

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Carlos Henrique Eiras Falcão

**ANÁLISE DO MÉTODO DE TROMBÓLISE
INTRA-ARTERIAL ASSOCIADA À
MANIPULAÇÃO DO TROMBO E DA EVOLUÇÃO
NEUROLÓGICA DE PACIENTES ATENDIDOS
NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO.**

Niterói 2009

Universidade Federal Fluminense

Faculdade de Medicina

**ANÁLISE DO MÉTODO DE TROMBÓLISE INTRA-
ARTERIAL ASSOCIADA À MANIPULAÇÃO DO
TROMBO E DA EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA DE
PACIENTES ATENDIDOS NA FASE AGUDA DO
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO.**

**Dissertação de mestrado apresentada à pós graduação da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal Fluminense para obtenção do título de
Mestre na Área de Ciências Cardiovasculares**

Mestrando: Carlos Henrique Eiras Falcão

Orientador: Prof. Dr. Edison Carvalho Sandoval Peixoto

**ANÁLISE DO MÉTODO DE TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL
ASSOCIADA À MANIPULAÇÃO DO TROMBO E DA EVOLUÇÃO
NEUROLÓGICA DE PACIENTES ATENDIDOS NA FASE AGUDA DO
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO.**

Tese aprovada em 15 de Dezembro de 2009 pela banca examinadora:

Presidente da mesa: Prof. Dr. Evandro Tinico de Mesquita

Examinador: Prof. Dr. Marcus Tullius Teixeira da Silva

Examinador: Prof. Dr. Cláudio Buarque Benchimol

Examinador: Prof. Dr. Paulo Eduardo Ocke Reis

“A melhor maneira de que o homem dispõe para se aperfeiçoar é aproximar-se de Deus”. Pitágoras

Dedicatórias

Ao Pai, ao Filho, que por intercessão do Espírito Santo e da Virgem Maria, dão-me sabedoria e são fonte de inspiração na execução dos meus objetivos.

Aos meus amados pais, Manuel e Maria, que me apresentaram a fé, a esperança e o amor como experiências fundamentais do coração humano.

À minha querida esposa, Andréa, que alimentada pelo sentimento do amor, acompanha-me e sustenta meus passos. Aos meus filhos, Carlos André e Pedro Henrique, que me apresentaram ao imensurável amor paterno.

A Virgínia, Francisco, Manuel, Antônio, José, Luís que são as pedras fundamentais da Família Falcão, cuidadosamente talhadas por Maria e Manuel. Irmãos que sempre me conduzem, por meio de inesquecíveis e saudosas lembranças, à minha infância na cidade de Nova Friburgo.

A todos os meus pacientes, que, por meio das suas necessidades momentâneas, fizeram-me sair da inércia da contemplação, para o desafio da ação.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Edison Carvalho Sandoval Peixoto, professor titular da disciplina da Cardiologia do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal Fluminense, que acreditou e, com uma objetiva e coerente orientação, levou-me a concluir meus objetivos.

Ao Prof. Dr. Antônio Luis Eiras Falcão, professor da disciplina de Fisiologia e Metabologia Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Diretor Médico da unidade de terapia intensiva do Hospital de Clínicas (UTI-HC-UNICAMP), que, com dedicação, interesse e profundo conhecimento do tema abordado, contemplou-me com sua experiência.

Ao Dr Paulo Cesar Sousa, que, ciente das minhas capacidades, apresentou-me ao Hospital de Clínicas Niterói e, acreditando no meu trabalho, estimulou-me na atuação em neurointervenção.

Ao Dr. Alexandre Ulhoa, Chefe do Serviço de Neurointervenção do Hospital Felício Rocho-BH, que, por intermédio de sua sabedoria, boa prática médica e experiência, participa ativamente das atividades de neurointervenção.

Aos Drs. Constatino Gonzalez Salgado, Waldir Gomes Malheiros, José Antônio Corrêa, que estavam sempre ao meu lado, a qualquer hora, nos procedimentos.

Aos neurocirurgiões João Márcio Garcia, Fred Rodrigues Quinteiro e José Augusto Nasser, que desde a início estiveram me apoiando, e aos que se somaram no

decorrer da caminhada: Paulo Cesar Souto Maior, Ruy Castro Monteiro, Júlio Tomé de Souza, Juliano Bertele Figueiredo, Mendel Sabunaro, Henrique Goldberg, entre outros .

Aos Drs. Jorge Isidoro Lain, Marcelo Duarte Magalhães, Ricardo Turon, Darwin Prado e outros que acompanharam os pacientes nas UTIs.

Aos neurologistas Maria Lúcia Mendonça, Daniel Bezerra, Aquiles Manfrim, José Maurício Godoy, Fernando Pompeu Filho, Mariluzia Rangel, Murcus Tullius Teixeira da Silva, Roisa Almeida Rodrigues, Valéria Bastos Muniz, Paulo Campos, Rogério Reis, Rafael Leal Galvis, entre outros, que acreditaram neste trabalho, como possibilidade de melhorar o atendimento aos pacientes.

Ao Dr. Aderbal Maia, diretor do Hospital Samaritano, e ao Dr. Francisco Eduardo, diretor do Hospital Pró-Cardíaco, que, acreditando no meu trabalho, abriram as portas de suas instituições.

Ao Dr. Evandro Tinoco de Mesquita, pelo incentivo para tornar visível este trabalho, conduzindo-me à Universidade Federal Fluminense.

Ao Dr. Hans Fernando Dohman, que, pela amizade e credibilidade, convidou-me a trabalhar no Hospital Pró-Cardíaco.

Ao Dr. Joel Maurício Corrêa da Rosa, professor da faculdade de estatística da Universidade Federal Fluminense pela presteza e clareza na análise estatística dos dados

Ao técnico em radiologia Fábio Braga pela ajuda na apresentação das imagens.

Aos amigos Márcio Casemiro Góes, Lúcia Cláudia Cruz de Sousa, Cláudia Cristina Silva Pereira, Fábio Scotelaro, Pablo Aurore Rodrigo pela ajuda prestada em todos os momentos.

Abreviaturas

Lista de abreviaturas:

et al. e outros

obs.observação

n número de pacientes

p.....nível de significância estatística

Lista de siglas

AAS..... Acido acetil salicílico

AB.....Artéria basilar

ACA.....Artéria cerebral anterior

ACMArtéria cerebral média

ACPArtéria cerebral posterior

AITAtaque isquêmico transitório

ASK*Austalian Streptokinase Trial*

ASPECTS.....*Alberta Stroke Program Early CT Score*

ATLANTIS *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*

AVCAcidente vascular cerebral

AVCIAcidente vascular cerebral isquêmico

AVCc.....	AVC criptogênico
CASES	<i>Canadian Alteplase For Stroke Effectiveness study</i>
DP	Desvio padrão
ECASS-I.....	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
ECASS-II.....	<i>European Cooperative Acute Stroke Study II</i>
ECASS-III.....	<i>European Cooperative Acute Stroke Study III</i>
EMS.....	<i>Emergency Management of Stroke</i>
ERm.....	Escala de Rankin modificada
EV.....	Endovenosa
EV/IA.....	Endovenosa e intra-arterial
FC	Frequência cardíaca
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
FSC.....	Fluxo sanguíneo cerebral
HCS.....	Hemorragia cerebral sintomática
IA.....	Intra-arterial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC.....	Índice de massa corporal
IMS	<i>Intervencional Management of Stroke</i>
IVE	Insuficiência ventricular esquerda
MAST-E.....	<i>Multicenter Acute Stroke Trial-Europe</i>
MAST-I	<i>Multicenter Acute Stroke Trial-Italy</i>
MAV	Má formação arteriovenosa
MELT.....	<i>The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic</i>

MERCI.....	<i>Mechanical Embolus Retrival in Cerebral Ischemia</i>
MID	membro inferior direito
MIE	membro inferior esquerdo
MSD	membro superior direito
MSE	membro superior esquerdo
NIH.....	<i>National Institute of Health</i>
NIHSS.....	Escala de AVC do <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NINDS.....	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
O ²	Oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
PA DIAST	Pressão arterial diastólica
PAM.....	Pressão arterial média
PA SIST.....	Pressão arterial sistólica
PET.....	Tomografia por emissão de pósitron
PH.....	Hemorragia parenquimatosa
PH-1.....	Hemorragia parenquimatosa tipo 1
PH-2.....	Hemorragia parenquimatosa tipo 2
PROACT-.....	<i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial</i>
PROACT II	<i>Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial II</i>
PTTa.....	Tempo de tromboplastina parcial ativado
RECANALISE	<i>Recanalisation using combined intravenous Alteplase and Neurointerventional Algorithm for acute Ischemic Stroke</i>
RM	Ressonância magnética
r-proUK.....	<i>Recombinant prourokinase</i>

rt-PA.....	<i>Recombinant tissue plasminogen activator</i>
SPO2	Saturação de pulso de oxigênio
SSS-TOAST	<i>Stop Stroke Study TOAST</i>
STARS	<i>The Standard Treatment with Alteplase to Reverse</i>
SK.....	<i>Streptokinase</i>
TAP	Tempo de atividade da protrombina
TCC	Tomografia computadorizada de crânio
TOAST	<i>Trial of ORG 101172 in Acute Stroke Treatment</i>
UI	Unidades internacionais
UTI	Unidade de terapia intensiva

Lista de símbolos

cm	centímetro
dl.....	decilitro
g.....	grama
g/dl.....	grama por decilitro
h.....	hora
=.....	igual a
≥.....	maior ou igual a
>	maior que
±.....	mais ou menos
≤	menor ou igual a
<.....	menor que
mg/dl.....	miligrama por decilitro
mg/kg	miligrama por quilo

mm^3 milímetro cúbico

mm Hg milímetro de mercúrio

min minuto

Δt tempo do início da doença

Resumo

INTRODUÇÃO - A trombólise endovenosa com a utilização do ativador do plasminogênio tissular (rt-PA) pode beneficiar alguns pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) com início dos sintomas até 4,5h. Vários estudos têm demonstrado baixo percentual de recanalização na terapia endovenosa, principalmente com janelas terapêuticas ampliadas.

OBJETIVOS - Avaliar a eficiência da trombólise intra-arterial (TIA) associada à manipulação do trombo, o grau de recanalização e os resultados no 3º mês através da escala de Rankin modificada (ERM).

MÉTODOS - Estudo prospectivo, não randomizado, de série de 30 pacientes com AVCI. Foram incluídos os pacientes com início de sintomas até 6h em território carotídeo ou até 12h em território vertebro-basilar com oclusão arterial comprovada pela arteriografia cerebral. Foi utilizada trombólise intra-arterial associada à manipulação de trombo com angioplastia intracraniana em caso de insucesso angiográfico da trombólise.

RESULTADOS – Trinta pacientes (idade média±DP, 67±33 anos; 53,3% sexo masculino) com uma pontuação média na escala do AVCI de 15±17 (variação de 7 a 26) foram incluídos. A Trombólise intra-arterial associada à manipulação do trombo foi iniciada em um tempo médio de 266,33±175 minutos do início dos sintomas. Angioplastia intracraniana foi realizada em oito pacientes. A recanalização completa foi encontrada em 21 pacientes (70%), e parcial nos outros nove (30%). Evolução favorável (ERm ≤2) foi encontrada em 53,3% da amostra total e 64% dos pacientes onde a artéria cerebral média (ACM) apresentava-se ocluída. Hemorragia cerebral sintomática ocorreu em cinco dos 30 pacientes (16,7%) e esteve associada a heparinização plena, ao uso prévio de dupla antiagregação, ao pós operatório recente de cirurgia cardíaca e alterações isquêmicas agudas extensas em análise de tomografia de crânio. Uma melhor evolução esteve associada ao melhor fluxo colateral (p=0,066), envolvimento da ACM em relação aos outros sítios de oclusão (p=0,014), envolvimento do hemisfério cerebral direito (p=0,069), trombólise anterior a 4,5h do início dos sintomas (p= 0,057). Evolução desfavorável (ERM ≥3) esteve associado a: hiperglicemia (p=0,003), pontuação na escala do AVC de ≥18

($p=0,012$) na admissão, idade avançada ($p= 0,011$) e doses maiores de rt-PA ($p=0,083$).

CONCLUSÕES - A trombólise intra-arterial associada à manipulação de trombo mostrou-se um método eficaz, pois permite a avaliação precisa do ponto de oclusão, do grau de circulação colateral e apresenta elevado percentual de recanalização completa. Melhor evolução esteve associada a um melhor fluxo colateral, envolvimento da ACM, trombólise iniciada com início dos sintomas anterior as 4,5h do início dos sintomas e uma evolução desfavorável esteve associada a: hiperglicemia, pontuação na escala do AVC de ≥ 18 na admissão, idade avançada e doses elevadas de rt-PA.

DESCRITORES: acidente vascular cerebral isquêmico– trombolise terapeutica - reperfusão.

Abstract

Background and Purpose - Intravenous thrombolysis with the use of tissue plasminogen activator (rt-PA) may benefit some patients with ischemic stroke (IS) with onset of symptoms up to 4.5 h. Several studies have demonstrated low rates of recanalization, especially with extended therapeutic windows. The main objectives of our study was to evaluate the efficiency of intra-arterial thrombolysis (TIA) associated with manipulation of the thrombus, the degree of recanalization and outcome at 30 months by modified Rankin scale (MRS).

Methods-Thirty patients with ischemic stroke were evaluated in a prospective observational and not randomized study. We included patients with symptoms until 6hours in the carotid territory or up to 12 hours in vertebro-basilar artery territory with occlusion demonstrated by cerebral arteriography. It was used intra-arterial thrombolysis associated with manipulation of the intracranial thrombus with angioplasty in the event of failure of angiographic thrombolysis.

Results - Thirty patients (mean age \pm SD, 67 ± 33 years, 53.3% male) with an average score on the stroke scale (NIHSS) of 15 ± 17 (range, 7 to 26) were included. The intra-arterial thrombolysis combined with manipulation of the thrombus was initiated in an average of 266.33 ± 175 minutes of the onset of symptoms. Intracranial angioplasty was performed in eight patients. The complete recanalization occurred in 21 patients (70%), and partial in the other 9 (30%). Favorable evolution ($ERM \leq 2$) was found in 53.3% of the total sample and 64% of patients where the middle cerebral artery (MCA) was occluded. Symptomatic cerebral hemorrhage occurred in 5 of 30 patients (16.7%) and was associated with full heparinization, the previous use of dual antiplatelet therapy, the postoperative heart surgery and extensive acute ischemic changes on analysis of brain CT scan. A better outcome was associated with better collateral flow ($p = 0.066$), involvement of the MCA in relation to other sites of occlusion ($p = 0.014$), involvement of the right cerebral hemisphere ($p = 0.069$), thrombolysis up to 4.5 hours of symptoms ($p = 0.057$). Unfavorable outcome ($ERM \geq 3$) was associated with: hyperglycemia ($p = 0.003$), scores on the stroke Scale of ≥ 18 ($p = 0.012$) on admission, old-aged ($p = 0.011$) and higher doses of rt-PA ($p = 0.083$).

Conclusions - The intra-arterial thrombolysis associated with manipulation of thrombus seems to be a helpful method as it allows the accurate assessment of the

point of occlusion, the degree of collateral circulation and a high rate of complete recanalization. Better outcome was associated with better collateral flow, involvement of the MCA, thrombolysis initiated with onset of symptoms prior to 4.5 h of onset of symptoms. Unfavorable outcome was associated with: hyperglycemia, scores on the stroke of ≥ 18 on admission, old- aged and high doses of rt-PA.

Keywords: ischemic stroke thrombolysis therapeutic - reperfusion.

Sumário

Epígrafe	iv
Dedicatória	vi
Agradecimentos	viii

Abreviaturas

- **Lista de abreviaturas**..... **xi**
- **Lista de siglas**..... **xi**
- **Lista de símbolos**..... **xiv**

Resumo	xvi
---------------------	------------

Abstract	xix
-----------------------	------------

1. Introdução:

1.1 - Considerações iniciais	2
---	----------

1.2 - Revisão da literatura

1.2.1 – Etiologia	3
--------------------------------	----------

1.2.2 – Fisiopatológica	3
--------------------------------------	----------

1.2.3 - Conceito de área de penumbra	4
---	----------

1.2.4 - História do trombolítico	6
---	----------

1.2.4.1- Estudos pré-clínicos	6
--	----------

1.2.4.2 - Estudos clínicos preliminares não

randomizados	7
---------------------------	----------

1.2.5 Estudos randomizados <i>in vivo</i> da trombólise venosa	8
---	----------

1.2.5.1- *Streptokinase* (SK) administrada por via

endovenosa num Δt de 4 a 6 h	9
--	----------

\

1.2.5.2- Recombinant tissue plasminogen activator	
(rt-PA) administrada por via endovenosa num	
Δt de até 3h -----	10
1.2.5.3- Recombinant tissue plasminogen activator	
(rt-PA) administrada por via endovenosa num	
Δt de 3 até 4,5h -----	12
1.2.6- Patência arterial após trombólise -----	13
1.2.7- Trombólise intra-arterial -----	13
1.2.8- Trombólise endovenosa associada a intra-arterial -----	14
1.2.9-Trombólise mecânica -----	16
1.3 - Protocolos para o atendimento -----	16
2. Objetivos:	
2.1 – Primário -----	19
2.2 - Secundários -----	19
3. Justificativa -----	21
4. Método	
4.1. Introdução -----	23
4.2. Critérios de inclusão -----	23
4.3. Critérios de exclusão -----	23
4.3.1. Critérios de exclusão baseados na história -----	23
4.3.2. Critérios clínicos de exclusão -----	24
4.3.3. Critérios de exclusão laboratorial -----	24
4.3.4. Exclusão anatômica -----	24
4.4. Fluxograma de atendimento -----	24
4.5. Técnica -----	25
4.6. Amostra --- -----	28

4.7. Base de dados	
4.7.1. História pregressa -----	28
4.7.2. Epidemiologia -----	29
4.7.3. Medicações em uso -----	29
4.7.4. Dados tomográficos -----	29
4.7.5. Dados da admissão -----	29
4.7.6. Dados laboratoriais na admissão -----	30
4.7.7. Dados referentes à arteriografia -----	30
4.7.8. Dados referentes à intervenção intra-arterial -----	30
4.7.9. Complicações	
4.7.9.1. Hemorragia cerebral -----	31
4.7.9.2. Hemorragia extracraniana -----	31
4.7.10. Seguimento -----	31
4.8. Metodologia estatística -----	31
5. Resultados	
5.1. Local do atendimento -----	31
5.2. Características demográficas -----	34
5.2.1. Sexo -----	34
5.2.2. Idade -----	34
5.2.3. Parâmetros fisiológicos e de massa corpórea -----	34
5.2.4. Tempo de início do tratamento-----	35
5.2.5. Exame clínico neurológico na admissão -----	35
5.2.6. Tomografia computadorizada de crânio na admissão -----	37
5.2.7. Exames laboratoriais na admissão -----	37

5.2.8. Fatores de risco para doença aterosclerótica e patologias pregressas -----	38
5.2.9. Mecanismos etiológicos -----	39
5.2.10. Medicações em uso na admissão -----	39
5.3. Características angiográficas	
5.3.1. Identificação da artéria ocluída responsável pelo quadro clínico-----	40
5.3.2. Território cerebral acometido -----	41
5.3.3. Identificação da circulação colateral -----	42
5.4. Características do tratamento -----	43
5.5. Hemorragias-----	44
5.6. Evolução dos pacientes segundo a escala de Rankin modificada-----	45
5.7. Análises bivariadas	
5.7.1. Evolução (ERm) em relação à artéria acometida -----	47
5.7.2. Evolução em relação ao território acometido-----	49
5.7.3. Evolução no seguimento em relação ao Δt de chegada-----	50
5.7.4. Evolução em relação ao NIHSS de admissão -----	51
5.7.5. Evolução no seguimento em relação à reperfusão-----	52
5.7.6. Relacionamento da faixa etária com evolução no seguimento-----	52
5.7.7. Evolução no seguimento em relação à HCS-----	53
5.7.8. Evolução no seguimento dos pacientes diabéticos-----	53
5.7.9. Evolução nos pacientes com disfunção sistólica do VE-----	54
5.7.10. Níveis glicêmicos na admissão e ERm-----	54
5.7.11. Grau de colaterais e ERm-----	55
5.7.12. Relacionamento entre doses crescentes de rt-PA e ERm -----	55
5.7.13. Relacionamento ERm com diversas variáveis -----	55
5.7.14. Relacionamento de diferentes variáveis com a HCS -----	57
5.7.15. Dose de rt-PA, angioplastia, reperfusão -----	59

6. Discussão	
6.1. Local do atendimento e frequência anual dos pacientes tratados-----	61
6.2. Idade -----	62
6.3. Parâmetros fisiológicos na admissão -----	63
6.4. Tempo para início do tratamento (Δt) -----	64
6.5. Exame clínico neurológico na admissão -----	64
6.6. Tomografia computadorizada de crânio na admissão-----	65
6.7. Glicemia -----	66
6.8. Fatores de risco para doença aterosclerótica e patologias pregressas-----	66
6.9. Mecanismos etiológicos -----	66
6.10. Medicações em uso no momento da admissão-----	67
6.11. Artéria responsável pelo quadro clínico na admissão -----	67
6.12. Território cerebral acometido-----	68
6.13. Circulação colateral na arteriografia diagnóstica -----	69
6.14. Características do tratamento-----	69
6.15. Reperusão do vaso alvo-----	71
6.16. Hemorragia cerebral sintomática -----	72
6.17. Evolução dos pacientes -----	74
6.18. Violações de protocolo -----	75
6.19. Fatores prognósticos de evolução -----	75
6.20. Fatores prognósticos para hemorragia cerebral sintomática -----	76
6.21. Limitações do estudo-----	76
7. Conclusão -----	79

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados -----	81
8.2. Anexo 2 – Escala de AVC do NIH -----	83
8.3. Anexo 3 – Escala de Rankin modificada -----	85
8.4. Anexo 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido -----	86
8.5. Anexo 5 – Graduação do fluxo colateral na angiografia -----	87
8.6. Anexo 6 – Classificação dos mecanismos de avci (TOAST)-----	88
8.7. Anexo 7 – Critérios tomográficos do ASPECTS-----	90
8.8 . Anexo 8- Sumário dos 30 casos -----	91
9. Referências -----	103

1- Introdução

1.1 - Considerações iniciais

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é a terceira causa de morte em adultos e a maior causa de incapacidade funcional nos Estados Unidos, atingindo mais de 780.000 novos casos ao ano, sendo responsável por 200.000 óbitos/ano e 250.000 pacientes/ano com incapacidade permanente¹⁻⁶. No Brasil é a segunda causa de morbimortalidade e a primeira causa de morte, internação e incapacitação em pacientes acima de 50 anos⁷. Devido a esta prevalência, ênfase tem sido dada à prevenção primária, ao diagnóstico e ao tratamento, visando à redução das sequelas e da mortalidade.

O tratamento na fase aguda visa ao restabelecimento do fluxo no vaso ocluído, no menor tempo possível, e a redução do consumo de oxigênio das áreas sob risco. A evolução terapêutica desta doença segue passos semelhantes ao tratamento do infarto agudo do miocárdio^{8, 9, 10}, inicialmente ao adotar medidas para proteger as células submetidas à isquemia, através de redução no consumo metabólico, ao mesmo tempo em que são tomadas medidas visando ao restabelecimento do fluxo. Entretanto existem peculiaridades que distinguem os tecidos, dentre elas a menor resistência do tecido neurológico à privação do fluxo, a possibilidade de hemorragia associada à área isquêmica, a expansão da isquemia devido ao edema que circunda a lesão e as diferentes importâncias funcionais das áreas sob risco^{5,6}.

Várias foram as propostas terapêuticas avaliadas, tendo como principais variáveis o tempo do início da doença (Δt), a via de administração e o trombolítico testado. A maioria dos estudos utilizou a via venosa para administração do trombolítico, porém estudos adicionais comprovaram maior percentual de abertura do vaso com uso local intra-arterial^{78, 94}

A administração intra-arterial do trombolítico, com ou sem manipulação do trombo (angioplastia, passagem do cateter e da guia pelo trombo), tornou-se promissora, pois os estudos expandiram o Δt para o tratamento e reduziram a dose do trombolítico e conseqüentemente os seus efeitos sistêmicos⁷⁴.

Houve expansão das indicações, beneficiando maior número de pacientes e elevando a complexidade dos pacientes tratados. Surgem novas variáveis, entre elas as complicações e possível agravo ao paciente, decorrente de um Δt expandido. A principal complicação é o sangramento, visto em maior percentual no uso intra-

arterial do trombolítico nos pacientes clinicamente mais graves e tratados com Δt mais prolongado.

Procurando algumas respostas sobre uma das propostas terapêuticas na fase aguda do acidente vascular cerebral, seguimos prospectivamente 30 pacientes submetidos a trombólise intra-arterial em três hospitais não universitários.

1.2 - Revisão da literatura

1.2.1- Etiologia

O AVCI ocorre em 80% de todos os acidentes vasculares cerebrais, ficando apenas 20% para causas hemorrágicas¹¹. O AVCI pode ser causado por diversos processos fisiopatológicos. Adans *et al.* (1993)¹² publicaram o estudo *TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)*, uma proposta de classificação etiológica do AVCI em que foram classificados cinco possíveis subtipos (anexo 6):

- I. Aterosclerose de grandes artérias (embolia ou trombose)
- II. Cardioembólico
- III. Pequenos vasos (lacuna)
- IV. AVC de outra causa determinada
- V. AVC de etiologia indeterminada.

Trombose ou embolia de grandes artérias ocorre em 20 a 25% dos casos, pequenas artérias provocando infarto lacunar em 20%, acidente cardioembólico em 20 a 25%. Cerca de 30 a 40% se enquadram nos subtipos IV e V. Outra denominação do subtipo V é AVC criptogênico (AVCc)¹³. Dados de literatura nos alertam que 23% dos pacientes que tiveram um AVCc e não trataram ou investigaram recorreram com um novo evento^{2,14,15}.

1.2.2 - Fisiopatológica

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e o consumo de O_2 variam muito pouco entre os períodos de sono e vigília. Cerca de 15% do débito cardíaco e 20% do consumo de O_2 são designados ao sistema nervoso central. O FSC normal é de 50 a 70ml/100g/min e valores de FSC de 20 a 40ml/100g/min podem provocar redução da atividade neuronal, porém sem dano tecidual. Com valores de FSC entre 10 e 22ml/100g/min, pode haver áreas de tecido cerebral sem função, mas com

capacidade de reverter e recuperar o seu metabolismo normal. Essas regiões são chamadas de tecido cerebral em penumbra¹⁶⁻¹⁸.

A oclusão tromboembólica por coágulo das artérias do sistema carotídeo ou vértebro-basilar causa redução do fluxo sanguíneo e do aporte de oxigênio e glicose às células, aumentando os níveis de ácido lático, alterando o metabolismo das bombas de Ca^{++} e Na^+ e aumentando o Ca^{++} intracelular. Isso leva à ruptura das membranas, com quebra da barreira hemato-encefálica, liberação de radicais livres e promoção de fenômenos inflamatórios. Tais fenômenos levam à injúria adicional, ocasionando morte neuronal. Simultaneamente, segue-se vasodilatação compensatória, aumento de extração de oxigênio e glicose na tentativa de manter as células viáveis.

A partir do conceito de penumbra cerebral, desenvolveu-se o conceito da proposta terapêutica da lise do trombo para reverter o hipofluxo. Alguns estudos baseados em imagens de tomografia com emissão de pósitrons (PET) revelaram que a viabilidade temporal dos neurônios desta área de penumbra é bastante variável, partindo de 5h até períodos tão longos quanto 48h¹⁹⁻²¹.

1.2.3 - Conceito de área de penumbra

A tomografia é o exame mais largamente utilizado para selecionar os pacientes para terapia trombolítica, sendo este muitas vezes o único exame de imagem disponível. Os achados discrepantes entre exame clínico e achados de imagem podem levar à interpretação da existência de áreas de penumbra. Porém revisão recente, que comparou os achados tomográficos na admissão pontuados segundo os critérios do ASPECTS²² (anexo 7) aos achados clínicos também da admissão, avaliados pela escala do AVC (NIHSS), não conseguiu estabelecer e correlacionar os achados de imagem com evolução no período de 24h.

A análise do *mismatch* pela ressonância de difusão/perfusão evidencia áreas não perfundidas com difusão normal, ou seja, neurônios viáveis que poderiam ser salvos pela abertura do vaso²³⁻²⁵ (figuras 1,2 e 3).

Estudos adicionais através de ressonância de difusão e perfusão complementaram esta informação de viabilidade por longos períodos²⁶.

Figura 1 – Exemplo de área de penumbra em sequências de difusão e perfusão pela ressonância.

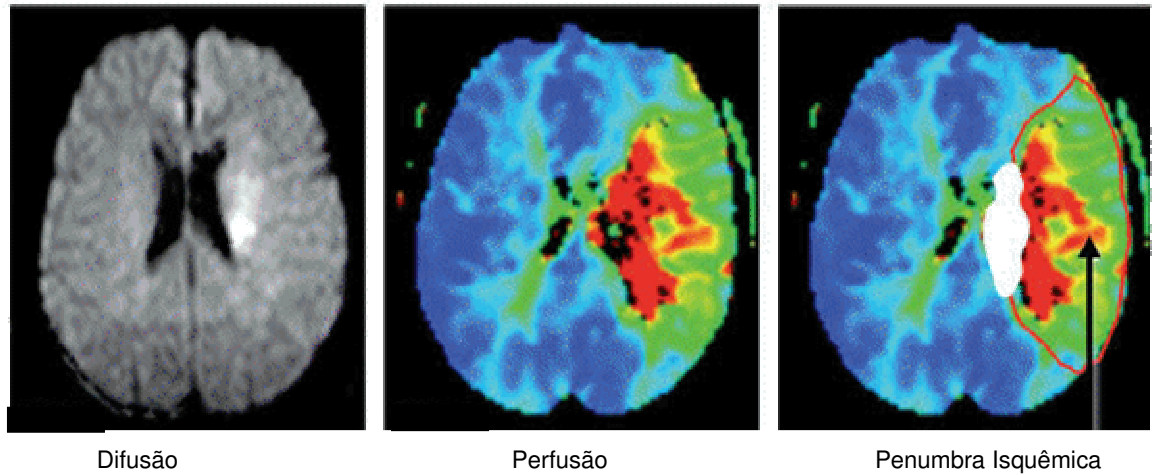


Figura 2 – Exemplo de área de penumbra em sequências de difusão/perfusão e evidência da oclusão da ACM direita pela angiorressonância.

