

Melhoria Clínica Precoce Após Fibrinólise Endovenosa no AVC Isquémico Agudo

**Rui Grandão¹, João Sargento Freitas², M. Inês Laranjinha¹, Fernando Silva², Bruno
Rodrigues², Carmo Macário², Argemiro Geraldo², Cristina Machado², Gustavo
Cordeiro², António Freire Gonçalves², Luís Cunha²**

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

**² Unidade de AVC, Departamento de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de
Coimbra, Portugal**

Rui Miguel Frias Sousa Grandão

Rua Augusto Silva Pinto

Lote 10, 3º Esq

3030-416 Coimbra - Portugal

rgrandao80@gmail.com

Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Métodos.....	9
A. População.....	9
B. Variáveis clínicas.....	9
C. Análise estatística.....	11
Resultados.....	12
A. Doentes incluídos no estudo.....	12
B. Caracterização da população.....	12
C. Curva <i>Receiver operating characteristic</i> (ROC).....	13
D. Preditores independentes do resultado funcional e de Recanalização.....	15
Discussão.....	18
Conclusão.....	20
Agradecimentos.....	21
Referências.....	22

Abreviaturas

AVC: Acidente Vascular Cerebral

DM: Diabetes Mellitus

DP: Desvio Padrão

FA: Fibrilhação Auricular

HTA: Hipertensão Arterial

IA: Intra-arterial

IC: Intervalo de Confiança

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IV: Intra-venoso

INR: Índice Internacional Normalizado

mRS: *modified Rankin Scale*

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

rtPA: Ativador Tecidual de Plasminogénio

TIA: Terapia Intra-arterial

TIBI: *Thrombolysis in Brain Ischemia*

TTPA: Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada

Resumo

Introdução: A terapêutica de eleição na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico é a fibrinólise intravenosa (IV) com ativador tecidual do plasminogénio (rtPA). Nesta abordagem terapêutica, o clínico é muitas vezes confrontado com ligeiras flutuações dos défices neurológicos logo após o tratamento fibrinolítico, de significado ainda incerto, que poderão condicionar a opção terapêutica subsequente. O objetivo deste trabalho é estudar o valor prognóstico da avaliação clínica inicial na capacidade funcional aos três meses após o AVC.

Métodos: Estudo observacional por consulta de base de dados prospetiva dos doentes internados por AVC isquémico e sujeitos a fibrinólise intravenosa, no período entre Julho de 2009 e Abril de 2013. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: fibrinólise intra-arterial (IA) adicionalmente à fibrinólise (IV) e alteração do estado funcional prévio, definido por um valor da modified Rankin Scale (mRS) superior a 2. A variação clínica inicial foi avaliada segundo a National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), considerando-se melhoria clínica uma redução ≥ 4 pontos ou uma pontuação de 0 às 2 horas ou às 24 horas. O impacto funcional aos três meses após o AVC foi determinado de acordo com a mRS, sendo os valores ≤ 2 classificados como evolução favorável e valores ≥ 3 como evolução desfavorável.

Resultados e discussão: A melhoria clínica às 2 e às 24 horas está associada a um bom resultado funcional (OR 0.176; IC 95%: 0.095 – 0.329; $p < 0.001$ às 2 horas e OR 0.091; IC95%: 0.047 – 0.177; $p < 0.001$ às 24 horas) e à recanalização (OR 3.849; IC 95%: 2.195 – 6.752; $p < 0.001$ às 2 horas e OR 4.832; IC 95%: 2.802 – 8.332; $p < 0.001$ às 24 horas) mas é, por si só, um fraco preditor absoluto destes resultados (área sob a curva 0.696; IC 95%: 0.639

Melhoria Clínica Precoce no AVC Isquémico Agudo

– 0.754 às 2 horas e 0.763; IC 95%: 0.711 – 0.815 às 24 horas para o resultado funcional; e área sob a curva 0.634; IC 95%: 0.574 – 0.694 às 2 horas e 0.685; IC 95%: 0.627 – 0.743 às 24 horas para a recanalização).

Conclusão: A melhoria clínica às 2 e às 24 horas após um AVC é um fraco preditor de recanalização e de bom resultado funcional aos 3 meses após AVC isquémico agudo em doentes submetidos a fibrinólise IV com rtPA. Desta forma, não pode ser considerada como critério único e absoluto na decisão da terapêutica a realizar nestes doentes.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, fibrinólise IV, rtPA, melhoria clínica, resultado funcional, recanalização

Abstract

Introduction: Intravenous fibrinolysis with tissue plasminogen activator (rtPA) is the standard treatment for acute ischemic stroke. With this approach the physician often faces slight fluctuation of neurological deficits of unknown meaning, which may alter further therapeutic options. The purpose of this paper is to study the prognostic value of the initial clinical evaluation on the functional outcome three months after the acute ischemic stroke.

Methods: Observational study with analysis of a prospective database with all patients admitted for acute ischemic stroke and subjected to intravenous fibrinolysis, between July of 2009 and April of 2013. The following exclusion criteria were applied: intra-arterial fibrinolysis in addition to intravenous fibrinolysis, and previous functional impairment, defined by a modified Rankin Scale (mRS) value above 2. The initial clinical variation was evaluated according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Clinical improvement was defined for a fall equal or superior to 4 points or a score of 0 at 2 or 24 hours after the event. Clinical outcome three months after the event was evaluated according to the mRS, score equal or below 2 was considered to be a good outcome, score equal or above 3 was considered a bad outcome.

