



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE MEDICINA**

**Priscila Watson Ribeiro**

**O efeito da reperfusão cerebral na deglutição de  
indivíduos após Acidente Vascular Cerebral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como requisito de Exame Geral de Defesa para obtenção do título de Doutora em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Ap<sup>a</sup>. Coelho de Arruda Henry  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Paula Cristina Cola

**Botucatu  
2017**

Priscila Watson Ribeiro

O efeito da reperfusão cerebral na deglutição de indivíduos após Acidente Vascular Cerebral

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Maria Ap<sup>a</sup>. Coelho de Arruda Henry  
Coorientadora:Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Cristina Cola

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Priscila Watson.

O efeito da terapia de reperfusão cerebral na deglutição de indivíduos após Acidente Vascular Cerebral / Priscila Watson Ribeiro. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry  
Coorientador: Paula Cristina Cola  
Capes: 40700003

1. Acidente vascular cerebral. 2. Distúrbios da deglutição. 3. Terapia Trombolítica. 4. Pesquisa qualitativa. 5. Pesquisa quantitativa.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral; Terapia trombolítica; Transtorno de deglutição.

## SUMÁRIO

Lista de Tabelas.....	05
Lista de abreviaturas e siglas .....	06
Artigo Original	
<i>O efeito da reperfusão cerebral na deglutição de indivíduos após Acidente Vascular Cerebral.</i>	
Resumo .....	07
Introdução .....	09
Método .....	13
Resultados .....	19
Discussão .....	22
Conclusão .....	25
Referência Bibliográfica .....	26

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados demográficos dos grupos de pacientes trombolisados (G1) e não trombolisados (G2).....	19
<b>Tabela 2.</b> Penetração laríngea e Aspiração laringotraqueal nos pacientes trombolisados e não trombolisados .....	20
<b>Tabela 3.</b> Início da resposta faríngea (IRF) e Tempo de Trânsito Faríngeo (TTF) nos pacientes trombolisados e não trombolisados.....	21
<b>Tabela 4.</b> Pneumonia e Nível de ingestão oral nos pacientes trombolisados e não trombolisados .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AVC** Acidente Vascular Cerebral

**AVCi** Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

**NIHSS** Escala Internacional de Acidente Vascular Cerebral do Instituto Nacional de Saúde

**G1** Grupo 1

**G2** Grupo 2

**HD** Hemisfério Direito

**HE** Hemisfério Esquerdo

**LACS** Síndrome Lacunar

**PACS** Síndrome da Circulação Anterior Parcial

**TACS** Síndrome da Circulação Anterior Total

**POCS** Síndrome da Circulação Posterior

**ms** milisegundos

**ml** mililitros

**g** gramas

**Kcal** quilocalorias

**mg** miligramas

**cm** centímetros

**IRF** Início da Resposta Faríngea

**TTF** Tempo de Trânsito Oral

**FOIS** Escala Funcional de Ingestão Oral

## RESUMO

**Introdução:** A terapia de reperfusão cerebral é uma das modalidades de tratamento do Acidente Vascular Cerebral (AVC) agudo capaz de promover a recuperação dos déficits neurológicos e a redução da incapacidade funcional. A restauração do fluxo sanguíneo pela ação do trombolítico em áreas corticais específicas pode minimizar o grau de comprometimento da disfagia orofaríngea bem como suas complicações. **Objetivo:** analisar e comparar o desempenho de parâmetros qualitativos e quantitativos específicos da deglutição em indivíduos pós-AVC trombolisados e não trombolisados. **Casuística e Método:** Estudo coorte prospectivo. Participaram no estudo 32 indivíduos pós-AVC isquêmico, sendo 19 trombolisados (grupo 1) e 13 não trombolisados (grupo 2). Realizado o exame de videofluoroscopia da deglutição e análise da penetração laríngea e aspiração laringotraqueal, Início da Resposta Faríngea (IRF), Tempo de Trânsito Faríngeo (TTF), além do nível de ingestão oral e ocorrência de pneumonia nos primeiros cinco dias após o tratamento de reperfusão cerebral e em 30 dias após o AVC. **Resultados:** Na comparação entre os grupos em relação à penetração laríngea e aspiração, o grupo de pacientes não trombolisados apresentou maiores índices de penetração laríngea com líquido na avaliação de 30 dias ( $p=0,007$ ). Quanto às medidas temporais de IRF e TTF, ambos os grupos apresentaram pacientes com alterações nos dois momentos de avaliação, sem diferença estatística entre eles ( $p=0,646$  e  $p=1,000$ ). A evolução no nível de ingestão oral foi maior no grupo de pacientes trombolisados, sendo que todos atingiram o nível 7 da FOIS (Escala Funcional de Ingestão Oral) na avaliação de 30 dias sem significância estatística ( $p=0,020$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à presença de pneumonia, 16% no G1 e 15% no G2 na avaliação dos primeiros cinco dias. **Conclusão:** Os dois grupos apresentaram evoluções nos parâmetros de deglutição em relação aos dois momentos de avaliação. No entanto, não houve diferença ao comparar os indivíduos trombolisados e não trombolisados em relação aos parâmetros quantitativos e qualitativos da deglutição.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral, Terapia Trombolítica, Transtorno de Deglutição.

## ABSTRACT

**Background:** The cerebral reperfusion therapy is one of the treatments for stroke that promoting recovery of neurological deficits and reduction of functional incapacity. Restoration of blood flow by thrombolytic action in specific cortical areas may minimize the degree of impairment of oropharyngeal dysphagia as well as its complications. The aim of this study was to analyze and compare the performance of specific qualitative and quantitative parameters of swallowing in stroke patients who are both thrombolytic and non-thrombolytic.

**Method:** Prospective cohort study. The study included 32 individuals after ischemic stroke, of which 19 thrombolytic (group 1) and 13 non-thrombolytic (group 2). The videofluoroscopy examination and analysis of laryngeal penetration and aspiration, pharyngeal swallow response (PSR), Pharyngeal Transit Time (PTT), oral intake level and occurrence of pneumonia in the first five days after treatment reperfusion and within 30 days after stroke.

**Results:** In the comparison between the groups in relation to laryngeal penetration and aspiration, the group of non-thrombolytic patients presented higher rates of laryngeal penetration with fluid at the 30-day ( $p = 0.007$ ). Regarding the temporal measures of PSR and PTT, both groups presented patients with alterations in the two moments of evaluation, without statistical significance between the groups ( $p = 0.646$  and  $p = 1,000$ ). The evolution in the level of oral intake was higher in the group of patients with thrombolysis, and all level 7 of the FOIS (Functional Oral Intake Scale) in the evaluation of 30 days without statistical significance ( $p = 0.020$ ). There were no significant differences between the groups regarding of pneumonia, 16% in G1 and 15% in G2 in the evaluation of the first five days. **Conclusion:** The two groups showed changes in swallowing parameters in relation to the two moments of evaluation. However, there was no difference in comparing the thrombolytic and non-thrombolytic individuals in relation to the quantitative and qualitative parameters of swallowing.

