



**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

1. Introdução

As doenças cerebrovasculares apresentam diferentes etiologias (2), e estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil, causando um grande impacto sobre a saúde da população (1). Cerca de 80% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC) são de origem isquêmica e 20% de origem hemorrágica, destes 15% são hemorragias intraparenquimatosas e 5 % correspondem a hemorragias subaracnóideas (3).

A aprovação pela *Federal Drug Administration*, nos Estados Unidos da América, em junho de 1996, do ativador do plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) como trombolítico para o uso em casos selecionados de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) agudo, veio reforçar a estratégia estabelecida nos últimos anos de considerar o AVC como uma emergência médica (4-5).

Existe uma “janela terapêutica” para o tratamento do AVC, ou seja, um momento ótimo para intervir nos processos patológicos desencadeados pela isquemia cerebral, no sentido de minimizar o dano ao sistema nervoso central (6). Esta janela terapêutica tem uma duração de poucas horas, o que determina a necessidade de agilidade e rapidez no atendimento às pessoas que apresentam um AVC agudo (7-9).

Entidades como o *European Stroke Council*, *International Stroke Society*, Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e a Organização Mundial da Saúde, têm divulgado orientações sobre o manejo das Doenças Cerebrovasculares (10-11). Todas chamam atenção para a necessidade de uma mudança de atitudes com relação ao AVC, tanto da população como dos profissionais e instituições de saúde, no sentido de considerar a fase aguda como uma situação ameaçadora à vida.

O único tratamento médico, aprovado em 1996, para o AVC isquêmico agudo inicialmente foi a trombólise com rt-PA até 3 horas do

início dos sintomas. A metanálise dos ensaios clínicos com rt-PA no AVCi já havia demonstrado que os pacientes tratados até 4,5 horas, ainda poderiam se beneficiar da trombólise endovenosa (IV) (12). Estes resultados foram confirmados no ensaio clínico randomizado ECASS III (13) e na prática clínica diária no registro Safety Implementation of Treatments in Stroke (SITS) (14), ambos publicados em 2008.

A recanalização precoce é provavelmente o principal fator para a evolução favorável pós AVC e quanto mais rápida e efetiva a recanalização maior a chance de boa evolução (12).

O conceito de combinar as vantagens do rt-PA endovenoso, sendo a rapidez do início do tratamento e maior disponibilidade de uso, e da recanalização intra-arterial (IA), que mostra taxas superiores de reperfusão com uso de doses menores de rt-PA, levaram uma série de estudos a analisar o efeito da terapia combinada, utilizando a dose total de rt-PA preconizada pelo NINDS, dividida entre a administração IV e IA (15-16).

Aplicação de Escalas de avaliação no paciente vítima de AVC, como NIH Stroke Scale (NIHSS) e Rankin modificada, permitem avaliação da gravidade e prognóstico desde a avaliação na fase aguda até acompanhamento de incapacidade adquirida pelo paciente durante sua evolução (ANEXOS 1 e 2).

Dessa maneira o uso de terapia de reperfusão é plenamente indicado no tratamento da fase aguda do AVCi. Entretanto os resultados dessa terapêutica necessitam ser melhor descritos na nossa população, pois poucos estudos Brasileiros fizeram essa avaliação.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu da UNESP (HCFMB), referência na região para atendimentos de alta complexidade, possui desde 24 de junho de 2014, uma unidade de 10 leitos, especializada no atendimento integral de pacientes vítimas de AVC. A Unidade de AVC (U-AVC) foi credenciada em junho 2015 pelo Ministério

da Saúde, como U-AVC tipo III (de cuidados semi-intensivos), o nível mais alto na hierarquia dessa modalidade de assistência. Conta com o suporte de uma equipe multiprofissional, formada por médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, psicólogos, assistentes sociais e nutricionistas, que atendem a aproximadamente 30 pacientes por mês (17).

Ainda, se a realização de reperfusão é consagrada, a modalidade a ser utilizada, se puramente endovenosa ou associada à reperfusão endovascular, ainda é assunto em debate na literatura.

A proposta deste estudo é avaliar os desfechos clínicos e funcionais durante a internação e após 3 meses, dos pacientes com AVCi, submetidos a tratamento com terapia de reperfusão cerebral, internados no HC-UNESP.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Descrever a evolução clínica dos pacientes submetidos à terapêutica de reperfusão cerebral no AVCi, internados no HC-FMB, e avaliar as associações entre as modalidades da terapia.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o perfil de gravidade pela escala ASPECTS na avaliação da tomografia de crânio da admissão, comorbidades, complicações clínicas e desfechos funcionais (escalas Rankin e NHISS) durante a internação, alta e 3 meses após o AVC.
- b) Comparar as terapias de reperfusão cerebral, endovenosa isolada, trombectomia mecânica e terapia combinada, quanto à transformação hemorrágica, mortalidade e incapacidade.
- c) Verificar as associações entre essas variáveis.

2. Materiais e Métodos

O corrente estudo consiste em coorte observacional retrospectiva, avaliando através do prontuário eletrônico, o período agudo e 3 meses após o evento, dos pacientes diagnosticados com AVCi que foram tratados com terapia de reperfusão cerebral endovenosa ou trombectomia mecânica e/ou terapia combinada (endovenosa seguida de trombectomia mecânica), internados no HC-UNESP no período de junho de 2012 a dezembro de 2020.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HCFMB sob o número 64134517.0 0000 5411 (ANEXO 8). Por ser um estudo retrospectivo de uso de prontuários dos pacientes em acompanhamento, foi solicitada a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 6) para os pacientes vivos, e dispensa deste termo para os que perderam seguimento ou evoluíram para óbito.

Todos os pacientes foram atendidos na fase aguda do AVC no Pronto Socorro do HC-UNESP, pela equipe da Neurologia, permaneceram na Unidade de AVC (U-AVC) nas primeiras 48h do ícto ou foram encaminhados dessa para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) nos casos mais graves que necessitaram de cuidados intensivos, ou em anos anteriores a criação da U-AVC. Após a internação, os pacientes mantiveram seguimento no ambulatório de doenças cerebrovasculares da instituição. Foi usado protocolo para coleta dos escores do NIHSS e Rankin, no atendimento destes pacientes (ANEXO 1 e 2).

O tratamento de reperfusão cerebral no AVCi foi instituído desde maio de 2008 no HC-UNESP com parecer favorável por parte da Comissão de Ética Médica, sendo uma prática vigente e incorporada na rotina de atendimento dos pacientes com AVCi neste HC.

2.1 Pacientes

A coleta de informações foi realizada por intermédio da revisão dos prontuários médicos para obtenção dos dados clínicos supracitados e exames laboratoriais.

A busca desses prontuários se deu através da ficha de atendimentos geradas nas consultas ambulatoriais e na ficha de utilização do rt-PA, gerada pelo pronto socorro local. Através dessas fichas, que contêm o nome do paciente e o número do registro hospitalar do mesmo, foram realizadas as consultas aos prontuários, utilizando o sistema próprio do HC (prontuário eletrônico).

Os dados coletados foram organizados em planilha de Excel, perfazendo um total de 123 informações sobre cada paciente (ANEXO 7).

A variável de interesse foi o tipo de tratamento que o paciente foi submetido.

O desfecho primário foi à incapacidade analisada pela escala de Rankin modificada (que inclui o óbito como grau supremo de incapacidade) e a função neurológica com o escore do NIHSS. Essas escalas foram avaliadas, no momento da internação, na alta hospitalar e no seguimento ambulatorial (90 dias após o evento), sendo o NIHSS avaliado também após a realização do tratamento.

2.2 Critérios de Inclusão

- Pacientes com AVCi confirmado por critérios clínicos e tomográficos (tomografia e/ou ressonância de encéfalo), tratados com terapia de reperfusão cerebral no HC-UNESP.

2.3 Critérios de Exclusão

- Pacientes com idade inferior a 18 anos
- AVC hemorrágico primário

- Condição simuladora de AVC: “Stroke mimics”
- Perda de dados durante a coleta
- Pacientes com registros insuficientes no prontuário (sem exames)

2.4 Variáveis de Confundimento

As possíveis variáveis de confundimento avaliadas foram a idade, o sexo, cor da pele, a severidade do AVCi avaliada pela escala do NIHSS na admissão e após a trombólise, presença de diabetes e hipertensão arterial prévias, tabagismo prévio e atual, valor da pressão arterial na admissão hospitalar, valor da creatinina sérica, escore ASPECTS, para graduar regiões de hipodensidade definida na tomografia computadorizada de crânio, tempo ícto-porta e tempo porta tratamento, a pontuação do European Cooperative Acute AVC-I Study (ECASS), transformação hemorrágica sintomática, realização de craniectomia descompressiva, óbito na internação, e óbito e incapacidade em até 90 dias do evento e a escala TICI (ANEXO 5) (Thrombolysis in Cerebral Infarction) de classificação para recanalização após trombólise intra-arterial no AVCi, que foi avaliada e inserida na análise de regressão logística.

2.5 Análises estatísticas

Os dados não categóricos foram descritos em média $\pm$ desvio padrão.

Os pacientes foram divididos em quatro faixas etárias (até 59 anos; de 60 a 69 anos; de 70 a 79 anos e acima de 79 anos) que foram comparadas entre si por análise de variância (variáveis de distribuição

paramétrica) ou teste de Kruskal-Wallis (variáveis de distribuição não-paramétrica) quanto aos dados não categóricos, e comparados por qui-quadrado quando apropriado. Foram traçadas curvas ROC cuja variável de interesse foi à idade e a variável desfecho foi à escala de Rankin modificada, categorizada de acordo com os diferentes valores de corte nos diferentes momentos já citados acima. Os pontos de corte foram determinados pela maior soma de sensibilidade e especificidade (Youden index).

A associação da idade ao desfecho primário foi avaliada por regressão logística binária. A razão de chance dessa associação foi ajustada para as variáveis que diferiram entre as faixas etárias com $p < 0,05$. Assim, compuseram a análise de regressão logística múltipla, tomando como variável dependente o desfecho do paciente e variável de interesse a idade do paciente. Presença de diabetes, escore de Rankin modificado prévio e escore NIHSS foram incluídos no modelo por notória associação aos desfechos no AVCi.

Quanto ao tipo de tratamento, os pacientes foram divididos em três grupos (trombólise IV isolada, trombectomia mecânica isolada (IA) e trombólise associada com trombectomia) que foram comparadas entre si por análise de variância (variáveis de distribuição paramétrica) ou teste de Kruskal-Wallis (variáveis de distribuição não-paramétrica) quanto aos dados não categóricos, ou comparados por qui-quadrado quanto às variáveis categóricas. Foram traçadas curvas ROC cuja variável de interesse foi o escore de AVC do NIH à internação, bem como da variação do escore NIH imediatamente após o tratamento e a variável desfecho foi à pontuação da Escala de Rankin modificada em todos os pontos de corte possíveis. Os pontos de corte o NIH ou da variação do NIH que melhor puderam discriminar a escala de Rankin foram determinados pela maior soma de sensibilidade e especificidade (Youden index).

A associação do tipo do tratamento ao desfecho primário foi

avaliada por regressão logística binária. A razão de chance dessa associação foi ajustada para as variáveis que diferiram entre os diferentes tratamentos com $p < 0,05$. Assim, compuseram a análise de regressão logística múltipla, tomando como variável dependente o desfecho do paciente e variável de interesse o tipo de tratamento. Foi adotado o procedimento de exclusão automática de variáveis *Backward Stepwise*.

Foi considerado nível de significância de $p < 0,05$ para todas as análises.

3. Resultados

Deste banco de dados foram geradas várias análises e assim elaborado dois trabalhos em formato de artigo, os quais foram encaminhados para publicação.

No primeiro trabalho foram analisados 281 pacientes, internados de junho de 2012 a setembro de 2020. Desse total, 235 pacientes foram submetidos ao tratamento por trombólise IV exclusiva e 46 realizaram trombectomia mecânica pura ou associada à trombólise endovenosa. As idades foram categorizadas em quatro grupos, da seguinte maneira: até 59 anos; de 60 a 69 anos; de 70 a 79 anos e acima de 79 anos, avaliando assim o impacto da idade na incapacidade e morte, em relação ao tratamento realizado.

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

The impact of age on mortality and disability in patients with ischemic stroke who underwent cerebral reperfusion therapy: a Brazilian cohort study

Short Title: Aging and morbimortality after stroke

Abstract

Introduction: The main driver for increased stroke prevalence is the aging of the population; however, the best evidenced-based strategies for stroke treatment and prevention are not always followed for older patients. Therefore, the aim of this study was to verify the association between the age of stroke patients who underwent cerebral reperfusion therapy and mortality and functional disability at hospital discharge and 90 days after

stroke. **Methods:** This was a nonconcurrent, observational, longitudinal, retrospective and prospective cohort study of participants who had been diagnosed with ischemic stroke and undergone intravenous cerebral reperfusion therapy or mechanical thrombectomy. The variable of interest was patient age, which was categorized into four groups: (1) up to 59 years; (2) 60 to 69 years; (3) 70 to 79 years old; and (4) above 79 years. The primary outcome was mortality at hospital discharge and 90 days after stroke, and the secondary outcome was functional capacity at hospital discharge and 90 days after stroke. **Results:** The oldest patients had the most unfavorable outcomes, except for mortality rate, at hospital discharge (mRS>2; OR: 1.028; 95% CI 1.005 to 1.051; p=0.017; mRS>3; OR: 1.043, 95% CI 1.018 to 1.069; p=0.001) and 90 days after stroke (mRS>2; OR: 1.028; 95% CI 1.005 to 1.051; p=0.017; mRS>3; OR: 1.043, 95% CI 1.018 to 1.069; p=0.001). **Conclusion:** Cerebral reperfusion was a viable treatment for ischemic stroke in both elderly and very elderly patients, as it did not increase mortality. However, it was observed that older individuals had worse functional outcomes at hospital discharge and 90 days after stroke.

