

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

**RELAÇÃO DA TERAPIA TROMBOLÍTICA COM O DESENVOLVIMENTO DE DECLÍNIO
COGNITIVO EM PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 18
MESES DE SEGUIMENTO.**

EDLA SILVA DA SILVA MARTIN

Orientadora: Profa. Dra. Márcia L. Fagundes Chaves

PORTO ALEGRE

2017

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

**RELAÇÃO DA TERAPIA TROMBOLÍTICA COM O DESENVOLVIMENTO DE DECLÍNIO
COGNITIVO EM PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 18
MESES DE SEGUIMENTO.**

EDLA SILVA DA SILVA MARTIN

Orientadora: Profa. Dra. Márcia L. Fagundes Chaves

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção de título de Doutor em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas.

PORTO ALEGRE

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Martin, Edla Silva da Silva
RELAÇÃO DA TERAPIA TROMBOLÍTICA COM O
DESENVOLVIMENTO DE DECLÍNIO COGNITIVO EM PACIENTES
PÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM 18 MESES
DE SEGUIMENTO. / Edla Silva da Silva Martin. --
2017.

108 f.

Orientadora: Márcia Lorena Fagundes Chaves.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Isquemia
Encefálica. 3. Demência Vascular. 4. Cognição. 5.
Terapia Trombolítica. I. Chaves, Márcia Lorena
Fagundes, orient. II. Título.

“Unge a minha frente e meu cálice transborda”

Salmo 23

Agradecimentos

A Profa. Dra. Márcia L. Fagundes Chaves pelo acolhimento e trabalho imensurável para a concretização deste projeto. Obrigada por ter confiado a mim esta pesquisa, e ter compartilhado comigo seu conhecimento brilhante sobre o “mundo” chamado cognição. Que eu possa retribuir tudo que recebi.

Ao meu esposo Carlos, por compartilhar sua vida comigo e por acreditar que a distância era para um bem maior. Pelo apoio diário e olhar sereno sobre as adversidades. Com todo o meu amor.

Aos meus pais Janice e Celso pelo amor de toda uma vida e pela educação que me proporcionaram. A minha irmã Márjori, enfermeira desta pesquisa, minha melhor amiga e inspiração de vida. Eu jamais teria chegado aqui sem vocês.

As minhas queridas Liliane, Aline, Priscila, Daniela, Lucieli, Fernanda, Paolla, Caroline e Marcela por anos dedicados a este projeto. Obrigada por toda a ajuda, por terem ido comigo aonde muito poucos iriam e por terem acreditado em mim. Obrigada pelo amor e conforto que entregaram a cada um dos pacientes. Este trabalho também é de vocês.

A Profa. Dra. Sheila Ouriques Martins e a equipe da Unidade Vascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por todo suporte para que este projeto acontecesse.

A Daniela Benzano, que me acompanhou e ajudou em tudo sobre a temida estatística. Muito, muito obrigada.

Aos pacientes, que em um momento de tanta fragilidade, confiaram no nosso trabalho.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas pela oportunidade de crescimento e conhecimento e ao FIPE/CNPq pelo apoio financeiro.

A Deus e suas falanges.

DEDICATÓRIA

Aos meus avós José Freitas da Silva Filho e Haydee da Silva (*in memoriam*),

A minha avó América Nariza Seadi da Silva, aos seus 93 anos,

Ao meu dindo Mário Jesus Goulart.

As boas lembranças ficam guardadas no coração.

RESUMO

Objetivo: Verificar o efeito da terapia trombolítica (rt-PA) na cognição de pacientes pós acidente vascular cerebral isquêmico, sem comprometimento cognitivo prévio, em 18 meses de seguimento.

Métodos: Um estudo quase experimento acompanhou 39 pacientes tratados com rt-PA and 63 tratados convencionalmente após acidente vascular cerebral isquêmico durante 18 meses de seguimento. A primeira avaliação ocorreu entre 30 e 90 dias depois do ictus, assim que, os pacientes tivessem recebido alta hospitalar e pudessem participar da consulta ambulatorial. A segunda, terceira e quarta avaliações foram realizadas 6, 12 e 18 meses após a primeira. O declínio cognitivo foi avaliado pelo CDR (escore global). O Mini Exame do Estado Mental, fluência verbal fonêmica e semântica, teste do relógio, Boston *naming* teste e *Span* de dígitos também foram utilizados. A capacidade funcional foi avaliada pela escala de atividade de vida diária de Katz e escala de Barthel modificada e a função motora, pelas escalas de Fulg Meyer, e Rankin modificado. Os sintomas depressivos foram avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck.

Resultados: A frequência de declínio cognitivo em 30-90 dias foi de 45% nos pacientes tratados por rt-PA e 33,3% entre os pacientes do grupo controle não apresentando diferença significativa entre os grupos (Pearson χ^2 1,387; $p = 0,295$). Em 6 meses, a taxa de declínio foi de 43,2% entre os pacientes tratados por rt-PA e 33,9% nos tratados convencionalmente (Pearson χ^2 0,824; $p = 0,389$). Em 30-90 dias, a condição motora aumentou o risco de declínio cognitivo em 1,43, mas não aos 6 meses. Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas nos testes cognitivos e funcionais entre os pacientes que apresentavam declínio cognitivo, mesmo mantendo o controle pela gravidade do AVC. Em 18 meses, um total de 64,3% de pacientes tratados e 58,3% do grupo controle desenvolveram declínio cognitivo, mas a curva de progressão não foi diferente entre os grupos. Gravidade do acidente vascular cerebral aumenta o risco de declínio em 1,07 (95% CI 1.02-1.13), a condição motora em 1,31 (95% CI 1.03-1.66) e idade em 1,03 (95% CI 1.01-1.06) independente do grupo de tratamento.

Conclusões: O tratamento por rt-PA não teve efeito sobre a cognição após o AVC a curto e longo prazo. As taxas de declínio cognitivo foram similares entre os pacientes tratados pelo trombolítico rt-PA e os tratados convencionalmente, durante o período de 18 meses de seguimento. Maior comprometimento motor foi associado com aumento do declínio cognitivo em 30-90 dias independente do tratamento. Em 18 meses, gravidade do acidente vascular cerebral, pior comprometimento motor e idade foram associados com maior risco de declínio cognitivo independente do grupo de tratamento.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of the thrombolysis in patients (previously not demented) with first-ever ischemic stroke on the occurrence of cognitive decline in 18 months of follow-up.

Methods: We followed a quasi-experimental design in 39 rt-PA treated and 63 non treated patients during 18-months of follow-up. The first evaluation occurred between 30 and 90 days after the ischemic event, as soon as patients were discharged from the hospital and could attend the outpatient appointment. The second, third and fourth evaluations were 6, 12 and 18 months after the first. The cognitive decline was assessed with the CDR global score. The Mini Mental State examination, semantic and phonemic verbal fluencies, clock drawing test, Boston *naming* test, and digit *Span* were also used. The functional capacity was evaluated by Katz activities of daily living scale and modified Barthel index, and motor function by Fulg Meyer scale, and the modified Rankin scale. Beck Depression Inventory was used to assess depressive symptoms.

Results: The frequency of cognitive decline in 30-90 days was not significantly different (Pearson χ^2 1.387; $p = 0.295$) between groups (45% x 33.3%). In 6 months, the rate of cognitive decline was 43.2% among rt-PA group and 33.9% in the non treated group (Pearson χ^2 0.824; $p = 0.389$). In 30-90 days motor status increases 1.43 the risk of cognitive decline, but at 6 months no influence was observed. No significant difference in the cognitive domains and activity of daily living scales was observed among patients with cognitive decline. In 18 months, a total of 64.3% of the rt-PA group and 58.3% of the non treated group developed cognitive decline but the progression curve does not differ between groups. Stroke severity increases the risk of cognitive decline by 1.07 (95% CI 1.02-1.13) while motor status increases by 1.31 (95% CI 1.03-1.66) regardless of the treatment group. Age increases the hazard of cognitive decline by 1.03 (95% CI 1.01-1.06).

Conclusions: Rates of cognitive decline were similar between rt-PA group and non treated group during 18 months of the follow-up. Worst motor function was associated with higher risk of cognitive decline in 30-90 days independent on treatment. Stroke severity, worst motor function and age were associated with higher hazard of cognitive decline in 18-months regardless of the treatment.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1 – Mapa das principais áreas envolvidas no processamento das memórias declarativas.

Figura 2 – Trajetória cognitiva no AVC.

a) Uma visão tradicional do declínio cognitivo após o AVC.

b) O “mundo real” onde existem vários graus de declínio cognitivo pré AVC e várias trajetória de declínio cognitivo pós AVC.

Figura 3 – Razão de chance para evolução favorável em 3 meses em pacientes tratados com t-PA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

Figura 4 – Marco Conceitual do declínio cognitivo após o AVC.

Artigo Original 1

Figure 1 – Flowchart of the study assessment

Artigo Original 2

Figure 1 – Survival curve to occurrence of cognitive decline by Cox Regression Model.

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1 – Critérios de elegibilidade para o estudo NINDS.

Artigo Original 1

Table 1 – Baseline characteristics of the subjects.

Table 2 – Frequency of cognitive decline in 30-90 days and in 6 months.

Table 3 – Adjusted Poisson Regression for the outcome cognitive decline (measured by CDR) with group, baseline NIHSS and Rankin in 30-90 e 6 months.

Table 4 – Performance between the two groups controlled by baseline NIHSS in the first evaluation 30-90 days and 6 months.

Artigo Original 2

Table 1 – Demographic and clinical variables according to the cognitive outcome.

Table 2 – Cox Proportional Hazards Models, including NIHSS, modified Rankin and age, for the progression of cognitive decline (measured by CDR scale).

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS EM PORTUGUÊS

ACM	Artéria Cerebral Média
AIT	Acidente Transitório Isquêmico
AIVD	Atividade de Vida Instrumental
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividade de Vida Diária
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
DM	Diabete Mellitus
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IBM	Índice Barthel Modificado
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
mRS	Escala de Rankin modificada
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
RC	Razão de Chance
RNM	Ressonância Magnética
rt-PA	Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante

SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
t-PA	Ativador Tecidual Plasminogênio

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS EM INGLÊS

ADL	Activity of Daily Living Scale
AHA	American Heart Association
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
CODA	Cognitive Disorders after Stroke
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
ENCHANTED	Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study
EPITHET	Effects of alteplase beyond 3h after stroke in the Echplanar Imagin Thrombolytic Evaluation Trial
FDA	Food and Drug Administration
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	19
2.2 Acidente Vascular Cerebral	20
2.2.2 Fatores de Risco.....	20
2.2.4 A Penumbra	22
2.2.5 Funcionalidade.....	23
2.2.6 Sintomas Depressivos e Depressão	24
2.3 Domínios Cognitivos	25
2.3.1 Funções Executivas	25
2.3.2 Memória.....	27
2.3.3 Linguagem	28
2.3.4 Habilidades Viso-espaciais.....	29
2.4 Comprometimento Cognitivo após o AVC.....	29
2.5 Tratamento Trombolítico no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo	33
2.5.1 Mecanismos da reperfusão no tratamento trombolítico	33
2.5.2 A história até a chegada do NINDS e ECASS I.....	33
2.5.3 O que mais aconteceu além do NINDS	36
2.5.4 Os efeitos da terapia trombolítica sobre a cognição	40
3. MARCO CENCEITUAL	44
4. JUSTIFICATIVA	45
5. OBJETIVOS.....	46
5.1 Objetivo Primário.....	46
5.2 Objetivos Secundários.....	46
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
7. ARTIGOS	55
7.1 Artigo 1	55
7.2 Artigo 2	74
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	87

9. PERSPECTIVAS FUTURAS	89
10. APÊNDICE.....	90
11. ANEXOS.....	91

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo (1). A American Heart Association (AHA) estima que o AVC atinja 795 mil pessoas por ano nos EUA (2). Na América Latina, a incidência do AVC é 150 casos por 100.000 habitantes e as taxas de óbito variam de 10 a 55% (3). Já no Brasil, mais de 100 mil pessoas morrem por consequência da doença indicando que o AVC é a causa mais frequente de óbito na população adulta (4). Nas últimas 4 décadas, as taxas de AVC vêm decrescendo em torno de 42% em países de alta renda, mas duplicando em países de baixa e média renda como o Brasil (5), se consagrando como um grande desafio para saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o AVC é caracterizado pelo comprometimento neurológico focal (às vezes global), de ocorrência súbita e duração de mais de 24 horas (ou que causa morte) de origem vascular (6). O AVC isquêmico é a apresentação mais comum da injúria, acometendo aproximadamente 80% do total de pacientes (7).

Historicamente, o foco das pesquisas esteve voltado para as disfunções somatossensoriais e motoras enquanto que, os comprometimentos cognitivos, permaneceram negligenciados (8). Entretanto, aproximadamente, 1/3 dos pacientes desenvolvem demência após um ano do ictus e, cerca de 60% dos pacientes, vão apresentar algum declínio cognitivo ao longo de um seguimento, se tratando assim, de uma comorbidade com altas taxas de ocorrência (9). A fase aguda do comprometimento cognitivo após o AVC está relacionada aos efeitos locais diretos do ictus, à hipoperfusão e desativação funcional próxima e distante da área do cérebro afetada pela injúria (8). A variabilidade do comprometimento tem relação com a gravidade do AVC, áreas do córtex envolvidas e volume da lesão (10). Frequentemente função executiva, memória, linguagem e habilidades viso-espaciais são os domínios cognitivos envolvidos neste contexto (11, 12). Outro peculiar aspecto do declínio cognitivo pós AVC é sua trajetória incerta, as taxas de recuperação do desempenho cognitivo são amplas e variam entre 10 e 81% (13, 14). O prejuízo cognitivo nos primeiros 3 meses após o AVC é considerado preditor de pobre resultado funcional e demência (8).

O tratamento agudo do AVC isquêmico modificou radicalmente após a introdução do ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA). Na década de 90 o National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) demonstrou que o rt-PA estava associado à melhora

da funcionalidade e aumento da sobrevivência dos pacientes pós AVC isquêmico, quando administrado em até 3 horas do início da doença (15). O rt-PA é o único tratamento medicamentoso para o AVC isquêmico agudo aprovado pelo FDA. Atualmente, a janela terapêutica estendida de 4,5 horas mantém os benefícios (16). A recanalização precoce das artérias ocluídas permite a reperfusão cerebral reduzindo a quantidade de tecido nervoso em risco de infarto (17, 18). Em 2014 uma revisão sistemática examinou a segurança e a eficácia da terapia trombolítica para o AVC isquêmico agudo fortalecendo a evidência anterior, apesar do risco de hemorragia intracraniana sintomática (19). Adicionalmente, existe relato de efeito neurotóxico do rt-PA após a passagem pela barreira hematoencefálica que levaria a neuroexcitotoxicidade e morte celular (10).

Assumindo os efeitos benéficos da terapia trombolítica sobre os desfechos funcionais e motores dos pacientes pós AVC isquêmico, alguns estudos de curto segmento foram conduzidos na tentativa de elucidar os efeitos do rt-PA sobre a função cognitiva desses pacientes (10, 20, 21). Apesar dos resultados controversos e da heterogeneidade entre os poucos estudos, a terapia trombolítica pareceu ter efeito agudo favorável sobre os domínios cognitivos até 6 meses de seguimento em pelo menos um dos estudos (10). Entretanto, a escassez de informação e a ausência de estudos de longo prazo dificulta a compreensão do assunto. Desta forma, este estudo propõe um seguimento de 18 meses, em um desenho mais apropriado, para compreender os efeitos da terapia trombolítica de curto e longo prazo sobre a cognição de pacientes pós AVC isquêmico agudo.

Esta tese de doutorado está estruturada em itens e segue as normas estabelecidas pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Item I – Revisão da Literatura

Item II – Marco Conceitual

Item III – Justificativa

Item IV – Objetivos

Item V – Referências Bibliográficas

Item VI – Artigos Originais (língua inglesa)

Item VII – Considerações Finais

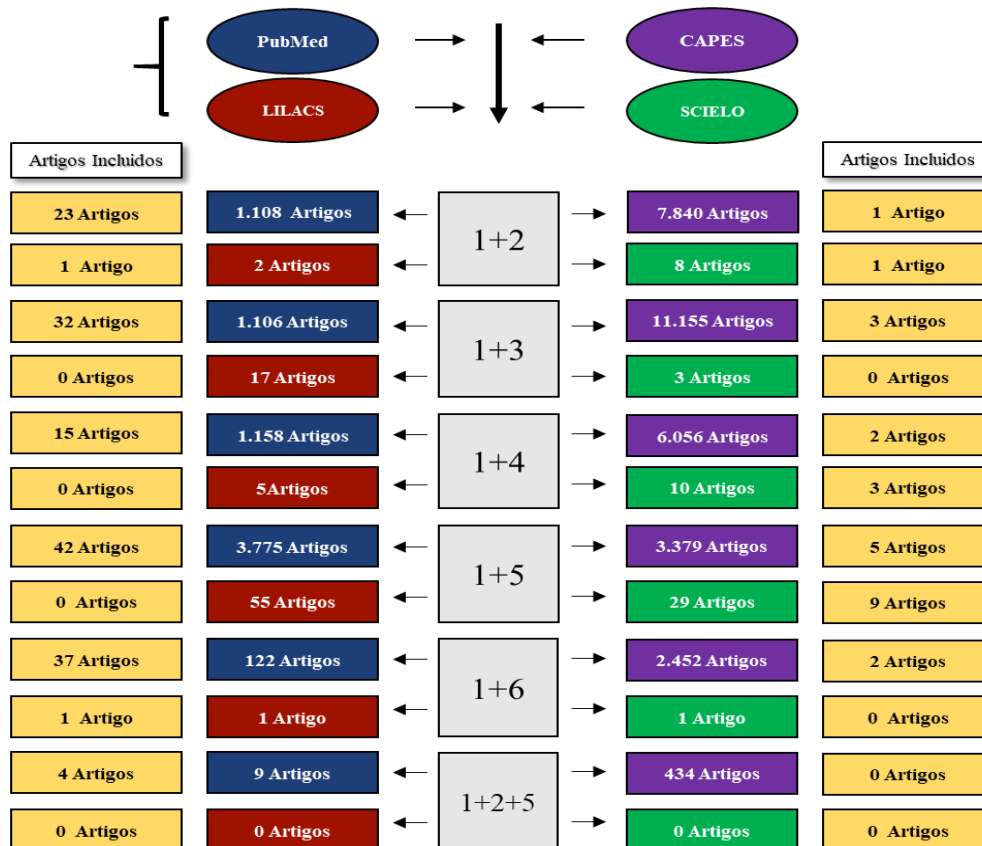
Item VIII – Perspectivas Futuras

Item IX – Apêndices e Anexos

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados ao declínio cognitivo de pacientes pós acidente vascular cerebral isquêmico e a influência da terapia trombolítica (rt-PA) na cognição. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e periódicos da CAPES, no período de 1990 a 2017. Foram realizadas buscas através dos termos “Stroke”, “Cognitive Impairment”, “Functional Outcomes”, “Dementia”, “Thrombolysis”, “Cognitive Domains” e suas combinações apresentadas na Figura 1. Artigos na língua inglesa foram priorizados e alguns na língua portuguesa referindo dados brasileiros.



Palavras-Chave

1. Ischemic Stroke
2. Cognitive Impairment
3. Functional Outcomes
4. Dementia
5. Thrombolysis Therapy
6. Cognitive Domains

2.2 Acidente Vascular Cerebral

2.2.1 Definição e Epidemiologia

O AVC é definido como uma disfunção neurológica aguda, de origem vascular, seguida por aparecimento rápido e súbito de sinais e/ou sintomas relacionados ao comprometimento de áreas focais, algumas vezes global no cérebro. Acarreta morte e disfunção das células cerebrais, e déficits neurológicos que refletem a localização e o tamanho da área comprometida (22).

Segundo a OMS, o AVC, atinge cerca de 15 milhões de pessoas por ano em todo o mundo (2, 23). Destas, 5 milhões morrem e outras 5 milhões ficam permanentemente incapacitadas, tornando o AVC, a terceira maior causa de morte na população adulta (23, 24). Em 2017, a AHA publicou que o AVC é a principal causa de incapacidade funcional nos EUA e que aproximadamente 795 mil pessoas são afetadas pela doença a cada ano (2). No Brasil são registradas mais de 100 mil mortes por AVC tornando-o a segunda causa de morte da população (4). A mortalidade atinge aproximadamente 10% nos primeiros trinta dias após o ictus e, ao final do primeiro ano pode chegar à 40% (4). Entretanto, há evidências de queda de incidência e mortalidade por AVC em países desenvolvidos (3), no Brasil também há esta perspectiva, principalmente, devido aos esforços em minimizar os fatores de risco e melhorias no cuidado à saúde (4). Ainda assim, o AVC se consagra como um grave problema de saúde pública que gera grande impacto financeiro (23, 25, 26) e a magnitude das taxas de mortalidade e seu declínio, e as diferenças entre as regiões do país precisam ser melhor compreendidas (4). Adicionalmente, países em desenvolvimento apresentam crescimento da população idosa o que é considerado importante fator de risco para o AVC (3).

2.2.2 Fatores de Risco

Uma recente revisão indicou os seguintes fatores de risco tratáveis nas doenças cardiovasculares: hipertensão arterial (HAS), tabagismo, hipercolesterolemia, obesidade, Diabete Mellitus (DM), sedentarismo, consumo de álcool, dieta com baixa qualidade nutricional e elevado consumo de sal (1, 27). Adicionalmente são citadas as cardiopatias, principalmente a fibrilação atrial, apneia do sono e distúrbios da coagulação (28). Entre os fatores não tratáveis estão idade, sexo, raça e genética (28). Alguns estudos mostram maior incidência do AVC em homens (3, 29)

podendo este fato estar relacionado ao efeito protetor dos hormônios sobre as mulheres. Todavia, após a menopausa, as mudanças na distribuição da gordura corporal, aumento dos marcadores inflamatórios e HAS estão associados aos fatores de risco nas mulheres (30).

A prevenção primária é particularmente importante já que fatores de risco tratáveis estão presentes em 90% dos casos, sendo assim, indivíduos propensos podem ser identificados e alvos de intervenções eficazes (5).

2.2.3 Acidente Vascular Isquêmico

O acidente vascular isquêmico é resultante de uma inadequada perfusão cerebral transitória ou permanente (31, 32) por consequência de obliteração arterial (22). Esta condição resulta em insuficiente aporte de oxigênio e glicose necessários à homeostasia celular desenvolvendo mecanismos que conduzem à morte do tecido nervoso (22, 31-33).

Na maioria das vezes, o coágulo sanguíneo na artéria intracerebral é de origem embólica resultante de embolização cardíaca ou distal (artérias carótida, vertebrais ou aorta torácica); a estenose aterosclerótica é menos frequente (32).

Durante o processo de redução do aporte sanguíneo no cérebro, ocorre redução da pressão de perfusão cerebral e é possível observar três áreas distintas da isquemia (34):

- Na zona referida como núcleo isquêmico ou core, onde o fluxo é inferior a 10ml/100g de tecido/min, os déficits de fluxo sanguíneo são graves e geram baixos níveis de adenosina trifosfato (ATP) e reservas de energia, influxo de íons de cálcio e ao aumento intracelular do teor de água (edema citotóxico que ocorre muito cedo na isquemia cerebral). Os neurônios, bem como o suporte de células gliais, necrosam e há morte celular em minutos. (34-36).
- A região intermediária é conhecida como penumbra e se caracteriza por baixa perfusão com fluxo inferior à 25 ml/100g de tecido/minuto, presença de isquemia, mas sem infarto pois recebe perfusão residual dos vasos sanguíneos colaterais. A penumbra pode compreender de um terço à metade do volume da lesão e metaboliza ativamente a glicose, desta forma, os neurônios morrem mais devagar. É potencialmente recuperável se a perfusão adequada para o tecido nervoso for restaurada em tempo hábil (34-36).
- Na região periférica observa-se baixa perfusão conhecida como oligoemia (34-36).