Key Words: Stroke, Thrombolytic therapy, Deglutition Disorders.



## Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é caracterizado pelo início súbito de um déficit neurológico focal de origem vascular cerebral, da medula espinhal ou retiniana com evidência clínica permanente e alteração no exame de imagem. O AVC isquêmico corresponde à cerca de 80-85% dos eventos vasculares cerebrais, sendo causado pela oclusão de um vaso sanguíneo.<sup>1,2,3</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2014, o AVC esteve entre as três principais causas de morte, ocorrendo um evento cerebrovascular a cada cinco segundos no mundo. Estima-se que em 2030 haverá cerca de 12 milhões de mortes e 70 milhões de sobreviventes ao ano, dados estes diretamente relacionados aos fatores epidemiológicos, demográficos e do sistema de saúde de cada País.<sup>4</sup>

No Brasil, as últimas análises demonstraram que o AVC passou a ser considerado a segunda causa de morte no País, sendo a terceira entre os jovens, o que se justifica pelo mau controle dos fatores de risco como hipertensão arterial, tabagismo, obesidade abdominal, sedentarismo, diabetes mellitus, consumo de álcool, doenças cardíacas, estresse psicossocial e depressão.<sup>5</sup>

A abordagem do AVC como uma emergência médica e a proposta de um atendimento integral e intervenção ativa redirecionou o tratamento do AVC. A perda e morte de 1,9 milhões de neurônios por minuto no AVC não tratado motiva a ação de interromper e modificar a evolução e desfecho das alterações neurológicas que podem impactar não apenas os índices de mortalidade, mas a incapacidade funcional e conseqüentemente os custos dos serviços de saúde. Para isso, a identificação precoce dos sinais clínicos, do início dos sintomas e dos critérios de inclusão e exclusão para o tratamento é que direcionam a decisão e indicação da abordagem terapêutica mais adequada.<sup>6</sup>

O tratamento do AVC isquêmico vem sendo amplamente discutido nos últimos 50 anos com propostas terapêuticas distintas de reperfusão cerebral (trombólise) nas modalidades endovenosas e endovasculares com variações específicas quanto aos critérios

de indicação e contra-indicação, métodos de abordagem da lesão isquêmica e resultados.

A trombólise endovenosa, modalidade de tratamento utilizada nos casos desse estudo, é o único tratamento aprovado para uso na fase aguda, sendo reconhecido com nível IB de evidência no tratamento do AVC pela capacidade de restaurar o fluxo sanguíneo pela infusão do ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) trazendo a recuperação dos déficits neurológicos e redução da incapacidade funcional, considerando-se a janela terapêutica de quatro horas e meia do início dos sintomas.<sup>7,8</sup> A ação do trombolítico pressupõe o conceito de viabilidade tecidual, considerando que mesmo com a oclusão de determinada artéria cerebral, há um tecido hipoperfundido (penumbra) que pode ser recuperado pela restauração rápida do fluxo sanguíneo quando considerada a janela terapêutica.<sup>6</sup> A recanalização total ou parcial da região acometida após a intervenção endovenosa, o que em alguns casos não está proporcionalmente relacionada à recuperação dos déficits neurológicos, pode apresentar variações de 8% nas oclusões da carótida interna, 26% no seguimento M1, 35% no seguimento M2 e 40% no seguimento M3 da Artéria Cerebral Média (ACM), sendo necessária atenção para o risco de hemorragia sintomática e mortalidade.<sup>9,10,11</sup> Na comparação de resultados da trombólise e do tratamento padrão para o AVC isquêmico, têm-se verificado que a trombólise é capaz de reduzir em cerca de 20% os resultados funcionais desfavoráveis (Rankin 3-6); embora com aumento do risco de hemorragias sintomáticas, sem diferenças no índice de mortalidade.<sup>12</sup>

A recanalização é reconhecida como um marcador de resultados favoráveis após o tratamento endovenoso. No entanto, a abertura precoce da artéria é alcançada em apenas 30% a 40% dos pacientes tratados e 50% se tornam independentes em longo prazo. Evidências apontam que a recanalização após a trombólise endovenosa é influenciada por vários fatores como o tamanho e localização da oclusão arterial (proximal ou distal), intervalo de tempo para o tratamento e integridade da circulação colateral.<sup>13,14</sup> O resultado do tratamento endovenoso também podem ser influenciado pela idade e gênero do paciente, relacionado-se à fatores de origem biológica e social.<sup>15,16</sup>

Na abordagem endovascular a ação do trombolítico ocorre em loco, possibilitando maior precisão anatômica, maior eficácia do tratamento em oclusões de grandes artérias,

menor risco de hemorragia, além da extensão da janela terapêutica para seis horas do início dos sintomas. Cabe ainda a utilização combinada das modalidades endovenosa e intra-arterial (*bridging therapy*) que parte do princípio de somar os benefícios: a agilidade no início do tratamento endovenoso e a definição diagnóstica e efetividade do tratamento intra-arterial. A trombectomia mecânica, por sua vez, é a modalidade de tratamento que utiliza dispositivos específicos (*stent retrievers*) que permitem o restabelecimento imediato do fluxo sanguíneo pela expansão do *stent* no local de oclusão, fixação e retirada do trombo quando o *stent* é removido por meio do cateter guia. Cada modalidade terapêutica possui critérios específicos de inclusão e exclusão para o tratamento no AVC.<sup>17,18</sup>

Em relação à trombólise endovenosa, a maior parte das pesquisas sobre o efeito e resultados desse tratamento tem se concentrado na descrição dos aspectos de segurança e eficácia utilizando medidas gerais de desfecho como índices de mortalidade, riscos de hemorragia, tempo de internação e redução na incapacidade funcional, mensuradas por escalas já padronizadas no atendimento ao AVC. No entanto, talvez essas escalas não sejam capazes de mensurar adequadamente aspectos específicos da recuperação do paciente e os reais benefícios da terapia de reperfusão cerebral numa visão mais integrada, inclusive em relação à qualidade de vida. Há ainda uma escassez de conhecimento sobre os padrões de recuperação dos pacientes pós-rtPA, seu efeito em domínios específicos da reabilitação e seu impacto a curto e longo prazo.<sup>19</sup>

