

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INFLUÊNCIA DE COMORBIDADES CLÍNICAS NA RESPOSTA AO
TRATAMENTO TROMBOLÍTICO EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO**

Rodrigo Targa Martins

Porto Alegre
2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INFLUÊNCIA DE COMORBIDADES CLÍNICAS NA RESPOSTA AO
TRATAMENTO TROMBOLÍTICO EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO**

Rodrigo Targa Martins

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre

2013

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao meu orientador, professor Marino Bianchin, pelo incentivo e oportunidade de desenvolver este projeto e os ensinamentos para os próximos.

A toda equipe de neurologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, da unidade de atendimento do acidente cérebro vascular e do setor de emergência pelo apoio e dedicação ao tratamento da doença cerebrovascular e de onde provêm estes dados

À minha família pelo estímulo para o caminho da ciência.

E à Alessandra pela paciência e desvelo.

Aos pacientes vítimas de tão grave condição e seus familiares pela colaboração e solicitude.

Ao CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e à FAPERGS - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul pelo apoio recebido.

Resumo

Introdução: Diversas condições clínicas podem modificar a resposta ao tratamento trombolítico no acidente vascular isquêmico agudo. O grau de comorbidade dos pacientes medido pelo Índice de Charlson, um índice que mede o grau de comorbidades clínicas em AVC, tem valor prognóstico na incapacidade pós-AVC tanto em populações com acidente vascular do tipo hemorrágico como isquêmico.

Objetivo: Avaliar o efeito do grau de comorbidade aferido pelo índice de Charlson na resposta ao tratamento trombolítico no acidente vascular isquêmico e a incapacidade na alta hospitalar.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo de 96 pacientes tratados com trombólise para o acidente vascular isquêmico, avaliando o impacto das comorbidades clínicas na resposta ao tratamento trombolítico no AVC isquêmico. Os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles com alto ou baixo grau de comorbidades clínicas, conforme o índice de Charlson. A evolução após o tratamento foi aferida pelo escore de gravidade dos sintomas de acordo com a escala do NIHSS medido antes da infusão, imediatamente após o tratamento, 24 horas e 7 dias após a trombólise. A incapacidade na alta foi avaliada pela escala modificada de Rankin sendo, considerada boa resposta a pontuação 0-1 e sua frequência comparada entre os dois grupos de pacientes.

Resultados: A comparação dos escores médios do NIHSS mostraram diferenças significativas nos diferentes momentos entre os grupos de alta e baixa comorbidade (Wilk's Lambda test $F_{(1,92)} = 24.293$; $p < 0.001$). Pacientes com índice de comorbidade baixo apresentaram redução do escore do NIHSS de 10.13 para 2.9,

enquanto que no grupo com alta comorbidade, o tratamento trombolítico demonstrou pouco efeito. Uma boa evolução, definida como incapacidade 0 e 1 na escala modificada de Rankin, foi observada em (73%) dos pacientes com baixo índice de comorbidade, enquanto somente (15%) dos pacientes com alto índice de comorbidade apresentaram essa evolução favorável, uma diferença clinicamente muito significativa (RR 5.62; 95% CI = 2.97 a 10.65; $p < 0.001$).

Conclusão: A presença de comorbidades clínicas medida pelo índice de Charlson foi associada a uma menor resposta neurológica no tratamento trombolítico do AVC isquêmico e a um maior grau de incapacidade funcional na alta.

PALAVRAS-CHAVE: Acidente vascular cerebral isquêmico, trombólise, comorbidade, prognóstico, índice de Charlson.

Abstract

Clinical Comorbidities are Highly Correlated with Functional Outcome in Stroke Thrombolysis

Background and purpose: Clinical comorbidities modify prognosis in haemorrhagic and ischaemic stroke. Charlson Comorbidity index is a validated and useful tool for evaluating comorbidity in stroke. In this study we evaluated the effect of clinical comorbidities as measured by Charlson Comorbidity Index in the in ischaemic stroke thrombolysis.

Methods: Prospective cohort study of 96 thrombolysis treated ischaemic stroke patients. The cohort population was divided in two groups according with severity of Charlson Comorbidity Index. During study, NIHSS score was evaluated four times (pre, post, 24 hours and 7 days after thrombolysis) and lower or higher comorbidities groups were compared using repeated measures ANOVA. Response to thrombolysis in both groups was also analysed with disability modified Rankin scale.

Results: We observed differences in evolution of mean NIHSS scores between higher and lower clinical comorbidity groups. Patients with low clinical comorbidities experiencing a significant reduction of NIHSS score that ranged from 10.13 to 2.9 points, while patients in the HIC group had initial NIHSS score of 14.75 and final NIHSS score of 13.78 (Wilk's Lambda test $F_{(1,92)} = 24.293$; $p < 0.001$). Lack of response to thrombolysis had direct relation with disability at hospital discharge. Better clinical outcome, as evaluated by modified Rankin scale of 0 and 1, was markedly different between groups, with 23 (73%) versus 9 (15%) in low and high

clinical comorbidities patients respectively (RR=5.62; 95%CI=2.97 to 10.65; p< 0.001).

Conclusion: High level of clinical comorbidities negatively influences response to thrombolysis, attenuating treatment related reduction of stroke symptoms severity and increasing the frequency of disabled patients at discharge.

KEYWORDS: Acute ischemic Stroke, thrombolysis, comorbidities, outcome, Charlson index

Lista de Tabelas

TABELA 1 Comparação dos desfechos no estudo NINDS.....	27
TABELA 1-ARTIGO. Patients Characteristics.....	52

Lista de Figuras

Figura 1.Causas de morte no Brasil.....	13
Figura 2. Incapacidade mR 0-1 conforme o tempo para tratamento.....	28
Figura 3. Hematoma parenquimatoso tipo II pelo tempo para tratamento.....	30
Figura 4. Incapacidade conforme comorbidade.....	38
Figura 1. ARTIGO. Comorbidities Frequencies.....	53
Figura 2. ARTIGO. Distribution of Charlson index in the sample.....	54
Figura3. ARTIGO. NIHSS repeated measures in two groups.....	55
Figura4. ARTIGO. Disability at Discharge according to comorbidity.....	56

Lista de Abreviaturas

SIGLA	Significado
ACM	Artéria Cerebral Média
AIT	Ataque Isquêmico transitório
ANOVA	Análise da Variância
ATLANTIS	Alteplase ThromboLysis for Acute Therapy in Ischemic Stroke
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
AVCh	Acidente vascular Cerebral hemorrágico
CCI	Índice de comorbidade de Charlson
CI	Intervalo de confiança
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
ECASS II	European Cooperative Acute Stroke StudyII
EPITHET	Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation
HCS	Hemorragia Cerebral Sintomática
HI	Infarto Hemorrágico
HCCI	Alto índice de comorbidade
HP	Hematoma parequimatoso
IST3	International stroke trial 3
LCCI	Baixo índice de comorbidade
MAST-E	Multicenter Acute Stroke Trial – Europe
MAST-I	Multicenter Acute Stroke Trial – Italy
mR	Escala modificada de Rankin
NIH	National Institute of Health

NIHSS	Escala de AVC do National Institute of Health
NINDS	National Institute of Neurological Disorders Stroke Study
NNT	Número necessário para tratar
OHS	Oxford handicap scale
OR	<i>Odds ratio</i>
PAI	Inibidor do ativador do plasminogênio
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância Magnética
RCSN	Registro Rede Canadense de AVC
SSAC	Semi-carbazida sensível Amino-oxidase
rTPA	Ativado Tecidual do Plasminogênio recombinante
TAFI	Inibidor da fibrinólise trombina-ativável
TCC	Tomografia Computadorizada de Crânio
VAP	Proteína de adesão vascular

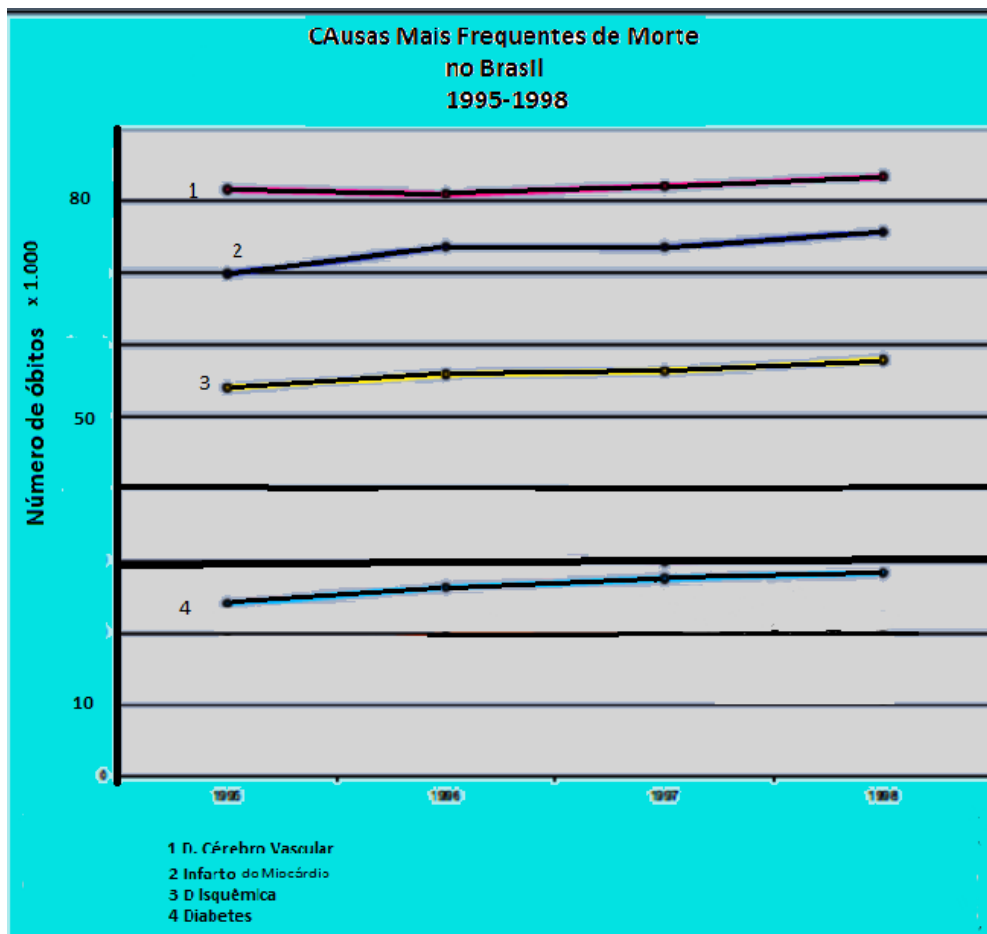
Sumário

1	Introdução.....	13
2	Revisão da Literatura.....	17
2.1	Estratégia de Busca.....	17
2.2	Aspectos Históricos.....	18
2.3	Aspectos Fisiopatológicos.....	20
2.4	Drogas fibrinolíticas.....	22
2.5	Ensaio clínico.....	25
2.6	Fatores prognósticos.....	32
2.6.1	Comorbidades como fator prognóstico.....	36
3	Objetivos.....	39
3.1	Objetivo principal.....	39
3.2	Objetivos secundários.....	39
4	Referências da revisão.....	40
5	Artigo Versão Inglês.....	45
6	Considerações finais.....	62
7	Anexos.....	63
7.1	Escala do NIHSS.....	63
7.2	Escala de incapacidade modificada de Rankin.....	65
7.3	Versão eletrônica do cálculo do índice de comorbidade.....	66

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo, sendo a segunda causa mais prevalente de mortalidade além da principal causa de incapacidade em pessoas vivendo no domicílio (1). Estimativas preveem que em 2015 aproximadamente 50.000.000 de anos de vida saudável serão perdidos devido ao AVC na população mundial (1). No Brasil, o AVC ocupa a primeira causa de mortalidade, sendo responsável pela morte anual de mais de 80.000 pessoas (2).

Figura 1 Causas de morte no Brasil 1995-1998 (Ministério da Saúde)



Quanto ao mecanismo fisiopatológico, o acidente vascular pode ser classificado como isquêmico (AVCi) ou hemorrágico (AVCh). O AVCi é o mais prevalente representando cerca de 80% dos casos de AVC(3).

Até o final dos anos 80 o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) era marcado pelo cuidado das principais complicações e reabilitação dos déficits resultantes do evento. Nesta época não existia tratamento eficaz que diminuísse a perda do tecido neuronal privado de circulação e reduzisse a incapacidade resultante. O uso clínico de medicamentos trombolíticos em estudos seminais iniciou uma nova era de ensaios clínicos com metodologia adequada para a identificação do efeito deste tipo de tratamento para o AVCi (4)(5)(6).

