UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Kamila Santos Ferreira

**Terapias de recanalização no Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo:
A experiência de um Hospital Universitário brasileiro no interior de
São Paulo**

Ribeirão Preto
2020

KAMILA SANTOS FERREIRA

**Terapias de recanalização no Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo:
A experiência de um Hospital Universitário brasileiro no interior de
São Paulo**

Versão Original

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto.

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ferreira, Kamila Santos

Terapias de recanalização no Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo: A experiência de um Hospital Universitário brasileiro no interior de São Paulo / Kamila Santos Ferreira; orientador, Prof. Dr. Octavio Marques Pontes Neto. – 2020. 77 folhas.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Terapia fibrinolítica.
3. Trombectomia.

Nome: Ferreira, Kamila Santos

Título: Terapias de recanalização no Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo: A experiência de um Hospital Universitário brasileiro no interior de São Paulo.

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Aprovado em: __ / __ / __

Banca Examinadora:

Nome e titulação: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Nome e titulação: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Nome e titulação: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A todos que trabalham por uma saúde pública de qualidade e acreditam na educação e na ciência como a melhor forma de transformar o mundo.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não seria possível sem o auxílio e a disponibilidade dos funcionários do Serviço de Arquivo Médico. Muito obrigada a todos, em especial a Junia Adriano Wiezel.

Da mesma forma, sem o envolvimento dos colaboradores da UE-HC-FMRP-USP, seria impossível promover um tratamento de excelência às pessoas com AVC.

Ao time de pesquisadores do REAVER, por este árduo e significativo trabalho.

Ao Prof. Dr. Octavio Marques Pontes Neto pelos ensinamentos e entusiasmo contagiante, a Dra. Millene Camilo Rodrigues pela ajuda imprescindível, por estar sempre presente e pela dedicação à pesquisa e ao Dr. Pedro Telles Cougo Pinto, pela base deste projeto.

Àqueles com quem compartilho as alegrias, as angústias, os sonhos. Meus amigos, os que descobri em Ribeirão Preto e os espalhados por esse mundo, é uma honra compartilhar essa vida com vocês.

À Léa Nazaré Negrão dos Santos, minha genitora, que, um dia, escreveu: “Minha filha, o estudo é o bem mais precioso que posso lhe dar” e só ela sabe do seu esforço para me oferecer a melhor educação e tanta coisa mais. Mãe, obrigada!

À Família Cabette que me acolheu com tanto carinho, especialmente à Soraia Ramos Cabette Fabio, amiga, professora, parceira de trabalho, sinônimo de mulher inteligente e competente. Por tudo, obrigada!

Ao Ângelo Martins Cavalcante, meu Amor, que traz vida para os meus dias.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

EPÍGRAFE

"Viver no dia-a-dia é insuficiente para o ser humano; precisamos transcender, transportar, escapar; precisamos de significado, compreensão e explicação; precisamos ver os padrões gerais em nossas vidas. Precisamos de esperança, o senso de futuro. E precisamos de liberdade (ou, pelo menos, a ilusão de liberdade) para ir além de nós mesmos, seja com telescópios e microscópios e nossa tecnologia sempre crescente, ou em estados de espírito que nos permitem viajar para outros mundos, para nos elevarmos acima de nossos arredores imediatos."

(Oliver Sacks)

RESUMO

Ferreira, Kamila Santos. Terapias de recanalização no Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo: A experiência de um Hospital Universitário brasileiro no interior de São Paulo. 2020. Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda causa de óbito e de incapacidade funcional em todo o mundo. Por sua vez, o AVC isquêmico (AVCi) corresponde a 85% dos casos e possui tratamento com grande probabilidade de redução de sequelas e mortalidade, se realizado no tempo adequado e com suporte de reabilitação. Contudo, as terapias de recanalização para o AVC estão disponíveis somente a uma pequena parcela da população e são escassos os dados na literatura brasileira sobre este tema. **Objetivo:** Avaliar as características clínicas dos pacientes submetidos à terapia de recanalização (endovenosa e endovascular) atendidos em um Hospital Universitário público no interior de São Paulo; identificar os preditores de mortalidade intra-hospitalar e de transformação hemorrágica sintomática (THs), além dos preditores de bom desfecho funcional através da Escala Modificada de Rankin (mRs) 0-2 em 90 dias após a terapia instituída. **Métodos:** Realizou-se a revisão de prontuários médicos dos pacientes com AVCi agudo submetidos à trombólise endovenosa e/ou tratamento endovascular entre os anos de 2001 a 2017. **Resultados:** Foram 869 pacientes tratados, a maioria do sexo masculino (57%), idade média de $66,5 \pm 13,1$ anos, mediana do NIHSS 15 e 65,7% com oclusão proximal. A taxa de trombólise endovenosa foi de 87,5% e de tratamento endovascular, 28,7%. A média de tempo admissão-agulha foi 57 minutos [35-70] e de ictus-agulha, 204 minutos [150-248]. Quanto aos desfechos: THs ocorreu em 5,9% dos pacientes, óbito intra-hospitalar em 16,8% e a mediana da mRs após 90 dias foi 3. Os fatores preditores de bom desfecho funcional (0-2) foram idade e NIHSS; para a mortalidade hospitalar, além destes, diabetes mellitus, oclusão proximal e THs; para THs, NIHSS, oclusão proximal e glicemia à admissão. **Conclusão:** O perfil dos pacientes com AVCi agudo, admitidos em um Hospital Universitário, público, do interior de São Paulo, é de uma população com predomínio do sexo masculino, da faixa etária de 60 anos, com diversas comorbidades, com elevado tempo para admissão hospitalar, com níveis pressóricos e glicêmicos elevados, além de sintomas graves de AVC e altas taxas de oclusão arterial proximal. Neste contexto, as terapias de recanalização para AVC isquêmico mostraram-se seguras, com taxa de 5,9% de transformação hemorrágica, semelhante a outros estudos e 40% dos pacientes tiveram um bom desfecho funcional avaliada através da escala mRs.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Terapia fibrinolítica. Trombectomia. Urgências. Estatísticas de saúde.

ABSTRACT

Ferreira, Kamila Santos. Recanalization therapies in acute ischemic stroke: The experience at a Brazilian University Hospital in the interior of Sao Paulo. 2020. Thesis (Master) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introduction: Stroke is the second leading cause of death and functional disability worldwide. Also, ischemic stroke (IS) corresponds to 85% of cases and has treatment with a high probability of reducing disability and mortality, if carried out at the appropriate time and with rehabilitation support. However, recanalization therapies for stroke are available only to a small parcel of the population and data in the Brazilian literature on this topic are scarce. **Objective:** To evaluate the clinical characteristics of patients undergoing recanalization therapy (intravenous and endovascular) treated at a public University Hospital in the interior of Sao Paulo and to identify the predictors of in-hospital mortality and symptomatic hemorrhagic transformation (sHT), in addition to predictors of good functional outcome assessed by Modified Rankin Scale (mRs) 0-2 in 90 days after the therapy. **Methods:** Was made a review of medical records of patients with acute IS who underwent intravenous thrombolysis and/ or endovascular treatment between 2001 and 2017. **Results:** 869 patients were treated in this period, most of them male (57%), age mean of 66.5 ± 13.1 years, median of NIHSS 15 and 65.7% with proximal occlusion. The rate of intravenous thrombolysis was 87.5% and rate of endovascular treatment was 28.7%. The mean time of admission-needle was 57 minutes [35-70] and ictus-needle, 204 minutes [150-248]. As for the outcomes: sHT occurred in 5.9% of patients, in-hospital death in 16.8% and median mRs after 90 days was 3. Predictors of good functional outcome (0-2) were age and NIHSS; for hospital mortality, in addition to these, diabetes mellitus, proximal occlusion and THs; for THs, NIHSS, proximal occlusion and blood glucose at admission. **Conclusion:** The profile of patients with acute IS, admitted to a public University Hospital, in the interior of Sao Paulo, showed predominance of males, mean age of 60 years, with high rate of comorbidities, with a long time for hospital admission, with high blood pressure and blood glucose levels, in addition to severe stroke symptoms and high rate of proximal arterial occlusion. In this context, recanalization therapies were safe, with a 5.9% rate of hemorrhagic transformation, similar to previous studies, and 40% of patients had a good functional outcome assessed using the mRs.

Keywords: Stroke. Fibrinolytic therapy. Thrombectomy. Urgencies. Health statistics.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais fatores de risco para o AVC isquêmico.	19
Quadro 2 – Resumo das recomendações nível I de evidência da AHA/ASA para prevenção primária de AVC.	20
Quadro 3 – Principais alterações genéticas associadas ao AVC isquêmico.	22
Quadro 4 – Classificação clínica do AVC (BAMFORD).	26
Quadro 5 – Escala NIHSS.	27
Quadro 6 – Metas de tempo no atendimento do AVC agudo.	28
Quadro 7 – Critérios de inclusão e exclusão para trombólise endovenosa.	29
Quadro 8 – Critérios para indicação de tratamento endovascular no AVC.	31
Quadro 9 – Comparação entre os estudos RESILIENT, DEFUSE-3 e DAW	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Número de casos de trombólise endovenosa entre os anos de 2001 e 2017.	46
Gráfico 2 –	Número de casos de tratamento endovascular entre os anos de 2001 e 2017.	47
Gráfico 3 –	Número de casos de terapia de recanalização entre os anos de 2001 e 2017.	48
Gráfico 4 –	Evolução do intervalo admissão- agulha entre os anos de 2001 e 2017.	48
Gráfico 5 –	Distribuição dos escores da escala de Rankin modificada	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Tabela 1: Descrição das variáveis dos pacientes submetidos à terapia de recanalização.	43
Tabela 2 –	Descrição das variáveis relacionadas às terapias de recanalização e seus desfechos.	45
Tabela 3 –	Análise univariada de transformação hemorrágica sintomática nos pacientes submetidos às terapias de recanalização.	49
Tabela 4 –	Análise multivariada de preditores de transformação hemorrágica nos pacientes submetidos às terapias de recanalização.	51
Tabela 5 –	Análise univariada de transformação hemorrágica sintomática nos pacientes submetidos somente à trombólise endovenosa.	51
Tabela 6 –	Análise univariada de transformação hemorrágica sintomática nos pacientes submetidos somente à trombólise endovenosa.	53
Tabela 7 –	Análise univariada de óbito intra-hospitalar.	53
Tabela 8 –	Análise multivariada de preditores de óbito intra-hospitalar.	55
Tabela 9 –	Análise univariada de bom desfecho funcional (mRs 0-2)	56
Tabela 10 –	Análise multivariada de preditores de bom desfecho funcional.	57

LISTA DE SIGLAS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACC	Artéria Carótida Comum
ACI	Artéria Carótida Interna
ACM	Artéria Cerebral Média
ACP	Artéria Cerebral Posterior
AHA	American Heart Association
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ASA	American Stroke Association
ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCh	Acidente Vascular hemorrágico
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAWN	DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo
DCV	Doença Cerebrovascular
DEFUSE-3	The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DRS	Diretoria Regional de Saúde
ECASS	European Cooperative Acute Stroke Study
ENCHANTED	Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study
EPITHET	The Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
EXTEND	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits

EXTEND-IA Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
- Intra-Arterial

EXTEND-IA-TNK Tenecteplase versus Alteplase before Endovascular Therapy for
Ischemic Stroke

FA Fibrilação Atrial

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

IC Intervalo de Confiança

ICC Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICS Infarto Cerebral Silencioso

IDH Índice de Desenvolvimento Humano

IMS-III Interventional Management of Stroke III

IQR Intervalo Interquartil

IST-3 The Third International Stroke Trial

MEV Mudança do Estilo de Vida

MR CLEAN Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for
Acute Ischemic Stroke in the Netherlands

MR RESCUE Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots using
Embolectomy

mRs Escala Modificada de Rankin

mTICI Modified Treatment In Cerebral Infarction

NIHSS National Institutes of Health Stroke Scale

NNT Número Necessário para Tratar

OR Odds Ratio

RCV Risco Cardiovascular

REAYER Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto

RESILIENT Randomization of Endovascular Treatment with Stent-retriever and/or
Thromboaspiration versus Best Medical Therapy in Acute Ischemic
Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial

REVASCAT Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus
Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior
Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of
Symptom Onset

RNM Ressonância Nuclear Magnética

rt-PA Ativador de Plasminogênio tecidual recombinante

SYNTHESIS	Synthesis Expansion: A Randomized Controlled Trial on IA Versus IV Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke
SUS	Sistema Único de Saúde.
SWIFT-PRIME	Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
TC	Tomografia Computadorizada
TCP	Tomografia Computadorizada com Perfusão
TVP	Trombose Venosa Profunda
TH	Transformação Hemorrágica
THs	Transformação Hemorrágica sintomática
UAVC	Unidade de AVC
UE-HC-FMRP-USP	Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
VE	Ventrículo Esquerdo
WAKE UP	Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Definição	17
1.2 Epidemiologia	17
1.3 Fatores de risco	18
1.3.1 Fatores de risco modificáveis	19
1.3.2 Fatores de risco não-modificáveis	21
1.4 Fisiopatologia do AVC	23
1.5 Apresentação clínica	25
1.6 Atendimento hospitalar	27
1.7 Terapias de recanalização	30
1.7.1 Fibrinolíticos endovenosos	31
1.7.2 Terapias endovasculares	33
2. OBJETIVOS	36
2.1 Objetivo Primário	36
2.2 Objetivos Secundários	36
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
3.1 Desenho do estudo	37
3.2 Casuística	37
3.2.1 Critérios de inclusão	37
3.3 Métodos	37
3.3.1 Rastreio e seleção dos casos	37
3.4 Análise estatística	41
3.5 Aspectos Éticos	41
4. RESULTADOS	42
4.1 Dados em falta	42
4.2 Características demográficas e clínicas	42

4.2 Análise dos tratamentos, suas variáveis e seus resultados finais.	44
4.3 Desfechos clínicos	48
4.3.1 Transformação hemorrágica sintomática	48
4.3.2. Óbito intra-hospitalar	53
5.3.3. Desfecho funcional	55
5. DISCUSSÃO	59
5.1 Casuística	59
5.2 Transformação hemorrágica	60
5.3 Óbito intra-hospitalar	61
5.4 Incapacidade funcional	61
5.5 Considerações sobre o estudo	62
6. CONCLUSÕES	63
REFERÊNCIAS	64
ANEXOS	71
ANEXO A - Escala mTICI (Modified Treatment In Cerebral Infarction), Zaydat et al, 2013.	71
ANEXO B - Escala de Rankin modificada (mRs), van Swieten et al, 1988.	72
ANEXO C - Classificação TOAST, Adams Jr. et al, 1993.	73
ANEXO D - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-FMRP-USP.	74

1. INTRODUÇÃO

A antiga denominação para Acidente Vascular Cerebral (AVC), o termo apoplexia, representa bem a principal característica desta condição: atingido repentinamente com violência. O AVC, de instalação súbita e imprevisível, pode modificar, ainda que momentaneamente, a capacidade do sujeito de ser e reconhecer a si mesmo.

O substancial conhecimento sobre doenças cerebrovasculares (DCV) modificou e continua modificando o tratamento e a investigação desta enfermidade, particularmente do AVC isquêmico (AVCi), o qual, anteriormente negligenciado como mero "derrame cerebral", pelo qual derramado, nada mais há para se fazer, transformou-se em urgência médica, com protocolos pré e intra-hospitalares bem definidos, mobilizando toda a rede de saúde.

Da mesma forma, busca-se consolidar a prevenção como o melhor tratamento disponível, em vez do fortuito da palavra acidente, pois o popular jargão alerta que "prevenir é melhor que remediar". Com o conceito de tempo é cérebro, cada vez mais, tenta-se educar a população para reconhecer os sinais e sintomas do AVC e buscar tratamento o mais rápido possível.

Desde 1995, com a primeira publicação demonstrando a eficácia do tratamento endovenoso com o ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante (rt-PA), e a partir dos anos 2000, com a apresentação de dados mais robustos referentes ao tratamento endovascular, a terapia para o AVC isquêmico agudo resultou em redução de temíveis condições como incapacidade funcional e morte.