No entanto, alguns estudos que buscaram relacionar a evolução de aspectos específicos como a linguagem e cognição com a terapia de reperfusão cerebral.<sup>20</sup> No caso da afasia, os achados demonstraram que pacientes trombolisados apresentam recuperação da linguagem até uma semana após o AVC, sendo significativamente maior naqueles sem déficit motor. Nos que apresentaram afasia e alteração motora, a recuperação destes déficits foram semelhantes em termos de magnitude e tempo.<sup>21</sup> Mesmo em manifestações isoladas da afasia, verificou-se evolução significativa do grupo de pacientes trombolisados na mensuração da linguagem no NIHSS e em testes específicos de linguagem em uma semana após o AVC.<sup>22</sup>

Dentre as alterações ocasionadas pelo AVC, a disfagia orofaríngea ocorre em 65-

90% dos casos e está associada ao aumento da mortalidade e morbidade com comprometimentos de aspectos pulmonares, risco de aspiração, alterações nutricionais, de hidratação e de qualidade de vida.<sup>23,24</sup> Embora muitos se recuperem espontaneamente nas primeiras semanas, de 11-50% dos pacientes com AVC podem apresentar disfagia orofaríngea até seis meses após a lesão neurológica, aumentando em três vezes o risco de pneumonia. Naqueles com evidência de aspiração, há aumento para 11 vezes de risco de pneumonia. Estudos com neuroimagem demonstraram os mecanismos responsáveis pela neurofisiologia da deglutição com a participação bilateral do córtex cerebral de maneira assimétrica, sugerindo-se que o hemisfério esquerdo estaria mais ativo durante a fase oral e o direito na fase faríngea da deglutição. Outros estudos destacaram ainda a importância da participação do hemisfério não lesionado no AVC para a reabilitação desta função a partir do conceito de neuroplasticidade cerebral.<sup>25</sup>

Com isso, a identificação e caracterização das alterações da deglutição no paciente com AVC devem ser realizadas precocemente com o objetivo de prevenir possíveis complicações como a pneumonia, presente em cerca de 10% dos pacientes hospitalizados, estabelecer a via de alimentação, a necessidade de adaptações de consistências e volume da dieta e início da reabilitação fonoaudiológica. Para isso, além dos instrumentos de triagem e avaliação clínica da deglutição, preconiza-se o uso de instrumentos objetivos, sendo a videofluoroscopia da deglutição o exame considerado como “*padrão ouro*”, uma vez que possibilita a análise das fases oral e faríngea da deglutição com definição de parâmetros qualitativos e quantitativos que auxiliarão no diagnóstico e condutas terapêuticas.<sup>25,26</sup>

Por sua vez, o efeito da terapia de reperfusão cerebral na dinâmica da deglutição tem sido alvo de alguns estudos que demonstraram menor gravidade da disfagia orofaríngea com 49% de disfagia moderada e grave no grupo de pacientes trombolisados e 77% no grupo sem trombólise. Além disso, constatou-se também menores índices de pneumonia, 11% e 28%, respectivamente, e evolução similar quanto ao nível de ingestão oral durante a internação hospitalar em ambos os grupos.<sup>27</sup> Em outro estudo que comparou grupos de pacientes trombolisados e não trombolisados, verificou maior evolução no nível

de ingestão oral e redução no tempo de internação no grupo que recebeu a terapia de reperfusão cerebral, levantando o questionamento de possíveis mudanças na dinâmica da deglutição advindas do restabelecimento do fluxo cerebral.<sup>28</sup> No entanto, ainda são poucos os estudos e limitado o número de pacientes capazes de levantar evidências sobre a ação da terapia de reperfusão cerebral no desempenho da deglutição e conseqüente recuperação da disfagia.

Com isso, o presente estudo teve como objetivo analisar e comparar o desempenho de parâmetros qualitativos e quantitativos específicos da deglutição em indivíduos pós-AVC trombolisados e não trombolisados. A hipótese levantada é de que a terapia de reperfusão cerebral pode reduzir as alterações nos parâmetros qualitativos e quantitativos da deglutição em indivíduos com AVC.

## **Método**

Trata-se de estudo de coorte prospectivo com pacientes com diagnóstico neurológico de AVC isquêmico supratentorial, de ambos os gêneros, que deram entrada na Unidade de AVC do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) no período de janeiro de 2013 a setembro de 2016.

O estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética e Pesquisa Humana da Faculdade de Medicina de Botucatu, registrado na Plataforma Brasil (21126813.0.0000.5411). Todos os participantes ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após terem sido informados dos objetivos e procedimentos da pesquisa.

Dos pacientes que deram entrada na Unidade de AVC no período do estudo e aceitaram participar, foram incluídos os que apresentaram estabilidade clínica e neurológica, nível de consciência e condições para o deslocamento e realização do exame de videofluoroscopia. Foram excluídos os que apresentaram AVC prévio, queixa prévia de disfagia, demência prévia, quadro clínico instável e estado comatoso e aqueles com alterações na deglutição de saliva que impossibilitasse a oferta das consistências alimentares no exame. Durante o

estudo, também foram excluídos os que apresentaram novos episódios de AVC e aqueles com imagem videofluoroscópica que não permitiu a análise dos parâmetros de deglutição utilizados no estudo.

A avaliação neurológica realizada pela equipe da Neurologia constou de anamnese, exames de neuroimagem (tomografia e/ou ressonância), classificação clínica do AVC utilizando a escala de *Bamford*<sup>29</sup> e Escala Internacional de Acidente Vascular Cerebral do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS).<sup>30,31</sup>

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento neurológico recebido na fase aguda do AVC. O grupo 1 (G1) constou de pacientes que foram submetidos à terapia de reperfusão cerebral com infusão endovenosa de r-TPA, e o grupo 2 (G2) por pacientes que não foram trombolisados por apresentarem pelo menos um dos critérios de exclusão para a terapia de reperfusão cerebral já padronizados na literatura.<sup>18</sup> Ambos os grupos receberam o protocolo de atendimento multiprofissional do serviço durante a internação na Unidade de AVC com enfoque na estabilização do quadro clínico e neurológico, investigação etiológica, prevenção secundária e de complicações e início da reabilitação multiprofissional. Após a alta hospitalar os dois grupos mantiveram o acompanhamento médico e multiprofissional nos Ambulatórios da Neurologia e das demais especialidades. No caso da fonoaudiologia, os pacientes que participaram do estudo não receberam terapia fonoaudiológica com estratégias para a reabilitação da deglutição no ambiente hospitalar e durante 30 dias de acompanhamento ambulatorial, mas foram gerenciados quanto às alterações na deglutição, sinais de risco de penetração e aspiração e modificações na dieta.