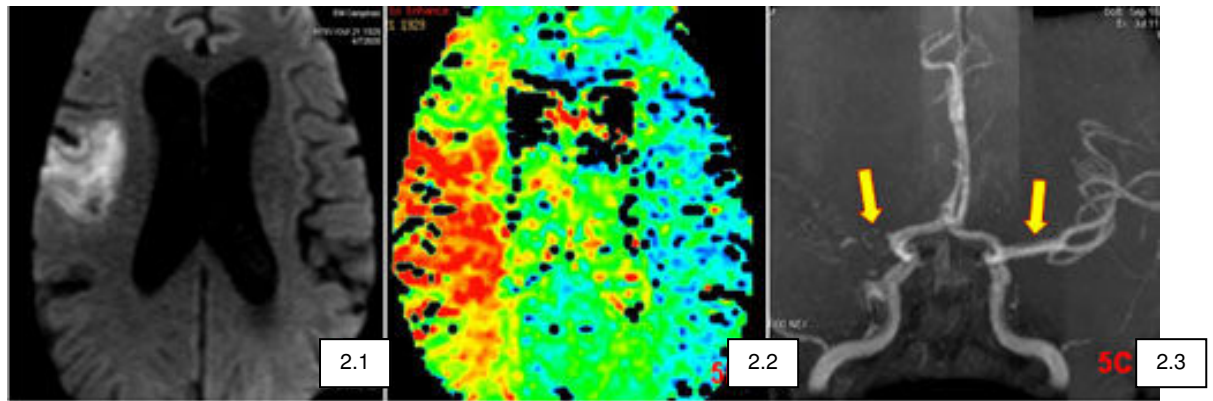
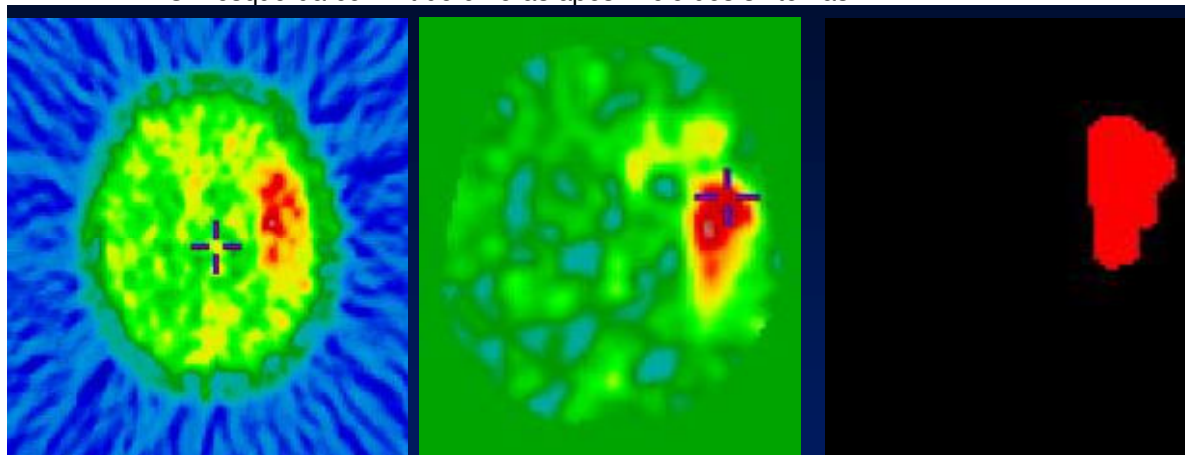


Figura 3 - Exemplo de PET (positron emission tomography) com FMISO-PET (18F – fluoromisonidazol) área de penumbra em paciente com AVC no território de ACM esquerda com Δt de 6 horas após início dos sintomas.



Fonte: Falcao AL. *Ann Neurol* 2004; 56: 695–701.

Sabe-se que o centro de uma área isquêmica evolui para necrose. Esta velocidade de evolução para tecidos inviáveis depende do grau de colaterais, do tempo em que o tecido se submete à isquemia e de fatores que elevam a necessidade de consumo energético dos neurônios, como a elevação de temperatura corporal de 1 a 2 graus²⁷ e a elevação dos níveis glicêmicos²⁸.

Existem dois possíveis modelos de evolução da isquemia. O primeiro com centro necrótico único²⁹ e o segundo com zona necrótica permeada de zona de penumbra que contem alguns pontos necróticos³⁰.

1.2.4 - História do trombolítico

O conhecimento do efeito lítico sobre o coágulo data do início do século 19, quando se observou liquefação de coágulo por substância advinda dos estreptococos^{31,32}. A primeira aplicação *in vivo* foi a utilização no espaço intrapleural, para lise de coágulo³³. A purificação desta substância iniciou para lise intravascular³⁴ em modelos experimentais de coelhos.

1.2.4.1 - Estudos pré-clínicos

Antes da aplicação dos trombolíticos em seres humanos, seus potenciais efeitos benéficos e deletérios foram testados em modelos animais de AVCI.

Meyer *et al.* (1963)³⁵, utilizando modelos de AVCI em gatos e macacos, analisaram a utilização de plasmina humana ativada pela *streptokinase* e plasmina bovina. Foram testadas as vias endovenosa e intra-arterial. Não evidenciaram aumento dos fenômenos hemorrágicos e verificaram a lise dos trombos.

Del Zoppo *et al.* (1986)³⁶ demonstraram em um estudo experimental em 11 animais (babuíños) que, após três horas de oclusão temporária com balão da artéria cerebral média, a infusão de *urokinase* em cinco animais resultou em redução da área infartada e em melhora clínica sem aumento do sangramento.

Slivka & Pulsinelli (1987)³⁷, utilizando modelos de AVCI em coelhos tratados com SK até 24h após insulto isquêmico, concluíram que o risco de sangramento é menor quando mais precocemente for utilizado o trombolítico.

Zivin *et al.* (1988)³⁸ demonstraram, em modelos experimentais de infarto cerebral embólico, que a utilização precoce do rt-PA (nos primeiros 45 minutos)

reduziu os danos cerebrais e a possibilidade de transformação hemorrágica. Esse benefício reduziu conforme se aumentou o intervalo terapêutico.

De Ley *et al.* (1989)³⁹ utilizaram coágulos autólogos em modelos de AVC em cães. Foram avaliados por tomografia por emissão de pósitrons (PET) o consumo e a extração de oxigênio no hemisfério submetido à isquemia 24h após o íctus. Foram colocados em grupos e avaliados quanto ao tratamento com *streptokinase* (SK) e flunarizina. Foi evidenciado que o uso prévio da flunarizina por duas semanas e o uso da SK intracarotídeo preservaram o consumo de oxigênio.

Lyden *et al.* (1989)⁴⁰, em estudo experimental comparando a utilização do rt-PA e da SK a grupo placebo, utilizando modelo de oclusão de carótida em coelhos, verificaram que a utilização venosa do rt-PA lisa trombo sem aumentar sangramento. No grupo em que se utilizou SK, houve mais fenômeno hemorrágico, concluindo que este trombolítico é menos seguro que o rt-PA.

Estudos iniciais com gatos, cachorros, macacos e ratos, utilizando diversos modelos de infartos e drogas como plasmina, *streptokinase* e *urokinase*, evidenciaram melhora evolutiva em relação aos grupos de controle, não associada a um aumento no sangramento⁴¹⁻⁴⁴.

1.2.4.2 - Estudos clínicos preliminares não randomizados

Sussman *et al.* (1958)⁴⁵ relataram uso de plasmina em três pacientes com AVCI, com recanalização em dois e melhora clínica no terceiro.

Meyer *et al.* (1963)⁴⁶ publicaram resultados do uso de plasmina contra placebo em 40 pacientes com AVCI, não encontrando benefício clínico. Esses mesmos autores publicam em 1964 resultados de dois grupos com AVCI dentro de 72h, utilizando *streptokinase* ou placebo em associação a heparina, não se obtendo melhora clínica e maior percentual de sangramento no grupo tratado⁴⁷.

Fletcher *et al.* (1976)⁴⁸ relataram maiores complicações hemorrágicas em 31 pacientes com AVC isquêmico, com início de sintomas entre 8 e 34h, tratados com *urokinase*. Foram feitos esquemas de infusão única ou dupla de *urokinase* a cada dez horas em doses crescentes. Neste esquema duplo, evidenciaram-se maiores complicações hemorrágicas, sem benefício clínico.

Hanaway *et al.* (1976)⁴⁹ relataram quatro casos de hemorragia fatal e em dois a necropsia foi sugestiva de hemorragia intracerebral primária. Baseado neste

achado, esses autores sugeriram que fosse feita tomografia de crânio nos pacientes que fossem candidatos a trombólise.

Levine *et al.* (1991)⁵⁰ publicaram uma série de 19 casos de AVCI tratados nas primeiras 6 horas de evolução com 70mg de rt-PA em 90 minutos e heparina venosa. Após tratamento, os pacientes foram submetidos a tomografias para descartar sangramento e a arteriografia para avaliar patência arterial. Observou-se recanalização de 25% em 8h e 50% em 24h. Não houve benefício clínico na evolução dos pacientes.

Von Kummer *et al.* (1992)⁵¹ trataram 32 pacientes com AVCI, dentro de 6 horas de início de sintomas, com 100mg de rt-PA em 90 min, associado a heparina, protocolo semelhante ao usado no tratamento do infarto agudo do miocárdio. Obtiveram boa evolução em 44% dos pacientes. A taxa de recanalização em 8h foi de 34% e em 24h de 53%. Hemorragia intracraniana assintomática ocorreu em 28% e hemorragia sintomática em 9%.

Overgaard *et al.* (1993)⁵² utilizaram mesmo protocolo de inclusão em 23 pacientes com AVCI, porém utilizaram um bolus de rt-PA de 15mg, e 85mg em 1h, não utilizando heparina nas primeiras 24h. Dezesete pacientes realizaram arteriografia de controle entre 16 a 24h, com taxa de recanalização de 71%. Houve uma associação entre recanalização e melhora clínica.

1.2.5 - Estudos randomizados *in vivo* da trombólise venosa

Durante algum tempo abandonada, a terapia trombolítica no AVCI ganhou novos impulsos com o avanço tecnológico em neuroimagem e com o novo conceito de penumbra isquêmica. Surge o novo e fundamental conceito de janela terapêutica. Vários estudos clínicos e série de casos foram realizados para avaliar segurança e eficácia do tratamento do AVCI na fase aguda, em face desses novos conceitos, como visto anteriormente nos estudos preliminares não randomizados. Nestes incluem-se os vários métodos de lise farmacológica do coágulo, com trombolíticos distintos e janelas terapêuticas semelhantes, porém não idênticas, que proporcionaram importantes diferenças no resultado que nortearam estudos posteriores. O avanço tecnológico associado a novos conceitos levaram a estudos que se dedicaram à extração do coágulo através de dispositivos mecânicos, proporcionando novos horizontes terapêuticos.

Nos anos 90, oito estudos com diferentes trombolíticos administrados de forma endovenosa em diferentes intervalos terapêuticos (Δt) foram testados em ensaios clínicos.

1.2.5.1- Streptokinase (SK) administrada por via endovenosa num Δt de 4 a 6 h

O estudo *Multicenter Acute Stroke Trial–Europe* (MAST-E)^{53, 54}, em 1995, incluiu 310 pacientes com AVCI com até 6h de sintomas. Comparou o uso endovenoso de 1.500.000U de SK em 60min ao grupo controle recebendo placebo. A heparina foi feita em 65% do grupo tratado e em 75% do grupo controle. A análise da hemorragia cerebral sintomática (HCS) nos grupos revelou estar presente em 21,2% do grupo tratado e 2,6% do grupo controle e a mortalidade, aos 10 dias, de 34% no grupo tratado e 18,2% no grupo controle. Tais achados levaram à interrupção do estudo.

O estudo *Australian Streptokinase Trial* (ASK)⁵⁵, também em 1995, objetivou incluir 600 pacientes com ACVI com início de sintomas até 4h, em um grupo que recebeu 1.500.000U de SK e 100mg de AAS, a partir da 4ª hora da SK, e um grupo controle. O estudo foi interrompido após inclusão de 340 pacientes devido à alta frequência de hemorragia cerebral sintomática de 12,6% e 36,2% e mortalidade de 2,4% e 20,5%, respectivamente no grupo controle e tratado.

Outro estudo em 1995, o *Multicenter Acute Stroke Trial-Italy* (MAST-I)⁵⁶, objetivou incluir 1.500 pacientes com até 6h de AVCI. Pacientes foram aleatoriamente incluídos em três diferentes grupos de tratamento e um grupo controle, onde não seria administrada nenhuma medicação. A composição dos grupos de tratamento foi: primeiro grupo, 1.500.000U de SK em 60min; o segundo, Aspirina 300mg/dia por 10 dias e o terceiro grupo, as duas medicações associadas. Após inclusão de 622 pacientes, o estudo foi interrompido pelo comitê de segurança, devido à hemorragia cerebral sintomática (10% no grupo da associação SK + AAS, 6% no grupo da SK, 2% no grupo do AAS e 0,6% no grupo controle).

Portanto todos esses estudos que utilizaram SK no grupo de tratamento foram interrompidos pelos respectivos comitês de segurança, devido à maior mortalidade e ao sangramento intracraniano sintomático no grupo tratado em relação ao grupo controle.

1.2.5.2 - Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) administrada por via endovenosa num Δt de até 3h

O estudo do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*⁵⁷ teve como objetivos avaliar a melhora clínica intra-hospitalar em 24h, utilizando a escala do AVC (NIHSS - *National Institute of Health stroke scale*, anexo 2), onde a melhora foi considerada uma redução de no mínimo de 4 pontos (melhora ≥ 4), e avaliar a evolução em três meses através da escala de Rankin (anexo 3). No estudo, foram divididos dois grupos, conforme o tempo de início do tratamento (0 a 90min e outro 91 a 180min). Seiscentos e vinte e quatro pacientes foram incluídos. Tomografia de crânio foi realizada, sendo excluídos apenas os pacientes com sinais de sangramento. Não houve comprovação angiográfica. Todas as causas de AVCI foram incluídas (pequenos vasos, grandes vasos e cardioembólicos). O rt-PA foi administrado na dose de 0,9mg/kg (máximo de 90mg, sendo um bolus de 10% e o restante em 1h) em pacientes com Δt até 3h. A média de pontos da escala do AVC foi de 14 e não houve diferença na melhora intra-hospitalar em 24h de observação nos grupos tratados e controle. Ao final de um período de três meses, os pacientes tratados tiveram 30% maior de chance de evoluir com mínimo ou nenhum déficit contra 20% do grupo controle. Todos os subtipos de AVC foram beneficiados. Os que menos se beneficiam são os infartos extensos em idosos. O risco de sangramento sintomático aumentou em 10 vezes no grupo tratado, num período de 36h (6,4% no grupo do rt-PA e 0,6% no grupo controle), com uma mortalidade de 50%. A presença de anormalidades na TC inicial e 20 ou mais pontos na escala do AVCI foram preditores de sangramento sintomático. Não houve diferença estatística na mortalidade global dos grupos.

Marler *et al.* (2000)⁵⁸ publicaram uma reanálise do NINDS⁵³ e evidenciaram que o tratamento precoce (0-90min) demonstrou melhores resultados, tanto na fase intra-hospitalar, quanto no segmento tardio, encorajando o tratamento precoce dos pacientes.

A análise desses estudos, principalmente o *NINDS*, levou o FDA a aprovar o uso do rt-PA por via endovenosa em pacientes com Δt inferior ou igual a 3h, em junho de 1996, fato consolidado pela incorporação da trombólise venosa à prática clínica. Não foi encontrado nenhum benefício em ampliar a trombólise venosa para 5 ou 6h⁵⁹.

Após esta aprovação, o próprio FDA publicou o estudo STARS (*The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke*)⁶⁰, com o objetivo de avaliar a segurança deste novo tratamento em hospitais que não participaram dos estudos anteriores. Foram incluídos 389 pacientes de 57 centros norte-americanos. Como resultado, obteve-se um tempo médio de 164min do início dos sintomas ao início da trombólise e de 96min da chegada ao hospital ao início da trombólise. A hemorragia cerebral sintomática ocorreu em 3,3% dos casos.

O estudo *European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-I)*⁶¹ incluiu 620 pacientes que apresentavam em média 12 pontos na escala do AVC. Este estudo tentou expandir o tempo de inclusão dos pacientes para até 6h do início dos sintomas, porém com critérios de imagem pela tomografia inicial, em que foram incluídos pacientes com alterações isquêmicas na tomografia computadorizada menor ou igual a 1/3 da área suprida pela cerebral média. Aleatoriamente foram randomizados dois grupos, um para controle e outro para tratamento. No grupo tratamento, foi utilizado rt-PA 1,1mg/kg por via endovenosa por 1h (máximo de 100mg). Apesar de protocolos rígidos de inclusão, houve 17,4% de violações ao protocolo (109 pacientes de um total de 620). Não se evidenciou melhora neurológica em relação ao grupo controle e 19,8% de hemorragia no grupo tratado contra 6,5% no grupo controle. Excluindo o grupo em que houve violação de protocolo, 41% dos pacientes tratados contra 29% do grupo controle obtiveram evolução favorável pela ERM.

O estudo ECASS-II⁶², publicado em 1998, incluiu 800 pacientes com metodologia semelhante ao ECASS I, porém utilizou menor dose de rt-PA (0,9mg/kg, máximo de 90mg). Utilizou controles clínicos e tomográficos mais rígidos, reduzindo a violação de protocolo (cerca de 9%). O prognóstico do grupo tratado foi igual ao do grupo controle.

Clark *et al.* (1999), no estudo *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy (ATLANTIS)*⁶³, incluíram 613 pacientes. Também tentaram estender os benefícios para um Δt de 6h, porém com redução para Δt de 5h, devido ao grande número de hemorragia cerebral sintomática. O trombolítico utilizado foi o rt-PA (0,9mg/kg em uma hora com bolus de 10% da dose). Somente os pacientes tratados com $\Delta t < 3$ h atingiram melhora clínica, em relação ao grupo controle.

Heuschmann *et al.* (2003)⁶⁴ publicaram a experiência de hospitais alemães, ressaltando que hospitais com menor percentual de uso do trombolítico possuíam maior mortalidade, fato justificado pela menor experiência e menor aderência aos protocolos.

No sentido de corroborar a importância da trombólise precoce, Hill *et al.* (2005), no estudo CASES⁶⁵, incluíram 1135 pacientes com uma média na escala do AVC de 14 pontos e média de Δt para início do rt-PA endovenoso de 115min, observando boa evolução em 37% dos casos avaliados e hemorragia cerebral sintomática de 4,6%.

1.2.5.3 - Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) administrada por via endovenosa num Δt de 3 até 4,5h

Hacke *et al.* (2004)⁶⁶ publicaram uma metanálise dos estudos multicêntricos com rt-PA venoso (NINDS, ECASS e ATLANTIS), com uma amostra de 2775 pacientes. Os pacientes foram agrupados conforme o Δt (9-90, 91-180, 181-270 e 270-360min). Com esta amostra analisada, os pacientes tratados com rt-PA até 270min, apresentaram melhor resultado no seguimento de três meses em relação ao grupo controle. Entretanto o aumento do intervalo de tempo (0-90, 91-180, 181-270), reduziu significativamente o benefício para um resultado funcional excelente. Nesta metanálise, a hemorragia cerebral sintomática ocorreu em 5,9% do grupo tratado (1,1% no grupo controle) e relacionou-se ao uso do rt-PA e a idade. Não houve associação entre hemorragia grave com o Δt ; nem com a pontuação do NIHSS na admissão.

Hacke *et al.*, em 2008, publicaram o estudo ECASS-III⁶⁷, com o objetivo de avaliar a ampliação da trombólise para 4,5h do início dos sintomas. Foram incluídos 821 pacientes randomizados 1:1. Neste estudo, o Δt médio foi de 3h59min. Evolução com ERm <1 foi detectada em 52,4% do grupo do rt-PA e 45,2% do grupo placebo (*odds ratio*, 1,34; 95% CI, 1.02 a 1,76; P<0,04). Sangramento intracraniano (27% contra 17,6%; P=.0001) e sangramento intracraniano sintomático foi maior no grupo tratado (2,4% contra 0,2%; P=0,008).

Baseados nesta metanálise e em estudos que avaliaram os benefícios e efeitos deletérios de expansão do Δt ⁶⁸, as diretrizes para o tratamento do AVCI publicadas em 2007⁶⁹, foram atualizadas, expandindo o tempo para trombólise venosa para 270 min⁷⁰.

1.2.6 - Patência arterial após trombólise

Estudos que utilizaram monitorização não invasiva da patência arterial durante e após trombólise venosa, utilizando-se o *doppler* transcraniano, evidenciaram reperfusão de 30% em pacientes com acometimento da carótida e 48% nos de acometimento da cerebral média. A reoclusão ocorreu em 34% dos pacientes que apresentaram melhora de fluxo inicial⁷¹. A manutenção da recanalização total ou parcial assegurou melhor evolução clínica intra-hospitalar aos três meses⁷².

Outros trabalhos utilizaram o controle angiográfico após infusão do trombolítico venoso (rt-PA), evidenciando baixas taxas de reperfusão, seja completa ou parcial. Quando a carótida interna estava acometida, evidenciou-se reperfusão em somente 10% dos casos e reperfusão em 25% quando havia oclusão da primeira porção da cerebral média⁷³⁻⁷⁵.

A importância da reperfusão em relação à evolução dos pacientes foi observada por Hacke *et al.* (2004)⁷⁶ em metanálise dos estudos de trombólise no AVCI. Neste foi identificada melhor evolução nos pacientes que obtiveram abertura do vaso, aumentando o impacto da necessidade da reperfusão arterial.

1.2.7 - Trombólise intra-arterial

No sentido de se avaliar a utilidade da trombólise intra-arterial Del Zoppo *et al.* (1998)⁷⁷ publicaram o estudo PROACT-I (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism Trial*), demonstrando a eficiência e a segurança do uso da r-proUK (*recombinant pro-urokinase*) em pacientes com $\Delta t < 6h$. Quarenta pacientes foram incluídos (26 no grupo tratado e 14 no grupo controle). Estudo cego em que placebo e r-proUK foram administrados por via intra-arterial foi observado que a trombólise intra-arterial cursa com maior reperfusão e que a transformação hemorrágica tem relação com a heparinização no procedimento. Furlan *et al.* (1999)⁷⁸ publicaram o estudo PROACT II, também utilizando o r-proUK para lise do coágulo na ACM com $\Delta t < 6h$. Foram incluídos 180 pacientes em que a dose de r-proUK foi de 9mg (equivalente a 5mg de rtPA), por infusão contínua em 2h imediatamente antes do trombo, associada a 2000U heparina, seguida de 500U/h por 4h. O grupo controle recebeu apenas 2000U heparina, seguida por 500U/h em 4h por via endovenosa. A média de Δt foi de 5,3h. A média de pontos da escala do AVC foi de 17. A recanalização do vaso foi de 66% no grupo tratado, contra 18% no

grupo controle. Ao final de um período de três meses, 40% do grupo tratado evoluiu com mínimo ou nenhum déficit, contra 25% de boa evolução no grupo controle. Hemorragia sintomática em 10% no grupo tratado, contra 2% no controle, sem diferença estatística na mortalidade.

Outros estudos utilizando diferentes trombolíticos por acesso intra-arterial reforçam esses achados, evidenciando taxas de reperfusão que oscilam entre 50 a 85%, dependendo, entre outras variáveis, da artéria ocluída⁷⁹⁻⁸¹

Akira Ogawa *et al.* (2007)⁸² publicaram o estudo randomizado MELT (*The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial*), em que procuram avaliar a segurança e a eficácia da trombólise intra-arterial com *urokinase* em pacientes com oclusão de até 6h em primeira ou segunda porção de cerebral média. Foram incluídos 114 pacientes, sendo 57 em cada grupo. A análise aos 90 dias evidenciou evolução semelhante medida pela escala de Rankin, com pontos de 0 a 2 entre os grupos. Porém houve melhor evolução no grupo tratado, se avaliado com os pontos nesta escala de 0 e 1. O sangramento foi semelhante nos dois grupos. Alguma recanalização foi encontrada em 73,7% do grupo tratado. Este estudo foi interrompido após a aprovação no Japão da trombólise venosa com rt-PA em outubro de 2005⁸³.

Contudo o retardo para iniciar a trombólise intra-arterial é fator limitante. A média de tempo para início de trombólise no PROACT II foi de 5,3h e somente três pacientes iniciaram a trombólise menos de 3h após o ictus⁸⁴. A recanalização foi conseguida com tempo médio de 7 horas^{78, 85}.

1.2.8 - Trombólise endovenosa associada à intra-arterial

Ensaio clínico estudaram a possibilidade da associação do uso endovenoso ao intra-arterial (EV/IA), possibilitando início mais precoce da trombólise e a extensão do Δt , com objetivo de atingir maiores taxas de reperfusão⁸⁶.

Kent *et al.* (2003)⁸⁷ demonstraram que a piora evolutiva, após melhora clínica inicial com a trombólise venosa, deveu-se a provavelmente à reoclusão do vaso por trombo residual após o fim do tratamento, e que a associação das vias para trombólise poderia identificar a presença de trombo residual ameaçador da reoclusão do vaso alvo.

Lewandowski *et al.* (1999)⁸⁸ publicaram o EMS (*Emergency Management of Stroke*), um estudo duplo cego e randomizado com objetivo de avaliar a

exequibilidade, eficácia e segurança da trombólise combinada endovenosa e intra-arterial (EV/IA). Esses autores selecionaram 35 pacientes com $\Delta t < 3h$. O grupo tratado utilizou a rt-PA administrada inicialmente por via venosa (0,6mg/kg – máximo 60mg) e o grupo controle utilizou placebo. Todos os dois grupos fizeram arteriografia e tiveram complemento com rt-PA intra-arterial, através de microcateter, caso se identificasse trombo ocluindo vaso. A trombólise associada atingiu maior índice de reperfusão, apesar de não existir correlação com melhora clínica neurológica.

Em 2004 o estudo IMS I (*Intervencional Management of Stroke*)⁸⁹, com objetivo de testar a exequibilidade e a segurança da trombólise com rt-PA endovenosa (0,6mg/kg – máximo 60mg) combinada a intra-arterial, caso se observe presença de trombo (máximo de 22mg). Neste estudo foram selecionados 80 pacientes com pontos na escala do AVC ≥ 10 e $\Delta t < 3h$. Não houve diferença estatística na mortalidade, houve mais sangramento em relação ao grupo controle do NINDS. Houve melhor evolução no grupo tratado do IMS I, quando comparado ao grupo controle do NINDS⁵⁷.

Em 2007 foi publicado o IMS II⁹⁰, que contemplava o mesmo critério de inclusão do IMS I, mesma dose venosa, porém com diferença na fase intra-arterial, em que foi comparada a utilização de microcateter convencional com a utilização de cateter com ultrassom (*EKOS micro-infusion catheter*). Tanto a mortalidade, quanto o sangramento foram estatisticamente semelhantes ao grupo trombolizado do NINDS, porém aos três meses evoluíram com menores sequelas.

Outros estudos corroboraram o benefício da combinação das vias EV/IA de administração do trombolítico, evidenciando segurança, melhores taxas de reperfusão (chegando a 76%) e melhor evolução dos pacientes tratados⁹¹⁻⁹⁴.

Em 2009, Mikael Mazighi publicou o estudo RECANALISE⁹⁴ (*Recanalisation using combined intravenous alteplase and neurointerventional algorithm for acute ischemic stroke*). Neste foi comparada por um mesmo grupo, diferentes abordagens no tratamento do AVCI. Em um primeiro momento entre os anos de 2002 e 2007 foi utilizada apenas a via endovenosa. Foram tratados 107 pacientes, obtendo-se recanalização em 56 pacientes (52%) e boa evolução aos três meses (mRS ≤ 2) em 47 pacientes (44%). Ressalte-se que neste período não houve a comprovação por exames complementares (angiografia ou doppler) da oclusão do vaso alvo. Em um segundo momento, os pacientes receberam trombolítico venoso e foram direcionados a terapia intra-arterial, quando, se confirmada oclusão do vaso alvo,

seria iniciada terapia trombolítica intra-arterial. Neste segundo grupo, foram tratados 53 pacientes, obtendo-se recanalização em 46 pacientes (87%) e boa evolução (mRS ≤ 2) em 30 pacientes (57%) .

A dose administrada de rt-PA usualmente empregada nesses estudos de trombólise combinada foi de 0,6m/kg, seguida pela via intra-arterial. Entretanto a dose plena total de 0,9mg/kg também se mostrou segura para terapia intra-arterial adjunta⁹⁵⁻⁹⁹.

1.2.9 - Trombólise mecânica

Estes estudos propõem que o intervalo terapêutico possa ser ampliado. Entretanto a utilização de trombolítico acarretou maior risco de sangramento e maior mortalidade, fato que aumenta o interesse do uso de dispositivos de extração de trombo.

Em 2005 foi publicado o estudo MERCI⁹⁹ (*Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke*), estudo prospectivo, não randomizado, incluindo 151 pacientes não elegíveis para trombólise venosa e tempo de início da doença até 8h. Foi realizada embolectomia mecânica sem o uso do trombolítico com dispositivo *Merci Retriever (Mechanical embolus retriever in cerebral ischemia)*. Os objetivos primários deste estudo foram a segurança e a reperfusão e o secundário, a evolução clínica entre os pacientes com e sem sucesso na reperfusão. Obteve-se sucesso na reperfusão em 69 pacientes (46%). A complicação inerente ao método foi de 7,1%, e o sangramento com piora clínica em 7,8% dos casos. Boa evolução aos 90 dias, caracterizada como ERM ≤ 2 , foi de 46% no grupo reperfundido contra 10% no grupo sem sucesso na reperfusão.

1.3 – Protocolos para o atendimento

Vários são os trabalhos realizados, porém a divergência de definições, de padrões de referência, tais como fluxo de recanalização, grau de colaterais, avaliação de perfusão e tamanho de infarto, leva a grandes dificuldades nas revisões e metanálises. Diante desta dificuldade, a **American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology** e a **Society of Interventional Radiology** realizaram várias normatizações para que novos estudos que venham a ser realizados utilizem-nas, podendo deste modo ser comparados em futuras revisões e metanálises¹⁰⁰.

Com melhor entendimento desta prevalente patologia, além de se criarem normas para trabalhos científicos futuros, surgem protocolos de atendimento aos pacientes, desde o atendimento inicial, com objetivação de tempo, à normatização de cuidados dos sinais vitais, protocolo de infusão de drogas, entre tantas outras (tabela 1). Foi dada a real importância à patologia de tamanha morbimortalidade, saindo do tratamento expectante e partindo-se para a terapia de **resgate ao neurônio viável**¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

Tabela-1 – Etapas do atendimento com o tempo preconizado

ETAPAS DO ATENDIMENTO	TEMPO
Admissão e avaliação médica	10 min
Admissão à avaliação neurológica	15 min
Admissão ao término da tomografia de crânio	25 min
Admissão ao resultado da tomografia	45 min
Admissão ao início da infusão do rt-PA	60 min
Disponibilidade de neurocirurgião	120 min
Admissão a um leito monitorizado	180 min

Entretanto poucos pacientes são beneficiados, como relata Quereski *et al.*¹⁰⁷ em 2005, em um estudo regional norte-americano onde avaliaram 1590 pacientes admitidos com AVCI. Na chegada ao hospital, 21% dos pacientes possuíam Δt inferior a 3h, entretanto somente 6,8% receberam o trombolítico. Em 2006, Bateman *et al.*¹⁰⁸ analisaram um banco de dados norte-americano com 248.964 pacientes admitidos com AVCI, no período de 1999 a 2002, dos quais somente 1% recebeu rt-PA intravenoso, com uma taxa de hemorragia cerebral de 4%.

2 – Objetivos

2 – Objetivos:

2.1 - Primário

- ✓ Avaliar a eficácia da trombólise intra-arterial associada ou não à manipulação do trombo, no AVCI agudo.

2.2 - Secundários

- ✓ Avaliar o restabelecimento do fluxo no vaso tratado;
- ✓ Avaliar o grau de incapacidade através da escala de Rankin modificada (ERm)¹⁰⁹;
- ✓ Identificar variáveis para prognóstico.

3 – Justificativa

3 - Justificativa

O trombo oclisor do vaso cerebral intracraniano pode originar-se de fenômeno trombótico local ou ser fenômeno embólico. Este último originado em placa carotídea, de aorta, de êmbolos oriundos do coração, ou mesmo da circulação venosa (neste com concomitante defeito cardíaco com comunicação direita→esquerda).

O maior volume e a organização do trombo no AVCI justificam os baixos índices de reperfusão da terapia venosa quando comparados com a mesma terapia no IAM.

Necessitamos, de alguma forma, de dissolução ou mesmo de retirada do coágulo na fase aguda do AVCI, para aumentarmos os índices de reperfusão. Com este objetivo é que propomos e justificamos este estudo.

4 – Método

4.1 - Introdução

Os dados destes 30 pacientes foram coletados de três instituições privadas (duas no Rio de Janeiro - Hospital Pró-Cardíaco e Hospital Samaritano - e uma em Niterói - Hospital de Clínicas Niterói), com estrutura de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) e unidade de tratamento intensivo adequadas para receber pacientes com este grau de complexidade.

Os pacientes foram eleitos para trombólise venosa ou intra-arterial, segundo protocolos das respectivas emergências dessas unidades hospitalares ou seguindo a conduta da equipe médica assistente. Consentimento informado para a trombólise foi sempre obtido (anexo 4).