No Brasil, entusiastas neurologistas vasculares iniciaram uma trajetória louvável de treinamento de equipes por todo o país, trilharam conquistas como a Linha de Cuidado ao AVC e obtiveram resultados magníficos com o estudo RESILIENT (*Randomization of Endovascular Treatment with Stent-retriever and/ or Thromboaspiration versus Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial*). Mundialmente reconhecida pelo impressionante número necessário para tratar (NNT), a trombectomia aguarda, ainda, aprovação para o seu financiamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

Assim, este trabalho apresenta a casuística de quase duas décadas de pacientes atendidos em um hospital público e universitário do interior de São Paulo,

submetidos ao tratamento de recanalização arterial. Conhecer a realidade de um centro de referência no atendimento ao AVC permite lapidar o trabalho atual, definir estratégias de prevenção e exigir políticas públicas para ampliação da oferta desta terapia que somente é realidade para um ínfimo percentual da população brasileira.

1.1 Definição

O termo Acidente Vascular Cerebral refere-se ao dano tecidual ao parênquima cerebral ou à medula espinhal ocasionado por uma anormalidade no fluxo sanguíneo para a região. Divide-se em duas categorias: isquêmico e hemorrágico; no primeiro, a circulação sanguínea cerebral é interrompida e há privação de oxigênio àquele território vascular, no segundo tipo ocorre o extravasamento de sangue para o cérebro e espaços extravasculares intracranianos após o rompimento, não traumático, do vaso sanguíneo (CAPLAN, 2009).

No manejo do AVC, a definição do seu tipo é de importância primária e urgente, uma vez que implica em condutas bastante diferentes (DONNAN et al, 2008). Neste trabalho, tratar-se-á da discussão em torno do AVC isquêmico.

1.2 Epidemiologia

O AVC é responsável por 10% dos óbitos globais e apresenta-se como a segunda causa de morte e de incapacidade funcional (FEIGIN et al, 2018). Há quase duas décadas, as doenças cardio e cerebrovasculares mantêm-se no topo com altos índices de mortalidade ao redor do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2020).

Na América Latina, o cenário é semelhante. Os países sul-americanos contabilizam 5,5 milhões de pessoas vivendo com AVC (*stroke survivors*), 600 mil novos AVC por ano e cerca de 260 mil óbitos anuais (MARTINS et al, 2019).

No Brasil, há poucos ensaios epidemiológicos sobre enfermidades cerebrovasculares. A maioria circunscrita aos centros de referência, como Joinville (CABRAL et al, 2016) e Fortaleza (CARVALHO et al, 2011), ou aos municípios de pequeno porte, a exemplo de Matão, no interior de São Paulo (MINELLI et al, 2020). Considerando a dimensão do país, suas diferenças socioeconômicas e as

particularidades culturais, é difícil extrapolar os resultados destes estudos pontuais para toda a população brasileira.

Na Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2013, em todo o território nacional, a prevalência de AVC era de 1,6% em homens e 1,4% em mulheres, totalizando 2,231 milhões de pessoas com a doença. Nas faixas etárias mais avançadas, acima de 75 anos, 7,3% dos entrevistados declararam um diagnóstico prévio de AVC (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2014). Cerca de meia década após, tem-se 3,116 milhões de pessoas com AVC e o aumento da prevalência em todas as faixas etárias, exceto no grupo de 65 a 74 anos, o qual permaneceu estável (IBGE, 2020).

Atualmente, a doença caminha em direção aos grupos mais jovens, sobretudo em países de baixa e média renda (KATAN; LUFT, 2019). Estima-se que um a cada quatro adultos (acima de 25 anos) apresentará AVC ao longo da vida. O risco de um evento cerebral isquêmico é maior, 18,3%, enquanto o risco para um evento hemorrágico é de 8,2% (FEIGIN et al, 2018).

É possível avaliar todo este impacto sob diferentes perspectivas: social, financeira, produtiva, emocional, entre tantos. Os custos diretos, com hospitalização e tratamentos, e indiretos, com perda da produtividade e reabilitação, atingem valores milionários. De acordo com dados do SUS, em 2018, as DCV motivaram aproximadamente 10% das internações hospitalares. Estas 203.066 hospitalizações tiveram um custo calculado em R\$ 286.293.302 (OLIVEIRA et al, 2020).

1.3 Fatores de risco

Os fatores de risco para o AVC isquêmico podem ser modificáveis ou não modificáveis (Quadro 1) e avaliados como a curto, médio e longo prazo. Importante, ainda, é considerar que tais fatores diferem conforme a faixa etária (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017). Pesquisadores estudam, também, gatilhos para ocorrência do AVC; neste contexto, observa-se um aumento de casos em vigência de infecções agudas (ELKIND et al, 2011).

Quadro 1 - Principais fatores de risco para o AVC isquêmico.

Fatores de risco não-modificáveis	Fatores de risco modificáveis
Idade	Hipertensão Arterial Sistêmica
Raça/ Etnia	Tabagismo ativo
Sexo	Diâmetro da circunferência abdominal
	Dieta
	Sedentarismo
	Dislipidemia
	Diabetes mellitus
	Consumo de bebidas alcoólicas
	Causas cardíacas
	Níveis de apolipoproteína B e A1
	Condições genéticas*

* Encontra-se entre os fatores modificáveis e não-modificáveis uma vez que podem ser modificados conforme a exposição ambiental

Fonte: Adaptado de Boehme, Esenwa e Elkind, 2017.

1.3.1 Fatores de risco modificáveis

Hipertensão arterial, tabagismo ativo, diabetes mellitus, dislipidemia, doenças cardíacas são fatores de risco estabelecidos para doenças do aparelho circulatório. Além destes, o estudo INTERSTROKE (O'DONNELL et al, 2010), realizado em 22 países com 3000 indivíduos (mais de dois terços com AVC isquêmico), demonstrou, também, que a medida da circunferência abdominal, o padrão alimentar, o sedentarismo, o consumo de bebidas alcoólicas e o estresse emocional estão associados ao AVC.

Como todas as condições acima são passíveis de prevenção, admite-se que 90% dos casos de AVC sejam evitáveis. Dessa forma, há duas estratégias principais: a abordagem individual de pessoas com alto risco para a DCV e a abordagem populacional, diminuindo a prevalência geral destes fatores de risco (DIENER; HANKEY, 2020).

A *American Heart Association* (AHA) e a *American Stroke Association* (ASA) em seu *guideline* de 2014 estipulam ser razoável uma triagem através da Calculadora de Risco Cardiovascular (*CV Risk Calculator*). O documento indica, também, várias medidas para a prevenção primária do AVC (Quadro 2).

Quadro 2 - Resumo das recomendações nível I de evidência da AHA/ASA para prevenção primária de AVC.

Categoria	Recomendações	Nível de evidência
Sedentarismo	Realização de atividade física; Em adultos saudáveis, atividade aeróbica moderada a intensa 40 minutos/dia, 3-4 vezes/ semana.	I B
Dislipidemia	Mudança no estilo de vida (MEV); Uso de estatina em paciente com alto risco cardiovascular.	I A
Dieta	Redução do consumo de sódio; Dieta DASH com consumo de frutas e vegetais, laticínios e pobre em gordura saturada.	I A
Hipertensão arterial sistêmica	<i>Screening</i> regular da PA e tratamento adequado, incluindo MEV e terapia farmacológica individualizada; Alvo de PA <140/90mmHg.	I A
Sobrepeso e Obesidade	Redução de peso para diminuir os níveis pressóricos; Redução de peso para diminuição do risco de AVC.	I A I B
Diabetes Mellitus	Alvo de PA <140/90mmHg; Uso de estatina em pacientes com fatores de risco.	I A
Tabagismo	Uso de terapia farmacológica para auxiliar a cessação do tabagismo.	I A
Fibrilação atrial (FA)	FA de origem valvar e CHA ₂ DS ₂ VASC ≥2: Varfarina, INR alvo 2-3;	I A
	FA de origem não-valvar e CHA ₂ DS ₂ VASC ≥2: Varfarina, INR alvo 2-3;	I A
	Dabigatrana;	I B
	Apixabana;	I B
	Rivaroxabana.	I B
Doenças cardíacas	Estenose mitral com evento embólico prévio ou trombo no VE: Anticoagulação;	I B
	Prótese valvar aórtica em pacientes sem fatores de risco: AAS + Varfarina, INR alvo 2-3;	I B
	Prótese valvar aórtica (mecânica ou não) em pacientes com fatores de risco: AAS + Varfarina, INR alvo 2,5-3,5;	I B
	Excisão cirúrgica de mixoma atrial;	I C
	Intervenção cirúrgica em fibroelastomas sintomáticos ou >1cm.	I C
Estenose carotídea assintomática	Uso diário de AAS e estatina; Avaliação para outros fatores de risco para AVC e terapia adequada além de MEV; Pacientes candidatos à Endarterectomia devem receber AAS no período pré e pós operatório (exceto, se contra-indicação).	I C
Anemia Falciforme	<i>Screening</i> com Doppler transcraniano em crianças (a partir de dois anos de idade) até os 16 anos; Terapia de transfusão para manter hemoglobina S < 30% e redução de AVC	I B

AAS: Ácido Acetil Salicílico. DASH: Dietary Approach to Stop Hypertension. INR: International Normalized Ratio. PA: Pressão Arterial.

Fonte: Elaborado pelo autor com dados do artigo de Meschia et al, 2014.

Os fatores de risco cardiovascular, também, são causas de infartos cerebrais silenciosos (ICS). Estes, por sua vez, aumentam o risco de recorrência de AVC e outras comorbidades como declínio cognitivo (BERNICK et al, 2001; VERMEER et al, 2003). Descritos por Fisher em 1965, na substância branca profunda, os ICS são lesões desconhecidas até a realização de um exame de neuroimagem, geralmente a Ressonância Nuclear Magnética (RNM), ou avaliação *post mortem*. Em uma meta-análise envolvendo mais de 14.000 sujeitos, um em cada cinco apresentava ICS e a detecção de lesões lacunares associou-se a um risco três vezes maior de um outro AVC (GUPTA et al, 2016).

1.3.2 Fatores de risco não-modificáveis

Em termos gerais, é comum a associação de AVC com o envelhecimento, uma vez que a incidência de casos dobra a cada década a partir dos 55 anos de vida. Entretanto, há estudos que já demonstram o aumento de casos em faixas etárias mais jovens (GEORGE et al, 2011; KISSELA et al, 2012).

Outros marcadores incluem, também, sexo, raça/etnia e fatores genéticos (ROGER et al, 2012; BENJAMIN et al, 2017). A análise em relação ao gênero varia conforme a idade: o risco é maior nas mulheres, quando jovens, enquanto que com o avançar da idade, aumenta entre os homens (REEVES et al, 2009). Ainda assim, as mulheres, em geral, são mais acometidas pelo AVC, isto se explica por fatores hormonais, de gestação e puerpério, além da maior expectativa de vida (KAPRAL et al, 2005; ROGER et al, 2012).

Ademais, sabe-se que fatores hereditários contribuem para o risco de AVC, entretanto, distinguir o efeito da mutação genética e da exposição ambiental sobre este risco é desafiador. Apesar de a hereditariedade ser, atualmente, um fator de risco não-modificável, algumas condições podem ser tratadas a exemplo da anemia falciforme ou, então, terem sua predisposição reduzida através do estilo de vida (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017).

Além disso, essa variabilidade genética pode apresentar diversos mecanismos de ação: através de mutação em um único gene que resulta em síndromes familiares no qual o AVC é a manifestação primária; através de alteração monogênica, onde o AVC é uma das manifestações; polimorfismo genético e causas hereditárias para

doenças reconhecidamente associadas ao AVC (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017). O quadro 3 reúne algumas destas condições.

A história familiar aumenta o risco de AVC em 30% (FLOSSMAN; SCHULZ; ROTHWELL, 2004). Quando presente, sofre influência de fatores como idade, sexo e tipo de AVC. Pacientes jovens estão mais predispostos quando há um parente de primeiro grau com antecedente de AVC (SCHULZ; FLOSSMAN; ROTHWELL, 2004), assim como as mulheres (TOUZÉ; ROTHWELL, 2008).

Quadro 3 - Principais alterações genéticas associadas ao AVC isquêmico.

Condição	Padrão de herança	Gene/ Proteína	Mecanismo de AVC	Manifestações clínicas comuns
Condições monogênicas e AVC como a principal causa				
CADASIL	Autossômica dominante	NOTCH3/ NOTCH3	Doença de pequenos vasos	AVCi Leucoencefalopatia Migrânea Manifestações psiquiátricas Demência vascular
CARASIL	Autossômica recessiva	HTRA1/ HTRA serina peptidase-1	Doença de pequenos vasos	AVCi Leucoencefalopatia Calvície precoce Espondilose
Condições monogênicas e AVC como uma das manifestações				
Ehlers-Danlos tipo 4	Autossômica dominante	<i>Col3A1</i> / Pró-colágeno tipo III	Dissecção arterial	Ruptura/ Dissecção aórtica, renal, ilíaca esplênica Aneurismas/ Pseudo-aneurismas Ruptura muscular e visceral
Doença de Fabry	Ligada ao X	<i>GAL</i> / α-galactosidade	Doença de pequenos e de grandes vasos	AVCi Vasculopatia Angioqueratoma Catarata Neuropatia Insuficiência renal
Síndrome de Marfan	Autossômica dominante	<i>FBN1</i> / fibrillina 1	Dissecção arterial e Embolia cardíaca	AVCi Dissecção arterial Escoliose <i>Pectus excavatum</i> Dilatação aórtica Doença valvar
Condições monogênicas e AVC como uma das manifestações				
Anemia Falciforme	Autossômica recessiva	HBB/ β-globina	Doença de pequenos e de grandes vasos e Doença de Moyamoya	AVCi Crise vaso-oclusiva Infecções bacterianas

MELAS	Materna	Mutações no DNA mitocondrial	Falência energética e isquemia metabólica	AVCi além dos limites vasculares Baixa estatura Atraso do desenvolvimento Epilepsia Perda visual Miopatia DM
Doença da mutação da α -actina do músculo liso	Autossômica dominante	ACTA 2/ α -actina do músculo liso	Síndrome de Moyamoya	AVCi DAC Aneurismas da aorta Torácica Síndrome de Moyamoya
Variantes genéticas comuns				
TSPAN2	Variante comum	TSPAN2/ Tetraspanin2	Desenvolvimento vascular e Aterosclerose	AVCi de grandes vasos
FOXF2	Variante comum	FOXF2/ fator de transcrição <i>forkhead</i>	Doenças de pequenos Vasos e anormalidade na musculatura lisa dos vasos cerebrais	AVCh e AVCi AVC de pequenos vasos Leucoencefalopatia precoce
ABO	Variantes Comuns e raras	ABO/ Proteína do grupo sanguíneo	Trombose	Trombose AVCi
HDAC9	Variantes Comuns e raras	HDAC9/ Histona deacetilase	Aterosclerose	AVCi de grandes vasos
PITX2	Variantes Comuns e raras	PITX2	Desenvolvimento do Nó sinoatrial e regulação dos canais iônicos Modulação da condução cardíaca Fibrilação atrial	AVCi cardioembólico Fibrilação atrial
ZFHX3	Variantes Comuns e raras	ZFHX3	Fibrilação atrial	AVCi cardioembólico Fibrilação atrial

AVCh: Acidente Vascular Cerebral hemorrágico. AVCi: Acidente Vascular Cerebral isquêmico. CADASIL, *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*. CARASIL: *Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*. DAC: Doença Arterial Coronariana. DM: Diabetes Mellitus. MELAS: *Mitochondrial encephalopathy with lactic acid and stroke-like episodes*.
Fonte: Adaptado de Boehme, Esenwa e Elkind, 2017.

1.4 Fisiopatologia do AVC

A isquemia cerebral possui três mecanismos principais para sua ocorrência: trombose, embolia e diminuição da perfusão. No primeiro, ocorre um processo

oclusivo local (cuja causa principal é a doença aterosclerótica) que promove a hiperplasia do tecido fibroso e muscular da camada íntima da artéria e a deposição de material lipídico, principalmente nas grandes artérias intra e extracranianas. No segundo mecanismo, um êmbolo formado no sistema vascular (geralmente, do coração) deposita-se no lúmen do vaso, bloqueando o fluxo sanguíneo, transitoriamente ou até mover-se para uma localização mais distal. Por fim, a redução da perfusão acontece quando há baixa pressão de perfusão sistêmica, tendo a falha da bomba cardíaca e a hipotensão como principais causas; nesta condição, a isquemia cerebral é mais difusa e bilateral (CAPLAN, 2009).

