografia Axial Computadorizada

ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CI: *Confidence Interval*

DM: *Diabetes Mellitus*

DTCC: Ecografia-Doppler Transcraniana Codificada a Cores

FA: Fibrilhação Auricular

HDL: *High-density lipoprotein*

HTA: Hipertensão Arterial

IA: Intra-Arterial

IC: Intervalo de Confiança

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

LDL: *Low-density lipoprotein*

mRS: *modified Rankin Scale*

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*

OR: Odds Ratio

PU: Processo clínico Unificado

RP: Recanalização Precoce

rtPA: *recombinant tissue-type Plasminogen Activator*

SIHC: *Symptomatic Intracranial Hemorrhage*

TAC-CE: Tomografia Axial Computadorizada Crânio-Encefálica

TH: Transformação Hemorrágica

TIBI: *Thrombolysis in Brain Ischemia*

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

U-AVC: Unidade de Acidente Vascular Cerebral

Resumo

Introdução: Em doentes com acidente vascular cerebral (AVC) isquémico agudo, a resposta clínica à fibrinólise endovenosa poderá ser bastante heterogénea. Alguns doentes com recanalização arterial precoce apresentam melhoria clínica apenas tardiamente. O principal objectivo deste estudo foi identificar preditores clínicos independentes de resposta tardia, em doentes com AVC isquémico agudo, com recanalização arterial precoce após a fibrinólise endovenosa.

Metodologia: Efectuámos um estudo de coorte histórico incluindo todos os doentes, consecutivamente admitidos por AVC isquémico agudo e submetidos a fibrinólise endovenosa. A recanalização precoce foi avaliada por Ecografia-Doppler Transcraniana Codificada a Cores, definida como pontuação ≥ 4 na escala *Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI)* ou Angiografia por Tomografia Computadorizada com visualização de todas as artérias do território vascular sintomático. Definimos melhoria imediata como redução ≥ 4 pontos na *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)* às 2 horas após a fibrinólise e *modified Rankin Scale (mRS)* ≤ 2 pontos aos 3 meses após o AVC; melhoria tardia como redução < 4 pontos, agravamento ou ausência de alteração na NIHSS às 2 horas, mas com mRS ≤ 2 pontos aos 3 meses após o AVC; e ausência de melhoria como mRS > 2 aos 3 meses após o AVC. Efectuámos análise estatística utilizando os seguintes testes: χ^2 , *t*-Student e análise de regressão logística multivariável.

Resultados: Estudámos uma amostra de 269 doentes, com idade média de 72.57 ± 11.27 anos, sendo 148(55%) do sexo masculino. Identificámos 91(33.83%) doentes com melhoria imediata, 73(27.14%) com melhoria tardia e 105(39.3%) sem melhoria. Pela análise de regressão logística multivariável identificámos três preditores

clínicos independentes: NIHSS à entrada (OR = 0.824; IC 95%: 0.763-0.889, $p < 0.001$), idade (OR = 0.924; IC 95%: 0.884-0.966; $p = 0.001$) e glicémia à entrada (OR = 0.990; IC 95%: 0.981-0.998; $p = 0.017$).

Discussão e Conclusões: NIHSS à entrada, idade e glicémia à entrada são preditores clínicos independentes de resposta tardia em doentes com AVC isquémico agudo e recanalização arterial precoce após a fibrinólise endovenosa. Sugerimos que esta resposta tardia esteja associada ao fenómeno de “atordoamento” cerebral, sendo influenciada por mecanismos fisiopatológicos que diminuem a resistência à isquémia.

Palavras-chave: recanalização precoce; melhoria tardia; NIHSS; idade; glicémia; resistência isquémica.

Abstract

Background/Purpose: Patients with acute ischemic stroke often present with different clinical outcomes after intravenous thrombolysis. Patients can experience late recovery even when they presented with early recanalization. The main aim of this work was to find independent predictive variables of late recovery in patients with acute ischemic stroke, presenting with early recanalization after intravenous thrombolysis.

Methods: Historical cohort study was performed and all patients who had acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis were included. Early recanalization was defined as score at Thrombolysis in Brain Ischemia (TIBI) ≥ 4 points recorded at Transcranial Color-Coded Doppler Sonography or visualizing reperfusion of all affected vessel at Computed Tomography Angiography. Immediate responders were defined as those patients who had improvement of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) by ≥ 4 points at 2 hours after thrombolysis and modified Rankin Scale (mRS) score ≤ 2 points at 3 months after stroke; late responders were defined as those patients who had NIHSS score decreasing < 4 points, lack of changes or deterioration at 2 hours after thrombolysis, and mRS score ≤ 2 points at 3 months after stroke; Non-responders were defined as those patients who had mRS score > 2 points at 3 months after stroke. Statistical analyses were performed using χ^2 test, *t*-Student test and logistic regression.

Results: We included 269 patients, mean age 72.57 ± 11.27 years old and 148(55%) patients were male. Of these, 91(33.83%) patients were immediate responders, 73(27.14%) patients were late responders and 105(39.3%) patients were non-responders. We found three independent predictive variables: NIHSS at admission (OR = 0.824; 95%

CI: 0.763-0.889; $p < 0.001$), age (OR = 0.924; 95% CI: 0.884-0.966; $p = 0.001$) and glycaemia at admission (OR = 0.990; 95% CI: 0.981-0.998; $p = 0.017$).

Discussion and Conclusions: Age, NIHSS at admission and glycaemia at admission are independent predictive variables associated with late recovery in acute ischemic stroke patients presenting with early recanalization after intravenous thrombolysis. This late recovery can be explained by the “ischemic stunning of the brain” due to acute stroke and it is influenced by ischemic conditioning of the brain due to clinical factors causing ischemic resistance.

Key-words: early recanalization, late recovery, NIHSS, age, glycaemia, ischemic resistance.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte a nível global e a primeira em Portugal ⁽¹⁻³⁾. Os casos não fatais resultam em incapacidade grave, sendo considerada a primeira causa de incapacidade em adultos ⁽⁴⁾.