Keywords: stroke; cerebral reperfusion; rtPA; thrombectomy; elderly

Introduction

Age is the main non modifiable risk factor for stroke¹⁻². With the aging of the world population and the Latin American population, there has been an increase in chronic diseases, including stroke, which causes morbidity, mortality and disability³⁻⁴. Elderly stroke patients have higher mortality and morbidity and worse functional recovery than younger patients⁵.

Ischemic stroke is responsible for 80% of all cases⁶. In this condition, there is a neurological deficit caused by obstruction of arterial

circulation due to a thrombus or embolus that causes hypoxia and hypoglycemia, which leads to infarction of brain tissues⁷. Early recanalization due to thrombolysis or thrombectomy associated with care in stroke units is one of the main treatment strategies in the acute phase of stroke; the faster and more effective cerebral reperfusion is, the greater the chance of a good functional outcome^{8,9}.

Studies conducted by the National Health Survey (2013) revealed that stroke mostly affects older people, and in Brazil, high stroke rates occur in individuals older than 70 years¹⁰. Most of the epidemiological indicators (incidence, prevalence, mortality-to-incidence ratio, mortality, disability-adjusted life years, years lost due to disability, and years of life lost) of stroke in general or for either type of stroke were higher in elderly individuals¹¹.

The literature suggests that with increasing age, evidence-based guidelines for stroke care are less likely to be followed². Many cohorts describe the favorable results of treatment by thrombolysis or mechanical thrombectomy worldwide¹²⁻¹⁴, but reports in elderly patients are less frequent, particularly in Latin American countries.

Therefore, the aim of this study was to verify the association between the age of stroke patients who underwent thrombolysis and/or mechanical thrombectomy and mortality and functional disability at hospital discharge and up to 90 days after stroke. The main hypothesis of this study is that older individuals who have undergone cerebral reperfusion therapy will face no increase in mortality rate but will have worse functional outcomes than individuals who have not undergone this therapy.

Methods

This study was approved by the Institutional Review Board and followed the recommendations from STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)¹⁵. All participants or legal surrogates provided written consent.

Study design

This is a non concurrent, observational, longitudinal, retrospective and prospective cohort study of participants who have been diagnosed with ischemic stroke and undergone intravenous cerebral reperfusion therapy or mechanical thrombectomy.

Setting

The data collection was carried out at the Botucatu Stroke Unit from June 2012 to September 2020. Botucatu is a city in the southeastern region of Brazil and is located 224.8 km (139.7 mi) from São Paulo, the capital of the state of São Paulo. It has an estimated population of 148,130 (as of 2020) in an area of 1,482.64 km.

Participants

Eligibility criteria

The study included participants who suffered ischemic stroke that was confirmed by neuroimaging, were > 18 years old, did not have a history of stroke, and had undergone cerebral reperfusion therapy. Participants were excluded if they presented other neurological diseases, hemorrhagic stroke confirmed by CT or MRI scan or stroke mimics.

All patients were admitted to the stroke unit in the first 48 hours of the ictus or were referred to the intensive care unit (ICU) in severe cases or in cases of clinical instability that required intensive care support. After admission, patients were followed up at the cerebrovascular disease outpatient clinic at 90 days.

Variables

Independent variable

The variable of interest was the patient's age, which was categorized into four groups: (1) up to 59 years; (2) from 60 to 69 years;

(3) from 70 to 79 years; and (4) above 79 years.

Outcomes

Primary

The primary outcome was mortality at hospital discharge and 90 days after stroke.

Secondary

The secondary outcome was functional capacity at hospital discharge and 90 days after stroke.

Confounders factors

The confounding variables assessed were sex, ethnicity, stroke severity by the NIHSS scale at admission, presence of previous diabetes and hypertension, smoking, blood pressure value at hospital admission, value of serum creatinine, symptomatic hemorrhagic transformation, time between stroke and arrival at the hospital and type of treatment (thrombolysis alone or associated with mechanical thrombectomy).

Measurements

Patient information, including clinical data and laboratory test results, was obtained by reviewing medical records. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ¹⁶ and modified Rankin scale (mRS) ¹⁶ were evaluated at the time of hospital discharge and during outpatient follow-up (90 days). Patients were classified according to the modified Rankin scale: >2, > 3 (worse outcome) and equal to 6 (death) at two points of follow-up: at hospital discharge (primary outcome) and at 90 days after discharge (secondary outcome).

Statistical Analysis

The data are described as the mean $\pm$ standard deviation. The patients were divided into four age groups, which were compared by

analysis of variance (variables with parametric distributions) or the Kruskal-Wallis test (variables with nonparametric distributions) for non-categorical data or by chi-square when appropriate. ROC curves were generated using age as the independent variable and the modified Rankin scale as the outcome (dependent variable) and categorized according to the different cutoff values at hospital discharge and 90 days. The cutoff points were determined by the highest sum of sensitivity and specificity (Youden index).

The association of age with the primary outcome was assessed by binary logistic regression. The odds ratio for this association was adjusted for variables that differed between age groups with $p < 0.05$. Thus, they composed the multiple logistic regression analysis, taking the patient's outcome as a dependent variable and the patient's age as an independent variable. The presence of diabetes, previous mRS score and NIHSS score were included in the model due to their strong association with stroke outcomes. The associations were considered statistically significant if the p-value was < 0.05 . Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics ® Version 21 software.

Results

During the study period, 3,161 patients were admitted to the stroke unit; of these, 2,971 had experienced an ischemic stroke. A total of 2,659 were not subjected to any type of cerebral reperfusion therapy, and 31 patients had lost records, which resulted in 281 patients being included in the study (Figure 1). Of the included patients, 235 underwent treatment by thrombolysis alone, and 46 underwent mechanical thrombectomy (19 mechanical thrombectomy only and 27 mechanical thrombectomy associated with intravenous thrombolysis). The eligibility rate for cerebral reperfusion was 9.5%.

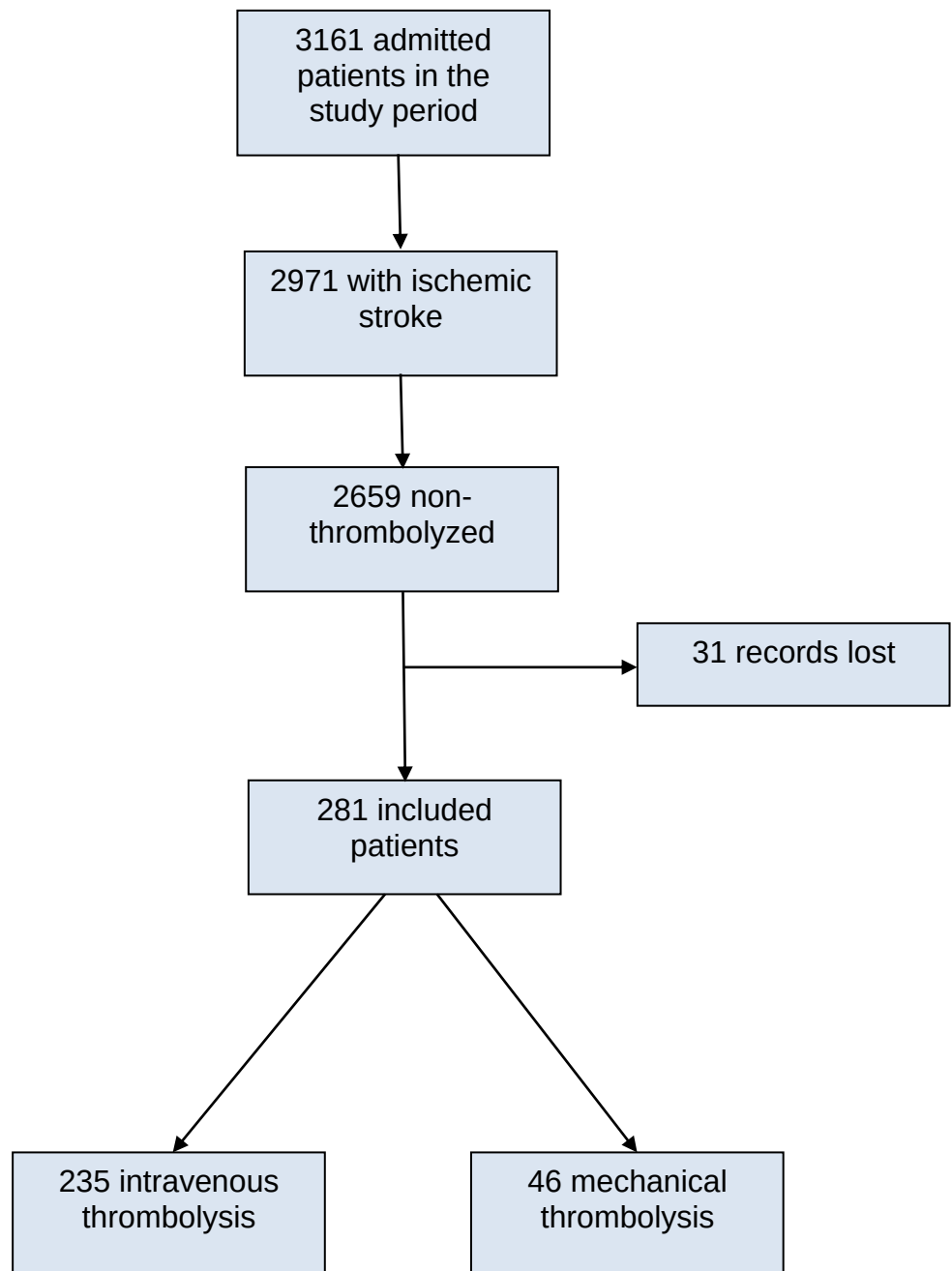


Figure 1. Flowchart

The mean age of the total sample was 67 ± 13.1 years, 89% of the patients were white, and 57% were male; 76% had hypertension, 30% had diabetes, 29% were active smokers, and 19% were previous smokers.

Upon admission, the mean NIHSS score was 13 ± 6.9 , and the mean values for systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were 158 ± 30.5 mmHg and 89 ± 17.1 mmHg, respectively. During hospitalization, the mean value of plasma creatinine was 1.1 ± 0.71 mmHg, and 17% presented symptomatic hemorrhagic transformation after treatment. The average mRS at discharge was 3 ± 2.2 , and after 90 days, it was 3 ± 2.1 . The rate of death within 90 days after stroke was 18% (51 patients), with 14% (40 patients) during hospitalization. The mortality rate according to age group was 13.16% for patients up to 59 years old, 12.34% for patients 60 to 69 years old, 14.06% for patients 70 to 79 years old and 18.33% for patients above 79 years old.

Table 1 shows the demographic and clinical data according to age groups. There was a statistically significant difference between the age groups regarding the following characteristics: sex, hypertension, smoking, SBP, time between stroke ictus and hospital arrival and frequency of mechanical thrombectomy. Older people had a higher frequency of females, had more hypertension, smoked less, had greater SBP at admission, experienced less time between stroke ictus and hospital arrival, and underwent mechanical thrombectomy less frequently than younger people. The other characteristics studied were homogeneous between groups. The modified Rankin score outcomes at discharge and at 90 days also showed higher values in individuals > 79 years.

Table 1. Demographic and clinical data according age group

	Age group				p
	<60	60 – 69	70 -79	>79	
Age (years)	51±7.3	65±2.8	74±2.6	85±4.0	-
Females (%)	43	30	41	62	0.002
Non-Caucasian (%)	17	9	9	7	0.179
NIHSS	14±7.5	12±6.2	12±6.7	13±7.0	0.270
Diabetes (%)	24	28	36	32	0.442
Hypertension (%)	67	73	84	83	0.046
Smoke (%)					
Active	36	36	23	17	0.012
Previous	25	19	16	13	
SBP (mmHg)	147±30.2	161±28.7	163±31	163±29.6	0.002
DBP (mm Hg)	87±19.5	90±15.8	91±16.7	87±15.8	0.366
Creatinine (mg/dL)	1.0±0.56	1.1 ±0.77	1.2 ±0.88	1.1 ±0.38	0.343
Hemorrhagic (%)	25	12	13	17	0.141
TID (min) ‡	164±114.8	148±98.3	126±76.5	121±99.1	0.019
Thrombectomy (%)	21	15	23	5	0.025
mRS‡					
Discharge	2±1.9	2±2.1	3±2	3±1.9	0.003
90-days	2±1.9	2±2.1	3±2.1	3±2.0	0.002

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; mRS: modified Rankin scale; TID: time ictus-door; ‡: Nonparametric test

Figure 2 shows the distribution of the mRS according to the age group at hospital discharge and 90 days after stroke. In general, there was an increase in the frequency of higher mRS values among the older age groups but no increase in the mortality rate.