Além de todos os processos bioquímicos, moleculares e celulares que envolvem a isquemia, três conceitos são fundamentais para a compreensão do AVC: penumbra, recanalização e reperfusão. O primeiro conceito, registrado por Astrup, Siesjö e Symon (1981) diz respeito à região encefálica submetida ao hipofluxo sanguíneo, porém sem isquemia e, conseqüentemente, sem morte celular. Os dois últimos, muitas vezes, são tidos por sinônimos na literatura, apesar de serem conceitualmente diferentes (SOARES et al, 2009).

A recanalização, entendida como a restauração do fluxo sanguíneo, não é sinônimo de reperfusão, porém o inverso é verdadeiro (TOMSICK, 2007). Ocorre, mais comumente, nas artérias cerebrais média e anterior e nas artérias vertebral e basilar. Quando utilizada a Alteplase endovenosa, dobra a chance de restauração do fluxo, se comparada com a probabilidade de recanalização espontânea (RHA; SAVER, 2007).

Entretanto, embolia distal de grandes artérias e oclusão da microcirculação (fenômeno de *no-reflow*), recanalização tardia e menor grau de colaterais são condições que, mesmo se houver recanalização, impossibilitam salvar o tecido cerebral viável, resultando em maior área de infarto tecidual e pior desfecho clínico (VON KUMMER et al, 1995; RHA; SAVER, 2007).

Por fim, a relação entre o volume do centro isquêmico (*core*) e da área de penumbra é, ainda, influenciada por temperatura e fatores metabólicos como aporte de glicose e fluxo sanguíneo colateral, condições particularmente relevantes para a fisiopatologia do AVC por oclusão de grandes artérias (HEISS, 2012).

1.5 Apresentação clínica

O AVC tem por característica principal a súbita instalação de sintomas, comumente, em um hemicorpo. A depender da extensão e do território encefálico acometido, pode apresentar-se com uma variedade de sintomas, sendo os principais: diminuição da força e/ou da sensibilidade na musculatura facial, membros superior e inferior; dificuldade para falar ou compreender; perda uni ou bilateral da visão; prejuízo do equilíbrio, tontura e/ou incoordenação; rebaixamento do nível de consciência; cefaleia explosiva sem causa aparente (WHO, 2005; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC, 2020).

Fundamentando-se nos sintomas de apresentação do AVC, Bamford e colaboradores (1991) elaboraram uma classificação com quatro subtipos clínicos, associando-os aos territórios vasculares, provável etiologia e achados tomográficos. Esta escala, popularizada com o nome do autor principal, auxilia a interpretação do exame neurológico e padroniza a avaliação entre equipes diversas, assim como a escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) (Lyden et al, 1994). Entretanto, tais escalas (Quadros 4 e 5) recebem críticas pela menor sensibilidade na avaliação de sintomas do hemisfério cerebral direito e de circulação posterior.

Por outro lado, a escala NIHSS auxilia na caracterização da gravidade do AVC e no acompanhamento da sua evolução clínica. Com pontuação entre zero a 42, um escore maior associa-se a maior área de lesão encefálica, chance de transformação hemorrágica e dependência funcional (GLYMOUR et al, 2007; SIEGLER et al, 2013).

A despeito do acima exposto, a apresentação clínica do AVC pode não seguir os padrões convencionais por diversos fatores, como variabilidade da irrigação arterial e do fluxo colateral pial, variações anatômicas do Polígono de Willis, natureza da lesão (hemorrágica ou isquêmica), hipertensão intracraniana associada, comorbidades clínicas e neurológicas presentes (PONTES NETO, 2017a).

Outras manifestações importantíssimas são os mimetizadores de AVC (*stroke mimics*). Em uma revisão sistemática com quase 9.000 pacientes, 25% dos casos suspeitos de AVC ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) em diversos serviços de saúde eram outras condições. São algumas delas: crise convulsiva, síncope, sepse, hipoglicemia, migrânea, tumor cerebral, alterações metabólicas e transtornos funcionais (GIBSON; WHITELEY, 2013).

Por fim, à toda pessoa com suspeita de AVC é mandatória a realização de um exame de neuroimagem, seja tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) (POWERS et al, 2019). A depender do momento da obtenção das imagens, é necessário repetir o método ou complementá-lo com outro exame a fim de se concluir um diagnóstico final.

Quadro 4 - Classificação clínica do AVC (BAMFORD).

Classificação de Bamford
<p>Síndrome da circulação anterior total</p> <p>Comprometimento da circulação carotídea e/ou da artéria cerebral média proximal. Apresenta-se com as seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunção cortical superior (afasia, negligência, anosognosia, etc.) • Hemianopsia homônima • Déficit sensitivo e/ou motor, envolvendo pelo menos duas das áreas: face, membro superior, membro inferior
<p>Síndrome da circulação anterior parcial</p> <p>Ocorre por comprometimento de ramos das artérias da circulação anterior. Apresenta-se com diferentes combinações de déficits da circulação anterior:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficit sensitivo-motor + hemianopsia • Déficit sensitivo-motor + disfunção cortical • Disfunção cortical + hemianopsia • Disfunção cortical + disfunção motora pura (monoparesia) • Disfunção cortical isolada
<p>Síndrome lacunar</p> <p>Os infartos lacunares são decorrentes do comprometimento de vasos perfurantes, resultando em lesões de até 20 mm na fase aguda, que geralmente só são visíveis na ressonância magnética. As síndromes lacunares típicas são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemiparesia pura • Síndrome sensitiva pura • Síndrome sensitivo-motora • Ataxia-hemiparesia e disartria-mão inábil (dysarthria-clumsy hand syndrome = disartria associada incoordenação da mão)
<p>Síndrome da circulação posterior</p> <p>Ocorre por oclusão ou estenose das artérias vertebrais, da artéria basilar, das artérias cerebrais posteriores ou de seus ramos. Apresenta-se com qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paralisia de nervos cranianos (única ou múltipla) ipsilateral + déficit sensitivo-motor contralateral • Déficit sensitivo-motor bilateral • Disfunção cerebelar • Hemianopsia isolada

Fonte: Adaptado de Bamford et al, 1991.

Quadro 5 - Escala NIHSS.

Categorias	Pontuação
1A: Nível de consciência	0 = Alerta 1 = Desperta com estímulo verbal 2 = Desperta somente com estímulo doloroso 3 = Arresposivo
1B: Questões (Idade e mês)	0 = Ambas respostas corretas 1 = Uma resposta correta 2 = Ambas respostas incorretas
1C: Comandos	0 = Execução de ambas corretas 1 = Execução de uma correta 2 = Ambas as execuções incorretas
2: Olhar conjugado	0 = Normal 1 = Paresia parcial do olhar conjugado 2 = Paralisia total do olhar conjugado
3: Campos visuais	0 = normal 1 = Hemianopsia parcial 2 = Hemianopsia completa 3 = Cegueira cortical
4: Paresia facial	0 = Normal 1 = Paralisia facial leve 2 = Paralisia facial central evidente 3 = Paralisia facial completa
5: Membro superior a: esquerdo b: direito	0 = Sem <i>drift</i> (oscilação) 1 = <i>Drift</i> antes de 10 segundos 2 = Queda antes de 10 segundos 3 = Sem força contra a gravidade 4 = Sem movimento
6: Membro inferior a: esquerdo b: direito	0 = Sem <i>drift</i> (oscilação) 1 = <i>Drift</i> antes de 5 segundos 2 = Queda antes de 5 segundos 3 = Sem força contra a gravidade 4 = Sem movimento
7: Ataxia	0 = Ausente 1 = Presente em um membro 2 = Presente em dois membros
8: Sensibilidade	0 = Normal 1 = Perda leve 2 = Perda grave
9: Linguagem	0 = Normal 1 = Afasia leve 2 = Afasia severa 3 = Mutismo, afasia global
10: Disartria	0 = Normal 1 = Leve 2 = Severa
11: Extinção/ Inatenção	0 = Normal 1 = Leve 2 = Severa

Fonte: Adaptado de Lyden et al, 1994.

1.6 Atendimento hospitalar

Diante de uma janela terapêutica curta e diretamente proporcional à chance de sequelas, um atendimento célere e sistematizado é fundamental à pessoa com

suspeita de AVC (POWERS et al, 2019). Portanto, é reflexo de qualidade no atendimento e de boa prática clínica cumprir as metas de tempo (Quadro 6) estabelecidas pelo NINDS (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) e recomendadas pela AHA/ASA (NINDS, 1997; JAUCH et al, 2013).

Quadro 6 - Metas de tempo no atendimento do AVC agudo.

Etapas	Tempo (em minutos)
Porta - avaliação médica	≤ 10
Porta - time de AVC	≤ 15
Porta - início da TC	≤ 25
Porta - interpretação da TC	≤ 45
Porta - trombolítico	≤ 60
Porta - admissão em UAVC	≤ 180

TC: Tomografia Computadorizada. UAVC: Unidade de AVC.

Fonte: Adaptado de NINDS, 1997; Jauch et al, 2013.

Diversas sociedades médicas sugerem a adoção de protocolos de atendimento hospitalar. Este inicia-se com a avaliação de sinais vitais, do ABC (acrônimo em inglês para *Airway*, via aérea; *Breathing*, respiração; *Circulation*, circulação), glicemia capilar e o fornecimento de suporte básico; alterações clínicas como hipoglicemia e hipoxemia devem receber correção imediata. Simultaneamente, puncionam-se dois acessos calibrosos e realiza-se a coleta de sangue. Em seguida, acionam-se o laboratório e o setor de imagem para encaminhamento dos tubos de exames e do paciente, respectivamente. Confirmada a hipótese de AVCI e checadas as contraindicações ao tratamento trombolítico (Quadro 7), o paciente deve receber o quanto antes a dose *bolus* do rt-PA e ser transferido ao leito monitorizado, preferencialmente em Unidade de AVC (UAVC), para continuidade dos cuidados (MARTINS et al, 2012a; JAUCH et al, 2013; POWERS et al, 2019).

Para isto ocorrer, todos os integrantes do time de AVC devem receber treinamentos constantes e ter seus papéis bem estabelecidos a fim de garantir a sintonia e a agilidade no atendimento. Também, é ideal haver protocolos assistenciais da equipe interdisciplinar para estes pacientes (MARTINS et al, 2012a; POWERS et al, 2019).

Quadro 7 - Critérios de inclusão e exclusão para trombolise endovenosa.

Critérios de inclusão	
Diagnóstico de AVC isquêmico comprovado por exame de imagem (TC ou RNM)	
Tempo de sintomas conhecido e possibilidade de iniciar o trombolítico em até 4,5 horas	
Idade > 18 anos	
Critérios de exclusão	
Absolutas	
TCE importante ou AVC prévio nos últimos 3 meses	
Sintomas sugestivos de HSA	
Dissecção aórtica e de vasos cervicais e cranianos	
Punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias	
História prévia de AVC hemorrágico	
Cirurgia recente intracraniana ou da coluna vertebral	
Neoplasia intracraniana, MAV ou aneurisma* (*Se aneurisma <10mm ou tumor extra-axial, a utilização do trombolítico é razoável e provavelmente recomendado (Nível de evidência IIa). Para MAV, o risco não está realmente estabelecido)	
PA sistólica >185mmHg ou diastólica >110mmHg	
Sangramento interno ativo	
Diátese hemorrágica: Plaquetas < 100.000/ mm ³ Tratamento com heparina nas últimas 48 horas e TTPa acima dos limites de normalidade Uso de anticoagulantes com INR > 1,7 ou TP > 15 segundos Uso de anticoagulantes diretos (DOACs) com alterações nos exames direcionados	
Hipoglicemia <50mg/dL (com reversão total dos sintomas após a correção)	
Infarto cerebral com hipodensidade >1/3 hemisfério cerebral	
Relativas	
Sintomas leves ou com rápida melhora, espontaneamente	
Gestação	
Crise convulsiva com déficits neurológicos residuais	
Cirurgia de grande porte ou trauma grave nos últimos 14 dias	
Hemorragia gastrointestinal ou do trato urinário nos últimos 21 dias	
Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses	

DOAC: *Direct Oral Anticoagulants*. HSA, Hemorragia Subaracnoideia. MAV, Má-Formação Vascular. TCE, Traumatismo Cranioencefálico. TTPa: Tempo de Tromboplastina parcialmente ativada.

Fonte: Elaborado pelo autor com dados dos artigos de Martins et al, 2012b; Jauch et al, 2013; Demaerschalk et al, 2016; Powers et al, 2019.

Independentemente de o paciente ser candidato à trombólise e/ou à trombectomia, a internação em UAVC com profissionais habilitados em rotina de doenças cerebrovasculares é, também, nível IA de evidência em termos de abordagem terapêutica (POWERS et al, 2019). Uma unidade de internação especializada aumenta as chances de sobrevivência, independência funcional em um ano e reduz as complicações clínicas (LANGHORNE; RAMACHANDRA, 2020).

Subsequentemente, o manejo do paciente com AVC requer a atenção sobre diversos parâmetros, são alguns deles: o controle pressórico e o tratamento precoce da hipertensão arterial; manter a volemia e a perfusão sistêmica adequadas; manter saturação de oxigênio >94%, se necessário, com suplementação do mesmo; evitar hipertermia e tratá-la precocemente; controle glicêmico, evitando-se os extremos de glicemia, ambos deletérios para o tecido cerebral; *screening* para disfagia e para lesões de pele; prevenção de trombose venosa profunda (TVP); iniciar reabilitação precoce e promover educação em saúde e em AVC aos pacientes e familiares (MARTINS et al, 2012a; POWERS et al, 2019).

1.7 Terapias de recanalização

Os tratamentos atuais para o AVC isquêmico incluem o tratamento endovenoso e o endovascular. Em termos gerais, pacientes com sintomas até quatro horas e meia devem receber rt-PA endovenoso e pacientes com oclusão proximal de vaso, tratamento endovascular até seis horas do início dos sintomas. Entretanto, alguns desafios existem, a exemplo dos pacientes que acordam com sintomas (*wake up stroke*) (CATANESE; TARSIA; FISHER, 2017).

É fundamental salientar que a utilização de uma terapia não exclui a outra, inclusive, a AHA/ASA e a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV) recomendam como nível IA que, mesmo em situações onde a terapia endovascular esteja indicada (Quadro 8), caso não haja contra-indicação ao uso do trombolítico, este deve ser administrado. Também, a trombectomia não deve impedir nem atrasar o início do rt-PA, da mesma forma que não se indica aguardar a melhora dos sintomas ou o fim da trombólise para iniciar o procedimento intervencionista (PONTES NETO et al, 2017b).

Quadro 8: Critérios para indicação de tratamento endovascular no AVC

Oclusão de artéria proximal	
0-6 horas	6-24 horas
NIHSS ≥ 6 Escala de Rankin 0-1 Idade ≥ 18 Oclusão de ACM-M1 ou ACI ASPECTS ≥ 6	Estudos DEFUSE e DAWN

ACI, Artéria Carótida Interna. ACM, Artéria Cerebral Média. ASPECTS, *Alberta Stroke Program Early CT Score*.

Fonte: Adaptado de PONTES NETO et al, 2017b; POWERS et al, 2019.

A neuroimagem com uso de perfusão modificou os tempos clássicos da neurologia vascular, permitindo a inclusão de pacientes que acordam sintomáticos e/ou que chegam mais tardiamente aos hospitais. Este recurso ampliou a janela terapêutica em até nove horas para trombólise e em até 24 horas para trombectomia (NOGUEIRA et al, 2018; MA et al, 2019).

Todavia, mesmo nos serviços estadunidenses mais organizados (*stroke centers*), menos de 10% dos pacientes recebem alguma terapia de recanalização (MEYERS et al, 2011). No Brasil, estima-se que a trombólise seja acessível a menos de 1% da população e o tratamento endovascular, a uma proporção ainda menor (MARTINS et al, 2019).

1.7.1 Fibrinolíticos endovenosos

Data de 1958, a primeira publicação com agente fibrinolítico utilizado em uma série de três pacientes com AVCi agudo (SUSSMANN; FITCH, 1958). Nas décadas seguintes, alguns ensaios testaram outros fármacos, a exemplo da uroquinase e da estreptoquinase, porém, foi somente no ano de 1995, que os pesquisadores do NINDS mudaram a história da medicina com um *trial* positivo e resultados animadores para o tratamento agudo do AVC.