Classifica-se em AVC isquémico e hemorrágico. O AVC isquémico é a forma mais frequente e resulta da interrupção súbita do suprimento sanguíneo cerebral ⁽⁵⁾. Neste caso, o principal objectivo terapêutico é a recanalização arterial de modo a restabelecer o fluxo sanguíneo ⁽⁶⁻⁸⁾. É possível concretizar este objectivo recorrendo-se à terapêutica fibrinolítica com o activador tecidual do plasminogénio recombinante (rtPA) por via endovenosa, ou intervenção intra-arterial (IA) ou pela combinação das duas vias (endovenosa seguida de IA) ⁽³⁾. A eficácia terapêutica depende da precocidade quer da administração do rtPA, quer da ocorrência de recanalização arterial ^(6, 9).

Em doentes com AVC isquémico agudo a resposta à fibrinólise endovenosa poderá ser bastante heterogénea ^(10, 11). Muitos doentes com recanalização arterial nas primeiras horas após a fibrinólise endovenosa, designada por recanalização precoce (RP), apresentam melhoria imediata dos défices neurológicos ^(6, 9). Contudo, alguns doentes com RP não apresentam melhoria clínica imediata, havendo persistência ou agravamento dos défices neurológicos, nas primeiras horas após o AVC ⁽¹⁰⁾. Estudos recentes têm demonstrado que na avaliação do resultado sequelar funcional aos 3 meses após o AVC alguns destes doentes vêm a apresentar melhoria significativa das sequelas neurológicas com bom resultado funcional, sendo considerada uma resposta tardia ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Para explicar este fenómeno de resposta tardia foi sugerida a existência de uma síndrome de “atordoamento” cerebral por isquémia (*“ischemic stunning of the brain”*),

caracterizada por resistência transitória à reperfusão com recuperação apenas tardia dos défices neurológicos à semelhança do que, também, acontece no fenómeno de miocárdio “atordoadado” por isquémia (“*ischemic stunning myocardium*”) ^(10, 11, 13). Contudo, são ainda incompletamente conhecidos os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta resposta clínica tardia em contexto de AVC isquémico agudo.

O principal objectivo deste estudo foi identificar variáveis clínicas independentes, predictoras de resposta tardia em doentes com AVC isquémico agudo e recanalização arterial precoce após a fibrinólise endovenosa.

Materiais e Métodos

A. População em estudo

Realizámos um estudo de *coorte* histórico, por consulta de base de dados com todos os doentes com AVC isquémico agudo, internados consecutivamente na Unidade de Acidente Vascular Cerebral (U-AVC) do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre Julho de 2009 e Setembro de 2014. Estudámos os doentes que foram submetidos a fibrinólise endovenosa, independentemente do território vascular afectado e da etiologia subjacente ao AVC.

Considerámos os seguintes critérios de exclusão: realização de fibrinólise intra-arterial (IA); estado funcional prévio desfavorável, definido como pontuação > 2 na mRS (*modified Rankin Scale*) antes do AVC; ausência de recanalização arterial nas primeiras duas horas após a fibrinólise endovenosa; e informação clínica insuficiente no processo clínico do doente.

B. Recanalização arterial

A recanalização arterial foi avaliada por Ecografia - Doppler Transcraniana Codificada a Cores (DTCC) ou Angiografia cerebral por Tomografia Axial Computadorizada (Angio-TAC), realizadas nas primeiras 2 horas após a fibrinólise endovenosa. Na avaliação por DTCC considerámos recanalização arterial precoce, a presença de fluxo sanguíneo de grau ≥ 4 na escala *Thrombolysis in Brain Ischemia* (TIBI) e na avaliação por angio-TAC, a visualização completa da árvore vascular no território sintomático, nas primeiras 2 horas após a fibrinólise endovenosa ^(10, 14, 15).

Ambas as técnicas imagiológicas foram estudadas e validadas, apresentando elevada sensibilidade e especificidade ^(12, 16).

C. Avaliação do défice neurológico e resultado sequelar funcional

Nos doentes com recanalização arterial precoce avaliámos a gravidade dos défices neurológicos aplicando a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) à entrada e às 2 horas após fibrinólise endovenosa e o resultado sequelar funcional, aplicando a mRS aos 3 meses após o AVC. Quanto maior a pontuação na NIHSS, maior a severidade dos défices neurológicos. Na mRS as pontuações mínimas e máximas são de 0 e 6 indicando, respectivamente, ausência completa de sequelas e morte do doente. Considerámos como resultado bom uma pontuação ≤ 2 e como resultado mau uma pontuação > 2 na mRS aos 3 meses após o AVC.

Nos doentes com RP definimos três *coortes* para estudo. Como melhoria imediata considerámos uma redução ≥ 4 pontos na escala NIHSS às 2 horas após fibrinólise endovenosa e pontuação ≤ 2 na mRS aos 3 meses após o AVC. Considerámos melhoria tardia nos doentes com mRS ≤ 2 pontos aos 3 meses após o AVC, mas apresentando às 2 horas após a fibrinólise endovenosa, uma redução de NIHSS < 4 pontos, agravamento ou sem alteração. Ausência de melhoria foi definida como pontuação > 2 na mRS aos 3 meses após o AVC. As escalas NIHSS e mRS (em anexo), validadas em estudos prévios ^(3, 17, 18), foram aplicadas por neurologistas certificados dos CHUC.

Utilizámos a classificação TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*), para identificar a etiologia do AVC: doença de pequenos vasos (lacunar), aterosclerose de grandes vasos (aterotrombótico), cardioembólico, outras etiologias determinadas (dissecção, vasculopatias, trombofilias) e etiologia indeterminada ⁽⁵⁾.