Sobre o aspecto tecidual existem ao menos três mecanismos fundamentais que levam à morte celular durante lesão cerebral isquêmica: excitotoxicidade e desequilíbrio iônico, estresse oxidativo e morte celular apoptótica (31). Esses mecanismos regulam as lesões dentro dos neurônios, glia e elementos vasculares, e a nível subcelular, eles afetam a função das mitocôndrias, núcleos e membranas celulares, retículo endoplasmático e lisossomos (35). A isquemia também é responsável pelo desencadeamento da inflamação (22), na fase aguda do AVC, e está associada a extensão da lesão e agravamento dos danos no tecido nervoso (37).

Algumas células nervosas parecem ser mais vulneráveis e suscetíveis à morte celular. Os oligodendrócitos, neurônios piramidais corticais da camada 3, neurônios no estriado dorsolateral e células de Purkinje do cerebelo são particularmente suscetíveis (22).

2.2.4 A Penumbra

O conceito de penumbra isquêmica foi utilizado por Astrup, Siesjo e Symon, 1981 para determinar áreas cerebrais com baixo fluxo sanguíneo arterial com inatividade elétrica apesar da presença de homeostase iônica, em outras palavras, um fluxo sanguíneo entre 0,16 e 0,18mL por grama de tecido cerebral por minuto interrompe a atividade elétrica da célula nervosa enquanto, 0,10mL por grama de tecido por minuto gera efluxo maciço de potássio do neurônio (38). Este conceito sugere que o infarto tecidual tem limiares diferentes e a melhoria do fluxo sanguíneo cerebral pode impedir a morte tissular e/ou a disfunção neuronal (39).

No processo isquêmico duas situações diferentes e extremas podem ser observadas; quando há redução do fluxo sanguíneo cerebral ocorre vasodilatação compensatória, quando infarto definitivo, reduções drásticas da taxa de metabolismo de oxigênio cerebral. Assim, a penumbra é a etapa em que o aumento do volume sanguíneo cerebral alcança seus limites e, inicia o declínio da taxa de metabolismo do oxigênio (39).

Clinicamente, a área de penumbra é a região que pode evoluir para o infarto, mas com chances de recuperação, se abordada com tratamento de recanalização (34, 36, 40, 41).

Em 1981, Jones et al. utilizaram oclusão temporária e permanente da artéria cerebral média (ACM) em primatas não humanos a fim de verificar a reversibilidade da isquemia cerebral após recanalização. Constataram que existem limiares para o surgimento da isquemia cerebral, que estão relacionados à duração do fluxo reduzido. Em uma redução de fluxo sanguíneo na ordem de

15mL/100g tecido/minuto foi necessário entre 2 e 3 horas antes do início do infarto. Sintomas clínicos foram observados com a redução do fluxo, mas o tecido nervoso permaneceu viável. Estudos em seres humanos confirmaram as observações em modelos animais.

2.2.5 Funcionalidade

O AVC afeta múltiplos níveis de função e causa incapacidade de formas complexas com consequente dependência crônica (42). O prejuízo funcional após o AVC, caracteriza-se pelo grau de incapacidade para realizar as atividades de vida diária (AVD) (43) e/ou as atividades instrumentais de vida diária (AIVD) (44).

Segundo a AHA, 2004 aproximadamente 14% dos sobreviventes de AVC obterão uma recuperação total em suas AVD, 25 a 50% necessitarão de alguma assistência e os demais experimentarão dependência grave à longo prazo (45). Os melhores ganhos funcionais são observados nos três primeiros meses após o AVC, e ao longo de um ano, a recuperação funcional reduz, mas continua acontecendo (46). Por outro lado, muitos pacientes continuam incapacitados neste mesmo período (46, 47). O comprometimento somatossensorial tem impacto prejudicial sobre a capacidade do paciente em explorar o ambiente e está associado a prejuízo na independência nas AVDs e mobilidade funcional (48). As áreas acometidas e a extensão da lesão parecem influenciar fortemente a evolução de cada caso (47).

Instrumentos específicos como o Índice de Barthel modificado (IBM), a escala de Rankin modificada (mRS), Activity of Daily Living Scale (ADL), têm sido utilizados com frequência para avaliar as AVDs e mensurar a independência funcional em pacientes pós AVC (45, 49-54). Alguns estudos relatam que o IBM seria mais confiável e menos subjetivo quando comparado a escala de Rankin modificada, já que, esta última tem um enfoque motor (52, 55). De qualquer forma, a mRS tem sido amplamente utilizada como medida funcional em pacientes pós AVC (56). Já a escala de Fulg Meyer é amplamente utilizada para avaliação das habilidades sensoriais e motoras (48).

Quando se fala em funcionalidade, a interferência cognitivo-motor ganha importância, já que, a maioria das AVDs requer a realização de movimentos associada à cognição (57). A Instrumental Activity of Daily Living Scale (IADL) surge como ferramenta de avaliação deste contexto (44).

Como já mencionado, 32% (11, 51) a 72% (51) de pacientes pós AVC tem apresentado disfunção cognitiva em um período de 20 meses após o ictus. O impacto do comprometimento cognitivo, impede o engajamento dos pacientes nas AVDs e este fato parece ser independente do comprometimento físico (11, 46, 50). Desta forma, o prejuízo cognitivo deveria ser considerado como preditor de recuperação funcional (46). Fong, 2001 e Man, 2006 mostraram fraca à moderada correlação entre prejuízo cognitivo e AVD na fase aguda do AVC (58, 59). Entretanto, a correlação de status cognitivo e AVD pós AVC tem mostrado resultados contraditórios. Cederfelt, 2009 ao estudar a influência da disfunção cognitiva nas AVDs entre 6 e 12 meses após o AVC, não encontrou relação entre as variáveis (51). Da mesma forma, Hajek, 1997 não encontrou correlação entre a condição funcional e cognitiva em pacientes pós AVC agudo (60). Um estudo recente mostrou que parte dos pacientes com bons resultados na escala de Rankin modificada, continuavam sendo cognitivamente prejudicados e não aptos à reintegração social (42).

Adicionalmente, as AVDs podem ser influenciadas pela idade, gravidade do AVC e presença de hemiparesia nos seis primeiros meses após o evento cerebral (61). A gravidade do AVC, avaliada pelo NIHSS, tem sido estudada como preditor de função após o evento e considerado o melhor para status funcional a longo prazo (62).

Em 2017 um estudo mostrou que os pacientes pós AVC tratados com reperfusão tem boa qualidade de vida e, a gravidade dos sintomas do AVC, é leve em 6 anos após o ictus no entanto, continuam cognitivamente prejudicados e apresentando algum grau de dependência nas AVDs (63).

2.2.6 Sintomas Depressivos e Depressão

Os sintomas depressivos ou a depressão pós AVC são comorbidades frequentes, afetando cerca 33% dos indivíduos em qualquer momento, do início da doença até 5 anos após o ictus (64-66). Robinson, 1983 e Pohjasvaara, 1998 ao investigarem transtornos de humor e depressão em pacientes pós AVC, respectivamente, evidenciaram que 50% dos avaliados apresentavam estas comorbidades (67, 68).

Pacientes com depressão pós AVC tem maiores chances de incapacidade funcional (69), pobres resultados na reabilitação e funcionamento da linguagem e aumento da morbidade e mortalidade no primeiro ano pós AVC (23).

Há evidências que sustentam que dois fatores contribuem para a depressão pós AVC; a extensão da lesão cerebral ou a condição biológica relacionada ao excesso de citocinas pró-inflamatórias, alterações na neuroplasticidade e interrupção dos circuitos pré-frontais (65, 66).

A severidade do comprometimento nas AVDs pós AVC, é o fator mais consistente associado à depressão (70). A relação entre depressão pós AVC e prejuízo cognitivo (especialmente em funções executivas) tem sido estabelecida já que, pacientes pós AVC deprimidos, tem significativamente menores escores de Mini Exame do Estado Mental (MEEM) do que pacientes não deprimidos (65). A associação entre prejuízo cognitivo e depressão tem sido observada nas primeiras semanas após o AVC e ao longo de 6 meses pós evento (67, 71). Estudos sugerem que o prejuízo cognitivo possa ser um sintoma depressivo já que o tratamento da depressão melhora o desempenho cognitivo dos pacientes tratados (71, 72). Por outro lado, fatores biológicos relacionados ao dano cerebral, podem contribuir para a relação bidirecional entre o comprometimento cognitivo e depressão (65).

Estudos pioneiros já associavam depressão pós AVC à aterosclerose (73) que é significativamente mais comum em pacientes pós AVC quando comparados à pacientes com disfunções ortopédicas (74). A relação da depressão com mecanismos inflamatórios se descreve pelo aumento dos níveis de cortisol circulante e marcadores pró-inflamatórios como Interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) e Proteína C Reativa (PCR) (75-78). Alguns medicamentos com propriedades anti-inflamatórias foram testados objetivando a prevenção da depressão pós AVC, sem resultados positivos (79).

Em 2014, uma meta-análise concluiu que o risco de depressão pós AVC está associado à lesão do hemisfério direito (66) mas lesões no lobo frontal também tem sido associadas à este desfecho (80).

2.3 Domínios Cognitivos

2.3.1 Funções Executivas

As funções executivas incluem um amplo conjunto de operações cognitivas e comportamentais, que de certa forma, organizam o funcionamento da atividade mental humana (81). Elas controlam e direcionam o comportamento através de circuitos corticais complexos (82).

Este domínio cognitivo permite a identificação e a avaliação de um objetivo e a criação de estratégias para obtê-lo a curto, médio ou longo prazo (planejamento e raciocínio) (83). Complementarmente, compreende a capacidade de tomada de decisões (resolução de problemas) e a flexibilidade cognitiva (mudança de comportamento frente ao ambiente). O córtex frontal, juntamente com seus circuitos estriato-cerebelares (84) e conexões com o lobo temporal, parietal e occipital são responsáveis pelo processamento dessas funções sendo, o córtex pré-frontal, especificamente responsável pela organização das informações e comportamento para que o objetivo seja alcançado (85). De fato, a organização das sequências de comportamento, ocorre pela integração dos estímulos sensoriais e memórias armazenadas no córtex e para isso, três funções cognitivas são associadas à função executiva, o ajuste preparatório (prepara ação conforme a informação recebida), o controle inibitório (inibe distratores que impedem a ação desejada) e memória de trabalho (retenção de memória a curto prazo para o desenvolvimento da tarefa desejada) (82). Quando as projeções do córtex pré-frontal chegam às áreas límbicas é possível processar o comportamento emocional. Assim, o córtex frontal, é considerado o centro executivo do cérebro.

Os processos de memória, que envolvem múltiplas estruturas do sistema nervoso central (SNC) e cada área, por sua vez, desempenha funções específicas, porém integradas entre elas (86), também favorecem as funções executivas. O hipocampo entra como codificador e formador de novas memórias e, suas projeções, transferem informações para estruturas encefálicas, que armazenam memória de longo prazo (87, 88). Já o cerebelo processa memória motora (87).

A atenção, é outro importante domínio que auxilia os processos da função executiva já que mantém a disposição para a ação, facilita o planejamento e a execução dos objetivos (88).

As fluências verbais são consideradas função executiva pela relação com a volação, flexibilidade e controle de inibição, apesar de envolverem outras operações cognitivas como memória (memória verbal a longo prazo) e linguagem (velocidade de processamento de informação, tamanho de vocabulário e inibição de palavras irrelevantes), na tentativa de identificar comportamentos verbais ou não verbais dentro de regras preestabelecidas (89). O córtex frontal controla este domínio sendo assim, lesões na região dorso lateral do hemisfério esquerdo e superior medial do lobo frontal, estão relacionadas à comprometimento das fluências (88). Paralelamente,

há registro que lesões do hemisfério direito tragam redução na capacidade de produzir palavras (90).

2.3.2 Memória

Este constructo consiste na habilidade de registrar, armazenar, salvar e evocar informação quando necessário (91). É um domínio cognitivo complexo pela demanda de diferentes processos corticais, emocionais e sensoriais que determinam as características dos diferentes tipos de memória (88).

A memória de trabalho é o processamento temporário das informações no córtex pré-frontal e vias sensoriais não dependente de alterações bioquímicas importantes. Ela é responsável por determinar se uma informação é nova e se tem utilidade para se tornar aprendido. Para isso, conexões do córtex pré-frontal se projetam para o córtex entorrinal e parietal, amígdala basolateral e hipocampo permitindo o envolvimento dessas áreas no gerenciamento da memória de trabalho (87). Paralelamente, projeções da substância nigra, locus ceruleus, núcleos da rafe e basal de Meynert chegam ao córtex pré-frontal para auxiliarem na regulação das emoções e nível de consciência adequando o comportamento e melhorando a percepção da realidade (88). Lesões do córtex pré-frontal prejudicam a tomada de decisão e alteram os padrões comportamentais (inibição dos padrões morais) (88).

As memórias declarativas e procedurais são memórias de longa duração e envolvem a fixação das informações no córtex pelo processo de consolidação (92). Enquanto a declarativa permite acesso à fatos (memória episódica) e conhecimentos gerais (memória semântica), as procedurais relacionam-se às habilidades motoras e sensoriais (87). Duas áreas do lobo temporal (hipocampo e córtex entorrinal) trabalham simultaneamente com o córtex parietal e cingulado, núcleos da base e amígdala para evocação da memória. Novamente, as áreas moduladoras da emoção, ansiedade e níveis de consciência entram em ação para auxiliar na formação deste tipo de memória (Figura 1) (93). Importante ressaltar, que a consolidação é um processo que leva tempo para se concretizar sendo assim, memórias adquiridas podem se perder se sofrerem interferência durante este processo. As lesões cerebrais são consideradas fatores de interferência no processo de consolidação e assim, podem afetar a aprendizagem e a evocação (88).

As habilidades de reconhecimento e reconstrução de imagens pela memória visual e, as relações da memória verbal com o sistema de linguagem e memória auditiva, permitem que esses domínios se associem às funções executivas e às habilidades viso-espaciais (91). Os déficits de memória não verbal (viso-espaciais) estão relacionados ao hemisfério direito enquanto que os de memória verbal, ao hemisfério esquerdo (91). Por outro lado, há evidências sugerindo que esta distinção não é absoluta, alterações da memória verbal e visual têm sido observadas no hemisfério direito e esquerdo, respectivamente (94).

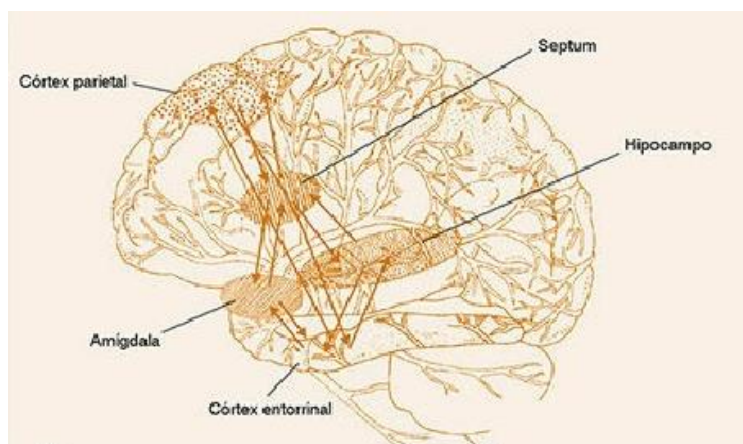


Figura 1. Mapa das principais áreas envolvidas no processamento das memórias declarativas. Todas as áreas estão interrelacionadas entre si e com o hipocampo através do córtex entorrinal.

Adaptado de Izquierdo, 2014.

2.3.3 Linguagem

Diversas áreas corticais estão envolvidas no processamento da linguagem para que seja possível a evocação, a combinação e o armazenamento de símbolos capazes de estruturar um pensamento (95). As áreas de Broca e Wernicke são amplamente conhecidas pela importância que desempenham neste domínio (96). O planejamento motor da linguagem e a execução da fala estão sob a responsabilidade da área de Broca (área expressiva) enquanto que, a compreensão da linguagem, que engloba a identificação dos símbolos linguísticos, fica a cargo da área de Wernicke localizada no lobo temporal esquerdo (97). Outros aspectos que acompanham a linguagem como a escuta, a leitura e os processamentos dos inputs sensoriais são decodificados no giro angular do lobo parietal (98).

Os hemisférios cerebrais também têm funções específicas e bem distintas no controle da linguagem (99). A articulação e o reconhecimento da palavra são controlados pelo hemisfério esquerdo e a condição afetivo-emocional e prosódia pelo direito (99). Os aspectos motores da linguagem como o automatismo da fala, articulação da palavra e sequenciamento da palavra, ficam sob responsabilidade dos gânglios da base, córtex motor e cerebelo, respectivamente (97).

2.3.4 Habilidades Viso-espaciais

Recursos perceptuais, cognitivos e mneumônicos são simultaneamente requisitados para o adequado processamento do constructo viso-espacial (100). Para que a capacidade de percepção do ambiente, através de informações exteroceptivas aconteça, é necessário o processamento e armazenamento visual do espaço incluindo, conceitos de distância, velocidade e posicionamento dos conteúdos do ambiente (100). A memória de trabalho tem uma relação direta com este constructo já que, cognitivamente, são utilizados níveis de atenção, processamento e armazenamento temporários (101). As habilidades viso-espaciais também envolvem criação e manipulação de imagens mentais permitindo a imaginação.

O córtex posterior do hemisfério direito (áreas de Brodmann 7, 39 e 40) juntamente com o córtex pré-frontal, lobos temporal e occipital e, gânglios da base (88), ajusta as informações relacionadas à percepção espacial e integra as informações do sistema motor (praxias) permitindo que, as ações motoras, fiquem adequadamente ajustadas ao ambiente (102). As apraxias são disfunções esperadas quando há comprometimento desta rede neural (102).

2.4 Comprometimento Cognitivo após o AVC

O declínio cognitivo é uma importante e frequente condição clínica observada em pacientes pós AVC (8, 103-105), estima-se que 1/3 dos pacientes com isquemia cerebral, sofrem desta condição (8) e pode ser observado, mesmo quando diante de um AVC de pequena proporção (105). Um em cada 10 pacientes, irão desenvolver demência depois do primeiro AVC e 1, entre 3, após AVC recorrente (106). A prevalência de demência após o primeiro AVC, no primeiro ano, é de aproximadamente 7% em estudos populacionais (107) já, o comprometimento cognitivo leve (CCL), fica entre 17% e 92% aos 3 meses após o ictus (13, 108).

As disfunções cognitivas, após o AVC agudo, estão relacionadas aos efeitos diretos do ictus em uma área focal do cérebro, presença de hipoperfusão e desativação funcional das conexões cerebrais (8). Entretanto, as funções cognitivas vêm sendo negligenciadas ao longo do tempo (105) em virtude do enfoque nas vias sensório-motoras (109). A incapacidade de utilizar funções cognitivas adquiridas ou processar novas funções (11) pode interferir negativamente na independência funcional com conseqüente impacto nas AVDs (110). Nos três primeiros meses pós o AVC, a deterioração cognitiva, é preditor para pobre resultado funcional (8).

De modo geral, as alterações de memória, funções executivas, viso-espaciais, linguagem, déficit de atenção e raciocínio são as disfunções cognitivas comumente observadas nos pacientes pós o AVC (11, 12) e tem relação direta com dois aspectos: a característica da lesão cerebral e as unidades funcionais do córtex.

A gravidade do AVC e, localização e volume da lesão cerebral têm sido comumente relacionados com o status cognitivo dos pacientes após o ictus (8, 111). Nys, 2005 sugeriu que a localização do AVC teria maior relação com o declínio cognitivo que o volume já que, pacientes com pequenas lesões, mas estrategicamente localizadas, desenvolveram grave comprometimento cognitivo (8). Em uma meta-análise, o AVC lacunar, considerado geralmente mais leve por afetarem pequenas áreas cerebrais, foi associado a risco aumentado de CCL ou demência em 4 anos após o ictus (112). Outro aspecto considerado é a alteração do sistema neurotransmissor pela modificação da capacidade de restauração e regulação da neurogênese (113).

Paralelamente, as funções cognitivas, por sua complexidade, envolvem diferentes unidades funcionais do córtex cerebral (114) e reforçam o vasto e diversificado comprometimento dos domínios cognitivos após o AVC. Infartos lacunares, do hemisfério esquerdo e direito têm sido relacionados com pobre desempenho das funções executivas, da memória verbal e das habilidades viso-espaciais, respectivamente (111).

Estudos divergem quanto a possibilidade de recuperação do declínio cognitivo, tempo de recuperação e domínios envolvidos após o AVC (8, 13, 14) (Figura 2). As taxas de recuperação cognitiva variam entre 10%, (13, 14) e 81% (8) e dependem da natureza do déficit cognitivo. O estudo CODAS acompanhou 196 pacientes pós AVC isquêmico em 1, 6 e 12 meses de seguimento com o objetivo de estudar os fatores de risco para o prejuízo cognitivo e o curso da função cognitiva após o AVC. Os domínios velocidade de processamento e cálculo foram as funções cognitivas

mais prejudicadas. Aos 6 meses um maior número de pacientes apresentou melhora cognitiva enquanto, que aos 12, exceto pelas funções cálculo, velocidade de processamento e habilidades viso-espaciais, a deterioração foi mais presente. O desempenho da maioria dos pacientes não mudou quando comparado o desempenho de 6 vs. 1 mês e 12 vs. 6 meses (14). No mesmo ano, um estudo foi publicado avaliando a progressão dos déficits neuropsicológicos em 128 pacientes pós AVC isquêmico e/ou AIT após 1 ano do evento. Os pacientes apresentaram uma média de declínio de 0,83 pontos no MEEM quando comparados a um aumento de 0,76 pontos em indivíduos saudáveis ($p < 0,0001$). Entretanto, não foram observadas diferenças significativas na atenção, memória visual, função executiva, linguagem e processamento de informação entre os grupos. Os únicos domínios que apresentaram prejuízo após 1 ano foram a memória verbal ($p = 0,008$) e a função visoconstrutiva ($p = 0,008$) (115). O padrão de prejuízo cognitivo em diferentes domínios neuropsicológicos foi avaliado em um estudo que acompanhou 209 pacientes pós AVC isquêmico. Os resultados evidenciaram que função executiva e as habilidades perceptivas e nominais apresentavam níveis de comprometimento de aproximadamente 30% em menos de 1 mês pós AVC e menos da metade disso, após 3 meses do ictus ($p < 0,05$). Velocidade de processamento e atenção foram os domínios mais prejudicados, mas também, os que apresentaram maior probabilidade de recuperação (72,4% no período de 1 mês e 37,9% após 3 meses) ($p < 0,01$). Já o comprometimento da memória visual e verbal não mostrou variação significativa ao longo do tempo (116). O estudo FUTURE avaliou o desempenho cognitivo de adultos jovens entre 18 e 50 anos pós AVC isquêmico em 11 anos de seguimento. Os pacientes apresentaram pior desempenho cognitivo em 6 dos 7 domínios avaliados quando comparados à controles saudáveis: velocidade de processamento ($p < 0,0001$), memória de trabalho ($p < 0,0001$), memória imediata ($p = 0,0002$), memória tardia ($p < 0,0001$), atenção ($p < 0,0001$) e função executiva ($p < 0,0001$). Habilidade viso-construtiva foi o único domínio que não apresentou diferença entre os grupos. O seguimento de longa duração, com este perfil de paciente, foi associado a escores mais baixos de memória imediata e tardia e função executiva (12).

Pelo demonstrado, no AVC não é observada uma mudança linear do comprometimento cognitivo, como aquela observada no envelhecimento normal, na verdade os pacientes parecem ter uma trajetória cognitiva modificável ao longo do tempo (105).