Foram utilizados critérios usuais para inclusão ou exclusão dos pacientes. Porém alguns destes pacientes foram avaliados individualmente e utilizando-se fundamentação clínica e imagenológica foram incluídos. Todos os pacientes foram examinados por neurologista ou emergencista capacitado em realizar exame neurológico e pontuação na escala do AVCI.

4.2 - Critérios de inclusão

- 4.2.1-** Início dos sintomas: <6 horas em território de carótidas ou <12 horas em território vértebro-basilar.
- 4.2.2-** Déficit neurológico estabelecido, com escala do AVCI ≥ 4 , exceto por amaurose e afasia pura, que por si só são critérios de inclusão.
- 4.2.3-** Tomografia normal ou com alteração <1/3 do território da artéria cerebral média (critério do ECASS).
- 4.2.4-** Obtenção do consentimento informado.

4.3 - Critérios de exclusão

- 4.3.1-** Critérios de exclusão baseados na história:
 - 4.3.1.1- Grande cirurgia 14 dias prévios ao AVCI.
 - 4.3.1.2- Doença grave pré-existente.
 - 4.3.1.3- Grande AVCI prévio.
 - 4.3.1.4- Trauma grave 14 dias prévios ao AVCI.
 - 4.3.1.5- Aneurisma, MAV, hemorragia cerebral.
 - 4.3.1.6- Hemorragia gástrica ou urinária.

4.3.1.7- Punção lombar 7 dias prévios ao AVCI.

4.3.1.8- Gravidez.

4.3.1.9- Idade < 8 e > 85 anos.

4.3.2 - Critérios clínicos de exclusão:

4.3.2.1- Déficit neurológico mínimo (pontuação ≤ 4 na escala do AVCI, exceto pela presença de afasia e/ou amaurose).

4.3.2.2- Melhora progressiva do déficit.

4.3.2.3- Crise convulsiva como sinal inicial.

4.3.2.4- Infarto do miocárdio com pericardite

4.3.2.5- Hipertensão de difícil controle.

4.3.3 - Excluídos os pacientes com os seguintes exames laboratoriais:

4.3.3.1- Tempo de protrombina >1,5 valor de referência.

4.3.3.2- INR >1,7.

4.3.3.3- Plaquetas <100.000mm³.

4.3.3.4- Glicemia <50mg/dl ou >400mg/dl.

4.3.4 - Excluídos por dificuldades anatômicas:

4.3.4.1- Impossibilidade técnica do acesso arterial.

4.3.4.2- Impossibilidade em cateterização seletiva dos vasos arteriais cervicais.

4.4 - Fluxograma de atendimento

4.4.1- Avaliação clínica.

4.4.2- Informação à equipe de ataque cerebral sobre a existência do paciente.

4.4.3- Obtenção dos exames laboratoriais.

4.4.4- Realização de tomografia de crânio e, em caso de dúvida em relação ao diagnóstico, realiza-se a ressonância de difusão de crânio.

4.4.5- Obtenção do consentimento livre e esclarecido.

4.4.6- Encaminhamento do paciente para hemodinâmica.

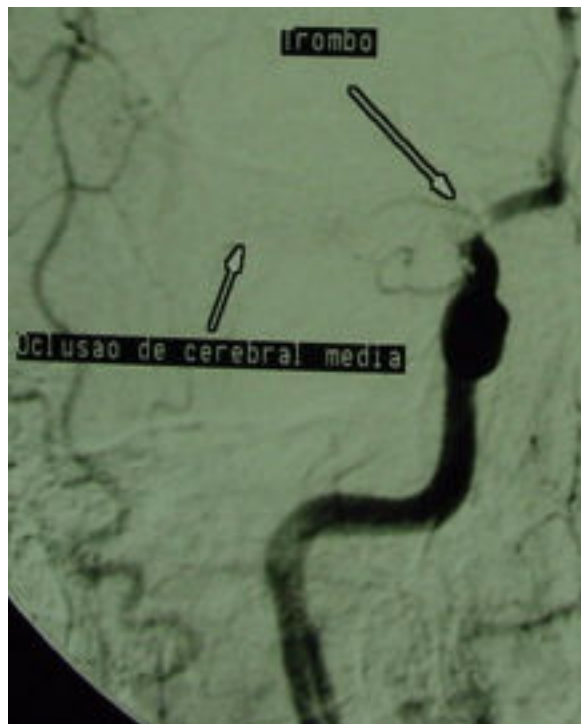
4.4.7- Paciente sob sedação ou anestesia geral, conforme quadro clínico inicial e submetido a uma aortografia torácica e arteriografia cerebral de quatro vasos, para detecção da artéria culpada.

4.4.8- Análise da circulação colateral.

4.5- Técnica

4.5.1- Realização de arteriografia cerebral diagnóstica (figura 4).

Figura 4 – Angiografia e identificação do ponto de oclusão



4.5.2- Após confirmação diagnóstica, administrada heparina não fracionada sistêmica 2000U, seguidas por 500U/h. Os primeiros sete casos foi realizada heparinização sistêmica (70U/kg), seguidas por infusão de 500U/h, protocolo que foi corrigido baseado no estudo PROACT I⁷⁷.

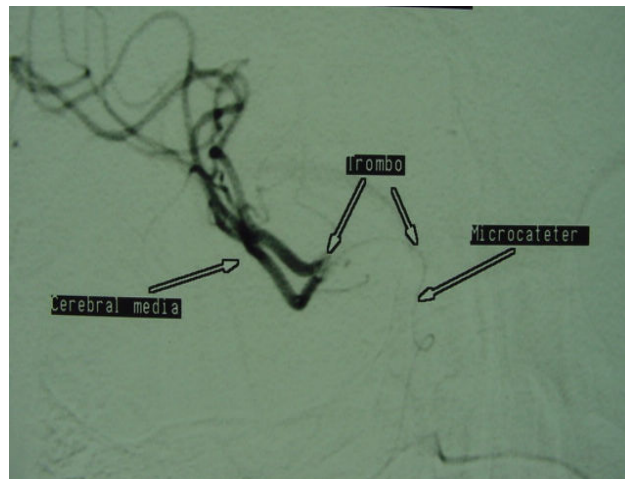
4.5.3- Com auxílio de cateter guia 6F e em alguns casos 7F, cateteriza-se ramo interno, exceto nos casos em que se identifica obstrução grave ou oclusão do ramo interno. Nestes casos, posiciona-se o cateter guia na carótida comum.

4.5.4- Utilizada irrigação contínua do cateter com soro heparinizado.

4.5.5- Progrida-se com o microcateter, guiado por guia e com auxílio de injeções intermitentes de contraste e/ou *road mapping*. Após ultrapassar o trombo, verifica-se refluxo de sangue.

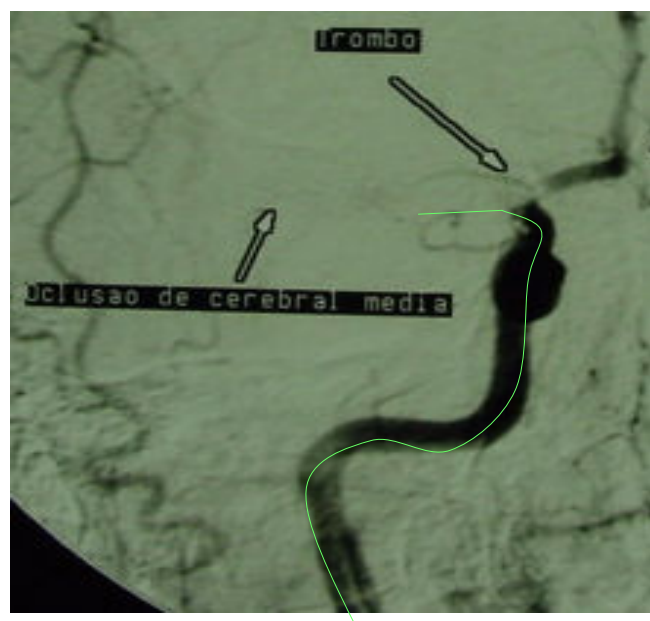
4.5.6- Realiza-se angiografia do vaso após oclusão (figura 5).

Figura 5 – Microcateterização da artéria ocluída e identificação da porção distal do trombo



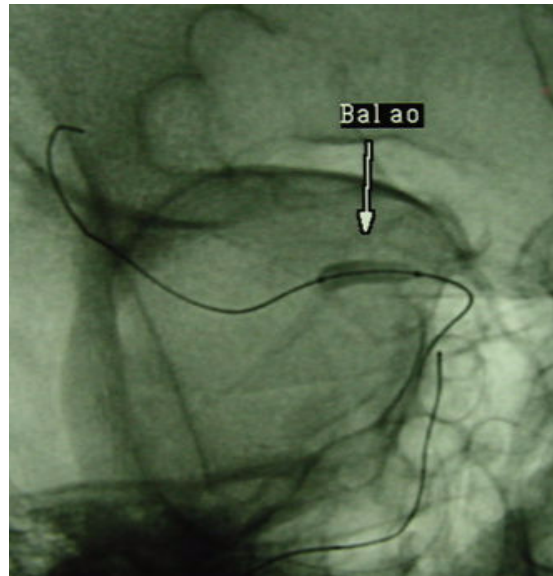
4.5.7- Posiciona-se a extremidade do microcateter no interior do trombo e se inicia bolus de 3 a 5mg de rt-PA em 5 minutos. A seguir realizam-se injeções mais diluídas, sempre com atenção ao posicionamento do microcateter no interior do trombo (figura 6).

Figura 6 – Realizada infusão de trombolítico a partir da porção distal do trombo por um período médio de 90 minutos.



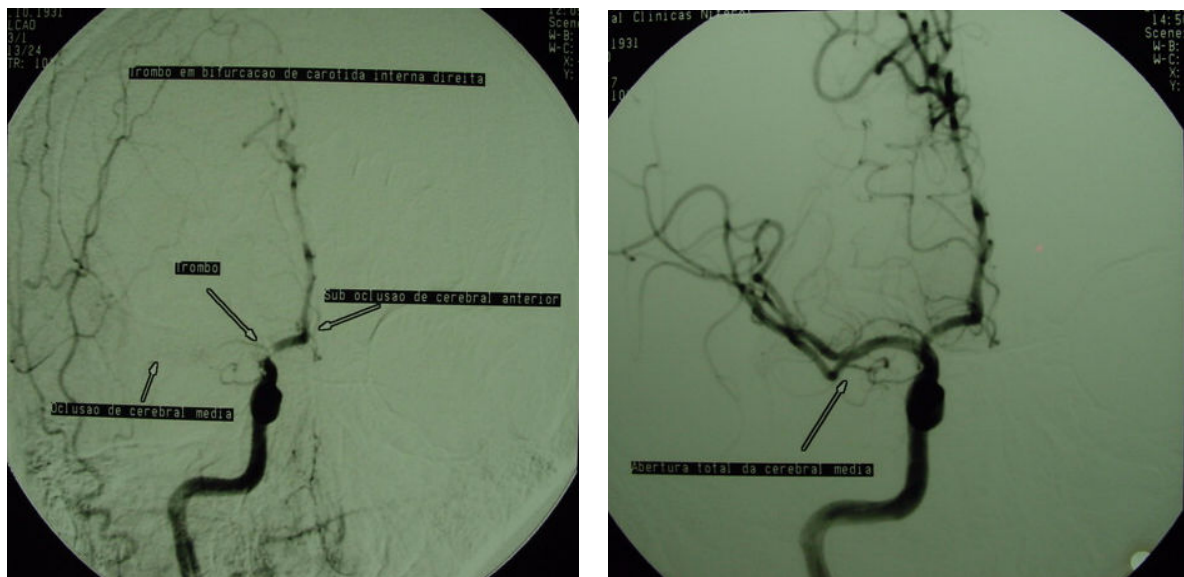
4.5.8- Realizam-se angiografias periódicas, a fim de verificar a lise do trombo. Caso a carga de trombo não tenha reduzido, optamos pela manipulação do trombo com a passagem do fio guia, injeções de soro através do microcateter ou angioplastia com uso de microbalão (*Sentry-Boston* ou *Hyperglade-MTI*).

Figura 7 –Angioplastia intracraniana com microbalão de silicone.



4.5.9- O procedimento é encerrado caso no caso de abertura completa ou parcial do vaso. Terminado procedimento realiza-se nova arteriografia (figura 8).

Figura 8 –Angiografia evidenciando abertura completa do vaso.



4.5.10- Durante todo o procedimento, procura-se manter pressão sistólica inferior a 160mmhg.

4.5.11- Realiza-se nova TC de crânio após o procedimento, a fim de detectar possíveis intercorrências.

4.6 - Amostra

Estudo prospectivo, não randomizado, de série de 30 pacientes com AVCI submetidos a trombólise intra-arterial, atendidos no período entre outubro de 2001 e julho de 2009 em três hospitais terciários não universitários.

4.7 - Base de dados

Coletadas informações sobre a história pregressa, fatores de risco e doenças associadas ao quadro clínico inicial (anexo 1). Obtivemos dados do atendimento inicial como sinais vitais na entrada e do exame neurológico pela escala do AVCI (*NIHSS*). Dados de tomografia de crânio (inicial e evolutiva) e referentes aos achados na arteriografia. Coletaram-se dados referentes ao tratamento, complicações e resultado no seguimento.

4.7.1- História pregressa

- 4.7.1-1.** Hipertensão
- 4.7.1-2.** Diabetes
- 4.7.1-3.** Dislipidemia
- 4.7.1-4.** Hipotireoidismo
- 4.7.1-5.** Tabagismo
- 4.7.1-6.** AVC prévio
- 4.7.1-7.** IAM prévio
- 4.7.1-8.** Insuficiência renal crônica
- 4.7.1-9.** Fibrilação atrial
- 4.7.1-10.** Aterosclerose sistêmica
- 4.7.1-11.** Insuficiência ventricular esquerda

4.7.2- Epidemiologia

4.7.2-1. Sexo

4.7.2-2. Idade

4.7.2-3. IMC

4.7.3- Medicações em uso

4.7.3-1. AAS

4.7.3-2. Cumarínico

4.7.3-3. Estatina

4.7.3-4. Beta bloqueador

4.7.3-5. Nitrato

4.7.3-6. Hormônio tireoidiano

4.7.4- Tomografia computadorizada de crânio

4.7.4-1. TCC na admissão. Utilizados critérios tomográficos do *ECASS* - hipoatenuação do parênquima cerebral, apagamento de sulcos corticais, hipoatenuação focal do parênquima cerebral, perda do sulco insular-fissura silviana, sinal da artéria hiperdensa, perda da diferenciação entre substância branca e cinzenta.

4.7.3-1.1 Infarto cerebral pequeno ou moderado, quando isquemia foi menor que 1/3 do território da ACM.

4.7.3-1.2 Infarto extenso, quando área foi superior a 1/3 da ACM.

4.7.4-2. TCC após tratamento endovascular.

4.7.4-3. Presença de isquemia na TCC no seguimento.

4.7.4-4. Transformação hemorrágica. A hemorragia cecebral sintomática (HCS), quando houve piora de quatro pontos ou mais na escala do AVCI (NIHSS) em um período de até 36h do sangramento.

4.7.5- Dados referentes ao quadro clínico de admissão

4.7.5-1. Δt

4.7.5-2. Território encefálico acometido

4.7.5-3. Pressão arterial

4.7.5-4. Frequência cardíaca

- 4.7.5-5. Saturação arterial de oxigênio
- 4.7.5-6. Necessidade de ventilação artificial
- 4.7.5-7. Exame neurológico, pontuado pela escala do AVC (anexo 2).
- 4.7.5-8. Nível de consciência
- 4.7.5-9. Avaliação do olhar conjugado
- 4.7.5-10. Avaliação do campo visual
- 4.7.5-11. Paralisia facial
- 4.7.5-12. Motricidade dos braços
- 4.7.5-13. Motricidade das pernas
- 4.7.5-14. Ataxia
- 4.7.5-15. Sensibilidade
- 4.7.5-16. Linguagem
- 4.7.5-17. Disartria
- 4.7.5-18. Extinção
- 4.7.5-19. Negligência

4.7.6- Exames laboratoriais na admissão

- 4.7.6-1. Glicemia
- 4.7.6-2. Hematócrito e hemoglobina
- 4.7.6-3. Eletrólitos
- 4.7.6-4. Plaquetas
- 4.7.6-5. TAP e PTTa

4.7.7- Dados referentes à arteriografia

- 4.7.7-1. Artéria(s) envolvida(s)
- 4.7.7-2. Presença de colateral (Higashida *et al.* (2003)¹⁰⁰)
 - 5.7.7-2.1.1. Boa colateral - colaterais grau 4, 3 e 2
 - 5.7.7-2.1.2. Colateral ruim – colaterais 0 e 1

4.7.8- Dados referentes à intervenção intra-arterial

- 4.7.8-1. Dose total de trombolítico
- 4.7.8-2. Necessidade de uso de balão intracraniano
- 4.7.8-3. Necessidade em realizar angioplastia carotídea
- 4.7.8-4. Grau de reperfusão após procedimento
- 4.7.8-5. Presença de sangramento em sítio de punção

4.7.9- Complicações

4.7.9-1. Hemorragia cerebral. Foi classificada segundo os critérios utilizados no PROACT II⁷⁸.

- Hemorragia cerebral sintomática (HCS). Piora maior que quatro pontos na escala do AVC (NIHSS) até 36h da identificação da hemorragia cerebral.
- Hemorragia cerebral assintomática (HCA). Achados hemorrágicos sem piora superior a quatro pontos no NIHSS.

4.7.9-2. Hemorragia extracraniana.

4.7.10- Seguimento

4.7.10-1. Avaliação do ERm (anexo 3) aos três meses, pontuados entre 0 (nenhuma sequela) a 6 (óbito).

4.7.10-2. Avaliação de boa evolução (ERm ≤ 2) e de má evolução (ERm ≥ 3).

4.8 - Metodologia estatística

Os dados coletados neste trabalho foram inicialmente submetidos a uma análise exploratória, que consistiu no resumo das informações das variáveis em tabelas e/ou gráficos. Para as variáveis qualitativas, foram registradas as frequências absoluta e relativa (percentual) das categorias de resposta. As variáveis quantitativas, como por exemplo, idade, IMC, pressão sistólica, dentre outras, foram resumidas pela média e desvio-padrão dos valores observados.

Após a análise descritiva univariada, foram definidos alguns pares de variáveis sob os quais foram feitos testes estatísticos de hipóteses para verificação da significância da associação entre elas. Quando ambas variáveis do par são qualitativas, aplica-se o teste Qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher, conforme as condições definidas em Daniel (1991)¹¹⁰. Nos casos em que o par é formado por uma variável qualitativa e outra quantitativa, aplica-se o teste U de Mann-Whitney¹¹¹, que é a alternativa não-paramétrica ao teste **t** de Student. A opção pelo teste não paramétrico deve-se ao pequeno tamanho de amostra nos grupos comparados, fato este que dificulta a verificação do pressuposto de normalidade nos dados. Em todos os testes, foram considerados os níveis de significância usuais: 0,01; 0,05 e 0,10.

Para análise estatística foram utilizados os programas estatísticos SPSS versão 10.0 e R versão 2.9.2.

5 – Resultados

5.1 - Local do atendimento

Foi avaliada uma série consecutiva de 30 pacientes atendidos entre outubro de 2001 e julho de 2009, em três hospitais não universitários. A frequência e a distribuição dos pacientes entre os hospitais estão representadas nos gráficos 1 e 2.

Gráfico 1 – Evolução do número de pacientes submetidos à trombólise IA (2001 a 2009).

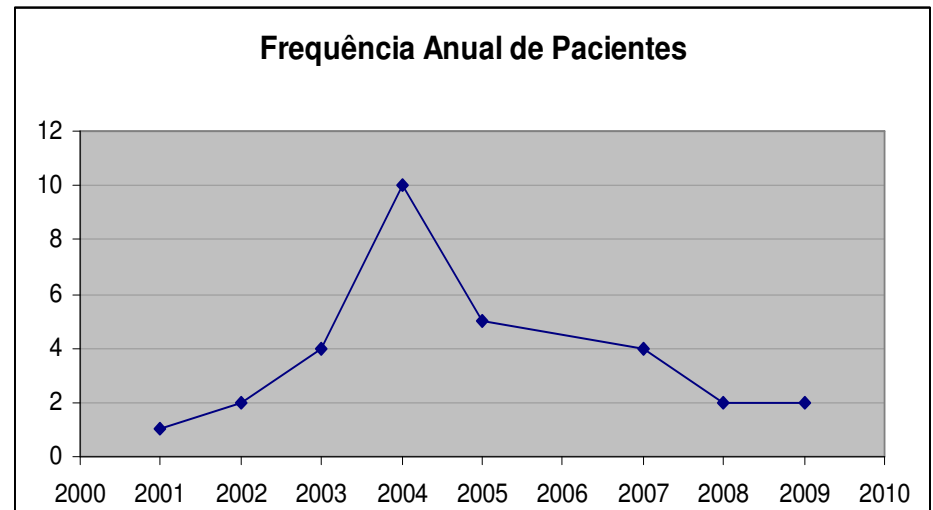
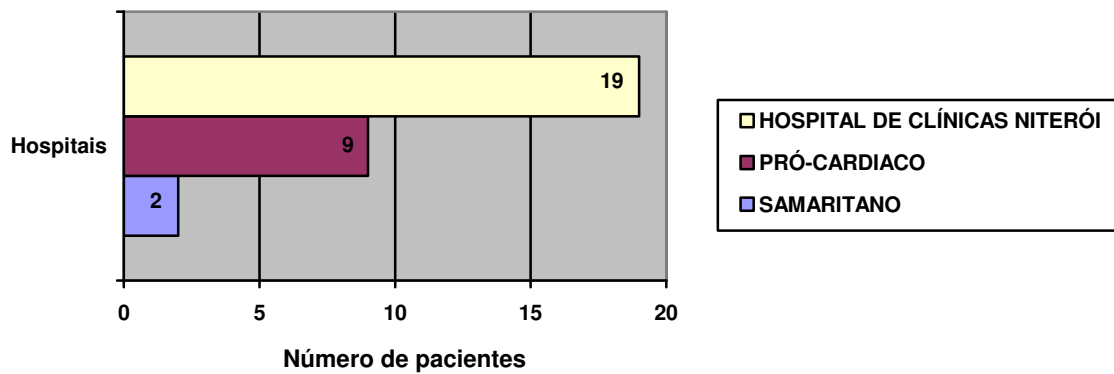


Gráfico 2 – Distribuição hospitalar dos pacientes.



5.2 - Características demográficas

5.2.1 - Sexo: Trinta pacientes tratados: 16 (53,3%) do sexo masculino e 14 (46,7%) do sexo feminino.

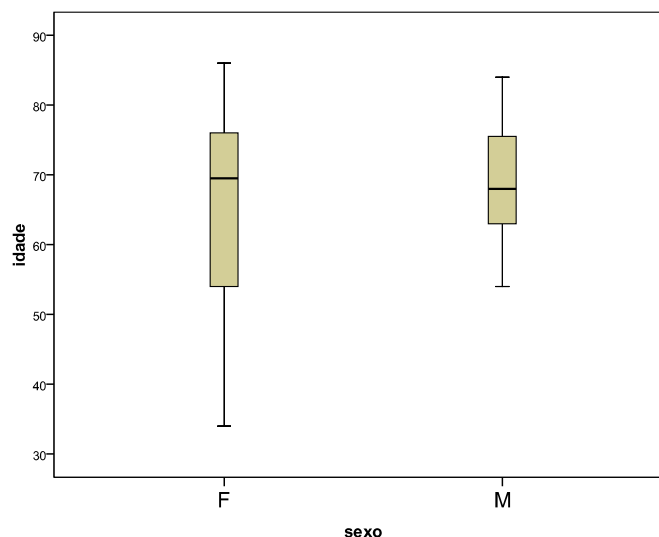
5.2.2 - Idade: A idade dos pacientes variou entre 34 e 86 anos, com média de $67,2 \pm 12,53$ e mediana de 69. Cinco pacientes apresentaram idade ≥ 80 anos (16,6%), sendo 4 do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

Avaliando conjuntamente as variáveis sexo e idade, verifica-se um valor absoluto maior para a amostra feminina, porém sem significado estatístico ($p= 0,386$), como evidenciado na tabela 2 e no gráfico 3.

Tabela 2 - Distribuição dos 30 pacientes conforme o gênero

Sexo	Idade Média	Idade Mediana	Desvio Padrão	n
Feminino	70,07	72,00	14,42	14
Masculino	64,94	65,50	10,06	16
Total	67,33	69,50	12,34	30

Gráfico 3 – Distribuição de idade conforme o gênero dos pacientes.



5.2.3 - Parâmetros fisiológicos e de massa corpórea: Foram aferidos na admissão e estão representados na tabela 3 abaixo.

Seis pacientes (20%) apresentavam-se em ventilação mecânica invasiva antes do início do tratamento (tabela 4). Três desses pacientes tiveram boa evolução (ERm ≤ 2) no seguimento.

Tabela 3 – Parâmetros fisiológicos na admissão.

	Média \pm Desvio Padrão
PA SIST	156,17 \pm 22,85
PA DIAST	89,87 \pm 19,83
PAM	112 \pm 19,34
FC	79,66 \pm 16,07
SPO ²	95,93 \pm 3,13
IMC (30 p)	26,49 \pm 2,97
IMC (ERm ≤ 2 – 16p)	26,74 \pm 2,08
IMC (ERm ≥ 3 – 14p)	26,19 \pm 3,82

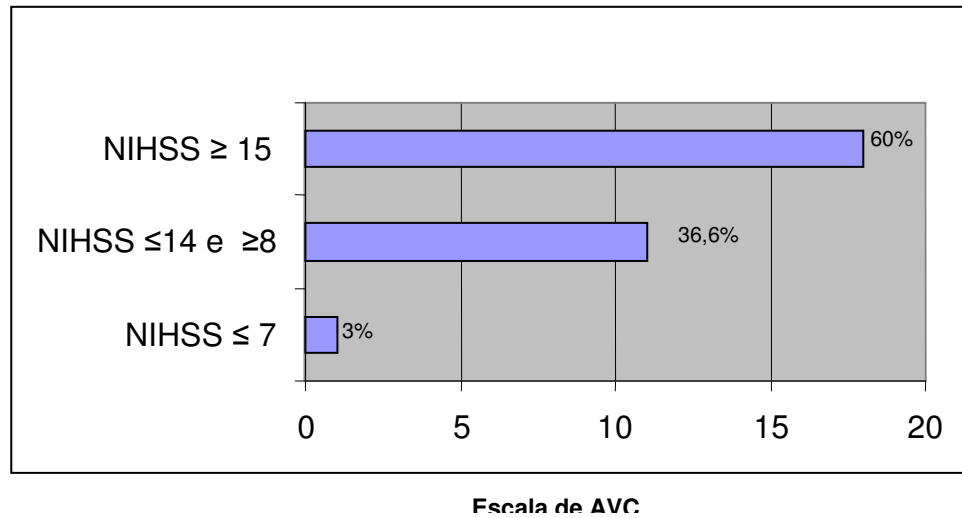
Legenda: PA SIST – pressão arterial sistólica, PA DIAST – pressão arterial diastólica, PAM – pressão arterial média, FC – frequência cardíaca, SPO² – saturação de pulso de oxigênio, IMC – índice de massa corporal, ERm – escala de Rankin modificada.

5.2.4 - Tempo de início do tratamento: O tempo médio do início dos sintomas até o início de do tratamento (Δt) foi de 266,33 \pm 175,71 minutos (tabela 4).

5.2.5 - Exame clínico neurológico na admissão: Foi realizado e avaliado pela escala do AVCI.

- O NIHSS da amostra variou entre 7 e 26, média de 15,17 \pm 5,47 (tabela 4) e mediana de 16,50. Na admissão, dezoito pacientes (60%) apresentaram déficit neurológico ≥ 15 na escala do AVC, 11 (36.6%) apresentavam pontuação entre 14 e 8 e um paciente (3%) apresentava pontuação menor que 7, conforme pode ser visto no gráfico 4 abaixo.

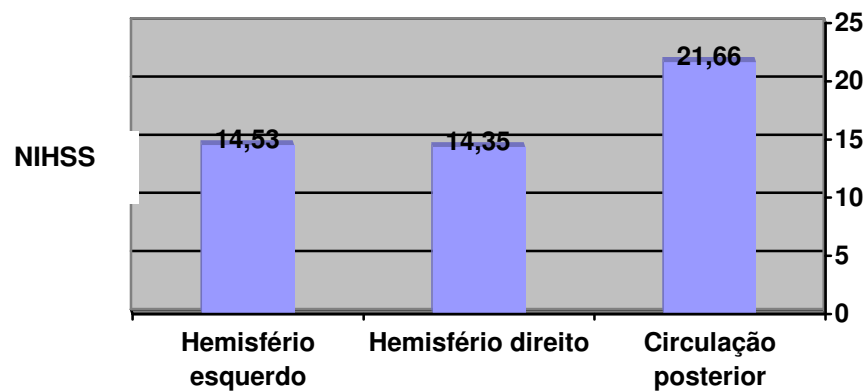
Gráfico 4 – Distribuição dos 30 pacientes conforme o grau do déficit neurológico na admissão.



Legenda: NIHSS – pontuação na escala do AVCI

- Analisando o NIHSS de admissão em relação ao território envolvido, encontraram-se os seguintes dados: nos pacientes em que o hemisfério esquerdo estava acometido, o NIHSS variou entre 7 e 21, com média de 14,53. Quando o hemisfério direito estava acometido, variou entre 8 e 24, com média de 14,35. Nos pacientes com envolvimento da circulação posterior, o NIHSS variou entre 17 e 26, com média de 21,66 (gráfico 5).

Gráfico 5 – Pontuação na escala de AVC na admissão nos diferentes territórios isquêmicos.



Legenda: NIHSS – pontuação na escala do AVCI

5.2.6 - Tomografia computadorizada de crânio na admissão:

Apresentou sinais de isquemia recente, relacionada com o exame neurológico de admissão em 50% e imagem compatível com acidente vascular isquêmico antigo em 6 pacientes (20%) (tabela 4).

Tabela 4 – Dados de história, exame clínico e neurológico, dados tomográficos no atendimento inicial dos 30 pacientes.

Variáveis Quantitativas	Média± Desvio- Padrão
Δt	266,33± 175,71
Pontos na escala do AVCI	15,17± 5,47
Variáveis Qualitativas	n=30 (100%)
Isquemia na TC da admissão	15 (50 %)
Território envolvido	
Circulação posterior	3 (10%)
Hemisfério Direito	14 (46,7%)
Hemisfério Esquerdo	13 (43,3%)
Ventilação mecânica invasiva	6 (20%)

Legenda: Delta T – tempo do início dos sintomas até o início da trombólise, AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico, TC- tomografia computadorizada

5.2.7 - Exames laboratoriais na admissão: Estão apresentados na tabela 5 abaixo.

Tabela 5 – Exames laboratoriais na admissão da amostra de 30 pacientes.