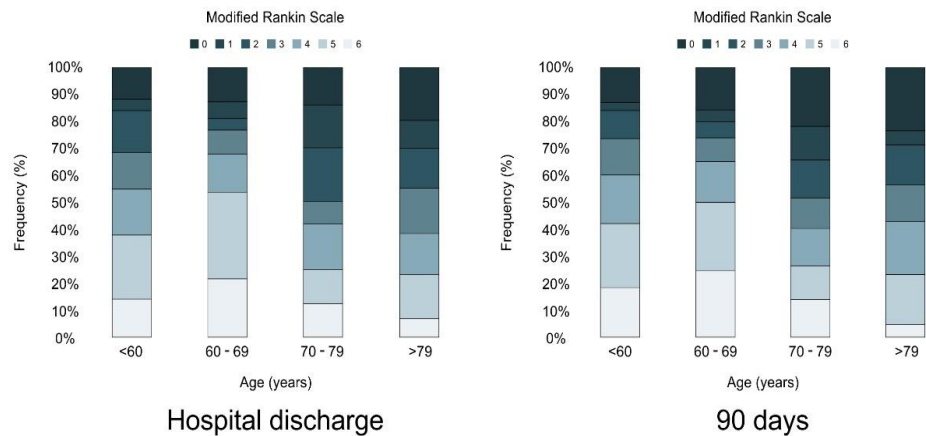


Figure 2. Ages categorized in relation to the modified Rankin scale at discharge and after 90 days

Figure 3 shows the age discriminatory power for the outcomes of mRS >2, mRS > 3 and death (mRS = 6) at hospital discharge and after 90 days. Age presented statistically significant discriminatory power for the disability outcomes both at hospital discharge and after 90 days. Age predicted death only in 90 days. In general, the age of 74 years presented the best cutoff point, with a low sensitivity (patients with the outcome were below that age) but high specificity (among the patients who presented this outcome, most were above that age).

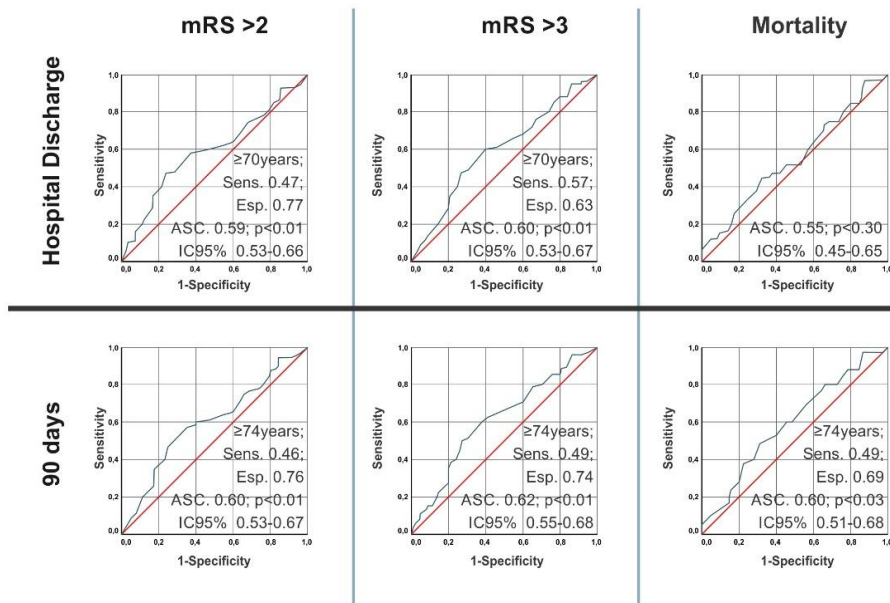


Figure 3. ROC curves showing the age discriminatory power for the modified Rankin scale score outcomes > 2, > 3 and death (= 6) at hospital discharge and after 90 days of 281 consecutive patients with ischemic stroke and undergoing thrombolysis

When adjusting the age odds ratio in years for the association with mortality and functional disability at discharge and 90 days after stroke, for the confounding variables sex, previous mRS score, hypertension, diabetes, smoking, mechanical thrombectomy, onset stroke time to hospital arrival and NIHSS score (Table 2), the oldest patients were those with the most unfavorable outcomes, except for mortality rate, at hospital discharge (mRS>2; OR: 1.028; 95% CI 1.005 to 1.051; p=0.017; mRS>3; OR: 1.043, 95% CI 1.018 to 1.069; p=0.001) and 90 days after stroke (mRS>2; OR: 1.028; 95% CI 1.005 to 1.051; p=0.017; mRS>3; OR: 1.043, 95% CI 1.018 to 1.069; p=0.001).

Table 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.

Hospital discharge and 90 days after stroke as the outcome variables.					
mRS		OR	CI 95%		p
			Inferior	Superior	
Hospital discharge					
	>2	1.028	1.005	1.051	0.017
	>3	1.043	1.018	1.069	0.001
	Death	1.016	0.983	1.050	0.340
90 days					
	>2	1.028	1.005	1.051	0.017
	>3	1.043	1.018	1.069	0.001
	Death	1.030	0.999	1.061	0.055

OR: odds ratio adjusted by sex, hypertension, diabetes, time ictus-door, prior mRS, NIHSS and thrombectomy

Discussion

Older people had more hypertension, smoked less, had a greater SBP at admission, experienced less time between stroke ictus and hospital arrival and underwent mechanical thrombectomy less frequently than younger individuals. In the adjusted analysis, those in the older age groups had higher mRS scores and worse outcomes than the other age groups, with 74 years being the best cutoff, except for the mortality rate.

Fast and adequate treatment in the acute phase of stroke reduces complications, disability and death in the long term¹⁷. Elderly individuals are more likely to have stroke with greater neurological severity¹⁸. Santana et al. (2018) observed high disability, mainly in individuals above 70 years¹¹. In this study, we observed high mRS scores at hospital discharge and 90 days after stroke in elderly individuals, although there was no increase in mortality rate between age groups.

Nagaraja et al. (2020) showed that oldest old patients who received t-PA alone or MT alone had remarkably worse outcomes for in-hospital mortality and discharge to home than young adults¹⁹. However, in a systematic review, the authors showed that participants aged over 80 years benefited equally from those aged under 80 years, particularly if

treated within 3 hours from stroke onset^{20,21}, and Eira et al. (2018) concluded that elderly patients should not be denied IVT in the later time

However, the rate of thrombolysis in this study was approximately 10%, which is a low rate compared to that found in American and European cohorts but is greater than that in other Latin American cohorts due to a lack of public health organizations and campaigns to improve public education²³. In addition, only 5% of patients aged 80 and over underwent mechanical thrombectomy. These factors may also have been determinants for worsening the outcome in elderly individuals.

Some conditions could be associated with worse outcomes in elderly stroke patients. Some authors highlight that the patients who arrive at the hospital earlier are the most severe, and due to their alarming clinical condition, they tend to have access to the hospital service faster^{24, 25}. In this cohort, elderly individuals had less time between the onset of stroke symptoms and arrival at the hospital, which may indicate greater clinical severity.

Another important factor was that 76% of the individuals had hypertension and greater SBP at hospital admission, demonstrating the high prevalence of this main risk factor in the studied population²⁶. The brain is one of the main target organs affected by hypertension^{27, 28}. High blood pressure (BP) is associated with worse clinical outcomes in the setting of acute ischemic stroke²⁹. Emerging evidence suggests that hypertension may also play an important role in the development of cognitive decline and vascular dementia after stroke³⁰, and the favorable outcome rate was the highest at low SBP values and lowest at high SBP values in the acute phase of stroke²⁹.

In addition to the above-mentioned conditions, chronic diseases had a strong influence on the functional capacity of elderly individuals³¹. We must highlight that the aging of the Brazilian population is different when compared to the population of high-income country, because the elderly

has a high number of comorbidities (risk factors) and have difficulty controlling risk factors at the optimal level.

We acknowledge limitations to our study. First, this is a unicentric and retrospective cohort study based on electronic medical charts. Second, the ASPECTS were not scored at admission, and no modality of neuroimaging was performed to verify the recanalization rate. Third, we did not have a cohort of non-thrombolized patients for comparison between groups; finally, frailty was not evaluated in the elderly patients, and this may have been an important contributor to the oldest old patients having worse outcomes. Despite these limitations, electronic medical records were a good source of information that allowed for adequate data retrieval in 90% of patients. On the other hand, it is noteworthy that only stroke patients treated with some type of thrombolysis were studied, which is less frequent in the literature, particularly among Latin Americans.

In recent years, treatment with cerebral reperfusion in acute stroke has been the gold standard treatment in some cases. Regarding the risk and benefit balance between elderly and very elderly people with stroke, in relation to cerebral reperfusion, this issue has not yet been fully resolved. The data in the present study show a less favorable evolution among elderly people undergoing reperfusion but no increase in mortality rates.

Sobolewski et al. (2020) suggested that patients aged ≥ 80 may be safely treated with cerebral reperfusion in routine practice³². The results of this Latin American cohort study also reaffirm the benefits of thrombolytic therapy for stroke patients in this age group. Age is an independent risk factor for disabilities; however, the mortality rate of the elderly patients was more related to comorbidities and not to age per se. Cerebral reperfusion in elderly stroke patients proved to be safe in this study. For patients above that age, the indication criteria should be evaluated more rigorously, but the results are mostly favorable.

Conclusion

Cerebral reperfusion was a viable treatment for ischemic stroke in both elderly and very elderly patients, as it did not increase mortality. However, it was observed that older individuals had worse functional outcomes at hospital discharge and 90 days after stroke.

References

1. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017; 120(3):472-495.
2. Sharrief A, Grotta JC. Stroke in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:393-418.
3. Bonita R. Epidemiology of Stroke. *Lancet* 1992; 339:342-344.
4. Zhao C, Wong L, Zhu Q, Yang H. Prevalence and correlates of chronic diseases in an elderly population: A community-based survey in Haikou. *PLoS One*. 2018 Jun 14; 13(6): e0199006.
5. Porcello Marrone LC, Diogo LP, de Oliveira FM, Trentin S, Scalco RS, de Almeida AG, et al. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(1):32–35.
6. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018 Nov 27; 2018:3238165.
7. Doyle K. P., Simon R. P., Stenzel-Poore M. P. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008; 55(3):310–318.
8. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; 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*. 2004; 363 (9411):768-74.
9. IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of

Stroke Study. *Stroke*. 2004; 35(4):904-11.

10. Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira MLFP, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: national health survey-2013. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73:746–750.

11. 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.

12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14; 333 (24):1581-7.

13. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352 (9136):1245-51.

14. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, Abud DG, Silva GS, Lima FO, Parente BSM, Nakiri GS, Faria MB, Frudit ME, de Carvalho JJF, Waihrich E, Fiorot JA Jr, Cardoso FB, Hidalgo RCT, Zétola VF, Carvalho FM, de Souza AC, Dias FA, Bandeira D, Miranda Alves M, Wagner MB, Carbonera LA, Oliveira-Filho J, Bezerra DC, Liebeskind DS, Broderick J, Molina CA, Fogolin Passos JE, Saver JL, Pontes-Neto OM, Nogueira RG; RESILIENT Investigators. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11; 382(24):2316-2326.

15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007; 370(9596):1453-7.

16. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, Pereira IF, Teixeira LA, Jesus PA, de Queiroz DC, Pereira DF, Pinto E, Leite JP, Lopes AA, Oliveira-Filho J. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(2):119-22.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. IST-3 collaborative group; Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9834):2352–2363. Doi:10.1016/ S0140-6736(12)60768-5.

21. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(7): CD000213.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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,

26. 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.

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

28. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sackin 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.

29. Maier 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.

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

31. 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.

32. 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.

No segundo trabalho foram analisados todos os pacientes incluídos na pesquisa (291), internados de junho de 2012 a dezembro de 2020, separados em 3 grupos em relação a terapia de reperfusão utilizada no tratamento dos mesmos. Avaliando assim a incapacidade e óbito dos grupos após os tratamentos, na alta e em até 90 dias do evento.

Dos 291 pacientes incluídos, 241 foram submetidos ao tratamento por IV exclusiva, 21 realizaram IA pura e 29 pacientes realizaram trombólise endovenosa associada com trombectomia mecânica.

A classificação da etiologia do AVCI foi realizada através dos aspectos clínicos e, em seguida, depois de analisar os resultados dos exames complementares pelo *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) (Anexo 4). Dos 241 pacientes que realizaram trombólise endovenosa: 49 eram cardioembólico; 39 grandes vasos; 11 pequenos vasos, 139 indeterminados e 3 outras causas. Dos 21 pacientes realizaram trombectomia mecânica: 4 eram cardioembólicos; 6 grandes vasos; 8 indeterminado e 3 outras causas. E dos 29 pacientes para realizaram o tratamento combinado: 5 eram cardioembólico; 10 grandes vasos e 14 indeterminado. Dados não demonstrados no artigo.