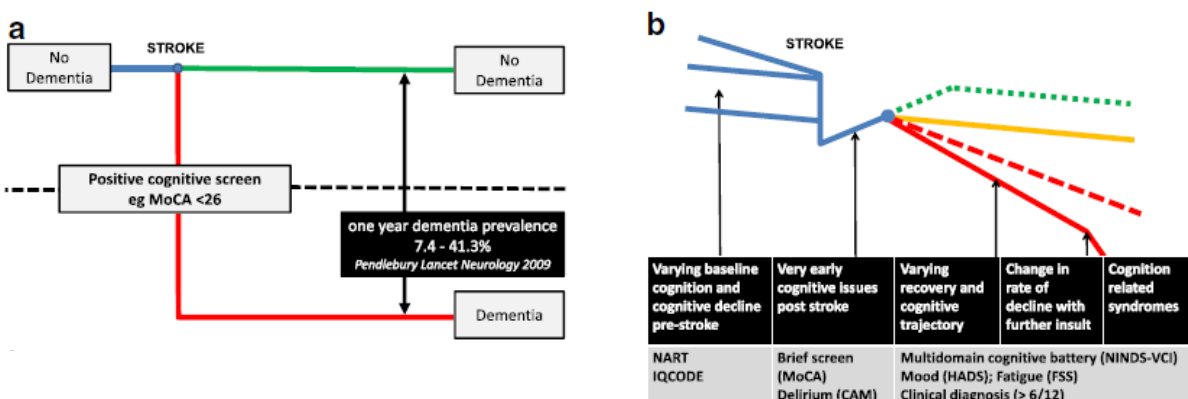


Figura 2: Trajetória cognitiva no AVC. a. Uma visão tradicional do declínio cognitivo pós AVC onde, após o ictus, alguns pacientes têm um grau de declínio cognitivo fixo causando uma demência que pode ser detectada usando uma ferramenta de triagem cognitiva. b. O “mundo real” onde existem vários graus de declínio cognitivo pré AVC e várias trajetória de declínio cognitivo pós AVC. Esta complexidade requer diferentes abordagens para a avaliação em diferentes períodos de tempo.

Adaptado de Mijajlovi, 2017.

Idade, sexo, status socioeconômico, HAS, afasia, DM, fibrilação atrial e atrofia do lobo temporal tem sido fatores de risco associados à gravidade do declínio cognitivo (117, 118). Mais recentemente, a aterosclerose foi associada à maior incidência de comprometimento cognitivo leve (CCL) (119). Estudos sugerem que a espessura do lúmen da artéria carótida interna esteja relacionada ao declínio cognitivo principalmente, ao que se refere, à perda da atenção e função executiva e, redução da velocidade de processamento (120, 121). A observância da alteração hemodinâmica do cérebro, por hipoperfusão, reforça este achado (121).

Os efeitos da intervenção nos fatores de risco cardiovasculares (atividade física, dieta saudável, consumo moderado de álcool e parar de fumar) sobre a cognição, ao longo de 1 ano, não mostraram nenhuma mudança no desempenho dos domínios cognitivos (122). Por outro lado, a atividade física após o AVC vem mostrando resultados positivos sobre o desempenho cognitivo, aumento do fluxo sanguíneo no lobo temporal e prevenção de perda estrutural nesta área (123).

Comprometimento cognitivo e fibrilação atrial foram os fatores mais fortemente associados ao uso de 11 meses de renda suplementar após o AVC (124).

2.5 Tratamento Trombolítico no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo

2.5.1 Mecanismos da reperfusão no tratamento trombolítico

Como já apresentado anteriormente, para que o tecido nervoso sobreviva, diante da redução ou interrupção de fluxo sanguíneo, é fundamental que ele seja restabelecido rapidamente (34, 40, 41). Sob o aspecto fisiológico, o trombo pode ser dissolvido, já que, mecanismos fibrinolíticos endógenos agem e ativam o plasminogênio na superfície da fibrina convertendo-o em plasmina, que por sua vez, é protegida da inibição da a-2antiplasmina, conseguindo assim, degradar a malha de fibrina (125, 126). Por outro lado, a concentração dos ativadores fisiológicos do plasminogênio no soro, é muito menor que a concentração do plasminogênio, reduzindo assim, as chances de recanalização espontânea durante o AVC isquêmico (36).

Desta forma, a terapia trombolítica surge como uma importante ferramenta no tratamento do AVC isquêmico. A explicação para os efeitos de reperfusão do trombolítico está fundamentada no mecanismo de ação do t-PA. O t-PA (ativador tecidual do plasminogênio, e o rt-PA (forma recombinante do t-PA), em outras palavras, modificado por engenharia genética do t-PA nativo (127, 128) são na verdade, agentes fibrinolíticos que vão agir na degradação da fibrina do trombo, como já elucidado. Quando administrado por via endovenosa, o trombolítico fica inativo no sistema circulatório até se ligar à fibrina, onde age de forma mais potente que os fibrinolíticos endógenos (129).

2.5.2 A história até a chegada do NINDS e ECASS I

A relação entre a necrose do tecido cerebral e a oclusão arterial não são atuais, Virchow ainda no século XIX, foi o primeiro a realizar este relato. No século XX o olhar das pesquisas clínicas se voltou para a busca de terapia de revascularização para o tratamento do AVC isquêmico (15, 130-132). De fato, a trombólise intravenosa como tratamento de reperfusão para o AVC isquêmico foi relatado pela primeira vez em 1963 (133), no entanto, somente em 1995, o tratamento das isquemias cerebrais sofreu importantes mudanças quando, a trombólise por via intravenosa, demonstrou reduzir a incapacidade funcional de pacientes pós AVC isquêmico, à longo prazo (15).

Os estudos clínicos pioneiros no uso da terapia trombolítica para o tratamento do AVC isquêmico, sugeriam a infusão da droga por tempo prolongado e início tardio, sendo os pacientes tratados ao longo dos primeiros dias após o ictus (134, 135). Em 1992, um estudo com 31 pacientes foi conduzido com o objetivo de verificar o efeito da terapia trombolítica intravenosa após o AVC isquêmico com até 6 horas de início dos sintomas. Os resultados mostraram associação entre revascularização e rt-PA em diferentes doses e melhora clínica dos pacientes submetidos ao tratamento. Entretanto, o estudo não apresentou medidas de desfecho de longo prazo e os eventos hemorrágicos intracranianos foram subestimados (134).

Sequencialmente, um estudo avaliou o efeito da trombólise intravenosa em uma janela terapêutica de 0 a 90 minutos, em 74 pacientes pós AVC isquêmico agudo, e a segurança do tratamento para diferentes doses de infusão. Os achados sinalizaram ser seguro e viável a realização de trombólise intravenosa com rt-PA em uma janela terapêutica de 90 minutos com doses menores à 0,95mg/Kg. A hemorragia intracraniana foi associada à dose de rt-PA (136). Dando sequência a este estudo, o mesmo grupo de pesquisadores, recrutou 20 pacientes que foram tratados entre uma janela estendida de 91 e 180 minutos do início dos sintomas. Oito pacientes foram tratados com 0.6mg/Kg de rt-PA, seis com 0.85mg/Kg e 6 com 0.95mg/kg. Dois pacientes, que estavam um em cada grupo de maiores doses infundidas, apresentaram hemorragia intracerebral fatal. Um total de 15% (n=3) da amostra, melhorou ≥ 4 pontos no NIHSS em 24 horas pós infusão. O estudo não pode apresentar conclusões robustas pois a amostra era pequena, mas ao utilizá-la como complemento do estudo anterior, foi possível sugerir que a dose de 0,85mg/Kg era segura para pacientes com isquemia cerebral submetidos ao tratamento em até 180 minutos do início dos sintomas (137).

Utilizando a experiência adquirida quanto a janela terapêutica e dose a ser utilizada do rt-PA, surgiu a necessidade de novos estudos clínicos, agora em larga escala, a fim de se determinar os efeitos da terapia trombolítica a longo prazo e seus efeitos adversos.

O estudo NINDS ao avaliar o rt-PA, em uma dose de 0,9mg/Kg por via intravenosa identificou que 39% dos 624 avaliados permaneceram independentes nas AVD (mRS <3) em comparação com 26% no grupo placebo (15). Este estudo foi pioneiro ao demonstrar os efeitos da terapia trombolítica a longo prazo sem aumento significativo do risco de hemorragia intracerebral. Foi um estudo multicêntrico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado contra placebo.

Os candidatos para a reperfusão foram pacientes pós AVC isquêmico agudo com déficits neurológicos importantes e persistentes, com início de sintomas menor de 3 horas sem história recente de sangramento ou cirurgia (tabela 1). Duas hipóteses foram estabelecidas no estudo, a primeira que a terapia trombolítica era clinicamente efetiva na redução dos sintomas neurológicos após 24h da infusão e a segunda, que o tratamento aumentava as chances de boa evolução neurológica à longo prazo. Três eventos de segurança foram estabelecidos no estudo: hemorragia intracraniana, sangramento sistêmico grave e novo AVC. Os resultados demonstraram que 46% dos pacientes tratados com a terapia trombolítica, diminuíram 4 pontos na escala de NIHSS após 24 horas do tratamento e tinham 30% de probabilidade de ter deficiência mínima ou recuperação total em 3 meses após o tratamento. Melhora clínica com diferença estatisticamente significativa observada somente no grupo tratado em até 90 minutos. A hemorragia intracraniana sintomática foi observada em 4% dos pacientes tratados.

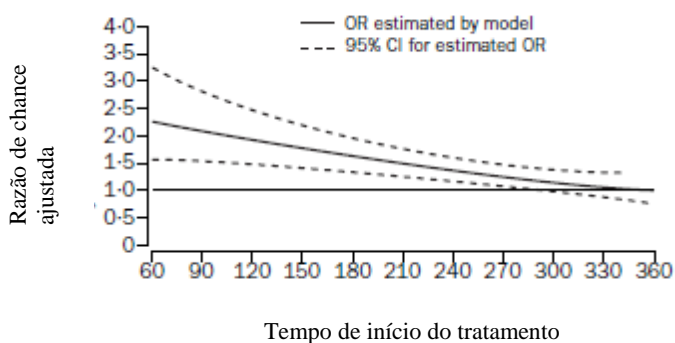


Figura 3. Razão de chance (RC) para evolução favorável em 3 meses em pacientes tratados com t-PA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

Adaptado de Hacke W., 2004.

Sequencialmente, o estudo ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) foi publicado (130). Os pacientes tratados com trombólise até 6 horas apresentaram melhora significativa na independência funcional avaliada pela mRS após 90 dias. As taxas de hemorragia intracraniana não diferiram entre os grupos tratado e placebo, apesar da dose de rt-PA usada, ter sido de 1.1mg/Kg. Entretanto sua incidência foi maior que as observadas em outros estudos. Não foi observada diferença significativa da mortalidade entre os grupos apesar da taxa sido maior no grupo tratado por rt-PA. Os pesquisadores sugeriram que o tratamento trombolítico deveria ser

utilizado para pacientes com déficits neurológicos moderados à severos e sem sinais de infarto cerebral extenso na tomografia computadorizada (TC).

Considerando a publicação desses dois importantes estudos, a American Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso de rt-PA para o tratamento do AVC isquêmico tornando a droga referência no tratamento desta morbidade (7, 138, 139).

Tabela 1 Critérios de elegibilidade para o estudo NINDS.

Critérios de exclusão	Critérios de inclusão
Sintomas mínimos que melhoram rapidamente	Diagnóstico de AVC isquêmico com início definido
Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias	TC de crânio sem sinal de hemorragia
Pressão arterial sistólica (PAS) maior que 185mm/Hg ou pressão arterial diastólica (PAD) maior que 110mm/Hg	Défice neurológico mensurável pela escala NIHSS
Hemorragia gastrointestinal ou geniturinária nos últimos 21 dias	
Uso de anticoagulantes orais com alargamento do TTPa ou TP > 15 segundos	
Contagem de plaquetas < 100.000/mm ³	
Glicemia < 50mg/dL ou > 400mg/dL	
Traumatismo crânio encefálico ou outro AVC nos últimos 3 meses	
Pressão arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias	
Hemorragia intracerebral prévia	
Crise epilética na instalação do AVC	

Adaptado de Jauch, 2013.

2.5.3 O que mais aconteceu além do NINDS

O estudo ECASS II foi desenvolvido com os mesmos objetivos do ECASS I, porém propondo uma dose menor do trombolítico de 0,9 mg/Kg e controle mais rigoroso dos critérios de elegibilidade da TC e controle da PA. Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos tratado e placebo quanto à variável de incapacidade pela escala de mRS após 3 meses do AVC. Entretanto, na análise post hoc foi encontrada melhora significativa na funcionalidade,

pela escala de mRS após 3 meses do ictus, no grupo tratado com rt-PA ($p=0,002$). A taxa de mortalidade foi menor aos 90 dias (rt-PA 14%; placebo 8%) quando comparado ao ECASS I (rt-PA 22,4%; placebo 15,8%) e NINDS (rt-PA 17%; placebo 21%) (131). Sendo assim, os resultados deste estudo foram compatíveis com os apresentados pelo NINDS suportando a hipótese de que a terapia trombolítica é parte importante do tratamento do AVC isquêmico agudo até 3 horas após o início dos sintomas.

ATLANTIS A foi um estudo iniciado em 1991 que tinha como principal objetivo verificar a efetividade e a segurança da terapia trombolítica em pacientes pós AVC isquêmico agudo entre o período de 0 e 6 horas do início dos sintomas. O estudo foi interrompido quando resultados iniciais demonstraram que as taxas de mortalidade chegaram à 27,3% aos 30 dias pós tratamento e a hemorragia intracraniana chegou à 18,2% também no grupo de tratados, entre a 5^o e 6^o hora. Em 1993, o ATLANTIS B iniciou propondo uma janela terapêutica entre 0 e 5 horas após o início dos sintomas que foi reajustada, com a publicação do NINDS, para uma janela entre 3 e 5 horas. Os pesquisadores observaram que os pacientes tratados com rt-PA apresentaram melhora de 11 pontos ou recuperação completa na escala NIHSS aos 30 e 90 dias pós tratamento. Em análise posterior, a melhora do desempenho funcional pela escala mRS não foi relacionada à terapia trombolítica já que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quando avaliada a recuperação total do paciente. Adicionalmente, o estudo sugeriu que as condições clínicas dos pacientes tratados com infusão tardia do rt-PA seriam menores quando comparados aos tratados em 3 horas.

Em 2008, o estudo ECASS III foi publicado e demonstrou os benefícios do rt-PA em uma janela de tempo de 4,5 horas, após o início dos sintomas, independente da gravidade do AVC (16). Os resultados demonstraram que os pacientes tratados com rt-PA tinham maior chance de obter melhores resultados funcionais ($mRS \leq 1$) do que os pacientes no grupo placebo. A taxa de hemorragia intracraniana sintomática foi maior no grupo tratado, mas não diferiu de outros estudos apesar da janela alargada.

Atualmente, esta é a janela adotada pela maioria dos países, incluindo o Brasil (26, 140).

Com o objetivo de verificar o efeito da trombólise no crescimento da lesão cerebral isquêmica, e assim, determinar a recuperação da área de penumbra, o estudo EPITHET avaliou com Ressonância Magnética (RM) pacientes pós AVC isquêmico tratados com rt-PA entre 3 e 6

horas do início dos sintomas. Os achados demonstraram que o uso da terapia trombolítica está associado a menor crescimento da área isquêmica cerebral por aumento da reperfusão, melhor funcionalidade e evolução neurológica. Adicionalmente, o EPITHET fortaleceu a evidência de alargamento da janela terapêutica na terapia trombolítica.

Dois aspectos importantes devem ser considerados com relação ao alargamento da janela terapêutica: o primeiro, que quanto mais rapidamente se inicia o tratamento com o rt-PA maiores são as chances de recuperação do tecido cerebral e por consequência de evolução favorável pós o ictus; tempo é cérebro (141). Esta afirmação foi confirmada em uma análise que reuniu os resultados dos ensaios clínicos NINDS, ECASS E ATLANTIS e que demonstra, evolução favorável 2,8 vezes maior, nos pacientes tratados na janela de 90 minutos (Figura 1) (142). O segundo, que um número relativamente pequeno de pacientes pós AVC isquêmico, aproximadamente 5% dos casos nos EUA, tem usufruído da terapia trombolítica o que sinaliza que ainda podem existir barreiras de acesso à terapia (143).

Outro importante aspecto que tem se relacionado ao tempo de início da terapia é o aumento da taxa de hemorragia intracraniana, efeito colateral que pode agravar o prognóstico (25).

Em 2007, o SITS-MOST foi publicado sendo considerado um dos mais importantes estudos que avaliou o tratamento por rt-PA em pacientes pós AVC isquêmico em cenário assistencial, e não exclusivamente acadêmico. O estudo investigou a ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática e morte. Um total de 6483 pacientes utilizaram uma dose de 0,9mg/Kg de trombolítico em até 3 horas do início dos sintomas. Os resultados não demonstraram diferença significativa nas taxas de hemorragia intracerebral quando comparado início do tratamento entre 3 a 4.5 e até 3 horas ($p = 0,24$). A mortalidade também não foi diferente entre os grupos.

Atualmente os estudos estão direcionados para o ajuste de doses menores do rt-PA e controle da PA (144, 145). Estudos asiáticos sugerem que uma dose de 0,6mg/kg seria mais eficaz do que a dose padrão de 0,9 mg/kg de rt-PA (146). Paralelamente, diretrizes recomendam a redução da PA sistólica a <185 mmHg antes e <180 mmHg após o uso do trombolítico, apesar de estudos indicarem melhores resultados com <140 mmHg de níveis de PA sistólica no controle de hemorragia intracerebral (146). Assim, o estudo ENCHANTED tem sido conduzido para testar uma dose inferior de rt-PA intravenosa buscando redução das taxas de hemorragia intracerebral e identificação dos benefícios clínicos em pacientes pós AVC isquêmico agudo. Um total de 3310

pacientes, gravemente acometidos foram aleatoriamente distribuídos para receber a dose inferior (0,6 mg/kg; 15% como bolus e 85% como infusão durante 1 hora) ou a dose padrão (0,9mg/kg; 10% como bolus e 90% como infusão durante 1 hora). Para o controle da PA 935 pacientes foram aleatoriamente selecionados. O desfecho primário foi morte ou deficiência de acordo com a escala mRS (pontuação de 2 a 6 com o maior valor indicando morte) avaliado aos 90 dias. Os desfechos secundários incluíam hemorragia intracerebral sintomática, alguma melhoria na função pela mRS, precoce deterioração neurológica, eventos vasculares maiores e recorrentes, qualidade de vida relacionada à saúde, duração da internação hospitalar, necessidade de cuidados residenciais permanentes e custos de cuidados de saúde. Os resultados não demonstraram diferenças significativas nos efeitos do tratamento entre a terapia trombolítica de baixa dose e dose padrão (144).

Uma segunda análise do estudo foi publicada em 2017 não demonstrando diferenças significativas entre baixa dose do rt-PA e dose padrão para pobre desfecho (morte e deficiência) quando controlado por idade, etnia e gravidade do AVC. Da mesma forma, não foi observado diferença na função motora, pela escala de mRS, quando comparado pacientes asiáticos (RC 1,05; IC 95%, 0,90-1,22) não asiáticos (RC 0,93; IC 95%, 0,76-1,14) ($P = 0,32$). Não foram observadas diferenças nas taxas de hemorragia intracerebral sintomática entre os grupos (145).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares publicou o Primeiro Consenso Brasileiro para Trombólise no Acidente Vascular Isquêmico Agudo em 2002 (147). O Sistema Único de Saúde (SUS) tem reembolsado o tratamento do AVC agudo com rt-PA e há esforços contínuos para a manutenção da rede de atenção ao AVC em abrangência nacional (148).

Em Porto Alegre, um estudo conduzido em 2011 com 183 pacientes, e que reuniu diversos centros de neurologia, teve como objetivo analisar o uso de rt-PA em dois grupos de idosos com idades ≥ 80 anos e < 80 pós AVC isquêmico agudo. Parâmetros clínicos e de neuroimagem e, frequência de hemorragia intracraniana sintomática foram comparados entre os dois grupos. Sexo feminino, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilação atrial e história prévia de AVC foram mais frequentes em pacientes mais idosos. Eles também eram mais graves pela escala do NIHSS ($p < 0.001$), apresentavam maiores médias da pressão arterial sistólica ($p = 0.03$) e maior taxa de hemorragia intracerebral (10,9% vs. 6,6%). Os pesquisadores também observaram que uma proporção substancial de pacientes mais idosos alcançou um desfecho favorável pela

mRS (escore ≤ 1) aos 90 dias, embora essa proporção tenha sido menor que nos pacientes com idade inferior a 80 anos. De uma maneira geral, resultados mais pobres foram relacionados aos pacientes mais idosos com AVC de circulação anterior, gravidade do AVC, hipotenuação em $\geq 1/3$ do território da artéria cerebral média e escores ≤ 7 no ASPECTS de admissão. Em conclusão, os pesquisadores sugerem que a administração do rt-PA seja realizada em pacientes mais idosos observando critérios de seleção (149).

A neurotoxicidade, após o uso do rt-PA, tem sido demonstrada pois pode aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica resultando em dano da unidade neurovascular (150).

De fato, os estudos sobre o uso da terapia trombolítica, pós o AVC isquêmico, foram e tem sido norteados pela busca dos fatores de risco prognóstico e como reduzi-los. O tempo da janela terapêutica, pressão arterial sistólica, escores elevados do NIHSS, alterações precoces na TC de chegada (hiperdensidade no interior de uma artéria cerebral, indefinição da transição córtico-subcortical, hipodensidade e apagamento dos sulcos corticais (151) e hiperglicemia são os fatores preponderantes e relacionados ao prognóstico (15, 142, 152).

2.5.4 Os efeitos da terapia trombolítica sobre a cognição

O extenso registro na literatura sobre a terapia trombolítica e seus efeitos na redução do volume da lesão isquêmica não deixam dúvida do seu benefício sobre a condição físico-funcional e aumento da sobrevivência dos pacientes tratados. Por outro lado, os efeitos da rt-PA na cognição de pacientes pós AVC isquêmico não são totalmente conhecidos.

Nys, 2006 foi o primeiro a examinar os efeitos do tratamento de rt-PA na cognição global em pacientes com AVC isquêmico. Esta coorte prospectiva com 92 pacientes, avaliou 7 domínios cognitivos (raciocínio, memória verbal, função executiva, percepção e construção visual, memória visual e linguagem) aos 6 meses pós ictus. A AVD foi avaliada pelo Índice de Barthel modificado e a AIVD pelo Index de Atividade Frenchay. Foram excluídos pacientes com história psiquiátrica e neurológica e, deterioração cognitiva prévia ao AVC, e pacientes acima de 85 anos. Escores ≥ 19 e ≥ 15 foram usados para indicar funcionalidade intacta na AVD e AIVD, respectivamente. O desempenho cognitivo foi transformado em único escore (escore z) baseado nas médias e desvio padrão do grupo controle (75 indivíduos saudáveis da comunidade). Os resultados não mostraram diferenças significativas entre pacientes tratados e grupo controle em nenhum domínio cognitivo

aos 6 meses (RC 1,0, IC 95%: 0,2-4,3). Foi observado efeito do tratamento na AVD, 88% dos tratados e 82% dos não tratados (RC 13,5, IC 95%: 1,4-129,4) e AIVD, 83% dos tratados e 80% dos não tratados (RC 7,1, 95% CI: 1,2-42,2). Para explorar mais os efeitos de confusão sobre a gravidade do AVC, 25 pacientes não tratados com maiores índices no NIHSS foram comparados à 25 pacientes tratados com menor pontuação no NIHSS através de regressão logística. Novamente, não foram encontradas diferenças significativas no efeito do tratamento sobre a cognição entre os grupos, mas foi observado um efeito do tratamento sobre o ADL e IADL. O estudo concluiu que a trombólise pode ter efeito à curto prazo na cognição focal, mas não suficiente para melhorar a cognição aos 6 meses. Além disso, o tratamento com rt-PA pode levar a uma melhor independência após a alta em atividades mais complexas como gestão da família e compras de alimentos (10).