Diferentemente dos estudos anteriores, o estudo do NINDS utilizou uma dose menor de rt-PA (0,9mg/kg) e priorizou o tratamento precoce. Isto resultou na demonstração do benefício do rt-PA endovenoso, quando iniciado em até três horas do início dos sintomas, em pacientes com AVCi agudo, além de aumentar, no mínimo,

30% a chance de evolução com mínima ou nenhuma incapacidade após três meses do tratamento, quando comparado ao tratamento placebo, ainda que sob maior risco de transformação hemorrágica.

A partir de então, diversos estudos seguiram esta linha, porém sem tanto sucesso, apresentando resultados negativos: ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*), EPITHET (*The Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*) e ECASS 1 e 2 (*European Cooperative Acute Stroke Study*). Contudo, a meta-análise destes três *trials* demonstrou a associação positiva entre menor tempo de tratamento (até 270 minutos) e melhor desfecho funcional (HACHE et al, 2004).

Posteriormente, Hacke e colaboradores (2008) selecionaram pacientes com sintomas entre três e quatro horas e meia para receber Alteplase ou placebo e visaram como *end point* primário o desfecho favorável (mRs 0-1). O ECASS 3 foi o segundo estudo randomizado a demonstrar a trombólise como um tratamento efetivo, inclusive com um maior intervalo de tempo para o tratamento do AVC. Como evento adverso relacionado ao uso da Alteplase, a transformação hemorrágica, ainda que maior no grupo de tratamento, não resultou em aumento da mortalidade.

A relação entre tempo de tratamento e desfecho funcional foi avaliado em uma meta-análise reunindo os cinco estudos citados acima. Mostrou-se, novamente, melhor evolução clínica se menor o tempo de início da trombólise. Todavia, também comprovou que a terapia iniciada em até 4,5 horas possui relevância quanto a maior chance de independência funcional (LEES et al, 2010).

Outro estudo de suma importância foi o IST-3 (*The Third International Stroke Trial*), o maior, até então, em número de pacientes recrutados. Indivíduos acima de 80 anos compuseram metade da casuística e observou-se, após seis meses, que a trombólise beneficiou este grupo em termos de melhor desfecho funcional. Logo, os autores concluíram ser possível estender este suporte terapêutico em pacientes mais idosos (SANDERCOCK et al, 2012).

Outros ensaios, utilizando-se de recursos de neuroimagem, possibilitaram a seleção de pacientes até então excluídos pelos critérios de seleção, uma vez que apresentavam ictus de horário indeterminado. O estudo WAKE UP (*Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke*) usou as sequências difusão e *flair* da RNM para seleção de indivíduos com *wake up stroke* ou ictus indeterminado para uso de rt-PA ou placebo e mostrou redução da incapacidade funcional no grupo

selecionado para o trombolítico (THOMALLA et al, 2018). De forma semelhante, mas com uso de TC Perfusão (TCP), o EXTEND (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*) comprovou o benefício do uso da Alteplase em pacientes entre quatro horas e meia e nove horas de sintomas (MA et al, 2019).

Outros medicamentos com ação fibrinolítica são estudados, sendo a Tenecteplase um dos fármacos nesse cenário. O estudo fase dois EXTEND-IA-TNK (*Tenecteplase versus Alteplase before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke*) mostrou ser não inferior e com desfecho funcional superior ao rt-PA (CAMPBELL et al, 2018), sendo uma opção promissora em pacientes com indicação à terapia combinada com trombectomia (POWERS et al, 2019). Outras pesquisas seguem em fase de recrutamento de pacientes, a exemplo do TASTE (*Tenecteplase Versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation Trial* - NCT04071613) e NOR-TEST (*The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial* - NCT03854500).

Enquanto isso, o ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante, mantém-se até os dias atuais como a droga de escolha para o AVCi agudo (NINDS, 1995; POWERS et al, 2019). Preconiza-se o uso de 0,9mg/kg de rt-PA, administrado em uma hora (com 10% da dose total em um minuto); a dose de 0,6mg/kg, proposta no estudo ENCHANTED (*Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study*), não apresenta os mesmos benefícios que a dose padrão em termos de desfecho funcional e mortalidade, apesar de uma menor taxa de transformação hemorrágica (ANDERSON et al, 2016).

1.7.2 Terapias endovasculares

O tratamento endovascular para o AVCi agudo origina-se nos anos de 1980, com a administração direta intra-arterial de agentes trombolíticos na localização do coágulo. Todavia, somente na virada do milênio, publicaram-se os primeiros estudos randomizados com pacientes com oclusão proximal na circulação anterior e uso de pró-uroquinase recombinante em até seis horas do início dos sintomas, demonstrando uma maior taxa de recanalização sem aumento significativo na taxa de transformação hemorrágica (DEL ZOPPO et al, 1998; FURLAN et al, 1999).

A partir de meados de 2000, iniciou-se a era dos dispositivos *coil retrievers*. O inaugural foi o MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) (GOBIN et al, 2004) seguido, alguns anos após, pelo sistema de tromboaspiração Penumbra®

(THE PENUMBRA PIVOTAL STROKE TRIAL INVESTIGATORS, 2009). Ambos os dispositivos não se mostraram melhores que a trombólise intra-arterial.

A segunda fase da era dos dispositivos começou com o desenvolvimento de dois *stents*: Trevo® e Solitaire®. A novidade nesse sistema era a possibilidade de posicionar o stent e sua malha incorporar-se ao trombo e removê-lo, restabelecendo o fluxo sanguíneo. Essa técnica mostrou-se superior aos *devices* de primeira geração com altas taxas de recanalização, até 92%, e melhor desfecho funcional (PIEROT, 2015).

Assim, elaboraram-se estudos para avaliar os dispositivos de primeira e, em menor proporção, de segunda geração versus o tratamento trombolítico endovenoso. Os estudos IMS-III (*Interventional Management of Stroke III*), SYNTHESIS (*Synthesis Expansion: A Randomized Controlled Trial on IA Versus IV Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke*) e MR RESCUE (*Mechanical Reetrieveal and Recanalization of Stroke Clots using Embolectomy*) apresentaram baixas taxas de recanalização e não houve diferença estatística significativa no desfecho funcional em 90 dias (CATANESE; TARSIA; FISHER, 2017).

Apesar das expectativas frustradas, os *trials* acima trouxeram dados preliminares que permitiram desenhar melhor a metodologia dos estudos vindouros, a exemplo da predileção pelo uso de *stent retrievers* e sistema de tromboaspiração, além da seleção de pacientes através de critérios de imagem e de estudo de vasos.

Assim, em 2014, os resultados favoráveis do estudo MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*) para terapia endovascular levaram à análise interina e à interrupção precoce pelo benefício superior de outros estudos em andamento: ESCAPE (*Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*), REVASCAT (*Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset*), EXTEND-IA trial (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits–Intra- Arterial*) e SWIFT-PRIME (*Solitaire™ FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke*).

Não obstante, houve novidades nestas publicações, a exemplo do uso do grau de colateral e uso de TCP. A meta-análise HERMES (*Reperfusion evaluated in*

Multiple Endovascular Stroke Trials) corroborou os resultados estonteantes e coroou o tratamento endovascular no AVC com um dos menores NNT da medicina: 2,6 (GOYAL et al, 2016).

Os últimos estudos (Quadro 9) ampliaram a janela terapêutica da trombectomia mecânica aplicando os conceitos de core isquêmico e penumbra. Os ensaios DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*) e DEFUSE-3 (*The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*) realizados em países desenvolvidos mostraram números impressionantes de recuperação e melhora funcional (ALBERS et al, 2018; NOGUEIRA et al, 2018). No Brasil, onde a terapia endovascular não recebe financiamento do SUS, desenvolveu-se o estudo RESILIENT, corroborando o tratamento endovascular como eficaz mesmo em um país subdesenvolvido (MARTINS et al, 2020).

Quadro 9: Comparação entre os estudos RESILIENT, DEFUSE-3 e DAW

Tempo de sintomas	≤8 horas	6-16 horas	6-24 horas
Idade	≥18 anos	18-90 anos	≥18 anos
Rankin prévio	0-1	0-2	0-1
NIHSS	≥8	≥6	≥10
Extensão da lesão	ASPECTS ≥6	ASPECTS ≥6	> 1/3 do território da ACM
Oclusão proximal	ACI-IC e/ou ACM-M1	ACI-IC e/ou ACM proximal	ACI-IC e/ou ACM-M1
Grau de colaterais	>0	Não avaliou	Não avaliou
Neuroimagem	<u>RNM ou TCP</u> Core <70mL Mismatch ≥1,8 ≠ volume ≥15mL	<u>RNM ou TCP</u> Core <70mL Mismatch ≥1,8 ≠ volume ≥15mL	<u>RNM ou TCP</u> Core <21mL, ≥80 anos, NIHSS ≥10 Core <31mL, <80 anos, NIHSS ≥10 Core 31-51mL, <80 anos, nNIHSS ≥20

ACI-IC: Artéria Carótida Interna Intracraniana. ACM: Artéria Cerebral Média. ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early CT Score*.

Fonte: Elaborado pelo autor com dados dos artigos de NOGUEIRA et al, 2017; ALBERS et al, 2018; MARTINS et al, 2020.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar as características clínicas dos pacientes submetidos à terapia de recanalização (endovenosa e endovascular) atendidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UE-HC-FMRP-USP).

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar os preditores de bom desfecho funcional através da Escala Modificada de Rankin (mRs) em 90 dias após a terapia de recanalização instituída.

Identificar os preditores de mortalidade intra-hospitalar e de transformação hemorrágica sintomática (THs) com terapia de recanalização neste centro.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, monocêntrico, baseado em revisão de registros hospitalares e prontuários médicos, que descreve o perfil epidemiológico e as características clínicas de pacientes com AVC isquêmico agudo submetidos à terapia de recanalização e seus desfechos (funcional e de segurança).

3.2 Casuística

Analísaram-se, retrospectivamente, os dados dos pacientes com AVC isquêmico agudo submetidos à terapia de recanalização endovenosa e/ou endovascular, no período de 2001 a 2017, admitidos na UE-HCFMRP-USP.

3.2.1 Critérios de inclusão

Incluíram-se neste estudo todos os pacientes:

- a) Com diagnóstico confirmado ou suspeito de AVC isquêmico;
- b) Admitidos na UE-HC-FMRP-USP entre janeiro/2001 a dezembro/2017;
- c) Submetidos à trombólise endovenosa com rt-PA e/ou tratamento endovascular (trombólise intra-arterial com rt-PA, angioplastia na fase aguda e/ou trombectomia mecânica).

O diagnóstico final, ainda que incompatível com AVC isquêmico, não foi motivo de exclusão neste estudo. Excluíram-se os pacientes sem informações mínimas no prontuário que permitissem definir a terapia instituída.

3.3 Métodos

3.3.1 Rastreio e seleção dos casos

Realizou-se a seleção dos pacientes através da busca no banco de dados do REAVER (Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto) e do Sistema Hospitalar de Informações (SIH) do HC-FMRP-USP. O primeiro trata-se de um registro

interno de pacientes admitidos com suspeita clínica de qualquer ictus vascular cerebral e abrange dados epidemiológicos, características clínicas e temporais destes indivíduos admitidos no departamento de emergência, desde 2014. O segundo, tratando-se de sistema hospitalar, possibilita a busca ampliada de informações como procedimentos realizados, saída de medicamento da farmácia hospitalar, além de diagnósticos médicos através da Classificação Internacional de Doenças (CID).

A primeira triagem foi através do banco de dados de casuística epidemiológica da mesma instituição realizado por Cougo-Pinto (2013), abrangendo pacientes com AVC isquêmico submetidos à trombólise entre 2001 e 2011 e do registro REAVER, reunindo pacientes entre 2014 até 2017. Em seguida, solicitou-se ao setor de arquivos médicos do HC-FMRP-USP, a relação de saída da farmácia hospitalar do medicamento Actilyse® 20mg e Actilyse® 50mg no período de janeiro/2010 a dezembro/2017. Também, solicitou-se a listagem de procedimentos intervencionistas executados entre 2001 a 2013 (período anterior ao REAVER) com os seguintes termos: arteriografia, angiografia, tratamento endovascular, colocação de stent e trombólise medicamentosa.

Prosseguiu-se com a revisão de prontuário de todos os pacientes, para a obtenção dos dados necessários e exclusão dos pacientes que não preenchiam os critérios de inclusão do estudo. Todos os elementos existentes, tais como guias de encaminhamento/ referência, relatórios médicos, epicrise, foram consultados no intuito de se obter o máximo de informações.

O uso do rt-PA foi confirmado através da prescrição médica e anotações em prontuário. De forma semelhante, validou-se a realização do procedimento através das imagens, descrição cirúrgica, laudo médico e/ou anotação em prontuário. A seleção de pacientes segue os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (2012 e 2017).

As seguintes variáveis foram analisadas: sexo, idade, ano de atendimento, tempo de internação hospitalar (em dias), transferência para algum hospital para continuidade dos cuidados, trombólise endovenosa, tratamento endovascular, trombólise intra-arterial, realização de angioplastia na fase aguda do AVC, existência de oclusão proximal, sítio de oclusão, instalação do ictus (se determinado ou não), ocorrência de AVC intra-hospitalar, tempos (ictus-admissão, admissão-agulha e ictus-agulha, além de ictus-punção e admissão-punção), escala NIHSS, pressão arterial e glicemia à admissão, síndrome de apresentação clínica (classificação BAMFORD),

escala mTICI (do inglês, *Modified Treatment In Cerebral Infarction*) (ANEXO A), ocorrência de transformação hemorrágica e se sintomática, fatores de risco para doença cerebrovascular (AVC, HAS, DM, FA, ICC, coronariopatia, dislipidemia, sorologia positiva para Chagas, tabagismo), uso prévio de antiagregante, anticoagulante e estatina, realização de craniectomia descompressiva, ocorrência de óbito intra-hospitalar, escala de Rankin modificada (ANEXO B) em três meses e etiologia do AVC (Classificação TOAST - esta última, a partir de 2014, somente) (ANEXO C).

Considerou-se ictus determinado quando a instalação do déficit foi presenciada por terceiros ou relatada pelo próprio paciente de maneira fidedigna. Em casos de pacientes encontrados com sintomas ou que acordaram sintomáticos, considerou-se o último horário visto bem.

O horário da admissão é o horário da abertura do atendimento hospitalar. Ainda que, por vezes, este horário possa estar superestimado, uma vez que o paciente é avaliado ainda dentro da ambulância, no pátio do hospital, é o dado mais fidedigno e padronizado.

O horário do bolus do rt-PA foi contabilizado como o início do tratamento trombolítico. Para tanto, nesta ordem, buscou-se: o horário registrado pelo médico, o horário registrado pelo enfermeiro ou o deltaT. Nos casos de divergência de informações, considerou-se a maior hora. Importante registrar que foram incluídos todos os pacientes que receberam o trombolítico, ainda que o tratamento fosse interrompido antes da infusão total do medicamento.

De forma semelhante, ocorreu o registro dos tempos relacionados ao procedimento intervencionista: buscou-se o registro médico do horário da punção, o registro do técnico de enfermagem da arteriografia sobre o início do procedimento ou a primeira imagem da angiografia, nesta ordem.

Sobre a escala NIHSS, considerou-se a avaliação clínica que determinou a indicação da terapia de recanalização, geralmente, o da admissão. Ainda, através desta escala, realizou-se a classificação em síndromes clínicas, baseado na classificação BAMFORD, após revisão do pesquisador, para fins de uniformização do dado.

Ainda, à admissão, obtiveram-se os dados de pressão arterial e glicemia. Em relação ao primeiro dado, obteve-se o nível pressórico à chegada no hospital ou, então, ao valor registrado imediatamente antes do início do trombolítico ou do

procedimento intervencionista. Para a glicemia, anotou-se o valor da glicosimetria capilar ou, então, da glicemia sérica coletada nos exames iniciais.

A definição de transformação hemorrágica baseou-se no estudo ECASS-III (2008), distinguindo-se hemorragias intracranianas em petequiais e hematomas com ocorrência em até 48 horas após o uso da Alteplase. Buscou-se nos laudos de exames, o parecer do neurorradiologista e, em caso de ausência desta informação, o próprio investigador do estudo realizou a classificação. Para a definição de transformação hemorrágica sintomática, utilizou-se o critério do ensaio SITS-MOST (2012): ocorrência de um hematoma tipo 2 e piora de quatro pontos ou mais na escala NIHSS ou óbito. Para isto, o examinador realizou a revisão do prontuário a fim de garantir a confiabilidade do dado.