3.2 Paper 2- Avaliação das Terapias de Revascularização no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Clinical factors associated with mortality and functional incapacity after cerebral reperfusion therapy in acute ischemic stroke: a historical cohort study in Botucatu, Brazil

Running title: Mortality and functional incapacity after cerebral reperfusion therapy in stroke patients

Abstract

Background: Cerebral reperfusion therapy is indicated for the treatment of the acute phase of stroke. However, the outcomes of this therapy need to be better described in middle- and low-income countries. **Objective:** This study aimed to evaluate the clinical and functional outcomes of cerebral reperfusion therapy during hospitalization and 3 months after therapy in patients with ischemic stroke. **Methods:** This is a cohort study in a comprehensive stroke unit center of Botucatu Medical School. There were included ischemic stroke patients treated with cerebral reperfusion therapy including intravenous thrombolysis (IVT), mechanical thrombectomy (MT), and IVT with MT. The primary outcomes were death and disability, assessed using the modified Rankin scale (mRS), as well as stroke severity, and assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), after intervention and 90 days after ictus. The association between the type of treatment and the primary outcome was assessed using binary logistic regression after adjusting for confounding variables. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curves were generated to identify the cutoff point of the NIHSS score that could best discriminate the mRS score in all types of treatments. The level of significance was set at $p < 0.05$ for all analyses. **Results:** IVT with MT increased the incidence of death (RC: 5.192; 95% confidence interval [CI]: 2.069–13.027; $p = 0.000$) and disability within 90 days (RC, 3.530; 95% CI: 1.376–9.055; $p = 0.009$). There was an increase in NIHSS score in the IVT with MT group. ROC curves showed that an increase or decrease of 2.5 points in the NIHSS score was associated with severe disability or death after treatment. **Conclusion:** Worse outcomes were highly sensitive and specified with a 2.5-point NIHSS score variation after intervention. The clinical criteria of patient selection for IV with MT should be established.

Keywords: stroke; cerebral reperfusion; mortality rate; disability; intravenous thrombolysis; mechanical thrombectomy; endovascular therapy

Key Points

Question: What clinical factors are associated with mortality and functional incapacity after cerebral reperfusion therapy in acute ischemic stroke?

Findings: Variation of 2.5 points in the NIHSS score after IVT was associated with severe disability or death after MT treatment.

Meaning: There must be a more rigorous and careful selection of patients who would undergo MT after IVT

Introduction

Cerebral reperfusion therapy is indicated for strokes of ischemic origin, which account for 80% of all strokes (1). However, there is an optimal time for such interventions to minimize damage to the central nervous system and increase the chance of better outcomes (2-3). Early recanalization is probably the main factor for a favorable evolution after ischemic stroke; the faster and more effective the recanalization, the greater the chance of better clinical and neurological evolution (4).

Several studies have shown the benefits of thrombolysis with tissue-type plasminogen activator (t-PA) in acute stroke (5-11). Currently, the advantages of combined therapy with intravenous (IV) t-PA along with other modalities of cerebral reperfusion, such as intra-arterial recanalization, are being evaluated. This type of combination strategy has shown good long-term outcomes in previous studies (12-13). In addition, the use of mechanical thrombectomy (MT), which is effective emergency revascularization, has gained clinical evidence (14-15). It is possible to extend the therapeutic window of MT within 8 h after the onset of stroke

symptoms in conjunction with standard care, resulting in better functional outcomes at 90 days after stroke than standard care alone (16).

Thus, cerebral reperfusion therapy is highly indicated for the treatment of the acute phase of stroke. However, the benefits of this therapy are poorly understood in low- and middle-income countries (LMICs) due to lack of cases treated with this therapy in these countries. A meta-analysis reported the rates of t-PA use as 19% and 33% in LMICs and upper middle-income countries, respectively, compared to 50% in high-income countries (17). In Latin America, thrombolysis was used in <1% of the population despite being available throughout the region (18). Endovascular therapy is not reimbursed in the Brazilian public healthcare system (19). It's estimated that 10 percent of patients with acute ischemic stroke have a proximal large artery occlusion in the anterior circulation and present early enough to qualify for mechanical thrombectomy within 6 hours (20), while approximately 9 percent of patients presenting in the 6 to 24 hour time window may qualify for mechanical thrombectomy (21-22).

An important limitation of cerebral reperfusion therapy is the need for controlled settings, which is an important inclusion criterion for studies involving this therapy. Such a situation has fostered an important problem-gap-hook. Ideally, this treatment should be further explored in academic teaching hospitals and in community-based medical centers. Therefore, this study aimed to evaluate the clinical and functional outcomes of cerebral reperfusion therapy during hospitalization and 3 months after therapy in patients with ischemic stroke in Brazil.

Methods

Study design, setting and participants

This was a retrospective Brazilian cohort study. All patients were treated in the acute phase at a comprehensive stroke unit center of Botucatu Medical School. After hospitalization, patients were followed up

for 90 days at the outpatient clinic between June 2012 and December 2020. Data on all patients were collected from the semi-automatic stroke databank extracted from electronic medical records.

The study cohort included stroke patients diagnosed by clinical examination and neuroimaging examinations including computed tomography (CT), angiotomography, and/or magnetic resonance imaging (MRI). Patients were treated with cerebral reperfusion therapy for up to 8 h of ictus. All patients were admitted through emergency mobile assistance services. The exclusion criteria were age <18 years, incidence of hemorrhagic stroke, stroke mimics, and participation in a previous or ongoing trial study.

Variables and data measurement

The variable of interest in the study was the type of treatment received by the patient, including IV thrombolysis (IVT) alone, MT alone, and IVT with thrombectomy. Patients were treated with standard IV dose (0.9mg/kg) and maximum total dose (90mg) of rtPA, alteplase (Actilyse®), 10% bolus, maximum bolus dose of 9mg, and infusion of the remainder of the total dose over 60 min (23). MT was performed using the Solitaire flow-restoration (FR) stent retriever or the Penumbra aspiration system (24). Either device or both devices were chosen according to the discretion of the intervening neuroradiologist.

The primary outcomes were death and disability, assessed using the modified Rankin scale (mRS) (25), as well as stroke severity, and assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale Score (NIHSS) (25), after intervention and 90 days after ictus. The possible confounding variables evaluated were age, sex, ethnicity, previous history of diabetes and hypertension, smoking, symptom-to-door time, and door-to-treatment time, blood pressure at hospital admission, serum creatinine level, NIHSS score at admission and after thrombolysis, Alberta stroke

program early CT score (ASPECTS) (26), symptomatic hemorrhagic transformation according to the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) criteria (27), Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) score with aim to grade technical results of recanalizing therapies in acute ischemic stroke. Successful recanalization was defined as TICI of 2b (50 to 99% reperfusion) or 3 (complete reperfusion), decompression craniectomy, death on admission, and death and disability within 90 days of stroke.

All data were obtained through review of patient medical records to obtain clinical and neurological data.

Statistical methods

Non-categorical data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). The patients were divided according to the type of treatment into three groups (isolated IVT, isolated MT, and IVT with MT). Non-categorical data were compared between groups using analysis of variance (parametric distribution variables) or the Kruskal–Wallis test (non-parametric distribution variables), and categorical variables were compared between groups using the chi-square test. Receivers operating characteristic (ROC) curves were generated; the variable of interest was the NIHSS score at admission and the NIHSS score variation immediately after treatment, and the outcome variable was the mRS score at all possible cutoff points. The cutoff points of the NIHSS score or the NIHSS score variation that could best discriminate the mRS score were determined by the highest sum of sensitivity and specificity (best Youden index).

The correlation between the type of treatment and the primary outcome was assessed using binary logistic regression. The odds ratio for this correlation was adjusted for variables that differed between the different treatment groups ($p < 0.05$). Thus, multiple logistic regression analysis was performed, using the outcome as the dependent variable and

the type of treatment as the variable of interest. An automatic backward stepwise variable exclusion method was used. The level significance was set at $p < 0.05$ for all analyses. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics ® Version 21 software.

Results

The flowchart of the patients included in the study is described in Figure 4. Of the 291 patients who underwent cerebral reperfusion therapy, 241 patients underwent only IVT, 21 patients underwent MT, and 29 patients underwent IVT with MT. The eligibility rate for cerebral reperfusion in was 9.46%.

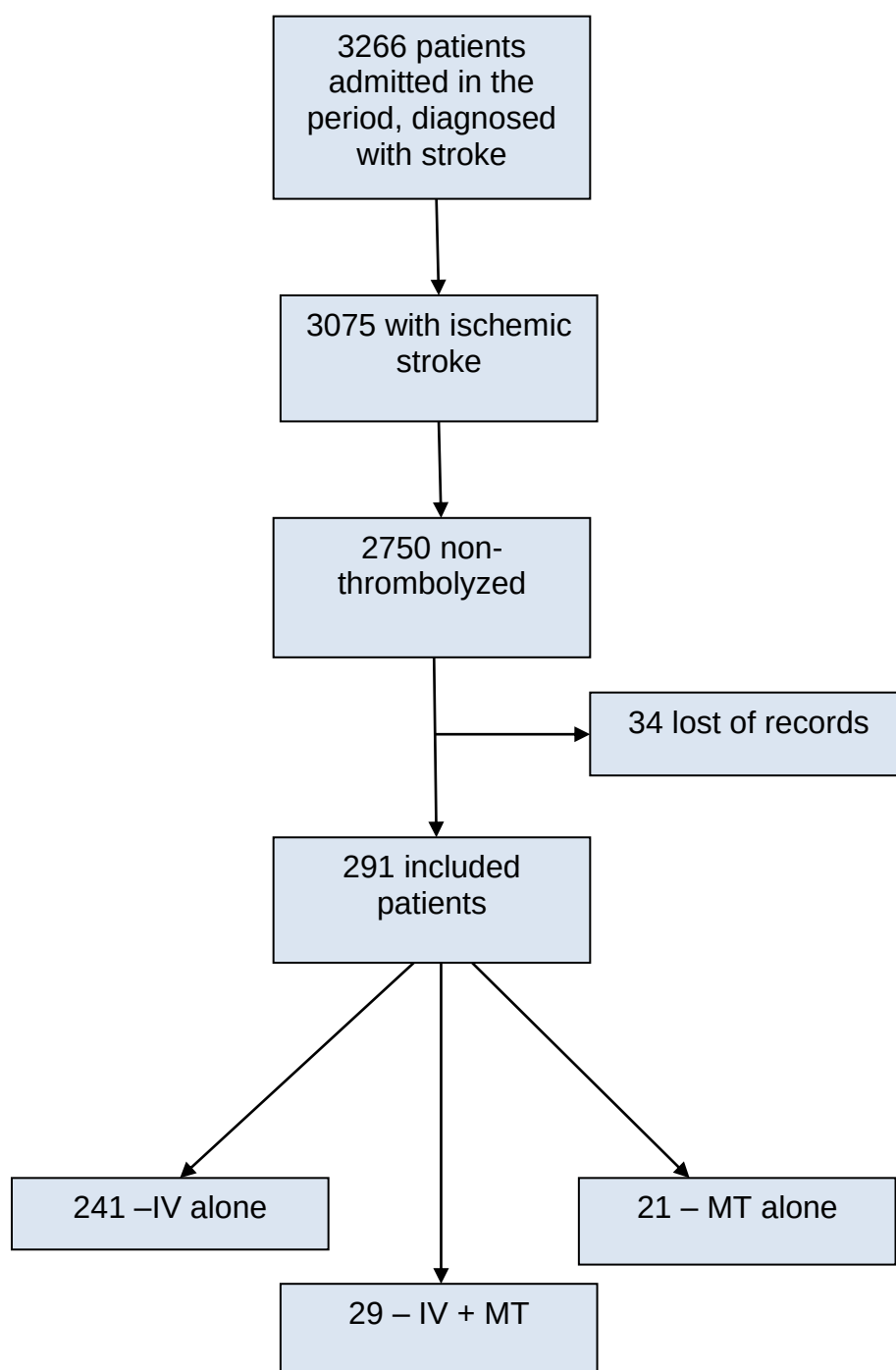


Figure 1. Flowchart.

Table 1 shows the patients' demographic and clinical data according to the type of treatment performed. The IVT alone group in

comparison with other groups had a higher proportion of elderly individuals caucasians, patients with lower post-treatment NIHSS scores, higher ASPECTS, shorter symptom-to-door time and door-to-treatment time, lower rate of symptomatic hemorrhage and surgical treatment. The IVT alone group also had lower death rates and prevalence of disability at hospitalization after 90 days of ictus. Successful recanalization (score 2b and 3) immediately after thrombectomy was 76.2% in MT group and 72.4% in IVT with MT.