A ocorrência de transformação hemorrágica (TH) foi avaliada por neurorradiologistas dos CHUC, desconhecedores da informação clínica em estudo, através de Tomografia Axial Computadorizada Crânio-Encefálico (TAC-CE) de controlo. Considerámos transformação hemorrágica sintomática (SICH) a ocorrência de hemorragia intracraniana subsequente à fibrinólise endovenosa, com agravamento dos défices neurológicos em ≥ 4 pontos na NIHSS ⁽⁹⁾.

D. Factores de risco para doença vascular

Como factores de risco vascular ⁽¹⁹⁻²¹⁾, considerámos a idade, sexo, tabagismo (consumo ≥ 100 cigarros ao longo da vida, activo ou prévio), alcoolismo (consumo excessivo e dependência), diabetes *mellitus* (DM1 e DM2), hipertensão arterial (valores de tensão arterial $\geq 140/90$ mmHg) dislipidémia (hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia, aumento de colesterol LDL, diminuição de colesterol HDL, dislipidémia mista), obesidade (índice de massa corporal > 30 Kg/m²), fibrilhação auricular (paroxística, persistente ou permanente), doença coronária (angina de peito, enfarte agudo do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e doença arterial periférica (claudicação intermitente ou persistente, úlceras isquémicas ou gangrena). Considerámos outros factores de risco, nomeadamente a existência de AIT (Acidente Isquémico Transitório) prévio ao AVC e outras variáveis clínicas que têm sido descritas como preditoras do resultado funcional após AVC, nomeadamente a glicémia à entrada ⁽¹²⁾.

E. Análise estatística

Efectuámos análise descritiva univariável para avaliar as características demográficas e factores de risco vascular da população em estudo. Para comparação entre

as *coortes* utilizámos tabelas de cruzamento bivariável e aplicação do teste χ^2 para variáveis categóricas e o teste *t*-Student de amostras independentes para comparação de médias de variáveis numéricas contínuas.

Para avaliação de preditores clínicos independentes de *resposta tardia* realizámos análise de regressão logística multivariável. As variáveis dependentes incluídas foram as categorias de melhoria clínica previamente definidas como as *coortes* de estudo (melhoria tardia vs. melhoria imediata e melhoria tardia vs. sem melhoria) e como variáveis independentes, os factores de risco com diferenças estatisticamente significativas, obtidas pela em análise comparativa de *coortes*.

Aplicamos testes bilaterais, com intervalo de confiança a 95%, considerando significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

A. População em estudo

O algoritmo utilizado para a selecção de doentes, tendo em conta os critérios de exclusão referidos anteriormente, está representado na Figura 1.

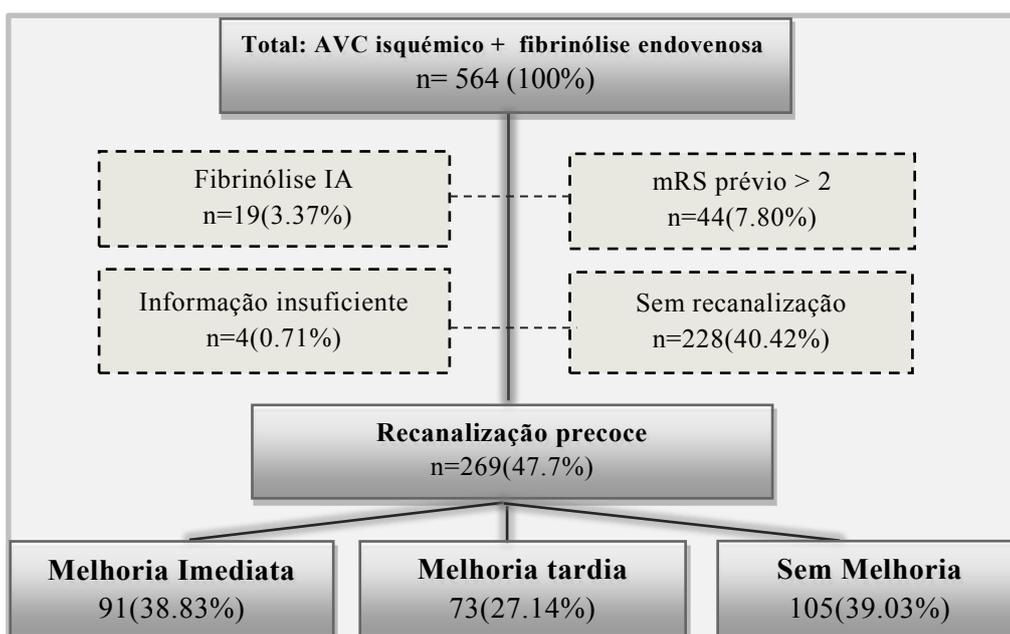


Figura 1. Algoritmo utilizado para a selecção dos doentes em estudo.

B. Análise descritiva e inferencial

Estudámos uma amostra de 269 doentes, com idade média de 72.57 ± 11.27 anos, sendo 148(55%) doentes do sexo masculino. O tempo desde o início dos sintomas até à fibrinólise endovenosa (tempo sintomas_agulha) foi em média 150.61 ± 57.56 minutos. Identificámos 91(33.83%) doentes com melhoria imediata, 73(27.14%) com melhoria tardia e 105(39.3%) sem melhoria. Até aos 3 meses após o AVC, 25(9.3%) doentes faleceram (mRS = 6).

Na análise comparativa (Tabela 1.) para melhoria tardia vs. melhoria imediata, observamos diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.05$) na pontuação NIHSS à entrada. Na comparação melhoria tardia vs. sem melhoria observamos diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.05$) para 6 variáveis clínicas independentes: idade, glicemia à entrada, gravidade inicial do AVC (NIHSS à entrada), HTA, FA e SICH.

Relativamente à etiologia TOAST (comparação apresentada na Figura 2), não observamos diferenças estatisticamente significativas ($p = 0.075$), no padrão de resposta clínica à fibrinólise endovenosa nos doentes com recanalização precoce.