Em 1995, após alguns estudos menores não controlados e frequentemente baseados em diagnóstico clínico e sem auxílio de neuroimagem para o AVC, utilizando vários tipos de drogas fibrinolíticas, foi publicado o primeiro estudo (estudo NINDS) demonstrando a redução da incapacidade em pacientes tratados com alteplase (rTPA) para o AVCi até 3 horas do início dos sintomas. Este estudo abriu perspectivas para o desenvolvimento do tratamento atual do AVCi.(7)(8)

Ainda na mesma década, e até o início dos anos 2000, seguiram-se publicações avaliando o efeito do tratamento trombolítico em janelas de tempo maiores, tais como 6 horas no ECASS 1 e 2 e 5 horas ATLANTIS B (9)(10)(11), sem identificação de efeito positivo da trombólise em janelas mais prolongadas. Uma revisão sistemática com metanálises (12) confirmou o efeito tempo depende positivo do tratamento trombolítico até 3 horas, e provavelmente até 4,5 horas do início dos sintomas. Esta janela foi testada no estudo ECASS 3 que confirmou o benefício de

redução de incapacidade em casos selecionados e tratamento trombolítico administrado até 4,5 horas do início dos sintomas, ampliando a população passível de tratamento trombolítico (13).

Desde o início dos estudos não controlados ou randomizados, o uso da medicação trombolítica foi associado a um risco de transformação hemorrágica e piora neurológica. Além deste efeito adverso, a ausência de efeito positivo – não recanalização do vaso acometido ou recanalização tardia e fútil - gerou a investigação de características que identificassem grupos de pacientes que apresentassem resposta favorável à trombólise ou propensão à complicações.

Apesar de não parecerem neutralizar o efeito do tratamento trombolítico, algumas características dos pacientes foram associadas com risco de sangramento ou menor resposta ao tratamento, sendo possível a construção de escores preditivos para identificação de pacientes em risco de hemorragia pós tratamento (14)(15). Estes fatores preditivos de hemorragia se superpõem aos fatores identificados de não resposta ao tratamento, tais como idade, gravidade do AVCi medido pela escala do National Institute of Health and Stroke (NIHSS), presença de hipodensidade na tomografia e hiperglicemia e tem sido recentemente agrupados em escores para facilitar o uso da trombólise (16)(17)(18). Em um escore recentemente publicado, o iScore, além das características clínicas do evento agudo, a idade e achados de neuroimagem, foram incluídas também patologias concomitantes apresentadas pelos pacientes. Estas patologias mostraram ter influência não só na mortalidade precoce, como na resposta ao tratamento trombolítico (17).

A interação do conjunto de comorbidades associadas com o AVC tem se mostrado um preditor de desfechos importantes, entre eles mortalidade, reinternação e tempo de internação em diferentes populações (19)(20)(21). Uma maneira de quantificar a intensidade destas condições concomitantes é o Índice de Comorbidade de Charlson (CCI). A influência das comorbidades medidas pelo CCI já foi avaliada em estudos de coorte em pacientes com AVC agudo, mostrando associação com prognóstico de mortalidade e incapacidade tanto no AVC isquêmico, como no hemorrágico (AVCh). No entanto a influência destas comorbidades medidas pelo índice de Charlson ainda não foi avaliada nos desfechos de incapacidade e resposta ao tratamento no sub-grupo de pacientes em com AVCi agudo submetidos ao tratamento trombolítico (22)(23)(24)(25).

Nosso estudo busca avaliar a existência de influência de comorbidades presentes nos pacientes com AVCi agudo quantificados pelo CCI no prognóstico funcional de pacientes submetidos a tratamento trombolítico para AVCi agudo. Esperamos que isso possa colaborar com o desenvolvimento de melhores estratégias de tratamento dos pacientes com AVCi agudo em um futuro próximo.

2 Revisão da Literatura

2.1 Estratégia de Busca.

A busca foi estruturada utilizando-se os bancos de dados do PubMed-Medline, LILACs e Scielo. Os fatores de exposição foram os determinantes de prognóstico no AVC isquêmico tratados com trombólise. A busca iniciou com o universo de dados relacionados com o AVC isquêmico sendo restringido para fatores prognósticos, comorbidades e, por fim, índice de Charlson.

Palavras chave: 1. "Acidente Vascular Cerebral", "AVC", "Stroke", "Acidente cerebrovascular". 2. "Prognóstico", "Prognosis". 3. "Comorbidade", "Comorbidity". 4. "Índice de Charlson", "Charlson index".

2.1.1 Base de dados PubMed.

1 "Stroke"[Mesh]: 78819.

1+2. "Prognosis" [Mesh]: 13342.

1+2+3"Comorbidity" [Mesh]: 481.

1+2+3+4 "Charlson index"[Mesh]: 7.

2.1.2 Base de dados Lilacs.

1 AVC:1480.

1+2 "Prognóstico": 382.

1+2+3 "Comorbidade":1

1+2+3+4 "Índice de Charlson":0

2.1.3 Base de dados Scielo.

1"AVC": 252.

1+2 "Prognóstico": 14.

1+2+3 "Comorbidade":1.

1+2+3+4 "Índice de Charlson": 0.

2.2 Acidente vascular Cerebral - Aspectos históricos.

As primeiras descrições das manifestações clínicas do AVC remontam à antiga Grécia. Hipócrates 400 A.C., nos seus aforismas sobre a apoplexia, chamou a atenção para a idade mais comum de incidência dos eventos cérebro vasculares, entre os 40 e 60 anos, descrevendo a sintomatologia dos ataques de hemiparesia e hemi-hipoestesia que, quando transitórios, seriam prenúncio de um evento definitivo. Hipócrates também dividiu os vasos que dirigem-se para o cérebro como os grandes vasos, as carótidas, e os demais vasos menores. Descreveu também a relação da alteração da consciência e a doença carotídea. Karos em grego significa sono profundo ou coma (3).

Galeno (131-201 D.C) descreveu a anatomia do sistema nervoso central e sua circulação em animais, atribuindo as doenças à desequilíbrio entre os humores corporais. Mais de um século depois é publicado *DE HUMANI CORPIS FABRICA* por Andreas Vesalius (1514-1564 D.C.), baseado em dissecções do sistema nervoso humano, modificando grande parte dos conceitos vigentes estabelecidos por Galeno. No capítulo sobre circulação, o grande tratado da medicina oriental, O Cânone da Medicina 1025, escrito por Avicena, já relacionava as hemorragias cerebrais ao aumento da pressão sanguínea e sugeria medidas para controlá-la.

No século XVII, o trabalho de dois pesquisadores produziram avanços seminais para o entendimento da moderna fisiopatologia da doença cerebrovascular. Johann Jakob Wepfer escreveu em 1658 seu tratado sobre a apoplexia. Este autor examinou os cérebros dos pacientes falecidos de AVC, identificando oclusões de grandes artérias do sistema nervoso como responsáveis pela privação da circulação

sanguínea necessária para o cérebro. Também descreve a ruptura dos vasos intracranianos como causa dos acidentes do tipo hemorrágico. Na Inglaterra, pouco depois, Thomas Willis descreveu detalhadamente a circulação cerebral e os mecanismos de anastomoses dos vasos intracranianos que ligam a circulação, derivada das artérias cerebrais posteriores e das carótidas e também o mecanismo de embolia que poderia ocorrer nestes vasos. Descreveu novamente os AITs, agora com um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatogênicos subjacentes. (3)

Na Itália, no século XVIII, Giovanni Morgani avançou bastante no entendimento anatomoclínico dos AVCs após examinar e acompanhar até a morte pacientes com doenças neurológicas que eram submetidos à necropsia. Fez descrições de doenças cerebrovasculares e descreveu os sintomas clínicos correlacionados com lesões no hemisfério contralateral. As correlações clínico-patológicas alcançaram apogeu no início do século XX na França, com Charcot e Foix e com o melhor entendimento da patologia vascular envolvida com o processo aterotrombótico e embólico arterial descrito por Rudolf Virchow (3). Em 1927 Moniz, em Portugal, desenvolve a arteriografia, fornecendo o primeiro método de visualização de patologia vascular. A arteriografia foi o primeiro exame a demonstrar a oclusão vascular aguda *in vivo*, sendo até hoje a base das técnicas de neuroimagem vascular para diagnóstico e intervenção no AVC (3).

2.3 Aspectos Fisiopatológicos

A ocorrência de um evento vascular isquêmico é causada pela privação do tecido cerebral de sua perfusão sanguínea, levando à privação dos substratos para a manutenção do seu funcionamento e, em grau extremo, da sua viabilidade. A função do tecido nervoso é mantida por um fluxo sanguíneo de aproximadamente 45ml/100g/min. Quando ocorre a redução do fluxo sanguíneo cerebral, há aumento da extração cerebral de oxigênio compensatória até o limite isquêmico do tecido. A parada da atividade neuronal é observada por volta de 20ml/100g/min. Apesar da redução da perfusão e parada funcional, neste nível de déficit perfusional o tecido cerebral ainda é viável, já que manteve a atividade energética mínima para integridade estrutural. Esta região se constitui a região de penumbra isquêmica. Com a redução da pressão de perfusão abaixo de 10ml/100g/min, há perda da manutenção da atividade energética e desestruturação da membrana, com influxo de cálcio e ativação de proteases e toxicidade celular. O tecido nervoso exposto a este grau de injúria tende a perder rapidamente a viabilidade, sendo ineficaz sua reperusão. A sua presença em lesões isquêmicas é denominada “core” ou núcleo isquêmico (26).

Estudos de imagem e particularmente a tomografia por emissão de prótons (PET) podem delinear *in vivo* a presença da penumbra e sua progressão gradual para o infarto definitivo se não ocorrer reperusão. O PET também demonstra a reversão da anormalidade quando a reperusão ocorre em tempo adequado (27). A transposição de dados experimentais laboratoriais para clínica tem tido grande avanço com o uso de por tomografia de perfusão e imagem por ressonância magnética (28) (29). Padrões de penumbra (área a ser salva-com déficit perfusional

não crítico e sem alteração de sinal na difusão) e “core” (área já infartada com alteração da difusão ou com presença de déficit perfusional crítico) - começam a ser mais precisamente delineados no AVCi agudo, podendo atingir utilidade clínica mais objetiva (30)(31)(32).

No estudo DEFUSE 2 e em estudos com PET a velocidade de expansão da área definitivamente infartada (core) e a área sob risco (penumbra) parece ser diferente entre vários pacientes, podendo haver áreas compatíveis com penumbra isquêmica além de 16 horas após a oclusão arterial. Algumas variáveis que influenciam esta velocidade e, conseqüentemente a resposta ao tratamento, são bem estabelecidas. Entre elas a qualidade da circulação colateral presente, o local de oclusão, a glicemia. Outras condições associadas podem influenciar na evolução da velocidade de perda de perda do tecido cerebral (33)(32). Experimentalmente, altos níveis de ferritina, um reagente de fase aguda associada à inflamação e elevação em diversas condições clínicas, parece colaborar com a velocidade da perda do tecido da penumbra ou então limitar o volume de tecido viável após o insulto isquêmico (34).

Clinicamente, a perda da atividade funcional cerebral manifesta-se pela miríade de sintomas associados à doença cerebrovascular e depende da localização da lesão, sendo geralmente classificados em síndromes topográficas. A causa mais comum para a oclusão vascular e o desencadeamento da cascata isquêmica é a formação *in situ* de trombo em região da árvore arterial doente ou embolia de artéria proximal por doença aterosclerótica (16%), doença de pequenos vasos (25%), ou o alojamento de material embólico provindo do coração e mesmo do sistema venoso quando há a existência de shunt direita esquerda que contorne o filtro pulmonar

(30%) (35). A frequente existência de obstrução arterial por material trombótico, por isto passível de efeito da fibrinólise, associada à área de tecido cerebral viável se reperfundido, congruente com déficit funcional apresentado, constitui-se a base do uso de intervenções com intuito de reestabelecer rapidamente o fluxo cerebral.

2.4 Drogas Fibrinolíticas

A ativação da cascata da coagulação ocorre pela alteração no balanço entre os fatores pró- trombóticos e os mecanismos anticoagulantes locais e circulantes. A formação do trombo de fibrina *in situ* ou pelo envolvimento da circulação arterial encefálica por embolia é identificada em até em até 80% casos de AVCi. (5) A trombogênese pode decorrer de pelo menos um dos três fatores descritos por Virchow: condição pró-coagulante, lesão tecidual com perda do efeito antitrombótico do endotélio e estase sanguínea. O produto final da cascata de coagulação, iniciado na ativação plaquetária e envolvimento da via intrínsecas e extrínsecas dos fatores de coagulação, é trombo estabilizado pela trama de fibrina, produto da ação da trombina (IIA) no fibrinogênio. Este sistema é controlado pelo sistema trombolítico endógeno capaz de fragmentar trombos anormalmente produzidos – principalmente circulantes. O principal agente efetor da fragmentação da fibrina e dissolução do coágulo é a plasmina. A plasmina é derivada do plasminogênio tecidual ativado, sendo as proteínas presentes no trombo e principalmente a trombina, capazes de promover a liberação do plasminogênio tecidual endotelial. O sistema fibrinolítico também apresenta mecanismos de auto-controle, sendo que inibidores da ativação do plasminogênio (PAI 1 e 2- plasminogen activator inhibitor) e alfa 2-antiplasmina inibem diretamente a ação da plasmina na fibrina e o inibidor da fibrinólise trombina-ativável TAFI (Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor) pela proteção do sítio LYS

de ação da plasmina na fibrina impedindo o início da sua degradação (36). O efeito resultante deste sistema de controle é o efeito predominante da plasmina na fibrina contida no trombo e mais intensamente na sua periferia. Alguns componentes deste sistema também agem com reagentes de fase aguda, tais como a PAI-1. Condições sistêmicas como a diabetes podem alterar os níveis da PAI-1 e reduzindo o efeito da fibrinólise fisiológica e terapêutica (7).

