

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Tese será disponibilizado
somente a partir de 24/05/2023.



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

Natalia Eduarda Furlan

**Avaliação das terapias de reperfusão cerebral no
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, realizadas
no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina
de Botucatu-UNESP**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof.Dr. Rodrigo Bazan
Coorientador: Prof.Dr. Luis Cuadrado Martin

**Botucatu
2021**

Natalia Eduarda Furlan

**Avaliação das terapias de reperfusão cerebral no
Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, realizadas no
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Botucatu-UNESP**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientador: Prof.Dr. Rodrigo Bazan
Coorientador: Prof.Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu
2021

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

Furlan, Natalia Eduarda.

Avaliação das terapias de reperfusão cerebral no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP / Natalia Eduarda Furlan. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rodrigo Bazan

Coorientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40101002

1. Idosos - Doenças. 2. Acidente vascular cerebral.
3. Trombectomia. 4. Ativador de plasminogênio tipo tecidual.

Palavras-chave: Acidente Vascular cerebral; Ativador de plasminogênio tecidual; Idoso; Trombectomia.

O trabalho poupa-nos de três grandes males: tédio, vícios e
necessidade.

Voltaires

Dedicatória

Dedico este trabalho a meus pais Delcira e Paulo, meu marido Eduardo e meu filho Heitor, combustíveis para que eu possa acreditar e alcançar meus sonhos.

Agradecimento Especial

Aos meus mestres Rodrigo Bazan e Luis Cuadrado, profissionais dedicados, seres humanos empáticos, sempre dispostos a me ajudar, incentivando, ensinando..., pessoas que levarei eternamente em meu coração durante minha caminhada profissional e pessoal. Não tenho palavras que possam expressar minha eterna gratidão a vocês.

Agradecimentos

A Sra. Elaine Joaquim, pelo encaminhamento das fichas de atendimento dos pacientes, pois sem isso, não seria possível a realização desta tese. Cristiano Akama pelo desenho das figuras

Ao Dr. Gustavo Luvizutto, pela organização, tradução e encaminhamento dos Papers as revistas, apoio fundamental. E ao Dr. Pedro Hamamoto pelas fundamentais sugestões os manuscritos e apoio.

Ao Dr. Gabriel Modolo pelas orientações na planilha e sobre a coleta de dados.

À assistente social Liliana, pelo auxílio na busca dos pacientes que perderam seguimento hospitalar.

A fisioterapeuta Lorena e minha amiga enfermeira Érica, pelo auxílio na coleta de dados.

Ao grupo de pesquisa de AVC, em nome da Juli e da Fernanda, pelas orientações, sempre prontas para solucionar minhas dúvidas.

Ao Prof. Dr. Carlos Clayton Macedo de Freitas, pela importante parceria e na realização dos procedimentos de trombectomia mecânica no setor de hemodinâmica.

Ao Prof. Adj. Dr. André Luis Balbi, atual superintendente do HCFMB-UNESP, assim como toda sua equipe, pelo apoio incondicional e irrestrito ao setor de Doenças cerebrovasculares.

Sumário

1.	Introdução	5
1.1	Objetivos	8
1.1.1	Objetivo geral	8
1.1.2	Objetivos específicos.....	8
2.	Materiais e Métodos	9
2.1	Pacientes.....	10
2.2	Critérios de Inclusão	10
2.3	Critérios de Exclusão	10
2.4	Variáveis de Confundimento	11
2.5	Análises estatísticas.....	11
3.	Resultados	14
3.1	Paper1 - O impacto da idade na incapacidade e morte no Acidente Vascular Cerebral isquêmico submetido à terapia de reperfusão cerebral em uma coorte latino-americana	14
3.2	Paper 2- Avaliação das Terapias de Revascularização no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico realizadas no Hospital da Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp.....	32
4.	Discussão	56