Na análise de regressão logística múltipla (apresentada nas Figuras 3 e 4), avaliámos se as 6 variáveis clínicas referidas seriam preditoras independentes de bom resultado funcional aos 3 meses após o AVC (melhoria tardia). Observamos que são variáveis clínicas independentes preditoras de resposta tardia: NIHSS à entrada (OR = 0.824; IC 95%: 0.763-0.889, $p < 0.001$), idade (OR = 0.924; IC 95%: 0.884-0.966; $p = 0.001$) e glicemia à entrada (OR = 0.990; IC 95%: 0.981-0.998; $p = 0.017$). HTA, FA e SICH não são variáveis independentes preditoras de resposta tardia ($p > 0.05$). A variável SICH apresentou valor de $p = 0.998$, OR = 0 e intervalo de confiança (0 - ∞) que ultrapassa os limites do gráfico e, por isso, não foi representado na Figura 4.

Tabela 1

C. Características demográficas e clínicas da população em estudo e respectivas *coortes*

Características	Total n=269(100%)	Melhoria Tardia n=73(27.14%)	Melhoria Imediata n=91(33.83%)	p ¹	Sem melhoria n=105(39.3%)	p ²
Sexo (masculino)	148(55%)	41(56.2%)	53(58.2%)	0.789	54(51.4%)	0.533
Idade	72.57±11.27	68.67±11.53	70.85±11.97	0.241	79.76±8.98	<0.001
NIHSS à entrada	13.17±6.31	9.47±4.79	12.81±4.99	<0.001	16.05±6.89	<0.001
Glicemia à entrada	129.51±13.17	122.45±37.94	124.01±37.00	0.791	139.19±61.10	0.039
Diabetes Mellitus	68(25.3%)	20(27.4%)	15(16.5%)	0.090	33(31.4%)	0.563
HTA	214(79.6%)	52(71.2%)	71(78.0%)	0.318	91(86.7%)	0.011
Obesidade	27(10.0%)	6(8.3%)	10(11.0%)	0.571	11(10.6%)	0.620
Dislipidemia	132(49.1%)	33(45.2%)	48(52.7%)	0.337	51(48.6%)	0.658
Tabagismo	32(11.9%)	11(15.1%)	14(15.4%)	0.955	7(6.7%)	0.067
Alcoolismo	23(8.6%)	4(5.5%)	11(12.1%)	0.145	8(7.6%)	0.576
FA	118(43.9%)	26(35.6%)	33(36.3%)	0.932	59(56.2%)	0.007
Doença Coronária	30(11.2%)	5(6.8%)	13(14.3%)	0.130	12(11.4%)	0.307
Doença arterial periférica	7(2.6%)	2(2.7%)	3(3.3%)	0.837	2(1.9%)	0.712
ICC	32(11.9%)	7(9.6%)	13(14.3%)	0.361	12(11.4%)	0.696
AIT na última semana	15(5.6%)	3(4.1%)	7(7.7%)	0.341	5(4.8%)	0.839
TH	48(17.8%)	12(16.4%)	7(7.7%)	0.082	29(27.6%)	0.081
SICH	15(8.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	-	15(14.3%)	0.001

Resultados apresentados em média ± desvio padrão ou n (%). Valores de p traduzem a significância estatística da análise comparativa entre as *coortes* em estudo: p¹, para a comparação melhoria tardia vs. melhoria imediata e p², para a comparação melhoria tardia vs. sem melhoria. p < 0.05 considerado significativo. HTA- Hipertensão Arterial; FA- Fibrilhação Auricular; ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva; AIT- Acidente Isquêmico Transitório; TH- Transformação Hemorrágica; SICH- Hemorragia Intra-Craniana Sintomática.