Table 1. Demographic and clinical data according to the type of treatment

	IVT (n = 241)	MT (n = 21)	IVT + MT (n = 29)	p
Age (years)	68 ± 12.8	61 ± 15.4	65 ± 12.9	0.037
Females (%)	133 (55.0)	10 (48.0)	21 (72.0)	0.171
White (%)	217 (90.0)	15 (71.0)	25 (86.0)	0.031
NIHSS at admission	12.4 ± 6.8	13.5 ± 7.3	14.4 ± 6.8	0.32
NIHSS after IVT	8.8 ± 6.6	-	17.8 ± 6.2	<0.001
Diabetes Mellitus (%)	68 (28.0)	8 (38.0)	11 (38.0)	0.436
Hypertension (%)	185 (77.0)	15 (71.0)	20 (69.0)	0.616
Non-smoker (%)	123 (51.0)	9 (43.0)	17 (59.0)	0.604
SBP at admission (mm Hg)	159 ± 29.6	146 ± 40.5	153 ± 29.1	0.098
DBP at admission (mm Hg)	90 ± 16.4	83 ± 18.1	86 ± 19.3	0.134
Serum creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.7	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.259
ASPECTS	8.8 ± 1.3	7.3 ± 1.5	8.0 ± 1.8	<0.001
Symptom -to-door time (min) [‡]	135 ± 90	218 ± 165	141 ± 105	0.001
Door-to-treatment time (min) [‡]	61 ± 44	246 ± 171	222 ± 111	<0.001
ECASS (%)				
0	185 (76.8)	12 (57.1)	18 (62.1)	
1	8 (3.32)	1 (4.8)	3 (10.3)	
2	14 (5.81)	3 (14.3)	0 (0.0)	0.019
3	25 (10.4)	5 (23.8)	4 (13.8)	
4	9 (3.67)	0 (0.0)	4 (13.8)	
Hemorrhagic (%)	56 (23.0)	8 (38.0)	11 (38.0)	0.114
Hemicraniectomy	5 (2.1)	3 (14.3)	6 (20.7)	<0.001
Death in Hospitalization	29 (12.0)	2 (9.5)	11 (37.9)	0.001
Death at 90 days	36 (14.9)	4 (19.0)	14 (48.3)	<0.001
mRS >2 at 90 days* (%)	35/203 (17)	7/17 (41)	6/15 (40)	0.014

IVT, intravenous thrombolysis; MT, mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ASPECTS, Alberta stroke program early computed tomography score; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study

[‡] non-parametric test

* only survivors

The incidence of death within 90 days after correction for age, the ASPECTS, and the ECASS criteria was increased by five times in patients who underwent IVT with MT (RC: 5.192; 95% CI 2.069–13.027; $p = 0.000$; Table 2).

Table 2. Multiple logistic regression analysis evaluating the outcome of death at 90 days after discharge according to the three types of treatments

	Variables	OR	CI 95%		p
Step 1	IVT (Ref)				
	MT	0.971	0.190	4.956	0.972
	IVT + MT	5.264	2.084	13.294	0.000
	Age (in years)	1.042	1.013	1.072	0.004
	Ictus-door time (in min)	1.001	0.996	1.006	0.740
	Door-treatment time (in min)	1.001	0.998	1.004	0.490
	SBP at admission	0.998	0.987	1.009	0.714
	NIHSS at admission	1.000	0.952	1.050	0.993
	ASPECTS	0.743	0.598	0.924	0.007
	ECASS 0 (Ref)				
	ECASS 1	0.585	0.087	3.929	0.581
	ECASS 2	1.275	0.317	5.138	0.732
	ECASS 3	1.552	0.606	3.979	0.360
	ECASS 4	6.266	1.738	22.592	0.005
Step 5	IVT (Ref)				
	MT	1.276	0.364	4.469	0.703
	IVT + MT	5.192	2.069	13.027	0.000
	Age (in years)	1.039	1.011	1.067	0.006
	ASPECTS	0.747	0.603	0.925	0.007
	ECASS 0 (Ref)				
	ECASS 1	0.556	0.086	3.601	0.538
	ECASS 2	1.177	0.298	4.649	0.816
	ECASS 3	1.515	0.598	3.838	0.381
	ECASS 4	6.579	1.856	23.328	0.004

OR: odds ratio; IC: confidence interval; IVT, intravenous thrombolysis; MT, mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ASPECTS, Alberta stroke program early computed tomography score; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study

In addition, the prevalence of disability within 90 days after correction for age, the ASPECTS, and the ECASS criteria was increase by

three times in patients who underwent IVT with MT (RC: 3.530; 95% CI 1.376–9.055; $p = 0.009$; Table 3).

Table 3. 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

	Variables	OR	CI 95%		P
Step 1	IVT (Ref)				
	MT	1.548	0.431	5.558	0.503
	IVT + MT	3.515	1.367	9.039	0.009
	Age (in years)	1.035	1.014	1.058	0.001
	Ictus-door time (in min)	1.001	0.997	1.005	0.545
	Door-treatment time (in min)	1.000	0.997	1.003	0.949
	SBP at admission	1.000	0.991	1.008	0.925
	NIHSS at admission	0.998	0.961	1.037	0.913
	ASPECTS	0.763	0.632	0.921	0.005
	ECASS 0 (Ref)				
	ECASS 1	0.266	0.055	1.282	0.099
	ECASS 2	1.032	0.352	3.021	0.955
	ECASS 3	2.538	1.087	5.930	0.031
	ECASS 4	5.619	1.138	27.731	0.034
Step 5	IVT (Ref)				
	MT	1.938	0.707	5.317	0.199
	IVT + MT	3.530	1.376	9.055	0.009
	Age (in years)	1.035	1.014	1.056	0.001
	ASPECTS	0.765	0.635	0.921	0.005
	ECASS 0 (Ref)				
	ECASS 1	0.263	0.056	1.247	0.093
	ECASS 2	1.034	0.358	2.991	0.951
	ECASS 3	2.549	1.104	5.884	0.028
	ECASS 4	5.427	1.126	26.154	0.035

OR: odds ratio; IC: confidence interval; IVT, intravenous thrombolysis; MT, mechanical thrombectomy; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ASPECTS, Alberta

stroke program early computed tomography score; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study.

Figure 2 shows the variation in the NIHSS score in the IVT with MT group. The initial mean value of NIHSS was 14.4 ± 6.85 , but it increased to 17.8 ± 6.36 after the completion of IVT ($p = 0.045$) and then returned close to the initial value (15.9 ± 6.36) ($p = 0.152$). There was no significant difference between the initial NIHSS score and the values after MT ($p = 0.989$).

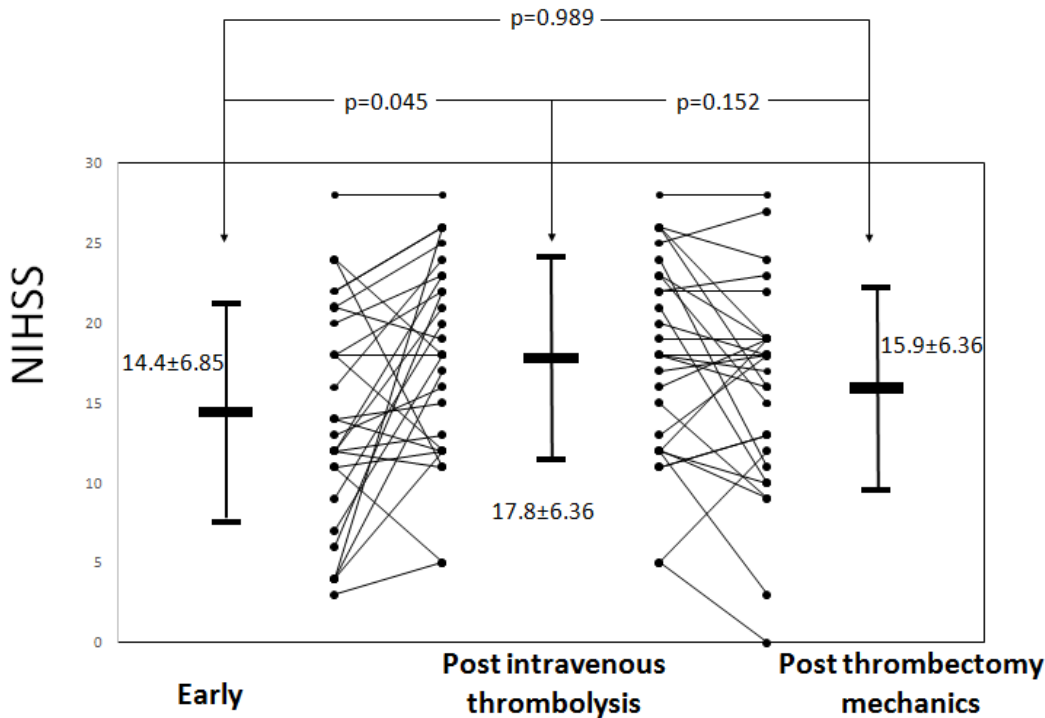


Figure 2. NIHSS score variation after treatments

Figure 3 shows the ROC curves of NIHSS scores after IVT and after MT compared to the mRS scores. For patients in whom the NIHSS score increased or decreased by 2.5 points, the sensitivity was 0.74 and the specificity was 0.65, indicating severe disability or death in these patients (mRS score, 5 or 6).

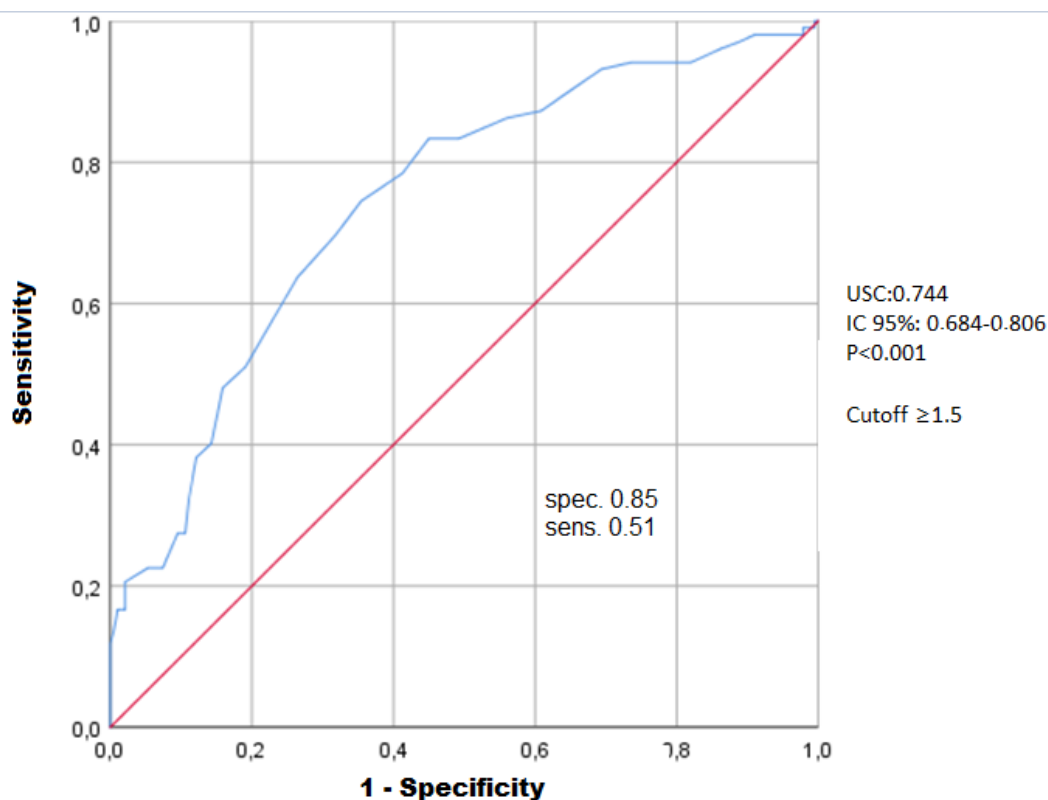


Figure 3. ROC curve of NIHSS scores variation after IVT and after MT to predict the mRS scores 5 or 6 at 90 days

Discussion

The study results demonstrated that IVT with MT increased the risk of death and disability in patients within 90 days after ictus. Worse outcomes were highly sensitive and specified with a 2.5-point NIHSS score variation after intervention. However, regardless of the type of treatment, the ASPECTS were a protective factor, and the presence of symptomatic hemorrhagic transformation increased the chance of death in patients who underwent MT alone.

The IVT alone grouped lower NIHSS score, higher ASPECTS, lower rate of symptomatic hemorrhagic and surgical treatment, and better outcome at 90 days. The MT alone group had a higher NIHSS score, but the benefits were maintained at 90 days. In the IVT with MT group, the

stroke severity after MT was very high, and the patients had a higher rate of symptomatic hemorrhage. In a small Brazilian cohort, a higher rate of functional independence was observed in patients treated with intra-arterial thrombolysis plus IVT than in patients treated with IVT alone (28). The DEVT randomized clinical trial showed that among patients with ischemic stroke within 4.5 h from onset, MT alone, compared with IV alteplase followed by MT, met the prespecified statistical threshold for non-inferiority for the outcome of 90-day functional independence (29). Our study has provided a detailed overview of the treatments, mortality rate, complications, and functional outcomes of stroke in LMICs. Limited studies have been conducted in a real-world hospital environment in LMICs in this aspect.

Access to catheters in developing countries is limited. In everyday practice, the main drawback of MT is the irregular supply of catheters and materials (either due to a shortage of funding or inadequate stock logistics). Moreover, devices for neurointerventional procedures are acquired through an auction process, in which cheaper devices are more easily acquired and may not be the best (30). Despite this, our study reported a higher rate of acceptability for cerebral reperfusion therapy than other studies in Latin America (31-32) due to the integration between stroke units and emergency pre-hospital services and the availability of a semi-automatic stroke databank. However, the eligibility of patients for MT should be better discussed in terms of stroke severity and other clinical aspects.