	Média± Desvio Padrão
Glicemia	126,33± 38,16 mg/dL
Hematócrito	41,29± 4,32 %
Hemoglobina	13,66± 1,51 g/dL
Plaquetas	237.007± 54,65/mm ³

5.2.8- Fatores de risco para doença aterosclerótica e patologias

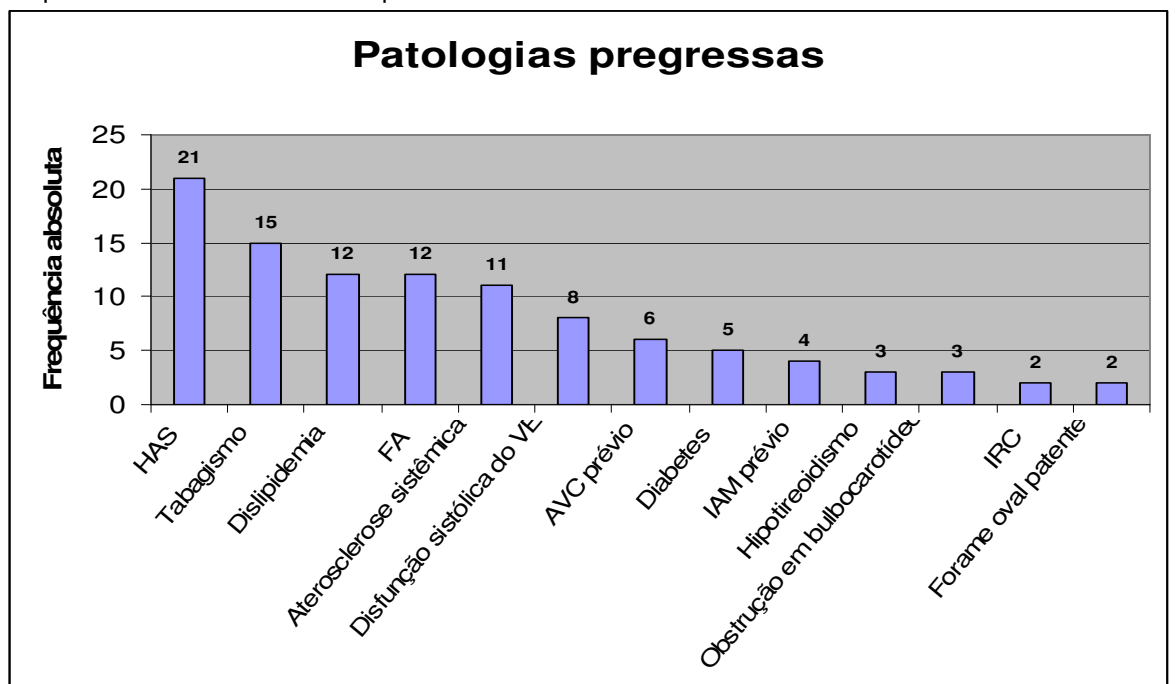
pregressas: Distribuíram-se como representado na tabela 6 e gráfico 6 abaixo.

Tabela 6 – Distribuição dos fatores de risco para doença aterosclerótica e patologias pregressas presentes no amostra de 30 pacientes.

HAS	21 (70%)
Tabagismo	15 (50%)
Dislipidemia	12 (40%)
FA prévia	12 (40%)
Aterosclerose sistêmica	11 (36,7%)
Disfunção sistólica do VE	8 (26,7%)
AVCI prévio	6 (20%)
Diabetes	5 (16,7%)
IAM prévio	4 (13,3%)
IRC	2 (6,7%)
Hipotireodismo	3 (10%)
Forame oval patente	2 (6,7%)
Obstrução em bulbo carotídeo	3 (10%)

Legenda: HAS – hipertensão arterial sistêmica, FA – fibrilação atrial, VE – ventrículo esquerdo, AVCI – acidente vascular cerebral Isquêmico, IAM – infarto agudo do miocárdio, IRC – insuficiência renal crônica.

Gráfico 6 – Distribuição dos fatores de risco para doença aterosclerótica e patologias pregressas presentes na amostra de 30 pacientes.

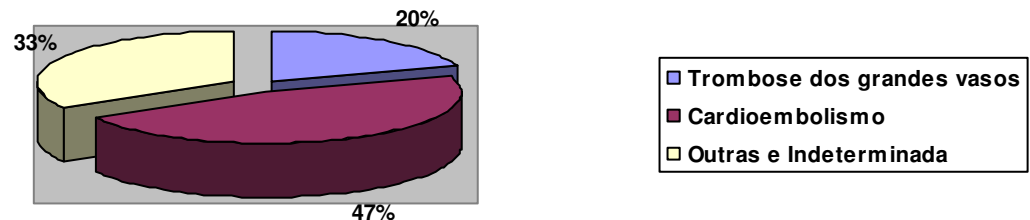


Legenda: HAS – hipertensão arterial sistêmica, FA – fibrilação atrial, VE – ventrículo esquerdo, AVC – acidente vascular cerebral, IAM – infarto agudo do miocárdio, IRC – insuficiência renal crônica.

5.2.9 - Mecanismos etiológicos: Identificados na amostra (gráfico 7):

- Trombose de grandes vasos em seis pacientes (20%): três obstruções carótídeas superiores a 50% e três obstruções vértebro-basilares.
- Mecanismo cardioembolismo em 14 pacientes (47%). Doze pacientes com FA e dois pacientes com forame oval patente.
- Outras causas e origem indeterminada em 10 pacientes (33%).

Gráfico 7 – Distribuição percentual dos mecanismos etiológicos de AVCI encontrados na amostra de 30 pacientes, segundo os critérios do TOAST (anexo 6).



5.2.10 - Medicamentos em uso na admissão: Os pacientes apresentavam-se em uso das medicações citadas na tabela 7 abaixo.

Tabela 7 – Lista de medicações de uso contínuo no momento da admissão na amostra de 30 pacientes.

Medicação	Frequência (%)
Medicação antihipertensiva	21 (70%)
Beta-bloqueador	7 (23,3%)
Estatina	7 (23,3%)
AAS	7 (23,3%)
Clopidogrel	1 (3%)
Nitrato	3 (10%)
Beta-bloqueador	7 (23,3%)
Hipoglicemiante oral	4 (13,3%)
Insulina	1 (3%)
Hormônio tireoideano	3 (10%)
Marevan	0 (0%)

Legenda: AAS – ácido acetilsalicílico

5.3 - Características angiográficas:

Após a arteriografia cerebral, foram identificadas diversas variáveis angiográficas relacionadas ao quadro clínico da admissão.

5.3.1 - Identificação da artéria ocluída responsável pelo quadro clínico: A

artéria responsável foi identificada nos 30 pacientes. Vinte pacientes (66,7%) apresentavam oclusão na primeira porção da cerebral média. Cinco pacientes (16,7%) apresentavam oclusão na segunda porção da cerebral média. A artéria basilar estava ocluída em 3 pacientes (10%). Um paciente (3%) apresentava oclusão da artéria cerebral anterior e um paciente (3%) apresentava oclusão da artéria cerebral posterior. (tabela 8 e gráfico 8).

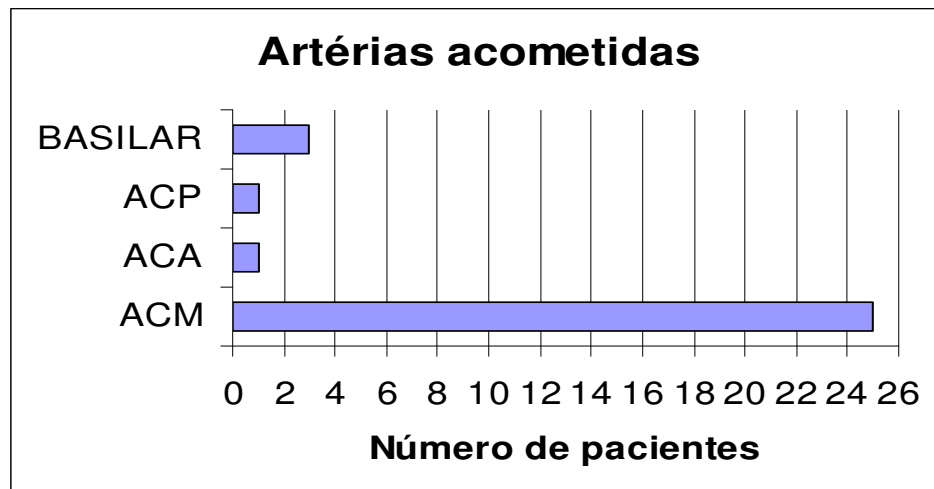
Tabela 8 - Distribuição das artérias que se apresentavam ocluídas na arteriografia anterior a trombólise.

n=30 (100%)	
Artéria acometida	
ACA	1 (3,3%)
ACP	1 (3,3%)
Basilar	3 (10%)
ACM - M1	20 (66,7%)
ACM - M2	5 (16,6%)

Legenda: ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, ACM – M1 – primeira porção da Artéria cerebral média, ACM – M2 – segunda porção da artéria cerebral média.

Dos 25 pacientes que apresentavam a ACM ocluída, seis pacientes (20%) apresentavam também a carótida interna ocluída por obstrução em bulbo carotídeo ou em porção intracraniana.

Gráfico 8 – Distribuição absoluta das artérias que se apresentavam ocluídas na arteriografia anterior à trombólise.



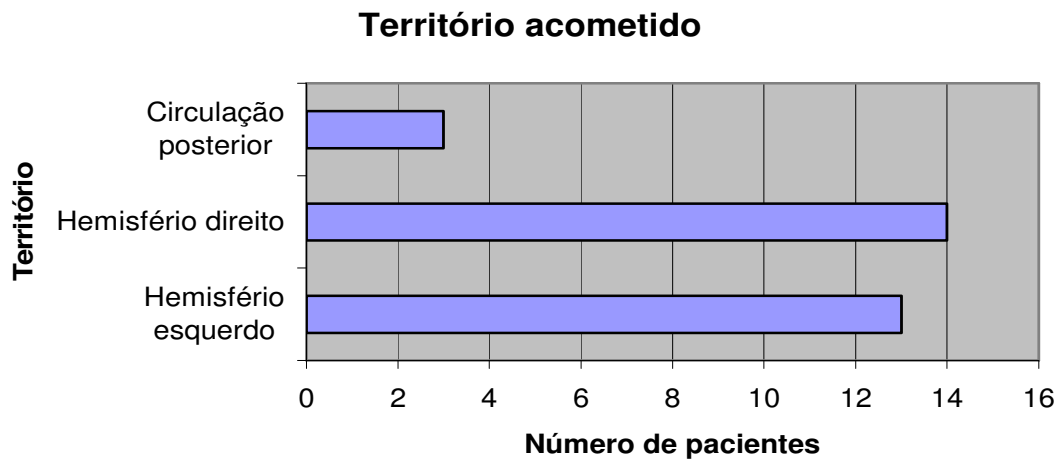
Legenda: ACA- artéria cerebral anterior, ACP- artéria cerebral posterior, ACM- artéria cerebral média

5.3.2 - Território cerebral acometido:

O hemisfério direito estava acometido em 14 pacientes (46,7%), o esquerdo em 13 pacientes (43,3%) e em três pacientes (10%) a circulação posterior (tabela 9 e gráfico 9).

Tabela 9 - Distribuição dos territórios cerebrais acometidos na amostra de 30 pacientes.

	Média (%)
Território cerebral acometido	
Circulação posterior	3 (10%)
Hemisfério Direito	14 (46,7%)
Hemisfério Esquerdo	13 (43,3%)

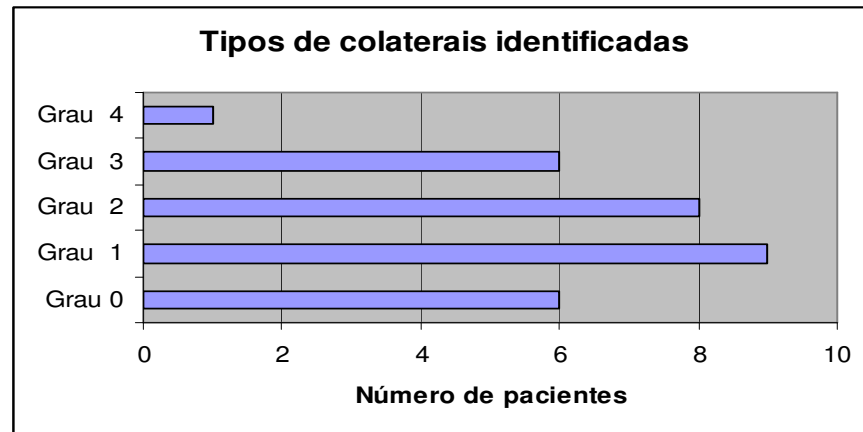
Gráfico 9 - Distribuição dos territórios cerebrais acometidos na amostra de 30 pacientes.

5.3.3 - Identificação da circulação colateral: A circulação colateral estabelece-se nas áreas de oligoemia. Esta foi identificada e classificada segundo Higashida *et al.* (2003)¹⁰⁰ (anexo 5) após a arteriografia cerebral. Com base nesta classificação, foi identificado o grau de colateral em cada paciente do estudo. Foi identificada uma colateral grau 4 em 1 paciente (3,3%), grau 3 em 6 pacientes (20%), grau 2 em 8 pacientes (26,7%), grau 1 em 9 pacientes (30%) e grau 0 em 6 pacientes (20%). (tabela 10 e gráfico 10).

Tabela 10 – Identificação do grau de colateral e distribuição absoluta e percentual na amostra de 30 pacientes.

n=30 (100%)	
Colateral	
0	6 (20%)
1	9 (30%)
2	8 (26,7%)
3	6 (20%)
4	1 (3,3%)

Gráfico 10 – Representação da distribuição das colaterais pela arteriografia inicial dos 30 pacientes da amostra.



5.4 - Características do tratamento: Dados na tabela 11.

- **Utilização do rt-PA:** A dose de rt-PA utilizada variou de 10 a 65mg, média de $26,63 \pm 12,72$ e mediana de 25. O grupo em que se conseguiu resultado satisfatório de lise do trombo, apenas com uso do trombolítico, utilizou em média 24,9mg de rt-PA, e o grupo em que foi necessário uso de balão como complemento da terapia utilizou 31,25mg de rt-PA.
- **Utilização da angioplastia intracraniana:** Em oito pacientes (26,7%), o trombolítico mostrou-se ineficaz, e a primeira porção da cerebral média apresentava-se ocluída após infusão da dose planejada, sendo realizada a combinação com a angioplastia intracraniana.
- **Utilização da angioplastia carotídea:** A angioplastia de carótida, devido à obstrução residual importante em bulbo carotídeo, foi realizada em um paciente.

- **Reperusão do vaso alvo:** Obteve-se reperusão completa do vaso alvo, com lise total do trombo sem evidência de embolização distal, em 21 pacientes (70%) e reperusão parcial nos outros 9 pacientes. Obteve-se a abertura da primeira porção da ACM em todos os pacientes.

Tabela 11 – Dados relacionados ao procedimento terapêutico e reperusão obtida imediatamente após a terapia na amostra de 30 pacientes.

Dose de rt-PA	26,63± 12,72
Angioplastia intracraniana	8 (26,7%)
Angioplastia de carótida	1 (3,3%)
Reperusão Completa	21 (70%)
Reperusão parcial	9 (30%)

Legenda - rt-PA- *recombinant tissue plasminogen activator*

5.5 - Hemorragias

- Hemorragia cerebral sem piora clínica foi observada em 9 pacientes (30%) e hemorragia cerebral sintomática (HCS) foi observada em 5 pacientes (16,7%).
- Sangramento extracraniano importante foi identificado em um paciente (3,3) (tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição das complicações hemorrágicas intra e extracranianas em valores absolutos e percentuais.

	n=30 (100%)
Hemorragia cerebral assintomática	9 (30%)
Hemorragia cerebral sintomática	5 (16,7%)
Sangramento extracraniano	1 (3,3%)

5.6 - Evolução dos pacientes segundo a escala de Rankin modificada

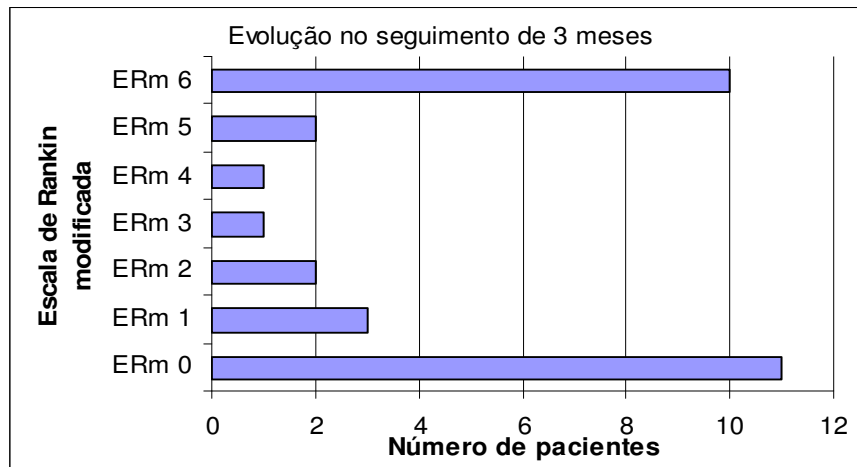
O seguimento clínico mínimo de três meses foi realizado em todos os pacientes. Foi utilizada a escala de Rankin modificada (ERm), para avaliação do grau de sequelas. Onze pacientes evoluíram com ERm 0 (36,7%), três pacientes com ERm 1 (10%), dois pacientes com ERm 2 (6,7%), um paciente com ERm 3 (3,3%), um paciente com ERm 4 (3,3%), dois pacientes com ERm 5 (6,7%) e 10 pacientes com ERm 6 (33,3%). Evolução favorável caracterizada pela independência individual no seguimento (ERm \leq 2) foi obtida em 16 pacientes (53%) (tabela 13 e gráficos 11 e 12).

Tabela 13 – Avaliação do grau de desabilidade aos três meses, segundo a escala de Rankin modificada na amostra de 30 pacientes.

Escola Rankin modificada	n=30(%)
0	11(36,7%)
1	3(10%)
2	2 (6,7%)
3	1 (3,3%)
4	1 (3,3%)
5	2 (6,7%)
6	10 (33,3%)
Evolução (ERm)	
Boa evolução (0-2)	16(53,3%)
Evolução ruim (3-6)	14(46,7%)

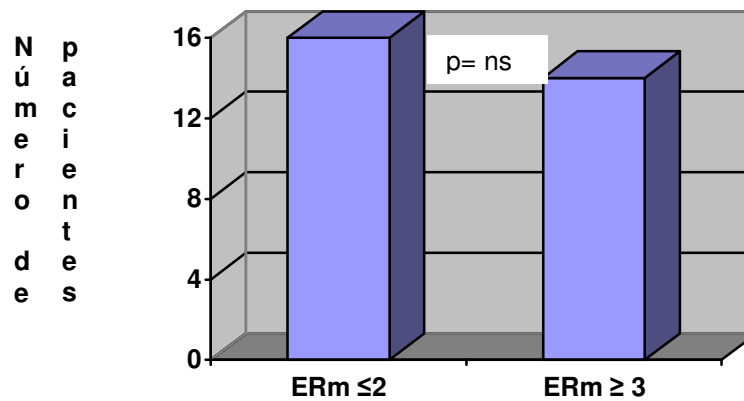
Legenda: ERm – escala da Rankin modificada

Gráfico 11 – Representação da distribuição do grau de desabilidade aos 3 meses na amostra de 30 pacientes.



Legenda: ERm – escala da Rankin

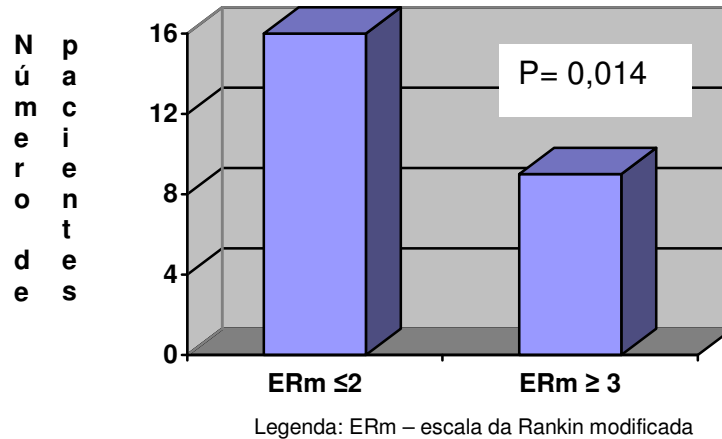
Gráfico 12 - Demonstração do tipo de evolução aos 3 meses na amostra de 30 pacientes.



Legenda: ERm – escala da Rankin modificada.

Analisando a amostra dos pacientes que tiveram a ACM acometida (25 pacientes), obtivemos evolução favorável em 16 pacientes (64%) no seguimento ($p=0,014$) (tabela 14 e gráfico 13).

Gráfico 13 - Demonstração do tipo de evolução aos 3 meses na amostra dos 25 pacientes com acometimento da ACM (amostra de 25 pacientes).

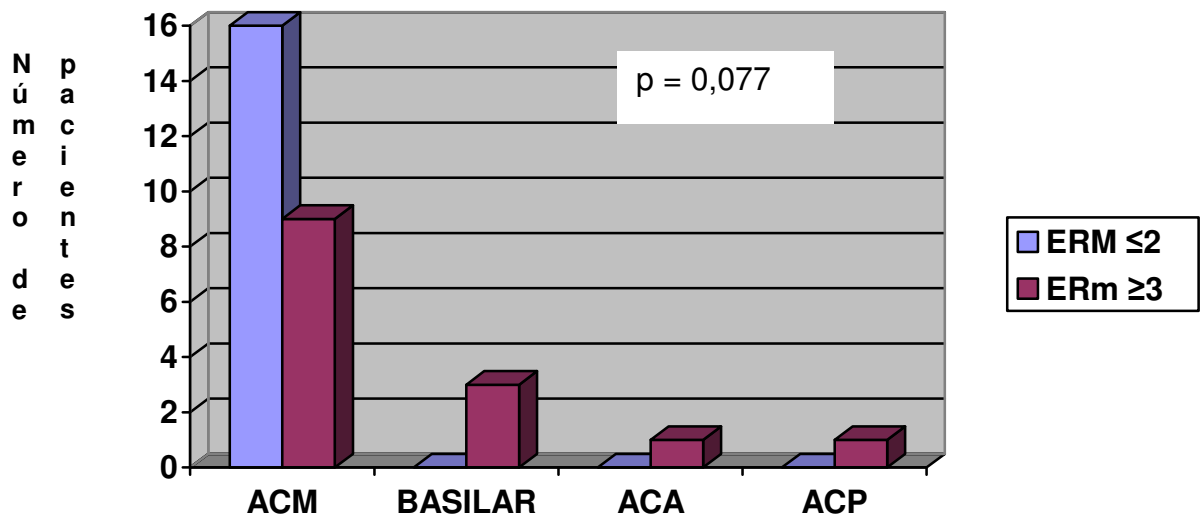


5.7- Análises bivariadas

5.7.1 - Evolução (ERm) em relação a artéria acometida

Quando se analisou separadamente ACM, ACA, ACP e Basilar, houve uma melhor evolução nos pacientes que tiveram envolvimento da ACM ($p=0,077$), conforme evidenciado no gráfico 14.

Gráfico 14 – Distribuição da evolução no seguimento em relação à artéria culpada pelo acidente vascular cerebral agudo (amostra de 30 pacientes).

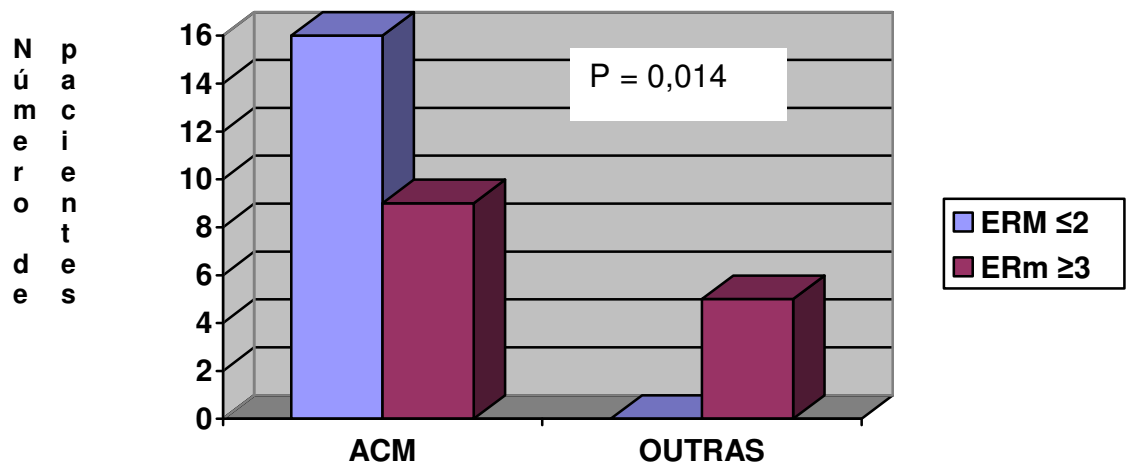


Nota= ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento

Legenda: ACA- artéria cerebral anterior, ACP- artéria cerebral posterior, ACM- artéria cerebral média

Quando se analisou a evolução dos pacientes com acometimento da ACM contra pacientes com outra artéria envolvida, obtivemos melhor evolução (ERm ≤ 2) nos pacientes com acometimento da ACM ($p=0,014$), conforme representado no gráfico 15.

Gráfico 15 - Distribuição da evolução no seguimento, comparando os pacientes que tiveram oclusão da artéria cerebral média com os que tiveram outras artérias ocluídas (amostra de 30 pacientes).



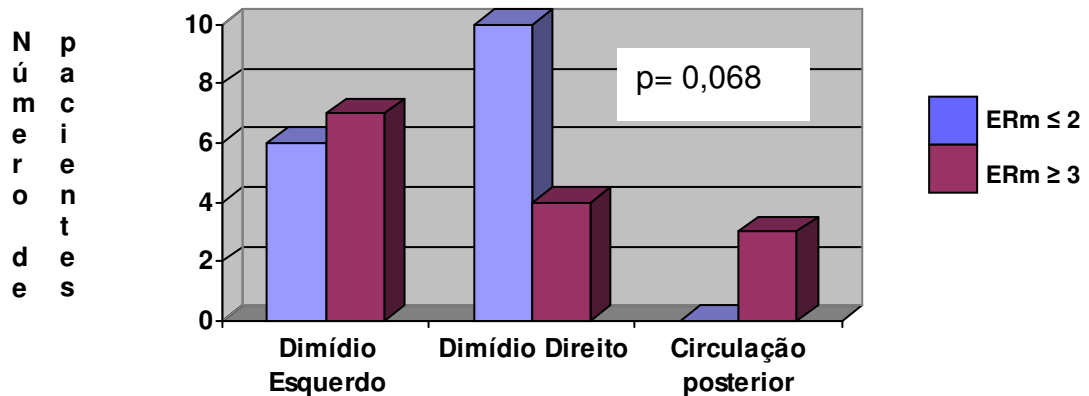
Nota: ERm (0,2) – Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) – Evolução ruim no seguimento.

Legenda: ACM – artéria cerebral média, ERm – escala de Rankin modificada.

5.7.2 – Evolução em relação ao território acometido

Quando se analisaram as três circulações, houve uma melhor evolução nos pacientes que tiveram o hemisfério direito acometido ($p=0,068$), conforme evidenciado no gráfico 16.

Gráfico 16 – Demonstração da evolução no seguimento dos pacientes acometidos nos diferentes territórios (amostra de 30 pacientes).

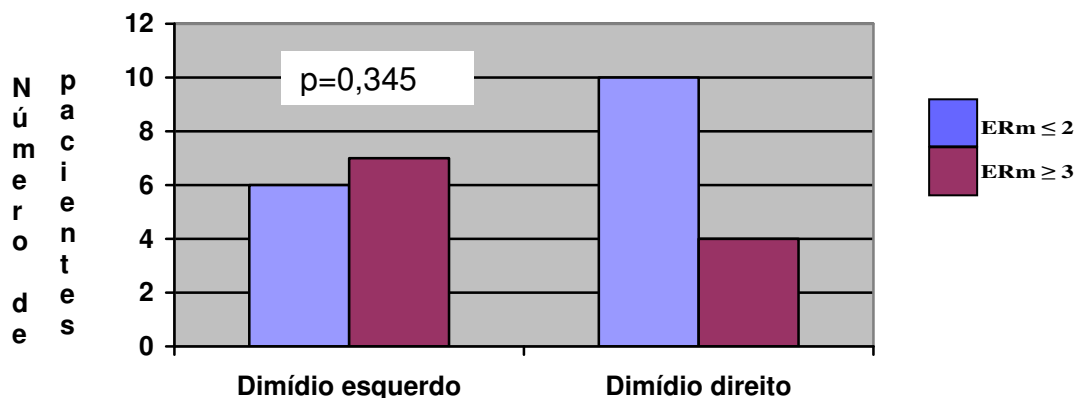


Nota: ERm (0,2) – Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) – Evolução ruim no seguimento.

Legenda: ERm – escala de Rankin modificada.

Excluindo a circulação posterior e comparando-se o hemisfério esquerdo com o direito, não encontramos diferença estatística com esse n de amostra ($p=0,345$), conforme evidenciado no gráfico 17 abaixo.

Gráfico 17 – Demonstração da evolução no seguimento dos pacientes acometidos nos dimídios direito e esquerdo, excluindo circulação posterior (amostra de 27 pacientes)

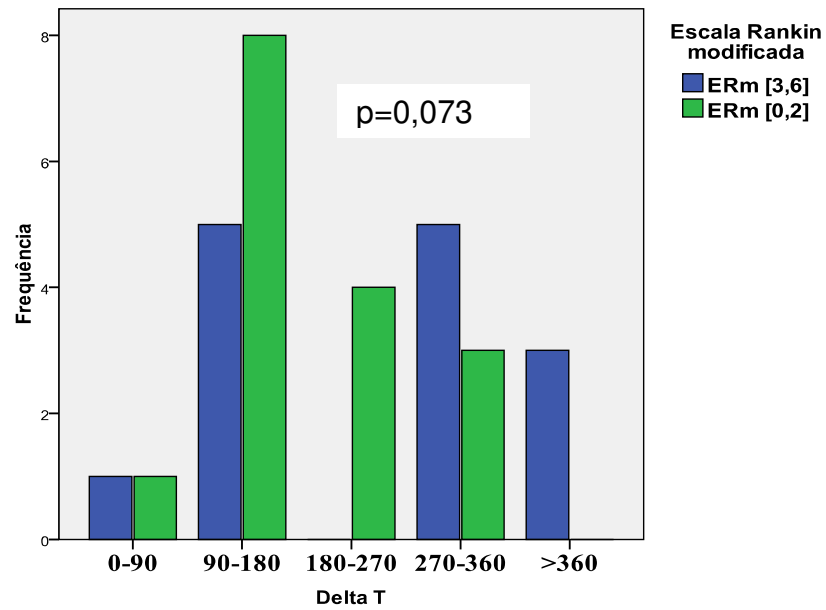


Nota – ERm (0,2) – Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) – Evolução ruim no seguimento

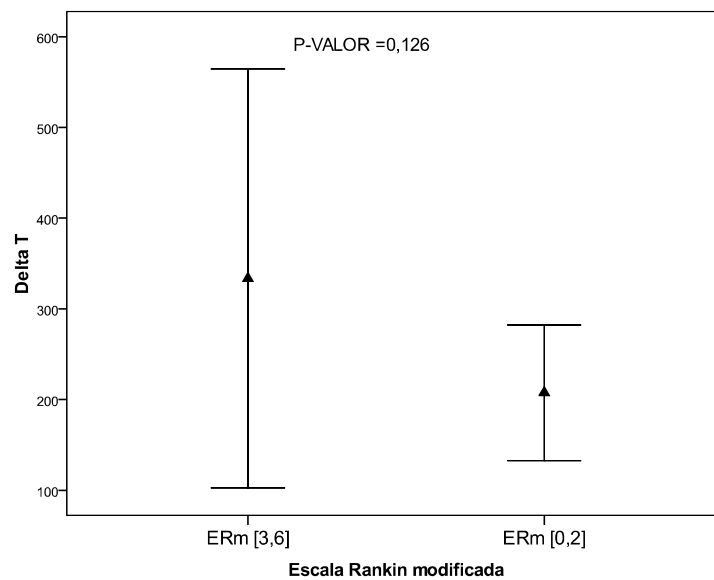
Legenda: ERm – escala de Rankin modificada.

5.7.3 - Evolução no seguimento em relação ao Δt de chegada

A evolução no seguimento foi pior nos pacientes com maiores Δt na admissão. Foram também realizadas análises em cinco faixas distintas de Δt como evidenciado na tabela 14 e gráfico 18 e 19.

Gráfico 18 – Distribuição da evolução dos pacientes em cinco grupos distintos, conforme o delta T.