Desde o início do século XIX é conhecido que agentes promotores da fibrinólise eram capazes de liquefazer coágulos de sangue. O primeiro uso clínico de drogas fibrinolíticas foi a infusão intrapleural de estreptoquinase para dissolução de trombos de fibrina. No entanto, a purificação das preparações para uso intravascular só ocorreu posteriormente (7). Os primeiros relatos de uso de plasmina (Fibrinolysin) endovenosa ocorreram na década de 50 por Sussman. (37) O uso de doses maciças de drogas fibrinolíticas por via endovenosas depleta rapidamente os inibidores do sistema fibrinolítico, principalmente seu componente circulante a alfa-2-antiplasmina, levando à um estado transitório favorável à lise da fibrina e liberação de produtos de sua degradação. O racional das intervenções trombolíticas para eventos tromboembólicos agudos, principalmente arteriais, é baseado nesta estratégia.

As principais drogas fibrinolíticas são estreptoquinase, uroquinase e pro-uroquinase, alteplase (ativador tecidual do fibrinogênio recombinante-rTPA), tenecteplase, reteplase, desmotepase. A alteplase (rTPA) é o único agente fibrinolítico aprovado para uso no AVCi agudo, constituindo-se de uma serina que se liga via seu sítio LYS na fibrina. É uma protease com 4 domínios, sendo seu domínio F e K2 os responsáveis pela afinidade com a fibrina, com meia vida de 8 minutos. Em condições de ausência de fibrina, o rTPA é um ativador fraco do plasminogênio

No entanto, na presença de fibrina, passa a gerar plasmina, promovendo a sua degradação. Além da degradação da fibrina, a plasmina tem efeito destrutivo em outros fatores de coagulação tais como o fator V e VIII, embora a forma recombinante do TPA, o rTPA, tenha menor efeito anticoagulante e está associado com risco de lise de trombos fisiológicos e sangramento após sua administração (36)(7). No estudo NINDS, em que a infusão do trombolítico ocorreu em até 3 horas do início dos sintomas, a ocorrência de hemorragia intracraniana foi de 6 % e significativamente 10 vezes mais frequente do que no grupo placebo. Tanto a hemorragia intracraniana e a ausência de efeito da trombólise podem ser influenciadas por fatores inatos e sistêmicos que alteram a cascata de coagulação e a relação pró coagulante/fibrinolítica. Nafria *et al.* estudaram associações de biomarcadores com risco de sangramento e não resposta à trombólise (38). A proteína de adesão vascular tipo 1 (VAP-1), pertencente a família da amino-oxidase-semi-carbazida-sensível (SSAC) e associada com o estresse oxidativo foi previamente identificada como elevada em casos com maior risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Também em pacientes com diabetes tipo I e II foi identificada como fator de risco para hemorragia pós-trombólise do AVCi com OR de 11.18 e para a ocorrência de hematoma intraparenquimatoso quando em níveis de atividade superiores a 2,7pmol/min.mg (39)(40). A presença de níveis de PAI-1 > 34ng/ml, uma proteína com efeito antifibrinolítico e também marcador inespecífico inflamatório, está associada com menor recanalização e resposta ao tratamento trombolítico (38).

Em resumo, as patologias presentes no momento do tratamento do AVC parecem modificar a resposta ao tratamento padrão disponível, influenciando a

resposta de modo ainda fragmentariamente entendido. Apesar do pouco entendimento da fisiopatologia desses processos, seu efeito pode ser claramente percebido na comparação da resposta entre grupos com diferentes condições clínicas basais. É possível que o entendimento destes fatores forneça subsídios para um melhor tratamento dos pacientes com doença cerebrovascular em um futuro próximo.

2.5 Ensaios clínicos

Data de 1958, por Sussman and Fitch, o registro do primeiro uso de fibrinólise com plasmina (fibrinolysin) para o tratamento de AVCi presumido, baseado nos sintomas e na ausência de sangramento no exame do líquido cefalorraquidiano em 3 pacientes (37). Destes, um apresentou melhora dos sintomas atribuída ao tratamento. Em 1960 Hendon apresentou uma série de 27 casos com diagnóstico de AVCi baseado na clínica e ausência de sangramento no líquido cefalorraquidiano que foram também tratados com plasmina. Nesta série, houve a realização de arteriografia para confirmação diagnóstica de oclusão arterial em 16 casos, resposta em 15% dos casos e mortalidade de 33%. Várias séries de casos se seguiram com as dificuldades diagnósticas e complicações hemorrágicas proeminentes. Neste era pré-tomografia, foram relatados 249 pacientes tratados com trombólise e identificou-se até 33% de complicações hemorrágicas. Nesta ocasião, as informações de estudos experimentais já haviam identificado que janelas de tempo longas usadas anteriormente, tais como 24 a 48 horas do início dos sintomas, eram inadequadas para o tratamento, sendo necessárias janelas de 6 a 8 horas do início dos sintomas (37).

Em 1986, Hacke *et al.* em uma série de casos de doença vertebro-basilar de 43 pacientes tratados com estreptoquinase ou uroquinase intra-arterial, demonstraram o benefício da recanalização na sobrevivência (74% no grupo com recanalização versus 0% dos não recanalizados; $p < 0.001$)(41). Na mesma época, del Zoppo *et al.* observaram melhora clínica em 10 pacientes e sangramento em 4 deles, sendo 1 com piora clínica associada, em um grupo de 20 pacientes com doença isquêmica da circulação carotídea tratados com estreptoquinase e uroquinase intrarterial (42).

Os estudos randomizados controlados usando a estreptoquinase demonstraram um excesso de sangramento e mortalidade, em parte devido às doses utilizadas, que eram iguais às usadas no infarto do miocárdio e à janela terapêutica longa e não adaptadas para uso no AVCi (43)(44). Posteriormente, um estudo em 74 pacientes, tratados até 90 minutos do início dos sintomas e com doses crescentes de rTPA até 0.95mg por quilograma, obteve resultado encorajador, já que não se observou nenhum caso de sangramento nas doses estudadas (45). Com esses resultados, um novo estudo com tempo para tratamento estendido para 180 minutos em 24 pacientes com AVCi de maior severidade foi desenhado. Neste estudo foi notado o aparecimento de complicações hemorrágicas em 30% dos casos (46). Com a experiência adquirida quanto à janela terapêutica e doses a ser utilizadas, estudos metodologicamente mais adequados para avaliar o efeito do tratamento trombolítico para o AVCi puderam ser conduzidos. O primeiro e mais importante destes foi o estudo NINDS (NINDS t-PA Stroke Study Group 1995) composto de 2 partes, que comparou 0.9mg por quilograma até 90 miligramas (10% da dose em bolo e o restante em 1 hora) com placebo em janela de 3 horas do início dos sintomas sendo

metade dos pacientes tratados até 90 minutos e dos 90 até 180 minutos. Na primeira parte, o desfecho principal foi a melhora de 4 pontos na gravidade da escala do NIHSS em 24 horas. A diferença não foi significativa entre os grupos nos 291 pacientes tratados. A segunda parte do estudo, com o acréscimo de 333 pacientes e os mesmos critérios de inclusão, o desfecho principal foi a comparação da incapacidade medida pelo composto de 4 escalas (mRankin, Glasgow outcome scale GOS, NIHSS e índice de Barthel) em 3 meses entre o grupo submetido a trombólise versus placebo. O resultado demonstrou um *odds ratio* (OR) em favor do tratamento de 1.7 (CI 1.2 a 2.6; $p=0.008$) no composto das 4 escalas. Na comparação da frequência da incapacidade 0 e 1 (incapacidade ausente ou mínima) da escala MR, o resultado foi de 39% versus 26%, OR 1.7 (CI 1.1 a 2.5, $p=0.019$) favorável ao tratamento. A incidência de hemorragia foi 10 vezes maior no grupo tratado (6.4% versus 0.6%; $p<0.001$) mas a mortalidade em 3 meses não diferiu 17% versus 21% no grupo do rTPA e placebo respectivamente $p=0.30$ (14).

TABELA 1. Desfechos no estudo NINDS e escala de avaliação.

	rtpa (%)	palcebo (%)	valor p
Avaliação Global			0.0008
Barthel	50	38	0.026
escala MR	39	26	0.019
Escala Glasgow prognóstico	44	32	0.025
NIHSS	31	20	0.033

Adaptado de Lyden et al. (37)

O estudo “Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke” (ATLANTIS) foi concebido com critérios de inclusão semelhantes ao estudo NINDS, mas com seleção mais restrita de pacientes, excluindo-se pacientes com hipodensidade maior que um terço da área da artéria cerebral média e mais velhos que 80 anos, em um *trial* com tratamento até 5 horas do início dos sintomas. A aprovação do uso de rTPA até 3 horas após os resultados do estudo NINDS provocou a modificação do protocolo deste estudo passando a ser usada a janela de 3 a 5 horas após início dos sintomas (ATLANTIS B). Esse estudo foi realizado contra placebo, sendo randomizados 613 pacientes nesta janela. O estudo foi interrompido já que não haveria possibilidade de diferença entre os grupos no desfecho principal NIHSS menor que 1 em 90 dias. Novamente a presença de sangramento sintomático, sangramento assintomático e fatal, foi significativamente maior no grupo submetido à trombólise: (1.1%vs 7.0%, $p=0.001$), (4.7% vs 11.4%, $p=0.004$), (0.3% vs 3.0%, $p=0.001$) respectivamente. A mortalidade em 90 dias não diferiu (6.9% vs 11.0%; $p = 0.09$) (11).

NA Europa dois estudos, o ECASS I e II, avaliaram o efeito do rTPA administrado até 6 horas do início dos sintomas em pacientes com AVCi agudo. O primeiro estudo comparando 1.1mg de rTpa com placebo em 650 pacientes foi negativo na análise ITT do desfecho primário, que foi a comparação do mRankin e do BI entre os grupos. Na análise *per protocol*, 511 pacientes foram avaliados, sendo que 41% no grupo rTpa e 29% no placebo apresentaram mR 0-1 ($p < 0.05$). A maioria dos pacientes foi tratada após a quarta hora do início dos sintomas. O segundo estudo usou a dose de 0.9mg/Kg e o desfecho de incapacidade mR 0-1 versus 2-6. Após randomização de 800 pacientes, a frequência entre os grupos do

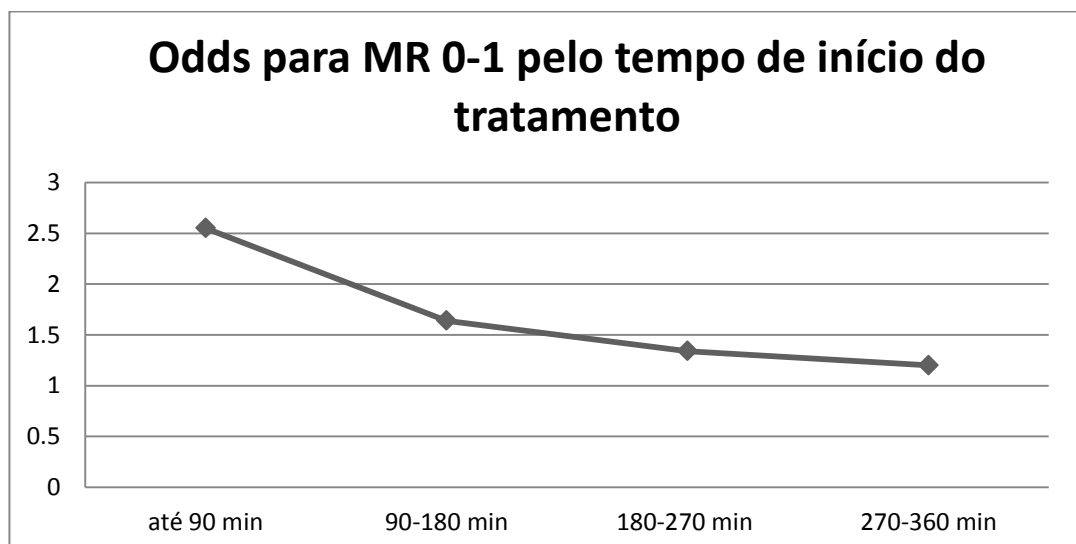
desfecho primário não foi diferente nos grupos rTpa e placebo: 40.3% versus 36.6% respectivamente ($p=0.27$), houve maior taxa de sangramento sintomático no grupo do rTpa, 8% versus 4%, mas a mortalidade não foi diferente. Em análise *post hoc* para o desfecho dicotomizado MR 0-2 versus 3-6, a diferença foi significativa 54% versus 46% ($p=0.024$) (9)(10).