### **Avaliação da Deglutição Orofaríngea**

Para a avaliação da deglutição orofaríngea foi utilizado o exame de videofluoroscopia, realizado no Setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu com a supervisão de um médico radiologista e a participação do fonoaudiólogo e do técnico de radiologia. Os pacientes foram posicionados lateralmente

possibilitando a visualização dos limites anatômicos, sendo anteriormente marcado pelos lábios, posteriormente pela parede da faringe, superiormente pela nasofaringe e inferiormente pelo esôfago cervical.<sup>32</sup>

O equipamento utilizado no exame é composto de um seriógrafo telecomandado, da marca Prestilix, 1600X, 1000 MA, 130 KV – GE, com o colimador acoplado que permitia abertura máxima de 35 cm X 43 cm e possibilidade de fechamento total. Mesa da marca Prestilix, modelo 1600X com inclinação de 90° para o exame. As imagens foram visualizadas no um monitor de vídeo, da marca Sony, modelo PVM-95E e os exames gravados em DVD para posterior análise.

Para a realização do exame foram utilizadas as consistências pastosa (consistência A) e líquida (consistência B) no volume de 5ml, oferecido na colher; sendo que cada paciente recebeu três ofertas de cada consistência. A seqüência do exame e oferta das consistências foi interrompia caso observado aspiração laringotraqueal. Para a preparação das consistências foi utilizado copo plástico descartável, seringa descartável de 20 ml, colher de plástico descartável de 5ml, água filtrada, Sulfato de Bário (BaSO<sub>4</sub>) e espessante de alimento. A diluição do Sulfato de Bário foi o volume de 15 ml em 40 ml de água. O espessante alimentar instantâneo utilizado é composto de amido de milho modificado e maltodextrina, contendo a cada 100g, 375 Kcal de calorías, 100g de carboidratos e 125mg de sódio. A consistência pastosa foi preparada com a mistura do espessante de alimentos na própria medida fornecida pelo fabricante, em 40 ml de água e 15 ml de Sulfato de Bário. Na preparação da consistência líquida, foi adicionada apenas água ao Sulfato de Bário, nas proporções descritas anteriormente.

Os exames videofluoroscópicos foram capturados com taxa de aquisição de 30 frames por segundo, o que possibilitou a avaliação da posição do bolo alimentar a cada 33,3 milissegundos, aproximadamente, seguindo normas já estabelecidas na literatura.<sup>33</sup> As imagens foram inseridas em um software específico para análise quantitativa dos parâmetros da deglutição.<sup>38</sup>

A deglutição foi avaliada em dois momentos, sendo realizado o exame de videofluoroscopia da deglutição na fase aguda do AVC (Avaliação1 – Av1), ou seja, durante

a internação hospitalar com intervalo máximo de cinco dias após o *ictus* e em aproximadamente 30 dias após o evento isquêmico (Avaliação 2 – Av2) em ambos os grupos.

Para comparar o desempenho dos grupos de AVC na Av1 e Av2 foram considerados parâmetros qualitativos e quantitativos videofluoroscópicos da deglutição, o nível de ingestão oral e a pneumonia (PNM). A análise qualitativa da deglutição considerou a penetração laríngea e aspiração laringotraqueal. A análise quantitativa temporal da deglutição considerou o tempo de início da resposta faríngea (IRF) e tempo de trânsito faríngeo (TTF). Todos os parâmetros utilizados como marcadores para avaliar o efeito do tratamento de reperfusão serão detalhados a seguir.

### **Análise qualitativa da deglutição: Penetração laríngea e Aspiração laringotraqueal**

A identificação da penetração laríngea e aspiração laringotraqueal foi realizada utilizando a escala de Penetração e Aspiração proposta por Rosenbek<sup>37</sup> que classifica a penetração ou aspiração nos seguintes níveis: Nível 1 - contraste não entra em vias aéreas; Nível 2 - contraste entra até acima das pregas vocais, sem resíduo; Nível 3 – contraste permanece acima das pregas vocais com resíduo visível; Nível 4 – contraste atinge pregas vocais, sem resíduo; Nível 5 – contraste atinge pregas vocais com resíduo visível; Nível 6 – contraste passa o nível glótico, mas não há resíduo no nível subglótico; Nível 7 – contraste passa o nível glótico, com resíduo no nível subglótico, apesar do paciente responder; Nível 8 - contraste passa o nível glótico com resíduo na subglote mas o paciente não responde (aspiração silente). Esta análise foi realizada somente por um dos julgadores (J1) do estudo.

### **Análise quantitativa temporal da deglutição orofaríngea**

No estudo das medidas temporais quantitativas da deglutição todos os exames de videofluoroscopia foram inseridos em um software específico<sup>38</sup> para análise quadro a quadro e marcações do início e término de posicionamento do bolo alimentar nas fases oral e faríngea da deglutição, possibilitando a mensuração do tempo de cada fase pela contagem



dos quadros. Para este estudo, foram analisados os parâmetros de início da resposta faríngea (IRF) e tempo de trânsito faríngeo (TTF) da deglutição.

A análise quantitativa foi realizada por dois julgadores (J1 e J2), sendo que o J1 foi treinado pelo J2 que apresentava 10 anos de experiência nesta análise. O treinamento constou de informações sobre a utilização correta do software, suas ferramentas e delimitação dos pontos anatômicos utilizados como parâmetros. Foram abordados ainda os aspectos da fisiologia da deglutição e realizada prática em análise quantitativa para confirmação do aprendizado e padronização da análise. É importante destacar que o J2 era cego para o grupo (G1 ou G2) em que o paciente se encontrava o que não foi possível no J1, pois este era o responsável pela coleta e realização do exame.

O tempo de início da resposta faríngea (IRF), conforme proposto por Logemann JA et al. (1995) e Power ML et al (2009), foi definido como o intervalo em milissegundos do ponto em que o bolo alimentar encontrava-se na região final do palato duro e início do palato mole (espinha nasal posterior), fazendo ângulo com o ramo da mandíbula e a base de língua, até o primeiro quadro em que ocorre o primeiro movimento de elevação da laringe e fechamento completo do véu palatino.<sup>39,40</sup> O tempo do IRF considerado como padrão de normalidade neste estudo foi de até 250ms baseado em Kim Y et al (2005).<sup>41</sup>

O tempo de trânsito faríngeo (TTF) foi definido, segundo Logemann JA et al (1983)<sup>26</sup> e Kendall KA et al (2000)<sup>42</sup>, como o intervalo entre o momento em que o bolo alimentar encontrava-se na região final do palato duro e início do palato mole (espinha nasal posterior), fazendo ângulo com o ramo da mandíbula e a base de língua e, como término da fase faríngea e o momento em que o bolo alimentar passava pelo esfíncter esofágico superior do esôfago. O tempo do TTF considerado como padrão de normalidade neste estudo foi de até 1000ms baseado em Kendall KA et al 2000 e 2001.<sup>42,43</sup>