D. Melhoria clínica em função da etiologia do AVC

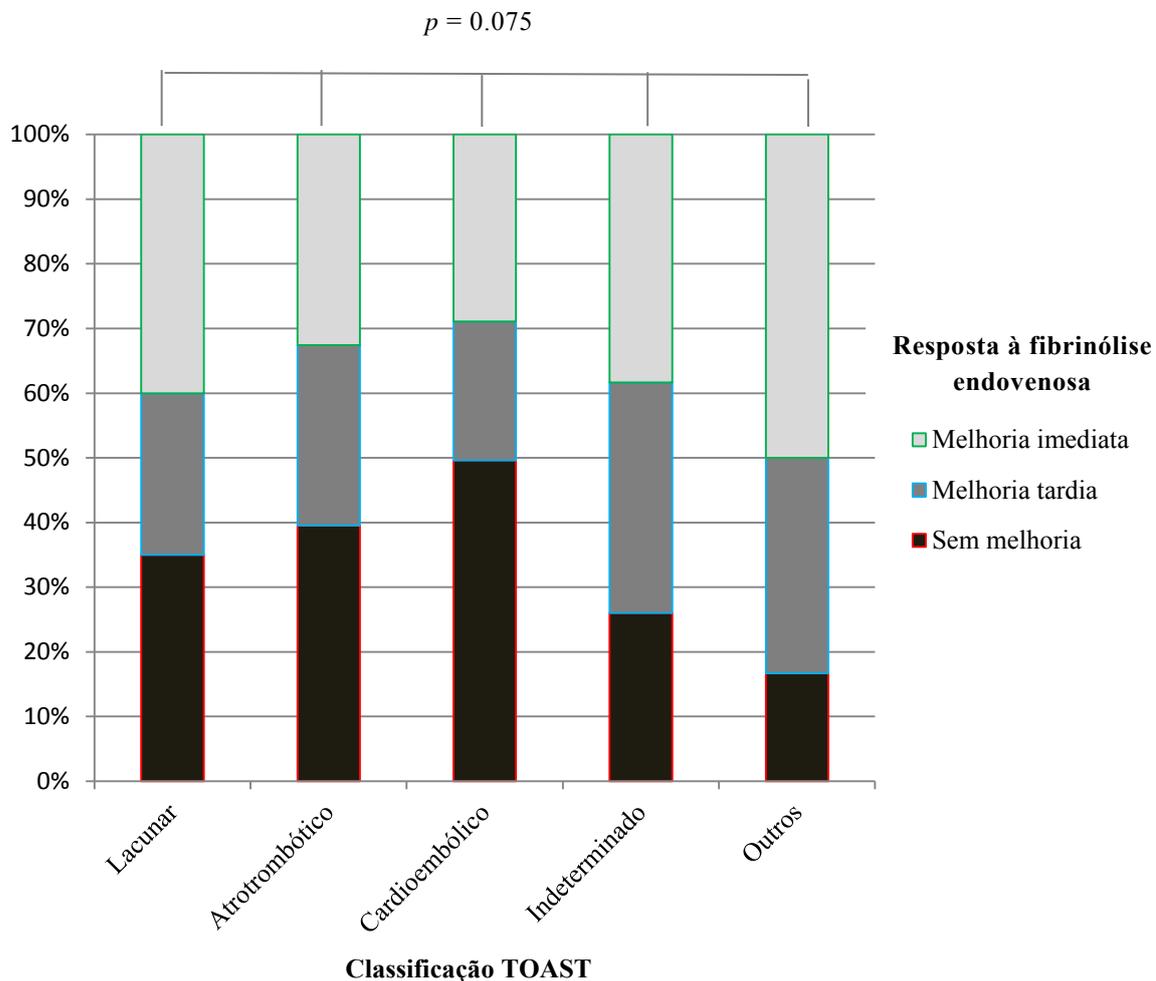


Figura 2. Histograma percentual com análise estatística univariável comparando a resposta à fibrinólise endovenosa nos doentes com recanalização precoce, em função da etiologia do AVC (classificação TOAST).

E. Regressão logística multivariável

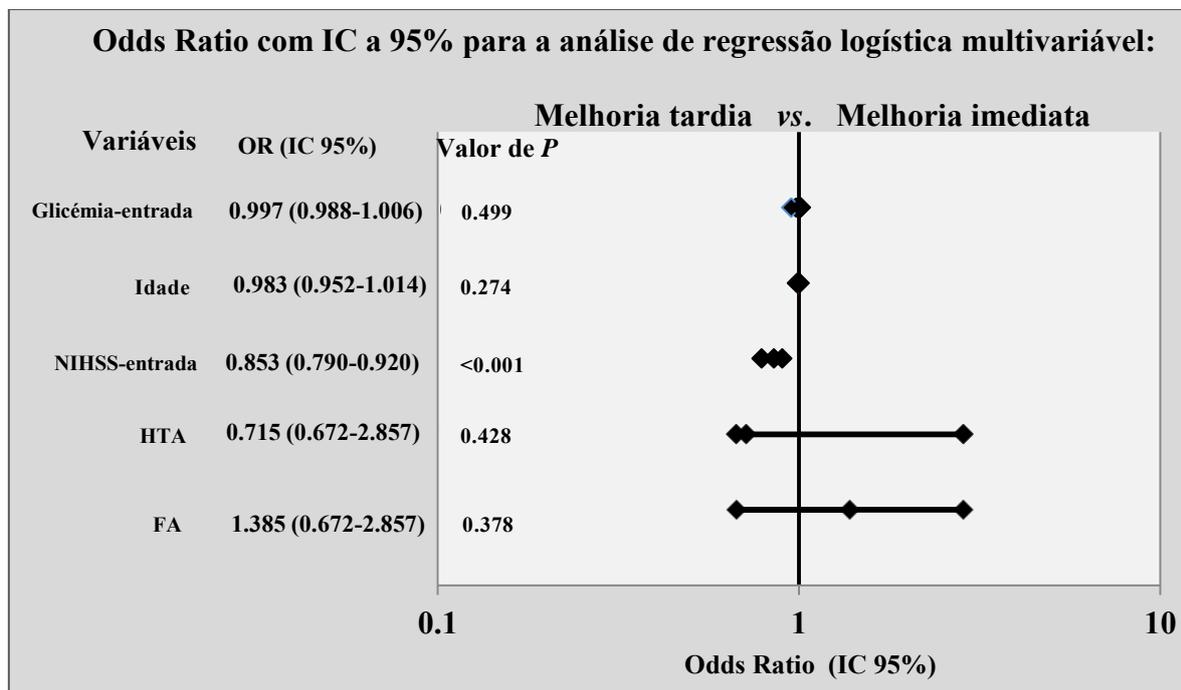


Figura 3. Análise de regressão logística multivariável com Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%; Considerados estatisticamente significativos, valores de $p < 0.05$. Resultados estatisticamente significativos para a pontuação NIHSS à entrada após ajustamento a: glicemia à entrada, idade, hipertensão arterial (HTA) e fibrilhação auricular (FA). NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale.