A principal limitação, a janela terapêutica pequena de 3 horas do início dos sintomas para uso do trombolítico, associada à revisão sistemática dos *trials* citados (12) demonstrando efeito do tratamento até 4,5 horas, motivou o teste da janela terapêutica de 3 a 4,5 horas com os critérios de inclusão baseados na indicação de uso do rTPA até 3 horas, sendo excluídos pacientes acima de 80 anos, com hipodensidade evidente na tomografia, AVC prévio e diabetes. Estes critérios foram usados no *trial* ECASS 3, que incluiu 821 pacientes. Este estudo demonstrou efeito positivo do tratamento trombolítico nesta janela, confirmando os dados de Marler et al., e efeito menor quando comparados com tratamento dentro das 3 primeiras horas. A frequência de MR 0-1 no grupo do tratamento em 90 dias foi de 52% versus 45% no grupo placebo (OR=1.42; CI 1.02-1.76) com um NNT de 14. O número de sangramentos foi novamente maior no grupo tratado $p=0.006$ (13).

Após o desenvolvimento e incorporação da tecnologia da ressonância magnética, o estudo EPITETH usou a presença da aproximação da penumbra (área viável e hipoperfundida - área de Mismatch radiológico) para a seleção de 101 pacientes para tratamento randomizado com rTPA ou placebo de 3 a 6 horas do início dos sintomas. O desfecho primário do crescimento volumétrico da área do infarto não foi diferente entre os grupos, resultado que motivou a revisão dos parâmetros da caracterização da penumbra para uso clínico (47).

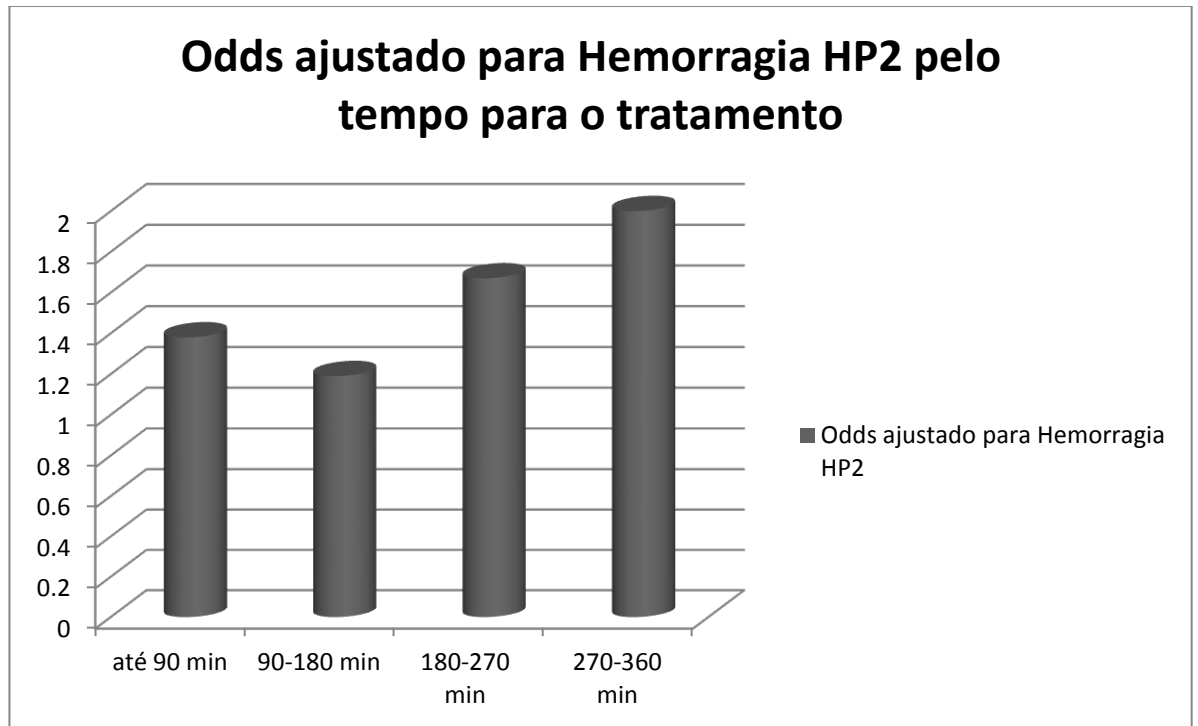
A união dos estudos, relativamente homogêneos, do uso de rTPA contra placebo no AVCi agudo, permitiu a reunião dos resultados em nova revisão sistemática com metanálise, reduzindo a incerteza quando a adequação do uso deste tipo de terapêutica para redução da incapacidade após AVCi isquêmicos até as primeiras 4,5 horas, recomendação atualmente em vigência. Nos 2775 pacientes analisados pôde-se confirmar a presença de redução do efeito do tratamento com o aumento do tempo do início dos sintomas e aumento das complicações hemorrágicas. O OR para desfecho favorável foi de 2.55 (CI=1.44–4.52; $p=0.0013$) em favor do tratamento (41.6%) versus (29.1%) nos primeiros 90 minutos, com um NNT de 4.5 e OR de 1.34 (CI = 1.06–1.68; $p=0.0135$) quando usado dos 181–270 minutos, com NNT de 14.1. A taxa de sangramento associada ao uso do trombolítico também aumentou com o retardo do tratamento (48).

Figura2: Tempo de tratamento e resposta favorável



Adaptado de Lees et al. (48)

Figura 3. Hematoma Intraparenquimatoso e Tempo de Tratamento



Recentemente em estudo randomizado, aberto e baseado na incerteza da indicação do tratamento trombolítico, foram comparados 3035 pacientes até 6 horas do início dos sintomas e desfecho principal de incapacidade medida pela escala de Oxford de incapacidade (OHS), análoga ao mR, em 6 meses (49). A diferença não foi significativa nesta comparação. De fato, 554 (37%) dos pacientes tratados com rTPA versus 534 (35%) no controle eram independentes no sexto mês (OHS 0–2; OR 1.13, CI 0.95–1.35, $p=0.181$). A comparação ordinal, desfecho estabelecido *a priori*, mostrou diferença entre os tratamentos com menor incapacidade entre os tratados (OR 1.27; CI 1.10–1.47; $p=0.001$). Também importante foi a não demonstração de interação maior entre a resposta ao tratamento e idade. Pacientes acima de 80 anos, que constituíram mais de 50% da amostra, foram excluídos do estudo, já que o risco de sangramento parece ser realmente maior nesta população, principalmente

quando esses pacientes são tratado tardiamente (50). Outras características associadas com idade podem colaborar na identificação de grupos com maior chance de resposta ou complicações.

2.6 Fatores prognósticos

A avaliação dos dados recentes sobre mortalidade mundial tem demonstrado redução da mortalidade intra-hospitalar do AVC nos últimos anos. O estudo de coorte NOMASS identificou redução de 7% para 5% da década de 1980 para 1990, sendo a melhora no atendimento, a identificação mais precoce de casos leves não internados anteriormente e tendência à alta mais precoce os principais contribuintes para estes achados (51). Os fatores prognósticos de mortalidade e incapacidade funcional para AVCi também foram identificados no estudo NOMASS (idade, AVC hemisférico, AVC basilar, insuficiência cardíaca, glicemia) e em outros estudos observacionais e incluíram: gravidade medida pelo NIHSS, doença de pequeno vaso, incapacidade prévia, diabetes e volume do infarto (52). Algumas variáveis associadas com doença sistêmica e resposta inflamatória e de coagulação também tem se relacionado ao prognóstico no AVCi, embora menos intensamente. Entre elas estão velocidade de hemossedimentação, proteína c reativa, fibrinogênio e ácido úrico (53).

Apesar da utilidade epidemiológica, modelos criados em populações anteriores à década de 1990 e que incluíam o volume de tecido infartado detectado por tomografia computadorizada tardia, não se aplicam à população candidata ao tratamento trombolítico atualmente. Sendo assim, modelos de resposta ao tratamento passaram a ser desenvolvidos mais recentemente. Lyden et al., em

avaliação *post hoc* dos dados do estudo NINDS, baseada na análise global para múltiplos desfechos, buscaram identificar características que pudessem alterar a resposta ao tratamento. Nesta ocasião, em um universo de 27 variáveis, não se identificou característica que identificasse um sub-grupo não reponsivo ao tratamento, porém a idade dos pacientes, gravidade do evento, diabetes, a interação da idade com pressão arterial média na admissão e alteração na tomografia (hipodensidade e presença de trombo) modificaram o prognóstico independente do tratamento.(14)(54). Outros estudos tem confirmado a utilidade destes fatores de risco para a predição da resposta ao tratamento trombolítico. Fatores bem estabelecidos são gravidade do evento isquêmico medida pela escala de National Institute of Health Stroke Scale NIHSS, volume da área infartada na neuroimagem, glicemia, idade, hipertensão de difícil controle. Estas variáveis tem sido úteis para estimar o desfecho de resposta e risco de hemorragia pós trombólise (55)(54)(14)(56).

Recentemente, a utilização dados clínicos associados com dados de imagem rapidamente identificáveis no atendimento do AVC em forma de escore (Dragon score), derivados de uma coorte finlandesa de 1319 pacientes tratados com trombólise endovenosa e validados na universidade de Basel, se mostraram específicos para identificação dos extremos da curva de incapacidade. Este escore é útil para identificar pacientes com alta chance de boa resposta e pacientes com probabilidade de incapacidade severa ou óbito pós trombólise (18). Além do escore Dragon, Saposnik *et al.* analisaram retrospectivamente uma parcela do total de 12262 de pacientes do registro canadense de AVC (RCSN), separando 8232 pacientes para derivação de um modelo prognóstico de AVCi e os demais 4039

para sua validação interna. Posteriormente este modelo foi validado externamente com uma coorte de mais 3270 pacientes do Ontario Stroke Audit, constituindo-se o modelo mais robusto disponível para predição de mortalidade em 30 dias e em 1 ano após o AVC. As variáveis foram escolhidas por estarem disponíveis para captura no RCSN e terem “valor de face” no prognóstico do AVC e foram identificadas como preditoras de prognóstico após a análise univariada e multivariada. Um peso relativo foi atribuído, sendo incluídas no escore final a idade, gravidade, tipo do AVCi, tabagismo, severidade, história de fibrilação atrial, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, câncer, insuficiência renal em diálise, hiperglicemia na admissão e grau de dependência antes do AVC. Não há relato de avaliação de outras comorbidades ou associação delas na elaboração do escore. Em editorial, Bushnell ressalta o efeito inclusão das comorbidades no aumento da precisão do escore prognóstico e inclusive sugere o uso de índice de comorbidades no modelo (57). A determinação do escore pela soma da pontuação do valor atribuído as variáveis significativas demonstrou boa performance após recalibração, atingindo excelente correlação (Coeficiente de Pearson 0.992) com o desfecho funcional. A vantagem em relação aos escores com menor número de variáveis foi a de melhor predição pela consideração de outras variáveis de interesse dentro de grupos de risco já estabelecido como pacientes com mesma idade e gravidade de AVC (16). O iScore foi posteriormente testado como preditor de prognóstico funcional ruim, definido como MR maior ou igual a 3 em 2 cortes de AVCi canadenses, com boa capacidade de estimativa (58). Quando aplicado a uma coorte de pacientes com AVCi tratados ou não com trombólise endovenosa e ajustados por um modelo de regressão para covariáveis (propensity score matching) e divididos

em 3 subgrupos em um total de mais de 1600 pares (com e sem uso de trombólise), o iScore pôde predizer não só o risco de mortalidade e incapacidade com $mRr \geq 3$, bem como o benefício da trombólise. Em pacientes, um escore muito alto > 200 (pacientes com prognóstico ruim a despeito do tratamento) o tratamento trombolítico começa a se associar com um aumento de risco de complicações (17). O iScore, sendo em geral um modelo mais robusto e que leva em consideração não só os fatores associados com as características do evento, mas também condições comórbidas, parece ajudar a reduzir a variabilidade do modelo de prognóstico, além de servir na seleção de pacientes para o tratamento.