A associação entre trombólise e funções viso-perceptivas em pacientes pós AVC isquêmico do hemisfério direito também foi estudada. Um total de 77 pacientes foi avaliado após 4 dias (média de 2 e 11 dias) após o ictus e divididos em dois grupos (T+) grupo tratado pelo rt-PA e (T-) grupo não tratado. Foram avaliadas as habilidades viso-construtivas, raciocínio e busca visual, reprodução visual e memória visual. A negligência visual também foi avaliada. Os resultados dos testes neuropsicológicos foram transformados em escore z baseados no desempenho de indivíduos saudáveis. Prejuízo cognitivo foi determinado por um ou mais desvios padrão do desempenho médio do grupo controle. Um paciente no grupo tratado e 10 no não tratado, apresentavam prejuízo na função viso-construtiva ($p = 0,004$). Os pacientes do grupo tratado apresentaram significativamente melhores resultados nos testes de função viso-construtiva ($p = 0,0002$). Não foram observadas diferenças entre os grupos na negligência e, memória e raciocínio visual. Foi sugerido efeito favorável da trombólise sobre as funções viso-perceptivas na fase aguda do AVC (21). Este mesmo grupo, conduziu uma segunda análise com o objetivo de verificar a presença de negligência visual após o AVC isquêmico em pacientes com e sem tratamento trombolítico, e determinar se a trombólise seria um preditor de negligência visual. No exame neuropsicológico, 22% de todos os pacientes com AVC apresentaram negligência visual. A taxa de frequência de negligência visual no grupo tratado foi de 15% e 28% nos não tratados, entretanto, a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Apesar disso, os pacientes do grupo não tratado apresentaram maior risco de negligência visual sendo assim, a conclusão do estudo sugeriu que a trombólise era preditor de ausência de negligência visual (20).

Um caso controle retrospectivo com 75 pacientes, avaliou o efeito do rt-PA sobre a afasia e comparou o potencial de recuperação das atividades prévias 6 meses e 1 ano após infarto da artéria cerebral média esquerda. A afasia foi menos severa nos pacientes tratados, avaliados 1 semana após o AVC ($p = 0,028$) mas não aos 3 meses ($p = 0,872$). Contudo, em uma segunda análise, utilizando análise de razão de verossimilhança, aos 3 meses a afasia foi menos severa no grupo tratado ($p = 0,011$). A trombólise foi associada à desfecho favorável nas avaliações de linguagem tanto na primeira semana ($P = 0,002$) quanto em 3 meses ($P = 0,001$). Não foram observados associação entre os tipos de afasia e tratamento rt-PA na primeira semana e 3 meses. Afasia atípica e de condução foram associadas à potencial de recuperação aos 6 meses (RC 12,96, IC 95%: 1,56-107,48, $P = 0,002$) e 1 ano (RC 13,84, IC 95%: 1,67-114,86; $P = 0,015$) (153).

Os quatro subitens do NIHSS, conhecidos como Cog-4, que avaliam orientação, função executiva, linguagem e atenção foram investigados em 2734 pacientes tratados por trombólise, com o objetivo de verificar o efeito da terapia trombolítica sobre a Cog-4. Assumindo que a Cog-4 adiciona informações à mRS modificada, e devesse revelar os efeitos da trombólise nas subcategorias da mRS, também foi investigado o efeito da terapia nas subcategorias da mRS em especial subcategorias 4 e 5. Um total de 6268 (2734 tratados por trombólise e 3534 tratados convencionalmente) tiveram seus resultados comparados em 90 dias após o AVC. Como esperado, o mRS mostrou diferença significativa entre grupos (RC 1,56; IC 95% 1,43-1,72; $P < 0,001$). Após ajuste por idade, gravidade do AVC e lateralização hemisférica, a distribuição dos escores de Cog-4 aos 90 dias foi melhor em trombolizados pacientes em comparação com pacientes não trombolizados (RC 1,31; IC 1,18-1,47; $P = 0,006$). No entanto, na análise estratificada, teste para verificação da contribuição adicional da Cog-4, além da detectada pela mRS, não houve diferença significativa entre o grupo trombolizado e não trombolizado (RC 1,01; IC 0,90-1,14; $P = 0,669$). A Cog-4 não foi responsiva ao tratamento, mesmo dentro da mRS nas categorias 4 e 5, apesar de déficits cognitivos substanciais nesses pacientes (154).

De fato, os estudos que vem estudando o efeito da terapia trombolítica sobre as funções cognitivas são heterogêneos e mostram resultados conflitantes. Adicionalmente, há um vasto número de testes neuropsicológicos para acessar o mesmo domínio cognitivo o que pode gerar resultados diferentes em estudos com objetivos semelhantes. O declínio cognitivo e os efeitos da

terapia trombolítica sobre este contexto foram recentemente identificados como área prioritária de estudos entre os pacientes pós AVC (9).

3. MARCO CENCEITUAL

Os fatores de risco vasculares estimulam uma reação inflamatório-proliferativa na parede do vaso que desencadeia a doença vascular. Estão diretamente relacionados a este contexto, a aterosclerose e a formação de êmbolos, responsáveis pela obliteração arterial e redução do aporte sanguíneo cerebral (AVC isquêmico). Os danos causados ao tecido nervoso geram déficits funcionais, na fase aguda, relacionados com a área cortical acometida. Quando há a possibilidade de tratamento pela terapia trombolítica (rt-PA), ocorre recanalização arterial e reestabelecimento do fluxo sanguíneo local promovendo redução da área de penumbra e consequente redução dos déficits físico-funcionais e mortalidade. Por outro lado, desfechos de declínio cognitivo e demência após o ictus, são frequentemente observados e parecem ter uma trajetória bastante variável. O efeito da terapia trombolítica sobre este cenário bem como, a relação entre a recuperação dos déficits físico-funcionais e permanência do pobre desfecho cognitivo a médio e longo prazo são desconhecidos e carece de investigação.

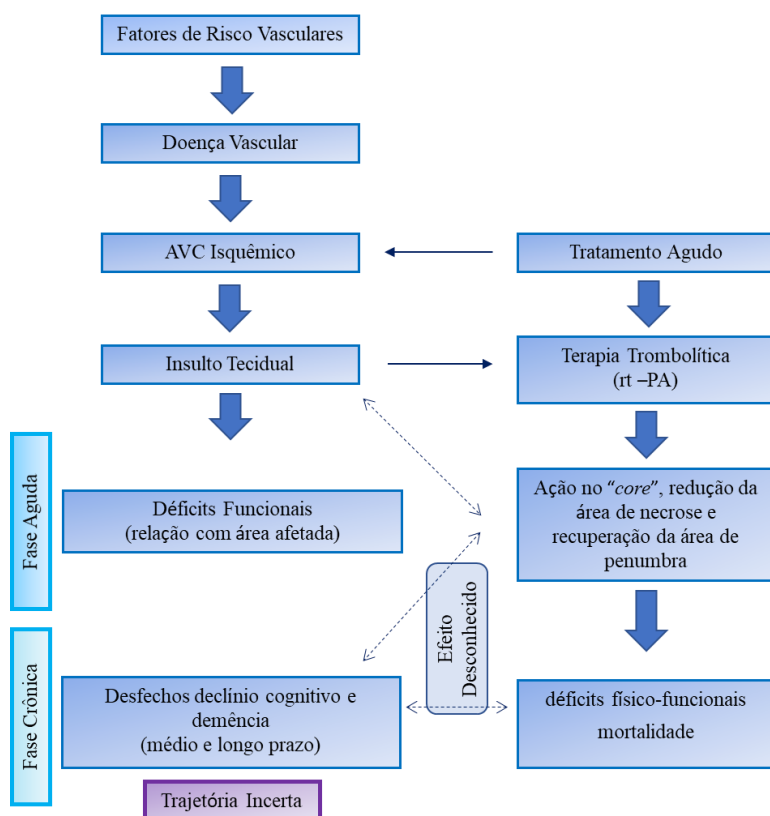


Figura 4. Marco Conceitual do declínio cognitivo após o AVC isquêmico.

4. JUSTIFICATIVA

A disfunção cognitiva após o AVC é uma comorbidade frequentemente observada em pacientes que sofreram esta injúria. Pelo menos 20% dos pacientes desenvolvem comprometimento cognitivo em poucos meses depois do evento e estima-se um crescimento de 3% nas taxas de declínio após um ano da lesão cerebral (9). Adicionalmente, as disfunções cognitivas aumentam a dependência funcional e mortalidade (8).

Teoricamente, a terapia trombolítica com rt-PA deveria melhorar os resultados cognitivos pela redução da lesão neurológica advinda da restauração do fluxo sanguíneo dos vasos ocluídos (17). Entretanto, pouco se sabe sobre a ação da terapia trombolítica nas funções cognitivas. Nys, 2005 foi o primeiro a publicar sobre este assunto e seus achados sugeriram um efeito positivo da terapia, de curto prazo, sobre os domínios cognitivos. Todavia, os poucos estudos adicionais existentes são heterogêneos e mostram resultados controversos. Adicionalmente os efeitos da terapia trombolítica de longo prazo não foram estudados.

Desta forma, este estudo foi conduzido para verificar o efeito da terapia trombolítica (rt-PA) sobre a ocorrência de declínio cognitivo de pacientes pós AVC em 18 meses de seguimento.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Primário

Verificar o efeito da terapia trombolítica (rt-PA) sobre a ocorrência de declínio cognitivo de pacientes pós acidente vascular cerebral isquêmico em 18 meses de seguimento.

5.2 Objetivos Secundários

Determinar a ocorrência de declínio cognitivo em 30-90 dias, 6, 12 e 18 meses de seguimento de pacientes tratados e não tratados pelo rt-PA.

Identificar preditores de declínio cognitivo relacionados ao AVC e ao tratamento trombolítico.

Identificar o período do segmento que inicia o declínio cognitivo dos pacientes tratados e não tratados pelo rt-PA.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joseph, P, Leong, D, Mckee, M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res.* 2017;121(6):677-94.
2. Benjamin, EJ, Blaha, MJ, Chiuve, SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the american heart association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
3. Ferri, CP, Schoenborn, C, Kalra, L, et al. Prevalence of stroke and related burden among older people living in latin america, india and china. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1074-82.
4. Ministério da Saúde - Governo do Brasil. Indicadores de dados básicos - Brasil - 2015. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 15 fev. 2018..
5. Meschia, JF, Bushnell, C, Boden-Albala, B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2014;45(12):3754-832.
6. Organização mundial da saúde. Manual steps de acidentes vasculares cerebrais da oms: Enfoque passo a passo para a vigilância de acidentes vasculares cerebrais. Organização mundial da saúde: Genebra; 2006 [acesso em outubro 2017]. 2006.
7. Otwell, JL, Phillippe, HM, Dixon, KS. Efficacy and safety of i.V. Alteplase therapy up to 4.5 hours after acute ischemic stroke onset. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(13):1070-4.
8. Nys, GM, Van Zandvoort, MJ, De Kort, PL, et al. Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: A follow-up study of 111 cases. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(7):795-806.
9. Broome, LJ, Battle, CE, Lawrence, M, et al. Cognitive outcomes following thrombolysis in acute ischemic stroke: A systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2868-75.
10. Nys, GM, Van Zandvoort, MJ, Algra, A, et al. Cognitive and functional outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with a first symptomatic brain infarct. *J Neurol.* 2006;253(2):237-41.
11. Patel, MD, Coshall, C, Rudd, AG, et al. Cognitive impairment after stroke: Clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(4):700-6.
12. Schaapsmeeders, P, Maaijwee, NA, Van Dijk, EJ, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2013;44(6):1621-8.
13. Ballard, C, Rowan, E, Stephens, S, et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke.* 2003;34(10):2440-4.
14. Rasquin, SM, Lodder, J, Ponds, RW, et al. Cognitive functioning after stroke: A one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(2):138-44.
15. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
16. Hacke, W, Kaste, M, Bluhmki, E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-29.
17. Barber, PA, Davis, SM, Infeld, B, et al. Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke.* 1998;29(12):2522-8.

18. Neumann-Haefelin, T, Du Mesnil De Rochemont, R, Fiebich, JB, et al. Effect of incomplete (spontaneous and postthrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: A magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2004;35(1):109-14.
19. Wardlaw, JM, Murray, V, Berge, E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):Cd000213.
20. Kettunen, JE, Nurmi, M, Koivisto, AM, et al. The presence of visual neglect after thrombolytic treatment in patients with right hemisphere stroke. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:434120.
21. Laihosalo, M, Kettunen, JE, Koivisto, AM, et al. Thrombolytic therapy and visuoperceptual functions in right hemisphere infarct patients. *J Neurol*. 2011;258(6):1021-5.
22. Lo, EH, Dalkara, T, Moskowitz, MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):399-415.
23. De Ryck, A, Brouns, R, Geurden, M, et al. Risk factors for poststroke depression: Identification of inconsistencies based on a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(3):147-58.
24. Murray, CJ, Lopez, AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-57.
25. Prabhakaran, S, Ruff, I, Bernstein, RA. Acute stroke intervention: A systematic review. *JAMA*. 2015;313(14):1451-62.
26. Martins, SC, Freitas, GR, Pontes-Neto, OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part ii: Stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):885-93.
27. Leong, DP, Joseph, PG, Mckee, M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: Prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ Res*. 2017;121(6):695-710.
28. Bangalore, S, Schwamm, L, Smith, EE, et al. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Med*. 2014;127(8):728-38.
29. Peisker, T, Koznar, B, Stetkarova, I, et al. Acute stroke therapy: A review. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(1):59-66.
30. Polotsky, HN, Polotsky, AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010;28(5):426-34.
31. Doyle, KP, Simon, RP, Stenzel-Poore, MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):310-8.
32. Woodruff, TM, Thundyil, J, Tang, SC, et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener*. 2011;6(1):11.
33. Drake, C, Boutin, H, Jones, MS, et al. Brain inflammation is induced by co-morbidities and risk factors for stroke. *Brain Behav Immun*. 2011;25(6):1113-22.
34. Fisher, M, Bastan, B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1):S79-85.
35. Kidwell, CS, Alger, JR, Saver, JL. Beyond mismatch: Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(11):2729-35.
36. Del Zoppo, GJ, Sharp, FR, Heiss, WD, et al. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(9):1836-51.
37. Emsley, HC, Smith, CJ, Tyrrell, PJ, et al. Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care. *Neurocrit Care*. 2008;9(1):125-38.
38. Astrup, J, Siesjo, BK, Symon, L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.

39. Markus, HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):353-61.
40. Fisher, M. The ischemic penumbra: Identification, evolution and treatment concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 1:1-6.
41. Fisher, M, Garcia, JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology*. 1996;47(4):884-8.
42. Toglia, J, Askin, G, Gerber, LM, et al. Association between 2 measures of cognitive instrumental activities of daily living and their relation to the montreal cognitive assessment in persons with stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017.
43. Kapoor, A, Lanctot, KL, Bayley, M, et al. "Good outcome" isn't good enough: Cognitive impairment, depressive symptoms, and social restrictions in physically recovered stroke patients. *Stroke*. 2017;48(6):1688-90.
44. Lawton, MP, Brody, EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
45. Kwakkel, G, Veerbeek, JM, Harmeling-Van Der Wel, BC, et al. Diagnostic accuracy of the barthel index for measuring activities of daily living outcome after ischemic hemispheric stroke: Does early poststroke timing of assessment matter? *Stroke*. 2011;42(2):342-6.
46. Park, YH, Jang, JW, Park, SY, et al. Executive function as a strong predictor of recovery from disability in patients with acute stroke: A preliminary study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(3):554-61.
47. Shelton, FN, Reding, MJ. Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. *Stroke*. 2001;32(1):107-12.
48. Kessner, SS, Bingel, U, Thomalla, G. Somatosensory deficits after stroke: A scoping review. *Top Stroke Rehabil*. 2016;23(2):136-46.
49. Bienkiewicz, MM, Brandi, ML, Goldenberg, G, et al. The tool in the brain: Apraxia in adl. Behavioral and neurological correlates of apraxia in daily living. *Front Psychol*. 2014;5:353.
50. Boyle, PA, Cahn-Weiner, D. Assessment and prediction of functional impairment in vascular dementia. *Expert Rev Neurother*. 2004;4(1):109-14.
51. Cederfeldt, M, Gosman-Hedstrom, G, Savborg, M, et al. Influence of cognition on personal activities of daily living (p-adl) in the acute phase: The gothenburg cognitive stroke study in elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(1):118-22.
52. Cioncoloni, D, Piu, P, Tassi, R, et al. Relationship between the modified rankin scale and the barthel index in the process of functional recovery after stroke. *NeuroRehabilitation*. 2012;30(4):315-22.
53. Harrison, JK, McArthur, KS, Quinn, TJ. Assessment scales in stroke: Clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*. 2013;8:201-11.
54. Huybrechts, KF, Caro, JJ. The barthel index and modified rankin scale as prognostic tools for long-term outcomes after stroke: A qualitative review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1627-36.
55. Uyttenboogaart, M, Luijckx, GJ, Vroomen, PC, et al. Measuring disability in stroke: Relationship between the modified rankin scale and the barthel index. *J Neurol*. 2007;254(8):1113-7.
56. Wolfe, CD, Taub, NA, Woodrow, EJ, et al. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*. 1991;22(10):1242-4.
57. Haggard, P, Cockburn, J, Cock, J, et al. Interference between gait and cognitive tasks in a rehabilitating neurological population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):479-86.

58. Fong, KN, Chan, CC, Au, DK. Relationship of motor and cognitive abilities to functional performance in stroke rehabilitation. *Brain Inj.* 2001;15(5):443-53.
59. Man, DW, Tam, SF, Hui-Chan, C. Prediction of functional rehabilitation outcomes in clients with stroke. *Brain Inj.* 2006;20(2):205-11.
60. Hajek, VE, Gagnon, S, Ruderman, JE. Cognitive and functional assessments of stroke patients: An analysis of their relation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(12):1331-7.
61. Jimenez-Caballero, PE, Lopez-Espuela, F, Portilla-Cuenca, JC, et al. [evaluation of the instrumental activities of daily living following a stroke by means of the lawton and brody scale]. *Rev Neurol.* 2012;55(6):337-42.
62. Sarker, SJ, Rudd, AG, Douiri, A, et al. Comparison of 2 extended activities of daily living scales with the barthel index and predictors of their outcomes: Cohort study within the south london stroke register (slsr). *Stroke.* 2012;43(5):1362-9.
63. Muhr, O, Persson, HC, Sunnerhagen, KS. Long-term outcome after reperfusion-treated stroke. *J Rehabil Med.* 2017;49(4):316-21.
64. House, A, Knapp, P, Bamford, J, et al. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke.* 2001;32(3):696-701.
65. Robinson, RG, Jorge, RE. Post-stroke depression: A review. *Am J Psychiatry.* 2016;173(3):221-31.
66. Wei, N, Yong, W, Li, X, et al. Post-stroke depression and lesion location: A systematic review. *J Neurol.* 2015;262(1):81-90.
67. Robinson, RG, Starr, LB, Kubos, KL, et al. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Findings during the initial evaluation. *Stroke.* 1983;14(5):736-41.
68. Pohjasvaara, T, Leppavuori, A, Siira, I, et al. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke.* 1998;29(11):2311-7.
69. Cully, JA, Gfeller, JD, Heise, RA, et al. Geriatric depression, medical diagnosis, and functional recovery during acute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(12):2256-60.
70. Hackett, ML, Pickles, K. Part i: Frequency of depression after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014;9(8):1017-25.
71. Kimura, M, Robinson, RG, Kosier, JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression : A double-blind treatment trial. *Stroke.* 2000;31(7):1482-6.
72. Simis, S, Nitrini, R. Cognitive improvement after treatment of depressive symptoms in the acute phase of stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(2b):412-7.
73. Roth, M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci.* 1955;101(423):281-301.
74. Folstein, MF, Maiberger, R, Mchugh, PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40(10):1018-20.
75. Arbelaez, JJ, Ariyo, AA, Crum, RM, et al. Depressive symptoms, inflammation, and ischemic stroke in older adults: A prospective analysis in the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(11):1825-30.
76. Brietzke, E, Stertz, L, Fernandes, BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;116(3):214-7.
77. Van Exel, E, Gussekloo, J, De Craen, AJ, et al. Inflammation and stroke: The leiden 85-plus study. *Stroke.* 2002;33(4):1135-8.
78. Dhabhar, FS, Burke, HM, Epel, ES, et al. Low serum il-10 concentrations and loss of regulatory association between il-6 and il-10 in adults with major depression. *J Psychiatr Res.* 2009;43(11):962-9.

79. Asplund, K, Eriksson, M. Inflammation, poststroke depression and statins. *Int J Stroke*. 2011;6(6):567-8.
80. Nickel, A, Thomalla, G. Post-stroke depression: Impact of lesion location and methodological limitations-a topical review. *Front Neurol*. 2017;8:498.
81. Gazzaniga, M, Sivry, Richard. Neurociência cognitiva: a biologia da mente. 2 ed. 2006. 20-37p.
82. Fuster, JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*. 2002;31(3-5):373-85.
83. Diamond, A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68.
84. Malloy-Diniz Lf, DPJ, Sedó M, Fuentes D, Leite Wb. Neuropsicologia das funções executivas e da atenção. *Neuropsicologia: teoria e prática*. 2014:115-38.
85. Fuster, J. The prefrontal cortex. 2008.
86. Fuster, JM. The prefrontal cortex--an update: Time is of the essence. *Neuron*. 2001;30(2):319-33.
87. Izquierdo, IA. Memória: Tipos e mecanismos – achados recentes. *Revista USP*. 2013;98:9-16.
88. Izquierdo, I. Memórias. *Estudos Avançados*. 1989;3:89-112.
89. Troyer, AK. Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000;22(3):370-8.
90. Donnelly, KM, Allendorfer, JB, Szaflarski, JP. Right hemispheric participation in semantic decision improves performance. *Brain Res*. 2011;1419:105-16.
91. Schouten, EA, Schiemanck, SK, Brand, N, et al. Long-term deficits in episodic memory after ischemic stroke: Evaluation and prediction of verbal and visual memory performance based on lesion characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(2):128-38.
92. Chaves, ML, Izquierdo, I. Previous exposure to a novel experience enhances performance in two simple memory tests in humans. *Braz J Med Biol Res*. 1986;19(2):211-9.
93. Chaves, MLF. Memória humana: Aspectos clínicos e modulação por estados afetivos. *Psicologia USP*. 1993;4:139-69.
94. Brown Gg, EZL. Neuropsychological aspects of stroke. In: Waldstein sr, elias mf. *Neuropsychology of cardiovascular disease*. 1st ed 2001. 301-24p.
95. Ta, KWVD. Strategies of discourse comprehension. 1983.
96. Pinto, RDCN, Santana, AP. Semiologia das afasias: Uma discussão crítica. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2009;22:413-21.
97. Price, CJ. The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *J Anat*. 2000;197 Pt 3:335-59.
98. Bookheimer, SY, Zeffiro, TA, Blaxton, T, et al. Regional cerebral blood flow during object naming and word reading. *Hum Brain Mapp*. 1995;3(2):93-106.
99. Kummerer, D, Hartwigsen, G, Kellmeyer, P, et al. Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain*. 2013;136(Pt 2):619-29.
100. Cornoldi, CV, T. Visuo-spatial working memory and individual differences. 2003:169
101. Baddeley, A. Working memory: Theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:1-29.
102. Mattei Ta, MJ. A cognição espacial e seus distúrbios: O papel do córtex parietal posterior. *Revista Neurociências*. 2005;13(2):093-9.
103. Cho, SJ, Yu, KH, Oh, MS, et al. Post-stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment. *BMC Neurol*. 2014;14:244.