Results and discussion: Clinical improvement at 2 and 24 hours is associated with a good functional outcome (OR 0.176; CI 95%: 0.095 – 0.329; $p < 0.001$ at 2 hours and OR 0.091; CI 95%: 0.047 – 0.177; $p < 0.001$ at 24 hours) and to revascularization (OR 3.849; CI 95%: 2.195 – 6.752; $p < 0.001$ at 2 hours and OR 4.832; CI 95%: 2.802 – 8.332; $p < 0.001$ at 24 hours) but is by itself, a weak predictor of these results (area under curve 0.696; CI 95%: 0.639 – 0.754 at 2 hours and 0.763; CI 95%: 0.711 – 0.815 at 24 hours for the clinical outcome; and area under curve 0.634; CI 95%: 0.574 – 0.694 at 2 hours and 0.685; CI 95%: 0.627 – 0.743 at 24 hours for revascularization).

Conclusion: Clinical improvement at 2 and 24 hours after acute ischemic stroke is a weak predictor for revascularization and good clinical outcome at three months in patients who underwent intravenous fibrinolysis. As such, it can't be considered as the sole criterium for the clinical decision on which treatment these patients should undergo.

Keywords: Stroke, Intravenous Thrombolysis, tissue-plasminogen activator, Clinical Outcome, recanalization

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte a nível mundial (1). É também responsável por um elevado grau de incapacidade, estimando-se que cerca de 50% dos doentes que sobrevivem ficam com limitações nas atividades da vida diária (2, 3). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde calcula-se que cerca de 15 milhões de pessoas em todo o mundo venham a sofrer um AVC por ano (4).

O AVC isquémico, forma mais comum de doença cerebrovascular, deve-se à interrupção da perfusão sanguínea de uma determinada área cerebral com lesão local e consequentes manifestações clínicas (3).

Nas últimas duas décadas houve avanços significativos no tratamento do AVC isquémico agudo, sendo o principal objetivo das estratégias terapêuticas a rápida recanalização da artéria ocluída (3, 5). A trombólise, permitindo essa recanalização precoce, conduz a um aumento significativo da recuperação clínica, após AVC isquémico (5). A fibrinólise intravenosa (IV) com ativador tecidual do plasminogénio (rtPA) é a terapêutica de eleição nesta fase (3, 6, 7), apesar de apenas um pouco mais de metade dos doentes tratados ter uma boa resposta no resultado funcional (8). A terapêutica intra-arterial (TIA) pode ser aplicada em casos de ausência de resposta à terapia endovenosa ou em sua substituição, quando esta estiver contraindicada, como acontece na presença de elevação do Índice Internacional Normalizado (INR) ou do Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada (TTPA) (2). Estas medidas adicionais representam uma melhoria na abordagem destes doentes com o intuito de obter uma rápida recanalização e um melhor resultado funcional (9). A seleção de doentes para realizar TIA assenta em estudos de imagem como o ecoDoppler transcraniano ou a angiografia por tomografia computadorizada (2,10). Tal como a fibrinólise IV, também a TIA tem uma janela terapêutica de poucas horas após o início dos sintomas (11), o que faz com

que, na prática clínica, as decisões relativas a terapias adicionais após a fibrinólise endovenosa em doentes com AVC isquémico agudo, devam ser tomadas num curto intervalo de tempo enquanto ainda têm perspectivas de eficácia neuroprotetora (12, 13). Torna-se, assim, necessário saber se uma melhoria clínica precoce após fibrinólise IV é um fator preditor de recanalização e de um bom resultado funcional (8). Neste contexto, a identificação de preditores precoces de bom resultado funcional é essencial para ajudar a melhorar a seleção de doentes para realizarem TIA (9).

Métodos

A. População

Neste estudo foram incluídos todos os doentes com AVC isquémico agudo admitidos no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, de Julho de 2009 a Maio de 2013, e tratados com fibrinólise IV. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: fibrinólise IA (adicionalmente à fibrinólise IV); estado funcional anterior ao AVC com alterações suportadas por um valor de mRS prévio superior a 2.

B. Variáveis clínicas

As informações relativas aos doentes e aos fatores de risco vascular foram obtidas a partir da consulta de um registo clínico prospetivo. Recolhemos informação respeitante às seguintes variáveis: idade, género, hipertensão arterial (HTA) (pressão arterial persistentemente $\geq 140/90$ mmHg), diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 e tipo 2, fibrilhação auricular

(FA) paroxística, permanente ou persistente (14), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), dislipidémia (valores plasmáticos anormais de colesterol de baixa ou elevada densidade ou de triglicéridos), tabagismo (consumo atual ou no passado) e alcoolismo (dependência ou abuso).

O estado funcional dos doentes à data de admissão foi avaliado utilizando a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), segundo a qual os valores mais baixos correspondem a um melhor estado funcional (15). A evolução clínica aos três meses foi avaliada segundo a *modified Rankin Scale* (mRS): escala de 0 a 6, correspondendo o 0 a uma total ausência de sinais ou sintomas e o 6 à morte (16). Esta informação foi obtida através dos registos da consulta de seguimento ou por contacto telefónico com o doente ou familiares (17). Os doentes com valores de $mRS \leq 2$ foram classificados como tendo uma evolução favorável e os que apresentaram valores de $mRS \geq 3$ considerados como tendo evolução desfavorável.