## **Pneumonia**

A pneumonia foi documentada a partir da avaliação clínica, radiológica e laboratorial padronizada no serviço e de acordo com protocolo internacional.<sup>34,35,36</sup>

## **Nível de Ingestão Oral**

O nível de ingestão oral foi definido pela aplicação da Escala Funcional de Ingestão Oral (FOIS)<sup>50</sup> composta de sete níveis: Nível 1 – nada por via oral; Nível 2 – Dependente de via alternativa e mínima via oral de algum alimento ou líquido; Nível 3 – Dependente de via alternativa com consistência via oral de alimento ou líquido; Nível 4 – Via oral total de uma única consistência; Nível 5 – via oral total com múltiplas consistências, porém com necessidade de preparo especial ou compensações; Nível 6 – Via oral total com múltiplas consistências, sem necessidade de preparo especial ou compensações, mas com restrições alimentares; Nível 7 – Via oral total, sem restrições.

## **Método estatístico**

Todos os exames de videofluoroscopia da deglutição foram analisados por dois juízes separadamente. Para a análise do nível de concordância entre os julgadores foi realizado o teste Índice de Correlação Intraclassas (ICC) que mostrou ótima confiabilidade entre o J1 e J2 para os parâmetros quantitativos (valor do ICC = 99,9%). Depois de efetuado o ICC, os tempos de IRF e TTF de cada paciente utilizados no estudo foram definidos pela média das três ofertas de cada consistência realizada por cada julgador, e em seguida, a média dos dois julgadores para cada consistência. Esta metodologia foi adotada por ser descrita em estudos anteriores de análise dos parâmetros quantitativos da deglutição.

Para a análise de comparação entre os grupos G1 e G2 quanto penetração laríngea e aspiração laringotraqueal, presença de pneumonia e nível de ingestão oral foram utilizados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney, Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Na análise das medidas quantitativas de IRF e TTF e evolução da penetração e aspiração para a consistência líquida foram utilizados modelos de regressão logística múltipla, corrigidos pelos confundidores. Em todos os testes foi considerado o nível de significância de 5% ou p-valor correspondente e utilizado o software SPSS V21.0.

## Resultados

No período do estudo, foram realizados 53 exames de videofluoroscopia da deglutição em pacientes da Unidade de AVC do HCFMB na avaliação inicial, sendo que destes, 32 correspondiam a pacientes trombolisados e 21 não trombolisados. Destes pacientes, 12 foram excluídos por apresentarem falhas nos parâmetros estabelecidos para os exames de imagem que impossibilitaram a análise da deglutição e 4 pacientes foram excluídos por terem sido submetidos à terapia fonoaudiológica de reabilitação da deglutição no período do estudo. Desta forma, participaram do estudo 32 pacientes, sendo 19 do G1(trombolisados) e 13 no G2 (não trombolisados). Os dados demográficos e clínicos dos grupos G1 e G2 estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Dados demográficos dos pacientes trombolisados (G1) e não trombolisados (G2).

<i>Variáveis</i>	<b>Trombolisados G1 (n=19)</b>	<b>Não Trombolisados G2 (n=13)</b>	<i>p</i>
Idade (anos)	64.(44-86)	78(47-86)	0,052
Gênero Masculino n(%)	05(26%)	07(54%)	0,114
Hemisfério Direito n(%)	07(37%)	04(31%)	1,000
Bamford			
LACS	02(11%)	05(39%)	0,024
PACS	10(52%)	08(61%)	
TACS	07(37%)	0,0	
Rankin prévio	0.0(0.0-2.0)	0.0 (0.0- 3.0)	0,056
<b>NIHSS na admissão</b>	<b>11.0 (5-23)</b>	<b>5 (1-21)</b>	<b>0,012</b>
Δ Internação e Av.1(dias)	3.0(2.0 - 8.0)	3.0(1.0 - 5.0)	0,355
Tempo de internação (dias)	6.0(3.0 - 21.0)	9.0(3.0 - 15.0)	0,462
<b>NIHSS na Av.1</b>	<b>4.0(1.0 - 14.0)</b>	<b>6.0(2.0 - 19.0)</b>	<b>0,044</b>
Δ Av.1 e Av.2 (dias)	43.0(35.0 - 58.0)	44.0(30.0 - 58.0)	0,862
NIHSS na Av.2	1.0(0.0 - 9.0)	3.0(0.0 - 16.0)	0,073
Rankin na Av.2	1.0(0.0 - 4.0)	2.0(0.0 - 4.0)	0,054

Na análise qualitativa da deglutição foi verificado que em relação à Escala de Penetração laríngea e Aspiração laringotraquel com a consistência pastosa os dois grupos de pacientes não apresentaram alterações tanto na Av1 quanto na Av2. Quanto à consistência líquida, apesar do G1 manter a média, indicando a ausência de alterações, verifica-se uma variação dos níveis de 1.0 – 5.0 para 1.0 – 2.0 demonstrando evolução deste parâmetro. No G2, observa-se a manutenção da média nos dois momentos (Av1 e Av2) também com variações de 1.0 – 7.0 para 1.0 – 3.0. Na comparação entre o G1 e G2 na Av2, foram observados maiores níveis na Escala de Penetração e Aspiração com líquido no grupo de pacientes não trombolisados ( $p=0,007$ ) (Tabela 2). Com isso, na análise específica da ocorrência desta alteração foi verificada a frequência de 8(62%) no grupo de pacientes não trombolisados e 12(63%) no grupo trombolisado com OR de 0,78(0,07-7,84);  $p$  0,8333.

**Tabela 2:** Penetração laríngea e Aspiração laringotraqueal nos pacientes trombolisados e não trombolisados

<i>Variáveis</i>	<b>Trombolisados G1 (n=19)</b>	<b>Não Trombolisados G2 (n=13)</b>	<i>p</i>
<b>Avaliação 1</b>			
Pastoso	1.0(1.0 – 2.0)	1.0(1.0 – 3.0)	0,306
Líquido	1.0(1.0 – 5.0)	2.0(1.0 – 7.0)	0,299
<b>Avaliação 2</b>			
Pastoso	1.0(1.0 – 1.0)	1.0(1.0 – 1.0)	1,000
Líquido	<b>1.0(1.0 – 2.0)</b>	<b>2.0(1.0 – 3.0)</b>	<b>0,007</b>

Em relação aos parâmetros quantitativos da deglutição foram excluídos 10 pacientes desta análise (7 trombolisados e 3 não trombolisados) por apresentarem alterações nas imagens de videofluoroscopia que impossibilitaram a mensuração do IRF e TTF, totalizando assim 12 pacientes no grupo G1 e 10 no G2. Na análise do G1 (trombolisado), foram observados maiores tempos de IRF e TTF com ambas as consistências (pastosa e líquida)

nos dois momentos de avaliação. Houve redução nos valores de TTF do pastoso e IRF do pastoso e líquido ao comparar a Av1 e Av2. O grupo G2 (não trombolisado) também apresentou maiores tempos de IRF e TTF e redução destes valores ao considerar os dois momentos de avaliação. Na comparação entre G1 e G2 não foram observadas diferenças estatísticas no IRF e TTF. (Tabela 3).