104. Korczyn, AD, Vakhapova, V, Grinberg, LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):2-10.
105. Mijajlovic, MD, Pavlovic, A, Brainin, M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med.* 2017;15(1):11.
106. Pendlebury, ST, Rothwell, PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1006-18.
107. Kokmen, E, Whisnant, JP, O'fallon, WM, et al. Dementia after ischemic stroke: A population-based study in rochester, minnesota (1960-1984). *Neurology.* 1996;46(1):154-9.
108. Gottesman, RF, Hillis, AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):895-905.
109. Duron, E, Hanon, O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):363-81.
110. Pohjasvaara, T, Erkinjuntti, T, Vataja, R, et al. Correlates of dependent living 3 months after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(5):259-66.
111. Desmond, DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *J Neurol Sci.* 2004;226(1-2):3-7.
112. Makin, SD, Turpin, S, Dennis, MS, et al. Cognitive impairment after lacunar stroke: Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):893-900.
113. Kernie, SG, Parent, JM. Forebrain neurogenesis after focal ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2010;37(2):267-74.
114. Stoodley, CJ. The cerebellum and cognition: Evidence from functional imaging studies. *Cerebellum.* 2012;11(2):352-65.
115. Sachdev, PS, Brodaty, H, Valenzuela, MJ, et al. Progression of cognitive impairment in stroke patients. *Neurology.* 2004;63(9):1618-23.
116. Hurford, R, Charidimou, A, Fox, Z, et al. Domain-specific trends in cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 2013;260(1):237-41.
117. Brainin, M, Tuomilehto, J, Heiss, WD, et al. Post-stroke cognitive decline: An update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol.* 2015;22(2):229-38, e13-6.
118. Arba, F, Quinn, T, Hankey, GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: Analysis from vista. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(6):603-7.
119. Zhong, W, Cruickshanks, KJ, Schubert, CR, et al. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis.* 2012;224(2):506-10.
120. Lin, CJ, Tu, PC, Chern, CM, et al. Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85441.
121. Balucani, C, Viticchi, G, Falsetti, L, et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in bilateral asymptomatic carotid stenosis. *Neurology.* 2012;79(17):1788-95.
122. Ihle-Hansen, H, Thommessen, B, Fagerland, MW, et al. Multifactorial vascular risk factor intervention to prevent cognitive impairment after stroke and tia: A 12-month randomized controlled trial. *Int J Stroke.* 2014;9(7):932-8.
123. Moore, SA, Hallsworth, K, Jakovljevic, DG, et al. Effects of community exercise therapy on metabolic, brain, physical, and cognitive function following stroke: A randomized controlled pilot trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(7):623-35.

124. Kauranen, T, Laari, S, Turunen, K, et al. Use of stroke-related income supplements and predictors of use in a working-aged finnish ischemic stroke cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(8):1715-23.
125. Hoylaerts, M, Rijken, DC, Lijnen, HR, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem.* 1982;257(6):2912-9.
126. Kirmani, JF, Alkawi, A, Panezai, S, et al. Advances in thrombolytics for treatment of acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012;79(13 Suppl 1):S119-25.
127. Collen, D, Lijnen, HR. Molecular basis of fibrinolysis, as relevant for thrombolytic therapy. *Thromb Haemost.* 1995;74(1):167-71.
128. Marder, VJ, Novokhatny, V. Direct fibrinolytic agents: Biochemical attributes, preclinical foundation and clinical potential. *J Thromb Haemost.* 2010;8(3):433-44.
129. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, TEIEDDCET. Ministério da saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de ciência e tecnologia. Parecer técnico-científico: O uso do alteplase (rt – pa) no acidente vascular. Cerebral isquêmico. Brasília – DF; 2009 Janeiro/2009.
130. Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA.* 1995;274(13):1017-25.
131. Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ecass ii). Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet.* 1998;352(9136):1245-51.
132. Clark, WM, Wissman, S, Albers, GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The atlantis study: A randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA.* 1999;282(21):2019-26.
133. Meyer, JS, Gilroy, J, Barnhart, MI, et al. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Double-blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral arterial occlusion. *Neurology.* 1963;13:927-37.
134. Mori, E, Yoneda, Y, Tabuchi, M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology.* 1992;42(5):976-82.
135. 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;346(8989):1509-14.
136. Brott, TG, Haley, EC, Jr., Levy, DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part i. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke.* 1992;23(5):632-40.
137. Haley, EC, Jr., Levy, DE, Brott, TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part ii. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke.* 1992;23(5):641-5.
138. Jauch, EC, Saver, JL, Adams, HP, Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2013;44(3):870-947.
139. Friedrich, B, Gawlitza, M, Fahnert, J, et al. Interventional ischemic stroke treatment-a (r)evolution. *Rofo.* 2016;188(3):259-67.
140. Blacquiere, D, Lindsay, MP, Foley, N, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Telestroke best practice guidelines update 2017. *Int J Stroke.* 2017;12(8):886-95.
141. Saver, JL. Time is brain-quantified. *Stroke.* 2006;37(1):263-6.

142. Hacke, W, Donnan, G, Fieschi, C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768-74.
143. Adeoye, O, Hornung, R, Khatri, P, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the united states: A doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke*. 2011;42(7):1952-5.
144. Huang, Y, Sharma, VK, Robinson, T, et al. Rationale, design, and progress of the enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study (enchanted) trial: An international multicenter 2 x 2 quasi-factorial randomized controlled trial of low-vs. Standard-dose rt-pa and early intensive vs. Guideline-recommended blood pressure lowering in patients with acute ischaemic stroke eligible for thrombolysis treatment. *Int J Stroke*. 2015;10(5):778-88.
145. Wang, X, Robinson, TG, Lee, TH, et al. Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: Secondary analysis of the enchanted randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017.
146. Strbian, D, Saposnik, G. Review of the enchanted trial (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study): How low can we go with intravenous tissue-type plasminogen activator dose and blood pressure level? *Stroke*. 2016;47(12):3063-4.
147. Sociedade brasileira de doenças cerebrovasculares (sbdcv). [brazilian consensus for the thrombolysis in acute ischemic stroke]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3-a):675-80.
148. Brasil. Ministério Da Saúde. Portaria N°664, DDaD. Brasil. Ministério da saúde. Portaria n°664, de 12 de abril de 2012. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. . *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 de abril. 2012*. 2012.
149. Martins, SC, Friedrich, MA, Brondani, R, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in the elderly: An emergent condition in developing countries. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(5):459-64.
150. Wang, Y, Li, Q, Wang, J, et al. Combination of thrombolytic therapy and neuroprotective therapy in acute ischemic stroke: Is it important? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):416-22.
151. Provenzale, JM, Jahan, R, Naidich, TP, et al. Assessment of the patient with hyperacute stroke: Imaging and therapy. *Radiology*. 2003;229(2):347-59.
152. Tanne, D, Kasner, SE, Demchuk, AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: The multicenter rt-pa stroke survey. *Circulation*. 2002;105(14):1679-85.
153. Jacquin, A, Virat-Brassaud, ME, Rouaud, O, et al. Vascular aphasia outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2014;71(5-6):288-95.
154. Hajjar, K, Fulton, RL, Diener, HC, et al. Does the cognitive measure cog-4 show improvement among patients treated with thrombolysis after acute stroke? *Int J Stroke*. 2013;8(8):652-6.
155. Wollenweber, FA, Zietemann, V, Rominger, A, et al. The determinants of dementia after stroke (dedemas) study: Protocol and pilot data. *Int J Stroke*. 2014;9(3):387-92.

7. ARTIGOS

7.1 Artigo 1

Revista – Journal of Stroke and Cerebrovascular Disorders

Situação – Submetido (ANEXO N)

Formatação – Conforme normas da JSCVD

The effect of thrombolysis on 6-months occurrence of cognitive decline in first-ever ischemic stroke adult patients

Edla da-Silva-Martin^{1,2}, Liliane Dalpizol², Aline de Deus dos Santos², Priscila Rohers², Lucieli Giongo², Daniela Bertolotti², Fernanda da Silva Rodrigues², Paolla Gabriela de Oliveira Barros², Caroline Müller², Marcela Daniel², Andrea Almeida², Sheila Cristina Ouriques Martins^{2,3}, Márcia Lorena Chaves^{1,2,3}

Affiliations

¹ Post Graduation Program in Medicine: Health Sciences FAMED/UFRGS

² Neurology Service HCPA

³ Department of Internal Medicine, UFRGS School of Medicine

Correspondence Author

Márcia L. F. Chaves,

Rua Ramiro Barcelos, 2350/ sala 2040, 90035-091, Porto Alegre, RS, Brasil.

Phone: +55 51 3359.8520

Email: mchaves@hcpa.edu.br.

Short Title: Cognitive Decline after Thrombolysis.

Key-words: acute ischemic stroke, thrombolysis, cognitive decline

Abstract

Objectives: To evaluate the effect of the thrombolysis in patients (previously not demented) with first-ever ischemic stroke on the occurrence of cognitive decline in 30-90 days and 6 months.

Methods: We followed a quasi-experimental design in 37 rt-PA treated and 63 non treated patients. The cognitive decline was assessed with the CDR global score. The Mini Mental State examination, semantic and phonemic verbal fluencies, clock drawing test, Boston naming test, and digit span were also used. The functional capacity was evaluated by Katz activities of daily living scale and modified Barthel index, and motor function by Fulg Meyer scale, and the modified Rankin scale. Beck Depression Inventory was used to assess depressive symptoms.

Results: The rt-PA group showed more severe stroke at admission. The frequency of cognitive decline in 30-90 days was not significantly different (Pearson χ^2 1.387; $p = 0.295$) between groups (45% x 33.3%). In 6 months, the rate of cognitive decline was 43.2% among rt-PA group and 33.9% in the non treated group (Pearson χ^2 0.824; $p = 0.389$). In 30-90 days motor status increases 1.43 (95% CI 1.07-1.90) the risk of cognitive decline, but at 6 months no influence was observed. No significant difference in the cognitive domains and activity of daily living scales was observed among patients with cognitive decline. **Conclusions:** Rates of cognitive decline were similar between rt-PA group and non treated group in 30-90 days and 6 months. Worst motor function was associated with higher risk of cognitive decline in 30-90 days independent on treatment.

Introduction

One-third of patients have dementia in the first year after stroke, and about 60% of them suffer from some form of cognitive decline [1]. Post-stroke dementia is often recognized in the first weeks to months post ictus and, thereafter, its prevalence increases with time. The post-stroke cognitive impairment may progress 10% per year [2, 3] or 50% over 5 years [3, 4], and is associated with increased risk of functional decline and mortality [5]. On the other hand, post-stroke cognitive impairment can improve during follow-up in approximately 16%-20% of elderly patients [6].

The intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) treatment in the acute stage of ischemic stroke improves survival and functional outcomes [7]. These effects are thought to be due to the early recanalization of occluded arteries, reducing the amount of tissue at risk of infarction [8]. Early reperfusion, and the subsequent reduction of lesion volume, is one of the best predictors of good outcome after ischemic stroke [9].

Theoretically, thrombolytics could improve post-stroke cognitive outcomes. By studying for the first time the effects of rt-PA treatment on global cognition in patients with ischemic stroke, Nys and coworkers did not observe any effect of treatment in 6 months but showed a favorable effect on functional outcome (ADL and IADL) [10]. The authors believed recanalization had short-term effect on cognition but not long-term [10, 11]. A recent systematic review suggests that the existing evidence is limited and shows short- and long-term variation, emphasizing the need for cohort studies [1]. Another relevant point is the absence of rates of cognitive decline in these investigations on cognitive outcomes after stroke treated with thrombolytics. Therefore, we hypothesized rt-PA therapy would affect the rates of cognitive decline in short-time (30-90 days) and in 6 months. The present study evaluated the effect of the thrombolytic therapy in adult patients (previously not demented) with first-ever ischemic stroke on the occurrence of cognitive decline in 30-90 days and 6 months of follow-up using the CDR scale (global score) as outcome measure. We also evaluated the effect of the treatment on 4 cognitive domains, functional capacity, depressive symptoms and motor function, as well as the relation of motor status and cognitive outcome.

Methods

We carried out a quasi-experimental investigation with patients with first-ever symptomatic ischemic stroke admitted to the stroke unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, southern Brazil) between January 2014 and January 2015 who were eligible for the study. They were evaluated for inclusion immediately after hospital admission, and were reassessed at 30-90 days and 6 months after the stroke. The intervention with thrombolytic medication (rt-PA) followed the international standard protocol [12]. Thus, the allocation of patients in the intervention and non-intervention groups was not random.

At Hospital de Clínicas de Porto Alegre, intravenous administration of rt-PA was supplied to all patients arriving at the stroke unit within 4.5 hours after stroke, if they did not have exclusion criteria for thrombolysis as recommended in the NINDS study [12]. Apart from the rt-PA intervention, stroke treatment was standardized according to the same protocol.

The diagnosis of stroke was based on the presence of both an acute focal deficit and an associated lesion on CT or MRI. We excluded patients with a neurological or psychiatric history, with a history of preexistent cognitive deterioration (as defined by a score of 3.6 or higher on the short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly – IQCODE Brazilian Version) [13], and patients who were admitted to the hospital > 24 hours following the first symptoms.

Patients or relatives answered the IQ-CODE in the immediate period to the ischemic event to evaluate functional and memory conditions in addition to the presence of depression prior to the stroke, constituting the selection evaluation. Patients with aphasia and unilateral neglect, with a history of cognitive impairment, and depression were also excluded.

The follow-up evaluations were carried out in the outpatient clinic of the same hospital. The first evaluation occurred between 30 and 90 days after the ischemic event, as soon as patients were discharged from the hospital and could attend the outpatient appointment. The second evaluation was 6 months after the first (Figure 1).

Two hundred fifty-two patients were interviewed for selection, of which 100 (40%) fulfilled the inclusion criteria for the study. 152 were excluded according to the exclusion criteria. Of the 100 patients included in the study, 37 fulfilled criteria for thrombolytic treatment and composed the experimental group. The remaining 63 patients, who did not fulfill the guidelines for

thrombolytic therapy, composed the control group. The baseline demographic and clinical data of the study groups are shown in Table 1.

The team that evaluated the patients in the emergency room and defined the use of thrombolytic did not participate in the assessments. Likewise, the team that performed the assessments over time was kept blind to the intervention to which each patient was submitted.

The primary endpoint was cognitive impairment or dementia, and the positive cases observed in any evaluation were referred to the specialist outpatient clinic.

Instruments

At baseline, the protocol included the demographic data (i.e, age, gender, education, socioeconomic status, etc.), the NIHSS scale [14], and the modified Rankin scale [15].

Socioeconomic status was assessed with the ABEP questionnaire [16]. Social class is classified as A, B, C (subclassified into 1 and 2) and D and E. Class A is the upper social class, B and C are upper middle and middle classes, and D and E are the lower classes.

A neuropsychological examination was administered at time 1 and time 2 post-stroke, and was performed by the same investigators. The cognitive tests covering 4 domains (verbal memory, executive function, visuospatial abilities, and language) were: the Mini Mental State examination (MMSE) [17], the semantic verbal fluency [18], the phonemic verbal fluency [19], the clock drawing test [20], the Boston naming test [21], and the Wechsler's digit span [22]. Additionally, we evaluated functional capacity with the Kats' ADL and IADL (basic and instrumental activities of daily living) [23] and the modified Barthel index [24]; motor function with the Fulg Meyer scale [25], and the modified Rankin scale; and depressive symptoms with the Beck Depression Inventory - BDI [26].

Except for socio-demographic data, all instruments were applied in the follow-up assessments. Definition of the outcome measure: Cognitive decline was assessed with the Clinical Dementia Rating global score (CDR-GS) [27, 28] and patients were classified as cognitively intact (CDR=0) and cognitive decline (CDR \geq 0.5).

The study was approved by the Research Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (#10-0336). All patients and/or family member signed the Informed Consent Term for the study.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows 18.0) software. Descriptive data (mean, SD and frequency) were calculated for demographic and clinical data. Categorical variables were tested by Pearson chi-square test or Fisher exact. Parametric and non parametric variables were analyzed with the Student's t test or the Mann-Whitney test. Baseline NIHSS controlled analysis was carried out with ANCOVA (Covariance of Analysis), defining "group" as the variable for rt-PA treated and non treated patients. A Poisson regression for the outcome cognitive decline classified with the CDR scale (global score) was used for the assessment of association with treatment group adjusting for baseline stroke severity (NIHSS) and motor status (modified Rankin scale).

Results

Table 1 presents the patient characteristics. The rt-PA group presented more severe stroke as measured by the NIHSS at admission. No age, gender, education, and stroke related variables differed significantly between groups.

The frequency of cognitive decline in 30-90 days post-stroke was not significantly different (Pearson χ^2 1.387; $p = 0.295$) between the rt-PA group (18; 45%) and control group (20; 33.3%). In 6 months, the rate of cognitive decline was 43.2% ($n = 16$) among rt-PA treated patients and 33.9% ($n = 19$) in non-treated patients (Pearson χ^2 0.824; $p = 0.389$) (Table 2).

A Poisson regression for the outcome cognitive decline was carried out adjusting for baseline stroke severity (NIHSS) and motor status (modified Rankin scale). In 30-90 days, each point in the modified Rankin scale increases the risk of cognitive decline in 1.43 (95% CI 1.07-1.90) independent on group and stroke severity. At 6 months, treatment group, motor status and stroke severity showed no influence on the occurrence of cognitive decline (HR = 1.27 [95% CI = 0.86-1.88] and 1.05 [95% CI = 0.89-1.23] respectively) (Table 3).

The ANCOVA controlled for baseline NIHSS with the variables assessed in 30-90 days showed significant differences between the groups. rt-PA treated patients showed lower scores in the MMSE, the phonemic verbal fluency, the semantic verbal fluency, and in functional (ADL, IADL), motor (Fulg-Meyer) and mood evaluations (BDI) (Table 4). In 6 months, rt-PA treated patients presented lower scores in the MMSE and phonemic verbal fluency, IADL, ADL and Fulg-Meyer scale (Table 4).

We also analyzed the cognitive and functional tests only among patients who presented cognitive decline from both groups. In the multivariate ANOVA controlled for baseline NIHSS, no significant difference in the cognitive domains and activity of daily living scales (basic and instrumental) was observed ($p > 0.05$, data not shown).

Discussion

The main aim of the present study was to evaluate the effect of the thrombolytic treatment on the rates of cognitive decline using the CDR global score as the outcome measure in adult patients (previously not demented) with first-ever ischemic stroke. We also assessed 4 cognitive domains (verbal memory, executive function, visoespatial abilities, and language), functional, motor and mood status in 30-90 days and 6 months of follow-up. We followed a quasi-experimental design in 63 non treated and 37 treated patients during 11 months and 29 days of active inclusion, because no treatment randomization could be established to allow an unbiased RCT.

We did not observe statistically significant effect of the rt-PA treatment on rates of cognitive decline. The rate of cognitive decline in the rt-PA treated group was 45% and in the non-treated group was 33.3% in 30-90 days. In 6 months, the rate among rt-PA patients was 43.2% and 33.9% in non-treated patients. Despite these rates did not show statistical difference during follow-up, rt-PA treated patients were clinically more severe in the baseline (according to the NIHSS, modified Rankin and modified Barthel). The clinical variables expressing stroke severity in the acute stage have already been shown to be strong predictors of post-stroke dementia [29]. Therefore, we could expect more cognitive decline among the treated patients during the follow-up than that actually observed. We can assume the clinical improvement after the thrombolytic treatment has also been beneficial for cognition by improving the integrity of neural circuits that would be affected by the penumbra areas of the ischemic stroke. The rt-PA treatment has an acute effect demonstrated by the motor/functional improvements at the acute phase of the stroke which corresponded specifically to the functions supported by the affected areas of the brain [12]. Furthermore, less cognitive effect could be expected in our sample because we excluded patients who already presented cognitive impairments and those presenting with aphasia or unilateral neglect. The reduction of the size of the lesion with thrombolysis may not be sufficient to improve long-term cognitive function, and other factors as place of the lesion or hypoperfusion volume may play an important role in recovery [30]. Severe cognitive impairment

has been observed in patients with only small but strategically placed lesion, suggesting that place of lesion affects cognitive recovery more than volume of lesion when considering the concurrent influence of multiple lesion characteristics [31, 32]. Therefore, the main mechanism of action of the thrombolytic therapy through reduction of the volume of lesion (recovering areas of penumbra) may not protect cognitive function as hypothesized.

An interesting finding of our study was the influence of the baseline motor status, measured by the modified Rankin scale, upon the rates of cognitive decline in 30-90 days. Each point of the scale increases the risk of cognitive decline in 1.43, independent on treatment group and stroke severity (NIHSS). The more motor impaired is the patient at the acute evaluation, the higher the risk to present cognitive decline in 30-90 days. However, the effect is not present in 6 months when none of these variables showed influence upon rate of cognitive decline. Why worst motor function is risk for cognitive decline, but severity is not? Preserved motor function allows performance of tasks of diverse functional complexity which can be powerful cognitive stimulus. Assuming that motor function is necessary, and can be expressed as, for physical activity, the following hypothesis has been proposed to explain how cognition may benefit from physical activity [33]. Physical activity may stimulate synaptic plasticity, secretion of trophic factors neurotransmitter synthesis, and neurogenesis, providing cognitive reserves against brain damage. Physical activity may decrease secretion of brain-toxic stress hormones like cortisol. Finally, more than from exercise itself, the beneficial effects of physical activity on cognition might result, all or in part, from the mental and social stimulation related to an active lifestyle. The Ravaglia et al cohort showed higher levels of energy expenditure in walking, moderate physical activity other than walking, and total physical activity were associated with a lower vascular dementia risk independent of several socio-demographic, genetic, and medical confounders. Like education and physical activity, participation in leisure activities may lower the risk of dementia by improving cognitive reserve. In a French cohort, knitting, doing odd jobs, gardening, and traveling reduced the risk of dementia [34]. Reading, playing board games, playing musical instruments, and dancing were associated with a lower risk of dementia in the Verghese and collaborators cohort [35].

The use of cognitive tests, motor, functional and mood scales showed rt-PA treated patients were also more impaired than those treated conservatively, even though the rate of cognitive decline as measured by the CDR-GS was not different between the groups. Among the evaluated

cognitive domains, those assessed with semantic and phonemic verbal fluency tests as well as the mental status evaluation (MMSE) were impaired among rt-PA treated patients in 30-90 days – even though it did not impact the cognitive decline classification. These impairments decreased over time and at 6 months, when more motor and functional difficulties were more prominent among rt-PA treated patients evidencing the higher stroke severity already detected in the acute stage.

There has been a small variation in the cognitive difficulties in 6 months compared to the 30-90 days assessment, since rt-PA patients showed lower scores only in the MMSE and phonemic verbal fluency. On the other hand, the rt-PA treated group still presented worst functional and motor performance which did not impacted on the cognitive outcome measured by the CDR. One explanation for the significant differences but no impact on the cognitive outcome is the low clinical relevance of the scores presented by these patients. In the MMSE, the mean scores of the rt-PA group were 22.54 and 23.06 (in 30-90 days and 6 months) and of the non treated group, 24.38 and 25.32. Taking into account the low mean education of our patients, these scores are at or above cut off.

Finally, with the analysis of patients with cognitive decline, from both groups, we could show the cognitive and functional pattern of these patients was similar in the two assessments over time. This finding, together with the similar decline, reinforces rt-PA treatment does not affect particularly the cognitive function with time.

Limitations of the study needed to be discussed. The use of the CDR-GS as the outcome measure can bring some criticism because the scale highlights memory impairment. However, CDR is commonly used to detect cognitive impairment/dementia in epidemiological studies [28].