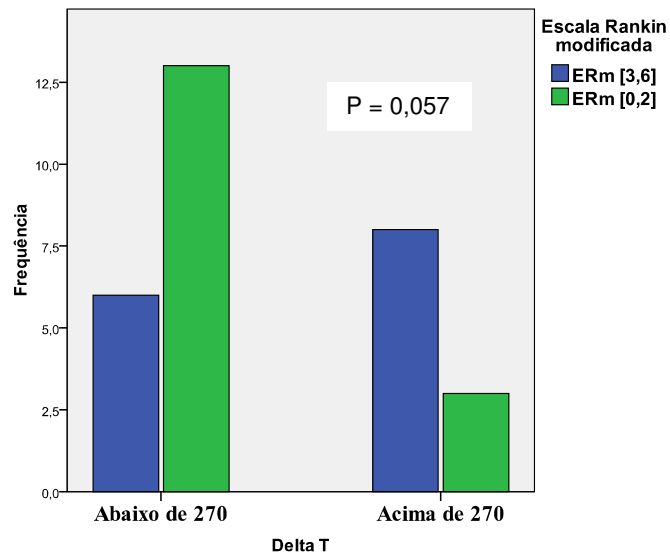
Nota= ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento
Legenda: ERm – escala da Rankin modificada, Delta T- tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise

Gráfico 19 – Comparação do tempo de início dos sintomas ao início da trombólise entre os grupos de pacientes com boa e má evolução no seguimento.

Nota= ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento

Quando se avaliou a evolução dos pacientes atendidos antes e após 270min, verificou-se uma melhor evolução naqueles atendidos antes de 270min ($p=0,057$) (tabela 14 e gráfico 20).

Gráfico 20 – Evolução no seguimento dos pacientes que foram submetidos a trombólise antes e após um Δt de 270 minutos.

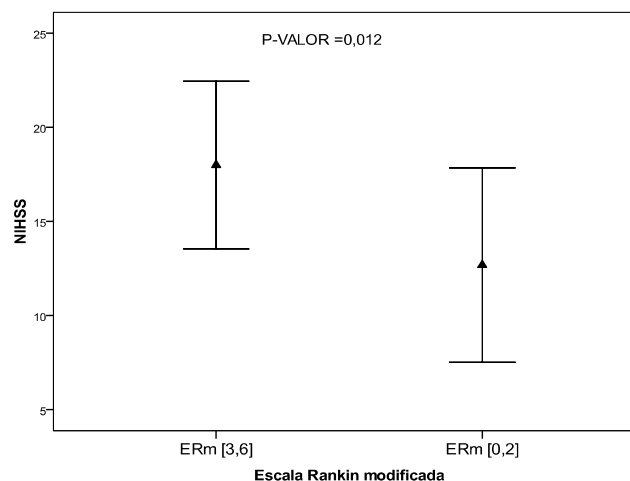


Nota - ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento
Legenda- Delta T- tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise

5.7.4- Evolução em relação ao NIHSS de admissão.

Os pacientes com exame clínico menos alterado (NIHSS=12,69±5,16), tiveram uma melhor evolução no seguimento de três meses (p=0,012) conforme evidenciado na tabela 15 e gráfico 21.

Gráfico 21 – Análise da pontuação do exame clínico neurológico pela escala do AVC entre os grupos de pacientes com boa e má evolução no seguimento.

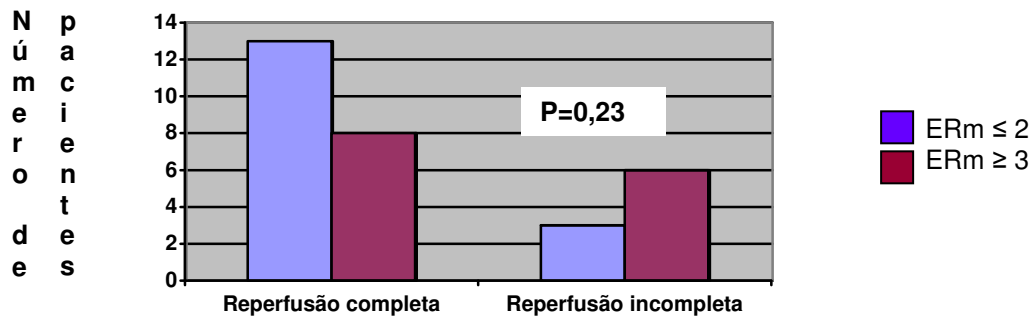


Nota= ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento
Legenda – NIHSS – escala de pontos do AVCI

5.7.5 – Evolução no seguimento em relação à reperfusão

Não se observou correlação estatisticamente significativa, com o n avaliado, entre a reperfusão e evolução aos 3 meses ($p=0,23$) (tabela 14 e gráfico 22).

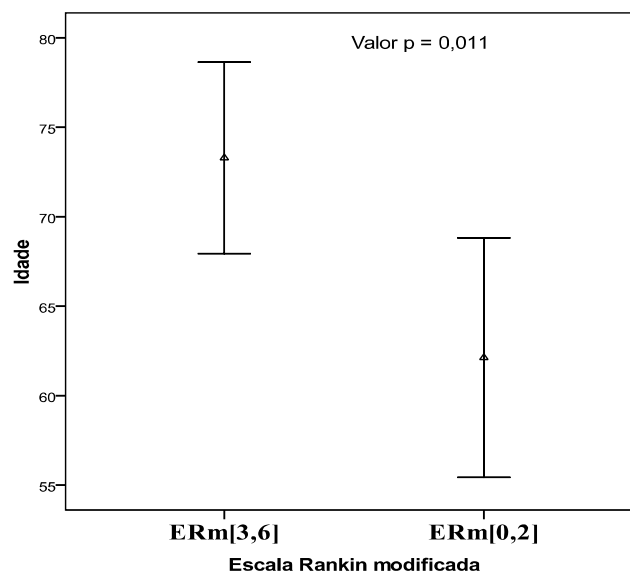
Gráfico 22 – Evolução no seguimento dos pacientes com diferentes graus de reperfusão após o tratamento (amostra de 30 pacientes).



5.7.6 – Relacionamento da faixa etária com evolução no seguimento

Os pacientes com mais idade apresentaram pior evolução, como pode ser verificado nas tabelas 15 e 16 e no gráfico 23 abaixo ($p=0,011$ para amostra de 30 pacientes e $p=0,003$ para amostra de 25 pacientes).

Gráfico 23 – Distribuição da faixa etária, segundo as diferentes evoluções no seguimento na amostra de 30 pacientes.

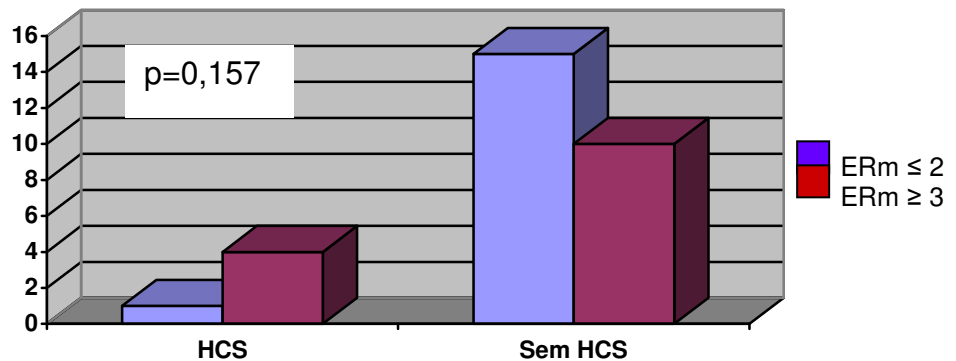


Nota - ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento

5.7.7 – Evolução no seguimento em relação a HCS

Houve uma tendência de pior evolução no seguimento nos pacientes que intercorreram com hemorragia cerebral sintomática. Dos 5 pacientes que intercorreram com HCS, 4 evoluíram com ERm ≥ 3 no seguimento ($p=0,157$) (tabela 14 e gráfico 24).

Gráfico 24 – Evolução dos pacientes que apresentaram hemorragia cerebral sintomática

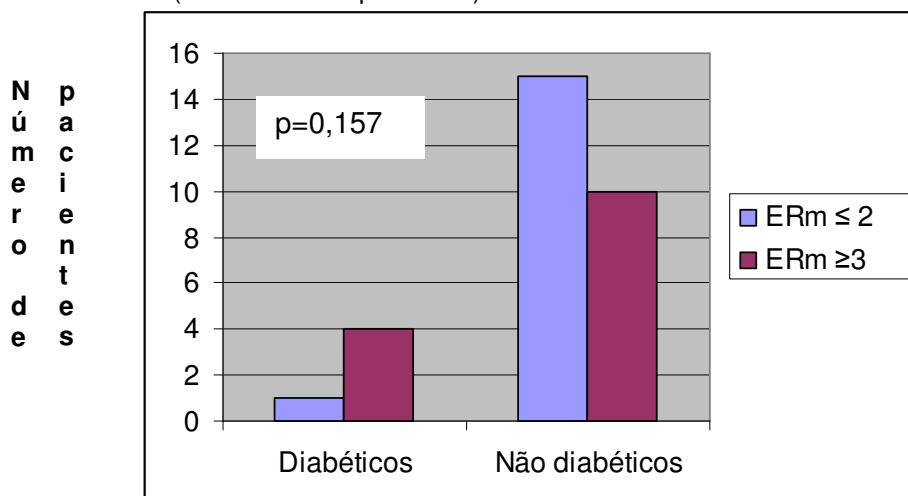


Nota - ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6)- Evolução ruim no seguimento
Legenda: HCS- hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada

5.7.8 – Evolução no seguimento dos pacientes diabéticos

Houve uma tendência de pior evolução nos pacientes diabéticos, porém sem significância estatística com este **n** de amostra ($p=0,157$). (tabela 14 e gráfico 25).

Gráfico 25 – Representação da evolução no seguimento dos pacientes com e sem diabetes (amostra de 30 pacientes).

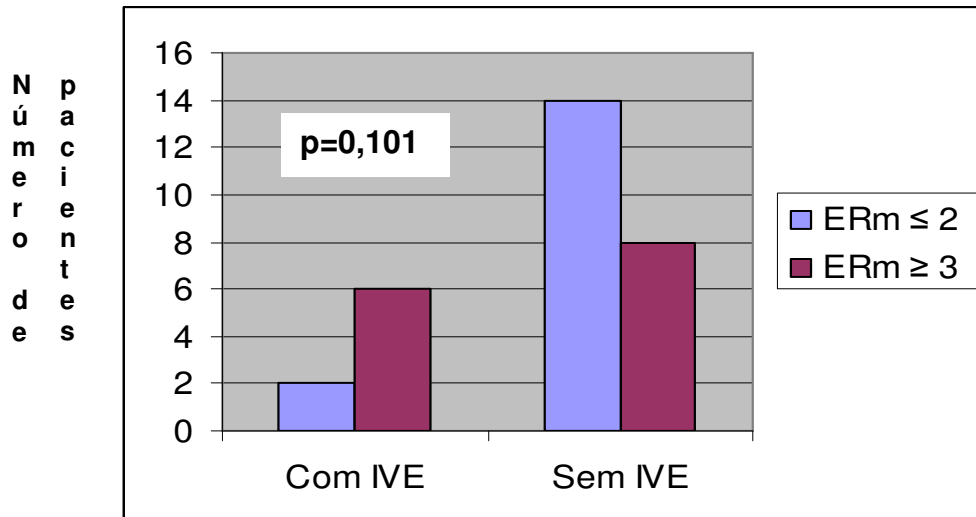


Nota - ERm (0,2)- Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento.

5.7.9 – Evolução nos pacientes com disfunção sistólica do VE

Houve tendência de pior evolução nos pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (tabela 14 e gráfico 26).

Gráfico 26 – Representação da evolução no seguimento dos pacientes com e sem insuficiência ventricular esquerda (amostra de 30 pacientes).

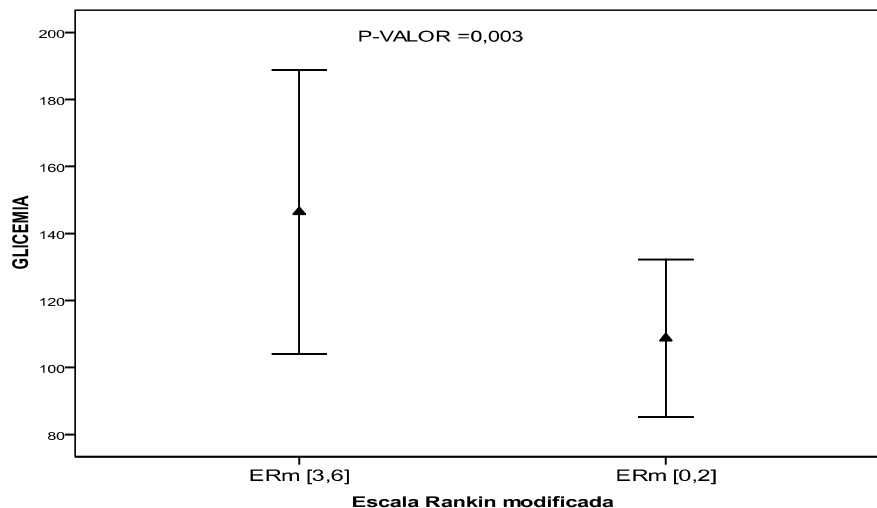


Nota - ERm (0,2) - Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento.

5.7.10 – Níveis glicêmicos na admissão e ERm

Os pacientes que apresentaram glicemias elevadas apresentaram uma pior evolução aos três meses de seguimento ($p=0,003$) (tabela 15, 16 e gráfico 27).

Gráfico 27– Comparação da glicemia de admissão entre os grupos de pacientes com boa e má evolução no seguimento (amostra de 25 pacientes)



Nota= ERm (0,2) - Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento.

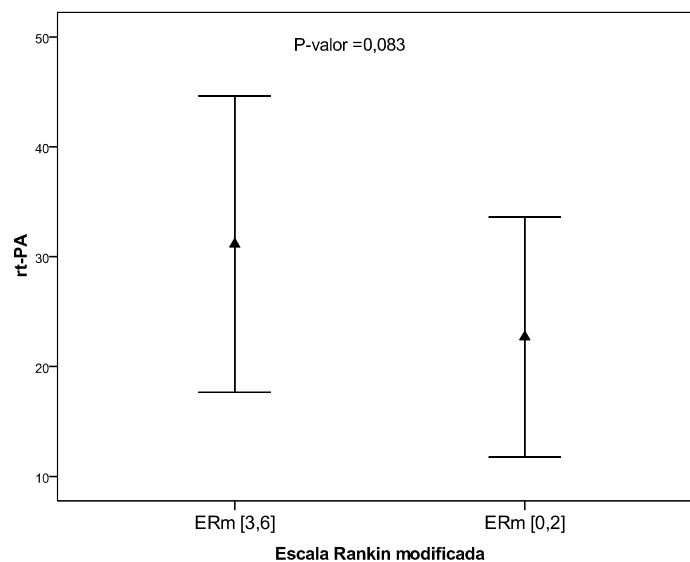
5.7.11 – Grau de colaterais e ERm

Os pacientes que apresentaram boas colaterais, definidas como grau 2 a 4, apresentaram melhor evolução ($p=0,066$) do que aqueles que apresentaram colaterais ruins definidas como grau 0 e 1 (tabela 14).

5.7.12 - Relacionamento entre doses crescentes de rt-PA e ERm

Os pacientes em que foi necessária menor dose de rt-PA obtiveram melhor evolução ($p=0,083$) (tabelas 15 e 16 e gráfico 28).

Gráfico 28 – Comparação das doses de rt-PA utilizadas entre os grupos de pacientes com boa e má evolução no seguimento (amostra de 30 pacientes).



Nota - ERm (0,2) - Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento.
Legenda: rt-PA- recombinant tissue plasminogen activator.

5.7.13 – Enfim, relacionamos a ERm com diversas variáveis, sendo todas relacionadas nas tabelas 14, 15 e 16, a seguir.

Tabela 14 – Associação da presença ou ausência de diversas variáveis qualitativas, relacionando-as ao grau de desabilidade no seguimento (amostra de 30 pacientes).

Variáveis Qualitativas	Escala Rankin modificada		p
	ERm ≤2 n=16(100%)	ERm ≥3 n=14(100%)	
Sexo Feminino	8 (50%)	6 (42,9%)	0,730
Sexo Masculino	8 (50%)	8 (57,1%)	
ACM envolvida	16 (100%)	9 (64,3%)	0,014 **

Variáveis Qualitativas	ERm ≤2 n=16(100%)	ERm ≥3 n=14(100%)	Valor p
Disfunção Sistólica do VE	2 (12,5%)	6 (42,9%)	0,101
Diabetes	1 (6,3%)	4 (28,6%)	0,157
Hemorragia Cerebral Sintomática	1 (6,3%)	4 (28,6%)	0,157
Reperusão Completa	13 (81,3%)	8 (57,1%)	0,236
Reperusão incompleta	3 (18,8%)	6 (42,9%)	
Uso de AAS	5 (31,2%)	2 (14,3%)	0,3992
Estatina	5 (31,2%)	2 (14,3%)	0,3992
Carótida Envolvida	4 (25%)	2 (14,3%)	0,657
Dislipidemia	7(43,8%)	5 (35,7%)	0,722
Uso de Beta Bloqueador	4 (25%)	3 (21,4%)	0,9999
AVC prévio	3(18,8%)	3 (21,4%)	1,000
FA prévia	6 (37,5%)	6 (42,9%)	1,000
Isquemia na TCC da Admissão	8 (50%)	7 (50%)	1,000
Diferentes Grupos de Colaterais (n=30)			0,066*
Colateral Ruim (0-1)	5 (31,2%)	10 (71,4%)	
Colateral Boa (2-4)	11 (68,8%)	4(28,6%)	
Território Acometido (n=30)			0,069 *
Circulação Posterior	0 (0%)	3 (21,4%)	
Dimídio Direito	10 (62,5%)	4 (28,6%)	
Dimídio Esquerdo	6 (37,5%)	7(50%)	
Dimídio Acometido (n=27)			0,345
Direito	10 (62,5%)	4 (28,6%)	
Esquerdo	6 (37,5%)	7(50%)	
5 Faixas para Delta T (n=30)			0,073*
0 a 90	1	1	
90 a 180	8	5	
180 a 270	4	0	
270 a 360	3	5	
Acima de 360	0	3	
2 Faixas para Delta T (n=30)			0,057*
Abaixo de 270	13	6	
Acima de 270	3	8	

Nota -ERm (0,2) - Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento.

* Significativo a ≤ 10%

** Significativo a ≤ 5%

*** Significativo a ≤1%

Legenda:ACM - artéria cerebral média, VÊ - ventrículo esquerdo, AAS - acido acetil salicilico, AVC - acidente vascular encefálico, FA - fibrilação atrial.

Tabela 15 – Associação da intensidade da presença de diversas variáveis quantitativas, relacionando-as a evolução no seguimento (amostra de 30 pacientes).

Amostra de n=30 pacientes	Escala Rankin modificada		Valor p
	ERm ≤2	ERm ≥3	
	n=16	n=14	
Glicemia	108,75 ± 23,52	146 ± 42,37	0,003***
Escala do AVCI	12,69 ± 5,16	18 ± 4,45	0,012**
rt-PA	22,69 ± 10,93	31,14 ± 13,48	0,083*
Delta-T	207,5 ± 74,7	333,57 ± 230,871	0,126
Idade	62,13 ± 12,57	73,29 ± 9,27	0,011**

Nota- ERm (0,2) - Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento.

* Significativo a ≤10%

** Significativo a ≤ 5%

*** Significativo a ≤ 1%

Legenda: AVCI - acidente vascular cerebral isquêmico, rt-PA - recombinant tissue plasminogen activator, Delta-T- tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise.

Tabela 16 – Associação da presença ou ausência de diversas variáveis quantitativas, relacionando-as a evolução no seguimento (amostra de 25 pacientes → somente ACM envolvida).

Somente ACM envolvida – amostra de n=25 pacientes	Escala Rankin modificada		Valor p
	ERm ≤2	ERm ≥3	
	n=16	n=14	
Glicemia	109,87 ± 23,9	141,67 ± 49,62	0,027 **
NIH	12,47 ± 5,26	17,33 ± 3,54	0,044 **
RTP-A	22,69 ± 10,93	32,44 ± 16,36	0,1395
Delta-T	208 ± 77,29	218,89 ± 113,08	0,71
Idade	62,13 ± 12,57	76,89 ± 5,90	0,003***

Nota - ERm (0,2) - Boa evolução no seguimento e ERm (3,6) - Evolução ruim no seguimento

* Significativo a ≤ 10%

** Significativo a ≤ 5%

*** Significativo a ≤ 1%

Legenda: AVCI - acidente vascular cerebral isquêmico, rt-PA - recombinant tissue plasminogen activator, Delta-T- tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise.

5.7.14 – Relacionamento de diferentes variáveis com a HCS

Relacionamos várias variáveis a HCS, não se obtendo significância nas estudadas: diabetes (p=0,183), AVC prévio (p=0,552), IVE (p=0,589),

dislipidemia ($p=0,99$), presença de fibrilação atrial ($p= 0,99$), presença de isquemia na TCC de admissão ($p=0,99$), diferentes Δt de admissão ($p=0.64$), conforme relacionados na tabela abaixo. Doses maiores de rt-PA também não se correlacionaram com maiores taxas de HCS. ($p=0,935$). A média de pontuação do NIHSS dos pacientes que evoluíram com HCS ($17,1 \pm 5,5$) foi maior que a média do NIHSS dos pacientes que não intercorreram com HCS ($14,72 \pm 5,54$), porém sem significado estatístico. A faixa etária também não se correlacionou a HCS (tabela 17).

Tabela 17 – Associação de diversas variáveis relacionando-as a presença ou ausência de hemorragia cerebral sintomática.

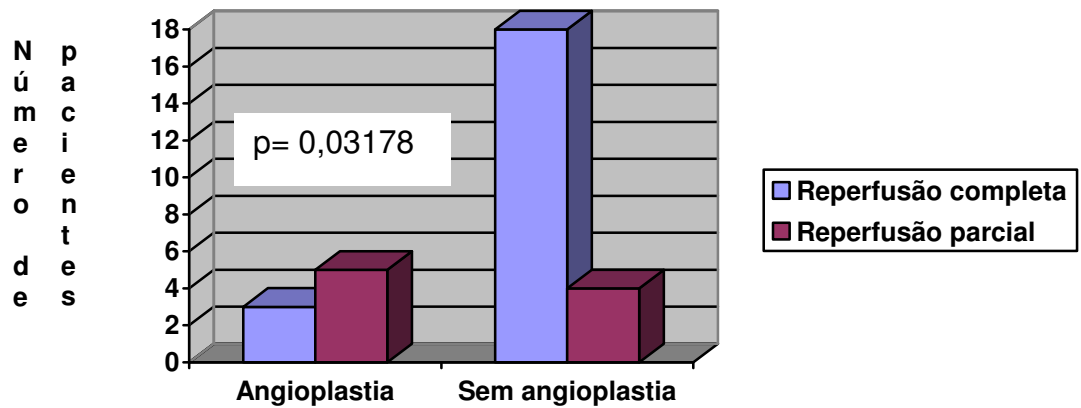
Amostra de n=30 pacientes	Hemorragia Cerebral Sintomática		Valor p
	Ausente n=25(100%)	Presente n=5(100%)	
Diabetes	3 (12%)	2 (40%)	0,1833
AVC prévio	6 (24%)	0 (0%)	0,5526
Disfunção Sistólica do VE	6 (24%)	2(40%)	0,5894
Dislipidemia	10 (40%)	2 (40%)	0,9999
FA prévia	10 (40%)	2 (40%)	0,9999
Isquemia na TCC da Admissão	12 (48%)	3 (60%)	0,9999
Faixas para Delta T (n=30)			0,564
0 a 90	2 (8%)	0 (0%)	
90 a 180	11(44%)	2 (40%)	
180 a 270	4 (16%)	0 (0%)	
270 a 360	5 (20%)	3 (60%)	
Acima de 360	3 (12%)	0 (0%)	
Duas Faixas de Delta T (n=30)			
0 a 180 min	13 (52%)	2 (40%)	1,000
Acima de 180 min	12 (48%)	3 (60%)	
NIHSS	14,72 \pm 5,54	17,4 \pm 5,03	0,3149
Idade média	66,88 \pm 12,96	69,60 \pm 9,40	0,738

Legenda: AVC- acidente vascular encefálico, VÊ – ventrículo esquerdo, FA – fibrilação atrial, TCC – tomografia computadorizada de crânio, Delta T – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise.

5.7.16 - Dose de rt-PA, angioplastia, reperfusão

Doses crescentes de rt-PA não se correlacionaram com maior reperfusão do vaso ($p=0,48279$), e a necessidade do uso de balão intracraniano associou-se negativamente à reperfusão completa do vaso acometido ($p= 0,03178$) (gráfico 29).

Gráfico 29 – Relacionamento da angioplastia intracraniana e a reperfusão completa do vaso ocluído.



6 – Discussão

Trata-se de um estudo prospectivo, não randomizado de série de 30 casos avaliando protocolo institucional em três centros, onde um grupo de pacientes que apresentava sinais e sintomas de AVCI, com intervalo do início do sintoma em território carotídeo até 6 horas ou até 12h para território vértebro-basilar, era submetido a trombólise intra-arterial, com ou sem a manipulação do trombo. Analisamos esses pacientes ao final de três meses, avaliando a reperfusão na fase aguda, benefícios e complicações deste tratamento. Não foi nosso objetivo avaliar ou comparar com os pacientes que, neste período de oito anos, foram submetidos a trombólise endovenosa, ou a tratamento na fase aguda sem terapia trombolítica, mas comparar com os resultados dos estudos que alicerçaram a terapia trombolítica no AVCI.

Com a análise destes dados, poderemos identificar determinados perfis de pacientes em que a terapia trombolítica intra-arterial possa ser benéfica ou mesmo contraindicada.

6.1 - Local do atendimento e frequência anual dos pacientes tratados

Todos os três hospitais dispunham de emergência, exames de imagem (tomografia e ressonância), laboratório nas 24h do dia e unidade de tratamento intensivo adequados ao pós-operatório dos pacientes, não sendo identificadas diferenças no atendimento nesses três hospitais. De acordo com o primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo¹¹², todos os três hospitais são classificados como nível A. O maior número de casos no ano de 2004 (10 pacientes) deveu-se à estruturação diferenciada da emergência do Hospital de Clínicas Niterói, com a inclusão de um neurologista em todos os plantões, aumentando o interesse dos profissionais pelas doenças cerebrovasculares e, por conseguinte, tornando mais eficaz o atendimento do AVCI. Tal estruturação foi descontinuada, levando à queda no número de diagnóstico nos anos subsequentes (gráfico 1). Esta evidência reforça a necessidade de organizar uma equipe de referência onde se inclui médico neurologista, enfermeira, fisioterapeuta, médico emergencista, radiologista e intervencionista, voltados para o atendimento na fase aguda do AVC.

Quereski *et al.*¹⁰⁷, em 2005, relataram que somente 6,8% dos pacientes que são admitidos com AVCI são trombolisados e em 2006, Bateman *et al.*¹⁰⁸ analisaram um banco de dados norte-americano com 248.964 pacientes admitidos com AVCI,

no período de 1999 a 2002, dos quais somente 1% receberam rt-PA intravenoso. Em nosso estudo, foram necessários oito anos em três instituições para se obter esta amostra de 30 casos, ou seja, obtivemos vinte e quatro anos de período de inclusão se somarmos o acompanhamento das três instituições, com uma média de inclusão de 1,25 pacientes/hospital/ano. O estudo PROACT II⁷⁸, que também utilizou a trombólise intra-arterial incluiu 180 pacientes, em 54 centros (Estados Unidos e Canadá), durante 2,5 anos. Portanto possuiu um período de inclusão de 135 anos, com uma média de inclusão de 1,33 pacientes/hospital/ano. Tal número aproxima-se muito do nosso número de inclusão por ano em cada hospital. Não possuímos o total de pacientes avaliados para se incluírem os 30 casos, porém no PROACT II⁷⁸, foi necessária avaliação de 12.323 casos, que após as exclusões pela história, pela clínica, exclusão pelos exames laboratoriais e tomográficos, resultou na inclusão de 180 pacientes. Tal exercício matemático serve para nos demonstrar não só a difícil tarefa de se incluir um paciente, mas também a dificuldade em se fazer o diagnóstico em tempo hábil para que algum procedimento terapêutico possa ser feito.

A dificuldade na inclusão inicia-se na percepção pré-hospitalar por leigos, do diagnóstico e da necessidade de rápido tratamento, como foi demonstrado Ground *et al.* (1998)¹¹³ e Wojner-Alexandrov *et al.* (2005)¹¹⁴, em que foi evidenciada uma melhora no atendimento do AVCI, após introduzir medidas educativas públicas.

6.2 – Idade

A média na idade dos pacientes foi de 67 ± 12 anos, próxima à média de idade de estudos como NINDS⁵⁷ (67 ± 10 anos), ECASS III⁶⁷ (64.9 ± 12.2 anos) e PROACT II⁷⁸ (64 ± 14 anos). Não houve diferença estatística na média de idade entre pacientes do sexo feminino e masculino ($70,0 \pm 14$ e $64,9 \pm 10$, respectivamente), apesar da discreta tendência das mulheres serem mais idosas (tabela 2 e figura 9).

Quando foi analisado o grupo de pacientes com acometimento da ACM, observou-se que o grupo que obteve melhor evolução no seguimento (ERm ≤ 2) apresentava uma média de idade de 62 ± 12 anos, significativamente menor do que a média dos pacientes com má evolução (ERm ≥ 3) que foi de 77 ± 06 anos (tabela 16). Este dado também foi observado por Brown *et al.* (2004)¹¹⁵ e Saposnik *et al.* (2005)¹¹⁶, ressaltando os cuidados necessários na inclusão de pacientes com idades elevadas. A maioria dos estudos clínicos excluiu os idosos acima de 80 anos, devido à maior possibilidade de má evolução. Ao se rever a história natural da doença do

AVCI em pacientes acima dos 80 anos, verifica-se que um terço dos pacientes vai a óbito no seguimento de três meses, e dois terços dos sobreviventes evoluem com importante desabilidade no acompanhamento. Estudos que incluíram esta faixa etária para trombólise venosa em Δt inferior a 3h elevaram a possibilidade de bom prognóstico no seguimento em 10% sem alteração na mortalidade¹¹⁷⁻¹¹⁸. Em nossa amostra, obtivemos cinco pacientes (20%) acima de 80 anos (anexo 8; pacientes 2, 6, 11, 84, 15) e apenas um apresentou boa evolução no seguimento ($ERm \leq 2$) (anexo 8; paciente 15). Apesar deste mau prognóstico observado na evolução, Gorman *et al.* (2002)¹¹⁹ obtiveram boa evolução em um paciente centenário tratado com trombólise endovenosa, numa janela terapêutica de 3h. O mesmo fato foi observado por Tanne *et al.* (2000)¹²⁰ em um estudo retrospectivo no qual foram tratados trinta pacientes com terapia trombolítica endovenosa, obtendo-se bom prognóstico em 37% dos pacientes; e Simon *et al.* (2004)¹²¹ assinalaram, em sua experiência de trombólise em 62 pacientes acima de 80 anos que 10% dos pacientes evoluíram com HCS, 33% com óbito e 20% com boa evolução. Esses autores discutem o benefício do tratamento desta faixa etária e nos leva a discutir este limite de idade em nossos protocolos, baseados nas recomendações do consenso nacional¹¹².

Apesar de a literatura relatar maiores taxas de sangramento em pacientes com mais idade, como identificado nos estudos para trombólise no IAM¹²², em nossa casuística, não houve diferença estatística entre as médias de idade para os pacientes que evoluíram com ou sem hemorragia cerebral sintomática (tabela 17).

6.3 - Parâmetros fisiológicos na admissão

A pressão arterial média de nossa amostra foi de $112 \pm 19,34$ mmHg (tabela 3). Apenas dois pacientes foram admitidos com níveis pressóricos acima dos níveis do protocolo de inclusão do estudo NINDS⁵⁷. Nenhum destes intercorreu com hemorragia cerebral sintomática (HCS) e um paciente obteve boa evolução. A monitorização invasiva da pressão arterial de forma contínua na terapia intra-arterial tem como benefício adicional o controle seguro dos níveis tensionais, reduzindo a possibilidade de exclusão à trombólise por níveis tensionais elevados¹¹².