5. Conclusão	63
6. Referências Bibliográficas	64
7. Anexos	72

Lista de Tabelas

TABELA 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA ACCORDING AGE GROUP (DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE ACORDO COM FAIXAS DE IDADE - PAPER 1)	22
TABELA 2. ANALYSIS OF BINARY LOGISTIC REGRESSION CONSIDERING AGE IN YEARS AS THE VARIABLE OF INTEREST AND MRS> 2, MRS> 3 AND DEATH (MRS = 6) AT HOSPITAL DISCHARGE AND 90 DAYS AFTER STROKE AS THE OUTCOME VARIABLES (ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA CONSIDERANDO IDADE EM ANOS COMO VARIÁVEL DE INTERESSE E RANKING COM ESCORE MAIOR QUE 2 PONTOS, MAIOR QUE 3 PONTOS OU ÓBITO NA ALTA HOSPITALAR E 90 DIAS APÓS O ÍCTO COMO VARIÁVEL DESFECHO - PAPER 1)	25
TABELA 3. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA ACCORDING TO THE TYPE OF TREATMENT(DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS, SEPARADO PELO TIPO DE TRATAMENTO SUBMETIDO - PAPER 2)	41
TABELA 4. MULTIPLE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS EVALUATING THE OUTCOME OF DEATH AT 90 DAYS AFTER DISCHARGE ACCORDING TO THE THREE TYPES OF TREATMENTS(ANÁLISE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA, AVALIANDO O DESFECHO ÓBITO (RANKIN 6) 90 DIAS APÓS A ALTA, EM COMPARAÇÃO COM OS TRÊS TIPOS DE TRATAMENTOS REALIZADOS - PAPER 2)	42
TABELA 5. MULTIPLE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS EVALUATING THE OUTCOME OF MODERATE DISABILITY (MODIFIED RANKIN SCALE SCORE ≥ 3) 90 DAYS AFTER DISCHARGE ACCORDING TO THE THREE TYPES OF TREATMENTS (ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA, AVALIANDO O DESFECHO INCAPACIDADE MODERADA (ESCALA DE RANKIN MODIFICADA ≥ 3) 90 DIAS APÓS A ALTA, EM COMPARAÇÃO COM OS TRÊS TIPOS DE TRATAMENTOS REALIZADOS - PAPER 2)	44

Lista de Figuras

FIGURA 1. FLOWCHART(FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DE PACIENTES – PAPER 1)	20
FIGURA 2. AGES CATEGORIZED IN RELATION TO THE MODIFIED RANKIN SCALE AT DISCHARGE AND AFTER 90 DAYS (IDADES CATEGORIZADAS EM RELAÇÃO À ESCALA DE RANKIN MODIFICADA NA ALTA E APÓS 90 DIAS – PAPER 1)	23
FIGURA 3. ROC CURVES SHOWING THE AGE DISCRIMINATORY POWER FOR THE MODIFIED RANKIN SCALE SCORE OUTCOMES> 2,> 3 AND DEATH (= 6) AT HOSPITAL DISCHARGE AND AFTER 90 DAYS OF 281 CONSECUTIVE PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE AND UNDERGOING THROMBOLYSIS (CURVAS ROC QUE MOSTRAM O PODER DISCRIMINATÓRIO DA IDADE PARA OS DESFECHOS ESCORE DA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA>2, >3 E ÓBITO (=6) NA ALTA HOSPITALAR E APÓS 90 DIAS DE 281 PACIENTES CONSECUTIVOS ACOMETIDOS DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO E SUBMETIDOS À TROMBÓLISE – PAPER 1)	24
FIGURA 4. FLOWCHART(FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DE PACIENTES – PAPER 2)	39
FIGURA 5. NIHSS SCORE VARIATION AFTER TREATMENTS (VARIAÇÃO DO ESCORE DE NIHSS, APÓS A REALIZAÇÃO DOS TRATAMENTOS – PAPER 2).....	45
FIGURA 6. ROC CURVE OF NIHSS SCORES VARIATION AFTER IVT AND AFTER MT TO PREDICT THE MRS SCORES 5 OR 6 AT 90 DAYS (CURVA ROC DA VARIAÇÃO DOS ESCORES NIHSS APÓS TROMBÓLISE E APÓS TROMBECTOMIA, PARA PREVER OS ESCORES SA ESCALA DE RANKIN MIDIFICADA 5 OU 6, EM 90 DIAS – PAPER 2)	46

Lista de Abreviaturas

ASPECT: Pontuação de tomografia computadorizada precoce do Programa de Acidente Vascular Cerebral de Alberta