A recanalização arterial foi investigada com ecoDoppler transcraniano ou estudo angiográfico por tomografia computadorizada realizados durante a fase aguda (18). Considerámos como recanalização os graus 4 ou 5 da classificação *Thrombolysis in Brain Ischemia* (TIBI) ou visualização de todos os vasos intracranianos em angio-Tac (10).

A melhoria clínica foi considerada na presença de uma redução ≥ 4 pontos ou uma pontuação de 0 no NIHSS, às 2 e às 24 horas após fibrinólise, quando comparado com o valor à entrada (8).

C. Análise estatística

Realizámos uma análise univariada para comparar as variáveis clínica e demográficas com a melhoria clínica às 2 e às 24 horas. Foi utilizado o teste χ^2 para as variáveis categóricas e o teste *t Student* para as variáveis contínuas. A avaliação da Sensibilidade e da Especificidade para identificar pontos de corte do resultado funcional aos 3 meses e da recanalização em relação à melhoria clínica foi obtida analisando a curva *Receiver operating characteristic* (ROC) (8). Identificámos o ponto de corte com maior sensibilidade e especificidade (assumindo igual importância para as duas análises) bem como a capacidade preditiva de uma melhoria em 4 pontos na escala NIHSS já descrita em séries anteriores (8). Estas análises foram realizadas em separado para o resultado funcional aos 3 meses e recanalização. Para a análise multivariada dos preditores independentes do resultado funcional aos 3 meses e de recanalização, realizámos uma regressão logística binária. Incluímos as variáveis em que havia significado estatístico na análise univariada ($p < 0.05$), as variáveis com valor preditivo reconhecido como idade (19), FA e valor de NIHSS à entrada (20), e a variável em estudo (melhoria clínica às 2 horas e às 24 horas). Realizámos ainda uma análise multivariada adicional dos preditores independentes do resultado funcional, na qual incluímos, de forma individual, cada uma das subclasses do NIHSS. Para cada uma delas foi realizada uma regressão logística binária com as variáveis referidas anteriormente. Dividimos a população consoante o hemisfério (direito ou esquerdo) em que ocorreu o AVC e realizámos nova regressão logística de forma individual para cada uma das subclasses do NIHSS, ajustando para as mesmas variáveis incluídas no modelo anterior (idade, tabagismo, FA, DM e NIHSS de entrada).

Foi definido como significância estatística $p < 0.05$.

Resultados

A. Doentes incluídos no estudo

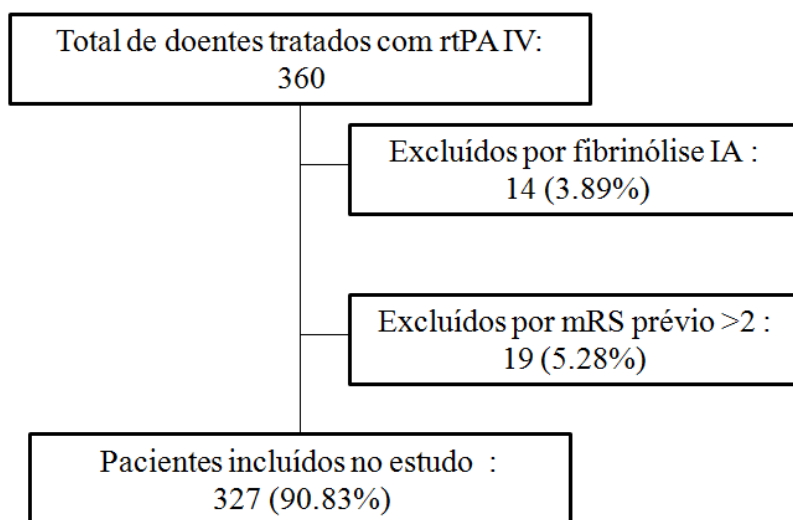


Figura 1 – Algoritmo de seleção dos doentes

Do total de 360 doentes tratados com rtPA IV e após a aplicação dos critérios de exclusão referidos anteriormente, foram selecionados 327 doentes (90.83%) para estudo (Figura 1).

B. Caracterização da população

As características da população em estudo estão resumidas na Tabela 1. Dos 327 doentes estudados, 176 (53.8%) são do sexo masculino. A média de idades foi 72,6 anos (DP: 11.7).

