

**Título:** Fatores preditores de resposta clínica em doentes com  
AVC isquémico submetidos a fibrinólise endovenosa

**Autor:** Rosa Margarida Almeida Cardoso

**Afiliação:** Estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina da  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

**Endereço:** Rua Associação Artística Vimaranense, 4835-023 Guimarães  
rosa\_cardoso9@hotmail.com

*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre de Medicina, sob orientação científica do Professor Doutor Luís Augusto Salgueiro e Cunha e co-orientação do Dr. Fernando António Alves Silva.*

## Índice

Legenda de siglas .....	4
Resumo .....	6
Abstract .....	8
Introdução .....	10
Material e métodos .....	12
Resultados .....	15
Discussão dos resultados .....	27
Conclusões .....	35
Agradecimentos .....	36
Referências bibliográficas .....	37
Anexos .....	41

## **Legenda de Siglas**

ACA – artéria cerebral anterior

ACI – artéria carótida interna

ACM – artéria cerebral média

ACP – artéria cerebral posterior

ADO – antidiabético oral

AIT – acidente isquémico transitório

AP – antecedentes pessoais

ARA – antagonista do recetor da angiotensina

ASPECTS – *Alberta stroke program early CT score*

AVC – acidente vascular cerebral

BEC – bloqueador dos canais de cálcio

CHUC – Centro hospitalar universitário de Coimbra

DM – diabetes mellitus

ECASS - *European Cooperative Acute Stroke Study*

FA – fibrilhação auricular

Hb - hemoglobina

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

HTA – hipertensão arterial

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

INR – índice internacional normalizado

mRS – *modified Rankin Scale*

NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*

NINDS - *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

LACI – enfarte lacunar

PACI – enfarte parcial da circulação anterior

PCR – proteína C-reativa

POCI – enfarte da circulação posterior

SITS-MOST - *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–Monitoring Study*

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TACI – enfarte total da circulação anterior

TAD – tensão arterial diastólica

TAS - tensão arterial sistólica

TC-CE – tomografia computadorizada – crânio-encefálica

TOAST - *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*

TVC – trombose venosa cerebral

UAVC – unidade de acidentes vasculares cerebrais

## **Resumo**

### **Introdução**

Em Portugal, o AVC constitui a primeira causa de morte e uma das principais causas de incapacidade no adulto, sendo o alteplase (activador recombinante do plasminogénio tecidual – rt-PA) a única terapia médica aprovada.

Vários estudos identificam fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, como possíveis preditores de resposta clínica nestes doentes.

Este trabalho tem como principal objetivo a identificação de variáveis clínicas, laboratoriais e imagiológicas determinantes do prognóstico funcional em doentes com AVC isquémico submetidos a fibrinólise endovenosa.

### **Métodos**

Foram estudados ambiespetivamente os doentes consecutivamente internados na UAVC, entre 1 de Abril de 2010 a 30 de Abril de 2012, com o diagnóstico inicial de AVC isquémico, submetidos a fibrinólise endovenosa e para os quais foi possível recolher o estado funcional aos 3 meses.

Os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos foram recolhidos por consulta de instrumento de registo específico da UAVC dos CHUC-HUC. O diagnóstico final foi confirmado por consulta de carta de alta.

O *status* funcional do doente foi avaliado aos 3 meses utilizando a escala de mRS (*modified Rankin Scale*). Foram considerados dois grupos distintos: um designado de “bom outcome”, para valores de mRS  $\leq 2$ ; e um outro designado de “mau outcome”, contemplando os doentes com mRS  $> 2$ .

## **Resultados**

O estudo incluiu um total de 173 doentes com diagnóstico confirmado de AVC isquémico e submetidos a fibrinólise endovenosa. Em 34% documentou-se um bom *outcome* aos 3 meses, enquanto 66% tiveram um mau prognóstico funcional.

Na análise univariada verificou-se haver uma relação estatisticamente significativa entre o prognóstico aos três meses de evolução e as variáveis: tabagismo; medicação crónica com anticoagulantes, IECAs, ARAs e ADO; NIHSS total e item 2; leucócitos; TAS e oclusão de artéria de grande calibre.

Na análise multivariada, apenas mantiveram independência como fatores preditores de prognóstico o tabagismo, a toma de ARAs, o valor de NIHSS total e a oclusão de artéria de grande calibre.

## **Conclusão**

Os resultados deste estudo sugerem a medicação crónica com ARAs, a avaliação inicial pelo NIHSS (valor total) e o local de oclusão arterial como fatores preditores de resposta clínica à fibrinólise endovenosa, como terapia aguda do AVC isquémico.

**Palavras-chave:** alteplase; AVC isquémico; fatores prognósticos; fibrinólise endovenosa; mRS

## **Abstract**

### **Background**

Stroke is in Portugal the first cause of death and one of the most important causes of disability in the adults, being alteplase (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA) the only medical treatment approved.

Many studies already identified risk factors, modifiable or not, as possible predictors of clinical response on those patients.

The aim of present work is identifying clinical, laboratorial and imagiological risk factors whose determine the functional prognostic in patients with acute ischemic stroke and treated with intravenous fibrinolysis.

### **Methods**

All the patients admitted at the Stroke Unity, between first of April 2010 to 30<sup>th</sup> of April 2012, with the initial diagnose of acute ischemic stroke and treated with intravenous fibrinolysis and for those was possible to know the functional prognosis after three months were ambiespectively studied.

Clinical, laboratorial and imagiological data were collected by accessing specific register instrumentation of Coimbra's University Hospital's Stroke Unity. Final diagnosis was confirmed by checking note of discharge.

Functional *status* of patients was determined by using mRS (modified Rankin Scale) at the three months. Two distinct groups were considered: one of those named “good outcome”, including all the patients with mRS  $\leq 2$ ; and one another named “bad outcome”, including all the patients with mRS  $> 2$ .



## **Results**

This study included a total of 173 patients with confirmed diagnosis of ischemic stroke and treated with intravenous fibrinolysis. 34% of them had a good outcome at three months, while 66% had a worst functional prognosis at the same time.

In univariate analysis there was a statistically significant relationship between the three months' prognosis and: tobacco; chronic medication with anticoagulants, ACE inhibitors, ARBs and oral antidiabetics; total score and item 2 of NIHSS; leukocytes; SBP and occlusion of large artery.

In multivariate analysis, only tobacco, ARBs, total value of NIHSS and occlusion of big artery, maintained the status of independent prognostic factors.

## **Conclusions**

The results of this study suggest chronic medication with ARBs, initial neurological evaluation by using NIHSS (total score) and the local where the arterial occlusion occurs, as clinical prognostic factors by using intravenous fibrinolytic therapy in patients with acute ischemic stroke.

**Keywords:** alteplase; intravenous fibrinolysis; ischemic stroke; mRS; prognostic factors.

## Introdução

O AVC (acidente vascular cerebral) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade permanente a nível mundial, sendo a terceira causa de morte nos países desenvolvidos [1]. Em Portugal, o AVC constitui a primeira causa de morte e uma das principais causas de incapacidade no adulto [2].

Cerca de 80% de todos os AVC's são isquémicos, resultando da interrupção do fluxo sanguíneo arterial cerebral por embolia, trombose local ou doença de pequenos vasos [3]. São várias as classificações aplicáveis, sendo a TOAST modificada (Trial of ORG 10172 in *Acute Stroke Treatment*) uma das mais utilizadas, subdividindo os AVC's isquémicos em quatro grupos etiológicos principais: ateroscleróticos, cardioembólicos, lacunares ou indeterminados [4].