Ntaios G *et al.*, em 2012, acrescentaram mais um escore de prognóstico em para pacientes com AVCi derivado do registro de Lausanne, com análise de dados de 1640 pacientes. Os autores identificaram 6 variáveis relacionadas com mau prognóstico, definido como $mRankin \Rightarrow 3$ com seus relativos pesos para o desfecho integrados na soma do escore. Estas variáveis são idade (1 ponto), NIHSS na admissão (1 ponto), tempo para admissão maior que 3 horas (2 pontos), presença de alteração de campo visual (2 pontos), glicose medida na fase aguda $>7.3\text{mmol/L}$ ou $<3.7\text{mmol/L}$ (1 ponto). Este escore foi validado em 2 populações externas, em Atenas com 1659 pacientes e Viena com 653 pacientes, obtendo uma acurácia de 0.902 medida por curva ROC. Essa estimativa é obtida pela soma dos pontos e expressa em percentual de chance de atingir o desfecho de dependência ($mRankin$ 3-6) após 90 dias podendo, pela praticidade, ser usado para auxiliar em tomada de decisões clínicas (59).

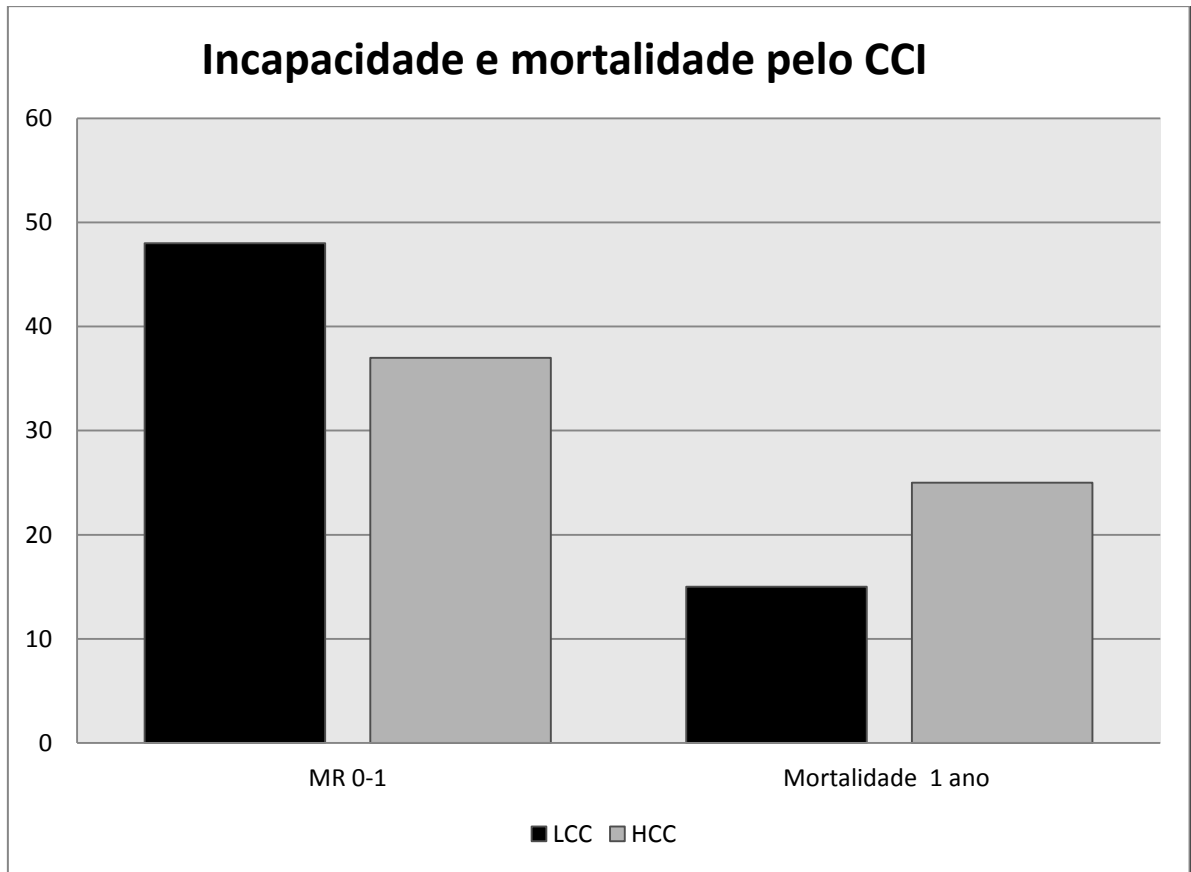
2.6.1 Comorbidade como fator prognóstico no Acidente Vascular Cerebral

Paralelamente ao desenvolvimento dos escores prognósticos para o AVCi a influência das comorbidades já era conhecida em diferentes cenários clínicos. Em 1987, Charlson *et al.* desenvolveram um sistema de atribuição de peso ou pontos em um índice de comorbidades que incluía doenças circulatórias, diabetes, demência, hepatopatias, doenças do tecido conjuntivo, doença renal, úlcera gastrointestinal, aids, hemiplegia e tumores. Nesse escore, a pontuação máxima é de 30 pontos. Nesta escala, pacientes com 5 ou mais pontos são considerados severamente doentes, com alto risco de mortalidade quando comparados com aqueles sem comorbidades. O índice foi testado e validado inicialmente em um grupo de 600 pacientes oncológicos, sendo útil na predição de mortalidade em um ano e mantendo-se capaz de estimar mortalidade em até 10 anos (20). Em 2004, a aplicação deste índice em pacientes neurológicos com AVCi foi realizado por Goldstein *et al.*, que avaliaram a capacidade do índice de Charlson predizer a mortalidade e o prognóstico funcional medido pelo MR em mais de 900 pacientes não tratados com trombólise (24). O CCI mostrou-se variável independente para o desfecho dicotômico de incapacidade mínima na saída (mRankin 0-1 versus 2-5) e de mortalidade, sendo que a presença de escore maior que 2 no ICC (excluindo-se a doença cerebrovascular que foi considerado evento índice) se associava com aumento de 36% do *odds* para $mR \geq 2$ na alta ($p=0.038$) e de 76% de aumento de *odds* para mortalidade em 1 ano ($p=0.001$). Na regressão logística, o aumento de 1 ponto no índice de comorbidade se associava com um aumento do *odds* para incapacidade maior (MR 2-5) na alta de 15% ($p=0.005$) e de mortalidade em 1 ano

de 29% ($p=0.001$) (24). O comportamento de índice de Charlson em uma outra população de pacientes com doença cerebrovascular, mas do tipo hemorrágico, foi avaliada por Bar *et. al.* em que a presença de comorbidades medidos pelo CCI foi categorizado em 0,1, 2 e 3 ou + e relacionado com o risco de desfecho de incapacidade ordinal (MR 0-6), dicotomizada em 0-3 como favorável e 4-6 como desfavorável. Novamente o índice de Charlson foi variável independente de prognóstico sendo que 29% dos pacientes com CCI ≥ 3 versus 49% dos pacientes com ICC = 0 tiveram evolução favorável em 1 ano ($p=0.02$). Neste grupo, o *odds* para aumento de 1 ponto de incapacidade na escala mR em 12 meses foi de 3,5 ($p=0.001$) e de mortalidade em 30 dias foi de 8,8 (95% CI=1,3-601; $p=0.03$).

A utilização do CCI em um grupo de pacientes submetidos ao tratamento trombolítico pode adicionar condições não integradas aos modelos prognósticos vigentes e associadas a modificações fisiológicas que alteram a resposta ao tratamento. Esta avaliação não foi realizada e este é o motivo do nosso estudo.

Figura 4. Percentual de incapacidade mínima na alta e mortalidade em 1 ano em pacientes com AVCi pelo CCI. Adaptado de Goldstein e al. (24)



3.1 Objetivo do Estudo

3.1 Objetivo principal

O objetivo principal deste estudo é verificar se as comorbidades identificadas na admissão do AVCi, medidos pelo ICC, estariam associados com a resposta ao tratamento trombolítico e a incapacidade do paciente na alta.

3.2 Objetivos secundários

A- Comparação da frequência e padrão de sangramento pós uso de trombolítico entre os grupos com alto e baixo ICC. Os tipos de sangramento avaliados são:

Hematoma intraparenquimatoso ou sangramento satélite.

Qualquer sangramento intracraniano.

Qualquer sangramento pós trombólise.

4 Referências Bibliográficas da Revisão

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 3;349(9061):1269–76.
2. Ministério da Saúde. II. Brasil. ESTATÍSTICAS ESSENCIAIS 1999 – 2000 A SAÚDE. Estatística de saúde – Brasil 2 Saúde Pública 3 SUS (BR) I Brasil Ministério da Saúde II Brasil Secretaria Executiva III Título IV Série NLM WA 900. 2002;Secretaria Executiva. – Brasília: Ministério da Saúde. Série G Estatística e Informação para Saúde. 2002 2002(22):1-56. portuguese(2002(22))::1–56.
3. Caplan L. Chapter 1- Introduction and Perspective in Caplan’s stroke: a clinical approach. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2009.
4. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2003–11.
5. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4–11.
6. Wood AJ, Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(10):710–22.
7. Del Zoppo GJ. Mechanisms of Thrombolysis. In: *Thrombolytic therapy for acute stroke*, Leyden PD. Totowa, N.J.: Humana Press; 2005.
8. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998 Oct;352(9136):1245–51.
11. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999;282(21):2019–26.

12. Marler JR. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet*. 2004 Mar;363(9411):768–74.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1317–29.
14. NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2119–25.
15. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417–23.
16. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. IScoreClinical Perspective A Risk Score to Predict Death Early After Hospitalization for an Acute Ischemic Stroke. *Circulation*. 2011;123(7):739–49.
17. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P, et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(5):1315–22.
18. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkäniemi J, Lyrer P, Kaste M, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis–treated ischemic stroke patients The DRAGON score. *Neurology*. 2012;78(6):427–32.
19. Zhu H, Hill MD. Stroke: the Elixhauser Index for comorbidity adjustment of in-hospital case fatality. *Neurology*. 2008 Jul 22;71(4):283–7.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
21. Li B, Evans D, Faris P, Dean S, Quan H. Risk adjustment performance of Charlson and Elixhauser comorbidities in ICD-9 and ICD-10 administrative databases. *BMC Health Services Research*. 2008;8(1):12.
22. Seet RCS, Lim ECH, Chan YH, Chan BPL, Quek AML, Ong BKC. Can demographic and admission laboratory variables be useful to identify long-stay patients with acute ischemic stroke? A hospital-based cohort study in Singapore. *Neurological Sciences*. 2009 Apr 22;30(4):275–80.
23. Bar B, Hemphill JC. Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(10):2944–6.
24. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index Comorbidity Adjustment for Ischemic Stroke Outcome Studies. *Stroke*. 2004 Jun 10;35(8):1941–5.

25. Karatepe AG, Gunaydin R, Kaya T, Turkmen G. Comorbidity in patients after stroke: impact on functional outcome. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2008;40(10):831–5.
26. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 Nov 1;12(6):723–5.
27. Heiss WD, Graf R, Wienhard K, Löttgen J, Saito R, Fujita T, et al. Dynamic penumbra demonstrated by sequential multitracer PET after middle cerebral artery occlusion in cats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994 Nov;14(6):892–902.
28. Olivot J-M, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax Threshold for Predicting Penumbra Tissue in Acute Stroke. *Stroke*. 2008 Dec 24;40(2):469–75.
29. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron J-C. Imaging of acute stroke. *The Lancet Neurology*. 2006;5(9):755–68.
30. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2011;32(1):50–6.
31. Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton S, Schlaug G, Bammer R, Kemp S, et al. Evaluation of the Clinical-Diffusion and Perfusion-Diffusion Mismatch Models in DEFUSE. *Stroke*. 2007 Apr 12;38(6):1826–30.
32. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860–7.
33. Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*. 1999 Aug;9(4):193–201.
34. Carbonell T, Rama R. Iron, oxidative stress and early neurological deterioration in ischemic stroke. *Curr Med Chem*. 2007;14(8):857–74.
35. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2735–40.
36. Drugs acting in blood and blood forming organs. In Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
37. Lyden PD, Levine, S R. Preliminary studies of thrombolytic therapy for stroke p:95-110 in Leyden, P D:Thrombolytic therapy for acute stroke. Totowa, N.J.: Humana Press; 2005.