**Tabela 3:** Início da resposta faríngea (IRF) e Tempo de Trânsito Faríngeo (TTF) nos pacientes trombolisados e não trombolisados

	<b>Trombolisados G1(n=12)</b>	<b>Não trombolisados G2(n=10)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC95%); p</b>
<b>Avaliação 1</b>				
IRF pastoso	8/12 (67%)	8/10 (80%)	0,646	0.09 (0.001-8.3); 0.302*
TTF pastoso	8/12 (67%)	7/10 (70%)	1,000	0,37(0,007-18,9); 0,620*
IRF líquido	6/12 (67%)	6/9 (67%)	1,000	1,7(0,09-30,2); 0,717*
TTF líquido	6/12 (50%)	5/9 (56%)	1,000	5,8(0,3-109); 0,238*
<b>Avaliação 2</b>				
IRF pastoso	8/12 (67%)	6/9 (67%)	1,000	2,1 (0,09-48,7); 0,645#
TTF pastoso	7/12 (58%)	5/9 (56%)	1,000	1,96(0,15-24,5); 0,600#
IRF líquido	7/12 (58%)	5/9 (56%)	1,000	7,2 (0,26-197); 0,241#
TTF líquido	4/12 (33%)	3/9 (33%)	1,000	-

Abreviações: IRF, Início da Resposta Faríngea; TTF, Tempo de Trânsito Faríngeo; OR, odds ratio; CI, Intervalo de Confiança; G1, Grupo1; G2, Grupo2.

\*Corrigido pelo *National Institutes of Health Stroke Scale*(NIHSS) da admissão, NIHSS da avaliação e *Functional Oral Intake Scale* (FOIS) da avaliação.

# Corrigido pelo *National Institutes of Health Stroke Scale*(NIHSS) da admissão, NIHSS da avaliação e *Functional Oral Intake Scale* (FOIS) da avaliação e da alta hospitalar.

Em relação ao nível de ingestão oral (FOIS), o grupo G1 apresentou maiores níveis quando comparado ao G2 na Av.1. Na Av.2, os dois grupos se igualaram em relação ao nível de ingestão oral (FOIS:7), apesar de constatararmos que no G1 todos os pacientes apresentaram FOIS:7, enquanto no G2 houve variações de FOIS 5 a 7. Quanto a pneumonia, não houve diferença significativa entre os grupos G1 e G2 na Av.1, 16% e 15%, respectivamente. Na Av.2 nenhum deles apresentou pneumonia. (Tabela 4)

**Tabela 4:** Nível de ingestão oral e pneumonia nos pacientes trombolisados e não trombolisados

<b>Variáveis</b>	<b>Trombolisados G1 (n=19)</b>	<b>Não Trombolisados G2 (n=13)</b>	<b>p</b>
FOIS Av.1	6.0(3.0 - 7.0)	5.0(1.0 - 7.0)	0,020
FOIS Av.2	7,0	7.0(5.0 - 7.0)	***
Pneumonia na Av.1 n(%)	3 (16%)	2 (15%)	1,000
Pneumonia na Av.2 n(%)	0	0	1,000

Abreviações: G1, Grupo1; G2, Grupo2; FOIS, *Functional Oral Intake Scale*; Av.1, Avaliação1; Av.2, Avaliação2.

\*\*\* Pós-alta, todos os pacientes trombolisados apresentaram FOIS:7.

## Discussão

A disfagia orofaríngea é descrita como uma complicação freqüente do AVC com alterações específicas na dinâmica da deglutição.<sup>44,45</sup> Em relação a penetração laríngea, este estudo demonstrou que ambos os grupos apresentaram evolução na freqüência deste sinal com as consistências pastosa e líquida. No entanto, somente o G2 apresentou aspiração laringotraqueal de líquido na fase aguda, o que não ocorreu na avaliação de 30 dias após o AVC. Por sua vez, na comparação entre o G1 e G2 na Av2, foram observados maiores níveis na Escala de Penetração e Aspiração com líquido no grupo de pacientes não trombolisados. A presença da penetração laríngea e da aspiração laringotraqueal no AVC está, muitas vezes, relacionada à redução da sensibilidade laríngea, mecanismo este essencial para a deglutição segura.<sup>59</sup> Parâmetros fisiológicos também são descritos como relevantes para a identificação de risco de aspiração como a força de língua, movimento do hióide, atraso no início da deglutição, redução na elevação do hióide e da laringe, medidas temporais, freqüência respiratória e coordenação entre a respiração e a deglutição.<sup>60,61</sup> No entanto, é importante destacar que alguns estudos sugerem que a penetração laríngea (sem

resíduo) apesar de incomum, pode ser encontrada em sujeitos normais, principalmente relacionada à deglutição de líquidos, ocorrendo em 16,8% das deglutições em idades maiores que 50 anos e em 7,4% abaixo de 50 anos.<sup>62,63</sup> Não há descrição específica sobre a penetração laríngea e aspiração laringotraqueal em indivíduos trombolisados.

Em relação às medidas temporais de Início da resposta faríngea (IRF) e tempo de trânsito faríngeo (TTF), não houve diferença estatisticamente significativa na análise entre os grupos G1 e G2 nos dois momentos de avaliação, apesar de observada redução no número de pacientes com alterações destes parâmetros em cada grupo quando analisadas as Avaliações 1 e 2. A análise de possíveis alterações nos parâmetros quantitativos da deglutição trouxe uma maior compreensão da biomecânica, possibilidades de tratamento e monitoramento terapêutico nos indivíduos pós-AVC.<sup>53,54,55</sup> O atraso no início da fase faríngea, o tempo de trânsito oral e faríngeo aumentados são fortes marcadores de risco para complicações subseqüentes da disfagia orofaríngea nessa população.<sup>56</sup> Essas alterações podem estar associadas ao aumento do risco de penetração laríngea ou aspiração laringotraqueal e influenciadas pela viscosidade do alimento.<sup>57,58</sup> Outros estudos, porém destacaram que alterações no IRF podem ocorrer independente da consistência do alimento e em lesões isquêmicas de distintos territórios vasculares.<sup>52</sup> Não há na literatura a descrição específica de alterações destes parâmetros em indivíduos tratados com a terapia de reperfusão cerebral.