Seis pacientes estavam sob ventilação invasiva no momento da terapia trombolítica (tabela 4). Três apresentaram boa evolução no seguimento ($ERm \leq 2$) e possuíam média de pontos na escala do AVCI na admissão de $11,6 \pm 2$ menor dos que apresentaram má evolução $20,3 \pm 4$. Portanto o prognóstico neste grupo de pacientes esteve relacionado ao quadro clínico da admissão e não ao fato de estar em ventilação assistida.

O IMC médio desta amostra foi de $26,49 \text{ Kg/m}^2$ (tabela 3), sem diferença nos grupos que tiveram boa ou má evolução ($26,74$ e $26,19$ respectivamente), embora Koon *et al.* (2009)¹²³ evidenciaram maiores eventos cardiovasculares e pior prognóstico na evolução dos pacientes com IMC baixo (menor que 25 Kg/m^2 mm).

6.4 – Tempo para início do tratamento (Δt)

O Δt médio de nossa amostra foi de 266 ± 175 min (tabela 4), semelhante ao do PROACT II⁷⁸ (270 min) e superior ao do ECASS III⁶⁷ (239 min) e NINDS⁵⁷, que randomizou pacientes até 180 min.

Os pacientes com boa evolução apresentaram uma média de Δt de 207 min; enquanto os pacientes com pior evolução, uma média de 333 min (tabela 15). Quando se analisou a evolução em cinco faixas de Δt (0-90 min, 90-180 min, 180-270 min, 270-360 min e acima de 360 min), identificou-se melhor evolução nos pacientes com Δt mais baixos (tabela 14). Quando estratificamos em duas faixas de janela terapêutica (0-270 min e maior que 270 min), observamos uma melhor evolução nos pacientes tratados até 270 min (tabela 14). Estes dados consolidam os achados que apontam para a importância da precocidade na abertura do vaso, pois quanto mais precoce a abertura do vaso ocluído, maior tecido em penumbra é resgatado (“Tempo é cérebro”), fato este evidenciado por Marler *et al.*⁵⁸ em subanálise do NINDS, onde a reperfusão precoce foi variável para bom prognóstico nas primeiras 24h e no seguimento de três meses.

Não obtivemos associação entre a ocorrência de HCS nas faixas de Δt analisadas acima (tabela 17), embora trabalhos como de Molina *et al.*¹²⁴ relatem maior incidência de HCS em pacientes trombolisados com Δt elevado.

6.5 – Exame clínico neurológico na admissão

A média da pontuação na escala de AVC em nossa amostra foi $15,17 \pm 5$ (tabela 4). As médias encontradas em outros estudos como o NINDS⁵⁷, PROACT

II⁷⁸, ECASS II⁶¹ e ECASS III⁶⁷ foram em média 14, 17, 11 e 11, respectivamente. Dezoito pacientes (60%) deram entrada com déficits neurológicos pontuados na escala de AVC ≥ 15 na admissão e destes apenas seis tiveram boa evolução no seguimento. Onze pacientes (36,6%) apresentavam-se com déficits pontuados na escala de AVC entre 14 e 8 e destes nove tiveram boa evolução. Um paciente apresenta com déficit pontuado pela escala do AVC ≤ 7 e apresentou boa evolução (gráfico 3). A pontuação na escala de AVC dos pacientes com boa evolução na nossa amostra foi de $12,69 \pm 5,16$ e a pontuação na escala de AVC dos que evoluíram com ERM ≥ 3 foi de $18 \pm 4,45$ (tabela 15). Portanto esta série confirmou os achados de vários outros estudos que correlacionam o exame neurológico na admissão ao prognóstico no seguimento^{57, 61, 67, 78}.

6.6 – Tomografia computadorizada de crânio na admissão

A tomografia computadorizada de crânio é um exame fundamental para seleção e acompanhamento durante a internação dos pacientes com AVCI, como foi inicialmente proposto por Hanaway *et al.*⁴⁹ em 1976 que após análise de pacientes com hemorragia intracraniana fatal, evidenciaram que foi utilizado trombolítico em pacientes com hemorragia intracraniana primária. Este estudo alertou sobre a necessidade de se descartar hemorragia intracraniana, antes de se iniciar a trombólise.

Metade dos nossos pacientes apresentou isquemia cerebral recente e 20% apresentavam isquemia antiga na TC de admissão (tabela 4 e 6). Não houve associação destes achados tomográficos com o prognóstico no seguimento (tabela 14) e na hemorragia cerebral sintomática (tabela 17).

A associação entre TCC isquêmica e evolução no seguimento é controversa na literatura, não devendo ser definidora de prognóstico, mas de inclusão ou exclusão para trombólise. Entretanto Hill *et al.* (2003)¹²⁵, Demchuk *et al.* (2005)¹²⁶ e Weir *et al.* (2006)¹²⁷ analisaram a associação entre alterações isquêmicas na TCC de admissão pela pontuação do ASPECTS¹⁷³ (anexo 7), concluindo que pacientes com pontuações mais elevadas (menores alterações na TCC) tiveram maior chance de resultado favorável aos três meses. Porém Patel *et al.* (2001)¹²⁹, analisando TCC pelos critérios ECASS⁶¹, não relacionaram achados tomográficos com evolução no seguimento. Portanto a presença de alterações isquêmicas na TCC, seja pelos critérios ECASS⁶¹, seja pelos do ASPECTS¹²⁸, não deve ser critério isolado preditor

de evolução, mas a combinação de variáveis como o exame clínico da admissão, Δt , e outras variáveis fisiológicas.

6.7 – Glicemia

A glicemia média em nossa amostra foi de 126 ± 38 (tabela 5). Observou-se uma glicemia média significativamente menor nos pacientes com boa evolução no seguimento ($ERm \leq 2$) (108 ± 23) do que nos pacientes com pior evolução (146 ± 42) (tabela 15). Este achado já havia sido relatado por Bruno A *et al.* (1999)²⁸ e Bruno A *et al.* (2002)¹³⁰, que identificaram a hiperglicemia nas primeiras 24h como fator independente de mau prognóstico em AVCI e reforçam a necessidade do controle glicêmico na admissão¹³¹.

6.8 – Fatores de risco para doença aterosclerótica e patologias progressas

Comparando os fatores de risco presentes em nossa amostra (tabela 6), com os fatores de risco presentes no estudo NINDS⁵⁷, encontramos: hipertensão arterial presente em 70% (65% no NINDS), tabagismo em 50% (36% no NINDS), AVC prévio em 20% (14% no NINDS), fibrilação atrial em 40% (19% no NINDS), disfunção sistólica do VE em 26,7% (17% no NINDS), diabetes em 16,7% (21% no NINDS), infarto agudo do miocárdio em 13,3% (22% no NINDS). Relatamos também dislipidemia em 40%, aterosclerose sistêmica em 37%, insuficiência renal em 10%, forame oval patente em 7% e obstrução carotídea em 10%. Percebe-se que alguns fatores de risco para o AVC estão intimamente relacionados aos fatores de risco para a doença aterosclerótica².

6.9 – Mecanismos etiológicos

Rosamond *et al.* (2008)² publicaram, utilizando a classificação do TOAST¹² (anexo 6), uma atualização da incidência dos mecanismos etiológicos do AVCI, identificando o cardioembolismo em 20 a 25%, mesmo percentual da embolia de grandes artérias, o infarto de pequenas artérias em 20% e 30 a 40% para outras etiologias e causa indeterminada.

Na terapia intra-arterial, em que é necessária a visualização do vaso ocluído, o infarto de pequenos vasos, com acometimento de ramos perfurantes e área isquêmica inferior que $1,5\text{cm}^3$, sem acometimento cortical (tipo III na classificação de TOAST), não é incluído, pois não é identificado o ponto de oclusão.

Em nossa casuística, classificamos a etiologia do AVCI segundo estudo TOAST¹² (anexo 6). Identificamos o mecanismo de formação do trombo em 67% (gráfico 6). A principal causa foi o cardioembolismo, encontrado em 47% dos pacientes (fibrilação atrial em 12 pacientes e presença de forame oval patente em 2 pacientes), trombose de grandes vasos em 20% (3 trombozes de carótida e 3 trombozes em território vértebro-basilar), outras etiologias e origem indeterminada em 33% (10 pacientes). O estudo PROACT II⁷⁸, onde os pacientes também foram submetidos a trombólise intra-arterial, identificou os seguintes mecanismos etiológicos no grupo submetido a terapia intra-arterial: complicações de angiografia em 1% (1 paciente), cardioembolismo em 60% (72 pacientes), aterosclerose de grande artéria em 9% (11 pacientes) e outras etiologias ou indeterminadas em 30% (37 pacientes).

Portanto, levando-se em consideração o que foi exposto, os mecanismos etiológicos foram semelhantes ao PROACT II, que também utilizou a terapia intra-arterial. Tivemos um maior percentual de cardioembolismo (47% na nossa amostra contra 25%), esperado pela incidência dos mecanismos de AVCI descritos por Rosamond *et al.* (2008)². Isto se deveu provavelmente à exclusão do grupo de pequenos vasos. A aterosclerose de grande artéria (20%) e mecanismos outros ou indeterminados (30%) foram semelhantes ao descrito na literatura.

6.10 – Medicamentos em uso no momento da admissão

As medicações que estavam sendo utilizadas estão sumarizadas na tabela 7, guardando proporcionalidade com a prevalência das patologias progressivas e com os fatores de risco para doença aterosclerótica e para o AVCI, exceto para o cardioembolismo. É importante observar que embora o cardioembolismo tenha sido o principal mecanismo de AVCI, nenhum paciente estava em uso de anticoagulante oral. Isto significa que maiores ações educativas devam ser feitas pelas sociedades de cardiologia e sociedade brasileira de doenças cérebro-vasculares, no esforço de melhorar a prevenção primária para o AVCI.

6.11- Artéria responsável pelo quadro clínico na admissão

Um inquestionável benefício da terapia intra-arterial é a identificação precisa e detalhada, não só do vaso ocluído existente, mas também informações como a circulação colateral, quantidade de trombo e identificação do envolvimento da

carótida interna. Identificamos a artéria culpada em todos os pacientes (tabela 8 e gráfico 7). Como já discutido anteriormente, os pacientes com infartos lacunares não foram trombolisados pelo fato de não ser identificado o vaso ocluído, devido às pequenas dimensões desses vasos e a inexistência de circulação colateral que, algumas vezes, auxilia na identificação da artéria culpada.

A oclusão da ACM foi encontrada em 25 pacientes; em sua primeira porção identificada em 20 pacientes (67%) e na segunda porção, em cinco (17%). Esta diferenciação é importante porque as artérias lenticuloestriadas originam-se, em sua maior parte, da primeira porção e esses vasos são vasos terminais que não são supridos por colaterais, sendo perfundidas apenas pelo fluxo anterógrado de M1, proporcionando infartos mais extensos, com maiores seqüelas, acometendo núcleos da base e cápsula interna.

Os pacientes com envolvimento da artéria cerebral média tiveram significativa melhor evolução do que o envolvimento de outros territórios (tabela 14). A hemorragia cerebral sintomática ocorreu em quatro pacientes com oclusão da ACM (anexo 8; pacientes 1 ao 4) e um paciente com oclusão da ACP (anexo 8; paciente 5).

6.12 – Território cerebral acometido

As oclusões arteriais encontradas em nossa casuística foram divididas em três territórios cerebrais (tabela 9 e gráfico 8): território carotídeo direito (envolvido em 46,7% dos pacientes), território carotídeo esquerdo (envolvido em 43,3% dos pacientes) e circulação posterior (envolvido em 10% dos pacientes).

Avaliando a escala do exame de ACV na admissão (NIHSS), não evidenciamos diferença em relação ao acometimento do hemisfério esquerdo (NIHSS médio=14,71 \pm 4,7) ou direito (NIHSS médio=14,15 \pm 5,7). Porém os pacientes com acometimento do território posterior foram admitidos com pontuação média na escala de AVCI de 21,66 \pm 5,4. Isto reflete a gravidade do quadro do acometimento do território posterior como analisado em uma metanálise por Smith (2007)¹³², na qual relatou pior prognóstico nestes pacientes (mortalidade entre 40 a 86%), principalmente quando o vaso não foi reperfundido. Nesta metanálise a abertura intra-arterial deste vaso foi em média 67%, reduzindo a mortalidade média para 50%. Em face deste prognóstico ruim na ausência da reperfusão da artéria basilar, permite-se uma janela terapêutica expandida até 12h¹³¹

A evolução no seguimento destes três grupos foi significativamente melhor nos pacientes com acometimento do dimídio direito (tabela 14 e gráfico 15), possivelmente por se tratar de hemisfério não dominante.

6.13– Circulação colateral na arteriografia diagnóstica

A sua presença é analisada durante a arteriografia e classificada em cinco tipos conforme proposto por Higashida *et al.* (2003)¹⁰⁰, onde a avaliação é zero quando não há circulação colateral visível e 4 quando a circulação é tão boa que chega ao ponto de oclusão rapidamente (anexo 5). Nesta amostra todos os pacientes foram avaliados quanto ao grau das colaterais (tabela 10 e gráfico 9), sendo encontrado grau 0 em 6 pacientes (20%), grau 1 em 9 pacientes (30%), grau 2 em 8 pacientes (26,7%), grau 3 em 6 pacientes (20%) e grau 4 em um paciente (3,3%).

Analizamos as sequelas no seguimento (ERm), em relação ao grau de colaterais presentes na arteriografia diagnóstica da admissão. Dividimos as colaterais em dois tipos; boa colateral (quando os pacientes eram classificados em 4,3 e 2) e colateral ruim (quando eram classificados em 1 e 0). Os pacientes que apresentaram boa colateral na admissão tiveram significativa melhor evolução no seguimento de três meses (tabela 14). Este resultado pode ser explicado pela presença de melhor circulação colateral resgatando a área de penumbra e reduzindo a área isquêmica.

6.14 – Características do tratamento

A dose média do rt-PA utilizada foi de 26 ± 12 , com mediana de 25 (tabela 11). A dose de rt-PA utilizada nos pacientes com boa evolução (22mg) foi significativamente menor que nos pacientes com má evolução (32mg) (tabela 15 e 16 e figura 14). Isto provavelmente reflete a maior quantidade de trombo em alguns pacientes, levando a necessidade de maiores doses de rt-PA para dissolução do trombo. Esta quantidade maior foi diretamente proporcional ao tempo utilizado para reperfusão, pois a dose é constante ao longo do procedimento, variando apenas o tempo que foi necessário para abertura do vaso. Entretanto nos pacientes onde foram necessárias maiores doses de rt-PA não se correlacionou nem com a maior

reperfusão do vaso ($p=0,482$), nem com o aumento da hemorragia cerebral sintomática ($p=0,935$).

Em oito pacientes (27%) com oclusão em ACM, em que não conseguimos reperfusão completa com trombolítico, a utilização combinada da angioplastia intracraniana (anexo 8; pacientes 1,2,3,9,13,18,22 e 30) não se correlacionou a reperfusão completa (gráfico 23). Este insucesso pode ser explicado pela grande quantidade de trombo, onde nem trombolítico nem terapia combinada com balão resgatam o fluxo arterial completo. Entretanto é importante ressaltar que a técnica com balão permitiu resgatar o fluxo da primeira porção da artéria cerebral média nos oito pacientes.

A utilização do trombolítico no tratamento do AVCI passou por grande transformação em relação ao tipo de trombolítico utilizado, à janela terapêutica para tratamento, à duração da administração e à dose utilizada. Os trabalhos foram direcionados visando a segurança, reperfusão e evolução. Em 1976, Fletcher *et al.*⁴⁸ e Hanaway *et al.*⁴⁹ testaram a utilização de *urokinase* em humanos com Δt entre 8 e 34h e concluíram que com este Δt ocorreram muitas complicações hemorrágicas. Em 1990 Lyden *et al.*⁴⁰, em modelo animal, procurando o melhor tipo de trombolítico, compararam a utilização da SK e do rt-PA e concluíram ser o rt-PA mais seguro, com menor complicação hemorrágica. Em 1995 foi publicado o estudo NINDS⁵⁷, que incluiu a trombólise endovenosa no tratamento do AVCI. No sentido de encontrar uma melhor modalidade terapêutica, em 1998 Del Zoppo *et al.*⁷⁷ modificaram o regime de heparina administrada com a *urokinase* intra-arterial para reduzir a hemorragia cerebral. Um ano após, Furlan *et al.*⁷⁸ publicaram o PROACT II, no qual colocou a trombólise intra-arterial como possibilidade em diferente janela terapêutica. Em 1999, Lewandowski *et al.*⁸⁸ publicaram um estudo que avaliou a trombólise associada mista (EV e IA). Recentemente o estudo ECASSIII, publicado por Hacke *et al.*⁶⁷, expandiu a janela terapêutica da trombólise venosa para 4,5h. Portanto até se chegar ao modelo atual de tratamento, muito se estudou, chegando-se a uma terapia trombolítica mais segura possível, para que o benefício supere o risco no tratamento do AVCI.

A angioplastia carotídea com *Stent* no momento da trombólise foi realizada em apenas um paciente, apesar do resultado eficaz do trombolítico no território intracraniano, em que a existência de lesão residual importante em carótida poderia favorecer a reoclusão.

6.15 – Reperusão do vaso alvo

Obtivemos reperusão total do vaso alvo, onde nenhum trombo residual foi angiograficamente encontrado em 21 pacientes (70%), e obtivemos reperusão parcial nos outros 9 casos (30%). Apresentaram boa evolução 13 pacientes que apresentaram reperusão completa e apenas três pacientes que tiveram reperusão incompleta. Porém não atingimos a significância estatística (tabela 14 e gráfico 19). Hacke *et al.* (2004)⁷⁶, em metanálise dos estudos de trombólise no AVCI, identificaram melhor evolução nos pacientes que obtiveram abertura do vaso, alertando-nos para a necessidade de abrir o vaso ocluído. Em 1992 Von Kummer *et al.*⁵¹ testaram o uso do rt-PA venoso em protocolo de AVCI em 32 pacientes com comprovação angiográfica da oclusão. Os pacientes foram monitorizados com doppler transcraniano e, após a lise, foi realizada arteriografia de controle para evidenciar reperusão em 90min e 12 a 24h após lise. A reperusão do vaso foi encontrada em 11 pacientes (34%) na arteriografia de 90min e em 17 pacientes (54%) na segunda arteriografia. Tais protocolos **não cegos**, onde se visualiza a oclusão e se excluem os infartos lacunares, são úteis para comprovar a oclusão e a reperusão de grandes artérias. Alexandrov *et al.* (2002)⁷¹ analisaram a reperusão através de doppler transcraniano e relataram 30% de reperusão, quando a carótida estava acometida, e 48%, quando a ACM estava acometida. Wolpert *et al.* (1993)⁷³, com protocolo de arteriografia após a trombólise venosa, encontraram taxas menores de reperusão de 10% nas oclusões carotídeas e 25% nas oclusões da ACM. Em 2006, Yamaguchi *et al.*⁸³ relataram alguma reperusão em cerca de 74% dos pacientes submetidos a trombólise intra-arterial com *urokinase*. A reoclusão de vaso inicialmente com abertura pode ocorrer em até 34%, repercutindo em pior evolução no seguimento⁷¹⁻⁷².

A reoclusão provavelmente ocorre devido à presença de trombo residual importante. Este fato fez incluir em nossa técnica, que, mesmo com a melhora do fluxo, constatou a presença de trombo residual, o que nos levou a continuar a infusão de trombolítico, devido à possibilidade de reoclusão.

O estudo MERCI⁹⁸, em que nenhum trombolítico foi utilizado, obteve uma reperusão de 46%, com hemorragia cerebral sintomática em 7,8% dos casos. Esta reperusão foi superior a alguns estudos de trombólise, podendo ser útil em alguns

pacientes em que a terapia trombolítica seja contraindicada. Por outro lado, a taxa de HCS nos faz refletir na experiência de autores que concluem que os pacientes que reperfundem sangram mais que aqueles em que o vaso permanece ocluído¹²⁴.

6.16 – Hemorragia cerebral sintomática

A hemorragia cerebral intracraniana foi detectada em 14 pacientes (46,7%), dos quais, cinco foram hemorragia cerebral sintomática (16,6%), onde houve piora de 4 ou mais pontos na escala de AVC, num período de até 36h (tabela 12). Não conseguimos correlacionar a maior frequência de HCS a nenhuma variável independente (tabelas 17), tais como: isquemia na TCC de admissão ($p=0,99$), diferentes faixas de Δt ($p=0,56$), faixa etária ($p=0,73$), diabetes ($p=0,18$), escala de ACVI na admissão ($p=0,314$). Hacke *et al.* (2004)⁶⁶ publicaram uma metanálise com o objetivo de expandir o Δt , com 5,9% de HCS, correlacionando a HCS com a utilização do rt-PA e com a idade, não se correlacionando com Δt , nem com a pontuação da escala de AVC. Von Kummer *et al.* (1992)⁵¹, em um protocolo onde foi utilizada a confirmação angiográfica da reperfusão em 34% dos pacientes e observou um sangramento assintomático de 28% e HCS em 9%. No estudo NINDS, a hemorragia sintomática ocorreu em 6,4% dos casos e estava associada a alterações tomográficas isquêmicas e à pontuação na escala do AVC ≥ 20 na admissão. Os estudos ECASS I (1995)⁶¹, ECASS II (1998)⁶² e ATLANTS (1999)⁶³, também na tentativa de expandir o Δt para tratamentos, tiveram HCS superiores ao estudo NINDS, determinando reajustes em seus protocolos. Brett *et al.* (2009)¹³³ identificaram HCS em 5,6% de 965 pacientes submetidos a trombólise venosa com rt-PA.

Em nossa casuística, analisamos os cinco pacientes que evoluíram com HCS e encontramos alguns possíveis fatores para esta evolução:

- Obtivemos reperfusão completa em quatro dos cinco pacientes, e melhora do fluxo no quinto. A reperfusão do vaso perfunde de forma imediata áreas de parênquima cerebral, ou mesmo de artérias que poderiam estar necróticas, proporcionando algum grau de hemorragia cerebral.
- Quatro HCS ocorreram na nossa experiência inicial nos anos de 2002 e 2003. (anexo 8; pacientes 1, 3, 4 e 5) Neste período, utilizávamos bolus de heparinização plena com 70U/kg para realizar a arteriografia. A este exame, seguia-se a trombólise intra-arterial. Esta heparinização utilizou menor dose

de heparina do que a experiência inicial de Del Zoppo *et al.* no PROACT I⁷⁷, quando, após um período inicial com 16 pacientes em que era feito bolus de 100U/kg de heparina, observaram 72,7% de hemorragia intracraniana, com 27,3% de hemorragia cerebral sintomática. Apesar de não utilizar doses tão altas quanto nesta experiência inicial de Del Zoppo, utilizamos doses mais elevadas do que a preconizada por este grupo, quando eles reduziram o bolus de 100U/kg para 40U/kg. Após mudarmos nosso regime de heparinização, obtivemos queda abrupta na incidência de HCS. O último paciente que apresentou HCS após mudança do regime da heparinização ocorreu em 2008 (anexo 8; paciente 2). Este apresentava idade de 84 anos e Δt indeterminado (acordou com déficit), sendo incluído devido à presença de áreas de *mismatch*, ou seja, áreas que ainda poderiam ser consideradas viáveis, porém não perfundidas, caracterizando áreas de penumbra isquêmica. Tal **critério funcional** foi descrito por Fink JN *et al.* (2002)¹³⁴, avaliando um grupo de pacientes que acordaram com AVCI e relataram ressonância funcional favorável à trombólise. Porém Kent *et al.* (2005)¹³⁵ ressaltaram que se deve ter cautela na interpretação do *mismatch* clínico-imagenológico.

- Outros possíveis fatores predisponentes para hemorragia cerebral foram encontrados nos quatro pacientes de nossa casuística inicial de HCS. Um paciente estava no oitavo dia de pós-operatório de cirurgia cardíaca, tratando-se então de quebra de protocolo (anexo 8; paciente 3). Um segundo paciente apresentou o AVCI após 6 dias de um IAM tratado com angioplastia com implante de *stent*, (anexo 8; paciente 5) estando com dupla antiagregação (AAS+tienopiridínico). Tanne *et al.* (2002)¹³⁶ e Brett *et al.* (2009)¹³⁷ observaram maior risco de HCS em pacientes submetidos a trombólise em vigência de dupla antiagregação. Um terceiro paciente com Δt alargado (330min), e TCC de crânio evidenciando área de isquemia superior a 1/3 de correspondente a área da ACM, tratando-se de nova violação ao protocolo dos critérios tomográficos do ECASS (anexo 8; paciente 1). O último paciente apresentou HCS, sem outro motivo aparente, exceto os níveis de heparinização elevados. Este foi o único com boa evolução no seguimento (anexo 8; paciente 4).

Portanto quatro das cinco HCS ocorreram na fase inicial (primeiros sete casos entre os anos de 2001 e 2003) da experiência do grupo com a abordagem do AVCI, com nítida redução deste evento após este período (uma HCS entre os anos de 2004 e 2009). Katzan *et al.* (2003)¹³⁸ observaram um aumento no número de pacientes tratados e redução do número de violação de protocolo com programas de educação continuada sobre AVCI. E Birbeck GL *et al.* (2006)¹³⁹ relataram a redução da mortalidade no atendimento ao AVCI, com a instituição de equipes multidisciplinares em unidades de atendimento específicas. Trouillas & Kummer (2006)¹⁴¹ não correlacionaram a HCS com a gravidade clínica na admissão, porém a própria trombólise às alterações na hemostasia e às violações de protocolo.

A hemorragia cerebral está diretamente relacionada ao grau de reperfusão. Nesta série de casos, conseguimos uma reperfusão superior à descrita na literatura, devido ao entendimento de que havia necessidade da abertura do vaso. Para tal, utilizamos doses mais elevadas de trombolítico, tempos maiores de trombólise, angioplastia intracraniana em oito casos e angioplastia de carótida em um. Acreditamos que o **preço** da abertura do vaso, para áreas possivelmente necrosadas tenha contribuído para estes percentuais de sangramento acima dos relatados na literatura. Na casuística, houve uma tendência de pior evolução nos pacientes com HCS, não atingindo significância estatística (tabela 14).

Hematoma extracraniano, associada ao sítio de punção, foi verificado em apenas um paciente.

6.17 – Evolução dos pacientes

Em nossa casuística, a boa evolução no seguimento mínimo de três meses, definida com ERm ≤ 2 , foi obtida em 53% pacientes da amostra total e em 64% da amostra em que a ACM estava acometida (tabela 13 e gráficos 10, 11 e 12). Alguns estudos de trombólise venosa, como o NINDS⁵⁷, definiram boa evolução daqueles pacientes com ERm ≤ 1 , ocorrida em 39% deles. No estudo CASES⁶⁵, Hill *et al.* (2005) observaram boa evolução em 37% dos casos. Hacke *et al.*, em 2008, no estudo ECASS-III⁶⁷, obtiveram boa evolução em 52,4% do grupo tratado, contra 45,2% do grupo controle, uma evolução melhor que no grupo tratado do NINDS. A média de Δt deste estudo foi de 4h e o NIHSS médio foi de 11. Na nossa série, se utilizarmos o ERm ≤ 1 obteremos uma boa evolução em 56% dos pacientes com acometimento da ACM.

A boa evolução no seguimento e a presença de HCS parecem estar associadas à gravidade inicial do quadro clínico, como relatado por Adams *et al.* (1999)¹⁴¹.

A média da pontuação na escala de AVC de nossa amostra foi 15 ± 17 (tabela 4), com boa evolução em 53% (tabela 13 e gráficos 10,11 e 12). O NINDS⁵⁷ evidenciou NIHSS de 14 e apresentou boa evolução em 39%. O PROACT⁷⁸ evidenciou NIHSS na admissão de 17 e boa evolução foi verificada em 40% dos pacientes. No ECASS III⁶⁷ o NIHSS foi de 11 e a boa evolução em 52%, porém neste estudo até o controle, onde não foi feito o trombolítico, obteve uma boa evolução (45%). A literatura nos permite observar uma nítida relação entre gravidade na admissão e a evolução no seguimento.

Alguns grupos de pacientes chamaram-nos atenção, como os pacientes diabéticos (5 pacientes – 16,7%), nos quais apenas um obteve boa evolução ($p=0,157$), e o grupo de pacientes com disfunção sistólica do VE (8 pacientes – 26,7%), na qual seis pacientes obtiveram evolução desfavorável e apenas dois com boa evolução ($p=0,101$) (tabela 14).

6.18 – Violações de protocolo

Violação no protocolo de inclusão ocorreu em três casos (10%), todos com evolução desfavorável e HCS. Primeiro caso (anexo 8; paciente 2), em paciente com Δt indeterminado, porém com *mismatch*, sugerindo penumbra isquêmica. Um segundo caso (anexo 8; paciente 3) de trombólise em cirurgia de grande porte, ocorrida há menos de 14 dias e um terceiro paciente (anexo 8; paciente 1) onde a análise da TCC de crânio evidenciou área de isquemia superior a 1/3 de correspondente à área da ACM. Dois destes ocorreram na fase inicial de nossa experiência e um terceiro devido ao apelo da imagem do *mismatch*, superando o critério de exclusão clínica do paciente. Lopes *et al.* (2001)¹⁴² associaram violação de protocolo à evolução com hemorragia cerebral sintomática.

6.19 - Fatores prognósticos de evolução

Os pacientes com acometimento da cerebral média evoluíram melhor no seguimento do que os pacientes com envolvimento de território vértebro-basilar, ACA e ACP ($p=0,014$).

Pacientes com uma das variáveis IVE ($p=0,101$), diabetes ($p=0,157$) e HCS ($p=0,157$) tiveram tendência a pior prognóstico.

Pacientes que possuíam melhores colaterais pela arteriografia tiveram melhor evolução no seguimento ($p=0,066$.)

Pacientes com acometimento do hemisfério direito tiveram melhor evolução do que os acometidos em hemisfério esquerdo e circulação posterior ($p=0,069$).

Pacientes com Δt menor para trombólise evoluíram melhor. Quando se verificou o Δt antes e após 270min, obtivemos significância estatística ($p=0,057$).

Analisando algumas variáveis quantitativas da amostra total (30 pacientes), tivemos pior prognóstico nos pacientes que apresentavam individualmente as seguintes variáveis: glicemias mais elevadas ($p=0,003$), maior déficit neurológico na admissão ($p=0,012$), maiores doses de rt-PA ($p=0,083$) e faixas etárias mais elevadas ($p=0,011$).

Analisando algumas variáveis quantitativas da amostra dos pacientes com acometimento exclusivo da artéria cerebral média (25 pacientes), tivemos pior prognóstico nos pacientes que apresentavam individualmente as seguintes variáveis: glicemias mais elevadas ($p=0,027$), maior pontuação na escala neurológica ($p=0,044$) e faixas etárias mais elevadas ($p=0,003$).

6.20 - Fatores prognósticos para hemorragia cerebral sintomática

Avaliamos diversas variáveis e não detectamos nenhuma isolada que guardasse relação com este desfecho.

Entretanto a violação de protocolo pareceu-nos, como descrito por diversos autores, o principal fator para a evolução com HCS.

6.21 – Considerações finais

Em suma, este trabalho demonstrou que a metodologia de se fazer a terapia trombolítica intra-arterial, permite restabelecimento do fluxo de uma área em sofrimento isquêmico. Sendo assim, proporciona uma melhor recuperação neurológica. Sabemos que são poucos os centros no mundo que se tornam referências para este tipo de trombólise terapêutica. Não foi objetivo de nosso

trabalho avaliar custo, porém entendemos que proporcionar melhor evolução e qualidade de vida é a meta principal de qualquer terapia.

Uma limitação do nosso trabalho foi não ter randomização para trombolítico endovenoso ou intra-arterial, não ter o grupo de quem não foi trombolizado, e por não ter avaliador cego, o que permitiria um maior número de conclusões. Apesar de ser um pequeno número de pacientes e permitir poucas conclusões, este trabalho estimula o nosso grupo de investigação a permanecer nesta linha de pesquisa de investigação clínica.