Another important factor observed in this study was that the stroke severity of patients who underwent MT after IVT was a determining factor for worst outcomes in this group. There must be a more rigorous and careful selection of patients who would undergo MT after IVT. In LMICs, stroke is more severe due to several risk factors, including high tobacco usage (33-34); greater prevalence of diabetes mellitus, hypertension,

cardiovascular diseases, dyslipidemia, and obesity (35); lower prevalence of atrial fibrillation (36-37); and a higher mortality rate (38). It is unclear whether current healthcare systems in most LMICs are well equipped to deal with this enormous burden of stroke.

Recently, a randomized clinical trial (resilient trial) was performed to evaluate the safety and efficacy of MT in the public health system of Brazil; the authors concluded that endovascular treatment within 8 h after the onset of stroke symptoms in conjunction with standard care resulted in better functional outcomes at 90 days after stroke than standard care alone. However, it should be noted that this positive result of endovascular treatment was achieved due to the excellent selection of patients for MT—patients with an ASPECTS of <6 on CT or <5 on MRI and complete absence of leptomeningeal collaterals on CT angiography. In addition, patients had to have a baseline infarct volume of <70 ml, a ratio of volume of ischemic tissue to baseline infarct volume of ≥ 1.8 ml, and an absolute volume of potentially reversible ischemia (penumbra) of ≥ 15 ml (19). There is a gap in stroke care in Brazilian public health; however, the resilient study brought expectations of a better health service, cost-effectiveness, and improved care in LMICs.

However, the patients indicated for MT were considered according to the severity of the stroke, assessed using the NIHSS, and therefore, the individuals had worse neurological conditions. Based on these findings, we believe that other selection criteria should be considered for the indication of MT, such as the ASPECTS, collateral circulation analysis, and CT perfusion to assess the ischemic core (39-40). This was a real-life study and not a controlled trial. We could have benefited a smaller proportion of patients treated with a lower rate of complications (hemorrhagic transformation) and death.

These procedural efficiency metrics are known to vary with various factors, amongst which operator's previous endovascular experience as

well as center annual procedural volume (41). Among the cerebral intervention limitations is a high level of procedural skills required from the operator and the discomfort of performing such a procedure. The reasons the operator less prefers this approach include the training requirement, technical limitations associated with catheter technology, discomfort related to the laboratory staff or setup, apparently lengthy duration of the method, and procedural discomfort (42). However, consistent learning and the experience of performing around 30-50 radial interventions can improve the skills of interventionalists, enhancing their efficiency and level of comfort with this procedure (43-44). Our center features a specialized interventional neuroradiologist with many years of experience; however, the intervention laboratory is inserted in a teaching hospital with the aim of teaching students and residents in neurology. We also have the technical limitation of the material provided by the public health system, but in recent years there has been great learning by the team in this procedure.

We acknowledge the limitations of our study. First, this was a retrospective, small cohort study. Second, this study included a convenience sample, and our service was in a constant learning curve for being a university hospital. Third, the number of patients treated with the thrombectomy modality was smaller than that of patients treated with other cerebral reperfusion modalities. Fourth, there was not used Collateral and Perfusion imaging information for better patient selection. The CT perfusion was not disponible in many periods of the retrospective study due to techniques failures.

The strengths of this study included the longitudinal design and the large sample size in the IVT group, and all patients were assessed with a comprehensive neurological assessment. We believe that strategies to improve stroke care, which have been successfully implemented in high-income countries, may be useful for adaptation and implementation in LMIC settings to improve overall therapeutic outcomes. Our study does not

emphasize on the effectiveness of cerebral reperfusion therapies, but it emphasizes on clinical predictors that might interfere with the neurological evolution of individuals who have undergone such therapies.

Conclusion

There are several clinical factors associated with mortality and functional incapacity secondary to cerebral reperfusion therapy in patients with stroke in LMICs, such as a 2.5-point NIHSS score variation after intervention. It would be desirable to incorporate more clinical and imaging criteria for selection of patients for endovascular treatment, such as the ASPECTS, collateral circulation analysis, and CT perfusion to assess the ischemic core.

We believe that our study demonstrated the continued value of early intravenous therapy. This component has a large percentage of the population studied and the conclusions derived for MT and MT plus IVT are influenced by many variables that include a small population size, availability of equipment, operator experience and selecting for patients with a higher NIHSS score.

References

1. Biller J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in clinical practice*. 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:1125-1166.
2. 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.
3. 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.
4. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDSrt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768774.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, 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.
6. 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.
7. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, et al. Acute treatment of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10 (Suppl 3):S22-S33.
8. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl 3):S1-S34.
9. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Primeiro consenso brasileiro do tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral. *ArqNeuropsiquiatr* 2001; 59:972-980.
10. 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.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4,5h after acute ischaemic stroke (sits): Na observation study. *Lancet* 2008; 372:1303-1309.

12. The IMSinvestigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The intervencional management of stroke study. *Stroke* 2004; 35:904-912.
13. Kasner SE. More than one way to lyse a clot. *Stroke* 2004; 35:911-912.
14. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372(1):11-20.
15. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SC, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *ArqNeuropsiquiatr* 2017; 75(1):50-56.
16. 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.
17. Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019; 18: 674-83.
18. Berkowitz AL, Mittal MK, McLane HC, et al. Worldwide reported use of IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2014; 9:349-355.
19. Nakiri GS, Castro-Afonso LH, Monsignore LM, et al. Experience on mechanical thrombectomy for acute stroke treatment in a Brazilian University Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(3):532-537.
20. Cohen DL, Kearney R, Griffiths M, et al. Around 9% of patients with ischaemic stroke are suitable for thrombectomy. *BMJ* 2015; 351:h4607.
21. Chia NH, Leyden JM, Newbury J, et al. Determining the Number of Ischemic Strokes Potentially Eligible for Endovascular Thrombectomy: A Population-Based Study. *Stroke* 2016; 47:1377.
22. Jadhav AP, Desai SM, Kenmuir CL, et al. Eligibility for Endovascular Trial Enrollment in the 6- to 24-Hour Time Window: Analysis of a Single Comprehensive Stroke Center. *Stroke* 2018; 49:1015.
23. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. DIRECT-MT Investigators. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020; 382(21):1981-1993.

24. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-Dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374(24):2313-2323.
25. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(2):119-122.
26. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000; 355(9216):1670-1674.
27. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997; 28:957-960.
28. 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.
29. 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.
30. Roa AJ. Stroke Care and Mechanical Thrombectomy in Developing Countries. In Ouriques Martins SC, AlverneFJ (eds). *Acute stroke management in the era of thrombectomy*. 1 ed. Springer International Publishing, 2019.
31. Abanto C, Valencia A, Calle P, et al. Challenges of thrombolysis in a developing country: Characteristics and outcomes in Peru. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(7):104819.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. François Zhu, Basile Kerleroux, Nicolas Bricout, Wagih Ben Hassen, Kevin Janot, Denis Trystram, FakhredineBoustia, FouziBala, Christine Rodriguez-Regent, Denis Herbreteau, Hilde Henon, Olivier Naggara, Grégoire Boulouis.Association between operator experience and procedure duration in mechanical thrombectomy, *Journal of Neuroradiology*, 2020;47(2):97.
42. Jo KW, Park SM, Kim SD, et al. Is transradial cerebral angiography feasible and safe? A single center's experience. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010; 47:332–337.
43. Ganesh A, Goyal M. Thrombectomy for acute ischemic stroke: recent insights and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18:59.

44. Bendok BR, Przybylo JH, Parkinson R, et al. Neuroendovascular interventions for intracranial posterior circulation disease via the transradial approach: technical case report. *Neurosurgery*. 2005; 56:0.

4. Discussão

No HC-FMB o tratamento de reperfusão cerebral no AVCi foi instituído desde maio de 2008, observa-se uma crescente evolução na realização dos procedimentos com o passar dos anos.

Após o tratamento de reperfusão, os pacientes que não apresentam complicação, permanecem na U-AVC. Essa unidade é definida em Portaria como um local de cuidados clínicos multiprofissional, dando continuidade ao tratamento da fase aguda, reabilitação precoce e investigação etiológica completa (18).

Os resultados do estudo demonstraram que 76% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial (HA) prévia, e pressão arterial sistólica (PAS) na admissão hospitalar elevada, sendo os idosos os que apresentaram em maior número essas condições, demonstrando a alta prevalência desse principal fator de risco na população estudada (19).

O cérebro é um dos principais órgãos-alvo afetados pela hipertensão (20-21). Esse fator está associado a piores desfechos clínicos no de AVCi agudo (22). Evidências emergentes sugerem que a HA também pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de declínio cognitivo e demência vascular após AVC (23).

Além das condições acima mencionadas, as doenças crônicas tiveram forte influência na capacidade funcional dos idosos (24). Idosos têm maior probabilidade de apresentar AVC com maior gravidade neurológica (25). Santana et al. (2018) observaram elevada incapacidade, principalmente em indivíduos acima de 70 anos (26).

Neste estudo, observamos altos valores da escala de Rankin na alta hospitalar e 90 dias após o AVCi, embora não tenha havido aumento da mortalidade entre as faixas etárias. Na análise ajustada, aqueles nas faixas etárias mais velhas tiveram valores de Rankin mais elevados, sendo 74 anos o melhor ponto de corte, exceto para a taxa de

mortalidade. Devemos destacar que o envelhecimento da população brasileira é diferente quando comparado ao da população de países de alta renda, pois os idosos apresentam elevado número de comorbidades (fatores de risco) e têm dificuldade em controlar os fatores de risco em nível ideal.

Alguns autores destacam que os pacientes que chegam mais cedo ao hospital são os mais graves e, devido ao seu quadro clínico alarmante, tendem a ter acesso ao serviço hospitalar mais rapidamente (27-28). Nesta coorte os idosos chegaram mais rápido ao hospital após o ictus, o que pode indicar maior gravidade clínica, e foram submetidos à tromboectomia mecânica com menos frequência do que os indivíduos mais jovens. O tratamento rápido e adequado na fase aguda do AVC reduz complicações, incapacidade e morte em longo prazo (29).

Nos últimos anos, o tratamento com reperfusão cerebral no AVCi agudo tem sido o tratamento padrão ouro em alguns casos. Em relação ao risco-benefício, entre idosos e muito idosos com AVCi, serem submetidos a reperfusão cerebral, ainda é uma questão que não foi totalmente resolvida.

Nagaraja et al. (2020) mostrou que os pacientes mais velhos que receberam rt-PA sozinho ou realizam tratamento IA isolado, tiveram resultados notavelmente piores para mortalidade intra-hospitalar e alta para casa, do que adultos jovens (31). No entanto, em uma revisão sistemática, os autores mostraram que participantes com mais de 80 anos se beneficiaram igualmente daqueles com menos de 80 anos, principalmente se tratados dentro de 3 horas do início do AVCi (32-33) e Eira et al. (2018) concluíram que os pacientes idosos não devem ser negado trombólise IV no tempo posterior.

Já a taxa de trombólise neste estudo foi de aproximadamente 10%, que é uma taxa baixa em comparação com a encontrada nas coortes americana e europeia, mas é maior do que em outras coortes

latino-americanas, devido à falta de organizações de saúde pública e campanhas para melhorar educação pública em alguns países (35). Além disso, apenas 5% dos pacientes com 80 anos ou mais foram submetidos à trombectomia mecânica. Esses fatores também podem ter sido determinantes para a piora do desfecho em idosos.

Os dados do presente estudo mostram uma evolução menos favorável entre os idosos submetidos à reperfusão, mas sem aumento nas taxas de mortalidade.

Sobolewski et al. (2020) sugeriram que pacientes com idade ≥ 80 anos podem ser tratados com segurança com reperfusão cerebral na prática de rotina. Os resultados deste estudo de coorte latino-americano também reafirmam os benefícios da terapia trombolítica para pacientes com AVCi nessa faixa etária. A idade é um fator de risco independente para deficiências; entretanto, a taxa de mortalidade dos pacientes idosos estava mais relacionada às comorbidades e não à idade em si. A reperfusão cerebral em pacientes idosos com AVCi mostrou-se segura neste estudo. Para pacientes acima dessa idade, os critérios de indicação devem ser avaliados com maior rigor, mas os resultados são em sua maioria favoráveis.

A associação do tratamento IV com IA aumentou o risco de morte e incapacidade em pacientes dentro de 90 dias após o ictus, independente da idade. Os piores resultados foram altamente sensíveis e especificados com uma variação de pontuação NIHSS de 2,5 pontos após a intervenção. Porém, independente do tipo de tratamento, o ASPECTS foi um fator protetor, e a presença de transformação hemorrágica sintomática aumentou a chance de óbito em pacientes que realizaram IA isoladamente.

A reperfusão IV sozinha agrupou uma pontuação NIHSS mais baixa, ASPECTS mais elevados, menor taxa de transformação hemorrágica sintomática e melhor resultado em 90 dias. O grupo de IA

isolado, teve uma pontuação NIHSS mais alta, mas os benefícios foram mantidos em 90 dias. No grupo IV com associação do IA, a gravidade do AVCi após IA foi muito alta, e os pacientes tiveram uma taxa maior de hemorragia sintomática. Em uma pequena coorte brasileira, uma taxa maior de independência funcional foi observada em pacientes tratados com terapia combinada (IV após IA), do que em pacientes tratados apenas com IV (37).