Quanto ao nível de ingestão de oral, ambos os grupos (G1 e G2) apresentaram evolução na Escala Funcional de Ingestão Oral (FOIS) quando comparada os dois momentos de avaliação. No entanto, no grupo de pacientes trombolisados todos atingiram a FOIS nível 7 em 30 dias após o AVC, enquanto os pacientes não trombolisados ainda apresentaram variações da FOIS nos níveis 5 - 7. Apesar da FOIS ser descrita como um instrumento para mensurar a eficácia de uma intervenção ou proposta terapêutica nos pacientes com AVC,<sup>50,51</sup> um estudo comparando os pacientes trombolisados e não trombolisados também demonstrou evolução nos níveis de ingestão oral em ambos os grupos, sem diferenças estatísticas entre eles.<sup>27</sup> Outro estudo com a mesma população, por sua vez, observou maior evolução no nível de ingestão oral nos pacientes que receberam a

reperfusão cerebral ( $p=0,002$ ).<sup>28</sup>

A pneumonia é uma das complicações do AVC que compromete o desfecho clínico seja na fase aguda ou crônica do evento neurológico. Cerca de 10% dos pacientes podem apresentar quadros de pneumonia na primeira semana do AVC por causas multifatoriais, como alterações no nível de consciência, imobilidade, idade avançada, condições de higiene oral, supressão imunológica, uso de via alternativa de alimentação e a própria disfagia.<sup>46,47</sup> A disfagia pode aumentar em 40% o risco de pneumonia, com aumento deste índice se confirmada a presença de aspiração.<sup>24,25</sup> Neste estudo, foram encontrados 3 (16%) e 2 (15%) pacientes com diagnóstico de pneumonia nos grupos trombolisado e não trombolisados, respectivamente, na primeira semana do AVC. Não houve registro de pneumonia em ambos os grupos na avaliação de 30 dias. Em estudos específicos com pacientes trombolisados, foi verificada a presença de pneumonia em 11% a 23% dos pacientes, relaciona-se ao aumento da idade, gênero masculino, gravidade do quadro neurológico e mal prognóstico.<sup>48</sup> Ao comparar este grupo de pacientes com o grupo controle, outro estudo destaca menor ocorrência de pneumonia, 4(11%) no grupo de pacientes trombolisados e 10 (28%) no controle com  $p=0,133$ .<sup>27</sup> Além disso, pode haver benefício do uso de estatinas na redução do risco de pneumonia nestes casos.<sup>49</sup> No entanto, é importante também destacarmos que alguns trabalhos chamam a atenção para a falta de padronização na terminologia, critérios diagnósticos e abordagem da pneumonia no AVC, o que compromete a real identificação de possíveis alterações respiratórias relacionadas às complicações advindas do evento isquêmico.<sup>36</sup>

Para finalizar, é necessário discutir algumas limitações do estudo que podem ter dificultado a comparação entre os grupos de pacientes trombolisados e não trombolisados. Dentre estes aspectos, está o tamanho da amostra total e em cada grupo (G1 e G2), as variações entre o momento de instalação do déficit neurológico e a abordagem terapêutica e a gravidade do AVC dentro do mesmo grupo e entre eles. O resultado obtido com a terapia de reperfusão cerebral, baseado no conceito de recanalização, pode ser influenciado por fatores específicos como o tamanho e localização da oclusão arterial, o tempo para início do tratamento, além da idade e gênero do paciente. Estudos destacam que o tempo de ictus



menor que 270 minutos e baixos valores de NIHSS na admissão foram considerados preditores independentes de recanalização, visto que nos valores superiores a 270 minutos a fibrinólise endovenosa pode ser insuficiente para alcançar a revascularização. A recanalização também pode ser influenciada pelo local de oclusão e fluxo residual, considerando que oclusões de artérias proximais apresentam menor possibilidade de recanalização. Em relação à faixa etária nos pacientes com idade maior que 80 anos, os homens apresentam melhores resultados após a trombólise. Entre 51-60 anos a mulher apresenta resultados mais favoráveis por razões biológicas e sociais. A discussão sobre a influencia destes fatores nos resultados após trombólise endovenosa possibilita o avanço em estratégias, definições e recursos tecnológicos mais sensíveis de seleção dos pacientes para a terapia de reperfusão cerebral, o que conseqüentemente implicará em maiores resultados funcionais, inclusive em relação à deglutição.

## **Conclusão**

Os dois grupos de pacientes apresentaram evoluções nos parâmetros de deglutição em relação aos dois momentos de avaliação. No entanto, não houve diferença ao comparar os indivíduos trombolisados e não trombolisados em relação aos parâmetros quantitativos e qualitativos da deglutição considerados neste estudo.

## Referências Bibliográficas

1. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient Ischemic Attack – Proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1713-16.
2. Easton D, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke.* 2009; 40(6): 2276-93.
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44: 2064-89.
4. Kim AS, Cahill E, Cheng NT. Global Stroke Belt. Geographic Variation in Stroke Burden Worldwide. *Stroke.* 2015; 46:3564-70.
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376: 112-23.
6. Saver JL. Time is Brain—Quantified. *Stroke.* 2006; 37: 263-66.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-87.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after stroke ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317-1329.
9. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute Stroke Intervention. A Systematic Review. *JAMA.* 2015; 313(14):1451-62.
10. Holodinsky JK, Yu AYZ, Assis ZA, et al. History, Evolution, and Importance of Emergency Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:42.
11. Donaldson L, Fitzgerald E, Flower O, et al. Review article: Why is there still a debate regarding the safety and efficacy of intravenous thrombolysis in the management of presumed acute ischemic stroke? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Med Australas.* 2016; 28(5):496:510.