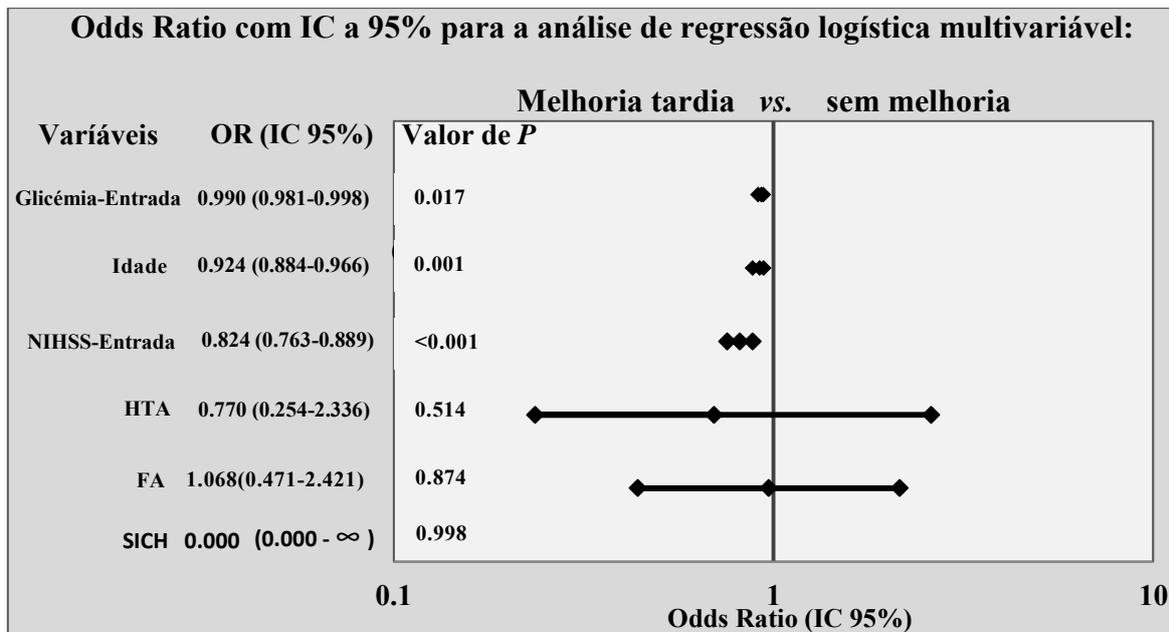


Figura 4. Análise de regressão logística multivariável com Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%; Considerados significativos valores de $p < 0.05$. Resultados significativos para glicemia à entrada, idade e NIHSS à entrada, mesmo após o ajustamento a hipertensão arterial (HTA), fibrilhação auricular (FA) e transformação hemorrágica sintomática (SICH). NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale.

Discussão

Neste estudo, a gravidade inicial do AVC (NIHSS à entrada), idade e glicémia à entrada, foram identificados como preditores clínicos independentes de resposta tardia em doentes com AVC isquémico agudo e recanalização arterial precoce após fibrinólise endovenosa.

A ocorrência de melhoria clínica tardia tem sido descrita como uma consequência do “atordoamento” cerebral devido ao insulto isquémico agudo, também referido em outros tecidos, nomeadamente o miocárdio ^(10, 13). Este fenómeno é transitório e representa o tempo necessário para activação de mecanismos de reparação celular. Contudo, são ainda incompletamente conhecidos os processos fisiopatológicos subjacentes. Sugerimos que em doentes com recanalização precoce sem melhoria imediata esta resposta tardia esteja associada à presença de factores clínicos que condicionam menor resistência à isquémica e, portanto, maior lentificação na activação de mecanismos de reparação celular ^(10, 11, 22). Identificámos a idade, glicémia à entrada e gravidade inicial do AVC (NIHSS à entrada), como os principais factores clínicos condicionantes de melhoria clínica tardia, inferindo-se menor resistência à isquémia.

A relevância da idade como indicador de prognóstico funcional em doentes com AVC isquémico tem sido referida em muitos estudos ⁽²³⁻²⁸⁾. O envelhecimento leva à falência dos mecanismos de recondicionamento isquémico devido a perda da capacidade de reparação celular, disfunção metabólica e endotelial com aumento do stress oxidativo e desenvolvimento de um estado pró-inflamatório e pró-trombótico ^(11, 22, 23, 25-31). Neste sentido, diminui a resistência à isquémia e, conseqüentemente, a capacidade de recuperação após o AVC. Apesar desta associação, os resultados destes estudos, não permitem estabelecer uma

idade específica a partir da qual será mais provável haver ou não melhora tardia e não deverão ser utilizados como o único fundamento para decisão terapêutica em doentes idosos.

Em contexto de AVC isquémico agudo, a hiperglicémia associa-se a uma reacção de stress (por doença aguda) ou diabetes *mellitus* (mal controlada ou não diagnosticada previamente) ⁽³⁾. É responsável por efeitos deletérios a nível do tecido cerebral, devido à hiperlactacidémia, acidose, alteração da permeabilidade da membrana celular, disfunção mitocondrial e stress oxidativo ^(29, 32, 33). Estas alterações diminuem a resistência à isquémia, e aumentam o risco de complicações, nomeadamente edema cerebral e transformação hemorrágica, comprometendo os mecanismos de reparação celular após AVC agudo ^(33, 34). Contudo, importa realçar que o impacto da DM está associado sobretudo à fase pós-aguda do AVC, por compromisso dos mecanismos de neuroreabilitação, necessários à recuperação funcional ^(28, 29, 35). O nosso estudo limita-se ao contexto de AVC isquémico agudo e, portanto, considerações relativamente à fase pós-aguda do mesmo poderão induzir a associações pouco precisas.

Os resultados evidenciam que a pontuação na NIHSS é um factor de grande impacto no prognóstico funcional em doentes com AVC isquémico agudo. Pontuações elevadas traduzem maior gravidade e extensão da lesão e, portanto, maior quantidade de défices neurológicos a recuperar e menor quantidade de tecido cerebral não afectado para desencadear mecanismos de reparação celular após o AVC implicando menor resistência à isquémia ^(28, 29, 36). Alguns estudos sugerem que o pior prognóstico nestes doentes esteja associado à maior incidência de complicações, sobretudo a ocorrência de SICH ^(12, 36). Entretanto, os resultados evidenciam que a NIHSS à entrada é um preditor independente de resposta tardia, mesmo após o ajustamento à ocorrência de SICH.

Os resultados apresentados evidenciam que a HTA, FA e SICH, não são preditores clínicos independentes de resposta tardia. Estes resultados são concordantes com alguns estudos sobre o prognóstico funcional em doentes com AVC isquémico que sugerem que a influência destes factores clínicos não ocorra isoladamente, mas sim associada à presença de outras comorbilidades nomeadamente, a idade, gravidade inicial do AVC e glicémia à entrada^(3,9). Estão associados, sobretudo, ao agravamento do AVC em fase aguda, sendo menor a sua interferência com os mecanismos de resistência à isquémia.