Outrora considerado como uma fatalidade e encarado de forma nihilista, as últimas décadas têm sido revolucionárias na abordagem terapêutica a esta patologia. Em 1995 foi demonstrada pela primeira vez a eficácia de um agente farmacológico na fase aguda do AVC isquémico – o alteplase, ativador recombinante do plasminogénio tecidual (rt-PA), constituindo hoje ainda a única terapia médica aprovada [5]. Apenas em 2002 a Agência Europeia do Medicamento aprovou para uso clínico o rt-PA, embora com um conjunto de restrições à sua utilização, resultantes do ensaio clínico NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), sendo a mais relevante a restrição temporal da sua aplicação até às 3 horas de instalação do AVC [5, 6].

Ainda que tenha sido revolucionária, a utilização da fibrinólise endovenosa fica aquém da esperada, estimando-se taxas de tratamento entre os 2 e os 20% de todos os AVC's. Tal facto deve-se primordialmente ao intervalo de tempo excessivamente longo, desde o início da sintomatologia, até à chegada a um centro de tratamento especializado [5]. Na verdade, os

estudos mais recentes, particularmente o ECASS III, demonstraram que a o rt-PA é eficaz e seguro até às 4h30min, sendo este limite temporal adotado pela maioria das sociedades internacionais [5, 7, 8, 9], permitindo aumentar o número de doentes tratados. Também a organização dos cuidados médicos em unidades específicas, as UAVC (unidades de AVC), tem contribuído para que o alteplase possa ser oferecido a mais doentes e o mais rapidamente possível, continuando este último objetivo a ser primordial na abordagem do AVC isquémico agudo.

Após demonstradas a eficácia e segurança do alteplase, como terapêutica eficaz na redução da morbidade dos doentes com AVC isquémico, é fundamental identificar que fatores estão associados a uma melhoria do prognóstico a curto prazo, bem como a uma melhor recuperação funcional ao longo do tempo [9].

Vários estudos identificam já fatores de risco, modificáveis e não modificáveis, como possíveis preditores de resposta clínica nestes doentes, como por exemplo: HTA, hiperglicemia, idade e défices neurológicos prévios à fibrinólise avaliados pela escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). São ainda múltiplos os trabalhos na literatura que apontam outro conjunto de variáveis, recorrendo a métodos de imagem não disponíveis em todos os centros ou não imediatamente identificáveis [9, 10, 11, 12].

Este trabalho tem então como principal objetivo a identificação de fatores clínicos, laboratoriais e imagiológicos determinantes do prognóstico em doentes com AVC isquémico submetidos a fibrinólise endovenosa, variáveis essas passíveis de uma rápida identificação no decurso da abordagem inicial ao doente com evento vascular isquémico agudo.

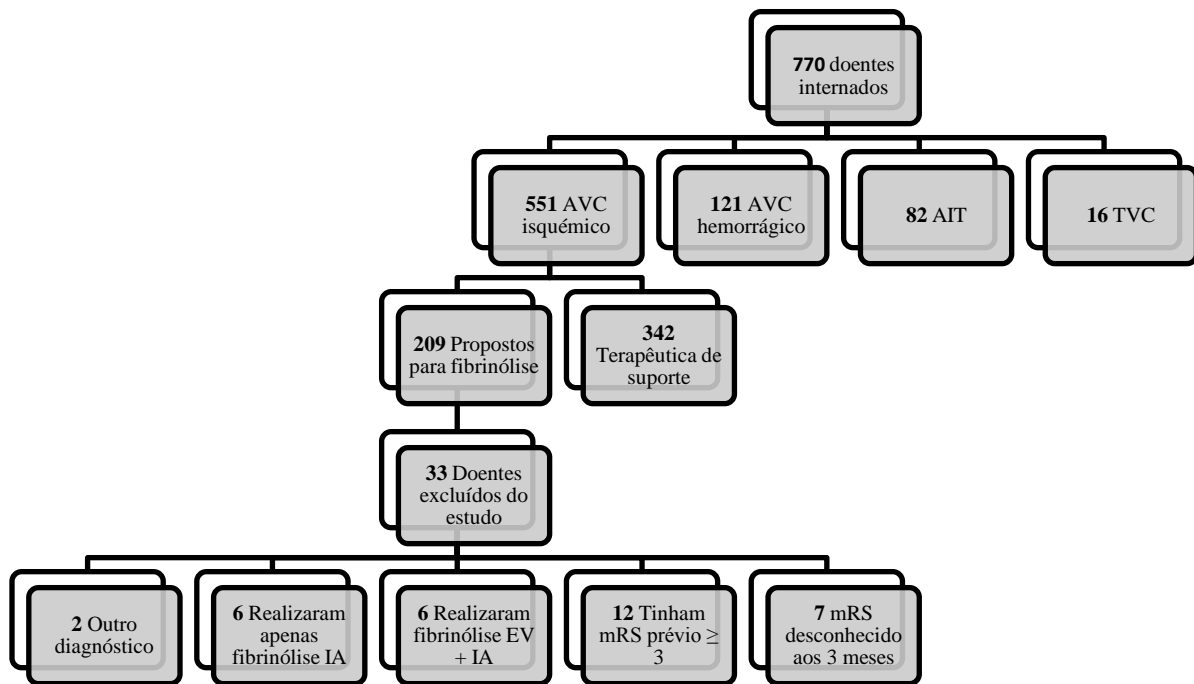
## **Materiais e métodos**

Estudo observacional, ambiespetivo, que incluiu os doentes consecutivamente internados na UAVC do serviço de Neurologia dos HUC-CHUC, no período decorrido entre 1 de Abril de 2010 a 30 de Abril de 2012, com o diagnóstico inicial de AVC isquémico submetidos a fibrinólise endovenosa e para os quais foi possível recolher o estado funcional aos 3 meses.

Os dados clínicos (antecedentes pessoais, exame neurológico com escala NIHSS – ver **Anexo A**), laboratoriais e imagiológicos foram recolhidos por consulta de instrumento de registo específico da UAVC dos CHUC-HUC, preenchido à data de internamento do doente por neurologista vascular (**Anexo B**). O diagnóstico final foi confirmado por consulta de carta de alta.

O *status* funcional do doente foi avaliado aos 3 meses utilizando a escala de mRS (*modified Rankin Scale* – **Anexo C**). Foram considerados dois grupos distintos: um designado de “bom outcome”, para valores de mRS  $\leq 2$ ; e um outro designado de “mau outcome”, contemplando os doentes com mRS  $> 2$ . Os valores do mRS foram recolhidos a partir do registo das consultas de seguimento de Risco Vascular. Em 8 doentes, sem seguimento nestas consultas, foi efetuado contacto telefónico para determinação do estado funcional.

A **Figura 1** mostra a distribuição de todos os doentes admitidos neste período, de acordo com o diagnóstico inicial, bem como aqueles que foram incluídos na análise. Dos 551 doentes admitidos por AVC isquémico, 209 foram submetidos a terapêutica de fase aguda (38%). Destes, foram excluídos 33 doentes: 12 por terem efetuado fibrinólise IA (seis de primeira intenção e seis de resgate após rt-PA endovenosa); 12 por apresentarem um mRS prévio  $\geq 3$ ; dois por terem um diagnóstico final não vascular e sete por não terem *follow-up*.



**Figura 1. Número de pacientes admitidos na UAVC de 1 de Abril de 2010 a 30 de Abril de 2012 e seleção para inclusão no estudo.**

Na análise estatística foi utilizado o *software* SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 20.0 para Windows®.

Primariamente, realizou-se uma análise univariada, utilizando testes do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para as variáveis binárias: género; história prévia de AVC, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilhação auricular

(FA), dislipidemia, coronariopatia, doença arterial periférica, tabagismo e alcoolismo; toma prévia de estatina, antiagregante, anticoagulante, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonista do receptor da angiotensina (ARA), diurético, beta-bloqueante, bloqueador dos canais de cálcio (BEC), antidiabético oral (ADO) e insulina; hiperdensidade de artéria e oclusão de artéria de grande calibre.

