

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Ana Filipa Assis Jacinto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Jose Álvarez Perez

abril de 2021

Dedicatória

Aos meus pais.

Ao meu irmão e à minha irmã.

À minha bisavó.

Às minhas avós e aos meus avôs.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional, pelo amparo e por todo o esforço.

Agradeço ao meu irmão pela companhia e pelos momentos partilhados nos últimos anos.

Agradeço às minhas avós pelo apoio e dedicação.

Agradeço ao Dr. Francisco Álvarez pela orientação nesta dissertação, pela disponibilidade e prontidão, e por toda a paciência e ajuda.

Resumo

Introdução: Em 2019, o Acidente Vascular Cerebral foi a segunda principal causa de morte e a segunda principal causa de incapacidade em Portugal. (2) A realização de tratamento de fase aguda está associada a melhores *outcomes* clínicos (menor incapacidade) após Acidente Vascular Cerebral isquémico. (5) A Direção Geral de Saúde (15) determinou como meta de saúde para 2020 aumentar o número de doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica ou a reperfusão endovascular. O objetivo deste estudo é averiguar o *outcome* clínico obtido em doentes com Acidente Vascular Cerebral isquémico de acordo com o tipo de tratamento de fase aguda realizado e, adicionalmente, identificar outros fatores que podem influenciar o *outcome* clínico destes doentes.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo e observacional que incluiu doentes com diagnóstico de alta de Acidente Vascular Cerebral isquémico, internados na unidade de AVC do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, entre janeiro de 2015 e julho de 2020.

Resultados: Verificou-se a existência de associações estatisticamente significativas entre o *outcome* clínico à data de alta e a idade ($p\text{-value} < 0,001$), o sexo ($p\text{-value} = 0,004$), o tempo desde início de sintomas até chegada ao hospital ($p\text{-value} = 0,016$), a escala de NIHSS ($p\text{-value} < 0,001$), sinais precoces de isquemia em TAC (hiperdensidade da artéria ocluída ($p\text{-value} = 0,003$), perda de diferenciação matéria branca-matéria cinzenta / hipodensidade subcortical ($p\text{-value} < 0,001$) e o apagamento dos núcleos da base ($p\text{-value} = 0,021$)), sinais imagiológicos de AVC prévio em TAC ($p\text{-value} = 0,036$), a escala OCSP ($p\text{-value} = 0,001$), o território vascular ocluído ($p\text{-value} < 0,001$), a etiologia ($p\text{-value} = 0,002$), dislipidemia ($p\text{-value} < 0,001$), tabagismo ($p\text{-value} = 0,010$), fibrilhação auricular ($p\text{-value} = 0,001$) e complicações intrahospitalares (transformação hemorrágica ($p\text{-value} < 0,001$), pneumonia ($p\text{-value} < 0,001$), infeção respiratória ($p\text{-value} < 0,001$) e infeção do trato urinário ($p\text{-value} < 0,001$). Nos doentes submetidos a tratamento de fase aguda, o *outcome* clínico à data de alta encontra-se significativamente associado à idade ($p\text{-value} = 0,002$), escala NIHSS ($p\text{-value} = 0,013$), sinais imagiológicos de AVCs prévio em TAC ($p\text{-value} = 0,011$), território vascular ocluído ($p\text{-value} = 0,032$), dislipidemia ($p\text{-value} = 0,012$) e

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

complicações intrahospitalares (transformação hemorrágica ($p\text{-value} = 0,007$) e infecções respiratórias ($p\text{-value} = 0,001$))

Conclusão: Doentes submetidos a tratamento de fase aguda apresentam maior probabilidade de atingir um *outcome* clínico favorável que os outros doentes. Contudo, não foi possível associar estatisticamente *outcomes* clínicos favoráveis a um dos tratamentos de fase aguda em particular.

Palavras-chave

AVC Isquémico; *Outcome* Clínico; Tratamento de Fase Aguda; Incapacidade; Independência nas Atividades da Vida Diária.

Abstract

Introduction: In 2019, stroke was the second main cause of death and the second main cause of disability in Portugal. (2) Acute ischemic strokes treated with reperfusion therapies are associated with better clinical outcomes (less disability). (5) The Directorate-General of Health determined as a goal for 2020 to increase the number of patients treated with fibrinolytic therapy or with endovascular reperfusion. The goal of this study is to investigate the clinical outcome in acute ischemic stroke patients according to the type of reperfusion therapy that they were treated with and, additionally, to identify other factors that may influence these patients' clinical outcome.

Materials and Methods: This is a retrospective and observational study that included patients admitted in Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, in the period between January 2015 and July 2020, with hospital discharge diagnosis of ischemic stroke.

Results: There was a significant statistical association between the clinical outcome at hospital discharge and the following variables: age (p-value < 0,001), sex (p-value = 0,004), onset to door time (p-value = 0,016), a NIHSS scale (p-value < 0,001), early brain ischemia signs on CT (hyperdense artery sign (p-value = 0,003), loss of cortical grey-white differentiation / subcortical hypodensity (p-value < 0,001) and the loss of outline of basal ganglia (p-value = 0,021)), signs of previous stroke on CT (p-value = 0,036), OCSF scale (p-value = 0,001), occluded vascular territory (p-value < 0,001), etiology (p-value = 0,002), dyslipidemia (p-value < 0,001), smoking (p-value = 0,010), atrial fibrillation (p-value = 0,001) and in-hospital complications (hemorrhagic transformation (p-value < 0,001), pneumonia (p-value < 0,001), respiratory tract infection (p-value < 0,001) e urinary tract infection (p-value < 0,001)). The clinical outcome at hospital discharge in patients treated with reperfusion therapies is significantly associated with age (p-value = 0,002), NIHSS scale (p-value = 0,013), signs of previous stroke on CT (p-value = 0,011), occluded vascular territory (p-value = 0,032), dyslipidemia (p-value = 0,012) and in-hospital complications (hemorrhagic transformation (p-value = 0,007) and respiratory tract infections (p-value = 0,001)).

Conclusion: Patients treated with reperfusion therapies have higher chances of achieving a good clinical outcome compared with those who did no reperfusion therapy. However, it was not possible to associate a particular type of reperfusion therapy to a good clinical.

Keywords

Ischemic Stroke; Clinical Outcome; Reperfusion Therapy; Disability; Independence in Activities of Daily Living.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	viii
Abstract	x
Keywords	xi
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1 Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
2.1 Análise Estatística	5
3. Resultados	6
3.1 Caracterização da Amostra de acordo com a realização de Tratamento de Fase Aguda	6
3.2 <i>Outcome</i> Clínico da Amostra	8
3.3 <i>Outcome</i> Clínico dos Doentes submetidos a Tratamento de Fase Aguda	11
4. Discussão	14
4.1 Doentes submetidos a Tratamento de Fase Aguda vs. Doentes não submetidos a Tratamento de Fase Aguda	14
4.2 <i>Outcome</i> Clínico Favorável vs. <i>Outcome</i> Clínico Desfavorável em toda a Amostra	16
4.3 <i>Outcome</i> Clínico Favorável vs. <i>Outcome</i> Clínico Desfavorável em Doentes Submetidos a Tratamento de Fase Aguda	19
4.4 Tipo de Tratamento de Fase Aguda	21
5. Limitações do Estudo	22
6. Conclusão	23
7. Bibliografia	25

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Caracterização da Amostra estudada de acordo com a realização de Tratamento de Fase Aguda

Tabela 2 - Caracterização da Amostra de acordo com o *Outcome* Clínico (à data de alta)

Tabela 3 – Resultados de Regressão Logística para preditores de *Outcome* Clínico Favorável (à data de alta) de doentes com AVC isquémico

Tabela 4 – Caracterização dos Doentes Submetidos a Tratamento de Fase Aguda de acordo com o *Outcome* Clínico (à data de alta)

Tabela 5 – Resultados de Regressão Logística com preditores de *Outcome* Clínico (à data de alta) de doentes com AVC isquémico Submetidos a Tratamento de Fase Aguda

Lista de Acrónimos

OMS	Organização Mundial de Saúde
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ESO	<i>European Stroke Organization</i>
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
OCSP	<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
TACI	Enfarte Total da Circulação Anterior
PACI	Enfarte Parcial da Circulação Anterior
LACI	Enfarte Lacunar
POCI	Enfarte da Circulação Posterior
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>
ACM	Artéria Cerebral Média
ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACP	Artéria Cerebral Posterior
PICA	Artéria Cerebelar Pósterio-inferior
Grupo IST-3	Grupo do <i>Third International Stroke Trial</i>

1. Introdução

De acordo com a OMS (1), em 2019, o AVC foi a segunda principal causa de morte a nível mundial e a terceira principal causa de incapacidade no mundo. Enquanto que em Portugal, no ano de 2019, o AVC foi a segunda principal causa de morte e a segunda principal causa de incapacidade. (2)

Com o envelhecimento populacional, é expectável que a incidência de AVC isquémico aumente e, conseqüentemente, a incapacidade pós-AVC poderá tornar-se um problema de saúde pública bastante significativo. (3) Para além do seu grande impacto na qualidade de vida, os AVCs acarretam um elevado encargo económico pois provocam perdas de independência na realização das atividades da vida diária e sequelas a longo prazo. (4)

A realização de tratamentos de fase aguda está associada a melhores *outcomes* clínicos (menor incapacidade / maior independência) pós-AVC. (5) Atualmente, os tratamentos de fase aguda aprovados são a trombólise intravenosa e os tratamentos endovasculares, como a trombectomia mecânica endovascular. O principal critério de realização destes tratamentos prende-se com o intervalo de tempo decorrido entre o início de sintomas e a chegada ao hospital: menos de 4,5 horas para a trombólise intravenosa e menos de 6 horas para a trombectomia mecânica endovascular, limitando marcadamente a população elegível. (6) A eficácia de ambos os tratamentos é altamente dependente do tempo, ou seja, quanto mais precoce a intervenção, maior o potencial para melhorar o *outcome* clínico. (7,8) Adicionalmente à restrição temporal, a trombólise intravenosa apresenta diversas contraindicações, restringindo ainda mais o número de doentes que podem realizar este tratamento.

Uma das limitações do tratamento com trombólise intravenosa são as baixas taxas de recanalização e, conseqüente, *outcome* clínico desfavorável em doentes com AVC isquémico causado por oclusões de grandes vasos. (9,10) Nestes casos, a realização da trombectomia mecânica endovascular (em associação ou não com a trombólise intravenosa) é mais eficaz, melhorando os *outcomes* clínicos destes doentes. (9,11) Nestes casos, a escolha entre o tratamento combinado (associação de trombectomia mecânica endovascular com trombólise intravenosa) ou o tratamento com trombectomia mecânica endovascular isolada permanece controverso uma vez que os estudos apresentam resultados divergentes. (6,10-13) Em 2018, a ESO (14) recomendou que, na ausência de contraindicações, todos os doentes devem realizar trombólise intravenosa e, no caso de oclusões de grandes vasos, esta deve ser seguida

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

por trombectomia mecânica endovascular o mais precocemente possível, pois não existem ensaios clínicos randomizados que suportem a superioridade da trombectomia mecânica endovascular isolada comparativamente ao tratamento combinado.

Em Portugal, o número de doentes com AVC isquémico tratados com trombólise intravenosa tem vindo aumentar. (15) A Direção Geral de Saúde (15) enfatiza a necessidade de monitorizar a realização procedimentos endovasculares, como a trombectomia mecânica endovascular, e determinou como meta de saúde para 2020 aumentar o número de doentes submetidos a terapêutica fibrinolítica ou reperfusão endovascular, revendo a cobertura nacional para tratamento endovascular.

Definiu-se como hipótese de estudo que doentes com diagnóstico de AVC isquémico submetidos a tratamento de fase aguda têm um melhor *outcome* clínico que os doentes que não realizaram estes tipos de tratamentos. O principal objetivo deste estudo consiste em averiguar o *outcome* clínico obtido em doentes com AVC isquémico de acordo com o tipo de tratamento de fase aguda a que são submetidos. Secundariamente, pretende-se identificar outros fatores que podem influenciar o *outcome* clínico de doentes com AVC isquémico.

2. Materiais e Métodos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética, pelos Responsáveis de Acesso à Informação e pelo CHUCB.

Este é um estudo retrospectivo e observacional que incluiu doentes internados na unidade de AVC do CHUCB entre janeiro de 2015 e julho de 2020. Como critérios de inclusão foram considerados: doentes com diagnóstico de alta de AVC isquémico e idade igual ou superior a 18 anos. Excluíram-se todos os doentes cujo diagnóstico de alta foi AVC hemorrágico, Acidente Isquémico Transitório e efeitos tardios de doença cerebrovascular.

Foi recolhida informação dos processos clínicos dos doentes internados na unidade de AVC com o diagnóstico de interesse, no período supramencionado. As variáveis recolhidas foram:

- Idade.
- Sexo.
- Tempo decorrido desde o início de sintomas até à chegada ao hospital, em horas, tendo sido considerado que: os doentes que acordaram com sintomas iniciaram sintomatologia às 23 horas do dia anterior; os doentes com aparecimento de sintomas após o jantar na noite anterior iniciaram sintomatologia às 21 horas; doentes com aparecimento de sintomas na noite anterior iniciaram sintomatologia às 22 horas; doentes com aparecimento de sintomas após o almoço do mesmo dia em que recorreram à urgência iniciaram sintomatologia às 14 horas e doentes com aparecimento de sintomas na manhã do mesmo dia em que recorreram à urgência iniciaram sintomatologia às 8 horas.
- Tempo decorrido desde a chegada ao hospital até ao início de tratamento de fase aguda (quando realizado), em horas.
- Tipo de tratamento de fase aguda realizado (trombólise intravenosa, trombectomia mecânica endovascular, associação de trombólise intravenosa com trombectomia mecânica endovascular, nenhum dos anteriores).
- Classificação na escala NIHSS efetuada à admissão;
- Sinais imagiológicos precoces de AVC isquémico em TAC, tendo sido incluídos hiperdensidade da artéria ocluída, apagamento dos núcleos da base, perda da diferenciação matéria branca-matéria cinzenta e hipodensidade subcortical.

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

- Sinais imagiológicos de AVC prévios em TAC.
- Território vascular ocluído.
- Etiologia, segundo a classificação TOAST (16): cardioembólico, aterotrombótico, oclusão dos pequenos vasos (lacunar), outras causas e causa indeterminada.
- Classificação na escala OCSP (16) em TACI, PACI, LACI e POCI.
- Fatores de risco cardiovasculares, tendo sido incluídos: hipertensão arterial, dislipidemia, fibrilhação auricular, diabetes mellitus, hábitos tabágicos ativos aquando do AVC isquémico e estenose carotídea;
- *Outcome* clínico à data de alta, avaliado através da escala mRS: valores ≤ 2 foram considerados como *outcomes* favoráveis (doentes independentes nas atividades da vida diária) e valores > 2 foram considerados como *outcomes* desfavoráveis (doentes dependentes nas atividades da vida diária).
- Complicações intra-hospitalares, tendo sido incluídos: sépsis, episódio agudo de gota, transformação hemorrágica de AVC isquémico, pneumonia, infeção respiratória (excluindo pneumonia), quadro febril, retenção urinária, enfarte agudo do miocárdio e infeção do trato urinário;
- Complicações devido ao tratamento de fase aguda efetuado, tendo sido incluídos: edema e herniação cerebral, hemorragia (não cerebral) e hematomas (não cerebrais).

2.1 Análise Estatística

Primeiro, realizou-se uma análise descritiva dos dados sendo que nas variáveis categóricas são apresentadas as frequências absolutas e percentagens, enquanto que nas variáveis contínuas são apresentadas a mediana e a amplitude interquartil.

Posteriormente, foi realizada uma análise bivariada com o objetivo de averiguar fatores que influenciam o *outcome* clínico. Inicialmente, aplicou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para averiguar a distribuição das variáveis, e como algumas variáveis não apresentavam uma distribuição normal, optou-se pela realização de teste não paramétricos. A associação entre o *outcome* clínico e as variáveis contínuas foi avaliada através do teste de *Mann-Whitney U*, enquanto que para averiguar a associação do *outcome* clínico com as variáveis categóricas foram aplicados o teste Qui-quadrado de *Pearson* ou o teste exato de *Fisher*.

Foi, também, desenvolvida uma regressão logística binária com o método de seleção de variáveis “*forward stepwise LR*”. As variáveis com *p-value* < 0,05 na análise bivariada foram incluídas na regressão logística. Foi também incluída a variável realização de tratamento de fase aguda, independentemente do *p-value* obtido, uma vez que é a variável de maior interesse para este estudo. Verificou-se a capacidade do modelo se ajustar aos dados através do teste de *Hosmer-Lemeshow* e a percentagem dos dados explicada pelo modelo através do teste R Quadrado de *Nagelkerke*. É também apresentada a percentagem global correta do modelo, assim como a sua especificidade e sensibilidade. O poder discriminante do modelo foi avaliado através da área abaixo da curva ROC. Foram verificados os pressupostos inerentes a este modelo: não foi observada colinearidade entre as variáveis e os outliers foram eliminados.

Realizou-se uma segunda análise incluindo apenas os doentes submetidos a tratamento de fase aguda. Esta análise consistiu na aplicação dos mesmos testes estatísticos usados para caracterizar todos os doentes incluídos no estudo. Neste caso, a variável tipo de tratamento de fase aguda realizado foi introduzida na regressão logística, independentemente do *p-value* obtido na análise bivariada

A análise estatística foi realizada no SPSS, versão 27.0. Para todos os testes foi considerada uma significância estatística para *p-value* < 0,05.

3. Resultados

3.1 Caracterização da Amostra de acordo com a realização de Tratamento de Fase Aguda

Foram analisados 790 doentes com diagnóstico de AVC isquémico, dos quais 101 (12,8%) realizaram tratamento de fase aguda. Dos 101 doentes submetidos a tratamento de fase aguda, 75 realizaram trombólise intravenosa, 9 realizaram trombectomia mecânica endovascular e 17 realizaram trombólise intravenosa seguida de trombectomia mecânica endovascular.

Tabela 1 – Caracterização da Amostra estudada de acordo com a realização de Tratamento de Fase Aguda

	Todos (n=790)	Submetidos a Tratamento de Fase Aguda (n=101)	Não Submetidos a Tratamento de Fase Aguda (n=688)	<i>p-value</i>
Caraterísticas Demográficas				
Idade (em anos) – mediana (amplitude interquartil)	78 (15)	75 (21)	79 (15)	0,053*
Sexo Masculino	411 (52%)	41 (40,6%)	369 (53,6%)	0,019**
Caraterísticas à Admissão				
Tempo decorrido desde início de sintomas até chegada ao hospital (em horas) – mediana (amplitude interquartil)	4,59 (16)	1,33 (1)	8 (22)	<0,001*
Escala NIHSS – mediana (amplitude interquartil)	7 (11)	11 (10)	5 (9)	<0,001*
Sinais Imagiológicos em TAC				
Hiperdensidade da Artéria	72 (9,2%)	25 (25%)	47 (6,9%)	<0,001**
Perda de Diferenciação Matéria Branca-Matéria Cinzenta / Hipodensidade Subcortical	402 (51,1%)	44 (44%)	358 (52,2%)	0,135**
Apagamento dos Núcleos da Base	10 (1,3%)	3 (3%)	7 (1%)	0,123***
AVC Prévio	283 (35,8%)	27 (27%)	256 (37,3%)	0,045**
Caraterísticas do AVC				
Escala OCSF				<0,001**
TACI	27 (3,4%)	13 (12,9%)	13 (1,9%)	
LACI	320 (40,5%)	19 (18,8%)	301 (43,8%)	
PACI	301 (38,1%)	60 (59,4%)	241 (35%)	
POCI	142 (18%)	9 (8,9%)	133 (19,3%)	

AVC Isquêmico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Tabela 1 -Continuação.

Território Vascular Ocluído				<0,001**
Circulação Anterior	435 (55,8%)	78 (78%)	356 (52,5%)	
Circulação Posterior	149 (19,1%)	10 (10%)	139 (20,5%)	
Indeterminado (lacunar)	195 (25%)	12 (12%)	183 (27%)	
Etiologia				0,019**
Cardioembólico	238 (30,1%)	42 (41,6%)	196 (28,5%)	
Aterotrombótico	75 (9,5%)	8 (7,9%)	66 (9,6%)	
Pequenos Vasos	213 (27%)	15 (14,9%)	198 (28,8%)	
Causas Menos Comuns	2 (0,3%)	1 (1%)	1 (0,1%)	
Indeterminado	262 (33,2%)	35 (34,7%)	227 (33%)	
Fatores de Risco Cardiovasculares				
Hipertensão Arterial	651 (82,4%)	75 (74,3%)	575 (83,6%)	0,025**
Dislipidemia	352 (44,6%)	39 (38,6%)	312 (45,3%)	0,238**
Fibrilhação Auricular	235 (29,7%)	36 (35,6%)	199 (28,9%)	0,200**
Diabetes Mellitus	239 (30,3%)	23 (22,8%)	215 (31,3%)	0,104**
Tabagismo	54 (6,8%)	10 (9,9%)	44 (6,4%)	0,204**
Cardiopatía	169 (21,4%)	20 (19,8%)	149 (21,7%)	0,700**
Estenose Carotídea	84 (10,6%)	6 (5,9%)	78 (11,3%)	0,120**
Complicações Intrahospitalares				
Sépsis	4 (0,5%)	1 (1%)	3 (0,4%)	0,422***
Agudização de Gota	4 (0,5%)	1 (1%)	3 (0,4%)	0,422***
Transformação Hemorrágica	29 (3,7%)	9 (8,9%)	20 (2,9%)	0,007***
Pneumonia	19 (2,4%)	4 (4%)	14 (2%)	0,272***
Infeção Respiratória	85 (10,8%)	16 (15,8%)	69 (10%)	0,086**
Quadro Febril	10 (1,3%)	0 (0%)	10 (1,5%)	0,625***
Enfarte Agudo do Miocárdio	3 (0,4%)	1 (1%)	2 (0,3%)	0,337***
Retenção Urinária	16 (2%)	4 (4%)	11 (1,6%)	0,113***
Infeção do Trato Urinário	91 (11,5%)	16 (15,8%)	74 (10,8%)	0,178**
Caraterísticas à Data de Alta				
Outcome Clínico				0,330**
Favorável	389 (50,1%)	44 (45,4%)	345 (50,8%)	
Desfavorável	388 (49,9%)	53 (54,6%)	334 (49,2%)	

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*. OSCP: *Oxfordshire Community Stroke Project*. TACI: Enfarte Total da Circulação Anterior. LACI: Enfarte Lacunar. PACI: Enfarte Parcial da Circulação Anterior. POCI: Enfarte da Circulação Posterior.

*Teste de *Mann-Whitney U*. **Teste Qui-quadrado de *Pearson*. ***Teste Exato de *Fisher*.

3.2 *Outcome* Clínico da Amostra

Dos 366 doentes com *outcome* clínico desfavorável classificados como não-TACI: 120 eram LACI, 178 eram PACI e 68 eram POCI. Dos 384 doentes com *outcome* clínico favorável incluídos na categoria não-TACI: 193 eram LACI, 118 eram PACI e 73 eram POCI.

Nos 326 doentes com *outcome* clínico desfavorável em que foi possível determinar o território vascular ocluído identificaram-se: 222 oclusões na ACM, 21 oclusões na ACA, 39 oclusões na ACP, 10 oclusões na PICA, 18 oclusões da artéria basilar e 16 oclusões noutras localizações. Já nos 248 doentes com *outcome* clínico favorável nos quais foi possível identificar o território vascular ocluído identificaram-se: 168 oclusões na ACM, 5 oclusões na ACA, 38 oclusões na ACP, 17 oclusões na PICA, 10 oclusões na artéria basilar e 10 oclusões noutras localizações.

A classificação etiológica não cardioembólica em doentes com *outcome* clínico desfavorável inclui: 37 AVCs com etiologia aterotrombótica, 77 com etiologia de oclusão de pequenos vasos (lacunar), 1 com outra etiologia e 135 com etiologia indeterminada. Enquanto que doentes com classificação etiológica não cardioembólica e *outcome* clínico favorável inclui 38 AVCs aterotrombóticos, 130 oclusões de pequenos vasos, 1 com outra etiologia e 122 com etiologia indeterminada.

Tabela 2 – Caracterização da Amostra de acordo com o *Outcome* Clínico (à data de alta)

	<i>Outcome</i> Clínico Desfavorável (n=388)	<i>Outcome</i> Clínico Favorável (n=389)	<i>p-value</i>
Caraterísticas Demográficas			
Idade (em anos) – mediana (amplitude interquartil)	81 (13)	75 (16)	<0,001*
Sexo Masculino	181 (46,6%)	222 (57,1%)	0,004**
Caraterísticas à Admissão			
Tempo decorrido desde início de sintomas até chegada ao hospital (em horas) – mediana (amplitude interquartil)	3,5 (12)	7 (23)	0,016*
Escala NIHSS – mediana (amplitude interquartil)	12 (13)	4 (6)	<0,001*
Sinais Imagiológicos em TAC			
Hiperdensidade da Artéria	48 (12,4%)	23 (6%)	0,003**
Perda de Diferenciação Matéria Branca-Matéria Cinzenta / Hipodensidade Subcortical	228 (58,9%)	169 (43,8%)	<0,001**
Apagamento dos Núcleos da Base	9 (2,3%)	1 (0,3%)	0,021***
AVC Prévio	154 (39,8%)	125 (32,4%)	0,036**

AVC Isquêmico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Tabela 2 – Continuação.

Caraterísticas do AVC			
Escala OCSP			0,001**
TACI	22 (5,7%)	5 (1,3%)	
Não-TACI	366 (94,3%)	384 (98,7%)	
Território Vascular Ocluído			<0,001**
Indeterminado (lacunar)	58 (15,1%)	134 (35,1%)	
Não Indeterminado (lacunar)	326 (84,9%)	248 (64,9%)	
Etiologia			0,002**
Cardioembólico	138 (35,6%)	98 (25,2%)	
Não Cardioembólico	250 (64,4%)	291 (74,8%)	
Abordagem Terapêutica			
Tratamento de Fase Aguda			0,330**
Realizado	53 (13,7%)	44 (11,3%)	
Não realizado	334 (86,3%)	345 (88,7%)	
Fatores de Risco Cardiovasculares			
Hipertensão Arterial	326 (84%)	318 (81,7%)	0,446**
Dislipidemia	148 (38,1%)	200 (51,4%)	<0,001**
Fibrilhação Auricular	139 (35,8%)	95 (24,4%)	0,001**
Diabetes Mellitus	123 (31,7%)	112 (28,8%)	0,391**
Tabagismo	17 (4,4%)	36 (9,3%)	0,010**
Cardiopatía	88 (22,7%)	77 (19,8%)	0,336**
Estenose Carotídea	38 (9,8%)	46 (11,8%)	0,419**
Complicações Intrahospitalares			
Sépsis	2 (0,5%)	2 (0,5%)	1,000***
Agudização de Gota	3 (0,8%)	1 (0,3%)	0,373***
Transformação Hemorrágica	25 (6,4%)	3 (0,8%)	<0,001**
Pneumonia	18 (4,6%)	1 (0,3%)	<0,001**
Infeção Respiratória	71 (18,3%)	11 (2,8%)	<0,001**
Quadro Febril	8 (2,1%)	2 (0,5%)	0,064***
Enfarte Agudo do Miocárdio	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,000***
Retenção Urinária	11 (2,8%)	4 (1%)	0,074**
Infeção do Trato Urinário	69 (17,8%)	22 (5,7%)	<0,001**

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*. OCSP: *Oxfordshire Community Stroke Project*. TACI: *Enfarte Total da Circulação Anterior*.

*Teste de *Mann-Whitney U*. **Teste Qui-quadrado de *Pearson*. ***Teste Exato de *Fisher*.

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Na regressão logística foram incluídas as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo decorrido deste início de sintomas até chegada ao hospital, realização de tratamento de fase aguda, escala NIHSS, sinais precoces de isquemia em TAC (hiperdensidade da artéria, perda de diferenciação matéria branca-matéria cinzenta / hipodensidade subcortical e apagamento dos núcleos da base), sinais imagiológicos de AVC prévio em TAC, classificação na escala OCSP, etiologia, território vascular ocluído, fatores de risco cardiovasculares (dislipidemia, fibrilhação auricular e tabagismo) e complicações intrahospitalares (desenvolvimento de transformação hemorrágica, pneumonia, infeção respiratória e infeção do trato urinário). Na análise multivariada, obteve-se um *p-value* de 0,072 no teste de *Hosmer-Lameshow* (modelo bem ajustado aos dados). O modelo explica 54,9% (R Quadrado de *Nagelkerke*) dos *outcomes* clínicos obtidos à data de alta em doentes com AVC isquémico. A classificação global correta é 81,6%, a sensibilidade é 84,5% e a especificidade é 78,9%. A área abaixo da curva ROC é de 0,876 (AUC: 0,876; I.C.: 0,832-0,919). As variáveis significativas para a previsão de *outcome* clínico encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 – Resultados de Regressão Logística para preditores de *Outcome* Clínico Favorável (à data de alta) de doentes com AVC isquémico

	B	<i>p-value</i>	OR	95% I.C. para OR	
				Inferior	Superior
Idade	-0,043	0,008	0,958	0,928	0,989
Tratamento de Fase Aguda	1,250	0,012	3,491	1,316	9,259
Escala NIHSS	-0,197	<0,001	0,821	0,761	0,886
Perda de Diferenciação Matéria Branca-Matéria Cinzento / Hipodensidade Subcortical	-0,887	0,024	0,412	0,191	0,888
Dislipidemia	1,069	0,007	2,912	1,339	6,333
Infeção Respiratória	-3,296	0,003	0,037	0,004	0,322
Infeção do Trato Urinário	-1,479	0,018	0,228	0,067	0,778

B: Estimativa do Coeficiente. OR: *Odds Ratio*. I.C.: Intervalo de Confiança. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

3.3 *Outcome* Clínico dos Doentes submetidos a Tratamento de Fase Aguda

Dos 45 doentes com *outcome* clínico desfavorável classificados com não-TACI: 5 eram LACI, 34 eram PACI e 6 eram POCI. Dos 39 doentes com *outcome* clínico favorável incluídos na categoria não-TACI: 12 eram LACI, 25 eram PACI e 2 eram POCI.

Nos 50 doentes com *outcome* clínico desfavorável em que foi possível determinar o território vascular ocluído identificaram-se: 35 oclusões na ACM, 2 oclusões na ACA, 3 oclusões na ACP, 4 oclusões da artéria basilar e 6 oclusões noutras localizações. Já nos 34 doentes com *outcome* clínico favorável nos quais foi possível identificar o território vascular ocluído identificaram-se: 32 oclusões na ACM e 2 oclusões na artéria basilar.

A classificação etiológica não cardioembólica em doentes com *outcome* clínico desfavorável inclui: 7 AVCs com etiologia aterotrombótica, 4 com etiologia de oclusão de pequenos vasos (lacunar), 1 com outra etiologia e 18 com etiologia indeterminada. Enquanto que doentes com classificação etiológica não cardioembólica e *outcome* clínico favorável inclui 1 AVC aterotrombótico, 9 oclusões de pequenos vasos (lacunar) e 15 com etiologia indeterminada.

Tabela 4 - Caracterização dos Doentes Submetidos a Tratamento de Fase Aguda de acordo com o *Outcome* Clínico (à data de alta)

	<i>Outcome</i> Clínico Desfavorável (n=53)	<i>Outcome</i> Clínico Favorável (n=44)	<i>p-value</i>
Caraterísticas Demográficas			
Idade – mediana (amplitude interquartil)	80 (15,5)	71,5 (18,75)	0,002*
Sexo Masculino	22 (41,5%)	17 (38,6%)	0,837**
Caraterísticas à Admissão			
Tempo decorrido desde início de sintomas até chegada ao hospital – mediana (amplitude interquartil)	1,37 (1,13)	1,33 (1,17)	0,900*
Tempo decorrido desde chegada ao hospital até ao início de tratamento – mediana (amplitude interquartil)	1 (1,67)	1 (0,83)	0,693*
NIHSS – mediana (amplitude interquartil)	14 (10)	10 (6)	0,013*
Sinais Imagiológicos em TAC			
Hiperdensidade da Artéria	16 (30,2%)	8 (18,6%)	0,239**
Perda de Diferenciação Matéria Branca-Matéria Cinzenta / Hipodensidade Subcortical	26 (49,1%)	17 (39,5%)	0,412**
Apagamento dos Núcleos da Base	2 (3,8%)	1 (2,3%)	1,000***
AVC Prévio	20 (37,7%)	6 (14%)	0,011**

AVC Isquêmico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Tabela 4 – Continuação.

Características do AVC			
Escala OCSF			0,767**
TACI	8 (15,1%)	5 (11,4%)	
Não-TACI	45 (84,9%)	39 (88,6%)	
Território Vascular Ocluído			0,032**
Indeterminado (Lacunar)	3 (5,7%)	9 (20,9%)	
Não Indeterminado (Lacunar)	50 (94,3%)	34 (79,1%)	
Etiologia			1,000**
Cardioembólico	23 (43,4%)	19 (43,2%)	
Não Cardioembólico	30 (56,6%)	25 (56,8%)	
Abordagem Terapêutica			
Tipo de Tratamento de Fase Aguda			0,272***
Trombólise Intravenosa	36 (67,9%)	35 (79,5%)	
Trombectomia Mecânica Endovascular	7 (13,2%)	2 (4,5%)	
Trombólise Intravenosa + Trombectomia Mecânica Endovascular	10 (18,9%)	7 (15,9%)	
Fatores de Risco Cardiovasculares			
Hipertensão Arterial	42 (79,2%)	32 (72,7%)	0,481**
Dislipidemia	15 (28,3%)	24 (54,5%)	0,012**
Fibrilhação Auricular	21 (39,6%)	15 (34,1%)	0,674**
Diabetes Mellitus	10 (18,9%)	12 (27,3%)	0,342**
Tabagismo	5 (9,4%)	4 (9,1%)	1,000***
Cardiopatias	11 (20,8%)	8 (18,2%)	0,802**
Estenose Carotídea	5 (9,4%)	1 (2,3%)	0,216***
Complicações Intrahospitalares			
Sépsis	1 (1,9%)	0 (0%)	1,000***
Agudização de Gota	0 (0%)	1 (2,3%)	0,454***
Transformação Hemorrágica	8 (15,1%)	0 (0%)	0,007***
Pneumonia	4 (7,5%)	0 (0%)	0,124***
Infeção Respiratória	15 (28,3%)	1 (2,3%)	0,001**
Enfarte Agudo do Miocárdio	0 (0%)	1 (2,3%)	0,454***
Retenção Urinária	3 (5,7%)	0 (0%)	0,249***
Infeção do Trato Urinário	12 (22,6%)	4 (9,1%)	0,100**
Complicações Pós-Tratamento			
Edema e Herniação Cerebral	3 (5,7%)	0 (0%)	0,249***
Hemorragia Não Cerebral	2 (3,8%)	0 (0%)	0,499***
Hematoma	0 (0%)	2 (2,3%)	0,454***

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*. OCSF: *Oxfordshire Community Stroke Project*. TACI: *Enfarte Total da Circulação Anterior*.

*Teste de *Mann-Whitney U*. **Teste Qui-quadrado de *Pearson*. ***Teste Exato de *Fisher*.

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Na regressão logística foram incluídas as seguintes variáveis: idade, escala NIHSS, tipo de tratamento de fase aguda realizado, sinais imagiológicos de AVC prévio em TAC, território vascular ocluído, presença de dislipidemia, desenvolvimento de transformação hemorrágica e de infeção respiratória. Na análise multivariada, obteve-se um *p-value* de 0,398 no teste de *Hosmer-Lameshow* (modelo bem ajustado aos dados). O modelo explica 33,8% (R quadrado de *Nagelkerke*) dos *outcomes* clínicos à data de alta obtidos pelos doentes com AVC isquémico submetidos a tratamentos de fase aguda. A classificação global correta é 72,1%, a sensibilidade é 72,4% e a especificidade é 71,9%. A área abaixo da curva ROC é de 0,780 (AUC: 0,780; I.C.: 0,663-0,897). As variáveis significativas para a previsão do *outcome* clínico encontram-se na tabela 5.

Tabela 5 – Resultados de Regressão Logística com preditores de *Outcome* Clínico (à data de alta) de doentes com AVC isquémico Submetidos a Tratamento de Fase Aguda

	B	<i>p-value</i>	OR	95% I.C. para OR	
				Inferior	Superior
Idade	-0,049	0,039	0,953	0,910	0,998
Escala NIHSS	-0,120	0,015	0,887	0,804	0,977
Dislipidemia	1,487	0,017	4,422	1,310	14,934

B: Estimativa do Coeficiente. OR: *Odds Ratio*. I.C.: Intervalo de Confiança. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

4. Discussão

4.1 Doentes Submetidos a Tratamento de Fase Aguda vs. Doentes Não Submetidos a Tratamento de Fase Aguda

Nesta amostra, pode inferir-se que existe uma relação entre a realização de tratamento de fase aguda e o sexo, verificando-se uma predominância de doentes do sexo feminino no grupo dos doentes tratados ($p\text{-value} = 0,019$). Esta relação poderá dever-se aos doentes do sexo feminino apresentarem AVCs com maior severidade (embora esta relação não seja estatisticamente significativa) e, conseqüentemente, recorrerem mais precocemente aos serviços hospitalares. (5)

Também se observa uma tendência para a relação entre a idade e a realização do tratamento de fase aguda, pois os doentes tratados são tendencialmente mais jovens ($p\text{-value} = 0,053$). Esta relação poderá dever-se ao facto de doentes mais velhos apresentarem menor conhecimento relativo a AVCs, condicionando um menor reconhecimento dos sintomas característicos e, portanto, uma chegada mais tardia ao hospital, tal como sugerido por Pulvers & Watson (5).

Como seria de esperar, os doentes submetidos a tratamento de fase aguda recorrem ao hospital mais rapidamente após início de sintomas ($p\text{-value} < 0,001$), respeitando a janela temporal requerida para a realização de cada tipo de tratamento.

Quanto à classificação NIHSS, os doentes submetidos a tratamento de fase aguda apresentam um NIHSS significativamente mais elevado ($p\text{-value} < 0,001$), ou seja, com sintomatologia de maior gravidade, sendo este um fator determinante na procura precoce de cuidados hospitalares pós-AVC. (5)

Relativamente aos sinais imagiológicos em TAC, as únicas diferenças significativas observadas são a presença de hiperdensidade da artéria ocluída ($p\text{-value} < 0,001$), mais predominante no grupo de doentes tratados, o que seria expectável uma vez que este constitui um sinal de isquemia precoce, e a presença de sinais sugestivos de AVC prévio ($p\text{-value} = 0,045$), menos predominantes no grupo de doentes tratados.

Quanto à classificação OCSF ($p\text{-value} < 0,001$), no grupo de doentes submetidos a tratamento de fase aguda predominam TACIs e PACIs. Também se verifica que a grande maioria de doentes tratados apresenta oclusões na circulação anterior ($p\text{-value} < 0,001$). Os AVCs submetidos a tratamento de fase aguda apresentam

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

maioritariamente etiologia cardioembólica ($p\text{-value} = 0,019$), estando esta etiologia mais associada a uma recorrência precoce aos hospitais. (5)

Relativamente às complicações intrahospitalares, nos doentes tratados verificam-se maior prevalência de transformações hemorrágicas ($p\text{-value} = 0,007$), pois este risco aumenta com a realização de trombólise intravenosa (8), e uma maior tendência para desenvolver infeções respiratórias ($p\text{-value} = 0,086$).

Não se verificam diferenças significativas nos fatores de risco cardiovascular dos dois grupos, exceto na hipertensão arterial, que é menos prevalente no grupo de doentes tratados. Similarmente, não se observou diferenças entre os *outcomes* clínicos dos dois grupos.

4.2 *Outcome* Clínico Favorável vs. *Outcome* Clínico Desfavorável em toda a Amostra

À semelhança do que foi observado por Kongsawasdi *et al* (17), verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a idade e o *outcome* clínico, sendo que os doentes com *outcome* favorável são mais jovens que os doentes com *outcome* desfavorável ($p\text{-value} < 0,001$).

Observou-se que doentes do sexo masculino apresentam uma maior probabilidade de atingir um *outcome* favorável que os doentes do sexo feminino ($p\text{-value} = 0,004$), tal como foi verificado no estudo de Murie-Fernández & Marzo (18). Contudo, uma revisão sistemática (19) sugere que a influência do sexo no *outcome* clínico pode estar relacionada com a sua associação a outras variáveis, como a idade: sendo a esperança média de vida diferente nos dois sexos, as mulheres podem apresentar AVCs isquémicos mais tardiamente, facto que por si só já se associa a piores *outcomes*.

Doentes com *outcome* favorável demoram mais tempo a recorrer ao hospital após início de sintomas que doentes com *outcome* desfavorável ($p\text{-value} = 0,016$). Esta associação pode dever-se ao facto de doentes com sintomatologia *minor* e doentes com AVCs lacunares recorrerem mais tardiamente ao hospital após início de sintomas, (5) estando ambas as situações relacionadas com melhores *outcomes*. (18-20)

Tal como observado em diversos estudos (18,19), pontuações mais baixas na escala NIHSS associam-se a um *outcome* favorável ($p\text{-value} < 0,001$), pois AVCs com menor severidade apresentam melhores *outcomes*.

A presença de sinais precoces de isquemia em TAC associou-se a *outcomes* desfavoráveis: hiperdensidade da artéria ($p\text{-value} = 0,003$), perda de diferenciação matéria branca-matéria cinzenta / hipodensidade subcortical ($p\text{-value} < 0,001$) e o apagamento dos núcleos da base ($p\text{-value} = 0,021$), tal como foi observado noutras publicações. (21,22)

A presença de sinais imagiológicos de AVC prévio em TAC encontra-se igualmente associada a *outcomes* desfavoráveis ($p\text{-value} = 0,036$), podendo esta associação indicar um aumento da suscetibilidade à isquemia aguda como sugerido pelo grupo IST-3 (23).

A classificação na escala OCSF difere entre os dois grupos ($p\text{-value} = 0,001$): os AVCs TACI encontram-se associados a *outcomes* desfavoráveis, enquanto que não-TACI se

associam a *outcomes* favoráveis, tal como verificado na revisão sistemática de Paci *et al* (24).

Quanto ao território vascular ocluído ($p\text{-value} < 0,001$) pode verificar-se que AVCs de origem indeterminada (lacunares) se encontram associados a *outcomes* favoráveis, enquanto que AVCs em que é possível identificar a artéria ocluída estão associados a *outcomes* desfavoráveis. Esta relação pode ser explicada pelo facto de AVCs lacunar não apresentarem uma sintomatologia tão grave (menor pontuação na Escala NIHSS). (20)

Quanto à etiologia ($p\text{-value} = 0,002$) observa-se que causas cardioembólicas apresentam maior probabilidade de *outcomes* desfavoráveis. Esta relação pode dever-se à maior severidade de sintomas observada em doentes com AVC isquémico de origem cardioembólica. (20,25)

O *outcome* clínico não se associa significativamente à hipertensão arterial ($p\text{-value} = 0,446$) nem à diabetes mellitus ($p\text{-value} = 0,391$), contrariamente ao sugerido em algumas revisões sistemáticas (19,26). O mesmo se verifica com as cardiopatias ($p\text{-value} = 0,336$) e com a estenose carotídea ($p\text{-value} = 0,419$).

Contraditoriamente ao observado por Xu *et al* (27), neste estudo, a presença de dislipidemia ($p\text{-value} < 0,001$) encontra-se significativamente associada a um *outcome* favorável. A associação verificada poderá dever-se ao efeito pleiotrópico provocado pelas estatinas, tratamento realizado na dislipidemia. (19,25) O tabagismo ($p\text{-value} = 0,010$) associa-se significativamente a *outcomes* favoráveis, em oposição aos resultados apresentados por Matsuo *et al* (28), tal pode ser explicado pelo facto de os doentes fumadores terem idades mais jovens que os doentes não fumadores. Por outro lado, a presença de fibrilhação auricular ($p\text{-value} = 0,001$) associa-se a *outcomes* desfavoráveis tal como demonstrada em várias revisões sistemáticas (19,26).

Relativamente às complicações intrahospitalares, o desenvolvimento de transformação hemorrágica ($p\text{-value} < 0,001$) está significativamente associado a *outcomes* desfavoráveis. Torres-Aguila *et al* (19) estabelecem esta associação relativamente às transformações hemorrágicas severas, contudo neste estudo a associação verificou-se para qualquer tipo de transformação hemorrágica. As complicações infecciosas pós-AVC (pneumonias ($p\text{-value} < 0,001$), as infeções respiratórias ($p\text{-value} < 0,001$) e as infeções do trato urinário ($p\text{-value} < 0,001$) encontram-se também associadas a *outcomes* desfavoráveis, tal como verificado no estudo de Wartenberg *et al* (29). Por outro lado, a sépsis ($p\text{-value} = 1,000$) não se associou significativamente com o

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

outcome clínico contrariamente ao verificado por Wartenberg *et al* (29), possivelmente devido a apenas 4 doentes apresentaram esta complicação neste estudo.

Quanto às outras complicações intrahospitalares consideradas, no quadro febril (*p-value* = 0,064) e na retenção urinária (*p-value* = 0,074) encontram-se tendencialmente associadas a *outcomes* clínicos desfavoráveis. A agudização de gota (*p-value* = 0,373) e o enfarte agudo do miocárdio (*p-value* = 1,000) não se encontram associadas ao *outcome* clínico.

Neste estudo não se verificou uma associação significativa entre a realização de tratamento de fase aguda e *outcomes* clínicos favoráveis, em contraste com o sugerido por Tawil & Munir (5). A ausência de associação pode dever-se a reduzida dimensão do grupo de doentes tratados comparativamente à do grupo de doentes não tratados. Contudo, aquando da introdução desta variável no modelo de regressão logística, verifica-se que se torna estatisticamente significativa na previsão do *outcome* clínico, estando a realização de tratamento de fase aguda associada a, aproximadamente, 3,5 vezes maior probabilidade de o doente atingir um *outcome* favorável. Esta variável tornou-se significativa quando inserida no modelo de regressão logística dado que, neste modelo, o *outcome* clínico é determinado por múltiplas variáveis independentes em simultâneo, evidenciando-se o efeito de cada uma delas em doentes com características semelhantes nas outras variáveis, tal não acontece quando é realizada a análise bivariada pois só é ponderada a relação entre o *outcome* clínico e cada uma das variáveis independentes de forma isolada, não se considerando possíveis variações geradas pelas outras variáveis independentes.

4.3 *Outcome* Clínico Favorável vs. *Outcome* Clínico Desfavorável nos Doentes submetidos a Tratamento de Fase Aguda

Tal como verificado por Yue *et al* (3) e por Ozdemir *et al* (30), os doentes com *outcomes* favoráveis são mais jovens que os doentes com *outcomes* desfavoráveis ($p\text{-value} = 0,002$).

Assim como em vários estudos (3,30,31), não se verificou associação entre o *outcome* clínico e o sexo ($p\text{-value} = 0,837$), o tempo decorrido desde o início de sintomas até chegada ao hospital ($p\text{-value} = 0,900$), o tempo decorrido desde a chegada ao hospital até ao início de tratamento ($p\text{-value} = 0,693$) e os seguintes fatores de risco cardiovasculares: hipertensão arterial ($p\text{-value} = 0,481$) e tabagismo ($p\text{-value} = 1,000$).

A impossibilidade de estabelecer uma associação significativa do *outcome* clínico com o tempo desde o início dos sintomas até chegada ao hospital e com o tempo desde a chegada ao hospital até ao início do tratamento pode dever-se a vários processos clínicos não conterem estes dados, não sendo, por isso, demonstrável a maior eficácia dos tratamentos de fase aguda quanto mais precocemente for sua a realização, tal como evidenciado na literatura (7,8).

A associação entre o *outcome* clínico e história de fibrilhação auricular ($p\text{-value} = 0,674$) e de diabetes mellitus ($p\text{-value} = 0,342$) não é estatisticamente significativa. Os estudos publicados (3,30,31) apresentam resultados díspares relativamente à relação destes fatores de risco cardiovasculares com o *outcome* clínico.

Também não foi observado associação entre o *outcome* clínico e presença de cardiopatia ($p\text{-value} = 0,802$) ou de estenose carotídea ($p\text{-value} = 0,216$).

Analogamente a vários estudos (3,18,19,31), verificou-se que pontuações mais baixas na escala NIHSS se associam a um *outcome* favorável ($p\text{-value} = 0,013$).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre sinais precoces de isquemia em TAC (hiperdensidade da artéria ($p\text{-value} = 0,239$), Perda de Diferenciação Matéria Branca-Matéria Cinzenta / Hipodensidade Subcortical ($p\text{-value} = 0,412$) e Apagamento dos Núcleos da Base ($p\text{-value} = 1,000$)) e o *outcome* clínico, contrariamente ao observado noutros estudos (21-23). Por outro lado, a ausência de sinais imagiológicos de AVC prévios em TAC encontra-se associada a *outcomes*

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

favoráveis (p -value = 0,011), tal como observado no ensaio clínico randomizado IST-3 (23).

Tal como descrito por Pan *et al* (20), AVCs com oclusões em território vascular indeterminado (lacunar) apresentam maior associação a *outcomes* favoráveis que AVCs em que foi possível identificar a artéria ocluída (p -value = 0,032).