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AVCi: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

ECASS: European Cooperative Acute AVC-I Study

HA: hipertensão arterial

HC: Hospital das Clínicas

HC-FMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

IA: trombectomia mecânica (intra-arterial)

IC: intervalo de confiança

IV: endovenosa

NIHSS: Escala de AVC do National Institutes of Health

OR: Odds ratio (desvio padrão)

PAS: pressão arterial sistólica

ROC: Curva de Característica de Operação do Receptor

rt-PA: ativador do plasminogênio tissular recombinante

TC: tomografia computadorizada

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TICI: Escala de classificação para recanalização após trombólise intra-arterial no AVC - Thrombolysis in Cerebral Infarction

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

U-AVC: Unidade de AVC

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Resumo

Introdução: As doenças cerebrovasculares estão entre as principais causas de morbimortalidade no Brasil, causando um grande impacto sobre a saúde da população. A terapia de reperfusão é indicada para o tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Porém, os resultados e a modalidade da terapia a ser utilizada, ainda são assunto de debate na literatura.

Objetivo: Descrever a evolução clínica dos pacientes submetidos à terapêutica de reperfusão cerebral no AVCi e avaliar as associações entre as modalidades da terapia e a evolução clínica dos pacientes.

Métodos: Coorte observacional retrospectiva, avaliando através do prontuário eletrônico, o período agudo e 3 meses após o evento, dos pacientes diagnosticados com AVCi e que foram tratados com terapia de reperfusão cerebral endovenosa (IV) ou trombectomia mecânica (IA) e/ou terapia combinada (endovenosa seguida de trombectomia mecânica), internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-UNESP) no período de junho de 2012 a dezembro de 2020. Foi considerado nível de significância de $p < 0,05$ para todas as análises.

Resultados: Os pacientes mais velhos tiveram os desfechos mais desfavoráveis, exceto para taxa de mortalidade, na alta hospitalar. No grupo de pacientes tratados com terapia combinada (endovenosa seguida de trombectomia mecânica) houve um aumento na incidência de morte, bem como aumento na pontuação do NIH Stroke Scale (NIHSS). As curvas ROC mostraram que um aumento ou diminuição de 2,5 pontos no NIHSS foi associado a incapacidade grave ou morte após o tratamento.

Conclusão: A reperfusão cerebral foi um tratamento viável para o AVCi em pacientes idosos e muito idosos, pois não aumentou a mortalidade. No entanto, observou-se que os idosos apresentaram piores resultados funcionais na alta hospitalar e 90 dias após o acidente vascular cerebral

(AVC). Quanto a terapia utilizada no tratamento, os resultados piores foram altamente sensíveis e especificados com uma variação de pontuação NIHSS de 2,5 pontos após a intervenção. Os critérios clínicos de seleção de pacientes para tratamento com terapia combinada, devem ser melhor estabelecidos.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; Ativador de Plasminogênio Tecidual; trombectomia; idoso

Abstract

Introduction: Cerebrovascular diseases are among the leading causes of morbidity and mortality in Brazil, causing a major impact on the health of the population, the cerebral reperfusion therapy is indicated for the treatment of the acute phase of ischemic stroke (ischemic stroke). However, the results and the modality of this therapy to be used is still a matter of debate in the literature.

Objective: To describe the clinical outcome of patients undergoing cerebral reperfusion therapy for ischemic stroke and to evaluate the associations between the modalities of therapy and clinical outcome of patients.

Methods: Retrospective observational cohort, evaluating, through electronic medical records, the acute period and 3 months after the event, of patients diagnosed with CVA and who were treated with intravenous (IV) cerebral reperfusion therapy or mechanical thrombectomy (IA) and/or therapy combined (intravenous followed by mechanical thrombectomy), admitted to the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-UNESP) in the period from June 2012 to December 2020. A significance level of $p < 0.05$ was considered for all analyses.

Results: Older patients had the most unfavorable outcomes, except for mortality rate, at hospital discharge. In the group of patients treated with combination therapy (intravenous followed by mechanical thrombectomy) there was an increased incidence of death as well as increased NIH Stroke Scale Score (NIHSS). ROC curves showed that a 2.5 point increase or decrease in NIHSS was associated with severe disability or death after treatment.