38. Nafria C, Fernández-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Hernández-Guillamón M, Fernández-Morales J, et al. Update on the Serum Biomarkers and Genetic Factors Associated with Safety and Efficacy of rt-PA Treatment in Acute Stroke Patients. *Stroke Research and Treatment*. 2011;2011:1–10.
39. Boomsma F, de Kam PJ, Tjeerdsma G, van den Meiracker AH, van Veldhuisen DJ. Plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) is an independent prognostic marker for mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000 Nov;21(22):1859–63.
40. Boomsma F, van den Meiracker AH, Winkel S, Aanstoot HJ, Batstra MR, Man in 't Veld AJ, et al. Circulating semicarbazide-sensitive amine oxidase is raised both in type I (insulin-dependent), in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and even in childhood type I diabetes at first clinical diagnosis. *Diabetologia*. 1999 Feb;42(2):233–7.
41. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988 Oct 1;19(10):1216–22.
42. Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, Bruckmann H, Hacke W, Zyroff J, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke. A pilot study. *Stroke*. 1988 Mar 1;19(3):307–13.
43. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul 18;335(3):145–50.
44. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial--Italy (MAST-I) Group. *Lancet*. 1995 Dec 9;346(8989):1509–14.
45. Brott TG, Haley EC, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992 May 1;23(5):632–40.
46. Haley EC, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke*. 1992 May 1;23(5):641–5.
47. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7(4):299–309.
48. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled

- analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. 2010 May;375(9727):1695–703.
49. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 23;379(9834):2352–63.
 50. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9834):2364–72.
 51. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):626–34.
 52. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Knaus WA, Wang X-Q, Haley EC. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2000 Feb 1;31(2):448–55.
 53. Outcome following Stroke in Mohr: Stroke pathophysiology, diagnosis, and management. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 2004.
 54. Ingall TJ. Findings From the Reanalysis of the NINDS Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Treatment Trial. *Stroke*. 2004 Aug 12;35(10):2418–24.
 55. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: A Predictive Instrument for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006 Dec 1;37(12):2957–62.
 56. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):275–82.
 57. Bushnell C. Another Score to Predict Ischemic Stroke Mortality? *Circulation*. 2011 Feb 7;123(7):712–3.
 58. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu JV, Mamdani M, et al. The iScore Predicts Poor Functional Outcomes Early After Hospitalization for an Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011 Sep 29;42(12):3421–8.
 59. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke The ASTRAL score. *Neurology*. 2012;78(24):1916–22.

5. Artigo em Inglês

Clinical Comorbidities are Highly Correlated with Functional Outcome in Stroke Thrombolysis

Rodrigo Targa Martins, MD^{1,2,3}

Marino M. Bianchin, MD PhD^{2,3,4}

1) Division of Neurology, Hospital Nossa Senhora da Conceição – (GHC) Porto Alegre Brazil.

2) Post-Graduation Course in Medicine, Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

3) Basic Research and Advanced Investigations in Neurology, Experimental Research Centre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

4) Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Address Correspondence to:

Rodrigo Targa Martins.

Neurology Department – 2I - Conceição Hospital – GHC

Francisco Trein Av., 596 - Porto Alegre – RS - CEP 91350-200 - Brazil

phone number: + 55 51 3212 6178

Fax + 55 51 33615945

e-mail: rodtarma@gmail.com

Background and purpose: Clinical comorbidities modify prognosis in stroke. The Charlson Comorbidity index is a validated and useful tool for evaluating comorbidity in stroke. In this study we evaluated the effect of clinical comorbidities as measured by the Charlson Comorbidity Index in ischaemic stroke thrombolysis.

Methods: Prospective cohort study of 96 thrombolysis-treated stroke patients. The cohort population was divided into two groups, according to severity of the Charlson Comorbidity Index. NIHSS score was evaluated four times (pre, post, 24 hours and 7 days after thrombolysis) and lower or higher comorbidity groups were compared by repeated measures ANOVA. Modified Rankin Scale was used to analyze response to thrombolysis in both groups of patients.

Results: We observed differences in evolution of mean NIHSS scores between higher and lower clinical comorbidities groups. Patients with low clinical comorbidities experienced a significant reduction of NIHSS scores from 10.13 to 2.9 points, while patients in the high comorbidity group had an initial NIHSS score of 14.75 and a final NIHSS score of 13.78 (Wilk's Lambda test $F_{(1,92)} = 24.293$; $p < 0.001$). Lack of response to thrombolysis was directly related to disability at hospital discharge. Better clinical outcome, as evaluated by the modified Rankin scale of 0 and 1, was markedly different between groups, with 23 (73%) versus 9 (15%) among patients with low and high clinical comorbidities, respectively (RR=5.62; 95% CI= 2.97 to 10.65; $p < 0.001$).

Conclusion: High level of clinical comorbidities negatively influences the response to thrombolysis, attenuating the thrombolysis-related reduction of stroke symptom severity, increasing the frequency of disabled patients at discharge.

Introduction: Acute Ischaemic stroke (AIS) is the leading cause of mortality and disability in the world and corresponds to approximately 85% of all stroke cases. (1) Since the 1995 NINDS study, recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) has been indicated to treat AIS based on the reduction of disability as measured by the modified Rankin Scale (MRS) (2). Following the NINDS trial, the ECASS (3), Atlantis A(5) and B(6), Epithet (7) trials, grouped in a systematic review with meta-analysis (8), confirmed the reduction of disability with the use of rTPA in a time- dependent way.

Using NINDS trial data, Lyden et al. identified age, severity, diabetes, mean blood pressure and brain hypodensity and thrombus on tomography as independent predictors of outcome (9). Recently, a prognostic model based on clinical and imaging data scored on arrival (Dragon score) provided a specific tool for identifying extremes of the response curve: good response (MRS 0-2) in the population with a low Dragon score and severe disability or death (MRS 5-6) in the population with a high Dragon score when used for supratentorial AIS (10). In 2008 Saposnick et al. published the iScore, an index that uses common variables with known prognostic utility to predict 3 month death and disability in ischaemic stroke and that is useful to predict the response to thrombolysis (11)(12)(13). The iScore incorporates a new set of variables not assessed with previous models that correlate clinical comorbid status at hospital admission with thrombolysis prognosis.

The presence of comorbidities was created and evaluated in the form of a score as a predictor in different conditions by Charlson et al (14) (Charlson Comorbidity

Index- CCI) and later tested as a prognostic factor for ischaemic and haemorrhage stroke (15)(16). High comorbidity status has been associated with poor stroke recovery (17). As far as we know, the effect of comorbidities on rTPA-treated AIS patients has not been evaluated. Here we report the results of a prospective cohort study designed to compare the response to rTPA treatment of AIS between patients with a higher CCI (HCCI) and lower CCI (LCCI). We hope that our study might be useful for a better selection of patients for thrombolysis and be of help in developing even better protocols for treatment of those AIS patients that still show a poor response to thrombolysis therapy.

Methods

Study Design and Patient Population

Ninety-six consecutive patients with an indication of thrombolysis were included in a prospective cohort study conducted from 2011 to 2013. The study was conducted at Hospital Conceição, an 800-bed Brazilian public hospital, and also a reference center for stroke thrombolysis. The study was approved the Research Ethics Committee of our hospital and was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was exempt as the identity of patients was kept anonymous.

Thrombolysis Protocol and Patient Evaluation

Our thrombolytic treatment follows Brazilian thrombolysis guidelines (18). Briefly, patients received an rTPA dose of 0.9 mg/kg starting up to 4.5 hours from the onset

of symptoms, administered over a period of 1 hour to patients older than 18 years with a clinical diagnosis of AIS, screened by computed tomography (19). Stroke severity was evaluated using the National Institute of Health and Stroke Scale (NIHSS), a scale of 0 to 42 points, where minimal or no symptoms are scored as 0 and points are added according to increasing stroke severity (20). NIHSS scale was validated to Brazilian population and applied by certified neurologist. (21) NIHSS results were recorded before treatment, and at 24 hours and 7 days after treatment. If death occurred before the 7th day, 42 points were attributed to the next measurements. Disability was measured by the MRS (2)(22). All evaluations were performed by certified neurologists, experienced in stroke and stroke thrombolysis. After thrombolysis, patients were treated in the stroke unit or the intensive care unit. A good response to treatment was measured by reduction of repeated NIHSS scale measurements and absence of disability as measured by MRS scores of 0-1. Dismal prognosis was defined as MRS scores of 5-6. Bleeding complication was defined as any abnormal bleeding occurring after treatment. Central nervous system bleeding was defined by radiological criteria in intraparenchymal haematoma (type 1 and 2), ischaemic infarction (type 1 and 2). (3) Symptomatic intracranial bleeding was defined as an intraparenchymal type 2 haematoma type bleeding judged causally associated with worsening of 4 points or more in NIHSS.

The CCI was applied in the electronic version and the results were attached to the subject's record at admission. The sum of all comorbidities was corrected for age as recommended (14). From the calculated total, CCI points relative to the acute cerebrovascular event and hemiplegia were considered to be the current morbidity and were not added to the final score, as recommended by Goldstein et al (15). The

obtained CCI is thought to reflect the charge of comorbidities that accompanied the cerebrovascular event, without counting the acute symptoms. Patients were divided into 2 comorbidity groups according to CCI severity. In this division, HCCI refers to subjects with a CCI of 2 or more and LCCI refers to patients with a CCI of less than 2 (15). Subjects were excluded if they received a diagnosis of non-vascular event (stroke mimic) after complete investigation.

Statistics

Data are reported as mean \pm SD. Continuous variables were analyzed by the Student t-test or Mann-Whitney test, depending on the normality of data distribution and categorical variables were analyzed by the Chi-square test and are expressed as RR; 95%CI. The effect of thrombolysis during hospitalization was evaluated using a general linear model repeated measures ANOVA, with multivariable test. The LCCI and HCCI groups (based on the classification of comorbidity level) used as independent between-group variable (23). NIHSS scores obtained before thrombolysis, immediately after thrombolysis and 24 hours and seven days later were used as within-subject variables. Time from onset of symptoms to thrombolysis was used as a covariate in order to control a possible difference in time to thrombolysis between the two groups of patients. The level of significance in the multivariate test was established using Wilk's Lambda test. Thus, in the present study each patient was evaluated at four different times (a repeated measures approach), and the two groups of patients were split according to CCI severity. For the NIHSS score, the results are reported as mean \pm SD regarding the level of significance for differences among different NIHSS evaluations (variability of NIHSS score due to thrombolysis), the effect of CCI, and the interaction of these two groups. The result of this analysis

was plotted on SPSS generated graphs in order to facilitate the understanding of the analysis model used and the variability of the thrombolysis effect in the HCCI and LCCI groups. All statistical analyses were performed using the SPSS version 20 software (IBM Corp., 2011, USA). In all analyses, a significant difference was considered at $p < 0.05$.

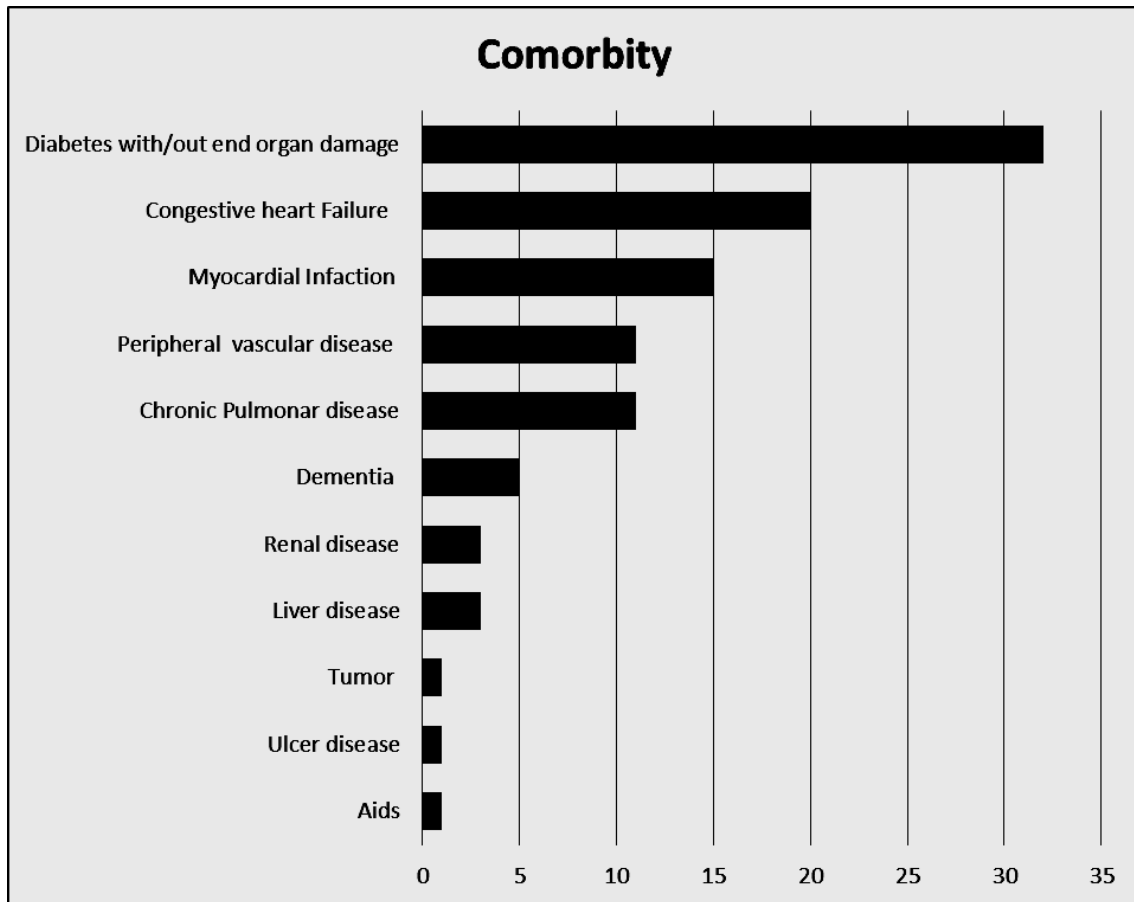
Results

During the study, a total of 1944 ischaemic stroke patients were seen in our institution. One-hundred-and-five consecutive patients received thrombolytic treatment and were included in this study. Two patients were transferred to other hospitals after thrombolysis and before CCI registry, and 7 were diagnosed as stroke mimics and were excluded from the study. Results for the remaining 96 patients are presented here. Table 1 presents the clinical characteristics of the patients and Figure 1 presents the comorbidities observed in these patients and their frequencies. Distribution of CCI in the sample is presented in Figure 2.