Não se verificou associação significativa entre o *outcome* clínico e a etiologia cardioembólica do AVC isquémico (p -value = 1,000), tal como verificado por Ozdemir *et al* (30) e por Mustanoja *et al* (32). Também não se observou associação significativa entre o *outcome* clínico e a classificação OCSP (p -value = 0,767), contrariamente ao demonstrado por Yang *et al* (33).

Neste grupo de doentes, a presença de dislipidemia (p -value = 0,012) também se associa significativamente a *outcomes* favoráveis, tal como acontecia em toda a amostra.

Relativamente às complicações intrahospitalares, o desenvolvimento de transformação hemorrágica (p -value = 0,007) e as infeções respiratórias (p -value = 0,001) encontram-se relacionadas com *outcomes* desfavoráveis, tal como evidenciado em vários estudos (19,29,34). Quanto às complicações hospitalares: sépsis (p -value = 1,000), pneumonia (p -value = 0,124) e infeção do trato urinário (p -value = 0,100), não foram verificadas associações significativas com o *outcome* clínico, contraditoriamente ao evidenciado por outros estudos (19,29).

Também não se verificaram associações significativas entre o *outcome* clínico e as restantes complicações intrahospitalares (agudização de gota (p -value = 0,454), enfarte agudo do miocárdio (p -value = 0,454) e retenção urinária (p -value = 0,259)), nem entre o *outcome* clínico e as complicações pós-tratamento (edema e herniação cerebral (p -value = 0,249), hemorragia não cerebral (p -value = 0,499) e hematomas não cerebrais (p -value = 0,454)).

Não foi verificada associação significativa entre um dos tratamentos de fase aguda e o *outcome* clínico (p -value = 0,272), não se tendo observado uma maior eficácia de um tratamento específico no atingimento de um *outcome* favorável. A ausência desta relação pode dever-se ao à reduzida dimensão da amostra, mas também ao facto de os três tipos de tratamento de fase aguda serem eficazes.

4.4 Tipo de Tratamento de Fase Aguda

Nesta amostra, apenas 12,8% dos doentes com AVC isquémico realizaram tratamento de fase aguda. De realçar que a grande maioria dos doentes tratados realizou trombólise intravenosa (75 em 101). Estes números refletem as múltiplas contraindicações destes tratamentos, incluindo restrita janela temporal. (6)

O elevado número de doentes que recorre ao serviço hospitalar após a janela temporal para a realização de qualquer um destes tratamentos evidencia, em muitos dos casos, a falta de conhecimento e de alerta para os sinais e sintomas de AVC, destacando-se a necessidade de maior investimento na educação e consciencialização populacional para este problema. (15,35)

A predominância de trombólise intravenosa comparativamente aos outros tratamentos pode explicar-se pela ausência de indicação para a realização de trombectomia mecânica endovascular mas também por ser um tratamento realizado neste centro hospitalar, permitindo maior acessibilidade e rapidez na sua administração.

Dos 9 doentes que realizaram trombectomia mecânica endovascular, pode verificar-se que 2 atingiram um *outcome* favorável, enquanto que dos 17 doentes submetidos a trombectomia mecânica endovascular associada a trombólise intravenosa, 7 atingiram um *outcome* favorável. Os benefícios dos tratamentos endovasculares estão dependentes do tempo. (7) Uma vez que os procedimentos endovasculares são realizados em Coimbra, deve considerar-se que o tempo decorrido desde o início de sintomas acrescido ao tempo da viagem pode ter um forte impacto na potencial eficácia que este tratamento tem no *outcome* clínico dos doentes.

A associação da trombólise intravenosa parece melhorar o *outcome* clínico (embora não seja estatisticamente significativo) nos doentes que realizam a trombectomia mecânica endovascular. A aparente vantagem desta associação, relativamente à reperfusão endovascular isolada, pode dever-se ao efeito da trombólise intravenosa na preservação da circulação microvascular a jusante da oclusão, para além das suas propriedades fibrinolíticas (12).

Por fim, as próprias características da amostra estudada podem justificar os *outcomes* clínicos menos favoráveis verificados, uma vez que se trata de uma população mais envelhecida, com várias comorbilidades associadas a algum grau de incapacidade prévia ao episódio de AVC isquémico.

5. Limitações do Estudo

Este estudo foi limitado pelos processos clínicos incompletos dos doentes, relativamente às informações acerca do tempo decorrido deste início de sintomatologia até à chegada ao hospital, do tempo decorrido desde à chegada ao hospital até ao início de tratamento de fase aguda, da pontuação na escala NIHSS e dos hábitos tabágicos. Tal limitação teve implicações na análise estatística.

O baixo número de doentes submetidos a tratamento de fase aguda, comparativamente à quantidade de doentes que não realizaram este tipo de tratamento, constitui outra limitação.

Por outro lado, não se incluíram variáveis, como a classificação pré-AVC na escala mRS e a medicação habitual realizada por cada doente, que podem ter impacto no *outcome* clínico dos doentes.

Adicionalmente, apenas foram incluídos doentes de um único hospital num intervalo de tempo limitado, sendo necessário a realização de estudos que envolvam vários hospitais e um maior número de doentes para a segura validação dos resultados apresentados.

Por fim, este é um estudo retrospectivo no qual são utilizadas informações recolhidas por múltiplos observadores e com perda de dados aquando do seu registo, por isso é necessário a realização de estudos prospetivos para confirmação dos resultados apresentados.

6. Conclusão

Neste estudo foi demonstrado que o sexo, o tempo decorrido desde o início de sintomas até chegada ao hospital, a classificação na escala NIHSS, a presença do sinal imagiológico “hiperdensidade da artéria ocluída” em TAC, a ausência de sinais imagiológicos de AVC prévio em TAC, a classificação como TACI ou PACI na escala OCSP, a etiologia cardioembólica e a ausência do desenvolvimento de transformações hemorrágicas, se associam à realização de tratamento de fase aguda.

Na análise de toda a amostra, também foi verificado que a idade, o sexo, o tempo desde o início de sintomas até à chegada ao hospital, a escala de NIHSS, sinais precoces de isquemia em TAC, sinais imagiológicos de AVC prévio em TAC, a escala OCSP, o território vascular ocluído, a etiologia, os fatores de risco cardiovasculares (dislipidemia, tabagismo e fibrilhação auricular) e complicações intrahospitalares (transformação hemorrágica, pneumonia, infecção respiratória e infecção do trato urinário) estão significativamente associadas ao *outcome* clínico, à data de alta. Contudo, não foi possível verificar uma associação significativa entre a realização de tratamento de fase aguda e o *outcome* clínico à data de alta. Esta ausência de associação pode dever-se ao número reduzido de doentes que realizaram tratamento de fase aguda comparativamente ao número de doentes que não o realizaram.

Quando se analisou apenas os doentes submetidos a tratamento de fase aguda, observou-se que a idade, a dislipidemia, a classificação NIHSS, os sinais imagiológicos de AVCs prévios em TAC, o território vascular ocluído e as complicações intrahospitalares, como transformação hemorrágica e infeções respiratórias, estão significativamente associadas ao *outcome* clínico à data de alta. No entanto, não se observou uma associação significativa entre o tipo de tratamento de fase aguda realizado e o *outcome* clínico, à data de alta.

O modelo de regressão logística mostra que a idade, a realização de tratamento de fase aguda, a pontuação na escala NIHSS, o sinal imagiológico “perda de diferenciação matéria branca-matéria cinzenta / hipodensidade subcortical”, a dislipidemia, a infeção respiratória e as infeções do trato urinário previram o *outcome* clínico, à data de alta, em doentes com AVC isquémico. Enquanto que a idade, a pontuação na escala NIHSS e a dislipidemia previram o *outcome* clínico, à data de alta, em doentes com AVC isquémico que realizaram tratamento de fase aguda.

AVC Isquémico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no *Outcome* Clínico

Evidencia-se a necessidade de consciencialização da população para esta patologia e para o peso do seu papel na procura de cuidados de saúde. Destaca-se também a importância do desenvolvimento de novos centros especializados na realização de procedimentos endovasculares em localizações estratégicas, que permitam um acesso mais rápido a doentes que não residem nos grandes centros.

Por fim, considera-se importante o desenvolvimento de novos estudos, preferencialmente de natureza prospetiva, com uma amostra de maiores dimensões, para confirmação das associações verificadas no presente estudo e identificação de novas associações.

7. Bibliografia

1. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization; 2020/12/09 [citado em 2021/02/25]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado em 2021/02/25]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
3. Yue YH, Li ZZ, Hu L, Zhu XQ, Xu XS, Sun HX, Wan ZW, Xue J, Yu DH. Clinical characteristics and risk score for poor clinical outcome of acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis therapy. *Brain Behav.* 2019 Apr;9(4):e01251. doi: 10.1002/brb3.1251.
4. Mar J, Arrospeide A, Begiristain JM, Larrañaga I, Elosegui E, Oliva-Moreno J. The impact of acquired brain damage in terms of epidemiology, economics and loss in quality of life. *BMC Neurol.* 2011 Apr 18;11:46. doi: 10.1186/1471-2377-11-46.
5. Pulvers JN, Watson JDG. If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke?. *Front Neurol.* 2017 Nov 20;8:617. doi: 10.3389/fneur.2017.00617.
6. Bhaskar S, Stanwell P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era?. *BMC Neurol.* 2018 Jan 16;18(1):8. doi: 10.1186/s12883-017-1007-y.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Sep 27;316(12):1279-88. doi: 10.1001/jama.2016.13647.
8. Hacke W, Lyden P, Emberson J, Baigent C, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Olivot JM, Parsons M, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw JM, Whiteley WN, Del

- Zoppo G, Lees KR; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European Union and United States marketing authorizations: Individual-patient-data meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke*. 2018 Feb;13(2):175-189. doi: 10.1177/1747493017744464.
9. Chen CJ, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, Liu KC, Southerland AM, Worrall BB. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1980-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000002176.
 10. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, Froehler MT, Cognard C, Furlan AJ, Saver JL, Gralla J. Direct Mechanical Thrombectomy Versus Combined Intravenous and Mechanical Thrombectomy in Large-Artery Anterior Circulation Stroke: A Topical Review. *Stroke*. 2017 Oct;48(10):2912-2918. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017208.
 11. Dávalos A, Pereira VM, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J; Solitaire Group. Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2699-705. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663328.
 12. Desilles JP, Loyau S, Syvannarath V, Gonzalez-Valcarcel J, Cantier M, Louedec L, Lapergue B, Amarenco P, Ajzenberg N, Jandrot-Perrus M, Michel JB, Hotin-Noe B, Mazighi M. Alteplase Reduces Downstream Microvascular Thrombosis and Improves the Benefit of Large Artery Recanalization in Stroke. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3241-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010721.
 13. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, Bonafé A, Jahan R, Fischer U, Gralla J, Saver JL, Pereira VM. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):268-274. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5374.
 14. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, Sandset EC, Ntaios G, Charidimou A, Toni D, Pristipino C, Köhrmann M, Kuramatsu JB, Thomalla G, Mikulik R, Ford GA, Martí-Fàbregas J, Fischer U, Thoren M, Lundström E, Rinkel GJ, van der Worp HB, Matusевич M, Tsivgoulis G, Milionis H, Rubiera M, Hart R, Moreira T, Lantz M, Sjöstrand C, Andersen G, Schellinger P, Kostulas K, Sunnerhagen KS, Keselman B, Korompoki E, Purrucker J, Khatri P, Whiteley W, Berge E, Mazya M, Dippel DW, Mustanoja S, Rasmussen M, Söderqvist ÅK, Escudero-Martínez I, Steiner T. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update

- Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J.* 2019 Dec;4(4):307-317. doi: 10.1177/2396987319863606.
15. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. Lisboa; 2017 Setembro.
 16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):493-501. doi: 10.1159/000210432.
 17. Kongsawasdi S, Klaphajone J, Wivatvongvana P, Watcharasaksilp K. Prognostic Factors of Functional Outcome Assessed by Using the Modified Rankin Scale in Subacute Ischemic Stroke. *J Clin Med Res.* 2019 May;11(5):375-382. doi: 10.14740/jocmr3799.
 18. Murie-Fernández M, Marzo MM. Predictors of Neurological and Functional Recovery in Patients with Moderate to Severe Ischemic Stroke: The EPICA Study. *Stroke Res Treat.* 2020 May 1;2020:1419720. doi: 10.1155/2020/1419720.
 19. Torres-Aguila NP, Carrera C, Muiño E, Cullell N, Cárcel-Márquez J, Gallego-Fabrega C, González-Sánchez J, Bustamante A, Delgado P, Ibañez L, Heitsch L, Krupinski J, Montaner J, Martí-Fàbregas J, Cruchaga C, Lee JM, Fernandez-Cadenas I; Acute Endophenotypes Group of the International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Clinical Variables and Genetic Risk Factors Associated with the Acute Outcome of Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke.* 2019 Sep;21(3):276-289. doi: 10.5853/jos.2019.01522.
 20. Pan YT, Lee JD, Lin YH, Huang YC, Weng HH, Lee M, Wu CY, Hsu HL, Yang HT, Hsu CY, Lee TH, Liu SJ, Peng TY, Liou CW, Chang KC, Huang YC. Comparisons of outcomes in stroke subtypes after intravenous thrombolysis. *Springerplus.* 2016 Jan 20;5:47. doi: 10.1186/s40064-016-1666-y.
 21. Wardlaw JM, Lewis SC, Dennis MS, Counsell C, McDowall M. Is visible infarction on computed tomography associated with an adverse prognosis in acute ischemic stroke?. *Stroke.* 1998 Jul;29(7):1315-9. doi: 10.1161/01.str.29.7.1315.
 22. Mair G, von Kummer R, Morris Z, von Heijne A, Bradey N, Cala L, Peeters A, Farrall AJ, Adami A, Potter G, Cohen G, Sandercock PA, Lindley RI, Wardlaw JM; IST-3 Collaborative Group. Effect of alteplase on the CT hyperdense artery sign and outcome after ischemic stroke. *Neurology.* 2016 Jan 12;86(2):118-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002236.
 23. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic

- stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 May;14(5):485-96. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00012-5.
24. Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011 Mar;47(1):19-23.
 25. Bill O, Zufferey P, Faouzi M, Michel P. Severe stroke: patient profile and predictors of favorable outcome. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):92-9. doi: 10.1111/jth.12066.
 26. Fahey M, Crayton E, Wolfe C, Douiri A. Clinical prediction models for mortality and functional outcome following ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 29;13(1):e0185402. doi: 10.1371/journal.pone.0185402.
 27. Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, Xu T, Zhang YH. Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci.* 2014 Feb;27(2):106-10. doi: 10.3967/bes2014.023.
 28. Matsuo R, Ago T, Kiyuna F, Sato N, Nakamura K, Kuroda J, Wakisaka Y, Kitazono T, Fukuoka Stroke Registry Investigators. Smoking Status and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020 Mar;51(3):846-852. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027230.
 29. Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouschot J. Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and *outcome*. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:830614. doi: 10.4061/2011/830614.
 30. Ozdemir O, Giray S, Arlier Z, Baş DF, Inanc Y, Colak E. Predictors of a Good Outcome after Endovascular Stroke Treatment with Stent Retrievers. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:403726. doi: 10.1155/2015/403726.
 31. Mehrpour M, Afrakhte M, Shojaei SF, Sohrabi A, Ashayeri R, Esmaili S, Bahadori M. Factors predicting the outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients before rt-PA administration. *Caspian J Intern Med.* 2019 Fall;10(4):424-430. doi: 10.22088/cjim.10.4.424.
 32. Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Viitanen V, Curtze S, Atula S, Artto V, Häppölä O, Kaste M, Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group. Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis. *Stroke.* 2011 Jan;42(1):102-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597534.
 33. Yang Y, Wang A, Zhao X, Wang C, Liu L, Zheng H, Wang Y, Cao Y, Wang Y. The Oxfordshire Community Stroke Project classification system predicts clinical

- outcomes following intravenous thrombolysis: a prospective cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Jun 29;12:1049-56. doi: 10.2147/TCRM.S107053.
34. Bustamante A, Giralt D, García-Berrocoso T, Rubiera M, Álvarez-Sabín J, Molina C, Serena J, Montaner J. The impact of post-stroke complications on in-hospital mortality depends on stroke severity. *Eur Stroke J.* 2017 Mar;2(1):54-63. doi: 10.1177/2396987316681872.
35. de Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, Khatri P, Adeoye O, Woo D, Ferioli S, Kleindorfer DO. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke.* 2012 Jun;43(6):1591-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.645986.