Additionally, the selection of first-ever stroke patients without preexistent cognitive or functional impairments may influenced the findings because they present larger potential for cognitive recovery than the stroke population in general. Other important aspect is that our groups were not perfectly matched at baseline with stroke factors favoring the non treated group. However, they did not differ in socio-demographic characteristics and we used controlled analysis for stroke severity at baseline to compensate this difference.

In conclusion, our investigation showed no rates of cognitive decline difference between rt-PA treated and untreated patients in short (30-90 days) time and 6 months. The cohort is currently followed because we are looking for longer effects of the intervention up to 2 years.

Aknowledgements

We thank FIPE/HCPA (#10-0336) and CNPq for support.

References

- [1] Broome LJ, Battle CE, Lawrence M, et al. **Cognitive outcomes following thrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review.** *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:2868-75.
- [2] Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. **Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment.** *J Neurol Sci.* 2010;299:168-74.
- [3] Cho SJ, Yu KH, Oh MS, et al. **Post-stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment.** *BMC Neurol.* 2014;14:244.
- [4] Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. **Vascular dementia.** *J Neurol Sci.* 2012;322:2-10.
- [5] Oksala NK, Jokinen H, Melkas S, et al. **Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1230-5.
- [6] Ballard C, Rowan E, Stephens S, et al. **Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age.** *Stroke.* 2003;34:2440-4.
- [7] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. **Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.** *Stroke.* 2013;44:870-947.
- [8] Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Fiebach JB, et al. **Effect of incomplete (spontaneous and postthrombolytic) recanalization after middle cerebral artery occlusion: a magnetic resonance imaging study.** *Stroke.* 2004;35:109-14.
- [9] Barber PA, Davis SM, Infeld B, et al. **Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome.** *Stroke.* 1998;29:2522-8.
- [10] Nys GM, Van Zandvoort MJ, De Kort PL, et al. **Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: a follow-up study of 111 cases.** *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11:795-806.

- [11] Kettunen JE, Nurmi M, Koivisto AM, et al. **The presence of visual neglect after thrombolytic treatment in patients with right hemisphere stroke.** *Sci World J.* 2012;2012:434120.
- [12] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. **Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke.** *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
- [13] Sanchez MA, Lourenco RA. **[Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): cross-cultural adaptation for use in Brazil].** *Cad Saúde Pública.* 2009;25:1455-65.
- [14] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. **Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group.** *Stroke.* 1994;25:2220-6.
- [15] Rankin J. **Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment.** *Scott Med J.* 1957;2:254-68.
- [16] Ferreira RA, Benicio MH. **[Obesity in brazilian women: association with parity and socioeconomic status].** *Rev Panam Salud Pública.* 2015;37:337-42.
- [17] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. **"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
- [18] Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. **Word fluency and brain damage.** *Neuropsychologia.* 1967;5:135-40.
- [19] Kave G. **Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers.** *J Clin Exp Neuropsychol.* 2005;27:690-9.
- [20] Critchley M. **Clinical investigation of disease of the parietal lobes of the brain.** *Med Clin North America.* 1962;46:837-57.

- [21] Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, et al. **Boston naming test**. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
- [22] Wechsler D. **A standardized memory scale for clinical use**. *J Psychol*. 1945;19:87-95.
- [23] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. **Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function**. *JAMA*. 1963;185:914-9.
- [24] Mahoney FI, Barthel DW. **Functional evaluation: The Barthel index**. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
- [25] Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, et al. **The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance**. *Scan J Rehabil Med*. 1975;7:13-31.
- [26] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. **An inventory for measuring depression**. *Arch Gen Psychiatr*. 1961;4:561-71.
- [27] Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, et al. **Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients**. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:210-7.
- [28] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. **A new clinical scale for the staging of dementia**. *Br J Psychiatr*. 1982;140:566-72.
- [29] Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, et al. **Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry**. *Stroke*. 1998;29:2087-93.
- [30] Nys GM, van Zandvoort MJ, Algra A, et al. **Cognitive and functional outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with a first symptomatic brain infarct**. *J Neurol*. 2006;253:237-41.

- [31] Auchus AP, Chen CP, Sodagar SN, et al. **Single stroke dementia: insights from 12 cases in Singapore.** *J Neurol Sci.* 2002;203-204:85-9.
- [32] Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, et al. **Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia.** *J Neurol Sci.* 2002;203-204:91-7.
- [33] Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. **Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study.** *Neurology.* 2008;70:1786-94.
- [34] Dartigues JF, Foubert-Samier A, Le Goff M, et al. **Playing board games, cognitive decline and dementia: a French population-based cohort study.** *BMJ.* 2013;3:e002998.
- [35] Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. **Leisure activities and the risk of dementia in the elderly.** *N Eng J Med.* 2003;348:2508-16.

Table 1
Baseline characteristics of the subjects.

Variables	rt-PA treated n = 37	Non treated n = 63	<i>P</i>
Age	65.08±10.34	65.38±11.05	0.832*
Female	27 (67.5%)	35 (58.3%)	0.475**
Laterality	38 (95.0%)	59 (98.3%)	0.562**
Schooling	5 (2.5 to 8.5)	5 (4 to 8)	0.540***
Marital Status			
Married	24 (60.0%)	33 (55.0%)	
Widow/er	3 (7.5%)	14 (23.3%)	0.104**
Divorced	5 (12.5%)	8 (13.3%)	
Single	8 (20.0%)	5 (8.3)	
Socioeconomic Status			
D and E	6 (15.0%)	7 (11.7%)	
C2	13 (32.5%)	15 (25.0%)	0.828**
C1	11 (27.5%)	21 (35.0%)	
B2	9 (22.5%)	14 (23.3%)	
B1 and A2	1 (2.5%)	3 (5.0%)	
NIHSS	8.28±5.20	5.73±4.31	0.013*
Rankin			0.015**
0 - 2	21 (60%)	50 (83.3%)	
3 - 6	14 (40%)	10 (16.7%)	
Right hemisphere affected arterial territory	24 (63.2%)	30 (48.4%)	0.218**
MCA			
Other territories	21 (53.8%)	24 (42.9%)	
	18 (46.2%)	32 (57.1%)	0.291**

*mean±SD; Student's Test independent sample, ** n (%); Pearson Chi-square Test or Fisher's Exact Test, ***Median (P25 a P75, Interquartile Ranges); Mann-Whitney Test.

Table 2
 Frequency of cognitive decline in 30-90 days and in 6 months.

	rt-PA treated	Non treated	<i>P</i> value*
30-90 days			
CDR = 0	22 (55%)	40 (66.7%)	0.295
CDR \geq 0.5	18 (45%)	20 (33.3%)	
6 months			
CDR = 0	21 (56.8%)	37 (66.1%)	0.389
CDR \geq 0.5	16 (43.2%)	19 (33.9%)	

*Pearson Chi-square test

Table 3

Adjusted Poisson Regression for the outcome cognitive decline (measured by CDR) with group, baseline NIHSS and Rankin in 30-90 e 6 months.

Independent Variables	Adjusted RR	<i>P</i>
	30-90 days	
Group	1.12 (0.58-2.17)	0.729
Rankin	1.43 (1.07-1.90)	0.015
NIHSS	1.03 (0.93-1.13)	0.598
	6 months	
Group	1.20 (0.61-2.35)	0.594
Rankin	1.27(0.86-1.88)	0.227
NIHSS	1.05 (0.89-1.23)	0.592

Table 4
Performance between the two groups controlled by baseline NIHSS in the first evaluation 30-90 days and 6 months.

Variables	30-90 days		6 months	
	rt-PA treated	Non treated	rt-PA treated	Non treated
MMSE	22.54±3.61*	24.38±4.04	23,06±3,92**	25,32±3,65
Phonemic Verbal Fluency	16.19±9.38*	20.76±10.73	18,65±11,05**	22,44±11,55
Semantic Verbal Fluency	10.30±3.73**	11.59±4.30	12,21±3,75	11,19±4,38
Clock Drawing Test	3.08±1.80	3.67±1.41	3,41±1,58	3,56±1,49
Boston Naming Test	11.81±3.10	12.08±2.44	12,188±2,92	12,58±2,42
Digit Span	9.65±2.21	10.49±3.55	10,15±2,20	11,08±3,37
IADL	1.89±2.66*	1.37±2.57	2,18±3,16**	0,85±2,02
ADL	2.3±2.9*	0.86±1.63	1,62±2,64**	0,92±1,76
Fulg Meyer	188.73±44.48*	202.5±33.14	195,09±37,14*	202,49±31,39
Modified Barthel index	86.00±22.280	91.75±15.289	88.92±22.052	91.61±17.584
Modified Rankin scale				
0-2	32 (80%)	51 (85%)	32 (86.5%)	52 (92.9%)
3-6	08 (20%)	09 (15%)	05 (13.5%)	04 (7.1%)
Beck Inventory	11.78±10.52**	8.16±5.68	11,71±12,36	10,07±7,12

Mean±SD; ANCOVA (Covariance of Analysis), * P < 0.01, ** P < 0.05.

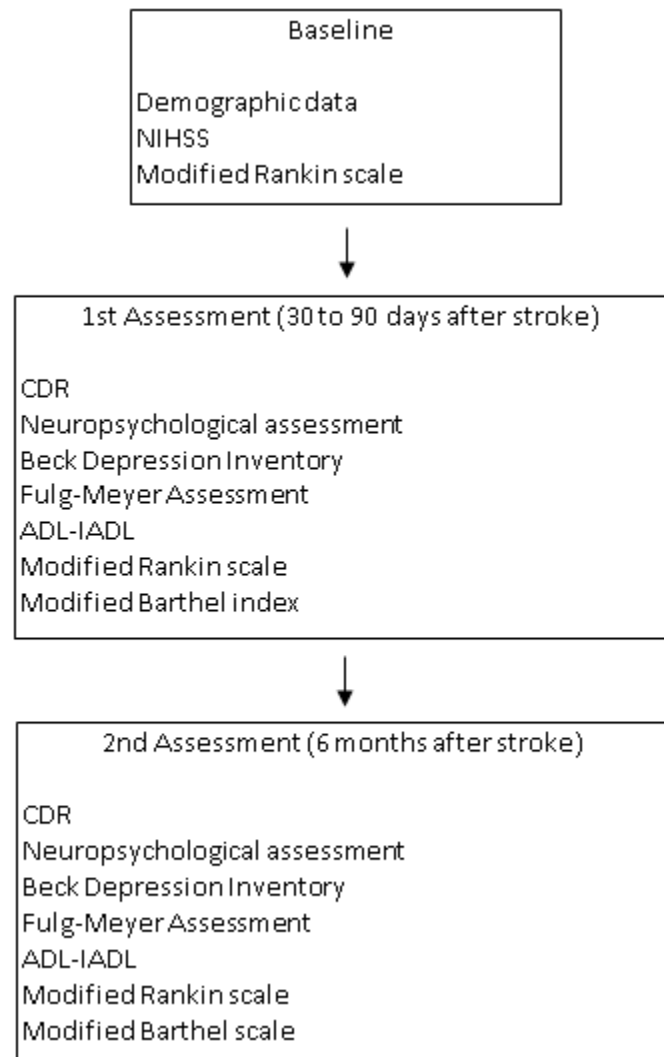


Figure 1. Flowchart of the study assessment

7.2 Artigo 2

Revista – International Journal of Stroke

Situação – Revisão final para submissão

Formatação – Conforme normas do IJS

Independent on rt-PA treatment, stroke severity, motor status and age predicted the occurrence of 18-month cognitive decline in first-ever ischemic stroke adult patients.

Edla da_Silva_Martin^{1,2}, Liliane Dalpizol², Aline de Deus dos Santos², Sheila Cristina Ouriques Martins^{2,3}, Márcia Lorena Chaves^{1,2,3}

Affiliations

¹ Post Graduation Program in Medicine: Health Sciences FAMED/UFRGS

² Neurology Service HCPA

³ Full Professor, Department of Internal Medicine, UFRGS School of Medicine

Correspondence Author

Márcia L. F. Chaves,

Rua Ramiro Barcelos, 2350/ sala 2040, 90035-091, Porto Alegre, RS, Brasil.

Phone: +55 51 3359.8520

Email: mchaves@hcpa.edu.br.

Key-words: acute ischemic stroke, thrombolysis, cognitive decline, stroke predictors

Short title: Cognitive Decline after Thrombolysis in 18 months.

Words count: 2.985

Table List

Table 1. Demographic and clinical variables according to the cognitive outcome.

Table 2. Cox Proportional Hazards Models, including NIHSS, modified Rankin and age, for the progression of cognitive decline (measured by CDR scale).

Figure List

Figure 1. Survival curve to occurrence of cognitive decline by Cox Regression Model.

Abstract

Objectives: Our aim was evaluating the progression of cognitive decline and analyzing thrombolysis therapy, stroke severity and motor status as predictors of cognitive decline in first-ever ischemic stroke adult patients.

Methods: We followed a quasi-experimental design in 39 rt-PA treated and 63 non treated patients during 18-months of follow-up. The progression of cognitive decline was evaluated using Cox regression survival analysis. Clinical Dementia Rating (global score) was used to assess cognitive decline while NIHSS and modified Rankin scale were used to evaluate stroke severity and motor status, respectively.

Results: A total of 64.3% of the rt-PA group and 58.3% of the non treated group developed cognitive decline but the progression curve does not differ between groups. In the multivariate Cox model, stroke severity increases the risk of cognitive decline by 1.07 (95% CI 1.02-1.13) while motor status increases by 1.31 (95% CI 1.03-1.66) regardless of the treatment group. Age increases the hazard of cognitive decline by 1.03 (95% CI 1.01-1.06).

Conclusions: The progression of cognitive decline was similar between the rt-PA group and the non treated group in 18-months. Stroke severity, worst motor function and age were associated with higher hazard of cognitive decline in 18-months regardless of the treatment.

Introduction

Stroke survivors are at increased risk of developing cognitive impairment, increasing functional dependency and mortality (1). Nevertheless, data are conflicting and the direct cognitive effect of a stroke event beyond the cognitive decline associated with age and vascular risk factors remains poorly understood. Physical impairments tend to improve following stroke, but cognitive impairments progressively worsen (2). The post stroke cognitive impairment has been associated with stroke characteristics, secondary stroke complications, social demographic and vascular risk factors (3).

The intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is the only treatment approved by the FDA for acute ischemic stroke (4). The thrombolysis used up to 4.5 hours after the event restores the blood flow of the penumbra area reducing infarct cerebral size (5). This effect is widely known to decrease the risk of mortality and improve patient functionality (6, 7). For this reason, it would be plausible to believe that reperfusion by rt-PA prevent cognitive decline post stroke. However, a recent systematic review on the effects of thrombolytic therapy on cognition suggests that the existing evidence is limited and shows short- and long-term variation in post-stroke patients reinforcing the need of cohort studies to understand long-terms outcomes (1). At the same time, the predictors of cognitive impairment after rt-PA therapy are unknown.

Following a quasi-experimental design in 37 rt-PA treated and 63 non treated patients, we recently evaluated the effect of the thrombolysis in patients (previously not demented) with first-ever ischemic stroke on the occurrence of cognitive decline in 30-90 days and 6 months (da-Silva-Martin et al. 2017). No effect of the treatment was observed on rates of cognitive decline in this short period. Therefore, we are further analyzing the effect of the thrombolytic therapy in these patients up to 18 months of follow-up using the CDR scale (global score) as measure of the outcome. We also evaluated the potential predictive values of baseline motor status and stroke severity for the cognitive outcome.

Methods

Briefly, between January 2014 and January 2015, we carried out a quasi-experimental investigation with eligible patients with first-ever symptomatic ischemic stroke admitted to the stroke unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, southern Brazil) as already presented in our previous work (da-Silva_Martin et al., 2017 – submitted). These patients were

evaluated for inclusion immediately after hospital admission, and were reassessed at 30-90 days, 6, 12 and 18 months after stroke. The intervention with thrombolytic medication (rt-PA) followed the international standard protocol (6) explaining the not random allocation of patients in the intervention and non-intervention groups.

The diagnosis of stroke was based on the presence of both an acute focal deficit and an associated lesion on CT or MRI. Excluded patients had neurological or psychiatric history, history of preexistent cognitive deterioration (as defined by a score of 3.6 or higher on the short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly – IQCODE Brazilian Version) (8), or were admitted to the hospital more than 24 hours after the first symptoms. Patients with aphasia and unilateral neglect, with a history of cognitive impairment, and depression were excluded.

The follow-up evaluations were carried out in the outpatient clinic of the same hospital. The first evaluation occurred between 30 and 90 days after the ischemic event, as soon as patients were discharged from the hospital and could attend the outpatient appointment. The remaining assessments were performed with 6 months of interval up to the final period of 18 months, totaling 4 thorough evaluations.

Of the 102 patients included in the study, 39 fulfilled criteria for thrombolytic treatment and composed the experimental group. The remaining 63 patients, who did not fulfill the guidelines for thrombolytic therapy, composed the control group. The baseline characteristics of the study groups were already published (da-Silva-Martin et al., 2017 – submitted). No demographic differences were observed between treatment groups. Treated patients presented more severe stroke (NIHS) and worst motor status (modified Rankin scale) at baseline.

The team that evaluated the patients in the emergency room and defined the use of thrombolytic treatment did not participate in the assessments. Likewise, the trained researchers that performed the assessments over time were kept blind to the intervention to which each patient was submitted.

The primary endpoint was cognitive impairment or dementia, and the positive cases observed in any evaluation were referred to the specialist outpatient clinic.

For the present study, we included the stroke characteristics (severity and motor status) that showed significant association with decline in our previous analysis (da-Silva_Martin et al., 2017 – submitted) the NIHSS scale (9), and the modified Rankin scale (10).

Cognitive decline was assessed with the Clinical Dementia Rating global score (CDR-GS) (11, 12) and patients were classified as cognitively intact (CDR=0) and cognitive decline (CDR \geq 0.5). For the time related analysis, the outcome variable was computed as cognitive decline in the first assessment when the value was censored.

The study was approved by the Research Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (#10-0336). All patients and/or family member signed the Informed Consent Term for the study.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows 18.0) software. Descriptive data (mean, SD and frequency) were calculated for demographic and clinical data. Categorical variables were tested by Pearson chi-square test. Parametric variables were analyzed with the Student's t test. Progression of cognitive decline was evaluated by Cox regression survival analysis, and survival curves were derived with the Kaplan-Meier's method. Two Cox proportional hazard models were performed to determine whether baseline variables could predict the cognitive decline after we found a strong correlation (Pearson "r" coefficient = 0.959) between these variables (NIHS and mRankin) generating multicollinearity. In the first model, treatment groups, baseline stroke severity (NIHSS scale) and age were considered as explanatory variables, and in the second analysis, the explanatory variables were treatment groups, modified Rankin scale and age.

Results

Table 1 presents the demographic and clinical variables according to the cognitive outcome. Those who presented cognitive decline during the follow-up were older, and showed more severe baseline stroke characteristics. "[Insert table 1.]"

Table 1. Demographic and clinical variables according to the cognitive outcome.

Variables	Cognitive Decline (n = 60)	Cognitively Intact (n = 40)	P-value
Age *	67.32±10.79	62.85±9.97	0.035
Education *	5.69±3.42	7.28±4.80	0.075
Baseline NIHSS *	7.78±5.27	5.20±3.61	0.005
Baseline modified Rankin*	2.22±1.20	1.61±0.90	0.006
Treatment Group **			
rt-PA (n,%)	27 (64.3%)	15 (35.7%)	0.346

* Student t test for independent samples

** Pearson Chi-square test

During the 18 months of follow-up, 64.3% of the rt-PA group and 58.3% of the non treated group developed cognitive decline. The progression of cognitive decline in both groups, obtained from the Cox regression model is shown in Figure 1. The progression curve does not differ between rt-PA treated and non treated groups. “[Insert figure 1.]”

According to the Kaplan-Meier’s survival curves, patients in the rt-PA group showed cognitive decline before the non treated group. The estimated time of occurrence of cognitive decline was 13.01 (9.52–16.6) months in the rt-PA group and 13.53 (10.97–16.08) among the non treated patients.

In the multivariate Cox model, the baseline stroke severity (NIHSS scale) and motor status (modified Rankin scale) and age were risk factors for cognitive decline in the same period. The stroke severity increases the hazard of cognitive decline by 1.07 (95% CI 1.02–1.13) while motor status increases by 1.31 (95% CI 1.03–1.66) regardless of the treatment group (Table 2). Age increases the hazard of cognitive decline by 1.03 (95% CI 1.01-1.06). “[Insert table 2.]”

Table 2. Cox Proportional Hazards Models, including NIHSS, modified Rankin and age, for the progression of cognitive decline (measured by CDR scale).

Variable	Hazards ratio	CI95% lower-upper	P-value
Non treated	1.04	0.61–1.76	0.890
NIHSS	1.07	1.02–1.13	0.012
Age	1.03	1.01-1.06	0.011
Non treated	0.87	0.51–1.48	0.616
Rankin	1.32	1.05–1.67	0.020
Age	1.03	1.01-1.06	0.011

Discussion

The main aim of the present study was to analyze the effect of the thrombolytic therapy in adult patients (previously not demented) with first-ever ischemic stroke on the occurrence of cognitive decline up to 18 months of follow-up, as well as to evaluate the potential predictive values of motor status and stroke severity for the cognitive outcome. For these purposes, we developed a quasi-experimental design with 63 non treated and 39 treated patients during 11 months and 29 days of active inclusion, who were followed for 18 months after inclusion.

Cognitive decline was found in 64.3% of the rt-PA group and in 58.3% of the non treated group with no difference in the progression curve between groups. Stroke severity increases the hazard of cognitive decline by 1.07 (95% CI 1.02-1.13) while motor status increases by 1.31 (95% CI 1.03-1.66) regardless of the treatment group (in the multivariate Cox model). Each additional year of age increases the hazard of cognitive decline by 1.03 (95% CI 1.01-1.06).

The rt-PA treatment has an acute effect demonstrated by the motor/functional improvements at the acute phase of the stroke corresponding specifically to the functions supported by the primary affected areas of the brain (6). Post stroke cognitive outcomes may occur several months or even years after the ischemic event (13) and is probably related to subsequent progression of dysfunction in distinct neural circuits involving other molecular processes. Many electrical and biologic disturbances interact in the progression of irreversible cell damage in ischemia.

Periinfarct spreading depression like depolarizations play a central role in the cascade of molecular mechanisms involved in the propagation of ischemic damage; they include the release of excitatory and inhibitory neurotransmitters, the activation of receptors and receptor operated ion channels, the influx of calcium, free-radical formation, nitric oxide generation, dysfunction of the endoplasmic reticulum, mitochondrial disturbances, and others (14). The more severe the ischemic stroke the higher the impact upon these molecular mechanisms in acute, subacute and delayed phases. Therefore, it is not complicate to understand how the baseline characteristics expressing stroke severity (NIHSS and mRankin) in our study showed to be of risk for the development of cognitive decline. Furthermore, clinical variables expressing stroke severity in the acute stage have already been shown to be strong predictors of post-stroke dementia (15). On the other hand, the thrombolytic treatment even reperusing the core and penumbra areas and significantly reversing the functional deficits relative to these areas does not show an effect on the delayed processes of the molecular mechanisms of injury because in this phase injury evolves

and may last for several days or even weeks; in this phase, secondary phenomena, such as vasogenic edema, inflammation, and programmed cell death, may contribute to further progression of tissue damage (16, 17). Therefore, the main mechanism of action of the thrombolytic therapy through reduction of the volume of lesion (recovering areas of penumbra) did not protect cognitive function.