Factores de Risco	Pop. Total n=327	c/melhoria clínica 2H	s/melhoria clínica 2H	<i>P</i>	c/melhoria clínica 24H	s/melhoria clínica 24H	<i>P</i>
Idade	72.6(11.7)	72.7 (10.8)	72.6 (12.0)	0.909	72.0 (10.8)	73.1 (12.1)	0.410
Sexo Masculino	176 (53.8%)	56 (53.3%)	120 (54.1%)	0.903	66 (52.8%)	110 (54.5%)	0.770
HTA	255 (78.0%)	84 (80.0%)	171 (77.0%)	0.545	102 (81.6%)	153 (75.7%)	0.214
DM	81 (24.8%)	18 (17.1%)	63 (28.4%)	0.028	21 (16.8%)	60 (29.7%)	0.009
FA	154 (47.1%)	37 (35.2%)	117 (52.7%)	0.003	56 (44.8%)	98 (48.5%)	0.513
ICC	28 (8.6%)	9 (8.6%)	19 (8.6%)	0.997	10 (8.0%)	18 (8.9%)	0.775
Dislipidemia	134 (41.0%)	46 (43.8%)	88 (39.6%)	0.474	56 (44.8%)	78 (38.6%)	0.269
Tabagismo	35 (10.7%)	15 (14.3%)	20 (9.0%)	0.150	19 (15.2%)	16 (7.9%)	0.039
Alcolismo	30 (9.2%)	12 (11.4%)	18 (8.1%)	0.331	13 (10.4%)	17 (8.4%)	0.546
NIHSS entrada	15.3 (7.1)	15.1 (6.3)	15.3 (7.4)	0.809	15.2 (6.6)	15.3 (7.3)	0.861
mRS prévio	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.932	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)	0.908

Tabela 1. Características da população. Os valores de *P* apresentados correspondem à análise univariada entre as diversas variáveis e a melhoria clínica às 2 e 24 horas. Os resultados são apresentados como média (DP) ou *n* (%).

Abreviaturas: HTA (hipertensão arterial); DM (diabetes mellitus); FA (fibrilhação auricular); ICC (insuficiência cardíaca congestiva); NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), mRs (modified Rankin Scale).

C. Curva Receiver operating characteristic (ROC)

O estudo das curvas ROC para o resultado funcional aos 3 meses e para a recanalização permitiu avaliar a Sensibilidade e a Especificidade e, dessa forma, identificar os pontos de corte para esses dois resultados, tendo como variável a melhoria clínica. Os resultados estão representados nas figuras 2 e 3, respetivamente.

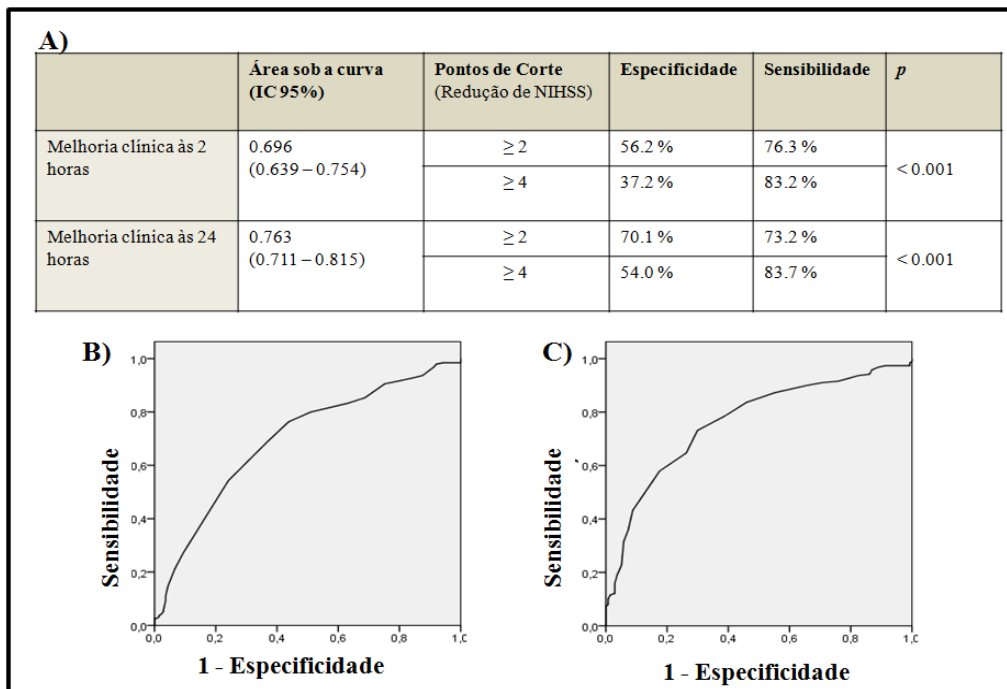


Figura 2. Curva ROC – resultado funcional aos 3 meses. A) – A tabela mostra os valores de sensibilidade e especificidade para a melhoria clínica às 2 e às 24 horas, traduzida pela redução de NIHSS ≥ 2 pontos (ponto de corte identificado com melhor sensibilidade e especificidade). Mostra ainda a sensibilidade e a especificidade para uma redução do NIHSS ≥ 4 , valor reportado na literatura médica. Área sob a curva com intervalo de segurança de 95 %. B) e C) – representação gráfica das curvas ROC.

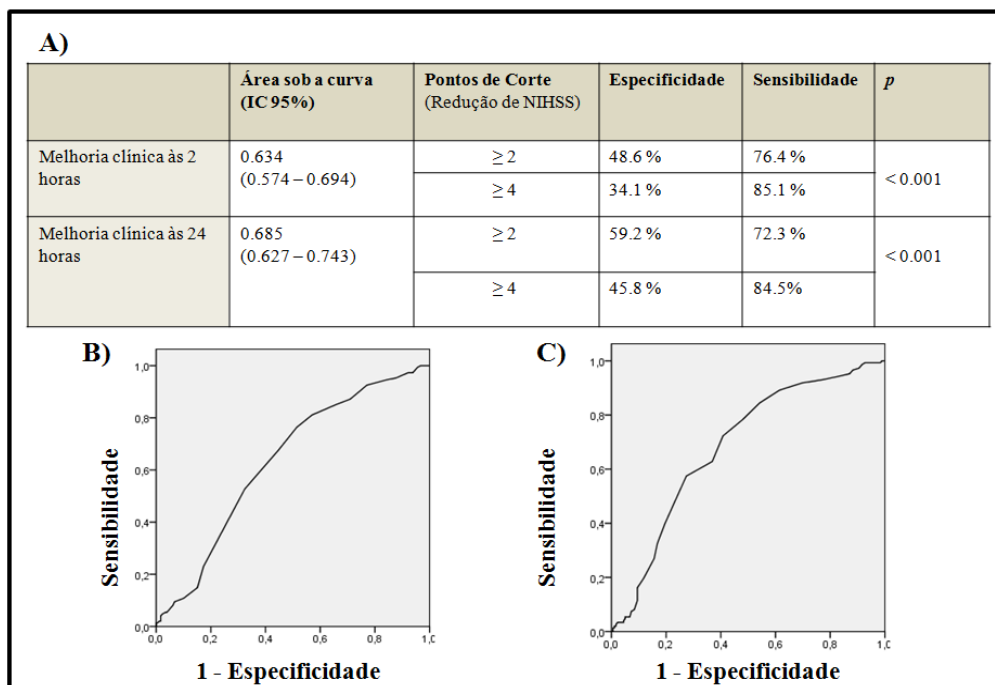


Figura 3. Curva ROC – recanalização. A) – A tabela mostra os valores de sensibilidade e especificidade para a melhoria clínica às 2 e às 24 horas, traduzida pela redução de NIHSS ≥ 2 pontos (ponto de corte identificado com melhor sensibilidade e especificidade). Mostra ainda a sensibilidade e a especificidade para uma redução do NIHSS ≥ 4 , valor reportado na literatura médica. Área sob a curva com intervalo de segurança de 95 %. B) e C) – representação gráfica das curvas ROC.

D. Preditores independentes do resultado funcional e de Recanalização

Variável	Resultado funcional aos 3 meses		Recanalização	
	Odds ratio (IC 95%)	P	Odds ratio (IC 95%)	P
Melhoria clínica às 2 horas				
Melhoria clínica às 2 horas	0.176 (0.095 – 0.329)	< 0.001	3.849 (2.195 – 6.752)	< 0.001
Idade	1.051 (1.022 – 1.080)	0.01	0.987 (0.964 – 1.009)	0.248
Tabagismo	0.740 (0.295 – 1.853)	0.502	1.464 (0.606 – 3.536)	0.397
F.A.	1.221 (0.675 – 2.209)	0.509	1.148 (0.671 – 1.962)	0.615
D.M.	1.707 (0.895 – 3.257)	0.104	1.320 (0.752 – 2.319)	0.334
NIHSS entrada	1.194 (1.135 – 1.252)	< 0.001	0.894 (0.860 – 0.929)	< 0.001
Melhoria clínica às 24 horas				
Melhoria clínica às 24 horas	0.091 (0.047 – 0.177)	< 0.001	4.832 (2.802 – 8.332)	< 0.001
Idade	1.048 (1.017 – 1.080)	0.002	0.991 (0.968 – 1.015)	0.461
Tabagismo	0.894 (0.325 – 2.459)	0.828	1.310 (0.526 – 3.2669)	0.562
F.A.	1.592 (0.853 – 2.972)	0.144	0.930 (0.543 – 1.591)	0.790
D.M.	1.608 (0.816 – 3.168)	0.170	1.414 (0.795 – 2.514)	0.238
NIHSS entrada	1.212 (1.150 – 1.278)	< 0.001	0.892 (0.857 – 0.928)	< 0.001

Tabela 2. Resultado da regressão logística incluindo as variáveis indicadas para os preditores independentes do resultado funcional aos 3 meses e de recanalização.

Abreviaturas: DM (diabetes mellitus); FA (fibrilhação auricular); NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*).

Estudámos o valor preditivo independente de variáveis como a idade, tabagismo, FA, DM, NIHSS à entrada e melhoria clínica às 2 e às 24 horas para o resultado funcional aos 3 meses e para a recanalização, após AVC isquémico agudo. Os resultados dessa análise multivariada estão representados na tabela 2.

A figura 4 mostra a relação entre a variação do NIHSS às 2 horas e o resultado funcional aos 3 meses.

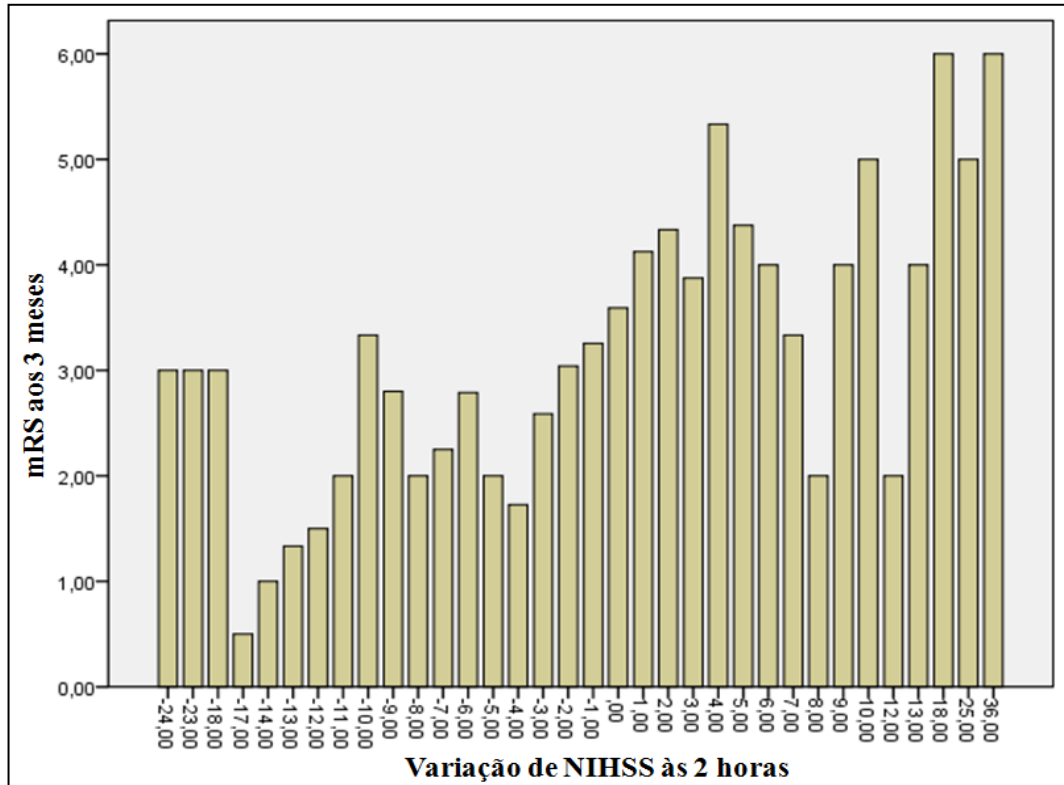


Figura 4. Relação entre a variação do NIHSS às 2 horas e o resultado funcional aos 3 meses

A tabela 3 mostra os resultados do valor preditivo independentes do resultado funcional, para cada uma das subclasses do NIHSS. Na tabela 4 estão os resultados da regressão logística para cada uma dessas subclasses do NIHSS, após a divisão da população consoante o lado em que ocorreu a lesão.

Variável	Odds ratio (IC 95%)	P
NIHSS 1a	0.932 (0.485 – 1.789)	0.831
NIHSS 1b	0.637 (0.448 – 0.925)	0.012
NIHSS 1c	0.785 (0.525 – 1.175)	0.239
NIHSS 2	1.083 (0.715 – 1.638)	0.707
NIHSS 3	0.957 (0.651 – 1.406)	0.822
NIHSS 4	1.073 (0.703 – 1.640)	0.742
NIHSS MS (5a ou 5b)	1.001 (0.999 – 1.003)	0.481
NIHSS MI (6a ou 6b)	1.000 (0.998 – 1.002)	0.873
NIHSS 7	0.767 (0.448 – 1.314)	0.334
NIHSS 8	1.411 (0.918 – 2.169)	0.117
NIHSS 9	0.820 (0.624 – 1.076)	0.152
NIHSS 10	0.978 (0.626 – 1.528)	0.921
NIHSS 11	1.263 (0.909 – 1.755)	0.164

Tabela 3. Valor preditivo independente de cada subclasse de NIHSS para o resultado funcional aos 3 meses, ajustado para as seguintes variáveis: idade; tabagismo, fibrilhação auricular, diabetes *mellitus*; NIHSS de entrada

Abreviaturas: NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*); MS (membro superior); MI (membro inferior).

Variável	Lado Esquerdo		Lado Direito	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
NIHSS 1a	1.042 (0.357 – 3.044)	0.940	0.950 (0.408 – 2.213)	0.960
NIHSS 1b	0.576 (0.316 – 1.050)	0.072	0.751 (0.368 – 1.533)	0.432
NIHSS 1c	1.063 (0.596 – 1.896)	0.835	0.564 (0.255 – 1.246)	0.157
NIHSS 2	1.148 (0.567 – 2.325)	0.702	0.855 (0.476 – 1.536)	0.601
NIHSS 3	0.776 (0.413 – 1.460)	0.432	1.044 (0.610 – 1.786)	0.877
NIHSS 4	1.011 (0.532 – 1.921)	0.974	1.003 (0.543 – 1.852)	0.993
NIHSS MS (5a ou 5b)	1.290 (0.957 – 1.740)	0.095	1.001 (0.999 – 1.003)	0.559
NIHSS MI (6a ou 6b)	1.396 (0.948 – 2.054)	0.091	1.000 (0.998 – 1.002)	0.928
NIHSS 7	0.000 (0.000)	0.999	0.719 (0.410 – 1.262)	0.250
NIHSS 8	1.309 (0.630 – 2.720)	0.471	1.392 (0.794 – 2.442)	0.249
NIHSS 9	0.803 (0.491 – 1.314)	0.382	1.058 (0.537 – 2.084)	0.871
NIHSS 10	1.408 (0.648 – 3.058)	0.388	0.956 (0.569 – 1.605)	0.865
NIHSS 11	1.020 (0.552 – 1.888)	0.949	1.213 (0.773 – 1.903)	0.400

Tabela 4. Valor preditivo independente de cada subclasse de NIHSS para o resultado funcional aos 3 meses, ajustado para as seguintes variáveis: idade; tabagismo, fibrilhação auricular, diabetes *mellitus*; NIHSS de entrada. Regressão Logística realizada separadamente nos indivíduos com lesão à direita e à esquerda.

Abreviaturas: NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*); MS (membro superior); MI (membro inferior).

Discussão

Este estudo teve como objetivo principal avaliar a importância da melhoria clínica precoce como preditor de prognóstico funcional e da recanalização, em doentes tratados com fibrinólise IV após AVC isquémico agudo. Foram estudados 327 doentes, sendo a média de idades de 72.6 ± 11.7 anos, semelhante à verificada noutros estudos realizados em doentes com AVC isquémico agudo (21). Os fatores de risco que analisámos, tais como a HTA, DM e FA, apresentaram também incidências comparáveis às de outros estudos realizados em populações com idênticos procedimentos (22-24).

A análise dos resultados permite salientar dois factos principais. O primeiro diz respeito à melhoria clínica precoce que, apesar de estar associada a um bom resultado funcional ($p < 0.001$), é por si só um fraco preditor absoluto deste resultado, com valores baixos de sensibilidade e especificidade (figuras 2 e 3). Tal será explicado pela presença de outros fatores envolvidos na etiologia do AVC e pela sua própria gravidade à data da apresentação (25). Ao considerarmos como melhoria clínica uma redução de 4 pontos no NIHSS (8), devemos ter em mente que um doente com um NIHSS de 20 que passe para 16 após fibrinólise IV, apesar de demonstrar melhoria clínica, mantém com défices neurológicos significativos. O segundo aspeto a sublinhar foi o facto de a melhoria clínica estar também associada à recanalização ($p < 0.001$) embora, uma vez mais, não seja um preditor forte. Desta forma, não podemos considerar a melhoria clínica como um critério único e absoluto na avaliação de doentes submetidos a fibrinólise IV após AVC isquémico agudo, mas sim como um fator indicativo de uma probabilidade de recanalização e bom resultado funcional. Assim, apesar de os doentes apresentarem melhoria clínica após a fibrinólise IV não devemos deixar de considerar a eventual necessidade de termos de recorrer a terapêuticas complementares,

nomeadamente à realização de TIA. Nesse sentido é necessário um estudo mais exaustivo na fase aguda, com o recurso a exames complementares de diagnóstico, como o ecoDoppler transcraniano ou estudo angiográfico por tomografia computadorizada (18, 26), de modo a esclarecer a existência de recanalização arterial ou a persistência de oclusão que leve à execução de TIA.

Ao analisarmos os resultados da regressão logística (tabela 2) sobressai o facto de a idade ser preditor de resultado funcional (OR 0.051; IC de 95%: 1.022 – 1.080; $p= 0.01$) mas não de recanalização (OR 0.987; IC de 95%: 0.964 – 1.009; $p= 0.248$). Assim, a resposta vascular no que respeita à recanalização é independente da idade, enquanto a recuperação funcional, pelo contrário, está com ela relacionada.

O tabagismo e a DM, ao contrário do verificado noutros estudos, mostraram também não ser preditores do resultado funcional nem da recanalização (27, 28). O mesmo acontece com a FA, o que pode ser devido ao ajuste que foi feito pelo facto de a FA, logo à partida, determinar AVCs mais graves. Quanto ao NIHSS de entrada, como acontece noutras séries, confirma-se ser preditor ($p <0.001$) de pior resultado funcional e de menor probabilidade de recanalização quando apresenta valores mais elevados (29).

A figura 4 ilustra a associação entre a melhoria clínica e o resultado funcional aos três meses. Podemos observar que, quanto maior o aumento do NIHSS às duas horas após a fibrinólise IV, maior será o mRS aos três meses, confirmando os dados da análise uni e multivariada.

A análise multivariada dos preditores independentes do resultado funcional, utilizando de forma individual cada uma das subclasses do NIHSS, permite verificar a existência de uma associação entre o parâmetro 1b do NIHSS (orientação) e o resultado funcional aos três meses ($p =0.012$). Atendendo à não associação da pontuação da linguagem (parâmetro NIHSS 9)

com o resultado clínico aos três meses e à concordância dos resultados encontrados na análise diferencial entre hemisférios, estes dados sugerem uma possível relação do parâmetro 1b com compromisso da vigília e da orientação temporo-espacial. Dos doentes com lesão do lado esquerdo, só dois deles pontuaram no parâmetro 7 da escala NIHSS (ataxia), não sendo possível, deste modo, realizar a análise estatística e retirar qualquer conclusão.

Este estudo traz informação com interesse na abordagem dos doentes com AVC isquêmico agudo. Os resultados mostram que a melhoria clínica precoce não é um forte preditor de bom resultado funcional nem de recanalização. Há, no entanto, necessidade de prosseguir os estudos que permitam avaliar a relação que a evolução clínica nas primeiras horas possa ter quer com o resultado funcional quer com a recanalização. Estes estudos devem reunir populações de maiores dimensões e ser multicêntricos de modo a possibilitar resultados com maior valor clínico e estatístico.