Para fins de classificação de oclusão proximal, aceitaram-se os seguintes sítios arteriais: Carótida Comum (ACC), Carótida Interna (ACI), Cerebral Média (ACM) segmentos 1 e 2, Vertebral (AV), Basilar (BA), Cerebral Posterior (ACP) segmento 1. Aceitaram-se os seguintes métodos para detecção da oclusão: angiotomografia, doppler transcraniano ou arteriografia realizados nas primeiras horas de admissão hospitalar. O padrão de recanalização, através da escala mTICI, foi categorizada pelo neurorradiologista intervencionista ou, quando ausente, pelo próprio investigador, baseado no laudo do exame.

A presença de comorbidades foi assim caracterizada pelo registro na ficha de admissão, na guia de referência, no relatório de alta hospitalar ou, ainda, conforme CID vinculado ao paciente. Em relação aos medicamentos, considerou-se o uso prévio, ainda que irregular.

A avaliação da escala de Rankin modificada foi realizada através de contato telefônico pela equipe do REAVER ou através de consulta presencial no ambulatório de doenças cerebrovasculares do HC-FMPPR-USP em três meses $\pm$ 15 dias após o ictus. Em caso de informação ausente, buscou-se obter esta informação, ainda que não padronizada, através de outras avaliações dentro do complexo hospitalar.

Em relação à definição da etiologia, o investigador do estudo revisou os diagnósticos baseados na classificação TOAST: aterosclerose de grandes artérias, cardioembolia, oclusão de pequenos vasos, outras etiologias e indeterminado. Em caso de mais de uma condição como fator de risco ou investigação inconclusiva (até a consulta do prontuário), manteve-se como etiologia indeterminada.

3.4 Análise estatística

O programa SPSS versão 20 (IBM Corp., Armonk, NY) foi usado para as análises estatísticas. Variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e porcentagens. As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrão (DP) ou medianas e intervalos interquartis (IQR). As características basais foram avaliadas com os testes t de Student, χ^2 , Mann-Whitney ou exato de Fisher, conforme o apropriado na análise univariada. Realizou-se a análise de regressão logística univariada e multivariada (método *stepwise backward*) para identificar preditores independentes de bom desfecho funcional e de transformação hemorrágica na amostra apresentada. O limite de significância estatística foi definido como $p < 0,05$ (bicaudal).

3.5 Aspectos Éticos

Este estudo foi conduzido sob os preceitos éticos da Declaração da Associação Médica Mundial de Helsinque e de acordo com a Resolução nº 466/12 do Ministério da Saúde sobre ética em pesquisa com seres humanos. Também, para sua execução, recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP (ANEXO D).

4. RESULTADOS

4.1 Dados em falta

Ao longo do extenso período de coleta de dados, houve mudança na forma de registro das informações sobre os pacientes atendidos no hospital, como a instituição do prontuário eletrônico e de formulários específicos para a admissão do paciente com AVC. Em função dessa heterogeneidade, alguns dados mais antigos, do início do período de coleta, não foram adequadamente recuperados. Em 45 prontuários, não constava se o ictus foi determinado ou não e em 106, não havia o tempo ictus-admissão. Em um número menor, 89 casos, não se anotou o tempo admissão-agulha.

Para trinta e cinco pacientes, faltou o apontamento do NIHSS e em 21 prontuários, não se obtiveram dados suficientes para realizar a classificação BAMFORD. Uma alta proporção de pacientes (160) não teve registradas as pressões sistólica e diastólica e para quase metade (81), não se encontrou o resultado da glicemia da admissão.

Em relação as comorbidades, foram poucos os dados inexistentes: em dois prontuários não haviam dados suficientes para o diagnóstico de HAS, DM, AVC, FA, ICC e DAC e em um prontuário, dados sobre dislipidemia. Em quatro pacientes, não se registrou se havia o hábito de tabagismo. A sorologia para Chagas não foi realizada em 132 pacientes.

Não foi possível obter a informação sobre oclusão proximal e seu sítio de oclusão em 340 prontuários, isto porque nos primeiros anos do serviço de Neurologia Vascular, não era rotina a realização de estudos de vasos na fase aguda do AVCi. Em seis pacientes submetidos ao tratamento endovascular, não estava registrado o mTICI final e em dez casos, não se anotou o tempo ictus-punção.

A presença de transformação hemorrágica, bem como sua classificação, foi inacessível em 13 pacientes, seja por óbito antes de realizar a TC controle seja por realização fora do intervalo preconizado. A avaliação de funcionalidade em 90 dias não foi obtida em 172 pacientes.

4.2 Características demográficas e clínicas

Obteve-se um total de 869 pacientes tratados com alguma terapia de recanalização entre os anos de 2001 a 2017. A maioria da amostra é do sexo

masculino (57%) e a média da idade é $66,5 \pm 13,1$ anos, sendo a menor idade de 20 anos e a máxima de 95 anos. Os resultados encontram-se na tabela 1.

À admissão, as médias de PA sistólica, diastólica e glicemia foram, respectivamente: 156 ± 13 mmHg, 88 ± 19 mmHg e 139 ± 57 mg/dL. A mediana do NIHSS foi 15 [IQR 9-20], com sintomas de circulação anterior total (42%) e parcial (32,7%). Cerca de dois terços dos pacientes apresentavam oclusão proximal, nesta ordem de frequência: ACM-M1 (25%), ACI (14%), ACM-M2 (10,2%) e artéria Basilar (7,6%).

Em relação aos fatores de risco para doença cerebrovascular, hipertensão arterial foi o mais prevalente (79,6%), seguida de diabetes mellitus (30,2%) e tabagismo (27,3%). À semelhança, os diagnósticos de fibrilação atrial (26,8%) e dislipidemia (27,1%). Em menor prevalência, 21,8% dos pacientes já apresentara algum AIT/AVC, 18,5% tinha insuficiência cardíaca congestiva, 12,9%, doença coronariana e 13,4% era portador de sorologia positiva para Chagas. Cerca de 30% dos pacientes já utilizava mono ou dupla antiagregação. O uso de estatina era feito por 21% e somente 53 pacientes tomavam anticoagulante.

A taxa de craniectomia descompressiva em até 48 horas após o AVC foi de 5,2%. A mediana de tempo de internação foi de sete dias [IQR 4-15].

Tabela 1: Descrição das variáveis dos pacientes submetidos à terapia de recanalização.

	N = 869
Sexo masculino %	495 (57)
Idade, média $\pm$ DP	$66,5 \pm 13,1$
PA sistólica (mmHg), média $\pm$ DP	156 ± 30
PA diastólica (mmHg), média $\pm$ DP	88 ± 19
Glicemia (mg/dL), média $\pm$ DP	139 ± 57
NIHSS, mediana $\pm$ IQR	15 [9-20]
Classificação BAMFORD %	
TACS	356 (42)
PACS	277 (32,7)
POCS	92 (10,8)
LACS	123 (14,5)
Oclusão proximal %	348 (65,7)
Sítio de oclusão %	
ACI	74 (14)
ACM-M1	132 (25)
ACM-M2	54 (10,2)

	N = 869
ACA	2 (0,4)
ACP-P1	4 (0,8)
AV	6 (1,1)
BASILAR	40 (7,6)
Tandem	35 (6,6)
ACC	3 (0,6)
HAS %	690 (79,6)
DM %	262 (30,2)
Dislipidemia %	235 (27,1)
AVC/ AIT prévio %	189 (21,8)
Tabagismo %	236 (27,3)
Fibrilação atrial %	232 (26,8)
ICC %	160 (18,5)
DAC %	112 (12,9)
Chagas %	99 (13,4)
Antiagregante %	239 (29,5)
Anticoagulante %	53 (6,4)
Estatina %	170 (21)
Ictus determinado %	665 (80,7)
Ictus intra-hospitalar %	36 (4,1)
Craniectomia %	45 (5,2)
Tempo de internação (dias), mediana ± IQR	7 [4-15]

Fonte: Elaborada pela autora.

4.2 Análise dos tratamentos, suas variáveis e seus resultados finais.

A maior parte dos pacientes, 87,5%, recebeu rt-PA endovenoso, enquanto o tratamento endovascular foi realizado em 250 pacientes (28,7%). Administrou-se a Alteplase intra-arterial em 19 pacientes e 60 indivíduos foram submetidos à angioplastia arterial na fase aguda do AVC (Tabela 2). Nos Gráficos 1 e 2, demonstram-se a evolução e o aumento no número de casos tratados ao longo dos anos e no Gráfico 3, o número total de casos, discriminados por tipo de intervenção (trombólise endovenosa ou tratamento intervencionista).

Em relação aos tempos, observou-se uma mediana de 150 minutos [IQR 101-123] entre a instalação do ictus e a admissão hospitalar; entre a admissão e o início da trombólise, a mediana foi de 57 minutos [IQR 35-70]. Observa-se que ao longo dos anos, estes tempos diminuíram (Gráfico 3). Quando se avalia o período médio entre o início dos sintomas até o tratamento endovenoso, este é de 204 minutos [150-248]. A mediana de tempo entre a admissão e o início do procedimento endovascular foi 124 minutos [IQR 98-150].

Sobre o resultado final do tratamento intervencionista, na maior parte dos pacientes houve recanalização satisfatória com TICI 2b/2c (33,6%) ou 3 (38,7%), totalizando quase 70% deste subgrupo. Em 32 pacientes, a oclusão não foi revertida, a despeito da intervenção realizada. Houve recanalização somente com rt-PA em oito pacientes que tinham documentada oclusão proximal.

A taxa de transformação hemorrágica de qualquer subtipo foi 34,8%, sendo as mais comuns a petequial tipo 2 e os hematomas tipo 2 com 40,8% e 30,3%, respectivamente. Transformação hemorrágica sintomática ocorreu em 52 pacientes (5,9%) tratados com terapia de reperfusão.

Óbito intra-hospitalar foi o desfecho em 146 pacientes, correspondendo a menos de um quinto da amostra. Após três meses do AVC, a mediana do mRs foi 3.

Tabela 2: Descrição das variáveis relacionadas às terapias de recanalização e seus desfechos.

	N = 869
Trombólise endovascular %	760 (87,5)
Trombólise intra-arterial %	19 (2,2)
Tratamento endovascular %	250 (28,7)
Angioplastia na fase aguda %	60 (6,9)
Ictus - admissão (minutos), mediana ± IQR	150 [101-203]
Admissão - agulha (minutos), média ± IQR	57 [35-70]
Ictus - agulha (minutos), média ± IQR	204 [150-248]
Admissão - punção (minutos), mediana ± IQR	124 [98-150]
Ictus - punção (minutos), mediana ± IQR	291 [219-380]
mTICI %	
0	32 (12,6)
1	3 (1,2)
2a	17 (6,7)

N = 869	
2b	78 (30,8)
2c	7 (2,8)
3	98 (38,7)
Recanalização com rt-PA	8 (3,2)
Trombectomia hemodinâmica	10 (4)
Transformação hemorrágica %	221 (34,8)
IH1	24 (10,9)
IH2	90 (40,7)
PH1	40 (18,1)
PH2	67 (30,3)
Transformação hemorrágica sintomática %	52 (5,9)
Óbito intra-hospitalar %	146 (16,8)
Escala de Rankin modificada, mediana	3

Fonte: Elaborada pela autora.

Gráfico 1 – Número de casos de trombólise endovenosa entre os anos de 2001 e 2017.

Fonte: Dados da autora.

Gráfico 2 – Número de casos de tratamento endovascular entre os anos de 2001 e 2017.

Fonte: Dados da autora.

Gráfico 3 – Número de casos de terapia de recanalização entre os anos de 2001 e 2017.

Fonte: Dados da autora.

Gráfico 4 – Evolução do intervalo admissão- agulha entre os anos de 2001 e 2017.

Fonte: Dados da autora.

4.3 Desfechos clínicos

4.3.1 Transformação hemorrágica sintomática

Na análise univariada de todos os pacientes submetidos à terapia de recanalização (combinada ou não), THs relacionou-se à pontuação na escala NIHSS, à síndrome de apresentação clínica, à presença de oclusão proximal, ao tratamento endovascular, à glicemia da admissão hospitalar, à fibrilação atrial, à realização de craniectomia descompressiva, ao óbito intra-hospitalar e à escala de Rankin. Os valores de pressão arterial apresentam-se com valores próximos a $p < 0,05$, porém este dado teve uma alta taxa de valores faltantes no prontuário, o que dificulta a interpretação desse resultado.

O NIHSS dos pacientes com THs foi 18 [IQR 14-24], quatro pontos maior em relação ao restante da amostra ($p < 0,001$). Oclusão proximal ocorreu em 30 pacientes ($p = 0,002$) e o tratamento endovascular em 24 sujeitos desta casuística ($p = 0,004$).

Também, a glicemia foi maior, 132mg/dL [IQR 114,5-177,7] ($p= 0,009$) no grupo com THs. Fibrilação atrial ocorreu em 40,4% dos pacientes ($p= 0,02$). Indivíduos que necessitaram de craniectomia descompressiva, aqueles com óbito intra-hospitalar e pior desfecho funcional apresentaram mais THs ($p< 0,001$). Os resultados constam na Tabela 3.

Na análise multivariada, a regressão logística mostrou que a escala NIHSS (OR 1,06, IC 1-1,11, $p= 0,02$), o tempo ictus-admissão (OR 1, IC 1-1, $p= 0,02$), a apresentação clínica de TACS (OR 4,33, IC 1,84-10,1, $p= 0,001$) e a glicemia (OR 1, IC 1-1, $p= 0,01$), associaram-se independentemente à ocorrência de THs (Tabela 4).

Tabela 3: Análise univariada de transformação hemorrágica sintomática nos pacientes submetidos às terapias de recanalização.

	Transformação hemorrágica sintomática		
	Não	Sim	p
Sexo masculino %	457 (56,8)	31 (59,6)	0,69
Idade $\pm$ DP	66,3 $\pm$ 13,3	68,9 $\pm$ 10,3	0,30
Tempo de internação, mediana $\pm$ IQR	7 [4-15]	9,5 [4-30,7]	0,18
NIHSS, mediana $\pm$ IQR	14 [9-20]	18 [14-24]	<0,001
BAMFORD %			
TACS	314 (39,9)	34 (69,4)	0,001
PACS	269 (34,2)	7 (14,3)	
POCS	89 (11,3)	2 (4,1)	
LACS	114 (14,5)	6 (12,2)	
Oclusão proximal %	313	30	0,002
Sítio de oclusão %			
ACI	65 (13,3)	6 (18,2)	0,003
ACM1	121 (24,7)	11 (33,3)	
ACM2	49 (10)	5 (15,1)	
ACA	1 (0,2)	1 (3)	
ACP1	3 (0,6)	1 (3)	
AV	5 (1)	1 (3)	
BASILAR	35 (8,2)	3 (9,1)	
TANDEM	32 (6,5)	3 (9,1)	
ACC	3 (0,6)	0	
mTICI %			
0	27 (11,9)	5 (21,7)	0,81
1	3 (1,3)	0	
2a	15 (6,6)	2 (8,7)	
2b	70 (31)	7 (30,4)	
2c	6 (2,6)	1 (4,3)	
3	89 (39,4)	8 (34,8)	
Recanalização com tPA	8 (3,5)	0	0,52
Trombectomia hemodinâmica	8 (3,5)	0	
Trombólise endovenosa %	705 (87,7)	44 (84,6)	

	Transformação hemorrágica sintomática		
	Não	Sim	p
Trombólise intra-arterial %	18 (2,2)	1 (2)	1,0
Tratamento endovascular %	222 (27,6)	24 (46,1)	0,004
Angioplastia %	52 (6,5)	5 (9,6)	0,38
Ictus - admissão (minutos), média ± DP	148,5 (101-202)	168 (114-212)	0,23
Admissão - agulha (minutos), média ± DP	51 (35-69,7)	53 (35-76)	0,43
Ictus - agulha (minutos), média ± DP	197 (150-246,7)	235 (173-250,5)	0,12
Ictus - punção (minutos), média ± DP	290 (220-380)	295 (195-550)	0,91
Admissão - punção (minutos), média ± DP	124 (98-150)	121 (103-161)	0,95
PA sistólica (mmHg), média ± DP	151 (135-172)	160 (150-180)	0,08
PA diastólica (mmHg), média ± DP	88 (76-100)	93,5 (80-107,7)	0,05
Glicemia (mg/dL), média ± DP	120 (103-151,5)	132 (114,5-177,7)	0,009
HAS %	631 (78,7)	46 (88,5)	0,09
DM %	240 (29,9)	14 (26,9)	0,65
Dislipidemia %	220 (27,4)	10 (19,2)	0,20
AVC %	173 (21,6)	11 (21,2)	0,94
Tabagismo %	220 (27,5)	15 (28,8)	0,83
Fibrilação atrial %	210 (26,2)	21 (40,4)	0,02
ICC %	145 (18,1)	14 (26,9)	0,11
DAC %	107 (13,3)	3 (5,8)	0,11
Chagas %	91 (13,1)	7 (20)	0,30
Antiagregante %	220 (29,2)	17 (37)	0,48
Anticoagulante %	51 (6,8)	2 (4,3)	1,0
Estatina %	155 (20,6)	11 (23,9)	0,60
Ictus intra-hospitalar %	34 (4,2)	2 (3,8)	1,0
Ictus determinado %	623 (81,3)	33 (71,7)	0,11
Etiologia %			
Ateromatose de grandes vasos	84 (17,8)	3 (11,5)	
Cardioembolia	197 (41,7)	12 (46,1)	
Doença de pequenos vasos	25 (5,3)	0	0,59
Outros	23 (4,9)	1 (3,8)	
Indeterminado	120 (25,4)	10 (38,5)	
Stroke mimics	23 (4,9)	0	
Craniectomia %	31 (3,9)	12 (23,1)	<0,001
Óbito intra-hospitalar %	103 (12,8)	37 (71,1)	<0,001
mRs, mediana	3 (1-5)	6 (6-6)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 4 - Análise multivariada de preditores de transformação hemorrágica nos pacientes submetidos às terapias de recanalização.