The predictive role of the baseline motor status and severity of stroke, as well as age, upon development of cognitive decline in 18 months is an important finding of the study. The more motor impaired is the patient at the acute phase and the more severe the stroke presentation, the higher the risk to develop cognitive decline during the follow-up. Age is traditionally a potent risk factor for cognitive impairment and dementia (18). Preserved motor function allows performance of tasks of diverse functional complexity and is a powerful cognitive stimulus. The beneficial effects of physical activity on cognition might result, all or in part, from the mental and social stimulation related to an active lifestyle. Higher levels of energy expenditure in walking, moderate physical activity other than walking, and total physical activity have already been associated with a lower vascular dementia risk independent of several sociodemographic, genetic, and medical confounders. Like education and physical activity, participation in leisure activities may lower the risk of dementia by improving cognitive reserve. Knitting, doing odd jobs, gardening, and traveling reduced the risk of dementia (19). Reading, playing board games, playing musical instruments, and dancing were associated with a lower risk of dementia (20). Limitations of the study needed to be discussed. The exclusive inclusion of baseline predictors expressing stroke severity in this analysis could be a weakness because it does not take into account other socio-demographic and clinical features. However, we had one specific question which included these variables for the survival analysis. The use of the CDR-GS as the outcome measure can also be criticized because the scale highlights memory impairment. Nevertheless, CDR is commonly used to detect cognitive impairment/dementia in epidemiological studies worldwide (12).

In conclusion, our study showed no difference in the cognitive decline progression curve between rt-PA treated and untreated patients in long term follow-up. We also observed significant predictive role of severity, motor status and age for development of cognitive decline in this period. Since these predictors are known, space for preventive measures can arise.

Aknowledgements

We thank FINE/HCPA (#10-0336) and CNPq for support.

References

1. Broome, LJ, Battle, CE, Lawrence, M, et al. Cognitive outcomes following thrombolysis in acute ischemic stroke: A systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;**25**(12):2868-75.
2. Mijajlovic, MD, Pavlovic, A, Brainin, M, et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med.* 2017;**15**(1):11.
3. Arba, F, Quinn, T, Hankey, GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: Analysis from vista. *Acta Neurol Scand.* 2017;**135**(6):603-7.
4. Lees, KR, Emberson, J, Blackwell, L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: A pooled analysis of 9 trials. *Stroke.* 2016;**47**(9):2373-9.
5. Hacke, W, Kaste, M, Bluhmki, E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;**359**(13):1317-29.
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;**333**(24):1581-7.
7. Hacke, W, Kaste, M, Fieschi, C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA.* 1995;**274**(13):1017-25.
8. Sanchez, MA, Lourenco, RA. [informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (iqcode): Cross-cultural adaptation for use in brazil]. *Cad Saude Publica.* 2009;**25**(7):1455-65.
9. Lyden, P, Brott, T, Tilley, B, et al. Improved reliability of the nih stroke scale using video training. Ninds tpa stroke study group. *Stroke.* 1994;**25**(11):2220-6.
10. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Iii. Diagnosis and treatment. *Scott Med J.* 1957;**2**(6):254-68.

11. Chaves, ML, Camozzato, AL, Godinho, C, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;**21**(3):210-7.
12. Hughes, CP, Berg, L, Danziger, WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;**140**:566-72.
13. Schaapsmeeders, P, Maaijwee, NA, Van Dijk, EJ, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013;**44**(6):1621-8.
14. Hossmann, KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;**26**(7-8):1057-83.
15. Inzitari, D, Di Carlo, A, Pracucci, G, et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*. 1998;**29**(10):2087-93.
16. Heiss, WD. Contribution of neuro-imaging for prediction of functional recovery after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2017;**44**(5-6):266-76.
17. Heiss, WD, Zimmermann-Meinzingen, S. Pet imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012;**322**(1-2):268-73.
18. Brayne, C. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci*. 2007;**8**(3):233-9.
19. Dartigues, JF, Foubert-Samier, A, Le Goff, M, et al. Playing board games, cognitive decline and dementia: A french population-based cohort study. *BMJ Open*. 2013;**3**(8):e002998.
20. Verghese, J, Lipton, RB, Katz, MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;**348**(25):2508-16.

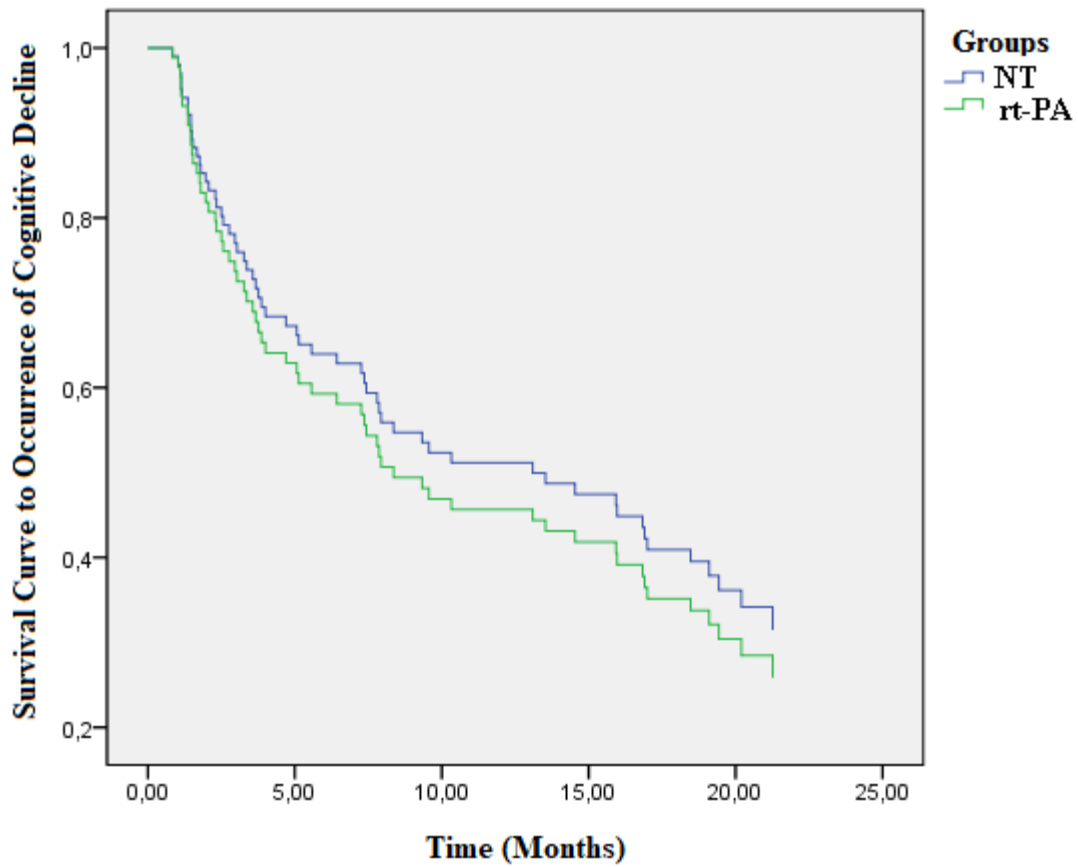


Figure 1. Survival curve to occurrence of cognitive decline by Cox Regression Model.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo evidenciou que as taxas de declínio cognitivo não diferiram entre os pacientes tratados pelo rt-PA e aqueles, que receberam tratamento convencional após AVC isquêmico agudo, em 18 meses de segmento. Aos 30-90 dias após o ictus, as taxas de declínio foram de 45% para os pacientes tratados com rt-PA e 33,3% no grupo controle; aos 6 meses 43,2% e 33,9% dos pacientes estavam comprometidos nos grupos rt-PA e controle, respectivamente. Em 18 meses, um total de 64,3% de pacientes tratados por rt-PA e 58,3% do grupo controle desenvolveram declínio cognitivo, mas a curva de progressão não foi diferente entre os grupos. Ao final do segmento, as taxas de declínio cognitivo atingiram mais da metade dos pacientes, independente do grupo de tratamento, evidenciando que o tratamento trombolítico não teve efeito protetor sobre a cognição de pacientes pós AVC isquêmico a curto e longo prazo.

Em 30-90 dias, cada ponto da escala de Rankin modificada aumentou o risco de declínio cognitivo em 1,43 independente do grupo de tratamento e gravidade do AVC. Entretanto, aos 6 meses, não foi observada influência do tratamento, da condição motora e da gravidade do AVC na ocorrência de declínio cognitivo.

Os pacientes tratados por rt-PA, mesmo quando controlados pela gravidade do AVC (NIHSS da chegada), aos 30-90 dias após o ictus, eram significativamente mais graves sob o aspecto clínico, que os pacientes do grupo controle. Estes pacientes também apresentavam piores escores no MEEM, fluência verbal e semântica, funcionalidade, condição motora e sintomas depressivos. Aos 6 meses, os escores do MEEM, fluência verbal fonêmica, funcionalidade e condição motora permaneceram significativamente piores no grupo tratado por rt-PA. Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas nos testes cognitivos e funcionais entre os pacientes que apresentavam declínio cognitivo, mesmo mantendo o controle pela gravidade do AVC.

Aos 18 meses de segmento, a gravidade do AVC aumentou o risco de declínio em 1,07, a condição motora em 1,31 e a idade em 1,03 independente do grupo de tratamento. Desta forma, gravidade do AVC no momento da injúria, pior condição motora e idade foram preditores de declínio cognitivo à longo prazo.

Potenciais limitações do estudo merecem ser discutidas. O uso da escala CDR, escore global, como medida de desfecho pode ser criticado já que a escala enfatiza os comprometimentos de memória e menos os de outros aspectos cognitivos. No entanto, a escala CDR é frequentemente utilizada para detectar comprometimento cognitivo/demência em muitos estudos epidemiológicos. Além disso, a escolha de pacientes com primeiro AVC sem comprometimento prévio funcional ou cognitivo pode ter influenciado os achados porque eles apresentam maior potencial para recuperação cognitiva do que a população de AVC em geral. Outro aspecto importante é que nossos grupos não eram perfeitamente pareados na entrada do estudo sendo que os fatores relativos ao AVC favoreceram o grupo não tratado. No entanto, eles não diferiram em relação às características sociodemográficas e nós utilizamos análises controladas para gravidade do AVC para compensar esta diferença.

Os pontos fortes do estudo foram o delineamento cuidadoso seguindo um desenho quase experimento, a manutenção dos avaliadores cegos para a intervenção e para os desfechos, o controle das variáveis nas análises, como já mencionado, e o seguimento por 18 meses para avaliação do desfecho cognitivo e funcional.

Em conclusão, nosso estudo não mostrou diferença na curva de progressão de declínio cognitivo entre os pacientes tratados por rt-PA e tratados convencionalmente em um seguimento de longo prazo. Também observamos um papel preditivo significativo de gravidade do AVC, estado motor e idade para o desenvolvimento do declínio cognitivo no período de 18 meses. Conhecendo-se os preditores, pode surgir espaço para medidas preventivas.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Os efeitos deletérios do AVC sobre a função cognitiva podem surgir vários meses ou mesmo anos após o evento isquêmico e provavelmente estão relacionados à progressão subsequente da disfunção em circuitos neuronais distintos, envolvendo processos moleculares. Muitos distúrbios elétricos e biológicos interagem na progressão do dano celular irreversível na isquemia. A despolarização das membranas causada após o ictus desempenha um papel central na cascata de mecanismos moleculares envolvidos na propagação do dano isquêmico; eles incluem a liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios, a ativação de receptores e canais de íons, influxo de cálcio, formação de radicais livres, geração de óxido nítrico, disfunção do retículo endoplasmático, distúrbios mitocondriais, entre outros.

Já há referência que a isquemia cerebral pode causar acúmulo de β -amilóide favorecendo o cruzamento entre a doença vascular e neurodegenerativa (155). Quanto mais grave o AVC isquêmico, maior o impacto sobre esses mecanismos moleculares em fases agudas, subagudas e tardias.

Desta forma, é importante que os estudos subsequentes incluam análises de potenciais biomarcadores para melhor compreender os processos de causa e efeito da isquemia cerebral sobre a função cognitiva. Nosso projeto incluiu a armazenagem de material biológico dos 102 pacientes acompanhados neste seguimento. Estas amostras se referem aos períodos de 30-90 dias e 18 meses após a injúria e tem como objetivo a análise do peptídeo natriurético tipo B em virtude da sua relação com o sistema cardiovascular e da hipótese de ser um preditor de disfunção cognitiva em pacientes pós AVC isquêmico. Esperamos encontrar uma relação entre desfechos do AVC e níveis séricos de peptídeo natriurético tipo B.

10. APÊNDICE

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA

Nome do estudo: **RELAÇÃO ENTRE FATOR NATRIURÉTICO TIPO B, HOMOCISTEÍNA E TROMBOLÍTICOS COM O DESENVOLVIMENTO DE DEMÊNCIA PÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.**

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Pesquisadora responsável: Márcia L. F. Chaves

Telefones para contato: Dra.Márcia L. F. Chaves: 33598520 /33598182

(Serviço de Neurologia - HCPA)

NOME DO PARTICIPANTE:

1)**OBJETIVO DESTE ESTUDO:** A finalidade deste estudo é avaliar a relação entre uma substância do seu sangue que o Sr(a) possa ter em quantidade alterada que está relacionada com a memória e com o desempenho cognitivo após o derrame.

2)**EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS:** O (A) senhor (a) será encaminhado para realizar uma entrevista que consta de alguns testes (perguntas) que irão avaliar sua memória, atenção, orientação e outras capacidades as quais não trarão qualquer prejuízo a sua condição de saúde atual. Também será coletada uma amostra de 3ml do seu sangue. Este sangue será armazenado para futuras pesquisas, apenas se o Sr.(a) permitir. No caso de o Sr.(a) permitir o armazenamento da amostra de sangue para outras pesquisas, entraremos em contato para pedir a sua autorização para cada nova pesquisa. Quando não for possível este contato, justificaremos este fato ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. O sangue somente será utilizado mediante aprovação do novo projeto pelo CEP do HCPA. Sua participação é voluntária. O fato de o Sr(a) não querer participar, não prejudicará a assistência médica que recebe no HCPA. Esta avaliação será repetida a cada 6 meses durante o período de 18 meses totalizando 4 entrevistas ao longo do estudo. A duração total de cada avaliação (entrevista e coleta de sangue) será de aproximadamente 1 hora. Se em algum momento durante o período do estudo esses testes mostrarem algum prejuízo o (a) senhor (a) será encaminhado para o Ambulatório de Neurogeriatria desse hospital para receber acompanhamento adequado.

3)**POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS:** O tempo gasto com a entrevista e a retirada da amostra de sangue, que pode causar dor e uma “pequena mancha roxa” no lugar da punção.

4)**DIREITO DE DESISTÊNCIA:** O (A) senhor (a) pode desistir de participar a qualquer momento, sem qualquer consequência para seu atendimento.

5)**SIGILO:** Todas as informações obtidas neste estudo poderão ter publicação com finalidade científica, preservando-se o completo anonimato dos participantes.

6)**CONSENTIMENTO:** Declaro ter lido – ou me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante

Assinatura do responsável do participante

Assinatura do pesquisador responsável

11. ANEXOS

ANEXO A – INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS

Número do Participante

--	--	--

Data da Avaliação: ____/____/____ ()1 ()2 ()3 ()4

Avaliador: _____

Local da Avaliação: _____

Terapia Trombolítica

() sim () não

Nome COMPLETO do PARTICIPANTE:

Data de nascimento: ____/____/____ 1.3. Idade: ____ anos 1.4. Sexo () F () M

Dominância manual () destro () canhoto () ambidestro

Naturalidade: _____

Escolaridade ____ anos

Nome COMPLETO da MÃE do PARTICIPANTE: _____

Estado civil (LER TODAS AS OPÇÕES)

() Casado(a), amigado(a)

() Viúvo(a)

() Divorciado(a)

() Solteiro(a)

() NS/NQR

Endereço: Rua / Av. _____

Número _____ Complemento _____ Bairro _____

Cidade _____ CEP _____ - _____

Fones _____ E-mail _____

Contato do familiar:

Nome: _____ Fones _____

Grau parentesco: _____ E-mail: _____

ANEXO B – CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (ABEP)

Posse de itens	Não tem	Tem			
		1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Cortes do Critério Brasil	
CLASSE	PONTOS
7	A1 30-34
6	A2 25 a 29
5	B1 21 a 24
4	B2 17 a 20
3	C 11 a 16

Instrução do chefe da família	Pontos
Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	3
Colegial completo / Superior incompleto	5
Superior completo	10

Por exemplo: João da Silva possui 1 televisão, 3 rádios, 1 automóvel, 1 telefone e 1 geladeira. Tem nível superior incompleto. Assim, X tem a seguinte pontuação: $2 + 3 + 4 + 5 + 2 + 5 = 21$. Com isto, X é classificado na classe B.

ANEXO C – CLINICAL DEMENTIAL RATING (CDR)

ESCORE	0	0,5	1	2	3
Memória	Nenhuma perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; esquecimento 'benigno'	Moderada perda de memória, mais marcada para eventos recentes; déficit interfere com atividades diárias	Perda de memória grave; apenas material aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
Orientação	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Alguma dificuldade Nas relações temporais; orientado para lugar e pessoa no exame mas pode ter desorientação espacial	Geralmente desorientado	Orientação pessoal apenas
Julgamento e solução de problemas	Resolve bem problemas do dia-a-dia, bom julgamento em relação ao desempenho passado	Apenas comprometimento duvidoso na solução de problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada solução de problemas complexos; julgamento social em geral mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, similaridades, e diferenças; julgamento social geralmente comprometido	Incapaz de realizar julgamentos ou solução de problemas
Assuntos da comunidade	Função independente no nível usual no trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais	Apenas comprometimento duvidoso nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades embora possa ainda engajar-se em algumas; pode ainda parecer normal à inspeção casual	Nenhuma pretensão de função independente fora de casa. Parece bem o suficiente para ser levado para atividades fora da casa da família	Nenhuma pretensão de função independente fora de casa. Parece muito doente para ser levado para atividades fora de casa
Lar e Hobbies	Vida em casa, hobbies, interesses intelectuais bem mantidos	Vida em casa, hobbies, interesses intelectuais discretamente comprometidos	Comprometimento leve mas definido em casa: tarefas mais difíceis são abandonadas; hobbies mais complicados e interesses são abandonados	Apenas tarefas Simples são preservadas; interesses restritos, pobremente sustentados	Nenhuma função significativa em casa ou fora do quarto
Cuidados Pessoais	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita assistência ocasional	Requer assistência para vestir-se, na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais, em geral incontinente
GLOBAL	Saudável (normal)	Demência questionável	Demência leve	Demência moderada	Demência grave

ANEXO D – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)**ORIENTAÇÃO:**

- 1) Qual o data de hoje / dia da semana / mês / ano / estação do ano? _____/0-1-2-3-4-5 pontos
- 2) Onde estamos: país/ estado/ cidade/ rua/ nº? _____/0-1-2-3-4-5 pontos

MEMÓRIA IMEDIATA:

- 3) Dizer três palavras: **PENTE – RUA - AZUL**. Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que repita corretamente e anotar número de vezes que precisou repetir: _____ /0-1-2-3 pontos

Rua é usado para visitas domiciliares, **local** para consultas no Hospital ou outra instituição!

ATENÇÃO E CÁLCULO:

- 4) Sete seriado: Subtrair 100 - 7

100 / 93 / 86 / 79 / 72 / 65

_____/0-1-2-3-4-5 pontos

Ou

¹ Série de 7 dígitos: Seqüência **5 8 2 6 9 4 1**

MEMÓRIA EVOCACÃO:

- 5) Quais as três palavras que falei anteriormente? _____/0-1-2-3 pontos

LINGUAGEM:

- 6) Nomeação: **RELÓGIO (pulso) / LÁPIS** _____/0-1-2 pontos

NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ _____/01 pontos

- 7) Siga a instrução: “**Feche os olhos**” _____/01 pontos

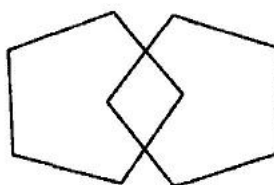
- 8) Siga o comando de 3 estágios: **Pegue com a mão direita;**
dobre ao meio; me devolva _____/0-1-2-3 pontos

- 9) Escreva uma **frase** completa _____/01 pontos

- 10) Copie o **desenho** _____/01 pontos

Resultado do MMSE: _____/30 pontos

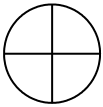
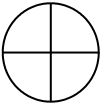
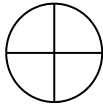
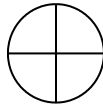
Ponto de corte: Analfabetos ≤ 21 (S = 93%, E = 82%)



¹ **Alternativo** é usado quando o entrevistado erra **JÁ** na primeira tentativa, **OU** acerta na primeira e erra na segunda. **SEMPRE** que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. **Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos** – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial.

ANEXO F – FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA (ANIMAL)

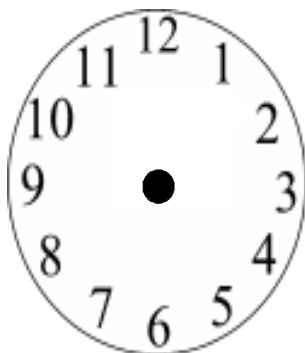
Fale todos os animais que conseguir lembrar. “Vale qualquer tipo de bicho”. Após o comando é cronometrado um minuto e todos os animais mencionados são anotados pelo terapeuta. O escore corresponde ao número de animais lembrados nesse período. Os animais citados que só diferem devido ao gênero, como gato e gata, recebem apenas um ponto. Palavras distintas quanto a semântica, como boi e vaca, são consideradas duas, valendo assim dois pontos. Também valem pontos as categorias, exemplo: pássaros. Indivíduos sem disfunção cognitiva com escolaridade de oito anos ou mais são capazes de evocar pelo menos 13 animais, enquanto os com escolaridade menor que oito anos evocam pelo menos nove animais.

Intervalos de tempo		Animais			
	0 a 15”	_____	_____	_____	_____
		_____	_____	_____	_____
	16 a 30”	_____	_____	_____	_____
		_____	_____	_____	_____
	31 a 45”	_____	_____	_____	_____
		_____	_____	_____	_____
	46 a 60”	_____	_____	_____	_____
		_____	_____	_____	_____

Total de palavras

0 – 15” : _____ 16 – 30” : _____ 31 – 45” : _____ 46 – 60” : _____

Total de palavras geradas em 1 minuto: ()

ANEXO G – TESTE DO RELÓGIO

Pedir para desenhar um relógio redondo, colocar todas as horas e os ponteiros e marcar a hora 2:45.

Pontuação: A presença dos seguintes itens conta como 1 ponto, sendo no máximo 5 pontos.

1. Desenho aproximado de uma face circular
2. Simetria dos números (utilizar como orientação o posicionamento do 12 e 6 e do 3 e 9)
3. Números corretos (todos os números presentes (1 a 12), na ordem correta)
4. Presença dos dois ponteiros

NEXO H – BOSTON NAMING TEST

Utilizar o caderno com as figuras (mostrar uma a uma para nomeação).