Um ensaio clínico randomizado mostrou que entre os pacientes com AVCi tratados dentro de 4,5 horas do início, o IA isolado, em comparação com alteplase IV seguida por IA, atingiu o limite estatístico pré-especificado de não inferioridade para o desfecho de independência funcional após 90 dias (38) . Nosso estudo forneceu uma visão geral detalhada dos tratamentos, taxa de mortalidade, complicações e resultados funcionais do AVCi em países subdesenvolvidos.

O acesso a cateteres em países em desenvolvimento é limitado. Na prática cotidiana, a principal desvantagem da IA é o fornecimento irregular de cateteres e materiais (seja por falta de financiamento ou logística de estoque inadequada). Além disso, dispositivos para procedimentos neurointervencionais são adquiridos por meio de um processo de leilão, no qual dispositivos mais baratos são mais facilmente adquiridos e podem não ser os melhores (39). Apesar disso, nosso estudo relatou uma maior taxa de aceitabilidade para terapia de reperfusão cerebral do que outros estudos na América Latina (35-40) devido à integração entre a unidade de AVC e serviços pré-hospitalares de emergência e a disponibilidade de um banco de dados de AVC semi automático. No entanto, a elegibilidade dos pacientes para tratamento IA deve ser melhor discutida em termos de gravidade do AVCi e outros aspectos clínicos.

Outro fator importante observado neste estudo foi que a gravidade do AVCi dos pacientes submetidos à IA após a trombólise IV,

foi um fator determinante para os piores desfechos neste grupo. Deve haver uma seleção mais rigorosa e cuidadosa dos pacientes que seriam submetidos a esse tratamento combinado. Em países de baixa e média renda o AVCi é mais grave devido a vários fatores de risco, incluindo alto uso de tabaco (41-42); maior prevalência de diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, dislipidemia e obesidade (43); maior prevalência de fibrilação atrial (44-45); e consequentemente uma taxa de mortalidade mais elevada (46). Não está claro se os sistemas de saúde atuais, na maioria dos países de baixa renda, estão bem equipados para lidar com essa enorme carga de AVC.

Recentemente, um ensaio clínico randomizado (ensaio Resiliente) foi realizado para avaliar a segurança e eficácia da terapia IA no sistema público de saúde do Brasil, os autores concluíram que o tratamento endovascular dentro de 8 horas após o início dos sintomas, em conjunto com o tratamento padrão, resultou em melhores resultados funcionais em 90 dias após o AVCi, do que o tratamento padrão sozinho. No entanto, deve-se notar que este resultado positivo do tratamento endovascular foi alcançado devido à excelente seleção de pacientes para trombectomia IA - pacientes com ASPECTS >6 na tomografia computadorizada (TC) ou >5 na ressonância magnética e ausência completa de colaterais leptomeningeas na angiografia por TC. Além disso, os pacientes deveriam ter um volume de infarto basal de <70 ml, uma relação entre o volume de tecido isquêmico e o volume de infarto basal de $\geq 1,8$ ml e um volume absoluto de isquemia potencialmente reversível (penumbra) de ≥ 15 ml (31). Existe uma lacuna no atendimento ao AVC na saúde pública brasileira, no entanto, o estudo Resiliente trouxe expectativas de um melhor serviço de saúde, custo-efetividade e melhor atendimento nos países subdesenvolvidos.

Porém, neste estudo os pacientes indicados para trombectomia mecânica, foram considerados de acordo com a gravidade do AVCi,

avaliada pelo NHISS e, portanto, os indivíduos apresentavam piores condições neurológicas. Com base nesses achados, acreditamos que outros critérios de seleção devam ser considerados para a indicação da trombectomia mecânica, como ASPECTS, análise da circulação colateral e perfusão por TC para avaliação do núcleo isquêmico (47-48).

A média da classificação da escala TICI dos pacientes que realizaram trombectomia exclusiva foi de 2,95 ($\pm 1,36$) já dos pacientes tratados com terapia combinada foi de 3 ($\pm 1,36$), o que não apresentou diferença estatística na análise de regressão logística. Foi realizado também curva ROC do valor da escala TICI, dos grupos, em comparação com os valores da escala de Ranking modificada, onde não conseguiu prever o óbito com o Rankin em 90 dias, não demonstrada.

A necessidade de realizar a seleção correta dos pacientes após IV para realizar procedimento de trombectomia é evidenciada em alguns estudos (49), como evidenciado neste estudo.

Este foi um estudo da vida real e não um ensaio clínico controlado. Poderíamos ter beneficiado uma proporção menor de pacientes tratados com um menor índice de complicações (transformação hemorrágica) e óbito.

Reconhecemos as limitações do nosso estudo. Em primeiro lugar, este é um de coorte unicêntrico e retrospectivo baseado em prontuários eletrônicos. Em segundo lugar, no estudo referente a idade dos pacientes, o ASPECTS não foi pontuado na admissão e nenhuma modalidade de neuroimagem foi realizada para verificar a taxa de recanalização e este estudo incluiu uma amostra de conveniência, e nosso serviço estava em constante curva de aprendizado por ser um hospital universitário. Terceiro, não tivemos uma coorte de pacientes não trombolisados para comparação entre os grupos de idade e o número de pacientes tratados com a modalidade de trombectomia mecânica foi menor do que o de pacientes tratados com outras modalidades de reperfusão cerebral; por fim, a

fragilidade não foi avaliada nos pacientes idosos, e isso pode ter contribuído de forma importante para que os pacientes mais velhos tenham piores desfechos. Os pontos fortes deste estudo incluíram o desenho longitudinal e o grande tamanho da amostra no grupo IV, e todos os pacientes foram avaliados com uma avaliação neurológica abrangente. O prontuário eletrônico foi uma boa fonte de informações que permitiu a recuperação adequada dos dados em 90% dos pacientes. Por outro lado, vale ressaltar que foram estudados apenas pacientes com AVCi tratados com algum tipo de trombólise, o que é menos frequente na literatura, principalmente entre os latino-americanos.

Acreditamos que as estratégias para melhorar o tratamento do AVCi, que foram implementadas com sucesso em países de alta renda, podem ser úteis para adaptação e implementação em países de baixa e média renda, para melhorar os resultados terapêuticos gerais. Nosso estudo não enfatiza a eficácia das terapias de reperfusão cerebral, mas enfatiza os preditores clínicos que podem interferir na evolução neurológica de indivíduos submetidos a tais terapias.

5. Conclusão

Os resultados deste estudo de coorte latino-americana, reafirmam os benefícios da terapia trombolítica para pacientes com AVCi. A idade foi fator de risco independente para as incapacidades, porém, o óbito dos mais idosos foi relacionado com as comorbidades pré-existentes, e não com a idade *per se*. Realizar o tratamento com trombólise em pacientes até 80 anos se mostrou seguro neste estudo, já para pacientes acima dessa idade os critérios de indicação devem ser avaliados com mais rigor, porém os resultados são, em sua maioria, favoráveis. Assim, conclui-se que a trombólise foi um tratamento viável no AVCi tanto de idosos, como de muito idosos.

A gravidade com que os pacientes entraram para a realização da trombectomia mecânica, após tentativa de tratamento IV, foi fator determinante para o pior desfecho. Deve haver uma seleção mais rigorosa e criteriosa dos pacientes que serão submetidos à trombectomia mecânica, após terem realizados trombólise endovenosa.

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. 3rd 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): Na observation study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309.

15. The ims investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The intervencional 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.

7. Anexos

Anexo1 – Escala do NIH

Instruções	Definição da escala	Pontuação
1a. Nível de Consciência: O examinador deve escolher uma resposta, mesmo que a avaliação completa seja prejudicada por obstáculos como curativo ou tubo orotraqueal, barreiras de linguagem ou traumatismo. Um 3 é dado apenas se o paciente não fizer nenhum movimento em resposta à estimulação dolorosa, para além de respostas reflexas.	0 = Acordado; responde correctamente. 1 = Sonolento, mas acorda com um pequeno estímulo, obedece, responde ou reage. 2 = Estuporoso; acorda com estímulo forte, requer estimulação repetida ou dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados). 3 = Comatoso; apenas respostas reflexas motoras ou autonómicas, ou sem qualquer tipo de resposta.	_____
1b. NDC Questões: O paciente é questionado sobre o mês e idade. A resposta deve ser correta - não se valorizam respostas aproximadas. Pacientes com afasia ou estupor que não compreendam as perguntas têm 2. Pacientes incapazes de falar por tubo ou traumatismo orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia receberão 1. É importante considerar apenas a resposta inicial e que o examinador não "ajude" o paciente com dicas verbais ou não verbais.	0 = Responde a ambas as questões correctamente. 1 = Responde a uma questão correctamente. 2 = Não responde a nenhuma questão correctamente.	_____
1c. NDC Ordens: O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e depois abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não puderem ser utilizadas. Devemos valorizar uma tentativa inequívoca, ainda que não completada devido à fraqueza muscular. Se o paciente não responde à ordem, a tarefa deve ser demonstrada usando gestos e o resultado registado. Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dadas ordens simples adequadas. Pontue só a primeira tentativa.	0 = Realiza ambas as tarefas correctamente. 1 = Realiza uma tarefa correctamente. 2 = Não realiza nenhuma tarefa correctamente.	_____
2. Melhor Olhar Conjugado: Teste apenas os movimentos oculares horizontais. Os movimentos oculares voluntários ou reflexos (oculocefálico) são pontuados, mas a prova calórica não é avaliada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que é revertido pela atividade voluntária ou reflexa, a pontuação será 1. Se o paciente tem uma parésia de nervo periférico isolada (NC III, IV ou VI), pontue 1. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ou curativo ocular, cegueira pré-existente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo examinador. Estabelecer contacto visual e mover-se perto do paciente de um lado para outro pode esclarecer a presença de parálisia do olhar conjugado.	0 = Normal. 1 = Parálisia parcial do olhar conjugado. Esta pontuação é dada quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar conjugado. 2 = Desvio forçado ou parésia total do olhar conjugado não revertidos pela manobra oculocefálica.	_____

3. Campos visuais: Os campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente pode ser encorajado, mas basta identificar olhando para o lado em que mexem os dedos para ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Pontue 1 apenas se houver uma assimetria clara, incluindo quadrantanópsia. Se o paciente é cego por qualquer causa, pontue 3. A estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.	0 = Sem défices campimétricos. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).	_____
4. Parêsis Facial: Pergunte ou use gestos para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou levantar as sobrancelhas e fechar com força os olhos. Pontue a simetria da contração facial em resposta ao estímulo doloroso nos pacientes pouco responsivos ou que não compreendam. Na presença de traumatismo, tubo orotraqueal, adesivos ou outra barreira física que possam esconder a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	0 = Movimentos normais simétricos. 1 = Paralisia facial menor (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial inferior total ou quase total). 3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior de um lado da face).	_____
5. Membros Superiores: O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços, palmas para baixo, a 90° se sentado ou a 45° se posição supina. Pontue-se a queda do braço quando esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando no braço não-parético. Apenas no caso de amputação ou anquilose do ombro o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.	0 = Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por um período de 10 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 10 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 10 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; o braço cai logo; pousado, o membro faz algum movimento. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou anquilose, explique: _____ 5a. Membro Superior esquerdo 5b. Membro Superior direito	_____
6. Membros Inferiores: A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30°. Teste sempre na posição supina. Pontue-se a queda da perna quando esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz ou gestos, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, começando na perna não-parética. Apenas no caso de amputação ou anquilose da anca o item poderá ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha.	0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por um período de 5 segundos. 1 = Queda parcial antes de completar o período de 5 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 5 segundos, mas não de forma imediata. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; a perna	_____