Realizaram-se também testes *t-student* independentes, para as variáveis contínuas estudadas (idade; tempo de fibrinólise; valores à entrada de INR, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, PCR, *score* NIHSS, TAS, TAD, glicemia e temperatura). O resultado da análise destas variáveis foi expresso sob a forma de média  $\pm$  desvio-padrão.

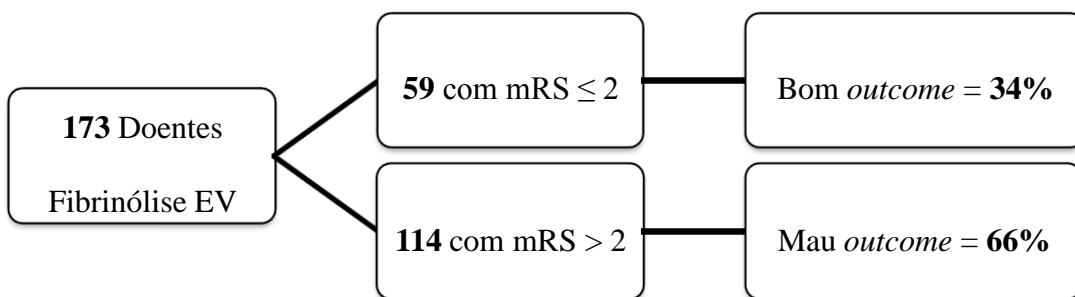
As variáveis ASPECTS, NIHSS 1a e NIHSS item 2, foram comparadas recorrendo aos testes de *Mann-Whitney U*, particularmente por serem variáveis ordinais, não normais.

Finalmente, foi efetuada uma análise multivariada, utilizando o modelo de regressão logística binária. Este passo teve por objetivo avaliar a independência de cada fator para a predição de um bom prognóstico aos três meses. Para a escolha dos fatores a incluir nesta regressão, foi selecionado um ponto de corte ( $p < 0.1$ ) na análise previamente feita, tendo-se obtido como variáveis potencialmente preditivas: idade; TAS; tabagismo; anticoagulação, IECA, ARA e ADO prévios; hiperdensidade de artéria; oclusão de artéria de grande calibre; NIHSS total; NIHSS item 2. Não foram incluídas todas as variáveis com  $p < 0.1$ , tendo-se excluído os valores de leucócitos e de plaquetas. Apesar de não cumprir este critério, foi ainda incluída a variável “tempo de fibrinólise”. Consideraram-se resultados significativos a obtenção de um valor de  $p < 0.05$ .

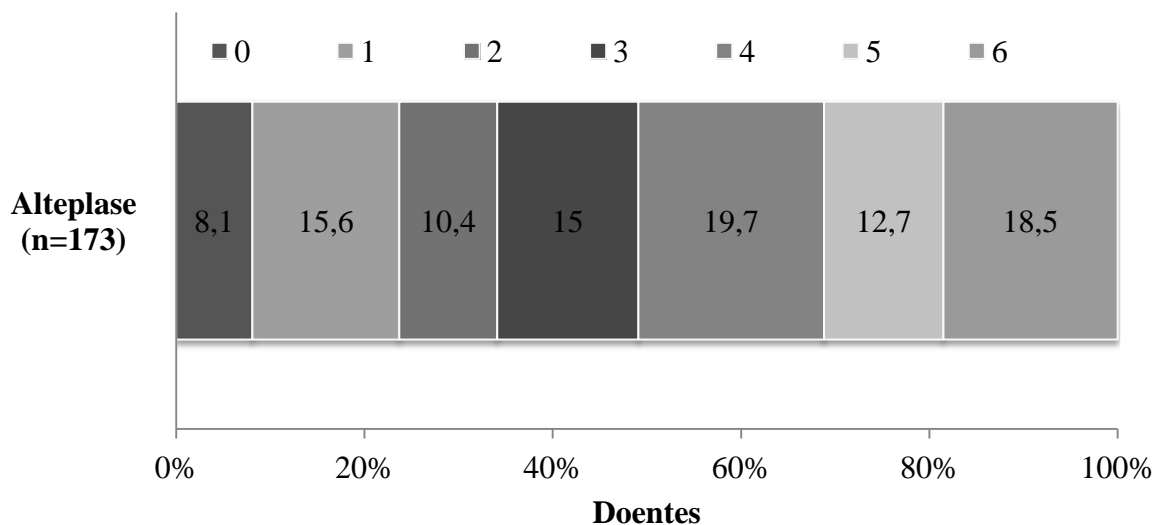
## Resultados

O estudo incluiu um total de 173 doentes com diagnóstico confirmado de AVC isquémico e submetidos a fibrinólise endovenosa. Em 59 (34%) documentou-se um bom *outcome* aos 3 meses, enquanto 114 (66%) tiveram um mau prognóstico funcional (**Figura 2**).

A **Figura 3** apresenta a distribuição dos doentes de acordo com os valores individuais de mRS, aos 3 meses.



**Figura 2. Distribuição dos doentes segundo o valor definido para a escala de avaliação funcional.** Para o valor de mRS definido, 34% dos doentes diagnosticados com AVC isquémico e submetidos a terapêutica fibrinolítica tiveram uma evolução favorável ao final de três meses.



**FIGURA 3. Distribuição dos doentes, segundo os valores da escala de Rankin modificada (mRS).** Verificou-se que a maior percentagem de doentes apresentou mRS igual a quatro. De um modo geral, a maioria dos doente distribuiu-se pelos valores correspondentes a uma pior recuperação funcional (mRS >2).

As **Tabelas I, II e III** mostram, respetivamente, a distribuição dos doentes, de acordo com as características demográficas, fatores de risco cardiovascular e medicação prévia e a sua independência prognóstica aos três meses de evolução.

A maioria dos doentes era do sexo masculino (54.3%), com uma idade média de 72.2 anos. O grupo de doentes com bom prognóstico apresentou uma idade média inferior em cerca de 4 anos (70.0 *versus* 73.6,  $p=0.052$ ).



**Tabela I. Características demográficas dos doentes submetidos a fibrinólise endovenosa, segundo os grupos de bom e mau *outcome* aos três meses de evolução**

	Total (n=173)	Mau <i>outcome</i> (n=114)	Bom <i>outcome</i> (n=59)	<i>p</i> -valor
<b>Idade</b>	72.2 ± 11.8	73.6 ± 11.2	70.0 ± 12.3	0.052
<b>Sexo feminino</b>	79 (45.7%)	53 (46.5%)	26 (44.1%)	0.762

Apenas 19 doentes (11.0%) apresentaram antecedentes de AVC. Embora sem significado estatístico, a sua presença associou-se a um pior prognóstico funcional. Foi identificada HTA em 74.6% dos doentes, DM em 24.9% e dislipidemia em 28.9%, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Em 57 (33.0%) havia história de FA e em 9.8% de ICC. Nenhum destes antecedentes foi preditor de *outcome* clínico na nossa amostra.

Apenas 25 (14.5%) doentes apresentavam hábitos tabágicos, sendo a sua presença associada a uma melhor recuperação funcional ( $p=0.013$ ). O alcoolismo não foi preditor de *outcome*, bem como a co-existência de outras patologias vasculares como a coronariopatia (10.4%) e a doença arterial periférica (1.2%).

No que respeita à medicação prévia, verificou-se, na análise univariada, que a toma de antiacoagulantes orais (anti-vitâmicos K) estava associada a um melhor *outcome* funcional aos três meses (dos sete doentes incluídos, cinco apresentaram  $mRS \leq 2$  e apenas dois  $mRS > 2$ ,  $p=0.044$ ).