	OR (IC 95%)	P
NIHSS	1,06 (1 - 1,11)	0,02
Ictus-admissão	1 (1 - 1)	0,02
TACS	4,33 (1,84 - 10,1)	0,001
Glicemia	1 (1 - 1)	0,016

Variáveis inseridas: NIHSS, PAs, PAd, glicemia, FA, tratamento endovascular, idade, ictus-admissão.

Fonte: Elaborada pela autora.

Quando se avalia o grupo submetido somente à trombólise (Tabela 5), tem-se 28 pacientes (4,5%) com transformação hemorrágica sintomática. A ocorrência de THs foi associada a um maior tempo de internação e mortalidade intra-hospitalar e em 90 dias. Na análise univariada desta amostra, THs relacionou-se à pontuação na escala NIHSS 18 [IQR 14-24] ($p=0,006$), ao sítio de oclusão e à apresentação clínica, à pressão arterial sistólica de 164mmHg (DP 156-186,5, $p=0,009$), à glicemia elevada na admissão 140mg/dL (DP 116-186) ($p=0,03$) e à presença de FA (46,4%, $p=0,005$).

Na regressão logística multivariada (Tabela 6), a ocorrência de oclusão proximal (OR = 6,26; IC: 1,18-33,1; $p=0,03$) e a PA sistólica (OR 1,02; IC 1,0-1,04; $p=0,04$) foram preditores independente de THs dentre os pacientes tratados somente com trombólise endovenosa.

Tabela 5: Análise univariada de transformação hemorrágica sintomática nos pacientes submetidos somente à trombólise endovenosa.

	Transformação hemorrágica sintomática		
	Não	Sim	p
Sexo Masculino %	324 (55,8)	17 (60,7)	0,61
Idade, média $\pm$ DP	66,1 $\pm$ 13,3	69,5 $\pm$ 9,5	0,27
Tempo de internação, mediana $\pm$ IQR	6 [4-13]	17 [14-22]	0,004
NIHSS, mediana $\pm$ IQR	12 [8-19]	18 [14-24]	0,006
BAMFORD			
TACS	198 (34,9)	21 (75)	0,001
PACS	202 (35,6)	5 (17,9)	
POCS	81 (14,3)	1 (3,6)	
LACS	87 (15,3)	1 (3,6)	
Oclusão proximal	95 (35,6)	6 (66,7)	0,08
Sítio de oclusão			
ACI	11 (4,1)	0	0,02
ACM-M1	32 (12)	2 (22,2)	
ACM-M2	30 (11,3)	4 (44,4)	
ACA	1 (0,4)	1 (11,1)	

Transformação hemorrágica sintomática			
	Não	Sim	p
ACP-P1	2 (0,8)	0	
AV	2 (0,8)	0	
Basilar	10 (3,8)	0	
Tandem	6 (2,3)	0	
ACC	2 (0,8)	0	
Angioplastia %	1 (0,2)	0	1,0
Ictus - admissão (minutos), média ± DP	143 (101-190)	166 (126-204)	0,21
Admissão - agulha (minutos), média ± DP	52 (38-71)	65 (44-79,5)	0,17
Ictus - agulha (minutos), média ± DP	200 (155-247)	235 (195-255)	0,06
PA sistólica (mmHg), média ± DP	153 (135-173)	164 (156-186,5)	0,009
PA diastólica (mmHg), média ± DP	89 (75-100)	90 (85-100)	0,10
Glicemia (mg/dL), média ± DP	120 (103-155)	140 (116-186)	0,03
HAS %	463 (79,7)	25 (89,3)	0,21
DM %	177 (30,5)	9 (32,1)	0,85
DLP %	162 (27,9)	5 (17,9)	0,24
AVC %	134 (23,1)	6 (21,4)	0,84
Tabagismo %	165 (28,5)	6 (21,4)	0,42
FA %	134 (23,1)	13 (46,4)	0,005
ICC %	100 (17,2)	6 (21,4)	0,61
DAC %	77 (13,2)	2 (7,1)	0,56
Chagas %	62 (12,4)	2 (10)	1,0
Antiagregante	158 (29,2)	11 (42,3)	0,33
Anticoagulante	27 (4,8)	1 (3,8)	1,0
Estatina	108 (19,9)	6 (23,1)	0,69
Ictus intra-hospitalar	26 (4,5)	2 (7,1)	0,37
Ictus determinado	479 (86,1)	20 (74,1)	0,09
Etiologia			
Ateromatose de grandes vasos	49 (16,1)	0	
Cardioembolia	116 (38,2)	5 (45,4)	
Doença de pequenos vasos	25 (8,2)	0	
Outros	14 (4,6)	1 (9,1)	0,35
Indeterminado	77 (25,3)	5 (45,4)	
Stroke mimics	23 (7,6)	0	
Óbito intra-hospitalar	63 (10,8)	18 (64,3)	<0,001
Rankin (mRs)	3 (1-5)	6 (5-6)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 6: Análise univariada de transformação hemorrágica sintomática nos pacientes submetidos somente à trombólise endovenosa.

	OR (IC 95%)	P
Oclusão proximal	6,26 (1,18 - 33,1)	0,03
PA sistólica	1,02 (1,0 - 1,04)	0,04

Variáveis inseridas: NIHSS, oclusão proximal, tempo ictus-agulha, PAs, glicemia, FA.

Fonte: Elaborada pela autora.

4.3.2. Óbito intra-hospitalar

Óbito durante a internação ocorreu em 146 pacientes (16,8%). Diversas variáveis associaram-se a este desfecho e constam na Tabela 7.

Houve relação com idade mais avançada, $71,1 \pm 12,2$ anos ($p < 0,001$), cerca de cinco anos a mais que o restante da amostra. Maior pontuação no NIHSS, cerca de sete pontos a mais que o grupo com sobrevida [IQR 15-26, ($p < 0,001$)], oclusão proximal (88,2%, $p < 0,001$), comorbidades como HAS (86,2%, $p < 0,03$), DM (38,6%, $p < 0,02$) e FA (37,2%, $p = 0,02$), além da etiologia cardioembólica (51,2%, $p < 0,001$). A transformação hemorrágica sintomática associou-se à mortalidade intra-hospitalar, também (26,4%, $p < 0,001$).

Na regressão logística, a idade, diabetes mellitus, a pontuação na escala do NIH na admissão, ocorrência de oclusão proximal e THs associaram-se de forma independente ao óbito intra-hospitalar. (Tabela 8).

Tabela 7 - Análise univariada de óbito intra-hospitalar.

	Óbito intra-hospitalar		p
	Não	Sim	
Sexo masculino %	411 (56,8)	84 (57,5)	0,88
Idade, média $\pm$ DP	65,6 $\pm$ 13,2	71,1 $\pm$ 12,2	<0,001
Tempo de internação, mediana $\pm$ IQR	7 [4-14]	11 [4-26]	0,004
NIHSS, mediana $\pm$ IQR	13 [8-19]	20 [15-26]	<0,001
BAMFORD %			
TACS	275 (38,6)	81 (59,6)	<0,001
PACS	260 (36,5)	17 (12,5)	
POCS	87 (12,2)	5 (3,7)	
LACS	90 (12,6)	33 (24,3)	
Oclusão proximal %	266 (60,9)	82 (88,2)	<0,001
Sítio %			
ACI	55 (12,6)	19 (20,4)	<0,001
ACM1	110 (25,2)	22 (23,6)	
ACM2	43 (9,9)	11 (11,8)	

	Óbito intra-hospitalar		p
	Não	Sim	
ACA	2 (0,5)	0	
ACP1	1 (0,2)	3 (3,2)	
AV	3 (0,7)	3 (3,2)	
BASILAR	27 (6,2)	13 (14)	
TANDEM	24 (5,5)	11 (11,8)	
ACC	3 (0,7)	0	
Trombólise endovenosa %	639 (88,4)	121 (82,9)	0,07
Trombólise intra-arterial %	16 (2,2)	3 (2)	1,0
Tratamento endovascular %	190 (26,3)	60 (41,1)	<0,001
Angioplastia %	45 (6,2)	15 (10,3)	0,08
TICI %			
0	21 (10,8)	11 (18,6)	
1	3 (1,5)	0	
2A	11 (5,7)	6 (10,2)	
2B	61 (31,4)	17 (11,9)	0,46
2C	6 (3,1)	1 (1,7)	
3	76 (39,2)	22 (37,3)	
Recanalização com TPa	8 (4,1)	0	
Trombectomia hemodinâmica	8 (4,1)	2 (3,4)	
Ictus - admissão (minutos), média ± DP	147 (101-203)	165 (112-207,7)	0,12
Admissão - agulha (minutos), média ± DP	50 (34-68)	55 (41-78)	0,02
Ictus - agulha (minutos), média ± DP	195 (150-246)	218 (103-255)	0,01
Admissão - punção (minutos), média ± DP	122 (97,5-146,5)	126 (103-158)	0,43
Ictus - punção (minutos), média ± DP	290 (216-375)	294 (235-495)	0,50
PA sistólica (mmHg), média ± DP	151,5 (135-170,7)	160 (135-177)	0,39
PA diastólica (mmHg), média ± DP	89 (76-100)	90 (79-100)	0,73
Glicemia (mg/dL), média ± DP	119 (103-149)	137,5 (107-177)	<0,001
HAS %	565 (78,3)	125 (86,2)	0,03
DM %	206 (28,5)	56 (38,6)	0,02
Dislipidemia %	209 (28,9)	26 (17,8)	0,006
AVC %	159 (22)	30 (20,7)	0,72
Tabagismo %	206 (28,6)	30 (20,7)	0,05
Fibrilação atrial %	178 (24,7)	54 (37,2)	0,002
ICC %	123 (17)	37 (25,5)	0,02
DAC %	88 (12,2)	24 (16,6)	0,15
Chagas %	83 (12,9)	16 (17,2)	0,25
Antiagregante %	194 (28,4)	45 (35,2)	0,15
Anticoagulante %	41 (6)	12 (9,4)	0,33
Estatina %	138 (20,2)	32 (25,2)	0,21
Ictus intra-hospitalar %	28 (3,9)	8 (5,5)	0,38
Ictus determinado %	568 (82)	97 (74)	0,03
Etiologia %			<0,001

	Óbito intra-hospitalar		p
	Não	Sim	
Ateromatose de grandes vasos	79 (18,8)	9 (10,7)	
Cardioembolia	168 (40,1)	43 (51,2)	
Doença de pequenos vasos	25 (6)	0	
Outros	23 (5,5)	1 (1,2)	
Indeterminado	101 (24,1)	31 (36,9)	
Stroke mimics	23 (5,5)	0	
TH sintomática %	15 (2,1)	37 (26,4)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 8 - Análise multivariada de preditores de óbito intra-hospitalar.

	OR (IC 95%)	P
Idade	1,06 (1,03 – 1,1)	0,01
NIHSS	1,14 (1,080 - 1,20)	<0,01
Oclusão proximal	3,21 (1,26 – 8,15)	0,01
THs	15,1 (4,51 – 50,8)	<0,01
DM	4,58 (2,11 – 9,92)	<0,01

Variáveis inseridas: idade, tempo de internação, NIHSS, oclusão proximal, trombólise EV, tratamento endovascular, admissão-agulha, ictus-agulha, HAS, dislipidemia, tabagismo, FA, ICC, DM, craniectomia, TH sintomática.

Fonte: Elaborada pela autora.

5.3.3. Desfecho funcional

Considerou-se mRs 0-2 como um bom desfecho funcional. As variáveis relacionadas constam na Tabela 9. Paciente com maior independência funcional tiveram menor tempo de internação.

Na análise univariada, se associaram a uma maior independência funcional uma menor pontuação na escala NIHSS na admissão, menor glicemia na admissão (120mg/dL $\pm$ 102,5-151,5mg/dL; $p=0,04$), admissão hospitalar mais precoce quando comparada ao grupo de pior desfecho, com média de 142,5 minutos [IQR 93-190] ($p=0,004$), intervalo ictus-agulha com média de 185 minutos [IQR 138-240] ($p=0,001$), além do ictus-punção com média de 265 minutos [IQR: 180-345] ($p=0,01$).

Hipertensão arterial, uso de anticoagulante, craniectomia descompressiva e TH sintomática mostraram-se como fatores de pior evolução, com mRs 3-6. Idade (OR 0,93, IC: 0,87-0,96, $p=0,03$), NIHSS (OR 0,86, IC: 0,75-0,98, $p=0,02$), tempo ictus-punção (OR 0,99, IC: 0,98-0,99, $pp=0,01$) foram identificados na regressão logística como variáveis preditoras independentes de bom desfecho funcional (Tabela 10).

Tabela 9 - Análise univariada de bom desfecho funcional (mRs 0-2)

	Rankin 3-6	Rankin 0-2	P
Sexo masculino %	240 (57,4)	156 (55,9)	0,69
Idade, média ± DP	68,3 ± 12,9	64 ± 12,8	<0,001
Tempo de internação, mediana ± IQR	12 [6-23]	5 [3-8]	<0,001
NIHSS, mediana ± IQR	18 [12-23]	10 [6-15]	<0,001
BAMFORD %			
TACS	215 (53,1)	73 (26,4)	< 0,01
PACS	103 (25,4)	110 (39,7)	
POCS	26 (6,4)	50 (18,1)	
LACS	61 (15,1)	44 (15,9)	
Oclusão proximal	204 (76,4)	89 (48,9)	<0,001
Sítio de oclusão %			
ACI	48 (18)	14 (7,7)	<0,001
ACM1	69 (25,8)	41 (22,7)	
ACM2	29 (10,9)	17 (9,4)	
ACA	2 (0,7)	0 (0)	
ACP1	3 (1,1)	1 (0,6)	
AV	4 (1,5)	1 (0,6)	
BASILAR	26 (9,7)	10 (5,5)	
TANDEM	24 (9)	3 (1,7)	
ACC	1 (0,4)	2 (1,1)	
Trombólise endovenosa %	345 (82,5)	262 (93,9)	<0,001
Tratamento endovascular %	152 (36,4)	57 (20,4)	<0,01
Trombólise intra-arterial %	11 (2,6)	3 (0,7)	0,15
Angioplastia %	33 (8,1)	14 (5)	0,14
TICI			
0	24 (16)	3 (4,9)	0,04
1	3 (2)	0	
2A	14 (9,3)	2 (3,3)	
2B	47 (31,3)	20 (32,8)	
2C	3 (2)	3 (4,9)	
3	53 (35,3)	27 (44,3)	
Recanalização com TPa	2 (1,3)	4 (6,6)	
Trombectomia hemodinâmica	4 (2,7)	2 (3,3)	
Ictus - admissão (minutos), média ± DP	160 (112-208,7)	142,5 (93-190)	0,004
Admissão - agulha (minutos), média ± DP	52 (38-70)	47 (32-65)	0,02
Ictus - agulha (minutos), média ± DP	212,5 (164-251)	185 (138-240)	0,001
Admissão - punção (minutos), média ± DP	125 (102-156,7)	128,5 (95,5-143,5)	0,55
Ictus - punção (minutos), média ± DP	315 (240-439,7)	265 (180-345)	0,01
PA sistólica (mmHg), média ± DP	155,5 (135-174)	150,5 (132-170)	0,58
PA diastólica (mmHg), média ± DP	89 (76-100)	90 (79-100)	0,60
Glicemia (mg/dL), média ± DP	126 (107-160,7)	120 (102,5-151,5)	0,04
HAS %	348 (83,5)	208 (74,6)	0,004
DM %	132 (31,7)	86 (30,8)	0,82
Dislipidemia %	106 (25,3)	87 (31,2)	0,09

	Rankin 3-6	Rankin 0-2	P
AVC %	98 (23,5)	51 (18,3)	0,10
Tabagismo %	107 (25,7)	79 (28,3)	0,45
Fibrilação atrial %	123 (29,5)	69 (24,7)	0,17
ICC %	79 (18,9)	46 (16,5)	0,41
DAC %	56 (13,4)	37 (13,3)	0,95
Chagas %	47 (14,1)	29 (11,5)	0,35
Antiagregante %	124 (32,2)	74 (27,6)	0,43
Anticoagulante %	29 (7,5)	13 (4,8)	0,04
Estatina %	90 (23,3)	57 (21,3)	0,53
Etiologia %			
Ateromatose de grandes vasos	46 (18,8)	33 (17,2)	
Cardioembolia	111 (45,3)	71 (37)	
Doença de pequenos vasos	9 (3,7)	15 (7,8)	
Outros	9 (3,7)	11 (5,7)	
Indeterminado	63 (25,7)	50 (26)	0,10
Stroke mimics	7 (2,9)	12 (6,2)	
Craniectomia %	40 (9,6)	1 (0,4)	<0,001
Ictus intra-hospitalar %	17 (4,1)	15 (5,4)	0,42
Ictus determinado %	303 (77,7)	223 (82)	0,18
TH sintomática %	48 (11,7)	1 (0,4)	<0,001

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 10 - Análise multivariada de preditores de bom desfecho funcional.