Conclusion: Cerebral reperfusion was a feasible treatment for stroke in elderly and very elderly patients, as it did not increase mortality. However, it was observed that the elderly had worse functional outcomes at hospital discharge and 90 days after stroke. As for the therapy used in the

treatment, the worse outcomes were highly sensitive and specified with a NIHSS score range of 2.5 points after the intervention. Clinical criteria for selecting patients for treatment with combination therapy should be better established.

Keywords: stroke; Tissue Plasminogen Activator; thrombectomy; elderly

6. Referências Bibliográficas

1. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. Ver Soc Cardiol Estado de são paulo 1999; 4:509-518.
2. Biller J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in Clinical practice. 3 rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:1125-1166.
3. Bonita R. Epidemiology of Stroke. Lancet 1992; 339:342-344.
4. 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; 333:1581-1587.
5. Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, et al. Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation. Cerebrovasc Dis 2000; 10 (suppl 3):S1-S11.
6. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. Neurology 1996; 47:884-888.
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi, et al. For The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. JAMA. 1995;274:1017-1025.
8. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the

management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation* 1996; 94:1167-1174.

9. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, et al. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10 (Suppl 3):S22-S33.

10. European Stroke Initiative (EUSI): Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl 3):S1-S34.

11. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares: primeiro consenso brasileiro do tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59: 972-980.

12. The atlantis, ecass, and ninds rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-PA stroke trials. *Lancet* 200;363:768-774.

13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.

14. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4,5h after acute ischaemic stroke (sits): An observation study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309.

15. The ims investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The interventional management of stroke study. *Stroke* 2004;35:904-912.

16. Kasner SE. More than one way to lyse a clot. Stroke. 2004;35:911-912.

17- BAPTISTA, Simone Cristina Paixão Dias et al . AVALIAÇÃO DOS INDICADORES DE ÓBITO E INCAPACIDADE DOS PACIENTES ATENDIDOS EM UMA UNIDADE DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis , v. 27, n. 2, e1930016, 2018 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072018000200315&lng=en&nrm=iso>. access on 11 Apr. 2021. Epub May 28, 2018. <https://doi.org/10.1590/0104-070720180001930016>.

18. Ministério da Saúde (BR). Portaria 800 de 17 de junho de 2015: altera, acresce e revoga dispositivos da Portaria nº 665/GM/MS, de 12 de abril de 2012, que dispõe sobre os critérios de habilitação dos estabelecimentos hospitalares como Centro de Atendimento de Urgência aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), institui o respectivo incentivo financeiro e aprova a Linha de Cuidados em AVC [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015 [cited 2016 Mar 13]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0800_17_06_2015.html

19.Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:996-1003.

20. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. Hypertension. 2013;62:810–817.

21. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-e94.

22. Maïer B, Gory B, Taylor G, Labreuche J, Blanc R, Obadia M, Abrivard M, Smajda S, Desilles JP, Redjem H, Ciccio G, Lukaszewicz AC, Turjman F, Riva R, Labeyrie PE, Duhamel A, Blacher J, Piotin M, Lapergue B, Mazighi M; Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) Research Investigators. Mortality and Disability According to Baseline Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Thrombectomy: A Collaborative Pooled Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006484.

23. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3):24.

24. Alves LC, Leite Ida C, Machado CJ. Factors associated with functional disability of elderly in Brazil: a multilevel analysis. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):468-78.

25. Carvalho de JJ, Alves MB, Viana GÁ, Machado CB, dos Santos BF, Kanamura AH, Lottenberg CL, Neto MC, Silva GS. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3341-6.