**Tabela II. Fatores de risco cardiovascular dos doentes submetidos a fibrinólise endovenosa, segundo os grupos de bom e mau *outcome* aos três meses de evolução**

	<b>Total (n=173)</b>	<b>Mau <i>outcome</i> (n=114)</b>	<b>Bom <i>outcome</i> (n=59)</b>	<b><i>p</i>-valor</b>
<b>AVC prévio</b>	19(11.0%)	14(12.4%)	5(8.6%)	0.458
<b>DM</b>	43(24.9%)	27(23.7%)	16(27.6%)	0.576
<b>HTA</b>	129(74.6%)	87(76.3%)	42(72.4%)	0.576
<b>ICC</b>	17(9.8%)	11(9.7%)	6(10.2%)	0.913
<b>FA</b>	57(33.0%)	39(34.5%)	18(30.5%)	0.596
<b>Tabagismo</b>	25(14.5%)	11(9.7%)	14(23.7%)	0.013
<b>Dislipidemia</b>	50(28.9%)	33(29.2%)	17(29.3%)	0.988
<b>Coronariopatia</b>	18(10.4%)	12(10.6%)	6(10.2%)	0.927
<b>Alcoolismo</b>	21(12.1%)	13(11.4%)	8(14.0%)	0.621
<b>Doença arterial periférica</b>	2(1.2%)	2(1.8%)	0(0.0%)	0.317

AVC – acidente vascular cerebral; DM – diabetes mellitus; HTA – hipertensão arterial; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; FA – fibrilação auricular

Por outro lado, a história de terapêutica crónica com IECA correlacionou-se com um pior prognóstico funcional ( $p=0.002$ ) enquanto a terapêutica com ARA se associou a uma boa evolução ( $p=0.010$ ). Não se obteve diferença significativa entre os dois grupos de doentes para a toma prévia de estatinas (28.9% do total de doentes), antiagregantes (29.5%), diuréticos, beta-bloqueantes, BECs e insulina.

**Tabela III. Medicação prévia dos doentes submetidos a fibrinólise endovenosa, segundo os grupos de bom e mau *outcome* aos três meses de evolução**

	Total (n=173)	Mau <i>outcome</i> (n=114)	Bom <i>outcome</i> (n=59)	<i>p</i> -valor
<b>Estatina</b>	50(28.9%)	33(29.5%)	17(29.8%)	0.961
<b>Antiagregante</b>	51(29.5%)	38(34.2%)	13(22.4%)	0.112
<b>Anticoagulante</b>	7(4.1%)	2(1.9%)	5(8.5%)	0.044
<b>IECA</b>	45(26.0%)	38(35.2%)	7(12.3%)	0.002
<b>ARA</b>	41(23.7%)	20(18.5%)	21(36.8%)	0.010
<b>Diurético</b>	59(34.1%)	42(38.2%)	17(29.8%)	0.284
<b><math>\beta</math>-Bloq</b>	31(17.9%)	21(19.3%)	10(17.2%)	0.749
<b>BEC</b>	27(15.6%)	18(16.2%)	9(15.5%)	0.906
<b>ADO 1º</b>	22(12.7%)	10(8.9%)	12(21.1%)	0.027
<b>Insulina</b>	7(4.0%)	6(5.4%)	1(1.7%)	0.258

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – antagonista do receptor da angiotensina;  $\beta$ -Bloq – beta-bloqueante; BEC – bloqueador dos canais de cálcio; ADO – antidiabético oral

Para os parâmetros de avaliação clínica e laboratorial à entrada no serviço de urgência (**Tabela IV**), valores mais elevados de leucócitos ( $p=0.16$ ) e de plaquetas ( $p=0.069$ ) associaram-se a uma pior recuperação funcional. Também o valor de TAS prévio ao início da fibrinólise se associou de forma negativa ao *outcome* ( $p=0.042$ ).

Em 102 doentes (59%) foi identificada oclusão na ACI, segmento M1 de ACM ou artéria basilar (designadas neste estudo como artérias de grande calibre) estando associadas com significância estatística a mRS mais elevados ( $p < 0.001$ ).

Para os restantes parâmetros à entrada no serviço de urgência não se encontrou diferença no *outcome* aos três meses de evolução: valores de INR, hemoglobina, PCR, TAD, glicemia, temperatura, hiperdensidade espontânea de artéria cerebral em TC ( $p=0.100$ ) e ASPECTS ( $p=0.128$ ).

Em relação à escala NIHSS, apenas o valor total e o item 2 (“melhor movimento ocular”) foram estatisticamente diferentes entre os grupos ( $p < 0.001$ ).

Verificou-se ainda que o tempo da fibrinólise não contribuiu para a diferença prognóstica definida ( $p=0.761$ ).

**Tabela IV. Parâmetros de avaliação intra-hospitalar dos doentes submetidos a fibrinólise ev, segundo os grupos de bom e mau *outcome* aos três meses de evolução**

	<b>Total (n=173)</b>	<b>Mau <i>outcome</i> (n=114)</b>	<b>Bom <i>outcome</i> (n=59)</b>	<b><i>p</i>- valor</b>
<b>Tempo de fibrinólise</b>	156.3 ± 52.6	157.3 ± 47.5	154.8 ± 60.5	0.761
<b><u>Escala de NIHSS</u></b>				
<b>Total</b>	15.2 ± 6.8	17.6 ± 6.3	11.0 ± 5.8	<0.001
<b>1a</b>	Mediana = 0	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.155
<b>2</b>	Mediana = 0	1.3 ± 0.7	0.7 ± 0.8	<0.001
<b><u>Analíticas</u></b>				
<b>INR</b>	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.416
<b>Leucócitos</b>	8.3 ± 2.8	8.6 ± 2.8	7.6 ± 2.2	0.016
<b>Plaquetas</b>	209.7 ± 72.6	218.2 ± 80.8	196.7 ± 54.8	0.069
<b>Hb</b>	13.6 ± 2.0	13.6 ± 2.2	13.7 ± 1.7	0.844
<b>PCR</b>	1.1 ± 1.8	1.2 ± 1.9	0.9 ± 1.7	0.254
<b>TAS</b>	163.2 ± 29.6	167.1 ± 28.0	156.9 ± 32.0	0.042
<b>TAD</b>	90.3 ± 77.7	94.6 ± 96.8	82.9 ± 17.5	0.359
<b>Glicemia</b>	136.2 ± 55.2	136.4 ± 55.0	134.4 ± 51.3	0.826
<b>Temperatura</b>	36.3 ± 0.5	36.2 ± 0.5	36.3 ± 0.5	0.336
<b><u>Imagiológicas</u></b>				
<b>Hiperdensidade de artéria</b>	93 (53.8%)	66 (58.9%)	27 (45.8%)	0.100
<b>ASPECTS</b>	Mediana = 9	8.3 ± 2.7	8.9 ± 1.2	0.13
<b>Artéria de grande calibre</b>	102 (59%)	78 (68.4%)	24 (40.7%)	<0.001

INR – índice nacional normalizado; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*; Hb – hemoglobina; PCR – proteína C-reativa; TAS/TAD - tensão arterial sistólica/diastólica ; ASPECTS - *Alberta stroke program early CT score*

Relativamente à etiologia do AVC (**Tabela V**) verificou-se que a mais prevalente foi a cardioembólica (52% dos doentes) e a que se associou significativamente a um bom *outcome* foi a lacunar (boa recuperação em 8 dos 9 doentes tratados).

**Tabela V. Etiologia TOAST do AVC isquémico dos doentes submetidos a fibrinólise endovenosa, segundo os grupos de bom e mau *outcome* aos três meses de evolução**

	<b>Cardioembólico</b>	<b>Aterotrombótico</b>	<b>Lacunar</b>	<b>Indeterminado</b>
<b>Total (n=173)</b>	90 (52%)	45 (26%)	9 (5.2%)	23 (13.3%)
<b>Bom <i>outcome</i> (n=59)</b>	29 (32.2%)	15 (33.3%)	8 (88.9%)	6 (26.1%)
<b>Mau <i>outcome</i> (n=114)</b>	61 (67.8%)	30 (66.7%)	1 (11.1%)	17 (73.9%)
<b><i>p</i>-valor</b>	0.587	0.899	<0.001	0.384

Quanto à síndrome clínica (**Tabela VI**), 69.9% dos doentes apresentaram TACI, sendo os LACI e POCI os menos representados nesta amostra. Foi demonstrada, em análise univariada, significância estatística para todas as síndromes clínicas, com maior poder para os TACI (78% destes tiveram evolução desfavorável) e para os PACI (59.5% dos doentes com PACI apresentaram um bom *outcome* clínico).