7 – Conclusões

A trombólise intra-arterial associada à manipulação do trombo no AVCI agudo mostrou-se um procedimento eficaz, pois permite a avaliação precisa do ponto de oclusão, do grau de circulação colateral e proporciona maior percentual de recanalização.

A trombólise intra-arterial associada à manipulação do trombo mostrou-se eficaz no restabelecimento do fluxo do vaso em todos os pacientes.

A trombólise intra-arterial associada à manipulação de trombo foi relacionada à melhor evolução no seguimento, com resultados superiores aos principais estudos sobre trombólise no AVCI.

A boa evolução foi associada ao acometimento da cerebral média em relação às outras artérias, à presença de boas colaterais pela arteriografia, a pacientes com acometimento do hemisfério direito e pacientes trombolizados precocemente. A má evolução foi associada a glicemias mais elevadas na admissão, a maior déficit neurológico na admissão, a necessidade de doses mais elevadas de trombolítico e a faixa etária elevada.

Anexo 8

ANEXO - 1**Ficha de Coleta de Dados**

Estudo: Análise do método de trombólise intra-arterial associada à manipulação do trombo e da evolução neurológica de pacientes atendidos na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico

Nome	
Nome e registro do Hospital	
Fone	
Idade	
Sexo	
Peso	
Altura	
FC	
IMC	
Data da Internação	
Início dos Sintomas	
AVC prévio	
Dislipidemia	
Presença de disfunção sistólica do VE	
Doença aterosclerótica sistêmica	
IAM prévio	
Fibrilação Atrial	
Tabagismo	
Insuficiência renal	
Hipertensão arterial	
Hipotireoidismo	
Diabetes melitus	
Fatores de Risco	
Dose do Trombolítico	
Glicemia na chegada	
Hematócrito	
Leucograma	
Prótese respiratória	
Presença de isquemia na TC inicial	
Transformação Hemorrágica	

Transformação Hemorrágica importante	
Sangramento extracraniano	
Pressão arterial PS	
Pressão arterial diastólica	
Pressão arterial sistólica	
Glasgow PS	
Pontos da escala do AVC no PS	
Artéria acometida	
Grau de colateral	
Reperusão	
Uso de AAS	
Uso de estatina	
Complicações	
Desabilidade aos 90 dias (msR)	
Tempo de Internação	

ANEXO - 2**Escala de AVC do NIH**

Itens	Definição da pontuação	Pontos
1-Orientação	0 = alerta e responsivo	
1a. Nível de consciência	1 = desperta com estímulo verbal 2 = desperta somente com estímulo doloroso 3 = resposta reflexa ou sem resposta	
1b. Orientação: pergunta idade e mês. A resposta deve ser exata.	0 = ambas corretas 1 = apenas uma correta 2 = nenhuma correta	
1c. Comandos: abrir/fechar os olhos, apertar/soltar a mão com a mão sã	0 = ambas corretas 1 = uma correta 2 = nenhuma correta	
2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca)	0 = normal 1 = paresia do olhar conjugado 2 = desvio conjugado do olhar	
3. Campo visual: se tiver cegueira monocular os campos visuais do olho não devem ser considerados	0 = normal 1 = hemianopsia parcial, quadrantanopsia, extinção 2 = hemianopsia completa 3 = cegueira cortical	
4. Paresia facial: considere simetria da contração facial em resposta à dor nos pacientes com alteração no nível de consciência.	0 = normal 1 = paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico) 2 = paresia no segmento inferior da face 3 = paresia completa	
5. Força membro superior: braços estendidos a 90 ⁰ (sentado) ou 45 ⁰ (deitado) por 10seg. Iniciar com lado não-parético.	0 = sem queda 1 = queda, mas não atinge o leito 2 = tem força contra a gravidade, mas não sustenta 3 = sem força contra a gravidade, mas tem contração 4 = sem movimento e sem contração	
6. Força membro inferior: elevar perna a 30 ⁰ deitado por 5 seg.	0 = sem queda 1 = queda, mas não atinge o leito 2 = tem força contra a gravidade, mas não sustenta 3 = sem força contra a gravidade, mas tem contração 4 = sem movimento e sem contração	
7. Ataxia apendicular: checar teste index-nariz e calcanhar-joelho em ambos os lados. Se o paciente estiver afásico ou plégico, não considerar.	0 = sem ataxia (ou afásico, hemiplégico) 1 = ataxia em membros superior OU inferior 2 = ataxia em membros superior E inferior	

8. Sensibilidade dolorosa	0 = normal 1 = déficit unilateral, mas reconhece o estímulo (ou afásico, confuso) 2 = déficit total. Coma, perda bilateral	
9. Linguagem: descrever o que está acontecendo na figura apresentada. O paciente entubado deve escrevê-la.	0 = normal 1 = afasia leve ou moderada (compreensível) 2 = afasia severa (quase sem troca de informações) 3 = mudo, afasia global, coma	
10. Disartria: ler algumas palavras	0 = normal 1 = leve a moderada 2 = severa, ininteligível ou mudo X = entubado	
11. Extinção/Negligência: tocar o paciente em ambas mãos simultaneamente, mostrar os dedos em ambos os campos visuais, perguntar sobre o lado afetado.	0 = normal 1 = negligência ou extinção em uma modalidade sensorial 2 = negligência em mais de uma modalidade sensorial	

TOTAL: _____

ANEXO - 3**Escala de Rankin Modificada (Bonita & Beaglehole, 1988)**

Pontuação	Descrição
0	Sem sintomas até o momento.
1	Sem sintomas significantes de incapacidade; capaz de realizar seus deveres e atividades usuais.
2	Inabilidade leve; incapaz de realizar seus deveres e atividades previstas, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio.
3	Inabilidade moderada; precisa de alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência.
4	Inabilidade discretamente severa; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às suas necessidades físicas sem assistência.
5	Inabilidade severa; acamado, inválido, requer constante atenção e cuidados de enfermagem.
6	Morte.

TOTAL (0-6): ____

ANEXO -4**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADMINISTRAÇÃO DE ATIVADOR RECOMBINANTE DO PLASMINOGÊNIO TISSULAR**

O Sr.(a) está apresentando um ataque cerebral ou derrame, que também recebe a denominação de acidente vascular cerebral isquêmico ou infarto cerebral. Este tipo de problema que o Sr.(a) apresentou é causado por um coágulo que está obstruindo a chegada de sangue para uma área do seu cérebro. Por causa deste coágulo, esta região do cérebro está exposta a lesão irreversível. Recentes estudos informam que, se nós pudermos dissolver este coágulo, aumentaremos a chance de reduzir a quantidade de cérebro lesado, possibilitando a redução de sequelas, e desta forma, uma vida com melhor qualidade.

Nossa equipe médica está capacitada para utilizar esta medicação, ajudando a minimizar a lesão cerebral. O nome desta medicação é rt-PA, ou ativador recombinante do plasminogênio tissular. Este remédio dissolve o coágulo mais rapidamente que os anticoagulantes. O rt-PA é uma substância normalmente produzida pelo corpo humano, e pode ser usada somente por via intravascular para o tratamento do infarto cerebral.

O uso do rt-PA não é isento de riscos, podendo ocasionar sangramentos, inclusive no cérebro em até 6% dos pacientes tratados, com potencial risco de vida. Quanto mais curto o período de início do uso da medicação, menores as chances de sangramento, além de aumentar a possibilidade de o seu cérebro ser capaz de recuperação quando o coágulo for dissolvido.

Com a sua assinatura, o Sr.(a) está indicando que compreendeu perfeitamente este tratamento , os possíveis benefícios e riscos, e que concorda em receber a medicação rt-PA.

Nome do paciente: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do paciente ou responsável: _____

Se o Sr.(a) não é o paciente, por favor escreva o seu nome e o grau de parentesco com o paciente.

Nome: _____

Assinatura: _____

Parentesco: _____

Data: _____

Testemunha: _____

ANEXO - 5**Fluxo colateral avaliado pela arteriografia, segundo Higashida *et al.* (2003)¹⁰⁰**

Grau 0: Sem colaterais visíveis para área isquêmica.

Grau 1: Evidencia lentificadas colaterais para periferia da área isquêmica, sem enchimento colateral até ponto de oclusão.

Grau 2: Evidencia colaterais rápidas para periferia da área isquêmica, sem enchimento colateral até ponto de oclusão.

Grau 3: Colaterais lentas, porém com enchimento completo tardio, já na fase venosa do exame angiográfico.

Grau 4: Colateral rápida e completa até ponto de oclusão.

ANEXO – 6

CLASSIFICAÇÃO DOS MECANISMOS DE AVCI (TOAST)

I - Aterosclerose de grande artéria (lesões isquêmicas maiores que 1,5 cm)

- Aterosclerose com estenose → obstrução $\geq 50\%$, oclusão da respectiva artéria extracraniana ou de grande artéria intracraniana (ACA, ACM, ACP, Basilar), excluindo outras etiologias.
- Aterosclerose sem estenose → placas menores que 50% em artéria extracraniana ou de grande artéria intracraniana (ACA, ACM, ACP, Basilar), excluindo outras etiologias e com a presença de pelo menos dois dos cinco fatores de risco: idade ≥ 50 anos, hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e hipercolesterolemia.

II - Cardioembolismo (lesões isquêmicas maiores que 1,5 cm)

Identificação de uma fonte potencial de embolia de origem cardíaca. Essas fontes são divididas em:

- **Fontes de alto risco**

- Prótese valvar metálica
- Estenose mitral associada a fibrilação atrial
- Trombo em átrio esquerdo ou apêndice atrial
- Doença do nó sinusal
- Fibrilação atrial associada a outras patologias
- IAM recente (<4 semanas)
- Trombo em VE
- Miocardiopatia dilatada
- Acinesia de parede do VE
- Mixoma atrial
- Endocardite infecciosa.

- **Fontes de médio risco**

- Prolapso de válvula mitral
- Calcificação do anel mitral
- Estenose mitral sem fibrilação atrial
- Contraste espontâneo no átrio esquerdo (Ecocardiograma)
- Aneurisma de septo interatrial
- Forame oval patente
- Flutter atrial
- Fibrilação atrial isolada
- Prótese valvar biológica

- Endocardite trombótica não infecciosa
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Hipocinesia de parede do VE
- IAM (>4 semanas e <6 meses)

III - Origem de pequena artéria (lesões isquêmicas menores que 1,5 cm)

Paciente apresenta sintomas de AVC lacunar (quadro puramente motor ou sensitivo, sensitivo-motor, hemiparesia atáxica), sem sinais de acometimento cortical. TCC e/ou ressonância podem ser normais ou mostram lesão subcortical profunda ou em tronco cerebral.

IV - Outras etiologias

Causas raras, excluindo outras possíveis etiologias aos exames complementares

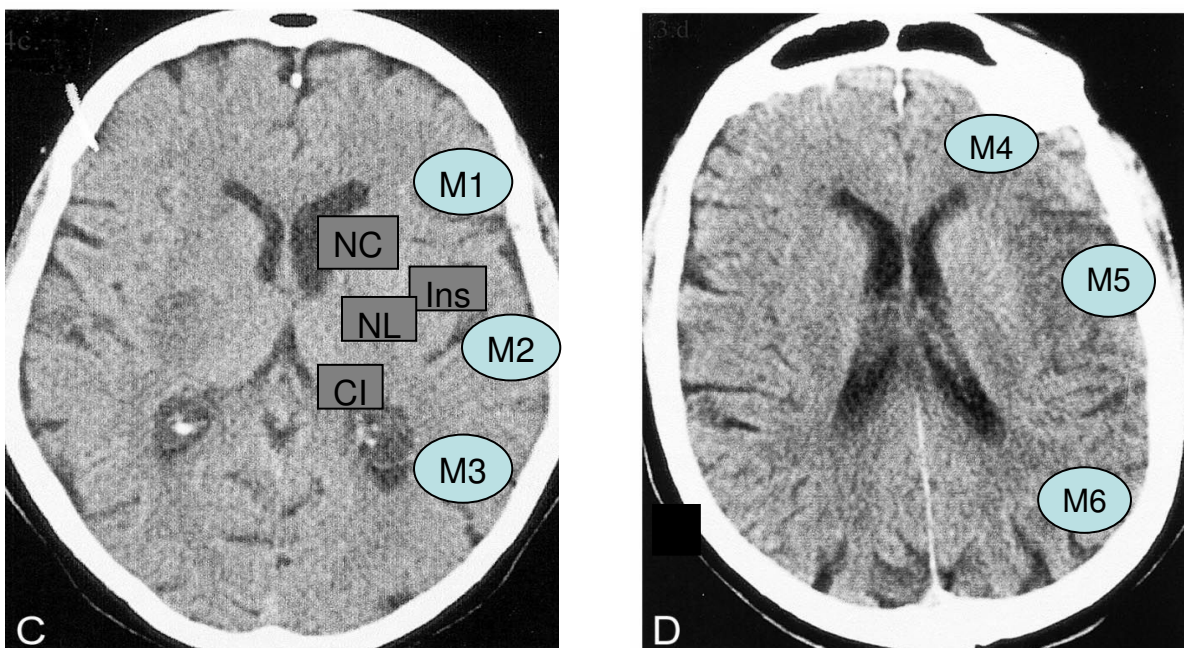
- Vasculopatias não aterosclerótica
- Dissecção
- Estados de hipercoagulabilidade
- Outras causas raras

V - Etiologia indeterminada

Nenhuma causa foi diagnosticada, ou existe mais de uma causa possível, não sendo possível definir diagnóstico preciso.

ANEXO - 7**CRITÉRIOS TOMOGRÁFICOS (ASPECTS)¹²⁸**

A análise tomografia pelos critérios do ASPECTS deve ser realizada pela interpretação de dois cortes tomográficos. Um corte deve passar ao nível do tálamo e dos núcleos da base e outro acima dos núcleos da base. Nestes dois cortes, foram marcadas 10 regiões correspondentes às divisões do território da ACM. Isquemia recente determinando hipoatenuação ou edema do parênquima cerebral leva a pontuar em -1 ponto (menos um) a referida região. A tomografia normal possui pontuação de 10 e a totalmente alterada 0.



Áreas de pontuação pelos critérios tomográficos ASPECTS

M1- Córtex anterior, M2- Córtex lateral à ínsula, M3- Córtex posterior, M4- Córtex anterior e superior a M1, M5- Córtex lateral e superior a M2, M6- Córtex posterior e superior a M3, NC- Núcleo caudado, NL- Núcleo lentiforme, CI- Cápsula interna, Ins- Ínsula.

Anexo -8

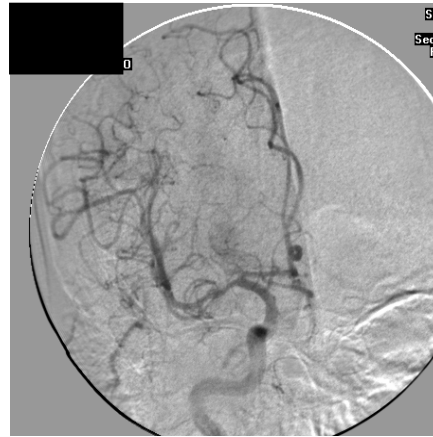
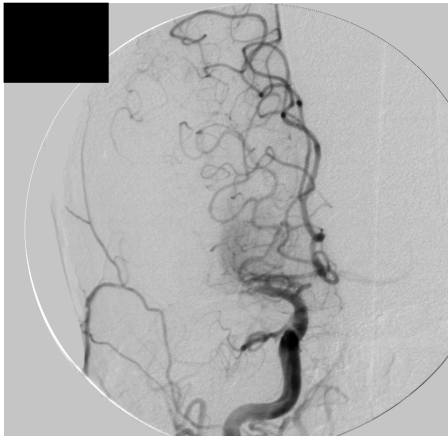
Sumário constando a idade, artéria responsável pelo quadro clínico, Δt , grau de colaterais, glicemia de admissão, escala neurológica do AVCI, dose do rt-PA utilizado no procedimento, necessidade da angioplastia intracraniana, presença de hemorragia cerebral sintomática e evolução no seguimento pontuada pela ERm.

Paciente 1 – H. F. L. F., 72 anos, com oclusão da ACM esq, $\Delta t= 330\text{min}$, colateral boa
glicemia = 119, NIHSS = 17, rt-PA= 10, ATC = +, HCS = +, ERm = 3



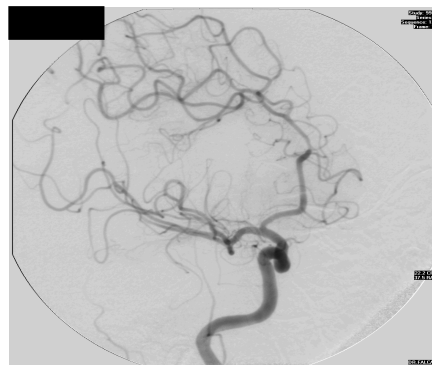
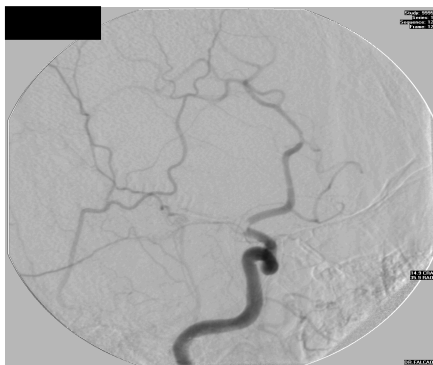
2003

Paciente 2 – E. C., 83 anos, com oclusão de ACM dir, $\Delta t=300\text{min}$, colateral ruim
glicemia = 187, NIHSS = 17, rt-PA= 25, ATC = +, HCS = +, ERm = 6,



2008

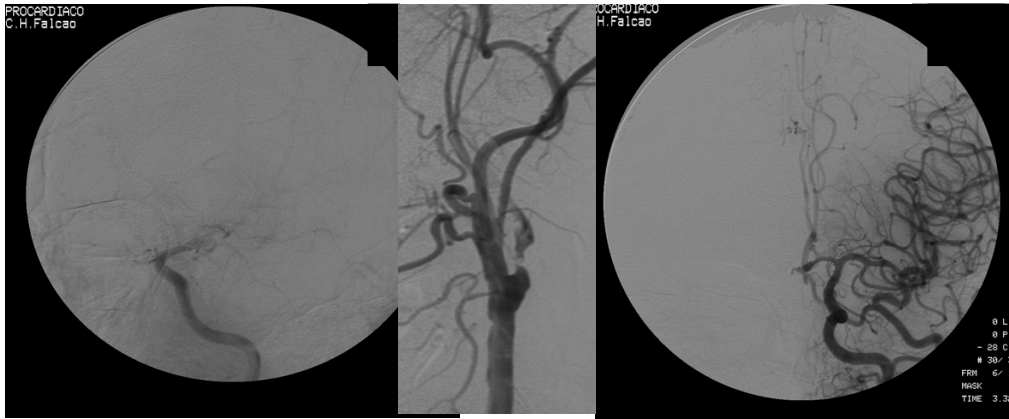
Paciente 3 – R. I. A., 71 anos, com oclusão da ACM dir, $\Delta t= 180\text{min}$, colateral ruim
glicemia = 252, NIHSS = 24, rt-PA= 35, ATC = +, HCS = +, ERm = 6



2002

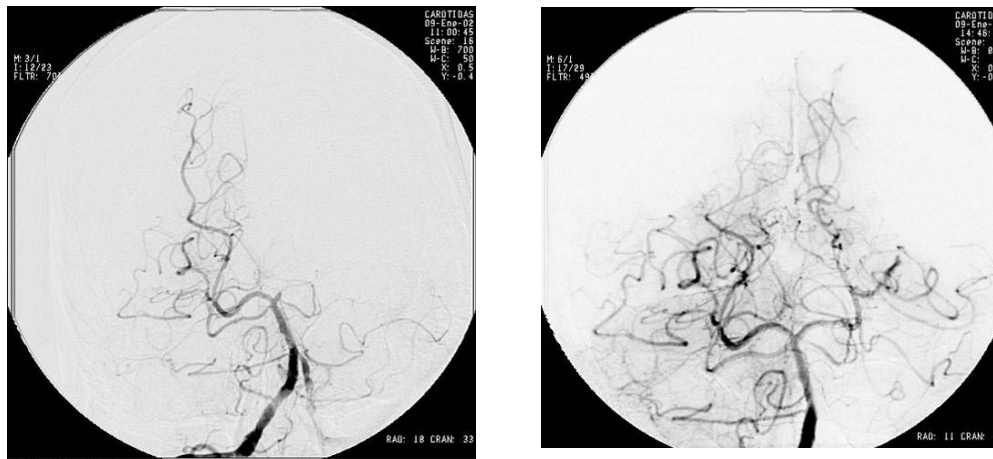
Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 4 – H. C. P., 64 anos, com oclusão de carótida esq, $\Delta t = 150$ min, colateral boa
glicemia = 108, NIHSS = 19, rt-PA = 50, ATC = -, HCS = +, ERm = 1



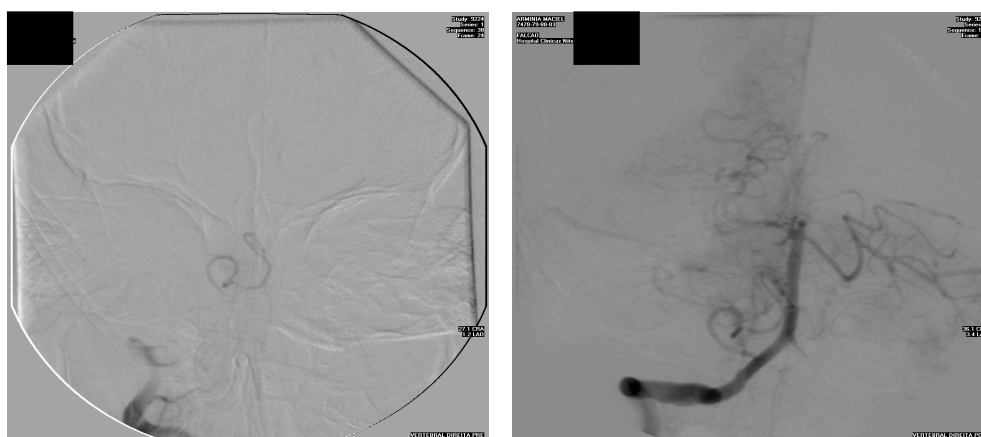
2003

Paciente 5 – J. A. T., 58 anos, com oclusão da ACP esq, $\Delta t = 360$ min, colateral ruim
glicemia = 129, NIHSS = 10, rt-PA = 25, ATC = -, HCS = +, ERm = 6



2002

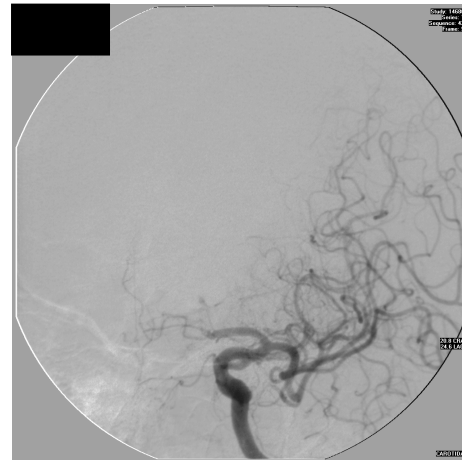
Paciente 6 – A. M., 82 anos, $\Delta t = 720$ min com oclusão de artéria basilar, colateral boa
glicemia = 136, NIHSS = 17, rt-PA = 24, ATC = -, HCS -, ERm = 6,



2005

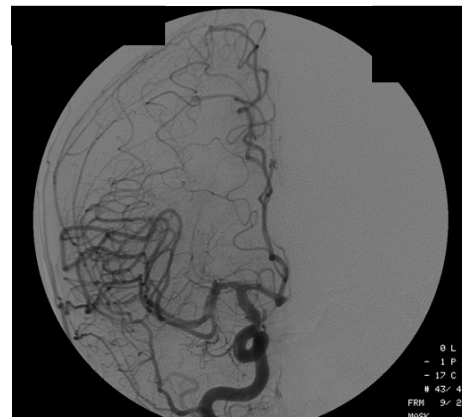
Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA – *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 7 – C. X. R. F. , 54 anos, com oclusão da ACA esq, $\Delta t=270$ min, colateral boa
glicemia = 121, NIHSS = 18, rt-PA= 25, ATC = -, HCS = -, ERm = 0,



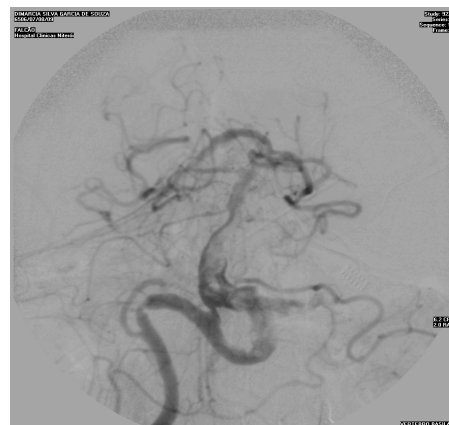
2007

Paciente 8 – D. B. N. , 68 anos, com oclusão da ACM dir, $\Delta t= 270$ min, colateral boa
glicemia = 149 , NIHSS = 9 , rt-PA= 35 , ATC = -, HCS = - , ERm = 0 ,



2004

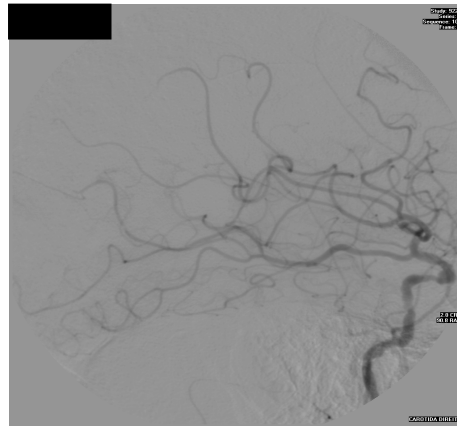
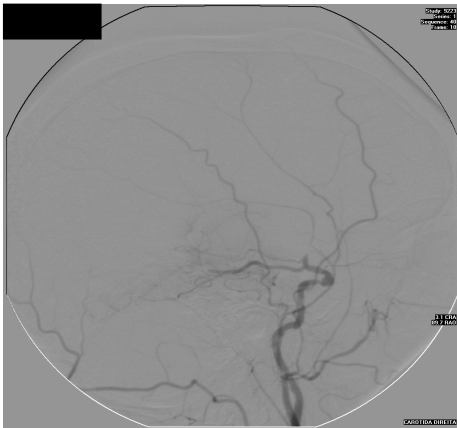
Paciente 9 – D. S. S. , 54 anos, com oclusão da basilar , $\Delta t= 720$ min, colateral ruim
glicemia = 172 , NIHSS = 26, rt-PA=30 , ATC = +, HCS = -, ERm = 6



2004

Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior,
 Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator* , ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 10 – D. S. L., 77anos, com oclusão da carótida interna dir, $\Delta t = 320$ min, colateral boa
glicemia = 124 , NIHSS = 20 , rt-PA=25 , ATC = - , HCS = - ERm = 6



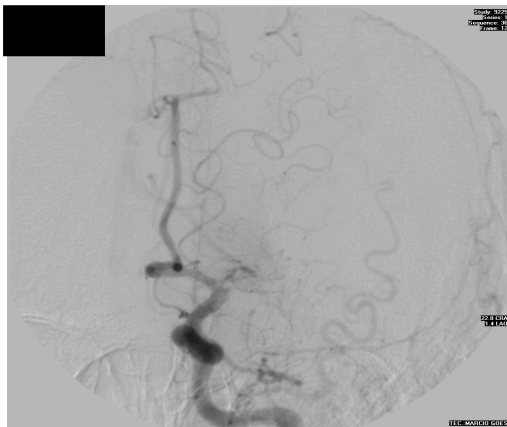
2004

Paciente 11 – D. S. R., 84 anos, com oclusão da ACM esq, $\Delta t = 30$ min, colateral ruim
glicemia = 97 , NIHSS = 18 , rt-PA= 40, ATC = - , HCS = - , ERm = 6



2004

Paciente 12 – F. C. N A., 54 anos, com oclusão de ACM esq, $\Delta t = 90$ min, colateral boa
glicemia = 135, NIHSS = 19 , rt-PA= 32, ATC = - , HCS = - , ERm = 2



2005

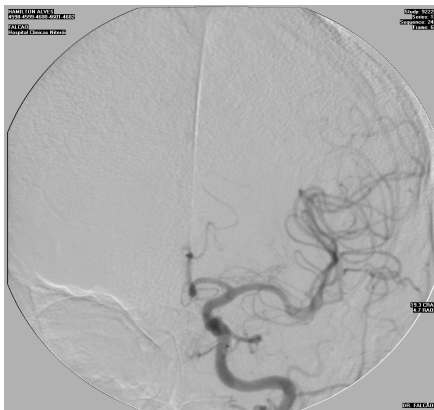
Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator* , ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 13 – H. L. B., 84 anos, com oclusão de ACM esq, $\Delta t = 360$ min, colateral boa
glicemia = 122, NIHSS = 16, rt-PA = 30, ATC = +, HCS = -, ERm = 6



2008

Paciente 14 – H. A., 73 anos, com oclusão da ACA esq, $\Delta t = 180$ min, colateral ruim
glicemia = 143, NIHSS = 21, rt-PA = 25, ATC = -, HCS = -, ERm = 6



2004

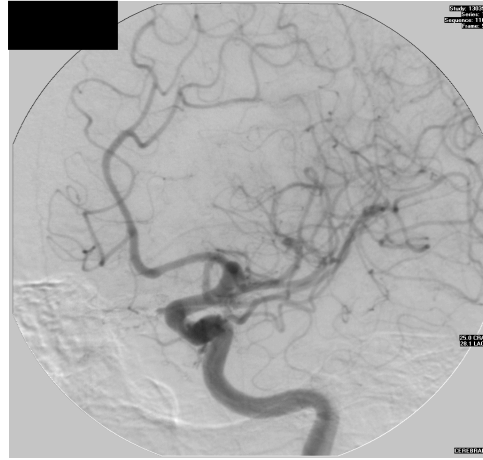
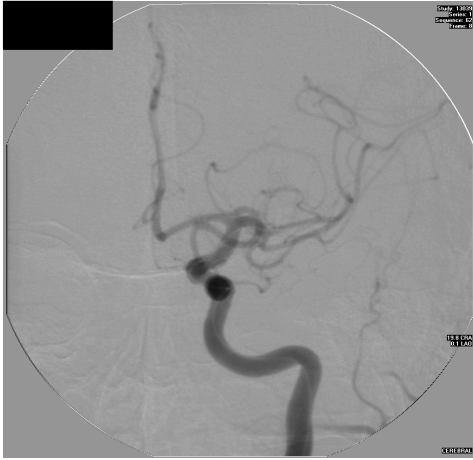
Paciente 15 – I. C. D., 86 anos, com oclusão de ACM dir, $\Delta t = 180$ min, colateral boa
glicemia = 98, NIHSS = 10, rt-PA = 25, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



2004

Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 16 – I. N. J., 71anos, com oclusão de ACM esq, $\Delta t = 120\text{min}$, colateral ruim
glicemia = 95, NIHSS = 9, rt-PA = 10, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