Table 1: Patient characteristics

	All Sample N= 96	Low Comorbidity N=30	High Comorbidity N=66	
Age-years-mean(SD)	61 (12)	51(10.60)	66 (10.62)	p< 0.001
Sex Female number (%)	38(39)	6 (26)	32(48)	p=0.016
Previous mRankin = 0 (%)	78(81)	28 (93)	50 (75)	p= 0.04
NIHSS-mean(SD)	13.5(7.3)	10 (4.91)	15 (7.81)	p< 0.001
Hyperdense arterial sign-number (%)	26(27)	8 (26%)	21 (31%)	p=0.78
CT Hypodensity -number (%)	57 (59.4)	3(10%)	23(34%)	p= 0.01
Time to treatment- min-mean(SD)	179.8(79.4)	166 (69.19)	186 (83.41)	p=0.259
Non lacunar stroke number(%)	88 (91)	25(83%)	63(95%)	p=0.11
Arrival glycaemia-mg/dl -mean(SD)	142.5(59.3)	118 (25.81)	153 (60.73)	p<0.001
Anti Hypertensive treatment pre or during infusion number(%)	20(20)	5(16%)	15(22%)	p=0.68
Current Smoker (%)	20(21)	9 (30%)	11 (16%)	p= 0.13

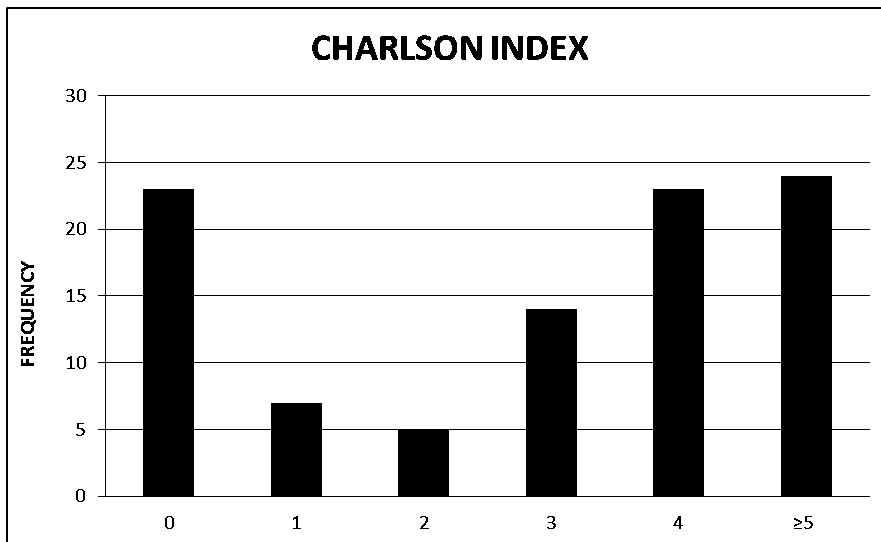
SD: Standard Deviation. CT: computed tomography. CCI: Charlson comorbidity index, NIHSS National Institute of Health and Stroke Scale.

Figure1: Frequency of comorbidities

Diabetes was present in 32 (33%) subjects and was the most common comorbidity in our patients. Comorbidities not included in current prognostic models for stroke thrombolysis such as AIDS, chronic pulmonary disease, mild liver disease, and dementia constitute almost one third of all comorbidities found. Patients in the HCCI group ($n=66$) outnumbered patients in the LCCI group ($n = 30$) at a 2:1 proportion. HCCI was associated with older age (mean HCCI age was 66 years (SD 10.62) while mean LCCI was 51years (SD 10.60); ($t_{(0.05 \text{ df } 94)} = - 6.81, p < 0.001$) and a greater proportion of females (HCCI 32 (48%) versus LCCI 6(20%), $X^2 (1, N=96) 6.99; p=0.008$, with no difference in time to treatment (HCCI time = 186 min versus LCCI time = 166 min; $t_{0.05 \text{ df}94} = - 1.13; p=0.259$) or in systolic and ($t_{(0.05 \text{ df } 94)} = -0.73,$

$p=0.46$) and diastolic blood pressure on arrival ($t_{(0.05, df 94)} = -0.24, p=0.8$). Stroke severity was moderate with a mean NIHSS score of 13.5 points.

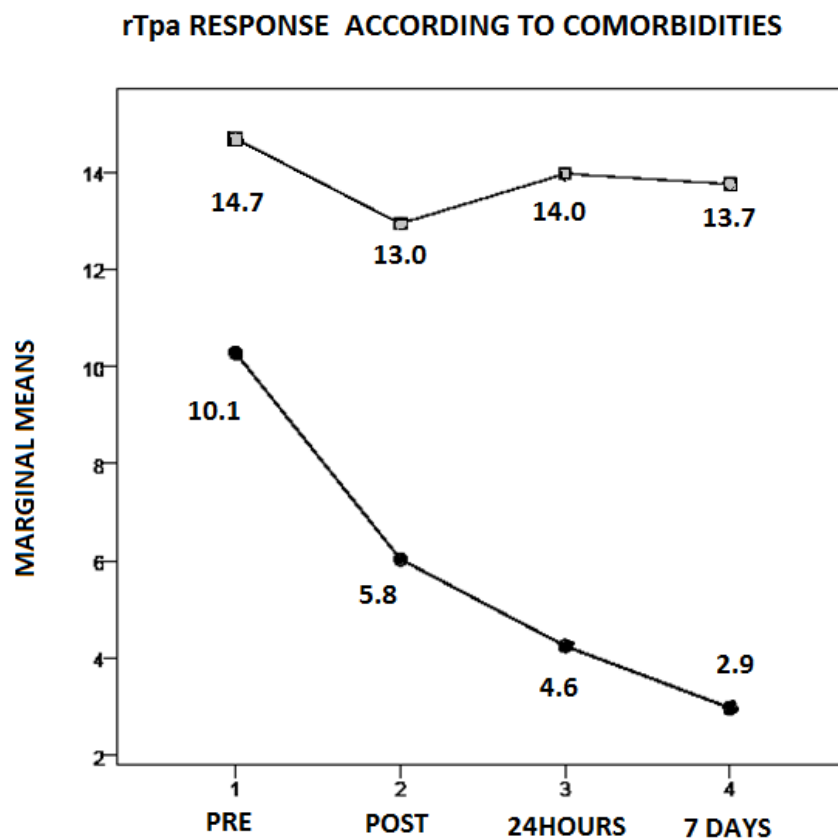
Figure2: Distribution of Charlson index in the sample.



Multivariate tests showed significant differences in NIHSS score during multiple evaluation (Wilk's Lambda test; $F_{(3,90)}=5.022$; $p=0.003$; Partial Eta Squared = 0.143) and a significant interaction between NIHSS score multiple evaluations and the two CCI groups – between subjects effects (Wilk's Lambda test $F_{(1,92)} = 24.293$; $p < 0.001$; Partial Eta Squared = 0.209). Patients in the LCCI group experienced a significant reduction of NIHSS score from 10.13 to 2.9 points ($p < 0.01$), while patients in the HCCI group had an initial NIHSS score of 14.75 and a final NIHSS score of 13.78, showing a poor response to thrombolysis. Lack of response to thrombolysis was directly related to disability at discharge. The frequency of a good response to treatment, as defined by MRS of 0 or 1 was markedly different between the two groups of patients, with 23 (73%) in the LCCI group versus 9 (15%) in the HCCI group (RR = 5.62; 95% CI = 2.97 to 10.65; $p < 0.001$). Taken together, our results

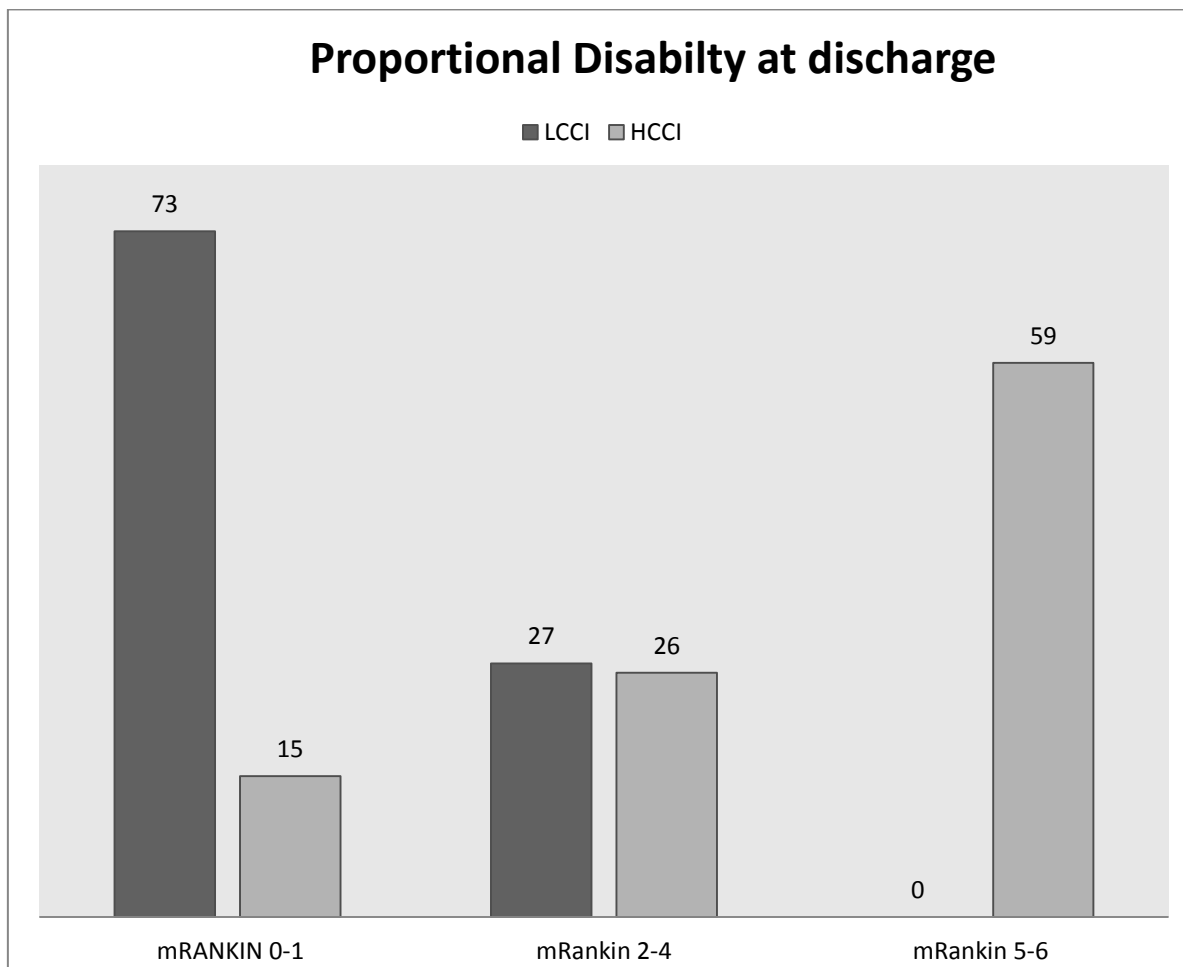
indicate that patients with LCCI respond to thrombolysis much better than patients with HCCI, who showed an unsatisfactory clinical evolution. These results are presented in Figure 3 and 4.

Figure 3. NIHSS score evolution in the HGGI and LCCI groups.



Low Charlson Index = ● High Charlson Index = ◻

Figure 4 - Disability at discharge according to comorbidity



LCCI – Low Charlson comorbidity Index patients

HCCI - High Charlson comorbidity Index patients

Bleeding associated with treatment of the central nervous system (parenchymal haematoma) occurred 8 (12%) and in 0 (0%) and patients in the HCCI and LCCI groups, respectively, a statistical trend (Two sided - *Fisher test* $_{0.05,1}$; $p = 0.055$). All Intracranial bleeding occurred in 18 (27%) and 1 (3%) subjects in HCCI and LCCI respectively, (Chi Square $_{0.05,1}$; $p = 0.014$) and all bleeding episodes, including minor systemic bleeding, occurred more often in the HCCI group 20 (31%) than in the LCCI

group 2 (7%) (*Chi Square* $_{0.05,1}$; test $p = 0.022$). There was only 1 symptomatic intracerebral bleeding episode that occurred in the HCCI group

Discussion

In our study, we observed no improvement in stroke symptoms after thrombolysis treatment in the HCCI group, an effect that contrasted with a robust response observed in the LCCI group. We concluded that the level of clinical comorbidities in AIS is strongly associated with a lower chance of recovery after thrombolytic treatment.