**Tabela VI. Síndrome clínico dos doentes submetidos a fibrinólise endovenosa, segundo os grupos de bom e mau *outcome* aos três meses de evolução**

	POCI	TACI	PACI	LACI
<b>Total (n=173)</b>	8 (4.6%)	121 (69.9%)	37 (21.4%)	6 (3.5%)
<b>Bom <i>outcome</i> (n=59)</b>	5 (62.5%)	26 (21.5%)	22 (59.5%)	5 (83.3%)
<b>Mau <i>outcome</i> (n=114)</b>	3 (37.5%)	95 (78.5%)	15 (40.5%)	1 (16.7%)
<b><i>p</i>-valor</b>	0.083	<0.001	<0.001	0.01

POCI – enfarte da circulação posterior; TACI – enfarte total da circulação anterior; PACI – enfarte parcial da circulação anterior; LACI – enfarte lacunar

A **Tabela VII** mostra os valores de Odds Ratio e do Intervalo de Confiança (95%) para a análise de regressão binária logística. Verificou-se aqui que o tabagismo, a toma prévia de ARAs, o valor inicial para a escala de NIHSS e a oclusão de artéria de grande calibre foram efetivamente fatores prognósticos independentes, três meses após a ocorrência de AVC isquémico (com valores de *p* respetivamente 0.016, 0.022, <0.001 e 0.039).

**Tabela VII. Resultados da análise multivariada pelo modelo de regressão logística binária**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b><i>p</i>-valor</b>
<b>Idade</b>	0.997	0.953 - 1.043	0.899
<b>Tabagismo</b>	5.229	1.358 - 20.131	0.016
<b>Anticoagulação</b>	5.329	0.042 - 67.418	0.196
<b>IECA</b>	0.433	0.131 - 1.430	0.170
<b>ARA</b>	3.502	1.203 - 10.194	0.022
<b>ADO</b>	3.439	0.901 - 13.124	0.071
<b>TAS</b>	0.989	0.973 - 1.007	0.223
<b>NIHSS total</b>	0.831	0.750 - 0.921	<0.001
<b>NIHSS 2</b>	0.714	0.346 - 1.476	0.363
<b>Hiperdensidade de artéria</b>	0.690	0.255 - 1.868	0.465
<b>Artéria de grande calibre</b>	0.998	0.996 - 1.000	0.039
<b>Tempo de fibrinólise</b>	0.996	0.987 - 1.004	0.322

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA – antagonista do receptor da angiotensina; ADO – antidiabético oral; TAS – tensão arterial sistólica; NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*



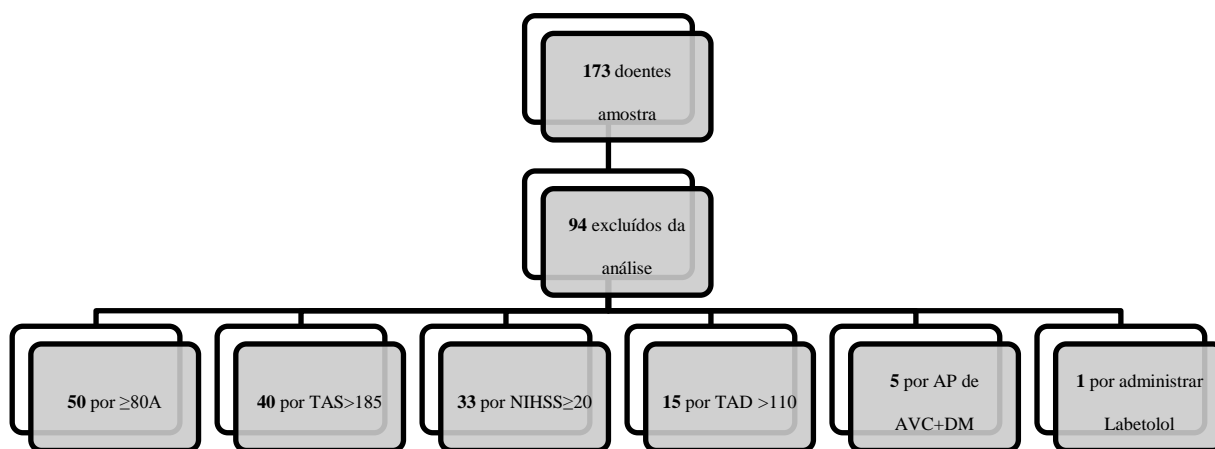
A **Tabela VIII** demonstra a análise efetuada para a relação entre os vários intervalos de tempo de fibrinólise e o *outcome* aos três meses. Verificou-se que apesar de todos os grupos terem um maior número de doentes com pior evolução a longo prazo, em termos percentuais, o melhor valor de recuperação funcional foi conseguido quando a fibrinólise decorreu até 2h após o início dos sintomas, comparativamente com o grupo tratado depois das 3h (32.2% *versus* 26.1%)

**Tabela VIII. Avaliação do *outcome* aos três meses de evolução, de acordo com os intervalos de tempo de realização da fibrinólise.**

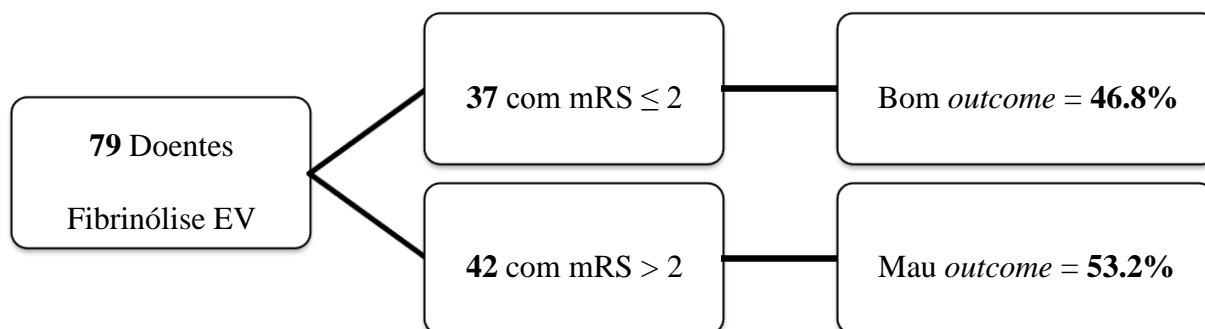
	≤ 2 horas (até 120 min)	2-3horas (120 até 180 min)	>3 horas (181 até 290 min)
<b>Total (n=173)</b>	90 (52%)	45 (26%)	23 (13.3%)
<b>Bom <i>outcome</i> (n=59)</b>	29 (32.2%)	15 (33.3%)	6 (26.1%)
<b>Mau <i>outcome</i> (n=114)</b>	61 (67.8%)	30 (66.7%)	17 (73.9%)
<b><i>p</i>-valor</b>	0.587	0.899	0.384

As **Figuras 4 e 5** demonstram a seleção efetuada para os doentes desta amostra que cumpriam os critérios ECASS III (**Anexo D**), com a respetiva determinação do prognóstico aos três meses de evolução.

Verificou-se que ao proceder a esta análise, a amostra de estudo restringiu-se apenas a 79 doentes, havendo contudo uma melhoria da percentagem de bom prognóstico para o intervalo de tempo definido (que é agora de 46.8%).



**Figura 4. Seleção dos doentes, a partir da amostra inicial, que cumpriam os critérios ECASS III.** Note-se que o número de doentes excluídos da análise não se soma, uma vez que vários doentes cumprem critérios em comum.



**Figura 5. Distribuição dos doentes seleccionados segundo os critérios ECASS III, segundo o valor definido para a escala de avaliação funcional.** Para o valor de mRS definido, 46.8% dos doentes diagnosticados com AVC isquémico e submetidos a terapêutica fibrinolítica teriam uma evolução favorável ao final de três meses.

## Discussão dos resultados

Neste estudo foi proposto estudar o impacto de determinadas características clínicas, analíticas e imagiológicas em doentes diagnosticados com AVC isquémico e submetidos a fibrinólise endovenosa. Características essas capazes de influenciar o prognóstico e permitir uma intervenção terapêutica mais eficaz.

Verificou-se que, no total de doentes tratados, 34% tiveram uma boa evolução clínica. Aparentemente, este poderia ser considerado um valor baixo, particularmente se comparado com os *outcomes* obtidos em ensaios clínicos, com destaque para o ECASS III, que apresenta uma taxa de bom prognóstico de cerca de 52.4% [5].

Contudo, importa salientar que as condições em que decorrem estes ensaios, que nos servem de referência, são objetivamente diferentes da prática clínica diária.

Por um lado, os doentes não foram previamente selecionados de acordo com características demográficas, ou clínicas, nomeadamente ao que à idade ou défice inicial diz respeito. A população estudada foi essencialmente idosa, com uma média de idades de cerca de 72 anos. Ora, este valor é bastante superior ao contemplado por ensaios como o ECASS III, em que a média de idades ronda os 65 anos, ou o SITS-MOST, cuja média é de 68 anos [5, 8].

Também de realçar é a avaliação neurológica inicial dos doentes submetidos a fibrinólise. Além de mais idosos, a nossa população apresentava à entrada uma média de 15 para a escala de NIHSS. Este valor é igualmente discrepante para com os estudos já referidos, que apresentam médias de 10.7 (ECASS III) e 12 (SITS-MOST) [5, 8].

De um modo geral, todas as comorbilidades prévias ao AVC, foram mais prevalentes neste grupo de estudo, comparativamente aos já referidos. Nomeadamente, cerca de 11% dos

nossos doentes tinham história de AVC prévio (7.7% no ECASS III e 10.1% no SITS-MOST), 25% tinham DM (14.8% no ECASS III e 16% no SITS-MOST), cerca de 75% eram hipertensos (62.4% no ECASS III e 58.7% no SITS-MOST) e a FA foi descrita em cerca de 33% (12.7% no ECASS III e 23.9% no SITS-MOST).

O **Anexo D** mostra quais os critérios de inclusão e exclusão utilizados na seleção dos doentes incluídos no ECASS III.

Embora esse não fosse o objetivo primordial deste trabalho, ao considerar, na nossa amostra, apenas os doentes que cumprissem os critérios utilizados no ECASS III (**Figura 4**) obteríamos um total de 79 doentes e uma taxa de bom *outcome* de 46.8% (**Figura 5**). Em todo o caso, não esquecer que esta comparação é feita entre duas amostras de tamanho muito distinto ( $n=821$  versus  $n=79$ ), e que continuam a apresentar características clínicas diferentes. [5].

Analisando os resultados obtidos para as variáveis estudadas, aquele que surge como mais controverso é o tempo da fibrinólise. Para ambas as análises (uni e multivariada), não se verificou haver correlação estatística entre este parâmetro e a evolução funcional dos doentes (valores de  $p$  sempre superiores a 0.05).

Apesar disso, constatou-se que se a amostra de doentes for agrupada por intervalos de tempo de intervenção, no caso, antes das 2h, entre as 2 e 3h e depois das 3h, existem algumas diferenças pertinentes. Em termos absolutos, foi sempre maior o número de doentes que a longo prazo teve uma má evolução. Ainda assim, em termos percentuais, e se compararmos os grupos que fizeram fibrinólise numa fase mais precoce ( $\leq 2h$ ) com os que a fizeram mais tardiamente ( $> 3h$ ), verificou-se haver um maior número de doentes que teve uma boa recuperação a longo prazo, ainda que com um valor de  $p$  não significativo.

O ECASS III revela que a trombólise tem uma eficácia dependente do tempo: o tratamento será tanto mais eficaz, quanto mais precocemente for instituído, tendo um benefício de cerca duas vezes superior se efetuado na primeira hora e meia após o início da sintomatologia [5]. Esta conclusão é comum a praticamente todos os trabalhos que se centraram nesta temática.

O resultado obtido poderá traduzir uma falha metodológica na recolha dos dados. De facto, o tempo sintoma-agulha é das poucas variáveis do estudo (apesar da sua importância clínica) em que se entende o erro na recolha de informação por médico com menos experiência no funcionamento da UAVC dos CHUC-HUC. Resulta de o tempo de início da fibrinólise não ter sido contemplado com um campo específico de preenchimento no instrumento de anotação “Nota de entrada”. A sua determinação foi estabelecida por consulta do registo diário de enfermagem, sendo uma anotação pouco objetiva para o investigador menos experiente.

Após realização da análise univariada já anteriormente descrita, foram vários os parâmetros cujo valor de  $p$  se verificou ser inferior a 0.1 (ponto definido para se proceder à regressão logística). No entanto, foram excluídos os parâmetros laboratoriais “plaquetas” e “leucócitos”, por serem muito pouco específicos, já que se encontram alterados em múltiplas situações clínicas infecciosas ou simplesmente inflamatórias.

Os resultados da análise multivariada revelaram que o tabagismo, a medicação crónica com ARA's, a artéria de grande calibre bem como o valor da escala de NIHSS aplicada à entrada, são de facto fatores independentes para a definição do *outcome* aos três meses de recuperação.

Estudos anteriores revelaram já um paradoxo existente entre o efeito do tabaco e a ocorrência de AVC isquémico, bem como a sua influência na recuperação a longo prazo, tendo-se referido que os hábitos tabágicos estão relacionados com um aumento dos valores da escala de NIHSS (aplicada aquando da admissão dos doentes), no caso de o AVC ser de etiologia lacunar; no caso dos cardioembólicos, essa associação inverte-se, com redução dos valores de NIHSS, traduzindo-se num prognóstico mais favorável [13, 14]. Ainda assim, importa referir que a amostra de doentes fumadores foi bastante reduzida (em 173 doentes, apenas 25 tinham hábitos tabágicos) sendo, por isso, pernicioso tirar conclusões com um número de indivíduos tão pequeno. Também de salientar é o facto de que o grupo de fumadores foi constituído por todos os doentes com hábitos ativos e passivos, não se tendo discriminado aqueles que já deixaram de fumar. É conhecido que a cessação tabágica é uma das estratégias mais eficazes na prevenção de eventos cerebrovasculares [13].

Sabe-se também que a gravidade inicial do AVC isquémico está intimamente relacionada com uma pior evolução dos doentes, sendo um fator preditivo de maior incapacidade funcional e mortalidade [5]. A aplicação do NIHSS em todos os doentes com sintomatologia altamente suspeita permite uma rápida avaliação da função neurológica, sendo que quanto mais alto for o seu valor, maior será o estado de deterioração dessa função. De notar apenas que um valor de zero na escala não é indicativo da ausência de um AVC em curso [9, 15].

Também na nossa população o valor de NIHSS foi preditor de resposta clínica. Os resultados obtidos permitiram prever que quanto maior for o valor total da escala aplicada à entrada, pior é a evolução do doente ao longo do tempo (média de 18 para uma má evolução e média de 11 para uma boa evolução). Nenhum dos itens isolados do NIHSS se mostrou como preditor independente de prognóstico, mesmo aqueles que pela experiência clínica se

associam comumente a défices neurológicos iniciais mais severos, nomeadamente os itens 1a e 2.