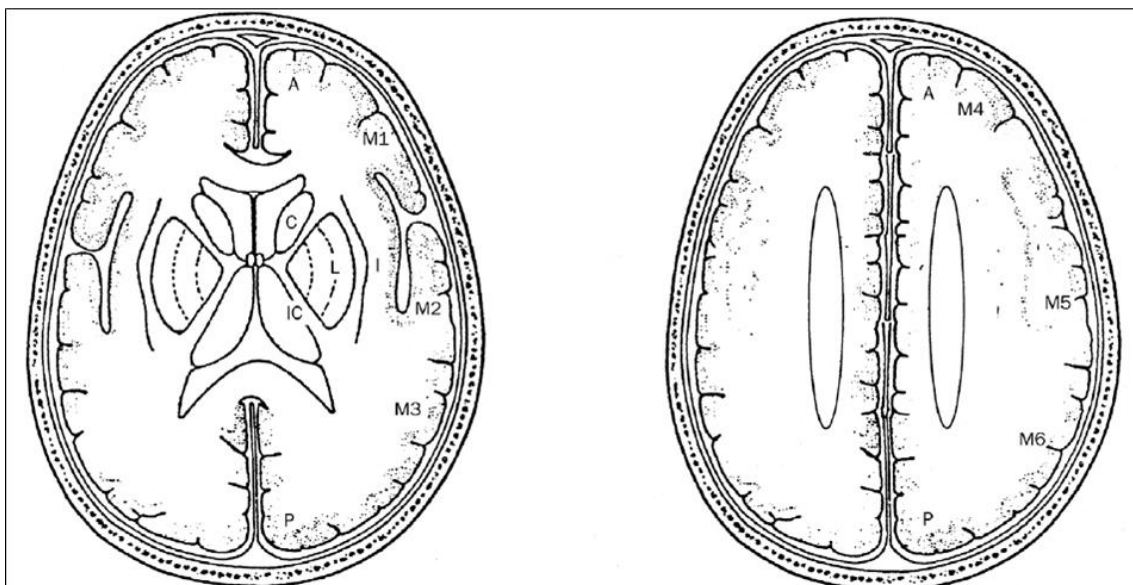
	cal logo; pousado, o membro faz algum movimento. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou anquilose, explique: _____ 5a. Membro Inferior Esquerdo 5b. Membro Inferior Direito	_____
7. Ataxia de membros: Este item procura evidência de lesão cerebelosa unilateral. Teste com os olhos abertos. No caso de déficit de campo visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes dedo-nariz e calcanhar-jelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, apenas, se for desproporcional em relação à fraqueza muscular. A ataxia é considerada ausente no doente com perturbação da compreensão ou plégico. Apenas no caso de amputação ou anquilose o item pode ser considerado como não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita fundamentando esta escolha. No caso de cegueira, peça para tocar com o dedo no nariz a partir da posição de braço estendido.	0 = Ausente. 1 = Presente em 1 membro. 2 = Presente em 2 membros. NT = Amputação ou anquilose, explique: _____	_____
8. Sensibilidade: Avalie a sensibilidade ou mímica facial à picada de alfinete ou a resposta de retirada ao estímulo doloroso em paciente obnubilado ou afásico. Só a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é pontuada. Teste tantas as partes do corpo - membros superiores (exceto mãos), inferiores (exceto pés), tronco e face - quantas as necessárias para avaliar com precisão uma perda hemissensitiva. Pontue com 2 só se uma perda grave ou total da sensibilidade puder ser claramente demonstrada. Deste modo, doentes estuporosos ou afásicos irão ser pontuados possivelmente com 1 ou 0. O doente com AVC do tronco cerebral com perda de sensibilidade bilateral é pontuado com 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, pontue 2. Pacientes em coma (item 1a-3) são pontuados arbitrariamente com 2 neste item.	0 = Normal; sem perda de sensibilidade. 1 = Perda de sensibilidade leve a moderada; o doente sente menos a picada, ou há uma perda da sensibilidade dolorosa à picada, mas o paciente sente a tocar. 2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.	_____
9. Melhor linguagem: Durante a pontuação dos itens precedentes obterá muita informação acerca da capacidade de compreensão. Pede-se ao doente para descrever o que está a acontecer na imagem em anexo, para nomear objectos num cartão de nomeação anexo e para ler uma lista de frases em anexo. A compreensão é julgada a partir destas respostas, assim como as referentes às ordens dadas no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interferir com os testes, peça ao doente para identificar objetos colocados na mão, repetir frases e produzir discurso. O paciente entubado deve escrever as respostas. O doente em coma (1a-3) será pontuado arbitrariamente com 3. O examinador deve escolher a pontuação no doente com estupor ou pouco colaborante, mas a pontuação de 3 está reservada a doentes em mutismo e que não cumpram nenhuma ordem simples.	0 = Sem afasia; normal. 1 = Afasia leve a moderada; perda óbvia de alguma fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das ideias expressas ou formas de expressão. Contudo, o discurso e/ou compreensão reduzidos dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador consegue identificar figuras ou itens da lista de nomeação a partir da resposta do paciente. 2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do examinador. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o examinador assume a maior parte da comunicação; o examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente. 3 = Mutismo, afasia global; sem discurso ou compreensão verbal minimamente úteis.	_____
10. Disartria: Se acredita que o doente consegue, pede-se para ler ou repetir as palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser pontuada. Este item é considerado não testável (NT) apenas se o doente estiver entubado ou tiver outras barreiras físicas que impeçam o discurso. Não diga ao paciente a razão pela qual está a ser testado.	0 = Normal. 1 = Disartria leve a moderada; doente com voz arrastada pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses pode ser entendido com alguma dificuldade. 2 = Disartria grave; voz do doente é tão arrastada que chega a ser ininteligível, na ausência ou desproporcionalmente a disfasia, ou tem mutismo ou anartria. NT = Entubado ou outra barreira física; explique: _____	_____
11. Extinção e Desatenção, antiga negligência. A informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o doente tem perda visual grave, que impede o teste de estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, a pontuação é normal. Se o doente tem afasia, mas parece identificar ambos os lados, é pontuado como normal. A presença de negligência visuoespacial ou anosagnosia contribuem também para a evidência de anormalidade. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.	0 = Nenhuma anormalidade. 1 = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais. 2 = Profunda hemidesatenção ou hemidesatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.	_____

Anexo 2 – Escala de Rankin Modificada

Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito sintomas Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Leve deficiência Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4	Deficiência moderadamente grave Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito

Anexo 3 – Escala de ASPECTS



A=circulação anterior; P=circulação posterior

Territórios do escore ASPECTS: C=caudado; L=núcleo lentiforme; IC=cápsula interna; I= insula; MCA= artéria cerebral média; M1= córtex anterior da ACM; M2= córtex da ACM lateral à insula; M3= córtex posterior da ACM; M4, M5 e M6 são territórios da ACM anterior, lateral e posterior imediatamente superiores a M1, M2 e M3, rostrais aos núcleos da base.

Anexo 4 – Classificação de TOAST

1. Aterosclerose de grandes artérias:

Nos infartos por aterosclerose de grandes artérias, os exames dos vasos (por intermédio de Doppler de carótidas, Doppler transcraniano, angiorressonância ou angiotomografia dos vasos cranianos), demonstram estenose maior que 50% ou oclusão de grandes ramos arteriais (intra ou extracranianos), do mesmo lado da lesão central ou placas complexas na aorta ascendente ou transversa (> 4mm). A tomografia do crânio (TC) ou ressonância magnética do crânio (RM), em geral, demonstram lesões cerebrais maiores que 1,5 cm de diâmetro. Outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia.

2. Cardioembolismo

Os infartos cardioembólicos são decorrentes de oclusão de vaso cerebral por êmbolos provenientes do coração. As principais doenças cardíacas potencialmente emboligênicas podem ser classificadas em alto e médio risco de embolização (Tabela abaixo).

3. Oclusão de pequenas artérias (lacunas)

Nos infartos por oclusão de pequenas artérias cerebrais, também chamados infartos lacunares, o paciente apresenta clínica de síndrome lacunar (deficit neurológico sem comprometimento cortical) e, em geral, a TC ou RM demonstram lesões pequenas (lacunas) no território de artérias perforantes, ou seja, núcleos da base, tálamo, tronco cerebral, coroa radiada e cápsulas interna e externa menores que 1,5 cm de diâmetro. Ocorrem por degeneração dos pequenos vasos e de arteríolas perforantes, por ação direta da hipertensão arterial crônica, associada ou não ao diabetes.

4. Infartos por outras etiologias

Infartos com outras etiologias englobam todas as causas que diferem destas três primeiras, por exemplo: vasculopatias não ateroscleróticas (Moyamoya, dissecção arterial), desordens hematológicas (anemia falciforme), coagulopatias (deficiência de fatores fibrinolíticos), vasculites (varicela, lúpus, meningite) etc.

5. Infartos de origem indeterminada

Os infartos de causa indeterminada são aqueles que não se enquadram nas categorias anteriores, apesar de investigação completa.

Anexo 5 – **Escala TICI** (Thrombolysis in Cerebral Ischemia) de classificação para recanalização após trombólise intra-arterial no AVCi.

0 – Oclusão completa
1 – Movimentação do trombo sem reperfusão
2a – Recanalização parcial com reperfusão < 50%
2b – Recanalização parcial com reperfusão > 50%
3 – Recanalização completa com reperfusão normal dos ramos distais

Anexo 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Paciente: _____

Responsável pelo paciente _____, acima identificado, declara ter lido e estar esclarecido do presente termo de consentimento que lhe informa estar ciente do seguinte:

Que o paciente participará de um estudo para avaliar a evolução clínica e radiológica, dos pacientes submetidos a terapêutica de reperfusão cerebral no AVCi e avaliar as associações entre as modalidades da terapia e evolução. Será avaliado também o perfil de gravidade, escala ASPECTS na avaliação da tomografia de crânio da admissão, comorbidades, complicações clínicas e desfechos funcionais (escalas Rankin, Barthel, NHISS) durante a internação e 3 e 6 meses após o cerebral.

Os dados serão registrados e os valores obtidos anotados na ficha do paciente e seu nome ou qualquer outro dado pessoal não será utilizado nem divulgado para fim algum. Não será realizado nenhum tipo de intervenção adicional às realizadas para o tratamento do paciente de acordo com as rotinas já estabelecidas no serviço, isto quer dizer que este estudo apenas observará o paciente e não realizará nenhum tipo de experimento.

Você tem o direito de conhecer os resultados da pesquisa e os dados coletados serão analisados em conjunto com os de outros pacientes.

Garante-se também ao paciente a confidencialidade dos dados de modo que o nome do paciente ou indicações que possam identificá-lo não será divulgado.

Que a autorização para a participação do paciente é voluntária podendo livremente retirar o paciente do estudo se assim o desejar, sem qualquer prejuízo na assistência do mesmo.

O termo constará de 2 cópias uma para a pesquisadora e outra para o responsável pelo paciente. Comitê de Ética em Pesquisa para contato: (14) 3811-6143.

Nome e assinatura do responsável: data: ____/____/____

Nome: _____ Assinatura: _____

Pesquisadora _____

Pesquisadora: Natalia Eduarda Furlan

Rua Antônio Luchesi Filho, 241 São Manuel – SP. Fone: (14) 991912604.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bazan

Departamento de Clínica Médica HC FMB. Fone: (14) 38116213

Anexo 7 – Informações coletadas

Nome	IAM prévio	Local de internação AVC1/UTI2
RG	Fibrilação Atrial	Data do AVC
TOST	FA2 Paroxística	Via de chegada
ESUS	Insuficiencia Cardíaca prévia	Dose trombolítico (o,9 x 0,6)
BAMFORD	AVCi prévio	trombólise IV
Idade	AVCh prévio	Trombólise IV + trombectomia (Bridge)
Cor	AIT prévio	Trombectomia
Sexo	Doença arterial periférica	Número passadas Solitaire
HAS prévia	Estatina prévia	Tempo icto até infusão IV (bolus)
DM prévia	Dissecção do vaso	Taxa de recanalização TICI/TIBI
Tabagismo	Antiag. (prévio ao AVC)	Recanalização (confirmação)
Álcool	Anticoag. (prévio ao AVC)	Tempo icto até punção femoral
Drogas	Data da internação	Tempo porta-tomo
Dislipidemias	Data da alta	Tempo porta-agulha
Outras doenças	Tempo da internação	Tempo porta tratamento
Tempo icto-porta	Glicemia	Óbito durante a internação
PAS chegada	Hb glicada	Óbito causa básica
PAD chegada	Creatinina	Óbito causa terminal
PAS início trombolise	NIHSSinicial	Óbito após 2 anos
PAD início trombólise	NHSS pós trombólise IV	Data do óbito
Hemoglobina	NHSS pós trombectomia	Hemorragia sintomática
Leucócitos	NIHSS alta	Hemorragia (ECASS)
Neutrófilos	NIHSS 90dias	Transf. Hemorrágica
Linfócitos	NIHSS 180 dias	Tempo hemorragia (pós trombólise)
Plaquetas	Rankin prévio	Vaso denso (artéria ACM)
Sífilis (VDRL)	Rankin alta	ASPECTS (0-10)
		Tomo perfusão (volume área isquêmico)
HIV	Rankin 90 dias	
Chagas	Rankin 180dias	Angiotomo (escala colaterais 0-4)
Hepatite C	Barthel 90dias	Angiotomo (sitio oclusão)
INR (coagulograma)	Barthel 180 dias	Complicações
Craniectomia descompressiva	NOR na internação	Estatina na alta
Basilar (topo, terço médio ou vertebrais)	Niprid na internação	Obesidade
Cerebral média (M1/M2)	Nitroglicerina na internação	Recorrência da trombólise

Carótida associada (Tandem)	Estatina na internação	
Tratamento carótida (Stent)	Bloq. Canal de cálcio	
Tempo após término IV para início trombectomia	Beta bloq. na internação	
Tempo que permaneceu na hemodinâmica	Uso de outros antihipert.	
TVP na internação	Insulina na internação	
TEP na internação	Outras medicações	
Pnm após alta	Outras inf.relevantes	
Pnm na internação	Antiagregante na internação	
IAM na internação	ACO na internação	
Diálise na internação	Heparina na internação	
IECA na internação	Antiagregante na alta	
BRA na internação	ACO na alta	

— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador Responsável: RODRIGO BAZAN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64134517.0.0000.5411

Submetido em: 09/03/2017

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_867043