A etiologia do AVC não foi associada à resposta clínica à fibrinólise endovenosa após recanalização precoce. Estes dados confirmam o papel determinante do estado vascular do doente (recanalização vs. oclusão persistente), sobrepondo-se ao mecanismo que conduziu à formação de trombo. Observámos contudo que a ausência de melhoria é tendencialmente mais frequente em doentes com AVC cardioembólico (49.6%). Estes resultados são concordantes com o estudo *Trial of Org 10172 Acute Ischemic Stroke (TOAST)*, que evidenciou pior prognóstico dos doentes com AVC cardioembólico⁽⁵⁾. Acresce que a associação reconhecida de eventos cardioembólicos com idade mais avançada e défices neurológicos mais graves na admissão, sugeriria já esta tendência. Nos doentes com AVC por doença de pequenos vasos, a recanalização não assume particular importância pela implícita ausência de oclusão de grandes vasos.

Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo está relacionada com o seu desenho retrospectivo e unicêntrico. No entanto, atendendo à significativa dimensão da amostra (n=269) acreditamos que permite responder com pertinência aos objectivos apresentados.

Uma melhoria imediata nas primeiras 2 horas após a fibrinólise, poderá ser pouco precisa, uma vez que as primeiras 24 horas após o AVC cursam com alterações significativas, quer por melhoria quer por agravamento associado a outras causas, (ex: re-oclusão arterial e edema cerebral) ⁽²⁹⁾. Nalguns estudos são analisados diferencialmente melhoria imediata (às 2 horas após a fibrinólise) e melhoria precoce (até às 24 horas após a fibrinólise) ⁽¹⁰⁾. Contudo, era nosso objectivo principal perceber o fenómeno de resposta imediata, pois representa o período onde poderemos ter mais intervenção terapêutica, onde é mais premente a necessidade de informar familiares sobre o prognóstico e, de acordo com dados prévios do serviço, sugerindo já uma associação da resposta às 2 horas com o resultado aos 3 meses (apesar de menos robustos que às 24 horas) ⁽³⁷⁾.

Conclusões

Concluimos que a idade, pontuação na NIHSS e glicémia à entrada são variáveis clínicas independentes preditoras de resposta tardia em doentes com AVC isquémico agudo e recanalização arterial precoce após a fibrinólise endovenosa.

Esta resposta tardia poderá estar associada ao fenómeno de “atordoamento” cerebral pelo insulto isquémico agudo, sendo influenciada pelo condicionamento isquémico devido à presença de factores clínicos associados a maior ou menor resistência à isquémia. Estes preditores clínicos parecem estar associados a diminuição da resistência à isquémia, o que poderá explicar a ocorrência de melhoria clínica apenas tardiamente.

Referências

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Stroke*. 2015 Jan;131(4):e29-e322.
2. Ferreira RC, Neves RCd, Rodrigues V, Nogueira PJ, Farinha CS, Soares A, et al. Portugal Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2014 Programa Nacional para Doenças Cérebro-Cardiovasculares. *DGS*. 2014 Nov(9):88.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947.
4. Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is stroke the most common cause of disability? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004 Jul;13(4):171-77.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41.
6. del Zoppo GJ. Plasminogen activators and ischemic stroke: conditions for acute delivery. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Jun;39(4):406-25.
7. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke*. 2013 May;15(2):90-8.

8. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1812-6.
9. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Interv Neurol*. 2000 Dec;55(11):1649-55.
10. Alexandrov AV, Hall CE, Labiche LA, Wojner AW, Grotta JC. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):449-52.
11. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS. Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv Neurol*. 2013 Sep;1(3-4):185-99.
12. del Zoppo GJ, Koziol JA. Recanalization and stroke outcome. *Stroke*. 2007 May;115(20):2602-5.
13. Bolli R, Marbán E. Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Physiol Rev*. 1999 Apr;79(2):609-34.
14. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):89-93.
15. Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, Jovin TG, Lutsep HL, Saver JL. Serial Alberta Stroke Program early CT score from baseline to 24 hours in Solitaire Flow

Restoration with the Intention for Thrombectomy study: a novel surrogate end point for revascularization in acute stroke. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):723-7.

16. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Grotta JC, et al. Transcranial Doppler Ultrasound Criteria for Recanalization After Thrombolysis for Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke*. 2000 May;31(5):1128-32.

17. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, et al. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1534-7.

18. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091-6.

19. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors - Part I of III. *Angiology*. 2000 Oct;51(10):793-808.

20. Perk J, De Backer G Fau - Gohlke H, Gohlke H Fau - Graham I, Graham I Fau - Reiner Z, Reiner Z Fau - Verschuren WMM, Verschuren Wm Fau - Albus C, et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. 2013 Apr(1827-6806).

21. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a

comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(15):960-8.

22. Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nature medicine*. 2011 Nov 17(11):1391-401.

23. Bagg S, Pombo AP, Hopman W. Effect of age on functional outcomes after stroke rehabilitation. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):179-85.

24. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov;384(9958):1929-35.

25. Kim T, Vemuganti R. Effect of Sex and Age Interactions on Functional Outcome after Stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Nov.

26. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Interv Neurol*. 2012 Jan;78(4):279-85.

27. Kwakkel G, Kollen BJ. Predicting activities after stroke: what is clinically relevant? *Int J Stroke*. 2013 Jan;8(1):25-32.

28. Bayona NA, Bitensky J, Foley N, Teasell R. Intrinsic factors influencing post stroke brain reorganization. *Top Stroke Rehabil*. 2005 Aug;12(3):27-36.

29. Seners P, Turc G, Oppenheim C, Baron JC. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a

systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):87-94.

30. Costa JF, Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AF. Myocardial remote ischemic preconditioning: from pathophysiology to clinical application. *Rev Port Cardiol*. 2013 Nov;32(11):893-904.