Também a variável “artéria de grande calibre” se verificou ser persistentemente positiva na associação com o prognóstico a longo prazo. Como expectável, um pior prognóstico está associado a uma oclusão ocorrida em artéria de maior calibre, pela mais reduzida probabilidade de recanalização do segmento obstruído [14].

A HTA é um dos fatores de risco cardiovascular mais prevalente nas populações de estudo acometidas por AVC isquémico [8, 10, 11, 16]. Também neste estudo se verificou que 75% dos doentes submetidos a fibrinólise apresentavam história de HTA e que, embora sem significado estatístico, esta era mais prevalente nos doentes com pior *outcome*.

A TAS no momento da fibrinólise é, em alguns estudos, associada a transformação hemorrágica e a pior prognóstico funcional [10]. Na população do nosso estudo, apesar de positiva na análise univariada, não é fator independente de pronóstico.

Diretamente relacionada esteve a medicação crónica anti-hipertensora destes doentes. Com significância estatística apenas se obteve a toma de IECAs e ARAs. Verificou-se que cerca de 27% da população estava medicada com IECAs (e a maioria tinha um pior prognóstico) e cerca de 25% tomava algum tipo de ARA (tendo a maioria um prognóstico mais favorável aos três meses). Depois de efetuada a regressão logística binária, verificou-se que apenas os ARAs continuaram a representar um fator independente de prognóstico, pelo que se conclui que estes fármacos estão associados a uma boa evolução.

A eficácia dos ARAs foi já claramente demonstrada como agentes de prevenção na ocorrência do AVC isquémico, sabendo-se também que tem um efeito sobreponível aos dos IECAs [17, 18, 19]. Aparentemente, ambas as classes de anti-hipertensores devem ter um efeito final semelhante, e mesmo diferentes fármacos dentro da mesma classe devem ser

igualmente eficazes. Contudo, sabe-se que na prática clínica isto não é assim tão linear, podendo até haver discrepâncias entre dois doentes que tomam a mesma substância. Para melhor avaliação deste ponto, seria necessária uma comparação entre as substâncias ativas administradas e as doses respectivas, avaliação que esteve fora do objetivo central deste estudo.

Na literatura, não se encontrou uma associação dos IECAs a um pior *outcome* após fibrinólise. Descreve-se sim a melhor evolução clínica de doentes com AVC isquémico, previamente medicados com ARAs [20]. Tal deve-se ao facto do mecanismo de ação destes fármacos passar pelo bloqueio dos recetores da angiotensina I, com estimulação dos da angiotensina II, estando esta última substância associada a regeneração axonal [20].

Para a variável “idade” os resultados obtidos não permitiram inferir sobre a sua influência no prognóstico da fibrinólise endovenosa. A média da população de estudo foi de cerca de 72 anos, tendo o grupo de bom *outcome* aproximadamente 70 anos, contra os 74 do grupo de pior evolução. Foi uma variável incluída na análise multivariada, mas que não teve resultado estatisticamente significativo ( $p=0.899$ ).

A idade é considerada o principal fator de risco não modificável para a ocorrência de AVC isquémico [21]. Com o aumento da esperança média de vida, é cada vez maior o número de doentes idosos, que são potenciais candidatos ao tratamento fibrinolítico, apesar de ainda não haver grandes estudos dirigidos especificamente a esse grupo etário [21]. É ainda uma população escassamente representada, ou por vezes até excluída de alguns estudos [5].

Sabe-se contudo que, nestas circunstâncias, o prognóstico de indivíduos com mais de 90 anos tende a ser pior comparativamente com aqueles que têm uma idade igual ou inferior a 80 [21]. Foi ainda verificado que o aumento da idade pode estar relacionado não só com uma maior mortalidade, mas também com uma menor independência funcional a longo prazo [9].



Apesar de não ter sido realizado um escalonamento por grupos etários, de um modo geral, este estudo parece contrariar a tendência da idade como fator prognóstico dos doentes tratados com alteplase.

Relativamente ao género, esta é ainda uma variável causadora de alguma controvérsia [22]. De facto, a longevidade feminina, para além da masculina, está a aumentar, tendo as mulheres uma esperança média de vida superior à dos homens [22]. Já foram descritas anteriormente diferenças estatísticas, entre os dois géneros, no que se refere à incidência de AVC isquémico e idade do primeiro evento, recuperação funcional pós-AVC e institucionalização [23]. Apesar das diferenças encontradas, estas variam consoante o grupo etário e o tipo de população em estudo [23]. Neste estudo não se encontraram diferenças significativas entre os dois géneros.

Também excluídos da análise multivariada estiveram os parâmetros relacionados com a dislipidemia. É, sem dúvida, um dos principais fatores de risco cardiovascular, tendo estes estudo cerca de 30% dos doentes diagnosticados. A toma de estatinas não teve igualmente qualquer significado no prognóstico funcional a longo termo.

Ainda referente à medicação crónica do doente, foi incluída na análise multivariada a anticoagulação prévia, que não se verificou ser fator independente de prognóstico. Relativamente a este grupo farmacológico é difícil tirar conclusões, essencialmente pelo muito reduzido número de doentes identificados (apenas 7), embora se verificasse que a maioria teve uma melhor evolução.

Quanto à hiperdensidade espontânea de artéria na TC-CE, apesar de não existir associação estatística suficiente, verificou-se haver um melhor prognóstico quando esta não estava presente. Apesar da reconhecida subjetividade na sua avaliação, provavelmente mais informativo que a sua presença será a extensão e localização da mesma, fatores não avaliados neste estudo [24].

Ainda que não haja uma relação de causa-efeito, avaliou-se aqui também o peso que a glicemia de entrada pode ter no *outcome* aos três meses. Embora os mecanismos estejam pouco esclarecidos, sabe-se que por norma a hiperglicemia está associada a um pior prognóstico e a um aumento do risco hemorrágico nos doentes trombolizados [11].

Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de glicemia entre os grupos de bom e mau prognóstico. De notar que a definição de hiperglicemia poderá variar entre os diversos estudos existentes, permitindo assim tirar diferentes conclusões [25]. Neste caso, a média de glicemia foi de 135mg/dl. Ensaio anteriores revelaram que um valor superior a 140mg/dl está associado a uma pior recuperação funcional e neurológica nos doentes recanalizados com rt-PA [26]. Apesar de não ter sido esse o resultado obtido, note-se que não foi feita a correlação com outros fatores de possível confundimento. Este poderia ter sido um procedimento relevante, na medida em que a hiperglicemia já foi descrita como potente preditora de mau prognóstico nos doentes tratados com alteplase, independentemente da sua idade, gravidade do AVC ou história de DM [26].

## **Conclusões**

Os resultados obtidos permitem concluir que o valor total de entrada na escala de NIHSS continua a ser um dos melhores preditores de resposta clínica dos doentes tratados com alteplase, sendo que quanto mais elevado for, pior é o prognóstico do doente.

Conclui-se também que a terapêutica anti-hipertensora, recorrendo a ARAs, está associada a uma melhoria clínica ao longo do tempo.

Apesar da eficácia comprovada por estudos anteriores do rt-PA como agente de fase aguda no AVC isquémico, se a oclusão tiver ocorrido num vaso de maior calibre, a probabilidade de boa recuperação do doente é menor.

Estes fatores independentes de prognóstico no AVC isquémico agudo, sobretudo os associados a má recuperação funcional, poderão ajudar o neurologista vascular a selecionar melhor os doentes – não a excluí-los da terapêutica fibrinolítica, mas a ponderar mais precocemente a necessidade de terapêutica de resgate.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Luís Cunha, pela oportunidade que me deu e pela prontidão em aceitar o meu pedido para desenvolver este projeto no serviço de Neurologia. Pela orientação dada e pelo exemplo que é como estímulo à aprendizagem e incentivo à investigação na área dos acidentes vasculares cerebrais em Portugal.

Ao Dr. Fernando Silva, pela atenção, disponibilidade e co-orientação. Pelo apoio técnico e científico e pela dedicação que demonstrou ao longo de todo o trabalho, com as mais pertinentes críticas e correções.