	OR (IC 95%)	P
Idade	0,93 (0,87 – 0,96)	0,03
NIHSS	0,86 (0,75 – 0,98)	0,02
Ictus-punção	0,99 (0,98 – 0,99)	0,01
Tempo de internação	0,81 (0,7 – 0,93)	0,004

Variáveis inseridas: idade, NIHSS, recanalização, ictus-admissão, admissão-agulha, ictus-punção, glicemia, dislipidemia, craniectomia, transformação hemorrágica sintomática, tempo de internação.

Fonte: Elaborada pela autora.

Gráfico 5 – Distribuição dos escores da escala de Rankin modificada.

Fonte: Elaborada pela autora.

5. DISCUSSÃO

Até o ano de 2019, a UE-HC-FMRP-USP era o único hospital público de referência para tratamento de AVC agudo, entre os 26 municípios da Diretoria Regional de Saúde (DRS) XIII.

Desde a primeira trombólise, ocorrida em 2001, até os dias atuais, tanto as possibilidades terapêuticas para o AVCi agudo e seu manejo quanto a própria instituição sofreram mudanças significativas, em termos de recursos humanos, como a presença de um neurologista vascular em tempo integral, e de espaço físico, a exemplo da inauguração da Unidade de AVC em outubro de 2016.

5.1 Casuística

Em consonância com a literatura médica, a maior proporção de pacientes foi do sexo masculino e encontrava-se na sexta década de vida. Os fatores de risco cardiovascular como DM, dislipidemia e tabagismo mostraram-se prevalentes, contudo, destaca-se a altíssima frequência de hipertensão arterial, quase 80%, muito maior que o observado no estudo INTERSTROKE (O'DONNELL et al, 2010). Também, à admissão dos pacientes, as médias pressóricas foram maiores quando comparadas com estudos como o SITS-MOST (AHMED et al, 2010).

Dados da cidade de Joinville, cidade de médio porte e com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) similares ao de Ribeirão Preto, mostram resultados próximos ao da presente pesquisa quanto às comorbidades apresentadas pelos pacientes submetidos à trombólise (MORO et al, 2013).

A fibrilação atrial, também, mostrou-se prevalente, na proporção de um quarto dos pacientes. Essa condição ocorre entre 15 a 48% dos pacientes com AVCi e pode ser subestimada, considerando-se a dificuldade em detectar eventos intermitentes de FA (FRIBERG et al, 2014). Até 2018, não era possível a realização de holter ainda durante a internação hospitalar na UE-HC, sendo o exame, geralmente, realizado de forma ambulatorial; logo, é possível que esse número seja ainda maior.

Além de comorbidades frequentes, os pacientes apresentaram-se com quadro clínico grave, em sua maioria com sintomas de circulação anterior e oclusão proximal. Considerando o pouco conhecimento da população sobre os sinais e sintomas de AVC no Brasil (PONTES NETO et al, 2008), é provável que haja um viés de seleção

dos pacientes, pois quadros mais leves podem chegar mais tardiamente ao hospital (e, assim, serem excluídos do tratamento), ou nem isso. Outro fator é a superlotação frequente das unidades de emergências, como a UE-HC, onde, por vezes, não há leitos suficientes para receber e/ou tratar os pacientes.

Avalia-se o atraso para a admissão hospitalar como reflexo da distância das cidades em torno de Ribeirão Preto, visto que algumas estão distantes até 90km, além da procura por atendimento em Unidades de Pronto Atendimento (UPAs), atrasando substancialmente o encaminhamento a EU (ALVES, 2017). Em média, o tempo entre o início dos sintomas e a entrada na unidade de emergência foi de duas horas e meia, demasiadamente maior quando comparado com dados de outros serviços, onde este intervalo é cerca de 77 minutos (CABRAL et al, 2016b).

Todavia, ressalta-se que durante toda a série histórica, o tempo médio entre a admissão hospitalar e o início do tratamento trombolítico manteve-se inferior a 60 minutos, conforme preconizado pelas sociedades médicas de AVC. Isso demonstra uma melhoria na organização do serviço nos últimos anos, posto que este tempo era superior a uma hora e houve uma redução de 13 minutos no mesmo.

Outro ponto positivo é a taxa de recanalização satisfatória nos pacientes submetidos à trombectomia mecânica, similar a de grandes estudos como ESCAPE (72,4%) e REVASCAT (65%) e dados nacionais como o do JOINVASC (CABRAL et al 2016b) e do RESILIENT (82%).

5.2 Transformação hemorrágica

Uma das complicações mais temidas no tratamento com trombolítico no AVC isquêmico é a hemorragia intracraniana sintomática. A taxa deste evento adverso tanto para todas as terapias quanto para trombólise isolada foi semelhante àquelas reportadas nos estudos SITS-MOST e NINDS e em séries de casos brasileiras (MARTINS et al, 2006; TOSTA et al, 2014; CABRAL et al, 2016b).

Em revisão sistêmica e meta-análise de 55 estudos, idade, AVC grave, glicemia elevada, HAS, ICC, insuficiência renal, diabetes mellitus, FA, DAC, uso prévio de antiagregante plaquetário, microangiopatia e hipodensidade na TC associaram-se ao maior risco de THs (WHITELEY et al, 2012).

A escala NIHSS é um dos mais robustos quanto à chance de sangramento intracraniano (EMBERSON et al, 2014). No presente estudo, a severidade do AVC,

identificada por NIHSS elevado e síndrome clínica ou oclusão proximal mostram-se como fatores de risco independentes para THs.

No caso do tratamento endovascular, contudo, é necessária cautela nesta análise, uma vez que, deve-se considerar que os pacientes encaminhados para esta modalidade de tratamento são geralmente mais graves, o que pode levar a um viés de seleção, sendo a gravidade inicial um fator de confusão. Yaghi e colaboradores (2017) afirmam que muitos fatores relacionados a THs estão interligados, limitando a avaliação quanto a fator de risco independente.

5.3 Óbito intra-hospitalar

Em geral, há poucos estudos contendo dados sobre mortalidade intra-hospitalar de pacientes com AVC, sendo a maioria com avaliação de óbito em 30 ou 90 dias. Os resultados do presente trabalho condizem com os da cidade de Fortaleza (CARVALHO et al, 2011) e em um hospital universitário na cidade de São Paulo (ROCHA et al, 2013).

O perfil dos pacientes que foram a óbito reúne características pré-morbidas como HAS, DM, dislipidemia e FA, além de quadros mais graves com NIHSS e oclusão proximal. Neste sentido, é difícil afirmar se as comorbidades levaram à ocorrência de um AVC mais grave que, por sua vez, evoluiu com desfecho desfavorável ou se a presença de comorbidades contribuiu para o óbito, uma vez que não se avaliou a causa do óbito.

Os fatores preditores de óbito obtidos nesta pesquisa aproximam-se com os da literatura como o PREMISE Score (GATTRINGER et al, 2019), iScore (SAPOSNIK et al, 2011) e PLAN Score (O'DONNELL et al, 2012).

5.4 Incapacidade funcional

Como esperado, pacientes com menor NIHSS tiveram uma evolução mais favorável. Ainda que a gravidade do AVC não deva impedir o seu tratamento, as chances de bom desfecho funcional são menores (SAPOSNIK et al, 2012).

Um menor nível glicêmico à admissão, também, teve associação positiva com mRs 0-2, muito possivelmente porque hiperglicemia, na amostra, foi correlacionada a maior taxa de THs e de óbito intra-hospitalar.

Um menor tempo de tratamento teve impacto no desfecho funcional, conforme evidências anteriores que mostram razão de chance de evolução sem incapacidade de 2,55 entre 0-90 minutos (IC: 1,44 a 4,52), 1,64 entre 91-180 minutos (IC: 1,12 a 2,4), 1,34 entre 181-270 minutos (IC: 1,06 a 1,58) e 1,22 (IC: 0,92 a 1,61) entre 271-360 minutos de intervalo entre o início dos sintomas e a trombólise (LEES et al, 2010).

Idade e NIHSS, à semelhança de óbito, apresentam-se como preditores independentes de bom desfecho funcional, também condizentes com a literatura.

5.5 Considerações sobre o estudo

O presente trabalho traz a maior casuística de pacientes tratados com trombólise e/ou trombectomia no Brasil, ao longo de uma série histórica, desde o primeiro paciente em 2001, com casos modestos nos anos seguintes até a rotina diária de terapia com uma média de um caso a cada dois dias.

O longo tempo de avaliação, além da necessidade de consulta aos prontuários físicos com transição para prontuário digital cursaram com a perda de muitas informações, a exemplo dos sinais vitais e NIHSS; também, dificultaram o acesso à etiologia do AVC nos primeiros anos da série. Uma outra crítica é não trazer uma correlação entre examinadores quanto à avaliação de neuroimagem e transformação hemorrágica.

Os resultados aqui exibidos são o retrato de um único centro e devem estimular os demais hospitais a, também, divulgarem seus dados e corroborarem taxas de bom desfecho funcional e impacto na sobrevida. É possível que no futuro, onde o tratamento para o AVC seja mais democrático, os dados atuais sirvam para comparação.

6. CONCLUSÕES

O perfil dos pacientes com AVC isquêmico agudo, admitidos em um Hospital Universitário, público, do interior de São Paulo, é de uma população predominantemente do sexo masculino, com faixa etária média de 60 anos, com diversas comorbidades, admitidos com média de 2,5 horas do início dos sintomas, com níveis pressóricos e glicêmicos frequentemente elevados, além de sintomas graves de AVC e elevada taxa de oclusão proximal. Neste contexto, a terapia de reperfusão foi realizada com segurança com uma taxa de transformação hemorrágica sintomática de 5,9%, dentro do reportado na literatura.

Dentre os pacientes tratados com terapia de reperfusão, os fatores preditores de bom desfecho funcional (mRs 0-2) foram idade e pontuação na escala NIHSS; para óbito intra-hospitalar, além de idade e NIHSS, diabetes mellitus, presença de oclusão proximal e transformação hemorrágica sintomática. Ainda neste contexto, os principais preditores de transformação hemorrágica sintomática foram NIHSS na admissão, presença de oclusão arterial proximal e glicemia na admissão.

REFERÊNCIAS

- ADAMS JR, H. P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. **Stroke**. v. 24. p. 35-41. 1993.
- ALBERS, G. W. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. **N Engl J Med**. v. 378. p. 708-718. 2018.
- ALVES, F. F. A. **Perfil socioeconômico e clínico das doenças cerebrovasculares isquêmicas agudas** - análise do Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto (REAVR). 2017. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.
- ANDERSON, C.S. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. **N Engl J Med**. v. 374. n.24. p. 23-13-2323. 2016.
- ASTRUP, J.; SIESJÖ, B. K.; SYMON, L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. **Stroke**. v. 12. n.6. p. 723-725. 1981.
- BAMFORD, J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. **Lancet**. v. 337. p. 1521-1526. 1991.
- BENJAMIN, A. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A report from the American Heart Association. **Circulation**. 2017. v. 135. n. 10. p. 146-603. 2017.
- BERNICK, C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: The Cardiovascular Health Study. **Neurology**. v. 57. p. 1222-1229. 2001.
- BOEHME, A. K.; ESENWA, C.; ELKIN, M. S. V. Stroke risk factors, genetics, and prevention. **Circ Res**. v. 120. n. 3. p. 472-495. 2017.
- CAMPBELL, B. C. V. Tenecteplase versus Alteplase before the thrombectomy for ischemic stroke. **N Engl J Med**. n. 378. p. 1573-1582. 2018.
- CAPLAN, L. R. **Caplan's stroke: a clinical approach**. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
- CABRAL, N.L. et al. Intravenous rtPA versus mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A historical cohort in Joinville, Brazil. **E Neurological Sci**. v.5. p.1-6. 2016b.
- CABRAL, N. L. et al. Trends of Stroke Incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. **Neuroepidemiology**. v.46. n.4. p.273-281. 2016a
- CARVALHO, J. J. F. Stroke epidemiology, patterns of management and outcomes in Fortaleza, Brazil: a Hospital-based multicenter prospective study. **Stroke**. v.42. p. 3341-3346. 2011
- CATANESE, L.; TARSIA, J.; FISHER, M. Acute ischemic stroke therapy overview. **Circ Res**. v. 120. n. 3. p. 541-558. 2017.

COUGO-PINTO, P. T. **Trombólise endovenosa para o acidente vascular cerebral isquêmico agudo em um hospital brasileiro, público e acadêmico**: caracterização de casuística. 2013. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Stroke Signs and Symptoms**. Washington, 28 Ago. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/stroke/signs_symptoms.htm. Acesso em 05 dez. 2020.

DEL ZOPPO, G. J. et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. **Stroke**. v. 29. n. 1. p. 4-11. 1998.

DEMAERSCHALK, B. M. et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous Alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. **Stroke**. v. 47. n. 2. p. 581-641. 2016

DIENER, H-C.; HANKEY, G. J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage. **JACC**. v. 75. p. 1804-1818. 2020.

DONNAN, G. A. et al. Stroke. **Lancet**. v. 371. p. 1612-1623. 2008.

ELKIND, M. S. V. et al. Hospitalization for infection and risk of acute ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. **Stroke**. v. 42. p. 1851-1856. 2011.

EMBERSON JR., L. K. R. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. **Lancet**. v.384. p.1929-1935. 2014.

FEIGIN, V. L. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. **N Engl J Med**. v. 379. n.25. p. 2429–2437. 2018.

FISHER, M. C. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. **Neurology**. v. 15. p. 774-784. 1965.

FLOSSMANN, E.; SCHULZ, U. G.; ROTHWELL, P. M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. **Stroke**. v. 35. p. 212-227. 2004.

FRIBERG L. et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. **Stroke**. v.45. n.9. p. 2599-2605. 2014.

FURLAN, A. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. **JAMA**. v. 282. n. 21. p. 2003-2011. 1999.

GEORGE, M. G. et al. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. **Ann Neurol.** v. 70. p. 713-721. 2011.

GIBONS, L. M.; WHITELEY, W. N. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. **J R Coll Physicians Edinb.** v. 43. n. 2. p. 114-118. 2013.

GLYMOUR, M. M. et al. Lesion characteristics, NIH stroke scale and functional recovery after stroke. **Am J Phys Med Rehabil.** v. 86. n. 9. p. 725-733. 2007.

GOBIN, Y.P. et al. MERCI I: A phase I study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. **Stroke.** v. 35. p. 2848-2854. 2004.