26. de Santana NM, Dos Santos Figueiredo FW, de Melo Lucena DM, Soares FM, Adami F, de Carvalho Pádua Cardoso L, Correa JA. The burden of stroke in Brazil in 2016: an analysis of the Global Burden of Disease study findings. *BMC Res Notes*. 2018 Oct 16;11(1):735.
27. Valiente RA, Miranda-Alves MA, Silva GS, Gomes DL, Brucki SM, Rocha MS et al. Clinical features associated with early hospital arrival after acute intracerebral hemorrhage: challenges for new trials. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(4):404-8.
28. Panicio MI, Mateus L, Ricarte IF, Figueiredo MM, Fukuda TG, Seixas JC, Ferraz ME, Silva GS. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 72, n. 12, p. 938-941.
29. Martins SCO, Brondani R, Frohlich AC, Castilhos R, Dallalba CC, Mesquita JB, et al. Trombólise no AVCI agudo em um Hospital da rede pública: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev Neurociênc*. 2007;15(3):219-25.
30. Nagajara N, Patel UK, Chaturvedi S. Age differences in utilization and outcomes of tissue-plasminogen activator and mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 2021; 420: 117262.
31. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, et al. RESILIENT Investigators. Thrombectomy for stroke in the public health care system of Brazil. *N Engl J Med* 2020;382(24):2316-2326.

32. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD000213.
33. Ahmed N, Lees KR, Ringleb PA, Bladin C, Collas D, Toni D, Ford GA; The SITS Investigators. Outcome after stroke thrombolysis in patients >80 years treated within 3 hours vs >3-4.5 hours. *Neurology*. 2017;89(15):1561-1568.
34. EIRA, Carla et al . Trombólise Intravenosa no Acidente Vascular Cerebral Isquémico Agudo Depois dos 80 Anos. **Medicina Interna**, Lisboa , v. 25, n. 3, p. 169-178, set. 2018 . Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2018000300005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 24 abr. 2021. <http://dx.doi.org/10.24950/rspmi/original/189/3/2018>.
35. Abanto C, Valencia A, Calle P, Barrientos D, Flores N, Novoa M, Ecos RL, Ramirez JA, Ulrich AK, Zunt JR, Tirschwell DL, Wahlster S. Challenges of Thrombolysis in a Developing Country: Characteristics and Outcomes in Peru. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):104819.7.
36. Sobolewski P, Broła W, Wilczyński J, Szczuchniak W, Wójcik T, Wach-Klink A, Kos M, Kozera G. Cerebral Thrombolysis in Rural Residents Aged ≥ 80. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1737–51.
37. Cabral NL, Conforto A, Magalhaes PSC, et al. Intravenous rtPA versus mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: ahistorical cohort in Joinville, Brazil. *eNeurologicalSci* 2016;5:1-6.

38. Zi W, Qiu Z, Li F, et al. DEVT Trial Investigators. Effect of endovascular treatment alone vs. intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: The DEVT randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(3):234-243.
39. Roa AJ. Stroke Care and Mechanical Thrombectomy in Developing Countries. In Ouriques Martins SC, Alverne FJ (eds). *Acute stroke management in the era of thrombectomy*. 1 ed. Springer International Publishing, 2019.
40. Alonso de Leciñana M, Mazya MV, Kostulas N, et al. SITS-SIECV Investigators. Stroke care and application of thrombolysis in Ibero-America: report from the SITS-SIECV Ibero-American stroke register. *Stroke* 2019;50(9):2507-2512.
45. Nichter M, Project Quit Tobacco International-al Group. Introducing tobacco cessation in developing countries: an overview of Project Quit Tobacco International. *Tob Control* 2006;15(Suppl 1):i12-i17.
46. Palipudi KM, Sinha DN, Choudhury S, et al. Predictors of tobacco smoking and smokeless tobacco use among adults in Bangladesh. *Indian J Cancer* 2012;49:387-392.
47. 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: 112-123.
48. Tse HF, Wang YJ, Ahmed Ai-Abdullah M, et al. Stroke prevention in atrial fi- brillation—an Asian stroke perspective. *Heart Rhythm* 2013;10:1082-1088.

49. Kamal AK, Majeed F, Pasha O, et al. Clinical, lifestyle, and economic determinants and rate of asymptomatic intracranial atherosclerosis in stroke-free Pakistan. *BMC Neurol* 2014;14:155.
50. Ray BK, Hazra A, Ghosal M, et al. Early and delayed fatality of stroke in Kolkata, India: results from a 7-year longitudinal population-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:281-289.
51. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378(1):11-21.
52. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6–16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378(8):708-718.
53. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke: From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO). *J Vasc Interv Radiol*. 2018 Apr;29(4):441-453. doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.026. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29478797.