Ao Dr. João Sargento Freitas, pela incomparável colaboração na análise estatística dos dados deste trabalho.

De um modo geral, a todos os profissionais que trabalham na enfermaria de Neurologia A e na UAVC dos HUC-CHUC, médicos (internos e especialistas), equipa de enfermagem e secretário do serviço, por permitirem a minha presença ao longo deste tempo e por acederem sempre que necessário aos meus pedidos de colaboração.

Ao Dr. Luís Isidoro pelo ensino do gosto pela Neurologia, desde o meu 4º ano de curso.

A todos os meus colegas de curso que colaboraram e colaboram na recolha de dados para a concretização de trabalhos de investigação como este.

Com particular carinho, aos meus tios, Domingos e Dina, por serem os pais, os amigos e o suporte maior desta minha longa caminhada.

Às minhas sempre fiéis companheiras de curso e de vida.

Ao Tiago, pelo apoio incondicional.

## Referências bibliográficas

[1] World Health Organization. *Causes of death 2008 summary tables*. Health statistics and informatics department, WHO, Geneva, Switzerland. May 2011. Disponível em: <http://www.who.int/evidence/bod>.

[2] George F. *Causas de morte em Portugal e desafios na prevenção*. Acta Med Port 2012 Mar-Apr; 25(2): 61-63

[3] Warlow C, van Gijn J, Dennis M, Wardlaw J, Bamford J, Hankey G, Sandercock P, Rinkel G, Langhorne P, Sudlow C, Rothwell P. *Stroke Practical Management*, 3rd edition, page 182. 2007. Blackwell Publishing.

[4] Goldstein LB, Jones MR, Matcher DB, et al. *Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria*. Stroke. 2001; 32: 1091–1098.

[5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. *Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke*. N Engl J Med. 2008; 359: 1317–1329.

[6] Steiner A, Lyden P. *Evolution of the thrombolytic treatment window for acute ischemic stroke*. Curr Neurol Neurosci Rep (2010) 10: 29-33.

[7] Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr. *Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. 2009; 40: 2945–2948

[8] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G. *Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet.* 2007; 369: 275–282

[9] Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al. *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). Stroke.* 2008; 39: 3316–3322.

[10] Yong M, Diener HC, Kaste M, Mau J. *Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. Stroke.* 2005; 36: 2619–2625

[11] Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, et al. *Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. Stroke.* 2004; 35: 1903–07

[12] Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EEH, Nijland R, Harmeling-van der Wel BC, Dippel DWJ, the EPOS investigators. *Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke: does time of early assessment matter? Journal of the Neurological Sciences.* 294 (2010): 57-61.

[13] Weng WC, Huang WY, Chien YY, Wu CL, Su FG, Hsu HJ, Lee TH, Peng TI. *The impact of smoking on the severity of acute ischemic stroke. Journal of the Neurological Sciences.* 308 (2011): 94-97.

[14] Kufner A, Nolte CH, Galinovic I, Brunecker P, Kufner GM, Endres M, Fiebach JB, Ebinger M. *Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke. Stroke.* 2013; 44: 407-413.

[15] Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, Savitz SI. *Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. Ann Emerg Med.* 2011; 57: 42-45.

[16] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D. *Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR).* *Stroke.* 2009; 40: 2442–2449.

[17] Blezer ELA, Nicolay K, Bär PRD, Goldschmeding R, Jansen GH, Koomans HA, Joles JA. *Enalapril prevents imminent and reduces manifest cerebral edema in stroke-prone hypertensive rats. Stroke.* 1998; 29: 1671-1678

[18] Lu GC, Cheng JW, Zhu KM, Ma XJ, Shen FM, Su DF. *A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke. Stroke.* 2009; 40: 3876-3878.

[19] Lee M, Saver JL, Hong KS, Hao Q, Chow J, Ovbiagele B. *Renin-angiotensin system modulators modestly reduce vascular risk in persons with prior stroke. Stroke.* 2012; 43: 113-119.

[20] Fuentes B, Fernández-Domínguez J, Ortega-Casarrubios MA, SanJosé B, Martínez-Sánchez P, Díez-Tejedor E. *Treatment with angiotensin receptor blockers before stroke could exert a favourable effect in acute cerebral infarction. Journal of Hypertension.* 2010; 28: 575-581.

[21] Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST, Lyrer PA, Michel P, Odier C, et al. *Intravenous thrombolysis in nonagenarians with ischemic stroke. Stroke.* 2011; 42: 1967–1970.

[22] Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, De AD, Fusco FR, Morelli D, Venturiero V, Pratesi L. *Is sex a prognostic factor in stroke rehabilitation? A matched comparison. Stroke.* 2006; 37: 2989–2994.

[23] Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. *Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. Stroke.* 2009; 40: 1032–1037.

[24] Riedel CH, Jensen U, Rohr A, Ulmer S, Tietke M, Alfke K, Jansen O. *Assessment of thrombus in acute stroke using ultra-thin slice nonenhanced CT reconstructions. Stroke.* 2010; 41: 1659–1664.

[25] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke.* 2001; 32: 2426–2432.

[26] Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. *Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. Stroke.* 2003; 34: 1235–1241.





**Anexo B: Folha de entrada**

Nome: \_\_\_\_\_

PU: \_\_\_\_\_

**Nota de Entrada**

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)**

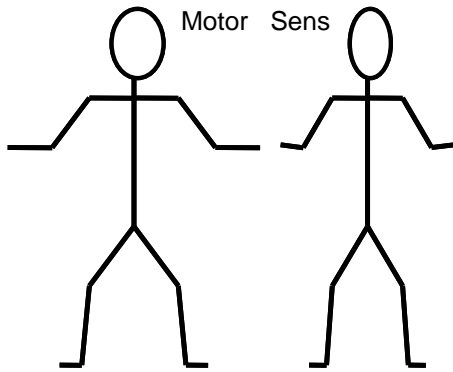
Instalação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_; \_\_\_:\_\_\_ Proveniência/activação: \_\_\_\_\_

HDA

Ensaio:

Classific. Oxford/TOAST/Sind Vascular:

EO



Glasgow Inicial: E\_\_M\_\_V\_\_ NIHSS Inicial: \_\_\_\_\_

**ECD**

**ECD Perdidos**

TC-CE:

ASPECTS: \_\_\_\_\_

Análises:

ECG:

## Anexo C: mRS – *modified Rankin Scale*



Hospitais da Universidade de Coimbra  
Serviço de Neurologia

### **modified Rankin Scale**

<b>SCORE</b>	<b>DESCRIPTION</b>
--------------	--------------------

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

**Anexo D: Principais critérios de inclusão e exclusão para fibrinólise endovenosa, determinados pelo ECASS III**

**Critérios de Inclusão**

Diagnóstico de AVC isquêmico

Idade compreendida entre os 18 e os 80 anos

Início dos sintomas até um máximo de 4h30 minutos

Sintomatologia de AVC presente até 30 minutos antes, sem agravamento significativo

**Critérios de Exclusão**

Hemorragia intracraniana

Tempo de início dos sintomas desconhecido

Agravamento súbito da sintomatologia

AVC severo comprovado pela escala de NIHSS (se >25) ou pela imagiologia

Convulsão inicial

História de AVC, cirurgia ou traumatismo grave nos 3 meses anteriores

Antecedentes de AVC associado a DM

Contagem de plaquetas inferior a 100 000 células/mm<sup>3</sup>

Administração de heparina até 48h antes do início do AVC, com um aumento do aPTT

HTA sistólica >185mmHg ou diastólica >110mmHg, ou necessidade de tratamento agressivo para a sua redução (ex: medicação endovenosa)

Glicemia <50mg/dl ou >400mg/dl

Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnoideia, mesmo com TC-CE normal

Anticoagulação oral

Outras perturbações associadas a um risco aumentado de hemorragia