GOYAL, M. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. **Lancet.** v. 387. n. 10029. p. 1723–1731. 2016.

GATTRINGER, T. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke. **Stroke.** v.50. n.2. p.349-356. 2019.

GUPTA, A. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. **Stroke.** v. 47. n. 3. p. 719-725. 2016.

HACKE, W. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. **Lancet.** v. 363. p. 768-774. 2004.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. **N Engl J Med.** v. 359. n. 13. p.1795–1806. 2008.

HEISS, W. D. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? **Ann N Y Acad Sci.** v 1268. p.26-34. 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional em Saúde 2013:** Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. 180p. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/29540-2013-pesquisa-nacional-de-saude.html?edicao=9161&t=resultados>. Acesso em 06 dez. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional em Saúde 2019:** Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 105p. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?edicao=29270&t=resultados>. Acesso em 06 dez. 2020.

JAUCH, E. C. 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.** v. 44. n.3. p. 870-947. 2013.

JOVIN, T. G. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. **N Eng J Med.** n. 372. p. 2296-2306. 2015.

KAPRAL, M. K. et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. **Stroke**. v. 36. p. 809-814. 2005.

KATAN, M.; LUFT, A. Global burden of stroke. **Semin Neurol**. v. 38. p. 208-211. 2018.

KISSELA, B. M. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. **Neurology**. v. 79. p. 1781-1787. 2012.

LANGHORNE, P.; RAMACHANDRA, S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. **Stroke**. v. 51. p. e349-e350. 2020.

LEES, K.R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. **Lancet**. v.375. n. 9727. p.1695-1703. 2010.

LYDEN, P. et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. **Stroke**. v. 25. n. 11. p. 2220-2226. 1994.

MA, H. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. **N Eng J Med**. v. 380. n. 19. p. 1795–1803. 2019.

MARTINS, S. C. O. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment - part I. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 70. n. 8. p. 621-629. 2012a.

MARTINS, S. C. O. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 70. n. 11. p. 885-893. 2012b.

MARTINS, S. C. O. et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin America countries. **Lancet**. 24 abr. 2019. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(19\)30068-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(19)30068-7/fulltext). Acesso em 02 dez. 2020.

MARTINS, S. O. et al. Thrombectomy for stroke in the public health care system of Brazil. **N Eng J Med**. v. 382. p. 2316-2326. 2020.

MESCHIA, J. F. et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. **Stroke**. v. 45. n.12. p. 3754-3832. 2014.

MEYERS, P. M. et al. Current status of endovascular stroke treatment. **Circulation**. v. 123. p. 2591-2601. 2011.

MINELLI, C. et al. Trends in the incidence and mortality of stroke in Matão, Brazil: The Matão Preventing Score (MAPS) Study. **Neuroepidemiology**. v. 54. n. 1. p. 75-82. 2020.

MORO, C. H.C. et al, Trends of the incidence of ischemic stroke thrombolysis over seven years and one-year outcome: a population-based study in Joinville, Brazil. **Cerebrovasc Dis**. v. 3. n. 156. p. 156-166. 2013.

NOGUEIRA, R. G. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. **N Engl J Med**. v. 378. p. 11-21. 2018.

O'DONNELL, M. J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet**. v. 376. p. 112-123. 2010.

O'DONNELL, M.J. et al. The PLAN Score: A Bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. **Arch Intern Med**. v.172. n.20. p. 1548-1556. 2012

OLIVEIRA, G. M. M. et al. Estatística cardiovascular - Brasil 2020. **Arq Bras Cardiol**. v. 115. n. 3. p. 308-439. 2020.

PIEROT, L. et al. Techniques for endovascular treatment of acute ischemic stroke: from intra-arterial fibrinolytics to stent-retrievers. **Stroke**. v. 46. p. 909-914. 2015.

PONTES NETO, O. M. **Terapia de reperfusão para acidente vascular cerebral isquêmico agudo no Brasil**. 2017. 166 f. Texto sistematizado (Livre docência em Neurologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017a.

PONTES NETO, O. M. et al. Diretrizes brasileiras para o tratamento endovascular de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo. **Arq Neuro-Psiquiatr**. v. 75. n. 1. p. 50-56. 2017b.

PONTES NETO, O. M et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. **Stroke**. v.39 n.2 p. 292-296. 2008.

POWERS, W. J. 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**. v. 49. p. e46-e110. 2018.

REEVES, M. J. et al. Quality of care in women with ischemic stroke in the GWTG program. **Stroke**. v. 40. p. 1127-1133. 2009.

RHA, J-H.; SAVER, J. L. The impact of recanalization on ischemic outcome: a meta-analysis. **Stroke**. v. 38. p. 967-973. 2007.

ROCHA, M. S. G. et al. Impacto da Unidade de AVC em hospital público sobre a hospitalização e mortalidade no acidente vascular cerebral isquêmico. **Arq Neuro-psiquiatr**. v.71. n. 10. p. 774-779. 2013

ROGER, V. L. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**. v. 125. p. 188-197. 2012.

SACKS, O. **A mente assombrada**. São Paulo: Companhia das Letras, 2013. p. 87.

SANDERCOCK, P. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. **Lancet**. v. 379. n. 9834. p. 2352-2363. 2012.

SAPOSNIK, G. et al. iScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. **Circulation**. v.123. p. 739-749. 2011.

SCHULZ, U. G.; FLOSSMAN, E.; ROTHWELL, P. M. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. **Stroke**. v. 35. p. 819-824. 2004.

SIEGLER, J. E. et al. What change in the national institutes of health stroke scale should define neurologic deterioration in acute ischemic stroke? **J Stroke Cerebrovasc Dis**. v. 22. n. 5. p. 675-682. 2013.

SOARES, B. P. et al. MR and CT monitoring of recanalization, reperfusion and penumbra salvage: everything that recanalizes does not necessarily reperfuse! **Stroke**. v. 40, p. s24-s27. 2009.

SUSSMAN, B. J.; FITCH, T. S. P. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. **JAMA**. v. 167. n. 14. p. 1705-1709. 1958.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE. **Proceedings of a National Symposium on a rapid identification and treatment acute stroke**. Bethesda, ago. 2017. Disponível em https://www.stroke.nih.gov/documents/proceedings_rapid_ID_acute_stroke_508C.pdf. Acesso em 31 nov. 2020.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. **N Engl J Med**. v. 333. n. 24. p. 1581-1587. 1995.

THOMALLA, G. et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. **N Eng J Med**. v. 379. n. 7. p. 611-622. 2018.

TOMSICK, T. TIMI, TIBI, TICI: I came, I saw, I got confused. **Am J Neuroradiol**. v. 28. p. 382-384. 2007.

TOSTA, E. D. Tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico com r-tPA: o desafio da implantação em um hospital terciário no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**. v.72 n.5. p.368-372. 2014

TOUZÉ, E.; ROTHWELL, P. M. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Stroke**. v. 39. n. 1. p. 16-23. 2008.

VAN SWIETEN, J.C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**. v.19. p. 604-607. 1988.

VERMEER, S. E. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline: the Rotterdam Scan study. **N Engl J Med**. v. 348. p. 1215-1222. 2003.

VON KUMMER, R. et al. Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke? **Stroke**. v. 26. p. 581-587. 1995.

WHITELEY, W.N. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. **Stroke**. v.43. p.2904-2909. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Avoiding heart attacks and strokes**. Genebra, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**. Genebra, 9 dez. 2020. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em 18 dez. 2020.

YAGHI, S. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**. v. 48. n. 12. p. e343-e361. 2017

ZAIDAT, O.O. et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. **Stroke**. v. 44. n. 9. p. 2650-2663. 2013.

ANEXOS**ANEXO A - Escala mTICI (*Modified Treatment In Cerebral Infarction*), Zaydat et al, 2013.**

Grau	Descrição
0	Sem perfusão
1	Perfusão anterógrada após a oclusão inicial, mas enchimento de ramo distal limitado com reperfusão distal ou letnificada
2	a: Reperfusão anterógrada de menos da metade do território isquêmico da artéria alvo previamente ocluído b: Reperfusão anterógrada de mais da metade do território isquêmico da artéria alvo previamente ocluído
3	Reperfusão anterógrada completa do território isquêmico da artéria alvo previamente ocluída, com ausência de oclusão visualizada em todos os ramos distais

ANEXO B - Escala de Rankin modificada (mRs), van Swieten et al, 1988.

0 - Sem sintomas
1 - Sem incapacidade significativa. É capaz de realizar as atividades habituais, apesar dos sintomas.
2 - Leve incapacidade. É capaz de cuidar de si sem assistência, porém incapaz de realizar todas as atividades prévias.
3 - Incapacidade moderada. Requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem auxílio.
4 - Incapacidade moderada a severa. Incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem ajuda e de caminhar sem assistência.
5 - Incapacidade grave. Incontinente e acamado, requer cuidados e atenção constantes de enfermagem.
6 - Óbito.

ANEXO C - Classificação TOAST, Adams Jr. et al, 1993.

1 – Aterosclerose de grandes artérias

- Estenose >50% ou oclusão de grandes artérias ou ramos corticais (evidenciado por Doppler ou angiografia), presumidamente por aterosclerose.
- Sintomas clínicos incluem os de envolvimento cerebral cortical ou de tronco cerebral ou lesão cerebelar. História de sintomas claudicantes no mesmo território vascular, sopros carotídeo ou pulsos diminuídos auxiliam o diagnóstico. Outros exames **devem** excluir fontes potenciais de cardioembolia.
- Infartos >1,5cm na TC ou RNM.

2 – Cardioembolismo

- Oclusão arterial presumidamente secundária a um êmbolo proveniente do coração. As fontes emboligênicas podem ser de alto* ou médio risco**. Pelo menos uma fonte de êmbolo cardíaco deve ser identificada **para** o diagnóstico.
- Sintomas clínicos incluem os de envolvimento cerebral cortical ou de tronco cerebral ou lesão cerebelar. Evidência de um AIT ou AVC em mais de um território vascular ou embolia sistêmica corroboram o diagnóstico. Potenciais causas de trombose ou embolia de doença de grandes vasos devem ser excluídas.

* Alto risco: prótese valvar mecânica, estenose mitral com FA, FA (não isolada), trombo no AE ou no apêndice atrial, doença do nó sinusal, IAM recente (<4 semanas), trombo no VE, cardiomiopatia dilatada, acinesia de segmento do VE, mixoma atrial, endocardite infecciosa;

* Médio risco: prolapso da valva mitral, calcificação do anel mitral, estenose mitral sem FA, turbulência no átrio esquerdo (*smoke*), aneurisma de septo atrial, forame oval patente, flutter atrial, FA isolada, prótese valvar biológica, endocardite asséptica, insuficiência cardíaca congestiva, segmento hipocinético do VE, IAM >4 semanas e <6 meses.

3 – Oclusão de pequenas artérias (lacunas)

- Apresentação de síndrome lacunar (sem sintoma cortical). A presença de DM ou HAS corrobora o diagnóstico.
- A TC/RNM deve ser normal ou demonstrar a presença de lesão <1,5cm no tronco cerebral ou na região subcortical.

4 – Infartos por outras etiologias

- Incluem causas raras de AVC como vasculopatia não-aterosclerótica, estados de hipercoagulabilidade ou doenças hematológicas. Causas de cardioembolia e aterosclerose de grandes vasos precisam ser excluídas e exames complementares (laboratoriais, arteriografia, etc.) devem demonstrar condições não usuais de AVC.
- TC ou RNM apresentam sinais de isquemia, independentemente da localização ou do tamanho da lesão.

5 – Infartos de origem indeterminada

- Pacientes com duas ou mais condições potenciais como causa para AVC ou investigação inclusiva, apesar de avaliação extensa.

ANEXO D - Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-FMRP-USP.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TERAPIAS DE RECANALIZAÇÃO NO AVC ISQUÊMICO AGUDO: 17 ANOS DE EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO DO INTERIOR DE SÃO PAULO.

Pesquisador: KAMILA SANTOS FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 29460318.6.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.892.752

Apresentação do Projeto:

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) acomete uma em cada seis pessoas, com uma incidência estimada em 17 milhões de casos por ano e é a principal causa de incapacidade em todo o mundo. No Brasil, o AVC é a segunda principal causa de óbito, contudo, ainda são escassos os estudos sobre sua epidemiologia e, mais ainda, os dados sobre terapias de recanalização no tratamento de AVC isquêmico agudo. Desde a publicação de dados consistentes sobre o uso do ativador do plasminogênio tecidual (rt-PA) para tratamento do AVC isquêmico hiperagudo, em 1995, houve um crescente e constante avanço na terapêutica aguda para isquemia cerebral, atualmente com o uso de sofisticados dispositivos mecânicos com taxas de recanalização satisfatória próximas a 90% em algumas publicações. O AVC é, atualmente, um problema de saúde pública e um desafio econômico, assim são necessários, além de estratégias de educação e prevenção em saúde, determinar qual o perfil de pacientes atendidos e tratados com terapias de recanalização, além da evolução a curto e médio prazo destes pacientes. Dessa forma, na presente pesquisa, analisar-seá um banco de dados contendo informações de pacientes submetidos à trombólise e/ou trombectomia no período entre 2001 até 2017, de qualquer faixa etária, atendidos na Unidade de Emergência do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Com isso, espera-se determinar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à terapia de recanalização na fase aguda do AVC isquêmico, avaliar o status funcional em três meses

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.892.752

destes sujeitos, além de identificar os preditores de mortalidade intrahospitalar e transformação hemorrágica.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos à terapia de recanalização (endovenosa, intra-arterial e/ou mecânica)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos previsíveis: devido a caráter retrospectivo deste estudo, não há riscos substanciais aos participantes da pesquisa. No entanto, nota-se a necessidade de acesso a dados pessoais dos pacientes, dentro dos parâmetros legais de anonimato. Privacidade e confidencialidade: informações relativas à identificação pessoal não serão colhidas; todas informações obtidas serão armazenadas em computador de uso exclusivo dos pesquisadores. Com essas medidas, os riscos de quebra de confiabilidade e confidencialidade e anonimato são minimizados.

Benefícios: Os participantes do estudo não terão benefícios diretos, embora sua participação poderá auxiliar na elaboração de estratégias para o atendimento ao AVC isquêmico agudo a partir da compreensão dos pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, monocêntrico, baseado em revisão de prontuário e análise de banco de dados sobre pacientes com suspeita de AVC isquêmico agudo, submetidos à terapia de recanalização endovenosa, intra-arterial e/ou mecânica. Será analisado um banco de dados com informações de pacientes atendidos na Unidade de Emergência do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade do Estado de São Paulo (UE-HC-FMRP-USP), no período entre 2001 e 2017. Os critérios de inclusão são: paciente atendidos na UEHC-FMRP-USP no período entre 2001-2017 com suspeita de AVC isquêmico agudo; submetidos à trombólise endovenosa, intra-arterial e/ou mecânica; de qualquer faixa etária. Os critérios de exclusão são: ausência de informações mínimas no prontuário e/ou banco de dados. O banco de dados contém informações epidemiológicas, características clínicas e temporais destes pacientes. Ainda, desde 2014, este banco de dados é sustentado pelo projeto REAVER (REgistro de Acidente Vascular CErebral de Ribeirão Preto). Ademais, prontuários poderão ser analisados em busca de informações pertinentes à pesquisa

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos foram devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo irá avaliar dados de prontuário de pacientes que já

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.892.752

receberam o tratamento neste Hospital, portanto atualmente todos já receberam alta hospitalar, faleceram ou não possuem cadastro atualizado na instituição. Ainda, o estudo não envolverá qualquer risco adicional à integridade física dos pacientes e, também, não envolverá a publicação de dados pessoais dos pacientes, como nomes, endereços ou fotografias, o que minimiza a possibilidade de quebra do sigilo do paciente.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1126444.pdf	27/02/2020 16:29:34		Aceito
Outros	UPCassinada.pdf	27/02/2020 16:29:04	KAMILA SANTOS FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada.pdf	27/02/2020 16:28:29	KAMILA SANTOS FERREIRA	Aceito
Orçamento	OrcamentoUPC.pdf	13/02/2020 12:37:30	KAMILA SANTOS FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa.pdf	03/02/2020 18:36:58	KAMILA SANTOS FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Pedido_dispenza_TCLE.pdf	03/02/2020 18:34:05	KAMILA SANTOS FERREIRA	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 3.892.752

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 02 de Março de 2020

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br