Regarding the use of CCI in stroke, the baseline characteristics of our patients showed some differences compared with those of non-thrombolysis-treated patients analyzed by Goldstein et al. (15). The comorbidities in our sample were higher than in the study of Goldstein et al. (66% of cases versus 42%). We had fewer lacunar strokes (12% versus 27%) and higher mortality (13% in one month versus 7%) (15). Nevertheless, our results agree with Goldstein et al. (15), showing that CCI might be a good predictor of outcome in stroke thrombolysis.

Mechanisms of reduced response in patients with other clinical diseases could be related to acquired resistance or increased sensitivity to thrombolysis associated with ongoing comorbidity. Some interactions of the coagulation system and inflammatory status were identified and biomarker candidates as thrombolysis modifiers were identified. High levels of plasminogen activator adhesion molecule (PAI-1) were associated with absence of response to thrombolysis, and comorbidities such as diabetes and heart failure have been associated with higher levels of this

protein (24)(25). Cancer pro-thrombotic status and reduced function of C and S protein in AIDS are well known effects of systemic diseases on the coagulation system (26)(27).

The observation of an increased risk for thrombolysis-related haemorrhages observed in the HCCI group deserve better evaluation in larger samples. However, comorbidities such as heart failure and diabetes were associated with higher levels of vascular adhesion protein 1 (VAP-1). Higher levels of VAP-1 have been associated with intraparenchymal bleeding after thrombolysis to ischaemic stroke treatment and might explain the higher bleeding observed in patients with HICC (24)

Based on the observation that CCI might be a useful tool to anticipate non-responders or those patients with a higher risk for bleeding, we support the concept that the presence and severity of diverse and prevalent comorbidities in AIS might be used for a better selection of candidates for thrombolysis. Besides predicting the probability of an acute response to rTPA and of final disability in stroke, this information might be used to create better and safer thrombolysis protocols and to plan to use rescue therapies for many patients who still benefit little from thrombolysis treatment.

We recognize that our study has limitations. Some caution should be taken in interpreting the results due to the limited number of patients. Also, only certain comorbidities included in CCI could have a bigger role in thrombolysis-treated stroke patients prognosis and also be associated with less treatment responsive pattern of occlusion. Identification of confounders in bigger sample and external validation are

needed but testing the weight of each individual comorbidity or variable in CCI was beyond the scope of this study.

Nevertheless, we observed a strong correlation between high CCI and poor response to thrombolysis, a finding that was marked and consistent. Thus, we concluded that AIS patients with high level of clinical comorbidities tend to respond poorly to the standard thrombolysis protocols and, as a consequence, are discharged with more disability. In our view, these patients might represent a large subgroup of patients whose worst prognosis and severe complications can be anticipated or avoided and who perhaps need alternative treatment protocols.

This study was supported by GEP – GHC. MMB is supported by CNPq and FAPERGS/PRONEM.

References

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 3;349(9061):1269–76.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet*. 1998 Oct;352(9136):1245–51.
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA J Am Med Assoc*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.
5. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke*. 2002;33(2):493–6.

6. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *JAMA J Am Med Assoc.* 1999;282(21):2019–26.
7. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):299–309.
8. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet.* 2010 May;375(9727):1695–703.
9. NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke J Cereb Circ.* 1997 Nov;28(11):2119–25.
10. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkäniemi J, Lyrer P, Kaste M, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis–treated ischemic stroke patients The DRAGON score. *Neurology.* 2012;78(6):427–32.
11. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. iScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation.* 2011;123(7):739–49.
12. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu JV, Mamdani M, et al. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke.* 2011 Sep 29;42(12):3421–8.
13. Saposnik G, Fang J, Kapral MK, Tu JV, Mamdani M, Austin P, et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(5):1315–22.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
15. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke.* 2004 Jun 10;35(8):1941–5.
16. Bar B, Hemphill JC. Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(10):2944–6.
17. Karatepe AG, Gunaydin R, Kaya T, Turkmen G. Comorbidity in patients after stroke: impact on functional outcome. *J Rehabil Med.* 2008;40(10):831–5.

18. Martins M, Blais R, de Miranda NN. Avaliação do índice de comorbidade de Charlson em internações da região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil
Evaluation of the Charlson comorbidity index among inpatients in Ribeirão Preto, São Paulo. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(3):643–52.
19. Teixeira L. PRIMEIRO CONSENSO BRASILEIRO PARA TROMBÓLISE NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO. [cited 2013 Aug 11]; Available from: <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2010/01/tapoio-i-consenso-brasileiro-trombolise-no-ave.pdf>
20. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke J Cereb Circ*. 1988 May;19(5):604–7.
21. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009;27(2):119–22
22. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke J Cereb Circ*. 1994 Nov;25(11):2220–6.
23. Tabachnick BG. Using multivariate statistics. 3rd ed. New York, NY: HarperCollins College Publishers; 1996.
24. Nafria C, Fernández-Cadenas I, Mendioroz M, Domingues-Montanari S, Hernández-Guillamón M, Fernández-Morales J, et al. Update on the serum biomarkers and genetic factors associated with safety and efficacy of rt-PA treatment in acute stroke patients. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:1–10.
25. Boomsma F, de Kam PJ, Tjeerdsma G, van den Meiracker AH, van Veldhuisen DJ. Plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) is an independent prognostic marker for mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000 Nov;21(22):1859–63.
26. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia New York N*. 2002 Dec;4(6):465–73.
27. Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. *AIDS Patient Care STDs*. 2001 Jan;15(1):15–24.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação da comorbidade medida na admissão com a incapacidade na alta em pacientes tratados com trombólise para o AVCi e a identificação da ausência primária de resposta ao trombolítico em pacientes com alto índice de comorbidades clínicas foram os principais achados deste estudo. Efeito de confundidores podem reduzir a intensidade dos achados identificados, mas há plausibilidade biológica em sugerir que fatores relacionados com comorbidades clínicas de base no AVCi possam influenciar no efeito do tratamento trombolítico. A fisiopatogenia envolvida nessas diferenças precisa ainda ser exploradas mas é possível que este entendimento possa resultar em melhores protocolos de intervenções de tratamento agudo do AVCi em um futuro próximo. É possível também que essas abordagens proporcionem um tratamento mais individualizado para os diferentes subgrupos de pacientes com AVCi, possivelmente melhorando o seu prognóstico.

7 ANEXOS

Anexo A: Escala de gravidade do AVC – NIHSS (National Institute of Health and Stroke Scale)




















1a. Nível de consciência	Alerta	0
	Sonolento, mas despertável com mínima estimulação	1
	Sonolento, requer estimulação repetida para responder	2
	Coma	3
1b. Orientação (pergunte ao doente o mês e a idade)	Responde a ambas as questões correctamente	0
	Responde a uma questão correctamente	1
	Ambas as respostas são incorrectas	2
1c. Comandos (abrir e fechar olhos, abrir e fechar mão)	Obedece a ambas as ordens	0
	Obedece a uma ordem correctamente	1
	Ambas incorrectas	2
2. Olhar (melhor movimento ocular apenas no plano horizontal)	Normal	0
	Limitação parcial dos movimentos oculares	1
	Desvio forçado dos olhos	2
3. Campos visuais (estímulo visual, ameaça)	Sem deficits campimétricos	0
	Hemianopsia parcial	1
	Hemianopsia completa	2
	Hemianopsia bilateral (amaurótico, cegueira cortical)	3
4. Parésia facial (pedir ao doente para cerrar os olhos e fechar os olhos com vigor)	Movimentos simétricos e normais	0
	Parésia minor (assimetria a sorrir ou dos sulcos nasogenianos)	1
	Parésia parcial (paralisia total da face inferior)	2
	Parésia total de um ou ambos os lados (face inf. e sup.)	3
5a. Força muscular – Membro superior esquerdo	Normal (estende o braço 90º ou 45º por 10 seg sem cair)	0
	Membro começa a cair antes dos 10 seg	1
	Alguma força contra a gravidade	2
	Sem força para vencer a gravidade	3
	Sem movimento	4
	Não testável (amputação, anquilose)	9

5b. Força muscular - Membro superior direito	Normal (estende o braço 90° ou 45° por 10 sec sem cair)	0
	Membro começa a cair antes dos 10 sec	1
	Alguma força contra a gravidade	2
	Sem força para vencer a gravidade	6
	Sem movimento	4
	Não testável (amputação, anquilose)	9
6a. Força muscular - Membro inferior esquerdo	Normal (MI mantém-se a 30° por 5 sec sem cair)	0
	Membro começa a cair antes dos 5 sec	1
	Alguma força contra a gravidade	2
	Se força para vencer a gravidade	3
	Sem movimento	4
	Não testável (amputação, anquilose)	9
6b. Força muscular - Membro inferior direito	Normal (MI mantém-se a 30° por 5 sec sem cair)	0
	Membro começa a cair antes dos 5 sec	1
	Alguma força contra a gravidade	2
	Se força para vencer a gravidade	3
	Sem movimento	4
	Não testável (amputação, anquilose)	9
7. Ataxia dos membros	Sem ataxia	0
	Presente em um membro	1
	Presente em dois membros	2
8. Sensibilidade (use alfinete para testar na face, tronco e membros, ver assimetria)	Normal	0
	Diminuição de sensibilidade ligeira a moderada	1
	Perda de sensibilidade severa ou total	2
9. Linguagem (descrever figuras, nomear objectos)	Sem afasia	0
	Afasia ligeira a moderada	1
	Afasia severa	2
	Mutismo, afasia global	3
10. Disartria (lendo palavras)	Articulação normal	0
	Disartria ligeira a moderada	1
	Palavras quase ininteligíveis ou incapaz de falar	2
	Não testável (entubado ou outro obstáculo físico)	9
11. Inatenção (use estímulo visual ou sensorial duplo)	Normal	0
	Inatenção para estímulo simultâneo bilat. numa das modalidades	1
	Hemi-inatenção severa ou em mais do que uma modalidade sensorial	2
Total		

Anexo B: Escala modificada de Rankin de incapacidade

ESCORE	ESTADO FUNCIONAL
0	Sem déficit neurológico ou limitação funcional
1	Discreto déficit neurológico, mas sem limitação funcional
2	Limitação funcional leve. Não é capaz de realizar algumas das atividades previamente realizadas, mas consegue satisfazer suas necessidades sem ajuda. Não precisa de supervisão. Consegue ficar sozinho por uma semana ou mais.
3	Limitação funcional moderada. Necessita de ajuda para algumas necessidades, mas deambula sem assistência. Precisa de alguma supervisão. Não consegue ficar sozinho por mais de uma semana.
4	Limitação moderadamente grave. Necessita de ajuda para algumas necessidades diárias. Não deambula sem assistência. Precisa de alguma supervisão diária. Não consegue ficar sozinho por um dia inteiro.
5	Limitação grave. Acamado e inconsciente. Necessita de ajuda constante para satisfazer suas necessidades. Precisa de alguma supervisão contínua. Não consegue ficar sozinho nem por poucas horas.
6	Óbito

Anexo C: Modelo eletrônico de cálculo do índice de comorbidade de Charlson

Idade: 45 anos	Data Hospitalização: 14/10/13
<input type="checkbox"/>  Infarto do Miocárdio	
<input type="checkbox"/>  Insuficiência Cardíaca Congestiva	
<input checked="" type="checkbox"/>  Doença Vascular Periférica e de Aorta	
<input type="checkbox"/>  Doença Cerebrovascular	
<input type="checkbox"/>  Demência	
<input type="checkbox"/>  Doença Pulmonar Crônica	
<input type="checkbox"/>  Doença do tecido conjuntivo	
<input type="checkbox"/>  Doença ulcerosa	
<input type="checkbox"/>  Hepatopatia Leve	
<input type="checkbox"/>  Diabetes	
<input type="checkbox"/>  Diabetes com complicações crônicas	
<input type="checkbox"/>  Doença renal moderada a grave	
<input type="checkbox"/>  Hemiplegia	
<input type="checkbox"/>  Linfoma/Mieloma	
<input type="checkbox"/>  Leucemia/Policitemia Vera	
<input type="checkbox"/>  Tumor	
<input checked="" type="checkbox"/>  Hepatopatia Moderada a Grave	
<input type="checkbox"/>  SIDA	
<input checked="" type="checkbox"/>  Câncer Metastático	
<input type="checkbox"/> Nenhuma das opções acima	
Escore: 10 Prof. Responsavel:	
<input type="button" value="Salva"/>	<input type="button" value="Sair"/>