12. Nam J, Jing H, O'Reilly D. Intra-arterial thrombolysis vs. standard treatment or intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2015;10:13-22.
13. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, et al. Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator –induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45: 2734-38.
14. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007; 38:948-54.
15. Buijs JE, Uyttenboogaart M, Brouns R. The Effect of Age and Sex on Clinical Outcome after Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016, 25(2): 312-16.
16. Espuny JLC, Vicente RR, Arenas TF, et al. Sex differences in long-term survival after a first stroke with intravenous thrombolysis: Ebrictus Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015; 5:95–102.
17. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999; 282 (21):2003-11
18. Raffin CR, Gabliardi RJ, Massaro AR, et al. Primeiro Consenso Brasileiro para trombólise no Acidente Vascular Isquêmico agudo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002; 60(3A): 675-80.
19. Finch E, Hayward KS, Fleming J, et al. Identifying implications of thrombolysis for stroke rehabilitation: Knowledge gaps in current research. *Disability & Rehabilitation*. 2013; 35(11):924–930.
20. Broome LJ, Battle CE, Lawrence M, et al. Cognitive Outcomes following Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1052-57.
21. Denier C, Flamand-Rozea C, Dibd F, et al. Aphasia in stroke patients: early outcome following thrombolysis. *Aphasiology*. 2015; 4: 442–56.
22. Denier C, Chassin O, Vandendries C, et al. Thrombolysis in stroke patients with isolated aphasia. *Cerebrovascular Diseases*. 2016; 41(3-4);163-9.
23. Schelp AO, Cola PC, Gatto AR, Silva RG, et al. Incidência de disfagia orofaríngea após acidente vascular encefálico em hospital público de referência. *Arq Neuropsiquiatric*. 2004; 62(2-B):503-6.
24. Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36: 2756–63.
25. Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials. *Int J Stroke*. 2016;11(4):399-411.

26. Logemann JA. Evaluation and Treatment of Swallowing Disorders. San Diego, CA: College-Hill; 1983.
27. Ribeiro PW, Cola PC, Gatto AR, et al. The incidence of dysphagia in patients receiving cerebral reperfusion therapy poststroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(6):1524-28.
28. Avelino MR, Montibeller CG, Luchesi KF, et al. Oral dietary intake level in thrombolysed and non-thrombolysed patients after ischemic stroke. *NeuroRehabilitation.* 2016 [Epub ahead of print].
29. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;37:1521-26.
30. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989; 20:864-70.
31. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, et al. Validation of the National Institute of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The role of cultural adaptation and structured intervenviewing. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27:119-22.
32. Martin-Harris B, Jones B. The Videofluorographic Swallowing Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008; 19(4):769-85.
33. Catriona MS. What you need to understand about videofluoroscopy frame rates. May, 2015 <http://stealeswallowinglab.ca/srrl/best-practice/videofluoroscopy-frame-rate/> em 18/11/2016 as 13:38.
34. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003;34:975-981.
35. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-332.
36. Kishore AK, Vail A, Chamorro A, et al. How Is Pneumonia Diagnosed in Clinical Stroke Research? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2015;46:1202-09.
37. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration aspiration scale. *Dysphagia* 1996; 11:93-8.
38. Spadotto A. A. et al. Software para análise quantitativa da deglutição. *Radiologia Brasileira.* 2008. 41(1): 25–28.
39. Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L, Lazarus C, Fujiu M, Kahrilas PJ. Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia. *J Speech Hear Res.* 1995;38(3):556-63.

40. Power ML, Hamdy S, Goulermas JY, Tyrrell PJ, Turnbull I, Thompson DG. Predicting aspiration after hemispheric stroke from timing measures of oropharyngeal bolus flow and laryngeal closure. *Dysphagia*. 2009;24(3):257-64.
41. Kim Y, Mccullough GH, Asp CW. Temporal measurements of pharyngeal swallowing in normal populations. *Dysphagia*. 2005; 20(4):290-96.
42. Kendall KA, McKenzie S, Leonard RJ, Gonçalves MI, Walker A. Timing of events in normal swallowing: a videofluoroscopic study. *Dysphagia*. 2000;15(2):74-83.
43. Kendall KA, Leonard RJ, McKenzie SW. Accommodation to changes in bolus viscosity in normal deglutition: a videofluoroscopic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001;110(11):1059-65.
44. Hamdy S and Aziz Q. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology* .1998; 115:1104–12.
45. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome. *PlosOne*. 2016.11(2):1-11.
46. Maeshima S, Osawa A, Hayashi T. Elderly age, bilateral lesions and severe neurological deficit are correlated with stroke-associated pneumonia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014. 23(3): 484-89.
47. Brogan E, Langdon C, Brookes K. et al. Respiratory infections in acute stroke: nasogastric tubes and immobility are stronger predictors than dysphagia. *Dysphagia*. 2014; 29:340–45.
48. Bruening T, Al-Khaled M. Stroke-associated pneumonia in thrombolized patients: incidence and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24(8):1724:29.
49. Scheitz JF, Endres M, Heuschmann PU, et al. Reduced risk of poststroke pneumonia in thrombolized stroke patients with continued statin treatment. *International Journal of Stroke*. 2015.10:61-66.
50. Crary MA, Man E, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch. Phys. Med.Rehab*. 2005; 8:1516-20.
51. Silva RG, Jorge AG, Peres FM, et al. Protocolo para controle de eficácia terapêutica em disfagia orofaríngea neurogênica (PROCEDON). *Rev. CEFAC*. 2010; 12:75-81.
52. Kim SY, et al. Differences in Videofluoroscopic Swallowing Study (VFSS) Findings According to the Vascular Territory Involved in Stroke. *Dysphagia*, 2014;1-6.
53. Cola PC, Gatto AR, Silva RG, et al. Reabilitação em disfagia orofaríngea neurogênica: sabor azedo e temperatura fria. *Rev. CEFAC*. 2008;10(2): 200-05.
54. Cola PC, Gatto AR, Silva RG, et al. The influence of sour taste and cold temperature in pharyngeal transit duration in patients with stroke. *Arq Gastroenterol*, 2010; 47:18-21.

55. Gatto AR, Cola PC, Silva RG, et al. Sour taste and cold temperature in the oral phase of swallowing in patients after stroke. *CoDAS*, 2013. 25(2):163-67.
56. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*. 1999;30(4):744-8.
57. Bingjie L, Tong Z, Xinting S, et al. Quantitative videofluoroscopic analysis of penetration-aspiration in post-stroke patients. *Neurology India*. 2010; 58:42-47.
58. Lee SI, et al. Changes of timing variables in swallowing of boluses with different viscosities in patients with dysphagia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013; 94:120-26.
59. Onofri SMM, Cola PC, Berti LC, Silva RG. Correlation between laryngeal sensitivity and penetration/aspiration after stroke. *Dysphagia*. 2014;29(2):256-61.
60. Steele CM, Cichero JAY. Physiological factors related to aspiration risk: a systematic review. *Dysphagia*. 2014; 29:295-304.
61. Han H, Shin G, Jun A, et al. The relation between the presence of aspiration or penetration and the clinical indicators of dysphagia in poststroke survivors. *Ann Rehabil*. 2016; 40(1):88-94.
62. Daggett A, Logemann J, Rademaker A, et al. Laryngeal penetration during deglutition in normal subjects of various ages. *Dysphagia*. 2006;21(4):270-4.
63. Allen JE, White CJ, Leonard RJ, et al. Prevalence of penetration and aspiration on videofluoroscopy in normal individuals without dysphagia. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010; 142(2):208-13.
64. Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695–703.