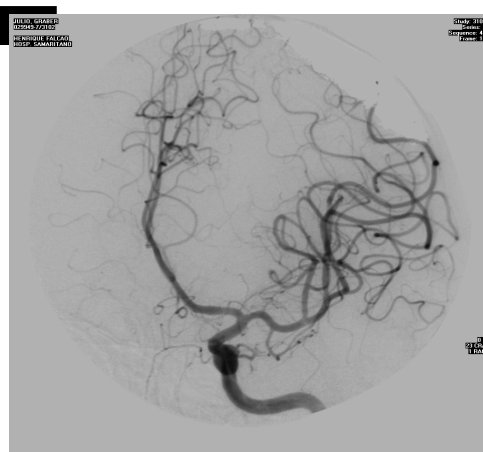
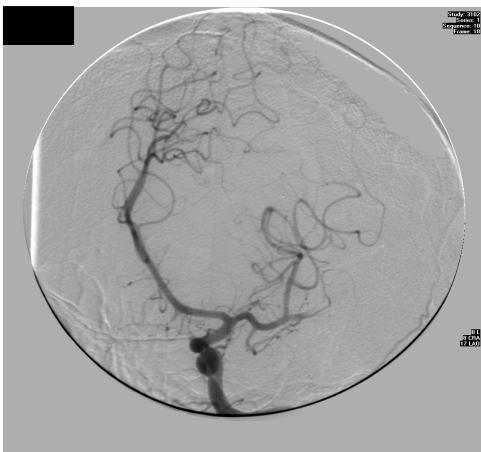
2007

Paciente 17 – J. F., 67anos, com oclusão da basilar, $\Delta t = 720\text{min}$, colateral ruim
glicemia = 195, NIHSS = 22, rt-PA = 40, ATC = -, HCS = -, ERm = 5



2001

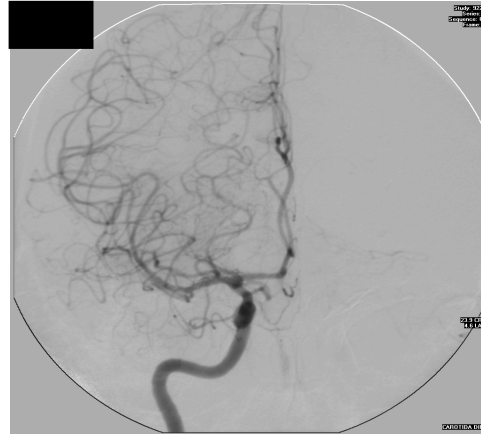
Paciente 18 – J. G., 74 anos, com oclusão da ACM esq, $\Delta t = 360\text{min}$, colateral boa
glicemia = 104, NIHSS = 7, rt-PA = 12, ATC = +, HCS = -, ERm = 0



2009

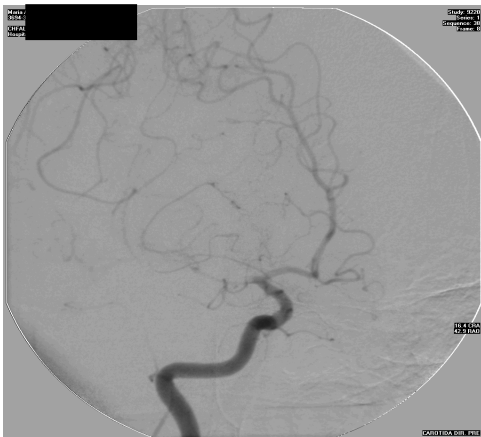
Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 19 – L. A. F., 52 anos, com oclusão da ACM dir, $\Delta t = 180\text{min}$, colateral boa
glicemia = 121, NIHSS = 8, rt-PA = 12, ATC = -, HCS = -, ERm = 1



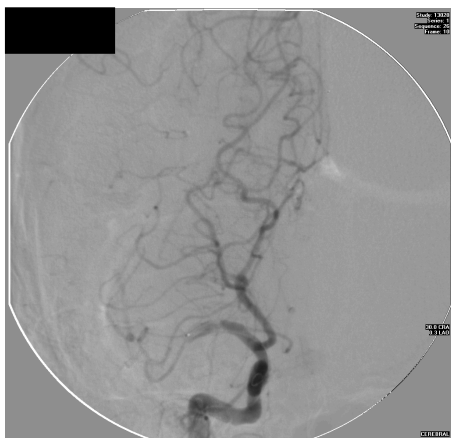
2004

Paciente 20 – M. A. S., 76 anos, com oclusão da ACM dir, $\Delta t = 300\text{min}$, colateral boa
glicemia = 72, NIHSS = 8, rt-PA = 18, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



2003

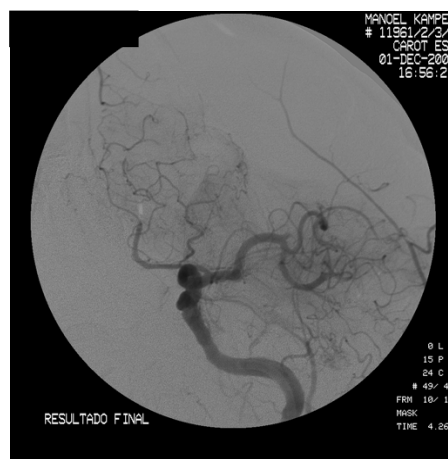
Paciente 21 – M. C. V., 34 anos, com oclusão de ACM dir, $\Delta t = 240\text{min}$, colateral boa
glicemia = 92, NIHSS = 17, rt-PA = 20, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



2007

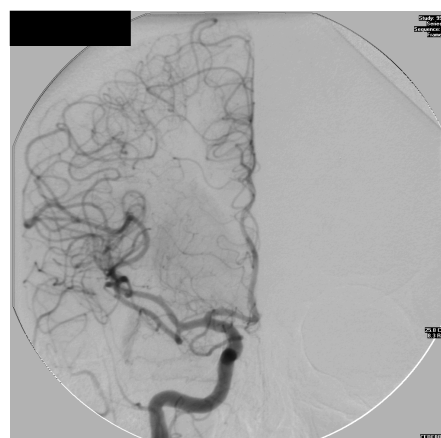
Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 22 – M. K., 79 anos, com oclusão da carotida interna esq, $\Delta t = 120$ min, colateral boa
glicemia = 107, NIHSS = 15, rt-PA = 65, ATC = +, HCS = -, ERm = 6



2004

Paciente 23 – M. L. C. R., 70 anos, com oclusão da ACM dir, $\Delta t = 150$ min, colateral boa
glicemia = 97, NIHSS = 12, rt-PA = 15, ATC = -, HCS = -, ERm = 2



2005

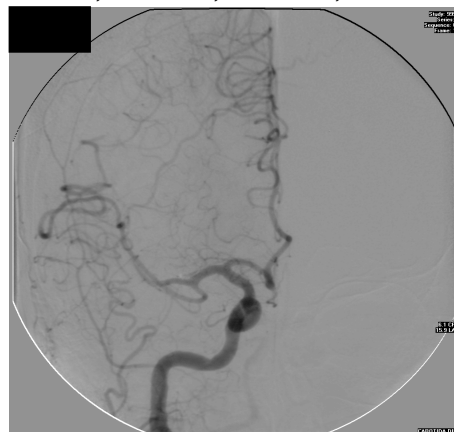
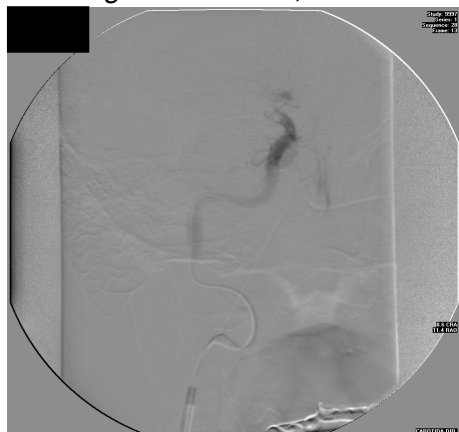
Paciente 24 – M. L. G., 62 anos, com oclusão da ACM esq, $\Delta t = 300$ min, colateral boa
glicemia = 92, NIHSS = 8, rt-PA = 20, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



2004

Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 25 – N. A., 68 anos, com oclusão da carótida interna dir, $\Delta t = 180$ min, colateral boa
glicemia = 162, NIHSS = 12, rt-PA = 32, ATC = -, HCS = -, ERm = 1



2003

Paciente 26 – O. C. D. B., 73 anos, com oclusão da ACM esq, $\Delta t = 150$ min, colateral ruim
glicemia = 155, NIHSS = 11, rt-PA = 45, ATC = -, HCS = -, ERm = 4



2004

Paciente 27 – O. M. B., 69 anos, com oclusão da ACM esq, $\Delta t = 180$ min, colateral ruim
glicemia = 112, NIHSS = 18, rt-PA = 17, ATC = -, HCS = -, ERm = 5



2005

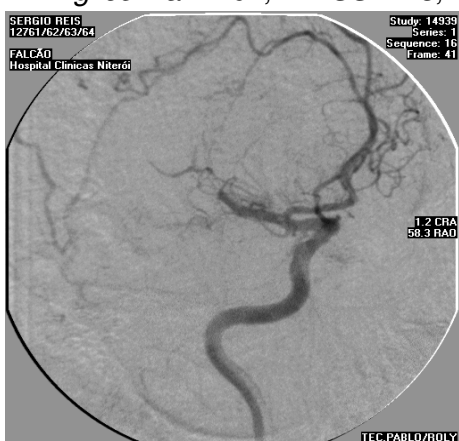
Legenda: ACM – artéria cerebral media, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Paciente 28 – R. O. R., 51anos, com oclusão da ACM dir, $\Delta t = 200$ min, colateral ruim
 glicemia = 92, NIHSS = 16, rt-PA=12, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



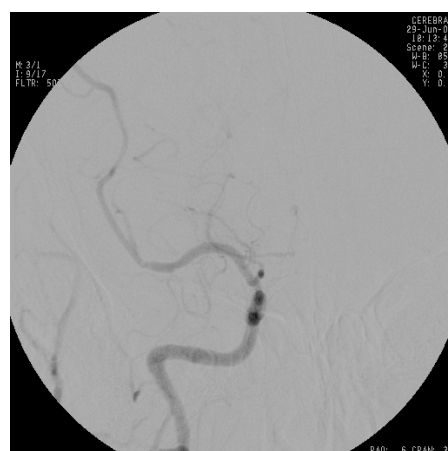
2009

Paciente 29 – S. R., 56 anos, com oclusão da ACM, $\Delta t = 150$ min, colateral ruim
 glicemia = 107, NIHSS = 23, rt-PA= 30, ATC = -, HCS = -, ERm = 0



2007

Paciente 30 – S. M. B., 54 anos, com oclusão da carótida interna direita, $\Delta t = 180$ min, colateral ruim
 glicemia = 95, NIHSS = 8, rt-PA= 15, ATC = +, HCS = -, ERm = 0



2005

Legenda: ACM – artéria cerebral média, ACA – artéria cerebral anterior, ACP – artéria cerebral posterior, Δt – tempo entre o início dos sintomas e o início da trombólise, colateral boa – grau 2, 3 ou 4 e colateral ruim – grau 0 e 1 (Higashida *et al.*¹⁰⁰ – anexo 5). NIHSS – escala de pontos do AVCI, rt-PA - *Recombinant tissue plasminogen activator*, ATC – angioplastia cerebral, HCS – hemorragia cerebral sintomática, ERm – escala de Rankin modificada.

Referências

1. American Heart Association. Heart and Stroke Facts Statistics: 1999 Statistical Supplement. Dallas, Tex: American Heart Association; 1999.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go a, greelund K, Haase N, Hailpem SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, ThoM T, Wilson M, Hong Y.: Heart disease and stroke statistics–2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117: e25–e146.
3. Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *Am J Neuroradiol*. 1995; 16: 1977-1986.
4. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*. 1996; 27:875-881.
5. Bruckmann H, Ferbert A, del Zoppo GJ, Hacke W, Zeumer H, Acute vertebral-basilar thrombosis. Angiologic-clinical comparison and therapeutic implications. *Acta Radiol Suppl*. 1986; 369:38-42.
6. Hacke W. Schwab S, Horn M, Spranger M, De Geórgia M, von Kummer R. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch 74Neurol*. 1996; 53: 309-315.
7. DATASUS. Ministério da Saúde. Mortalidade para causas selecionadas – 2006
8. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status. *N Engl J Med* 1988; 318:1512-20.
9. David O. Williams, Jeffrey Borer, Eugene Braunwald, James H. Chesebro, Lawrence S. Cohen, James Dalen, Harold T. Dodge, Charles K. Francis, Genelle Knatterud, Phillip Ludbrook, John E. Markis, Hiltrud Mueller, Patrice Desvigne-Nickens, Eugene R. Passamani, Eric r. Powers, Koneti rao, Robert Roberts, Allan Ross, Thomas J. Ryan, Burton E. Sobel, Michael Winniford, Barry Zaret, Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thombolysis in miocardial infarction trial. *Circulation* 1986; 73:338-46.
10. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial

- infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med*. 1989; 320:618-627.
11. American Heart Association. *Heart and Stroke Facts and Figures*. Dallas: American Heart Association, 1992.
 12. Harold P. Adams Jr., MD; Birgitte H. Bendixen, PhD, MD; L. Jaap Kappelle, MD; Jose Biller, MD; Betsy B. Love, MD; David Lee Gordon, MD; E. Eugene Marsh III, MD; and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35-41.
 13. Cramer SC. Patent foramen ovale and its relationship to stroke. *Cardiol Clin* 2005; 23:7-11.
 14. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-9.
 15. Patrick T. O’Gara , Steven R. Messe, E. Murat Tuzcu, Gloria Catha, John C. Ring, Percutaneous Device Closure of Patent Foramen Ovale for Secondary Stroke Prevention: a Call for Completion of Randomized Clinical Trials: a Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation *Circulation*. 2009;119:2743-2747.
 16. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977; 8:51–57.
 17. Kaplan B, Brint S, Tanabe J, Jacewicz M, Wang X-J, Pulsinelli W. Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22: 1032–1039.
 18. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2006; 37 (5):1334-9.
 19. Baron JC. Mapping the Ischaemic Penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193–201.
 20. Heiss WD, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:193–203.

21. Falcao AL, Reutens DC, Markus R, Koga M, Read SJ, Tochon-Danguy H, Sachinidis J, Howell DW, Donnan GA.: *The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. Ann Neurol 2004; 56: 695–701.*
22. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR: Am Journal of Neuroradiology.* 2001; 22:1534 –1542.
23. David M. Kent, Michael D. Hill, Robin Ruthazer, Shelagh B. Coutts, Andrew M. Demchuk, Imanuel Dzialowski, Olaf Wunderlich, Rudiger von Kummer, “Clinical-CT Mismatch” and the Response to Systemic Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2005; 36:1695-1699.
24. Schellinger PD, Fiebich JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke.* 2003; 34:575–583.
25. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, Darby DG, Rose S, Desmond Gerraty RP, Tress BM, Wright PM, Donnan GA, Davis SM. Diffusion and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Neurol.* 2002;51:28 –37.
26. Minematsu K, Li L, Sotak CH, Davis MA, Fisher M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 1992; 23:1311.
27. Busto R, Dietrich W, Mordecai G. Small differences in intraischemic brain temperature critically determines the extent of neuronal injury. *J Cereb Blood Metab* 1987; 7:729-738.
28. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD, TOAST Investigators. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology* 1999; 52:280–284.
29. Minematsu K, Li L, Sotak CH, Davis MA, Fisher M. Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. *Stroke* 1992; 23:1304-1310.
30. Clark WM, Madden KP, Rothlein R, Zivin JA. Reduction of central nervous system ischemic injury in rabbits using leukocyte adhesion antibody treatment. *Stroke* 1991; 22:877-88.
31. Kaplan MH. Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944; 57: 40–43.

32. Christensen LR, MacLeod CM. A proteolytic enzyme of serum: Characterization, activation, and reaction with inhibitors. *J Gen Physiol* 1945; 28:559–583.
33. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptokinase fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguineous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;28:173–190.
34. Johnson AJ, Tillett WS. Lysis in rabbits of intravascular blood clots by the streptococcal fibrinolytic system (streptokinase). *J Exp Med* 1952;95:449–464.
35. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart ME, *et al.* Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. In: Siekert W, Whisnant JP, eds., *Cerebral Vascular Diseases*. Grune & Stratton: Philadelphia. 1963; p. 160–175.
36. Del Zoppo GJ, Copeland BR, Waltz TA, Zyroff J, Plow EF, Harker LA. The beneficial effect of intracarotid urokinase on acute stroke in a baboon model. *Stroke* 1986;17:638–643.
37. Slivka A, Pulsinelli W, Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in experimental stroke. *Stroke* 1987;18:1148-56.
38. Zivin A, Lyden PD, De Girolami U, Kochhart A, Mazzarella V, Hemenway CC, Johnston P.: Tissue plasminogen activator. Reduction of neurologic damage after experimental embolic stroke. *Arch Neurol* 1988;45:387-91.
39. De Ley G, Weyne I, Demeester G, Stryckmans K, Goethals P, Leusen I.: Streptokinase treatment versus calcium overload blockade in experimental thromboembolic stroke. *Stroke* 1989;20:357–361.
40. Lyden PD, Madden KP, Clark WM, Sasse KC, Zivin JA. Incidence of cerebral hemorrhage after treatment with tissue plasminogen activator or streptokinase following embolic stroke in rabbits. *Stroke* 1990;21:1589-1593.
41. Benes V, Zabranski JM, Boston M, Puca A, Spetzler F. Effect of intraarterial antifibrinolytic agents on autologous arterial emboli in the cerebral circulation of rabbits. *Stroke* 1990;21:1594–1599.
42. Del Zoppo GJ, Copeland BR, Andercheck K, Hacke W, Koziol JA. Hemorrhagic transformation following tissue plasminogen activator in experimental cerebral infarction. *Stroke* 1990;21:596–601.
43. Vaughn DF, DeClerck PJ, De Mol, Collen D: Recombinant plasminogen activator inhibitor-1 reverses the bleeding tendency associated with the combined administration of tissue-type plasminogen activator and aspirin in rabbits. *J Clin Invest* 1989;84:586–591.

44. Chehrazi BB, Seibert JA, Hein L, Brock J, Kissel P.: Differential effect of tPA induced thrombolysis in the CNS and the systemic arteries. *Stroke* 1989;20:153.
45. Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral artery occlusion. *JAMA* 1958;167:1705-9.
46. Meyer JS, Herndon RM, Johnson JF, Barnhart M. Treatment of cerebrovascular thrombosis with plasmin and plasminogen activators. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1966;41:373-9.
47. Meyer JS, Gilroy J , Johnson JF, Barnhart M Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke . *JAMA* 1964; 189:373.
48. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, Tulevski V, Davies A, Brooks JE, Hardin WB, Landau WM, Raichle ME.: A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* 1976;7:135-42.
49. Hanaway J, Torack R, Fletcher AP, Landau WM. Intracranial bleeding associated with urokinase therapy for acute ischemic hemispherical stroke. *Stroke* 1976; 7:143-621.
50. Levine SR, Haley E C, Lyden P D. Pilot and preliminar studies of thrombolytic therapy for stroke. In: Lyden P D. *Thrombolytic therapy for acute stroke.* Totowa, New Jersey: Humana Press; p.95-110.
51. Von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1992; 23:646-52.
52. Overgaard K, Sperling B, Boysen G, Pedersen H, Gam J, Ellemann K, Karle A, Arlien Soborg P, Olsen TS, Videbaek C.: Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. A Danish pilot study 1993;24:1439-46.
53. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, Leys D, Amarenco P, Bogaert M. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke: MAST study group. *Lancet.* 1995;345:57.
54. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
55. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC, Hankey GJ, McNeil JJ, Rosen D, Stewart-Wynne EG, Tuck RR.: Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1995;345:578–579.

56. Multicentre Acute Stroke Trial–Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995;346:1509–1514.
57. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–1587.
58. Marler JR, Tilley BC, Mei L, Brott TG, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome. The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55:1649-55.
59. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rt-PA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double blind, placebo-controlled, multicenter study: thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31:811–816.
60. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Rodney B, Piero V, Hamilton AS. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA* 200;283:1145-50.
61. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.
62. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Méier 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;352:1245–1251.
63. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS study: a randomized controlled trial: alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:2019–2026.

64. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leftmann C, Adelman M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL: Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality. *Stroke* 2003;34:1106-13.
65. Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (cases) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-12.
66. Hacke W, Donnam G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS TPA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
67. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–1329.
68. Wahlgren N, Ahmed N, Da´valos A, Hacke W, Milla´n M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303–1309.
69. Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups [published corrections appear in *Stroke*. 2007;38:e38 and *Stroke*.2007;38:e39. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
70. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association Gregory J. del Zoppo, Jeffrey L. Saver, Edward C. Jauch, Harold P. Adams, Jr and on behalf of the American Heart Association Stroke Council *Stroke* 2009;40;2945-2948.
71. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002; 59: 862–867.

72. Labiche LA, Al-Senani F, Wojner AW, Grotta JC, Malkoff M, Alexandrov AV. Is the benefit of early recanalization sustained at 3 months? A prospective cohort study. *Stroke*. 2003; 34: 695–698.
73. Wolpert S, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin M, del Zoppo G, and the rt-PA Acute Stroke Study Group. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993; 14:3–13.
74. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H, for the Japanese Thrombolysis Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1993; 3: 269–272.
75. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;42: 976–982.
76. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Hummer 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.: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363: 768 – 774.
77. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke: PROACT Investigators: prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Stroke*. 1998; 29:4–11.
78. Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003–2011.
79. Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Kim SH, Shatla AA, Ringer AJ, Lopes DK, Guterman LR, Hopkins LN. Intra-arterial third-generation recombinant tissue plasminogen activator (reteplase) for acute ischemic stroke. *Neurosurgery*. 2001; 49:41– 48.
80. Bendszus M, Urbach H, Ries F, Solymosi L. Outcome after local intraarterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. *Neuroradiology*. 1998; 40: 54–58.
81. Suarez J, Sunshine J, Tarr R, Zaidat O, Selman W, Kernich C, Landis D. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and

- intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30:2094–2100.
82. Akira Ogawa, Etsuro Mori, Kazuo Minematsu, Waro Taki, Akira Takahashi, Shigeru Nemoto, Susumu Miyamoto, Makoto Sasaki, Takashi Inoue: The MELT Japan Study Group. Randomized Trial of Intraarterial Infusion of Urokinase Within 6 Hours of Middle Cerebral Artery Stroke The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38:2633-2639.
 83. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito L, Shinohara Y, Alteplase at 0,6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37:1810-1815.
 84. Bendszus M, Urbach H, Ries F, Solymosi L. Outcome after local intraarterial fibrinolysis compared with the natural course of patients with a dense middle cerebral artery on early CT. *Neuroradiology*. 1998; 40: 54–58.
 85. Suarez J, Sunshine J, Tarr R, Zaidat O, Selman W, Kernich C, Landis D. Predictors of clinical improvement, angiographic recanalization, and intracranial hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30:2094–2100.
 86. Kent DM, Ruthazer R, Selker HP. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom? *Stroke*. 2003; 34: 464-467.
 87. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862-867.
 88. Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T, and the EMS Bridging Trial Investigators. Combined intravenous and intra-arterial r-tPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management (*Stroke*. 1999; 30:2598-2605).
 89. The IMS Study Investigators. Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004; 35:904-912.
 90. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*. 2007; 38:2127-2135.
 91. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, Kissela B, Woo D, Kanter D, Jauch E, Carrozzella J, Spilker J, Broderick J. Combined intravenous and intra-arterial recombinant

- tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31:2552–2557.
92. Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Fricbergs J. Combined intra-arterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:352–358.
 93. Suarez JI, Zaidat OO, Sunshine JL, Tarr R, Selman WR, Landis DM. Endovascular administration after intravenous infusion of thrombolytic agents for the treatment of patients with acute ischemic strokes. *Neurosurgery*. 2002; 50:251–260.
 94. Ziadat O, Saurez JI, Santillan C, Sunshine JL, Tarr RW, Paras VH, Selman WR, Landis DM. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytics therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke*. 2002; 33:1821–1827.
 95. Mikael Mazighi, Jean-Michel Serfaty, Julien Labreuche, Jean-Pierre Laissy, Elena Meseguer, Philippa C Lavallée, Lucie Cabrejo, Tarik Slaoui, Céline Guidoux, Bertrand Lapergue, Isabelle F Klein, Jean-Marc Olivot, Gai Raphaeli, Christiane Gohin, Elisabeth Schouman Claeys, Pierre Amarenco, on behalf of the Recanalisation using Combined intravenous Alteplase and Neurointerventional Algorithm for acute Ischemic Stroke (RECANALISE) investigators. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous–endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 802–09.
 96. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Cole-Haskayne A, Ryckborst K, Sopher L, Button A, Hu W, Hudon ME, Morrish W, Frayne R, Sevick RJ, Buchan AM. Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33:279 –282.
 97. Lee KY, Kim DI, Kim SH, Lee SI, Chung SW, Shim YW, Kim SM, Heo JH. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:1470 –1475.
 98. Shaltoni HM. Albright KC. Gonzales NR. Weir RU. Khaja AM. Sugg RM. Campbell MS 3rd. Cacayorin ED. Grotta JC. Noser EA. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke*. 381(1) :80-4, 2007.

99. Wade S. Smith, MD, PhD; Gene Sung, MD; Sidney Starkman, MD; Jeffrey L. Saver, MD; Chelsea S. Kidwell MD; Y. Pierre Gobin, MD; Helmi L. Lutsep, MD; Gary M. Nesbit, MD; Thomas Grobelny, MD; Marilyn M. Rymer, MD; Isaac E. Silverman, MD; Randall T. Higashida, MD; Ronald F. Budzik, MD; Michael P. Marks, MD; for the MERCI Trial Investigators *Stroke*. 2005; 36:1432-1440.
100. Randall T. Higashida, MD; Anthony J. Furlan, MD; for the Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke *Stroke*. 2003; 34:e109-e137.
101. Adams Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W.: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association *Circulation* 1996;94:1167-74.
102. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 1996;47: 835-9.
103. Bock BF. Emergency department panel: response system for patients presenting with acute stroke. In: Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke; 1996; Bethesda, Maryland: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 1997. p55-56.
104. Kaste M, Thomassen L, Grond M, Hacke W, Holtas S, Lindley RI, Roine R, Gunnar wahlgren N, Wardlaw JM. Thrombolysis for acute stroke: a consensus of the 3rd Karolinska Update, October 30-31, 2000. *Stroke* 2001; 32:2717-8.
105. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10 (Suppl 3):S1-S34.
106. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:675-80.
107. Quereshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, Safdar A, Ahmed S, Ferguson R, Hershey, Quazi KJ. : Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:2115-20.

108. Bateman BT, Schumacher C, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J.: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients. An analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-6.
109. Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
110. Daniel W W. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. 5a edição John Wiley & Sons (1991).
111. Conover W. J. (1980). *Practical Nonparametric Statistics* (3rd Ed.) John Wiley Sons & Inc.
112. Cesar Noronha Raffin, Rubens José Gagliardi, Ayrton Roberto Massaro, Jefferson Gomes Fernandes, Aroldo Luiz Bacellar, Soraia Ramos Cabette Fábio. Participantes - Alexandre L. Longo, Aroldo Luiz Bacellar, Ayrton Roberto Massaro, Carla Heloísa Cabral Moro, Cesar Noronha Raffin, Charles André, Edison Matos Novak, Elza Dias Tosta, Fábio Iuji Yamamoto, Gabriel Rodríguez De Freitas, Jarmy Oliveira Filho, Jefferson Gomes Fernandes, Jorge El-Kadum Noujaim, José Ibiapina Siqueira Neto, Ibsen Thadeo Damiani, Marcelo Gabriel Veja, Marcia Maiumi Fukujima, Roberto de Magalhães Carneiro de Oliveira, Rubens José Gagliardi, Sérgio Roberto Haussen, Soraia Ramos Cabette Fábio, Viviane Flumignan Zétola. Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(3-A):675-680.
113. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneeweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998; 29:1544-9.
114. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC. Houston Paramedic and Emergency stroke Treatment and Outcomes Study (HOPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-8.
115. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley Jr EC. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 2004; 35:147-50.
116. Saposnik G, Young B, Silver B. Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy: predictors and association with outcome. *JAMA* 2004; 292:1839-44.

117. Kaste M. Is There Benefit After 3 Hours? A Pooled Analysis of the ATLANTIS, ECASS and NINDS rtPA Stroke Trials. Lyon: Presentation Thrombolysis and Acute Stroke therapy Symposium, 2002.
118. Marler JR, Tilley BC, Lu M *et al.* Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55: 1649–55.
119. Gorman MJ, Tanne D, Lewandowski CA. Centenarian stroke treated with tissue-type plasminogen activator. *Cerebrovascular Dis* 2002; 13: 285–7.
120. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE *et al.* Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older. The tPA stroke survey experience. *Stroke* 2000; 31: 370–5.
121. Simon JE, Sandler DL, Warwick Pexman JH, Hill MD, Buchan AM. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? – The Calgary experience. *Age Ageing* 2004; 33: 143–149.
122. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA *et al.* Thrombolysis-related intracranial hemorrhage: a radiographic analysis of 244 cases from the GUSTO-1 trial with clinical correlation. *Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. Stroke* 1998; 29: 563–9.
123. Koon-Hou Mak^{1*}, Deepak L. Bhatt², Mingyuan Shao³, Steven M. Haffner⁴, Christian W. Hamm⁵, Graeme J. Hankey⁶, S. Claiborne Johnston⁷, Gilles Montalescot⁸, Philippe Gabriel Steg⁹, Steven R. Steinhilber¹⁰, Keith A.A. Fox¹¹, and Eric J. Topol¹². The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. *European Heart Journal* (2009) 30, 857–865.
124. Molina C, Sabín J A, Montaner J, Abilleira S, Arenillas J F, Coscojuela P, Romero F, Codina A, Thrombolysis-Related Hemorrhagic Infarction A Marker of Early Reperfusion, Reduced Infarct Size, and Improved Outcome in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion *Stroke*. 2002; 33:1551-1556.
125. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM; PROACT-II Investigators. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003; 34:1925-31.

126. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using in NINDS rtPA stroke study. *Stroke* 2005;36:2110-5.
127. Weir NU, Pexman JHW, Hill M, Buchan AM. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV TPA? *Neurology* 2006;67:516-8.
128. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Sep; 22(8):1534-42.
129. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286: 2830-38.
130. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group.. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59:669-74.
131. H. Rosenwasser, Phillip A. Scott and Eelco F.M. Wijdicks, Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence educational tool for neurologists. American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2007;115; e478-e534.
132. Wade S. Smith. Intra-Arterial Thrombolytic Therapy for Acute Basilar Occlusion. *Stroke.* 2007; 38:701-703.
133. Brett Cucchiara, Scott E. Kasner, David Tanne, Steven R. Levine, Andrew Demchuk, Steven R. Messe, Lauren Sansing, Kennedy R. Lees, Patrick Lyden, for the SAINT Investigators. Factors Associated With Intracerebral Hemorrhage

- AfterThrombolytic Therapy for Ischemic Stroke Pooled Analysis of Placebo Data From the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials *Stroke*. 2009; 40:00-00.).
134. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, Schlaug G. The stroke patient who woke up. Clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002; 33:988-93.
 135. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, Coutts SB, Demchuk AM, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R. Clinical-CT mismatch and the reponse to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36:1695-9.
 136. Tanne, David MD; Kasner, Scott E. MD; Demchuk, Andrew M. MD; Koren-Morag, Nira PhD; Hanson, Sandra MD; Grond, Martin MD; Levine, Steven R. MD; the Multicenter rt-PA Stroke Survey Group Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey. *Circulation* 2002;105: 1679-85.
 137. Brett Cucchiara, MD; Scott E. Kasner, MD; David Tanne, MD; Steven R. Levine, MD; Andrew Demchuk, MD; Steven R. Messe, MD; Lauren Sansing, MD; Kennedy R. Lees, MD; Patrick Lyden, MD; for the SAINT Investigators. Factors Associated With Intracerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke Pooled Analysis of Placebo Data From the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. *Stroke*. 2009 Sep;40(9):3067-72.
 138. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement an tissue-typeplasminogen activator for acute ischaemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34:799-800.
 139. Birbeck GL, Zingmond DS, Xinping C, VicKrey BG. Multispeciality stroke services in California hospitals are associated with reduced mortality. *Neurology* 2006;66:1527-32.
 140. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37:556-61.
 141. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD.. Baseline NIH Stroke Scala score strngly predicts outcome after stroke. *Neurology* 1999 ;53:126-31.

142. Lopez-Yunes AM, Bruno A, Willians LS, Yilmaz E, Zurrú C, Biller J. Protocol violations in community-based TPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32:12-6.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)