Conclusão

A melhoria clínica às 2 e às 24 horas após um AVC é um fraco preditor absoluto de recanalização e de bom resultado funcional aos 3 meses após AVC isquêmico agudo em doentes submetidos a fibrinólise IV com rtPA. Desta forma, não podemos considerar esta melhoria como um critério único e absoluto para a decisão de realizar terapêuticas complementares, nomeadamente intra-arteriais, em doentes com AVC isquêmico agudo tratados com fibrinólise IV.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Professor Doutor António Freire pela sua orientação na execução deste trabalho.

Ao Dr. João Freitas agradeço por toda a disponibilidade que demonstrou ao longo do desenvolvimento e realização deste estudo.

Gostaria ainda de agradecer ao departamento de Neurologia, na pessoa do seu diretor, o Professor Doutor Luís Cunha, a oportunidade de ter participado neste projeto.

Bibliografia

1. Ladecola C, Anrather J. Stroke research at a crossroad: Asking the brain for directions. *Nat Neuroscience*. 2013;14(11):1363-8.
2. Abou-Chebl A. Intra-arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8:400-13.
3. Yeo L, Sharma VK. The Quest for Arterial Recanalization in Acute Ischemic Stroke- The past, Present and the Future. *J Clin Med Res*. 2013;5(4):251-65.
4. Barreto AD. Intravenous Thrombolytics for Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8:388-99.
5. Barreto AD, Alexandrov Andrei V. Adjunctive and alternative approaches to current reperfusion therapy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(2):591-8.
6. Hassan A, Chaudhry SA, Grigoryan M, Tekle WG, Qureshi AI. National Trends in Utilization and Outcomes of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients in the Mechanical Thrombectomy Era. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(11):3012-7.
7. Bang O, Saver JL, Kim SJ, Kim GM, Chung CS, Ovbiagele B, Lee KH, et al. Collateral Flow Predicts Response to Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(3):693-9.
8. Thomas M, Karin Ernstrom, Rema Raman. Two hour improvement of patients in the NINDS trials and prediction of final outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42 (11):3163-7.
9. Muresan I, Favrole P, Levy P, Andreux F, Marro B, Alamowitch S. Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis. *Archives of Neurology*. 2010;67(11):1323-8.
10. Demchuk A, Burgin WS, Christou I, Felberg RA, Barber PA, Hill MD, et al. Thrombolysis in brain ischemia (tibi) transcranial doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32:89-93.

11. Lansberg M, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012(141).
12. Zivin J. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology*. 1998;50:599-603.
13. Broderick J. Endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:103-6.
14. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guideline and the european society of cardiology committee for practice guideline (writing committee to revise the 2001 guideline for the management of patients with atrial fibrillation). developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Circulation*. 2006;114:257-354.
15. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989;20:864-70.
16. Bamford J, Sandercock PA, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1989;20:828.
17. Janssen P, Visser NA, Dorhout Mees SM, Klijn CJ, Algra A, Rinkel GJ. Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified rankin scale. *Cerebrovascular diseases*. 2010;29:137-9.
18. Sarkar S, Sujoy G, Sandip KG, Collier A. Use of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(985):683-9.
19. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK, et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39:2318-24.

20. Demchuk A, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, et al. Predictors of good outcome after intravenous tpa for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001;57:474 - 80.
21. Matsuo R, Ago T, Masahiro K, Junya K, Takahiro K, Jun H, Hiroshi S, Fukuda K, et al. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study. *Neurology*. 2013;13.
22. Giralt-Steinhauer E, Rodriguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Ois A, Jimenez-Conde J, Soriano-Tarraga C, et al. External validation of the dragon score in an elderly spanish population: Prediction of stroke prognosis after iv thrombolysis. *Cerebrovascular diseases*. 2013; 36:110-4.
23. Weimar C, Bennemam J, Michalski D, Muller M, Luckner K, Katsarava Z, et al. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: A prospective comparison of validated prognostic scores. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41:487-93.
24. Gonzalez R, Furie KL, Goldmacher GV, Smith WS, Kamalian S, Payabvash S, et al. Good outcome rate 35% in iv-tpa-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(11):3109-13.
25. Boone M, Chillon JM, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, Bunicourt JM. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012;8:87-93.
26. Delgado A, Kamalian S, Gonzalez R, Lev M, Romero J. The Clinical Ischemic Penumbra. In: Springer-Verlag B, editor. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention* 2010. p. 57-82.
27. Sposato L, Salluto V, Beratti D, Monti P, Riccio P, Mazia C. Adverse Outcome of Early Recurrent Ischemic Stroke Secondary to Atrial Fibrillation after Repeated Systemic Thrombolysis. *Vascular Medicine*. 2013;4.
28. Coutts S, Hill MD, Eliasziw M, Fischer K, Demchuk AM. Final 2 year results of the vascular imaging of acute stroke for identifying predictors of clinical outcome and recurrent ischemic avents (VISION) study. *Cardiovascular Disorders*. 2011;11:18.

29. Maas M, Furie KL, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Harris GJ, Halpern E, Koroshetz WJ, Smith WS. NIHSS Score is Poorly Predictive of Proximal Occlusion in Acute Cerebral Ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(9):2988-93.