31. Popa-Wagner A, Carmichael ST, Kokaia Z, Kessler C, Walker LC. The response of the aged brain to stroke: too much, too soon? *Curr Neurovasc Res*. 2007 Aug;4(3):216-27.

32. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of Glucose and Pao₂ Modulation on Cortical Intracellular Acidosis, NADH Redox State, and Infarction in the Ischemic Penumbra. *Stroke*. 1999 Jan;30(1):160-70.

33. Arnold M, Mattle S, Galimanis A, Kappeler L, Fischer U, Jung S, et al. Impact of admission glucose and diabetes on recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis for ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):985-91.

34. Della Morte D, Abete P, F G, Scaglione A, D'Ambrosio D, Gargiulo G, et al. Transient ischemic attack before nonlacunar ischemic stroke in the elderly. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008 Sep;17(5):257-62.

35. Szczudlik A, Slowik A, Turaj W, Wyrwicz-Petkow U, Pera J, Dziedzic T, et al. Transient hyperglycemia in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2001 Aug;189(1-2):105-11.

36. Adams HPJ, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the

Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Interv Neurol.* 1999 Jul;53(1):126-31.

37. Isidoro L, Sargento-Freitas J, Silva F, Cardoso R, Mendonça N, Machado C, et al. Neurological improvement in the first 24 hours after intravenous fibrinolysis and long-term functional recovery. *Cerebrovascular Diseases*; 2013 Jan.

Anexos

A. Folha de entrada na U-AVC

Nota de Entrada

Nome: _____
PU: _____

AP / Factores de Risco

- HTA Dislipidémia ICC
- Pré-DM DM Tipo 1 DM Tipo 2 Alcoolismo _____
- Tabagismo Activo/Prévio(UMA: _____)
- FA Persistente FA Paroxística Espec.Méd.Assist. _____
- Dç coronária _____ Dç Art. Periférica _____
- Outros/AP: _____

Condição prévia

Medicação habitual

mRS: _____
Social: _____

HFam (incluindo AVC/EAM)

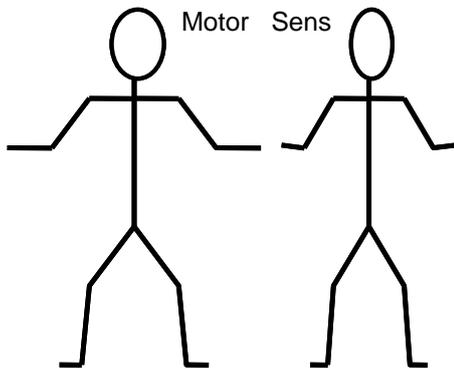
Instalação: ___/___/___; ___:___ Proveniência/ativação: _____

HDA

Ensaio:

Classific. Oxford/TOAST/Sind Vascular:

EO



Glasgow Inicial: E__M__V__ NIHSS Inicial: _____

ECD

ECD Pedidos

TC-CE:

ASPECTS: _____

Análises:

ECG:

B. Modified Rankin Scale - mRS



SCORE	DESCRIPTION
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

TOTAL (0-6): _____

References

Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957;2:200-15.

Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500.

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." *Stroke* 1988;19(5):604-7.

C. National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS

NOME



PU

		DATA							
1a. Nível de consciência	0	Alerta							
	1	Sonolento (mínima estimulação)							
	2	Sonolento (estimulação repetida)							
	3	Coma							
1b. Pergunte ao doente o mês e a idade	0	Responde a ambas as questões							
	1	Responde a uma questão correctamente							
	2	Ambas as respostas são incorrectas							
1c. Peça ao doente para abrir/fechar os olhos e abrir/fechar a mão	0	Obedece a ambas as ordens							
	1	Obedece a uma ordem correctamente							
	2	Ambas incorrectas							
2. Melhor movimento ocular	0	Normal							
	1	Limitação parcial dos movimentos oculares							
	2	Desvio forçado dos olhos							
3. Campos visuais	0	Sem déficits campimétricos							
	1	Hemianópsia parcial							
	2	Hemianópsia completa							
	3	Hemianópsia bilateral							
4. Parésia facial	0	Movimentos simétricos e normais							
	1	Parésia menor							
	2	Parésia parcial							
	3	Parésia total de um ou ambos os lados							
5a. Força muscular — Membro superior direito	0	Normal							
	1	Membro começa a cair antes dos 10 sec							
	2	Alguma força contra a gravidade							
	3	Sem força para vencer a gravidade							
	4	Sem movimento							
5b. Força muscular — Membro superior esquerdo	0	Normal							
	1	Membro começa a cair antes dos 10 sec							
	2	Alguma força contra a gravidade							
	3	Sem força para vencer a gravidade							
	4	Sem movimento							
6a. Força muscular — Membro inferior direito	0	Normal							
	1	Membro começa a cair antes dos 5 sec							
	2	Alguma força contra a gravidade							
	3	Sem força para vencer a gravidade							
	4	Sem movimento							
6b. Força muscular — Membro inferior esquerdo	0	Normal							
	1	Membro começa a cair antes dos 5 sec							
	2	Alguma força contra a gravidade							
	3	Sem força para vencer a gravidade							
	4	Sem movimento							
7. Ataxia dos membros	0	Sem ataxia							
	1	Presente em um membro							
	2	Presente em dois membros							
8. Sensibilidade	0	Normal							
	1	Diminuição ligeira a moderada							
	2	Perda de sensibilidade severa ou total							
9. Linguagem	0	Sem afasia							
	1	Afasia ligeira a moderada							
	2	Afasia severa							
	3	Mutismo, afasia global							
10. Disartria (lendo palavras)	0	Articulação normal							
	1	Disartria ligeira a moderada							
	2	Palavras ininteligíveis ou incapaz falar							
	3	Não testável							
11. Inatenção	0	Normal							
	1	Inatenção para estímulo simultâneo bilateral numa modalidade sensorial							
	2	Hemi-inatenção severa ou em mais do que uma modalidade sensorial							
		TOTAL							