Comando: Gostaria que você me dissesse o nome dos seguintes desenhos (vale a pontuação sem pista):

Nº.	Figura	Sem Pista	Com Pista	Nº.	Palavra	Sem Pista	Com Pista
1	Árvore			9	Máscara		
2	Cama			10	Camelo		
3	Apito			11	Gaita		
4	Flor			12	Pegador de gelo		
5	Casa			13	Rede		
6	Canoa			14	Funil		
7	Escova de dentes			15	Dominó		
8	Vulcão			TOTAL			

ANEXO I – WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE (WAIS – III)

Dígitos Ordem Direta		Pontos 0 ou 1	Pontos Itens 0, 1 ou 2	Dígitos Ordem Inversa		Pontos 0 ou 1	Pontos Itens 0, 1 ou 2
Itens / Tentativas / Respostas				Itens / Tentativas / Respostas			
1.	1 1-7			1.	1 2-4		
	2 6-3				2 5-7		
2.	1 5-8-2			2.	1 4-1-5		
	2 6-9-4				2 6-2-9		
3.	1 6-4-3-9			3.	1 3-2-7-9		
	2 7-2-8-6				2 4-9-6-8		
4.	1 4-2-7-3-1			4.	1 1-5-2-8-6		
	2 7-5-8-3-6				2 6-1-8-4-3		
5.	1 6-1-9-4-7-3			5.	1 5-3-9-4-1-8		
	2 3-9-2-4-8-7				2 7-2-4-8-5-6		
6.	1 5-9-1-7-4-2-8			6.	1 8-1-2-9-3-6-5		
	2 4-1-7-9-3-8-6				2 4-7-3-9-1-2-8		
7.	1 3-8-2-9-5-1-7-4			7.	1 7-2-6-1-9-6-5-3		
	2 5-8-1-9-2-6-4-7				2 9-4-3-7-6-2-5-8		
8.	1 2-7-5-8-6-2-5-6-4						
	2 7-1-3-9-4-2-5-6-8						

ANEXO J – ÍNDICE DE ATIVIDADES DO COTIDIANO (ADL)

Aspectos Funcionais	Assistência
<p>1. Tomar banho (esponja, chuveiro ou banheira):</p> <p>(0) Não precisa de ajuda. (1) Precisa de ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (costas ou pernas). (2) Precisa de ajuda para higiene completa (ou não toma banho).</p>	
<p>2. Vestir-se:</p> <p>(0) Pega as roupas e veste-se sem nenhuma ajuda. (1) Pega as roupas e veste-se sem ajuda, com exceção para amarrar os sapatos. (2) Precisa de ajuda para pegar as roupas ou para se vestir, ou fica parcial ou completamente não vestido.</p>	
<p>3. Ir ao banheiro:</p> <p>(0) Vai ao banheiro, faz a higiene e se veste sem ajuda (mesmo usando um objeto para suporte como bengala, andador, cadeira de rodas, e pode usar urinol à noite, esvaziando este de manhã). (1) Recebe ajuda para ir ao banheiro, ou para fazer a higiene, ou para se vestir depois de usar o banheiro, ou para uso do urinol à noite. (2) Não vai ao banheiro para fazer suas necessidades.</p>	
<p>4. Locomoção:</p> <p>(0) Entra e sai da cama, assim como da cadeira, sem ajuda (pode estar usando objeto para suporte como bengala ou andador). (1) Entra e sai da cama ou da cadeira com ajuda. (2) Não sai da cama.</p>	
<p>5. Continência:</p> <p>(0) Nunca ou menos 1x/semana (Controla a urina e movimentos do intestino completamente por si próprio). (1) 1 a 2x/semana (Tem acidentes ocasionais). (2) 3x/semana ou mais (Supervisão ajuda a manter controle de urina ou intestino, cateter é usado, ou é incontinente).</p>	
<p>6. Alimentação:</p> <p>(0) Alimenta-se sem ajuda. (1) Alimenta-se, com exceção no caso de cortar carne ou passar manteiga no pão. (2) Recebe ajuda para se alimentar ou é alimentado parcial ou completamente por meio de tubos ou fluidos intravenosos.</p>	
<p>Escore Total</p>	

ANEXO K – ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DA VIDA DIÁRIA (IADL)

Aspectos Funcionais	Assistência
<p>1. Telefone:</p> <p>(0) capaz de olhar os números, discar, receber e fazer chamadas sem ajuda.</p> <p>(1) É capaz de receber chamadas ou ligar para a telefonista em uma emergência, mas necessita de um telefone especial ou ajuda para pegar o número ou discar.</p> <p>(2) É incapaz de usar o telefone (escreva _ não se aplica _ se o paciente nunca recebeu uma chamada ou usou o telefone).</p>	
<p>2. Locomoção fora de casa:</p> <p>(0) É capaz de dirigir seu próprio carro, ou andar em um ônibus ou em um táxi sozinho.</p> <p>(1) É capaz de se locomover fora de casa, mas não sozinho.</p> <p>(2) É incapaz de se locomover fora de casa.</p>	
<p>3. Compras:</p> <p>(0) É capaz de tomar conta de todas as compras, desde que o transporte seja providenciado.</p> <p>(1) É capaz de fazer compras, mas não sozinho.</p> <p>(2) É incapaz de fazer compras.</p>	
<p>4. Preparar a comida:</p> <p>(0) É capaz de planejar e preparar uma refeição completa.</p> <p>(1) É capaz de preparar pratos simples, mas incapaz de cozinhar uma refeição completa sozinho.</p> <p>(2) Incapaz de preparar qualquer comida. (Se o paciente nunca foi responsável por preparar uma refeição, pergunte algo sobre como fazer sanduíche, pegar uma fruta para comer, etc. Verificar se essas atividades diminuíram e marcar da mesma forma).</p>	
<p>5. Trabalho doméstico:</p> <p>(0) É capaz de fazer o trabalho doméstico pesado (exemplo: limpar o chão).</p> <p>(1) É capaz de fazer o trabalho doméstico leve, mas precisa de ajuda nas tarefas pesadas.</p> <p>(2) É incapaz de fazer qualquer trabalho doméstico.</p>	
<p>6. Medicação:</p> <p>(0) É capaz de tomar as medicações na dose e na hora certa.</p> <p>(1) É capaz de tomar as medicações, mas precisa ser lembrado, ou alguém precisa preparar a medicação.</p> <p>(2) É incapaz de tomar sozinho suas medicações.</p>	
<p>7. Dinheiro:</p> <p>(0) É capaz de fazer as compras de coisas necessárias, preencher cheques e pagar contas.</p> <p>(1) É capaz de fazer as compras de uso diário, mas necessita de ajuda para usar o talão de cheques e para pagar as contas.</p> <p>(2) É incapaz de lidar com dinheiro.</p>	
<p>Escore Total</p>	

ANEXO L – ESCALA DE FULG MEYER

TESTE	PONTUAÇÃO
I. Movimentação passiva e dor: – ombro: flexão, abdução 90, rot. ext. e int. – cotovelo, punho e dedos: flexão e extensão – antebraço: pronação e supinação – quadril: flexão, abdução, rot. ext. e int. – joelho: flexão e extensão – tornozelo: dorsiflexão e flexão plantar – pé: eversão e inversão <i>Pont. máx: (44 mobilidade) (44 dor)</i>	Mobilidade: 0 – apenas alguns graus de movimento 1 – grau de mobilidade passiva diminuída 2 – grau de movimentação passiva normal Dor: 0 – dor pronunciada durante todos os graus de movimento e dor marcante no final da amplitude 1 – alguma dor 2 – nenhuma dor
II. Sensibilidade: – Exterocepção: membro superior, palma da mão, coxa e sola do pé () <i>Pont. máx: (8)</i> – Propriocepção: ombro, cotovelo, punho, polegar, quadril, joelho, tornozelo e hálux () <i>Pont. máx: (16)</i>	0 – anestesia 1 – hipoestesia/ disestesia 2 – normal 0 – nenhuma resposta correta (ausência de sensação) 1 – ¼ das respostas são corretas, mas há diferença entre o lado não afetado 2 – todas as respostas são corretas
III. Função motora de membro superior 1 – Motricidade reflexa: biceps/ triceps () (2)	0 – sem atividade reflexa 2 – atividade reflexa presente
2 – Sinergia flexora: elevação, retração de ombro, abdução + 90, rot. externa, flexão de cotovelo, supinação () <i>Pont. máx:(12)</i>	<u>0 – tarefa não pode ser realizada completamente *</u> <u>1 – tarefa pode ser realizada parcialmente</u> <u>2 – tarefa é realizada perfeitamente</u>
3 – Sinergia extensora: adução do ombro, rot. interna, extensão cotovelo, pronação <i>Pont:(8)</i>	*
4 – Movimentos com e sem sinergia: a) mão a coluna lombar () b) flexão de ombro até 90° () c) prono-supinação (cotov. 90° e ombro 0°) () d) abdução ombro a 90° com cotov. estendido e pronado () e) flexão de ombro de 90° a 180° () f) prono-supinação (cotov. estendido e ombro fletido de 30 a 90°) () <i>Pont. máx: (12)</i>	a) * b) 0 – se o início do mov. o braço é abduzido ou o cotovelo é fletido 1 – se na fase final do mov., o ombro abduz e/ou ocorre flexão de cotovelo 2 – a tarefa é realizada perfeitamente c) 0 – Não ocorre posiciona/o correto do cotovelo e ombro e/ou pronação e supinação não pode ser realizada complet/e 1 – prono-supino pode ser realizada com ADM limitada e ao mesmo tempo o ombro e o cotovelo estejam corretamente posicionados 2 – a tarefa é realizada completamente d) 0 – não é tolerado nenhuma flexão de ombro ou desvio da pronação do antebraço no INÍCIO do movimento 1 – realiza parcialmente ou ocorre flexão do cotovelo e o antebraço não se mantém pronado na fase TARDIA do movimento 2 – a tarefa pode ser realizada sem desvio e) 0 – o braço é abduzido e cotovelo fletido no início do movimento 1 – o ombro abduz e/ou ocorre flexão de cotovelo na fase final do movimento 2 – a tarefa é realizada perfeitamente f) 0 – Posição não pode ser obtida pelo paciente e/ou prono-supinação não pode ser realizada perfeitamente 1 – atividade de prono-supinação pode ser realizada mesmo com ADM limitada e ao mesmo tempo o ombro e o cotovelo estejam corretamente posicionados 2 – a tarefa é realizada perfeitamente
5 – Atividade reflexa normal: () biceps / triceps/ flexor dedos (avalia-se o reflexo somente se o paciente atingiu nota 2 para os itens d), e), f) do item anterior) <i>Pont. máx: (2)</i>	0 – 2 ou 3 reflexos estão hiperativos 1 – 1 reflexo esta marcadamente hiperativo ou 2 estão vivos 2 – não mais que 1 reflexo esta vivo e nenhum esta hiperativo
6 – Controle de punho: a) Cotovelo 90°, ombro 0° e pronação, c/ resistência. (assistência, se necessário) () b) Máxima flexo-extensão de punho, cotov. 90°, ombro 0°, dedos fletidos e pronação (auxílio se necessário) () c) Dorsiflexão com cotovelo a 0°, ombro a 30° e pronação, com resistência (auxílio) () d) Máxima flexo-extensão, com cotov. 0°, ombro a 30° e pronação (auxílio) () e) Circundução () <i>Pont. máx:(10)</i>	a) 0 – o pcte não pode dorsifletir o punho na posição requerida 1 – a dorsiflexão pode ser realizada, mas sem resistência alguma 2 – a posição pode ser mantida contra alguma resistência b) 0 – não ocorre mov. voluntário 1 – o pcte não move ativamente o punho em todo grau de movimento 2 – a tarefa pode ser realizada c) Idem ao a) d) Idem ao b) e) Idem ao b)

<p>7 – <u>Mão</u>:</p> <p>a) flexão em massa dos dedos ()</p> <p>b) extensão em massa dos dedos ()</p> <p>c) <u>Preensão 1</u>: Art. metacarpofalangeanas (II a V) estendidas e interfalangeanas distal e proximal fletidas. Preensão contra resistência ()</p> <p>d) <u>Preensão 2</u>: O paciente é instruído a aduzir o polegar e segurar um papel interposto entre o polegar e o dedo indicador ()</p> <p>e) <u>Preensão 3</u>: O paciente opõe a digital do polegar contra a do dedo indicador, com um lápis interposto ()</p> <p>f) <u>Preensão 4</u>: Segurar com firmeza um objeto cilíndrico, com a superfície volar do primeiro e segundo dedos contra os demais ()</p> <p>g) <u>Preensão 5</u>: o paciente segura com firmeza uma bola de tênis ()</p> <p>Pont. máx: (14)</p>	<p>a) *</p> <p>b) 0 - nenhuma atividade ocorre</p> <p>1 - ocorre relaxamento (liberação) da flexão em massa</p> <p>2 - extensão completa (comparado com mão não afetada)</p> <p>c) 0 - posição requerida não pode ser realizada</p> <p>1 - a preensão é fraca</p> <p>2 - a preensão pode ser mantida contra considerável resistência</p> <p>d) 0 - a função não pode ser realizada</p> <p>1 - o papel pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão</p> <p>2 - um pedaço de papel é segurado firmemente contra um puxão</p> <p>e) 0 - a função não pode ser realizada</p> <p>1 - o lápis pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão</p> <p>2 - o lápis é segurado firmemente</p> <p>f) 0 - a função não pode ser realizada</p> <p>1 - o objeto interposto pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão</p> <p>2 - o objeto é segurado firmemente contra um puxão</p> <p>g) 0 - a função não pode ser realizada</p> <p>1 - o objeto pode ser mantido no lugar, mas não contra um leve puxão</p> <p>2 - o objeto é segurado firmemente contra um puxão</p>
<p>IV. <u>Coordenação/ Velocidade MS</u>:</p> <p>a) <u>Tremor</u> ()</p> <p>b) <u>Dismetria</u> ()</p> <p>c) <u>Velocidade</u>: Index-mariz 5 vezes, e o mais rápido que conseguir ()</p> <p>Pont. máx: (6)</p>	<p>a) 0 - tremor marcante/ 1 - tremor leve/ 2 - sem tremor</p> <p>b) 0 - dismetria marcante/ 1 - dismetria leve/ 2 - sem dismetria</p> <p>c) 0 - 6 seg. mais lento que o lado não afetado/ 1 - 2 a 5 seg. mais lento que o lado não afetado/ 2 - menos de 2 segundos de diferença</p>
<p>V. <u>Função motora membro inferior</u>:</p> <p>Motricidade Reflexa</p> <p>A) Aquiles () B) Patelar () (4)</p> <p>1 - <u>Motricidade reflexa</u>: Patar e aquileu/ adutor () (2)</p>	<p>0 - sem atividade reflexa</p> <p>2 - atividade reflexa pode ser avaliada</p> <p>0 - 2 ou 3 reflexos estão marcadamente hiperativos</p> <p>1 - 1 reflexo esta hiperativo ou 2 estão vivos</p> <p>2 - não mais que 1 reflexo esta vivo</p>
<p>2 - <u>Sinergia flexora</u>: flexão quadril, joelho e dorsiflexão (dec.dorsal) ()</p> <p>Pont. máx: (6)</p>	<p>*</p>
<p>3 - <u>Sinergia extensora</u>: extensão de quadril, adução de quadril, extensão de joelho, flexão plantar ()</p> <p>Pont máx: (8)</p>	<p>*</p>
<p>4 - <u>Mov. com e sem sinergias</u>:</p> <p>a) a partir de leve extensão de joelho, realizar uma flexão de joelho além de 90°. (sentado) ()</p> <p>b) Dorsiflexão de tomozelo (sentado) ()</p> <p>c) Quadril a 0°, realizar a flexão de joelho mais que 90° (em pé) ()</p> <p>d) Dorsiflexão do tomozelo (em pé) ()</p> <p>Pont. máx: (8)</p>	<p>a) 0 - sem movimento ativo</p> <p>1 - o joelho pode ativamente ser fletido até 90° (palpar os tendões dos flexores do joelho)</p> <p>2 - o joelho pode ser fletido além de 90°</p> <p>b) *</p> <p>c) 0 - o joelho não pode ser fletido se o quadril não é fletido simultaneamente</p> <p>1 - inicia flexão de joelho sem flexão do quadril, porém não atinge os 90° de flexão de joelho ou flete o quadril durante o término do movimento.</p> <p>2 - a tarefa é realizada completamente</p> <p>d) *</p>
<p>VI. <u>Coordenação/ Velocidade MI</u>:</p> <p>a) Tremor ()</p> <p>b) Dismetria ()</p> <p>c) Velocidade: calcanhar-joelho 5 vez () (dec. Dorsal) Pont. máx: (6)</p>	<p>a) 0 - tremor marcante/ 1 - tremor leve/ 2 - sem tremor</p> <p>b) 0 - dismetria marcante/ 1 - dismetria leve/ 2 - sem dismetria</p> <p>c) 0 - 6 seg. mais lento que o lado não afetado/ 1 - 2 a 5 seg. mais lento que o lado afetado/ 2 - menos de 2 segundos de diferença</p>
<p>VII. <u>Equilíbrio</u>:</p> <p>a) Sentado sem apoio e com os pés suspensos ()</p> <p>b) Reação de pára-quedas no lado não afetado ()</p> <p>c) Reação de pára-quedas no lado afetado ()</p> <p>d) Manter-se em pé com apoio ()</p> <p>e) Manter-se em pé sem apoio ()</p> <p>f) Apoio único sobre o lado não afetado ()</p> <p>g) Apoio único sobre o lado afetado ()</p> <p>Pont. máx: (14)</p>	<p>a) 0 - não consegue se manter sentado sem apoio/ 1 - permanece sentado sem apoio por pouco tempo/ 2 - permanece sentado sem apoio por pelo menos 5 min. e regula a postura do corpo em relação a gravidade</p> <p>b) 0 - não ocorre abdução de ombro, extensão de cotovelo para evitar a queda/ 1 - reação de pára-quedas parcial/ 2 - reação de pára-quedas normal</p> <p>c) idem a o b)</p> <p>d) 0 - não consegue ficar de pé/ 1 - de pé com apoio máximo de outros/ 2 - de pé com apoio mínimo por 1 min</p> <p>e) 0 - não consegue ficar de pé sem apoio/ 1 - pode permanecer em pé por 1 min e sem oscilação, ou por mais tempo, porém com alguma oscilação/ 2 - bom equilíbrio, pode manter o equilíbrio por mais que 1 minuto com segurança</p> <p>f) 0 - a posição não pode ser mantida por mais que 1-2 seg (oscilação)/ 1 - consegue permanecer empé, com equilíbrio, por 4 a 9 segundos/ 2 - pode manter o equilíbrio nesta posição por mais que 10 segundos</p> <p>g) 0 - a posição não pode ser mantida por mais que 1-2 segundos (oscilação)</p> <p>1 - consegue permanecer em pé, com equilíbrio, por 4 a 9 segundos</p> <p>2 - pode manter o equilíbrio nesta posição por mais que 10 segundos</p>

ANEXO M – ÍNDICE DE BARTHEL MODIFICADO

Atividade	Pontos	Atividade	Pontos
Alimentação 0- Dependente. 5- Precisa de ajuda para cortar ou passar manteiga ou dieta modificada. 10- Independente.		Sistema Urinário 0- Incontinente ou incapaz de manejo. 5- Acidente Ocasional. 10- Continente.	
Banho 0- Dependente. 5- Independente.		Uso do Toalet 0- Dependente. 5- Necessita de ajuda parcial. 10- Independente. (limpar-se, pentear-se).	
Atividades Rotineiras 0- Precisa de ajuda com higiene pessoal. 5- Independente. (rosto, cabelo, dentes).		Transferência (cama para cadeira e vice-versa) 0- Incapacitado. 5- Muita ajuda (1 ou 2 pessoas).mas fica sentado. 10- Pouca ajuda. (verbal ou física). 15- Independente.	
Vestir-se 0- Dependente. 5- Precisa de ajuda mas consegue uma parte sozinho. 10- Independente. (botões e zíper).		Mobilidade em Superfícies Planas 0- Imóvel ou menos de 50m. 5- Cadeira de Rodas independente incluindo esquinas, acima de 50m. 10- Caminha com uma pessoa acima de 50m. 15- Independente. Pode precisar de dispositivo de marcha.	
Intestino 0- Incontinente. 5- Acidente Ocasional 10- Continente.		Escadas 0- Incapacitado. 5- Precisa de ajuda. (verbal, física ou ser carregado). 10- Independente.	
Total:			

ANEXO N – ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

Grau	Descrição
0	Sem Sintoma
1	Nenhuma Deficiência Significativa Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias.
2	Leve Deficiência Incapaz de realizar todas suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda.
3	Deficiência Moderada Requer alguma ajuda para as suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa.
4	Deficiência Moderadamente Grave Incapacidade de andar sem ajuda, incapacidade de atender as suas necessidades fisiológicas sem ajuda.
5	Deficiência Grave Limitado a cama, incontinência, requer cuidados de enfermeiros e atenção constante.
6	Óbito

ANEXO O – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação selecionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

1.

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Sinto-me triste.
- 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2.

- 0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.
- 1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.
- 2 Sinto que não tenho nada a esperar.
- 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

3.

- 0 Não me sinto fracassado(a).
- 1 Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio.
- 2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.
- 3 Sinto que sou um completo fracasso.

4.

- 0 Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes.
- 1 Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter.
- 2 Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa.
- 3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5.

- 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
- 1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.
- 2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.
- 3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.

11.

- 0 Não me irrita mais do que costumava.
- 1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).
- 3 Já não consigo ficar irritado(a) com as coisas que antes me irritavam.

12.

- 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

6.

- 0 Não me sinto que esteja a ser punido(a).
- 1 Sinto que posso ser punido(a).
- 2 Sinto que mereço ser punido(a).
- 3 Sinto que estou a ser punido(a).

7.

- 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
- 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
- 2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).
- 3 Eu odeio-me.

8.

- 0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
- 1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.
- 2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.
- 3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.

9.

- 0 Não tenho qualquer ideia de me matar.
- 1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade.

10.

- 0 Não costumo chorar mais do que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava fazer.
- 2 Atualmente, choro o tempo todo.
- 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.

17.

- 0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.
- 2 Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.
- 3 Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.

18.

- 0 O meu apetite é o mesmo de sempre.
- 1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.
- 2 O meu apetite, agora, está muito pior.
- 3 Perdi completamente o apetite.

13.

0 Tomo decisões como antes.

1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.

3 Já não consigo tomar qualquer decisão.

14.

0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.

1 Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.

2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.

3 Considero-me feio(a).

15.

0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.

1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.

3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.

0 Durmo tão bem como habitualmente.

1 Não durmo tão bem como costumava.

2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.

3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

19.

0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1 Perdi mais de 2,5 kg.

2 Perdi mais de 5 kg.

3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou propositadamente a tentar perder peso, comendo menos.

Sim _____ Não _____

20.

0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.

1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.

3 Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21.

0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.

2 Sinto-me, atualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.

3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

10-16: depressão leve a moderada 17-29: depressão moderada a severa 30-63: depressão severa

Total: _____

Classificação: _____

ANEXO P – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO JSCVD

12/10/2017

Gmail - Your recent submission to JSCVD



Edla da Silva <edla.poa@gmail.com>

Your recent submission to JSCVD

1 mensagem

eesserver@eesmail.elsevier.com <eesserver@eesmail.elsevier.com>

8 de novembro de 2017 06:47

Responder a: rjbillen@gmail.com

Para: edla.poa@gmail.com

Dear Dr. Edla da-Silva-Martin,

You have been listed as a Co-Author of the following submission:

Journal: Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases

Corresponding Author: Marcia Chaves

Co-Authors: Edla da-Silva-Martin; Liliane Dalpizol; Aline dos Santos; Priscila Rohers; Lucieli Glongo; Daniela Bertolotti; Paola Barros; Fernanda Rodrigues; Caroline Müller; Marcela Daniel; Andrea Almeida, M.D.; Sheila C Martins, M.D., Ph.D.;

Title: The effect of thrombolysis on 6-months occurrence of cognitive decline in first-ever ischemic stroke adult patients

If you did not co-author this submission, please contact the Corresponding Author of this submission at mchaves@hcpa.edu.br; mchaveshcpa@gmail.com; do not follow the link below.

An Open Researcher and Contributor ID (ORCID) is a unique digital identifier to which you can link your published articles and other professional activities, providing a single record of all your research.

We would like to invite you to link your ORCID ID to this submission. If the submission is accepted, your ORCID ID will be linked to the final published article and transferred to CrossRef. Your ORCID account will also be updated.

To do this, visit our dedicated page in EES. There you can link to an existing ORCID ID or register for one and link the submission to it:

<https://ees.elsevier.com/jscvdfi.asp?i=149445&l=1Z07T3X7>More information on ORCID can be found on the ORCID website, <http://www.ORCID.org>, or on our help page: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/2210/p/7923

Like other Publishers, Elsevier supports ORCID - an open, non-profit, community based effort - and has adapted its submission system to enable authors and co-authors to connect their submissions to their unique ORCID IDs.

Thank you,

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases