Ítalo Souza Oliveira Santos

**Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: fatores preditores
de mortalidade hospitalar e incapacidade.**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, entidade Associada da Universidade de
São Paulo, para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Avezum Junior.

São Paulo

2013

Ítalo Souza Oliveira Santos

**Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: fatores preditores
de incapacidade e mortalidade hospitalar.**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, entidade Associada da Universidade de
São Paulo, para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Avezum Junior.

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Ítalo Souza Oliveira

Acidente vascular cerebral isquêmico: fatores preditores de mortalidade hospitalar e incapacidade / Ítalo Souza Oliveira Santos - São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Álvaro Avezum Júnior

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral. 2. Mortalidade hospitalar. 3. Estatísticas de sequelas e incapacidades

USP/IDPC/Biblioteca/029/13

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

à minha esposa, Aloyra Guedis Guimarães, fonte de minha inspiração, por ter sido compreensiva e também exigente na sua ajuda durante a elaboração desta tese e, mais ainda, por sua essência encantadora que ilumina minha vida.

À minha mãe, Nilza Souza Oliveira Santos, exemplo de amor, simplicidade, dedicação e amizade, que despertou sempre em mim atitudes de bondade, de amor e de perseverança, a quem devo muito do que sou como pessoa.

Ao meu pai, José Oliveira Santos, por sua coragem, entusiasmo e garra; pelo exemplo de superação que influencia minha vida pessoal e profissional; pelas oportunidades que me proporcionou em todos os momentos da minha vida, mesmo diante das dificuldades que enfrentou para que isto fosse possível.

À minha avó, Dilza Ribeiro de Souza, pela presença tão intensa em minha vida, pela alegria de viver e por todos os gestos simples, intensos e frequentes de amor demonstrados desde o início da minha existência. Saudades eternas.

Aos meus irmãos Melissa e Ígor, com quem compartilhei momentos bons e ruins e pelo amor fraterno e real que mantemos aceso mesmo com a distância física que nos separa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de tudo, à Deus, que me deu sabedoria e perseverança para manter o empenho na elaboração desta tese diante das dificuldades e mudanças impostas no decorrer desses anos.

Ao meu orientador, Dr. Álvaro Avezum Júnior, por suas palavras e exemplos que me incentivam e pelas críticas construtivas que me fizeram amadurecer nestes 7 anos de convívio profissional.

Ao Dr. João José Freitas de Carvalho, ícone da medicina cearense, por me fornecer a oportunidade de trabalhar em sua unidade como cardiologista e pesquisador.

À Soane Mota dos Santos, por sua colaboração essencial na discussão de conceitos estatísticos que engrandeceram o valor científico desta tese.

Aos meus dois grandes amigos, Juarez Rosso de Braga e Karen Aki Takeuti, pela amizade genuína consolidada no convívio de trabalho, e pelo apoio fornecido durante a elaboração desta tese.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por ter me acolhido, ainda como residente, ávido por conhecimento, e ter me lançado à sociedade com uma sabedoria obtida num ambiente científico, de respeito e seriedade, e onde ainda me sinto em casa a cada retorno.

À Universidade de São Paulo, por ser um grande celeiro incentivador e gerador do conhecimento no âmbito nacional, e pela democracia científica que rompe barreiras.

Aos pacientes incluídos neste trabalho e seus familiares, que forneceram as informações que, agora, analisadas, passam a se denominar conhecimento.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO E RACIONALIDADE.....	1
2. OBJETIVOS.....	8
2.1 Objetivos primários.....	8
2.2 Objetivos secundários.....	8
3. MÉTODOS.....	9
3.1 Elegibilidade.....	9
3.2 Coleta de dados.....	9
3.3 Amostragem.....	10
3.4 Desfecho do estudo.....	11
3.5 iScore.....	13
3.6 Análise estatística.....	15
3.6.1 Descritiva.....	15
3.6.2 Analítica.....	16
3.7 Ética e boas práticas clínicas.....	19
3.8 Confidencialidade dos dados.....	20
3.9 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	20
4 RESULTADOS.....	21
4.1 Resultados descritivos.....	21
4.2 Resultados analíticos.....	22
4.2.1 Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes.....	22

4.2.2	Fatores preditores de morte ou incapacidade.....	24
4.2.2.1	Análise univariada.....	24
4.2.2.2	Análise multivariada com regressão logística.....	27
4.2.3	Validação do iScore na amostra populacional do estudo.....	29
4.2.4	Criação de um escore de risco de morte e incapacidade.....	35
5	DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÃO.....	65
7	ANEXOS.....	67
8	REFERÊNCIAS.....	74

RESUMO

Santos ISO. *Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: fatores preditores de mortalidade hospitalar e incapacidade [tese]*. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, instituição filiada à Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO - O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a maior causa de morte no Brasil e um dos maiores responsáveis por incapacitação e invalidez. Existem informações insuficientes quanto aos principais fatores associados à ocorrência de óbito nos pacientes vítimas desta enfermidade. Alguns escores preditores foram desenvolvidos porém não foram validados em população brasileira até o momento. Uma das ações mais importantes na redução do ônus do AVC é o atendimento sistematizado destes pacientes de forma multidisciplinar em Unidades de AVC (UAVC) com potencial aumento do uso da terapia trombolítica, além da estratificação dos pacientes, possibilitando decisões terapêuticas mais precoces. Este estudo traz informações sobre o perfil epidemiológico dos pacientes admitidos na UAVC do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), bem como identifica fatores preditores de mortalidade e incapacidade até a alta hospitalar e busca validar o Escore de Risco do Registro da Rede Canadense de AVC (IScore), possibilitando a utilização desta ferramenta na estratificação de risco de morte e incapacidade em uma população distinta daquela originalmente realizada. OBJETIVOS: avaliar perfil clínico-epidemiológico dos pacientes e identificar fatores preditores independentes de mortalidade e incapacidade (primários); validar o iScore para morte ou incapacidade e desenvolver um

escore na amostra para morte e incapacidade (secundários). MÉTODOS: Foram selecionados pacientes consecutivos admitidos na Unidade de AVC do HGF entre novembro de 2009 até maio de 2012 com diagnóstico clínico de AVC isquêmico. Os dados foram coletados por equipe treinada e através de um formulário específico. Foi realizada análise univariada (método do qui-quadrado) e análise multivariada (com regressão logística, stepwise forward-backward) para descrição das características e identificação dos fatores associados ao desfecho. Teste de correlação de Pearson e curva ROC foram utilizados para medidas de correlação e desempenho dos escores prognósticos. RESULTADOS: no período entre novembro de 2009 e maio de 2012 foram elegíveis 1433 pacientes, sendo 780 analisados. Houve predomínio do sexo masculino e a média de idade ($\pm$ desvio padrão) foi de 66,1 anos ($\pm$ 15,44). A forma de apresentação mais comum foi a fraqueza muscular (653 pacientes, 83,6%). O desfecho combinado ocorreu em 423 pacientes (45,8%) e 40 pacientes (5,1%) morreram. Foram identificados 8 fatores preditores independentes para o desfecho. O iScore apresentou bom desempenho, com AUC de 0,797 e Correlação de Pearson de 0,989. CONCLUSÃO: Pacientes com AVCi tem altas taxas de incapacidade ou morte até a alta de uma unidade de AVC. Medidas populacionais de informação tem potencial para reduzir a ocorrência dos desfechos. Foram identificados oito fatores preditores de mortalidade ou incapacidade. O iScore apresentou bom desempenho na amostra e pode ser utilizado com acurácia na população brasileira como ferramenta prognóstica.

SUMMARY

Santos ISO. *Ischemic Stroke: independent predictors for hospital mortality and disability [tese]*. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, instituição filiada à Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUCTION – Stroke is the leading cause of death and one of the most important disease associated with disability in Brazil. There is insufficient information about factors associated with death in stroke patients. Some death risk score has been developed, but none of them were applied in the Brazilian population yet. One of the most important actions to be done to reduce the burden of the stroke is the multidisciplinary assessment of the patients in stroke units (UAVC), with the potential to improve the thrombolytic therapy utilization and the early stratification of patients, allowing earlier treatment decisions. The present study, provides information on the epidemiological profile of patients admitted to the stroke unit in the Hospital Geral de Fortaleza (HGF), identifies predictors of in-hospital mortality and disability and seeks to validate the IScore, allowing the use of this tool to stratify the risk of death and disability in a population different from that which was originally derived. OBJECTIVES: to evaluate patient epidemiologic and clinical patterns and factors independently associated with death and disability at hospital discharge (primary objectives); to validate the iScore fitness to predict mortality and/or disability and to develop a new risk score to predict mortality and disability at discharge (secondary objectives). METHODS: all consecutive patients admitted to the Hospital Geral de

Fortaleza Stroke Unit since November 2009 until May 2012 were eligible. Data were collected by a trained team and by using a specific clinical research form. Univariable analysis (by chi-square test) followed by multivariable analysis (with logistic regression) were performed to identify and establish the variables associated with the outcome (death or disability at hospital discharge). Additionally, Pearson correlation test and ROC curve to measure the iScore correlation and discrimination ability were conducted. RESULTS: a total of 1433 patients were selected and 781 considered eligible were included for the analysis. Male gender were more frequent; mean age was 66,1 ($\pm$ 15,44). The most common clinical pattern at hospital arrival was "weakness" (653 pacientes, 83,6%). Outcome occurred in 423 patients (58,6%) and 40 patients (5,1%) had died. Eight factors were independently associated with outcome. The iScore had good performance, with AUC of 0,797 and Pearson Correlation Test of 0,985. CONCLUSION: Stroke patients have substantial rate of death or disability at hospital discharge. Population-based strategies to inform about the signs and symptoms of stroke have potential to decrease this rate. Eight factors were identified as predictors of death or disability and might be used to support patient risk stratification. The iScore had a good performance in the sample and can be used with accuracy as a prognostic tool in Brazil.

1 INTRODUÇÃO e RACIONALIDADE

As doenças cardiovasculares (DCV) representam, mundialmente, a principal causa de mortalidade (Murray; Lopes, 1997) e de acordo com projeções para o ano 2020 (Avezum et al., 2009; Yusuf et al., 2001), permanecerão como causa principal de mortalidade e incapacitação.

Atualmente as regiões em desenvolvimento contribuem mais marcadamente sobre o ônus das DCV do que as desenvolvidas (Avezum et al., 2009). Esse aumento da DCV em regiões em desenvolvimento resulta, provavelmente, de três fatores: redução da mortalidade por causas infecto-parasitárias, com aumento da expectativa de vida; estilo de vida e mudanças socioeconômicas associados à urbanização, conduzindo a níveis mais elevados de fatores de risco para DCV; e suscetibilidade especial de determinadas populações (por causa de genes específicos), levando a maior impacto sobre eventos clínicos quando comparadas às populações de regiões ocidentais desenvolvidas (Yusuf et al., 2001).

Dentre as doenças cardiovasculares, destaca-se o acidente vascular cerebral (AVC), o qual, globalmente, é a segunda causa de morte, atrás apenas das doenças cardíacas isquêmicas. Em 1990, em torno de 4,4 milhões de pessoas faleceram no mundo devido ao AVC e projeta-se que em 2020 ocorram 7,7 milhões de óbitos por AVC, mantendo-se como a segunda causa mais frequente de óbito (Yusuf et al., 2001). No mundo em desenvolvimento, as doenças cardiovasculares apresentam comportamento semelhante, com o AVC sendo a segunda causa de morte (a doença

coronária é a primeira) e sem modificação desta perspectiva para o ano 2020 (Yusuf et al., 2001; Redon et al., 2011).

No Brasil constitui-se em um problema de saúde pública altamente relevante, visto que representa a principal causa de morte em pessoas acima de 40 anos (Avezum et al., 2009). De acordo com dados oficiais obtidos através do DATASUS (Ministério da Saúde – Sistema Único de Saúde) 93.340 pacientes com diagnóstico de AVC foram internados em hospitais da rede pública no período de junho de 2000 a junho de 2001. Deste total, 18% evoluíram ao óbito. O AVC foi responsável pelas mortes de 8.547 e 7.984 pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente, no período acima especificado, correspondendo a 4% e 5% de todas as mortes dos grupos masculino e feminino.

Dados mais recentes do DATASUS demonstram que, em 2010, ocorreram 99.732 óbitos em todo o país tendo como causa doenças cerebrovasculares, que inclui as formas isquêmica (AVC isquêmico - AVCi) e hemorrágica (AVC hemorrágico – AVCh). No mesmo ano, 167.912 internações foram devido às doenças cerebrovasculares. Entre novembro de 2011 e outubro de 2012, 171.461 indivíduos foram admitidos por AVC no país, com clara demonstração de que o problema não está sob controle e que a expectativa gerada pelos estudos epidemiológicos está sendo gradualmente confirmada. Análises dos dados de mortalidade do Brasil demonstram coeficientes de mortalidade extremamente elevados, entre os mais altos do mundo, chegando a mais de 300 óbitos/100.000 habitantes/ano para as doenças do aparelho circulatório. Além de ser uma

doença de alta prevalência, o AVC associa-se com alta morbidade e mortalidade, sendo a principal causa de incapacidade permanente em muitos lugares do mundo. O impacto mundial do AVC sobre os anos de vida livres de incapacitação funcional é grande, ocupando o sexto lugar entre as doenças, e projeta-se que em 2020 venha a ocupar o quarto lugar (Yusuf et al., 2001).

No Brasil não existem dados sólidos e robustos quanto ao impacto funcional, social e econômico do AVC. Estima-se que cerca de 70% dos pacientes não retornam ao seu trabalho e que 30% necessitam de auxílio até mesmo para caminhar, o que representa um impacto socioeconômico potencialmente elevado, embora atinja indivíduos em faixa etária com menor atividade produtiva (Ministérios da Saúde – Linha de Cuidados - AVC). O elevado grau de incapacidade está diretamente relacionada à pior qualidade de vida nos indivíduos com AVC (Cerniauskaite et al., 2012).

Uma série de evidências observacionais incluindo estudos de coorte e estudos caso-controle individuais, bem como revisões sistemáticas dos mesmos vem estudando a associação e o impacto de diferentes fatores de risco e o AVC (Prospective Studies Collaboration, 1995) a maioria dos quais estão associados com a aterosclerose.

Mais recentemente, o estudo InterStroke (O'Donnel et al., 2010) em sua fase piloto, executada em 22 países (inclusive no Brasil), recrutou 3000 casos e 3000 controles, identificando os seguintes fatores de risco para a ocorrência de AVC: história de hipertensão, tabagismo atual, relação cintura-quadril elevada, dieta pobre em vegetais e frutas, sedentarismo, diabetes

mellitus, ingestão de álcool, estresse psicossocial, depressão, causas cardíacas e relação Apo-B/Apo-A1 elevada. Todos estes estudos têm importância epidemiológica populacional, uma vez que o controle destes fatores, em grande parte modificáveis, proporcionaria uma redução, ao longo dos anos, da ocorrência de AVC.

O foco, no entanto, aos pacientes que desenvolvem o quadro de isquemia cerebral deve ser a predição de risco de morte ou incapacidade, consequências com frequência alarmante no cenário do AVC. A identificação do prognóstico dos pacientes pode ser realizada pela impressão clínica, subjetiva, mas apresenta pouca precisão quando é realizada desta forma.

Uma estratificação mais precisa pode ser obtida através da análise de fatores que se associem, em uma determinada amostra populacional, à ocorrência do desfecho de interesse, sendo então denominados fatores preditores independentes. Na prática clínica, esta estratificação do risco tem como objetivo direcionar esforços terapêuticos na tomada de decisão enquanto que, do ponto de vista científico, permite o desenvolvimento de estudos que busquem não apenas novas terapias e tecnologias, mas também estratégias que aumentem a aplicação prática do conhecimento existente, especialmente aos pacientes cujo risco identificado for maior.

A totalidade da evidência disponível atualmente, com publicações em diversos países e geração de escores de risco que consideram características clínicas e de exames complementares, já demonstra uma preocupação mundial com o AVC e o seu prognóstico. No entanto, a metodologia utilizada por diversos destes estudos é questionável. Em uma

revisão sistemática (Counsell; Dennis, 2001) inicialmente foram identificados 83 modelos prognósticos, porém apenas 4 estudos preencheram o critério de qualidade exigido.

Apesar desta preocupação, temos disponíveis resultados heterogêneos, por vezes conflitantes, mesmo dentro de populações bastante semelhantes ou, ainda, dentro de um mesmo país (Weimar et al., 2002; Koennecke et al., 2011). Dados brasileiros são escassos e, embora tenhamos um importante estudo recente (De Carvalho et al., 2011), o impacto do perfil de atendimento em unidade de AVC não foi descrito.

Evidências conflitantes como estas tornam necessária uma identificação mais específica dos fatores preditores de morte e incapacidade, tanto no que se refere ao tipo do AVC (isquêmico vs hemorrágico), quanto ao perfil de abordagem (em unidades de AVC vs em unidades não especializadas) e à origem da amostra populacional.

Quanto aos escores de risco, a utilização deles em nosso país necessita de validação na população brasileira. A capacidade preditora destes escores deve ser analisada, tanto para morte quanto para incapacidade. Não há até o momento nenhuma validação nacional dos escores de risco publicados em outros países. Durante o planejamento e a execução desta tese, alguns escores de risco foram analisados para que fosse escolhido um para ser validado em nossa coorte. Levou-se em consideração para a escolha a aplicabilidade prática, as características metodológicas no seu desenvolvimento e o desempenho obtido na coorte de origem do escore e em sua validação externa já realizada. Através de uma

vasta busca na literatura, diversos escores foram analisados. Alguns destes escores apresentaram, como limitação, a pouca precisão e baixa capacidade de generalização, principalmente por não terem sido incluídos pacientes consecutivos com AVC (Kalra et al., 1993 b; Kalra et al., 1994; Gompertz et al., 1994; Weimar et al., 2002; Kent et al., 2006; Lewis et al., 2008; König et al., 2008).

Outros apresentam dificuldade para sua aplicação por necessitarem de cálculos que exigem o uso de computador/calculadoras científicas, ou porque necessitam de interpretação de dados complementares por especialistas (ou não especialistas treinados) ao utilizar escores ou classificações específicas (Counsell et al., 2001; Counsell et al., 2002; Solberg et al., 2007; Birkner et al., 2007; Smith et al., 2010; Saposnik et al., 2011 a, Ntaios et al., 2012).

Mais recentemente foi publicado o único escore de risco que apresenta facilidade de uso, por ter como variáveis apenas dados clínicos de fácil obtenção na chegada do paciente ao hospital e, com bom desempenho e boa capacidade preditora, tem grande chance de ter sua aplicação difundida mundialmente (O'Donnell et al., 2012). Não foi possível validá-lo em nossa amostra devido à sua publicação ter sido realizada em data posterior à execução do presente estudo.

Dentre todos os que apresentaram bom desempenho e já haviam sido publicados durante a execução do presente trabalho, destacam-se os estudos de Smith et al (2010) e Saposnik et al (2011 a). Com o iScore, o

estudo de Saposnik et al (2011 a) foi eleito para ser aplicado na amostra do presente estudo por ter apresentado desempenho preditor elevado, ter sido validado em amostra com tamanho significativo, ter sido avaliado para o mesmo desfecho escolhido no presente estudo e por ser de muito mais fácil utilização do que o escore gerado no estudo de Smith et al (2010).

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram divididos em primários e secundários.

2.1 Objetivos primários

- Estabelecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes admitidos na UAVC do HGF.
- Identificar os fatores preditores de incapacidade e morte até a alta hospitalar nos pacientes admitidos na Unidade de AVC (UAVC) do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

2.2 Objetivos secundários

- Aplicar o iScore na amostra populacional do estudo para verificar se há um bom desempenho deste escore em prever morte ou incapacidade (escore na Escala de Rankin modificado 3) durante a internação hospitalar na Unidade de AVC.
- Desenvolver um escore de risco de incapacidade ou morte na coorte do estudo (coorte de derivação).

3 MÉTODOS

3.1 Elegibilidade

Para a inclusão no banco de dados foi utilizada a definição de AVC da Organização Mundial da Saúde (OMS): presença de déficit focal ou global da função cerebral, de instalação rapidamente progressiva, durando pelo menos 24 horas ou levando à morte, sem evidência de causa não vascular (WHO MONICA Projects Investigators, 1988). Foram considerados elegíveis para inclusão todos os pacientes consecutivos admitidos na UAVC do HGF desde o dia 01 de novembro de 2009 até o dia 31 de maio de 2012 com diagnóstico clínico de AVC.

Foram excluídos pacientes cujos prontuários não apresentavam os dados abaixo:

- Fatores de risco cardiovasculares antes da ocorrência do AVC;
- Estado funcional antes do AVC (Escala de Rankin modificada);
- Quadro clínico de abertura do AVC;
- Confirmação do diagnóstico de AVC isquêmico (com exame de imagem – tomografia computadorizada ou ressonância magnética).

3.2 Coleta de Dados

Os dados foram coletados através do preenchimento de um formulário de pesquisa clínica próprio do Registro de AVC do Hospital Geral de

Fortaleza (Anexo A), que inclui dados pessoais e aspectos referentes às manifestações clínicas, exames complementares, condutas e desfechos do quadro neurológico que ocasionou a admissão hospitalar. Todos os investigadores participaram de um treinamento com o Chefe da Unidade de AVC para garantir o entendimento das características clínicas de um quadro de AVC e a utilização dos escores de AVC do NIH (National Institutes of Health – Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos da América), CNS (Canadian Neurological Scale – Escala Neurológica Canadense) e iScore. Os dados foram coletados dos prontuários por dois investigadores. Após terem completado o formulário, um terceiro investigador revisava os mesmos em busca de erros no preenchimento. Em caso de dúvidas ou divergências quanto à interpretação dos dados para os escores, outro pesquisador era solicitado a esclarecer a divergência e, em caso de permanência de dúvida por falta de informação sobre os aspectos necessários para as análises, o paciente foi excluído da pesquisa. Após estes procedimentos, dois pesquisadores ficaram responsáveis por verificar, em todos os formulários, a persistência de inconsistências no banco de dados e indicá-las para correção, que foi realizada com base no prontuário do paciente. Desenvolveu-se um software para a inclusão das informações em um banco de dados (formulário eletrônico).

3.3 Amostragem

A amostra foi definida como a população de pacientes consecutivos admitidos na UAVC do HGF, desde 01 novembro de 2009 até 31 de maio de 2012.

3.4 Desfecho do estudo

No contexto do AVC, não apenas a morte, mas também a incapacidade gerada pela doença tem grande relevância clínica, uma vez que é vista e citada por alguns pacientes e seus familiares como sendo tão grave quanto à morte (Post et al., 2001).

Para a definição de incapacidade foi utilizada a escala de Rankin modificada. A escala de Rankin é um instrumento de mensuração da incapacidade que tem sido amplamente utilizado na avaliação da recuperação neurológica e como desfecho primário (prognóstico) em estudos clínicos para o tratamento do AVC. Existem evidências amplas de sua validação para que seja utilizada neste contexto clínico. Desenvolvida inicialmente por Dr. John Rankin em Glasgow, Escócia, foi publicada em 1957 contendo 5 itens, desde “sem incapacidade” até “incapacidade severa” (Rankin, 1957). A versão atual da escala modificada de Rankin foi publicada em 1988 e consiste de 6 categorias que vão de 0 a 5, sendo que, eventualmente, agrega-se o escore 6 (óbito) em estudos clínicos (van Swieten et al., 1988). Basicamente a escala avalia a capacidade do indivíduo em realizar as atividades de vida diária (Tabela 1). É essencialmente baseada na incapacidade global (em particular a incapacidade física) e na necessidade de assistência para realizar atividades básicas da vida diária, com ênfase no comprometimento motor (Tomasello et al., 1982). Ela pode ser aplicada por qualquer profissional da área da saúde, possuindo moderada confiabilidade entre observadores.

Sua confiabilidade pode ser melhorada quando os examinadores utilizam uma entrevista estruturada (Wilson et al., 2005) ou realizam treinamento por vídeo ou internet (Quinn et al., 2007).

Tabela 1 – Escala de Rankin modificada

ESCORE	CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
0	Sem sintomas	Regressão dos sintomas
1	Sintomas sem incapacidade	Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias
2	Incapacidade leve	Incapaz de realizar todas as suas atividades habituais prévias mas é capaz de realizar suas necessidades habituais sem ajuda
3	Incapacidade moderada	Requer alguma ajuda para suas atividades, mas é capaz de andar sem Ajuda
4	Incapacidade moderada a grave	Incapaz de realizar suas atividades Incapaz de andar sem ajuda
5	Incapacidade grave	Limitado à cama, incontinente, requer cuidados contínuos

FONTE: van Swieten et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988

As principais deficiências da escala residem na sua suscetibilidade ao efeito negativo das comorbidades (doença cardiovascular, diabetes, artrite, cirurgia, etc.), dos fatores socioeconômicos e do estado geral de saúde na função física e cognitiva do paciente; fatores que podem ter um impacto direto na pontuação. Ainda assim, permanece como a ferramenta mais utilizada para caracterização do estado funcional em pacientes com AVC.

Com base na literatura mundial, utilizamos a definição de incapacidade quando a pontuação na escala de Rankin modificada foi maior do que 2 (Saposnik et al., 2011b).

3.5 iScore

No Registro da Rede Canadense de AVC, foi desenvolvido e validado o iScore (Tabela 2 e Tabela 3).

Tabela 2 – iScore: sistema de pontuação

VARIÁVEL	NÚMERO DE PONTOS	
	30 dias	1 ano
	+ idade (anos)	+ idade (anos)
<i>Idade</i>		
<i>Sexo</i>		
<i>Feminino</i>		
<i>Masculino</i>	10	5
<i>Gravidade do AVC¹ (CNS²)</i>		
0	105	70
≤ 4	65	40
5 a 7	40	25
≥ 8	0	0
<i>Subtipo do AVC</i>		
<i>Lacunar</i>	0	0
<i>Não lacunar</i>	30	15
<i>Indeterminado</i>	35	20
<i>Fator de risco</i>		
<i>FA³</i>	10	5
<i>ICC⁴</i>	10	10
<i>IAM⁵ prévio</i>		5
<i>Tabagismo</i>		5
<i>Comorbidades</i>		
<i>Câncer</i>	10	15
<i>IRC⁶ em diálise</i>	35	40
<i>Autonomia na admissão</i>		
<i>Independente</i>	0	0
<i>Dependente</i>	15	20
<i>Glicemia na admissão</i>		
<135 mg/dl	0	0
≥ 135 mg/dl	15	10

FONTE: Saposnik et al. iScore: a risk score to predict death earlier after hospitalization for an acute ischemic stroke. Circulation 2011a

¹AVC: acidente vascular cerebral;

²CNS: Canadian Neurological Scale;

³FA: fibrilação atrial;

⁴ICC: insuficiência cardíaca congestiva;

⁵IAM: infarto agudo do miocárdio;

⁶IRC: insuficiência renal crônica

Este estudo incluiu 12262 pacientes com AVC isquêmico (8223 na coorte de derivação e 4039 na coorte de validação) e apresentou excelente desempenho, com *c-statistic* de 0,85 para mortalidade em 30 dias e 0,82 para mortalidade em 12 meses (Saposnick et al., 2011a). Além de ser um escore com acurácia prognóstica bastante elevada na validação interna (obteve o melhor índice dentre todos os escores de risco de morte em AVC), atingiu excelente desempenho também na validação externa.

Tabela 3 (A e B) - Probabilidade de morte: A - em 30 dias (à esquerda) e B - em 1 ano (à direita) de acordo com a pontuação do iScore

A Probabilidade – Morte (30 dias)			B Probabilidade de Morte (1 ano)		
GRUPO	ESCORE	MORTALIDADE (%)	GRUPO	ESCORE	MORTALIDADE (%)
1	59-70	0,43	1	59-70	1,78
2	71-80	0,73	2	71-80	2,93
3	81-90	0,89	3	81-90	4,36
4	91-100	1,33	4	91-100	6,56
5	101-110	1,87	5	101-110	9,78
6	111-120	2,58	6	111-120	14,4
7	121-130	3,73	7	121-130	20,4
8	131-140	5,03	8	131-140	29,0
9	141-150	7,39	9	141-150	38,2
10	151-160	9,78	10	151-160	48,9
11	161-170	13,1	11	161-170	59,3
12	171-180	18,0	12	171-180	74,8
13	181-190	24,2	13	181-190	75,7
14	191-200	33,0	14	191-200	87,3
15	201-210	39,2	15	201-210	93,8
16	211-220	49,2	16	211-220	95,3
17	221-230	57,6	17	221-230	97,3
18	231-240	65,7	18	231-240	97,7
19	241-250	80,0			
20	251-260	84,2			
21	261-270	90,0			
22	271-280	90,2			
23	281-285	90,5			

FONTE: Saposnik et al. iScore: a risk score to predict death earlier after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation* 2011a

O iScore também foi avaliado quanto à sua habilidade em prever incapacidade e institucionalização. A incapacidade foi definida através da pontuação na Escala de Rankin modificada maior do que 2 (dois). Já a institucionalização foi definida como a necessidade de cuidados de alta complexidade e por longo período. O resultado, avaliado pelo c-statistic, foi de um desempenho preditor excelente para mortalidade ou incapacidade: 0,988 e 0,940 respectivamente. Da mesma forma, a capacidade preditora para mortalidade ou institucionalização foi elevada, obtendo-se um c-statistic de 0,985 e 0,993 respectivamente (Saposnick et al., 2011b).

3.6 Análise Estatística

O estudo foi planejado com base no cálculo do tamanho da amostra, tendo como objetivo fazer uma estimativa da proporção de indivíduos com fatores de risco que tivessem prevalência $< 45\%$ ou $> 55\%$; foi estabelecido um alfa (α) de 0,05 e um poder de 80% ($1 - \beta = 20\%$). Desta forma, o tamanho da amostra necessária seria de 576 indivíduos. Para fatores de risco com proporções entre 45% e 55%, o tamanho da amostra teria que ser de 824 para manter o poder de 80% com o alfa de 0,05.

Realizou-se avaliação descritiva e analítica.

3.6.1 Descritiva

As variáveis qualitativas estão representadas por suas distribuições de frequências simples e relativas e as variáveis quantitativas por suas médias, medianas, desvios - padrão ou erros – padrão, valores máximo e mínimo.

Todas as variáveis analisadas foram verificadas quanto à sua distribuição normal na amostra através do Teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis foram escolhidas de acordo com a importância clínico-epidemiológicas.

3.6.2 Analítica

Análise univariada, por regressão logística univariada foi planejada para ser utilizada na investigação da associação entre cada fator preditor potencial e a ocorrência de morte ou incapacidade, com resultados expressos em razão de chances com intervalos de confiança de 95% e nível descritivo ou significância estatística (p). No entanto, diversas variáveis apresentaram frequência abaixo de 5, prejudicando neste caso o desempenho do modelo logístico univariado. Em função disto, foi utilizado o teste do qui-quadrado para a análise univariada, sendo os resultados expressos em proporção do desfecho em cada variável associada a ele e, adicionalmente, o nível descritivo ou significância estatística (p). As variáveis incluídas para esta análise, com base na significância clínica, foram:

- Idade.
- Sexo.
- História de: AVC, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária (síndrome coronária aguda ou angina estável ou revascularização miocárdica

percutânea ou cirúrgica), doença arterial periférica, doença carotídea (oclusão > 50% da carótida comum ou de um dos seus ramos ou procedimento carotídeo de revascularização), uso de contraceptivo oral, trombose venosa profunda, dislipidemia, aborto, uso de anticoagulante, doença valvar, fibrilação atrial/flutter atrial, tabagismo, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia (dado obtido por informação da história patológica pregressa e confirmado por exames complementares na internação: eletrocardiograma, radiografia do tórax e/ou ecocardiograma), alcoolismo, uso de drogas, enxaqueca, câncer, insuficiência renal.

- Grau de dependência antes da admissão pelo AVC (usando a escala de Rankin modificada).
- Manifestação clínica na abertura do quadro.
- Forma de instalação do déficit (súbita ou progressiva).
- Escala de AVC do NIH na admissão.
- Subtipo de AVC pela classificação de Bamford et al. (1991): síndrome lacunar (LACS), síndrome da circulação anterior total (TACS), síndrome da circulação anterior parcial (PACS) e síndrome da circulação posterior (POCS).

Análise multivariada foi aplicada utilizando-se a regressão logística condicional múltipla com o objetivo de identificar fatores de risco

independentes e controlar efeitos de confundimento (variáveis mutuamente ajustadas). A técnica de stepwise forward-backward foi utilizada.

Todos os fatores que apresentaram nível descritivo menor do que 0,05 ($p < 0,05$) na análise univariada foram incluídos na análise multivariada. Além destas, após revisão das variáveis que não obtiveram a significância estatística, optou-se por incluir também aquelas que foram consideradas de significância clínica.

Como medida da associação entre as variáveis e o desfecho foi utilizada a Razão de Chances (RC) e, para medida de precisão, seus respectivos Intervalos de Confiança (IC) de 95%, ambos estimados pela regressão logística. Os resultados estão representados como razão de chances (RC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, com o nível descritivo (p).

Para a validação do iScore, a sua capacidade de discriminação (desempenho) foi avaliada através da área sob a curva ROC (que é equivalente ao c-statistic) e a correlação entre a probabilidade do desfecho (com base no iScore) e o observado na amostra, pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Para a calibração utilizamos o método estatístico denominado *goodness-of-fit* através do teste de Hosmer-Lemeshow. Este teste é baseado no cálculo da prevalência esperada do desfecho, em grupos formados por intervalos de probabilidade iguais do desfecho (de 10% e, portanto, dividindo a amostra em 10 partes), os quais são comparados com

a prevalência observada do desfecho. Dentro de cada decil o número previsto do desfecho é calculado ao somar a probabilidade do desfecho para cada paciente naquele decil. Se a diferença entre os resultados observados e esperados em algum grupo for significativa ($<0,05$), isso significa que o modelo está mal calibrado (Hosmer 1988). Portanto, a boa calibração do escore ocorrerá quando for obtido neste teste um valor de $p = 0,05$.

Os cálculos foram realizados utilizando o programa *SPSS for Windows* versão 13.

3.7 Ética e Boas Práticas Clínicas

O estudo foi conduzido em conformidade com as resoluções nacionais e internacionais como descritas nos seguintes documentos:

- ICH Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice – 1996;
- Resolução CNS196/96;
- Declaração de Helsinque.

Este estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição proponente (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, número de registro 3495) e da instituição executora (Hospital Geral de Fortaleza, número de registro 120401/12).

As cartas com aprovação de cada um dos Comitês de Ética se encontram no ANEXO B.

3.8 Confidencialidade dos Dados

O formulário de coleta de dados identifica o paciente pelo número correspondente e pelo nome para inclusão no banco de dados. Somente é permitido o acesso ao banco de dados àqueles que participam da pesquisa.

Os dados obtidos do prontuário médico são utilizados exclusivamente para o banco de dados e o nome e outras informações que permitam identificar o indivíduo/sujeito da pesquisa são e serão mantidos em caráter confidencial.

3.9 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Com autorização do Comitê de Ética em Pesquisa, não foi solicitado consentimento por escrito ao paciente por se tratar de uma coleta retrospectiva baseada em informações de registro médico. Todos os dados obtidos foram mantidos em caráter confidencial e somente os acessaram os pesquisadores envolvidos no estudo.

Em nenhum momento houve protocolo terapêutico ou diagnóstico na condução dos casos, sendo que o tratamento foi realizado de acordo com as diretrizes para tratamento desta enfermidade e por decisão do médico assistente de cada paciente.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados descritivos

Durante o período de novembro de 2009 a maio de 2012 foram admitidos na UAVC-HGF 1433 pacientes. Destes, 653 foram excluídos (Figura 1).

Figura 1. Pacientes incluídos e excluídos da análise. AVCh – acidente vascular cerebral hemorrágico; HSA – hemorragia sub-aracnóide; AVC m – outra doença que mimetiza o AVC; AIT – ataque isquêmico transitório; DNC – diagnóstico não confirmado (não sendo possível definir se o quadro era AVC isquêmico ou outra doença); DND – dados exigidos não disponíveis.

As causas foram: diagnóstico de AVC hemorrágico intra-parenquimatoso (n=113), diagnóstico de hemorragia sub-aracnóide (n=52), diagnóstico de ataque isquêmico transitório (n=97), diagnósticos que mimetizavam AVC (convulsão, tumor cerebral, neurotoxoplasmose, neurocisticercose, n=82), diagnóstico não foi confirmado como AVC nem definido como outra doença (n=39) e por dados não disponíveis (insuficientes no prontuário, ou seja, sem informações suficientes para análise de fatores associados ao desfecho, ou não disponibilizados pela instituição por estarem sendo utilizados para fins administrativos no momento da solicitação, n=269). Portanto, para a análise, foram incluídos 781 pacientes. Foram analisados os fatores de risco de AVC quanto à sua frequência entre os pacientes com e sem o desfecho composto de incapacidade (pontuação na Escala de Rankin modificada de 3 a 5) ou morte.

4.2 Resultados Analíticos

4.2.1 Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes

Os dados referentes às características dos pacientes estão descritas na Tabela 4. A idade apresentou distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e o valor médio e o desvio padrão (DP) foram de 66,2 anos $\pm$ 15,44 anos; houve predomínio do sexo masculino (56,6% dos casos admitidos); a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi o fator de risco mais prevalente (81%), seguido pelo tabagismo (TBG) com 45,7%. A história de doença cerebrovascular prévia foi elevada, tendo ocorrido em 24,3% dos pacientes.

O acesso ao Doppler de artérias carótidas e vertebrais foi baixo, de forma que 60,1% dos pacientes não tiveram este exame realizado antes da alta. O ecocardiograma transtorácico foi realizado em apenas 48% dos pacientes. Todos os pacientes foram submetidos à exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética). A terapia trombolítica foi realizada em 41 pacientes (5,2%).

Tabela 4. Apresentação dos dados descritivos

FATORES	N (%)
<i>Demografia</i>	
Idade	66,2 (± 15,44)*
Sexo Masculino	442 (56,6%)
<i>Cidade de origem</i>	
Fortaleza	497 (63,6%)
Outra cidade	284 (36,4%)
<i>Comorbidades</i>	
HAS ¹	633 (81%)
DM ²	264 (33,8%)
Dislipidemia	227 (29,1%)
Doença coronária	92 (11,8%)
Insuficiência renal	16 (2%)
AIT ³ prévio	56 (7,2%)
AVCi ⁴ prévio	131 (16,8%)

*Média de idade (± desvio padrão)

¹ HAS: hipertensão arterial sistêmica

² DM: diabetes mellitus

³ AIT: ataque isquêmico transitório

⁴ AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico

A frequência do desfecho combinado (morte ou incapacidade) foi elevada, ocorrendo em 423 pacientes (54,2%). O desfecho morte ocorreu em 40 pacientes (5,1%) e incapacidade em 383 (49%). Houve predomínio (63,6%) de pacientes moradores da cidade de Fortaleza, capital do estado do Ceará e local sede do HGF.

4.2.2 Fatores preditores de morte ou incapacidade

4.2.2.1 Análise univariada

Os resultados estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Análise univariada: associação dos fatores com o desfecho combinado de morte ou incapacidade

FATOR		MORTE OU INCAPACIDADE			
		N ¹	n	Proporção	P
Mora em Fortaleza	Sim	497	208	41,9%	< 0,0001
(N=781)	Não	284	168	59,2%	
Hipertensão Arterial	Sim	633	321	50,7%	0,003
(N=781)	Não	148	55	37,2%	
Diabetes Mellitus	Sim	264	145	54,9%	0,008
(N=781)	Não	517	231	44,7%	
Dislipidemia	Sim	227	112	49,3%	0,694
(N=781)	Não	554	264	47,7%	
Doença Coronária	Sim	92	53	57,6%	0,059
(N=781)	Não	689	323	46,9%	
Insuficiência Renal	Sim	16	9	56,3%	0,616
(N=781)	Não	765	367	48,0%	
AIT prévio ¹	Sim	56	28	50,0%	0,783
(N=781)	Não	725	348	48,0%	
Insuficiência Cardíaca	Sim	60	33	55,0%	0,284
(N=781)	Não	721	343	47,6%	
DPOC ²	Sim	6	5	83,3%	0,111
(N=781)	Não	775	371	47,9%	
Tabagismo	Sim	357	171	47,9%	0,943
(N=781)	Não	424	205	48,3%	
Alcoolismo	Sim	254	114	44,9%	0,222
(N=781)	Não	527	262	49,7%	
DAP ³	Sim	7	5	71,4%	0,271
(N=781)	Não	774	371	47,9%	
Uso de drogas	Sim	8	5	62,5%	0,492
(N=781)	Não	773	371	48,0%	
Fibrilação Atrial	Sim	62	41	66,1%	0,003
(N=781)	Não	719	335	46,6%	
Câncer	Sim	11	7	63,6%	0,370
(N=781)	Não	770	369	47,9%	
Cardiomiopatia	Sim	45	33	73,3%	0,001
(N=781)	Não	736	343	46,6%	
AVCi ⁴	Sim	131	80	61,1%	0,001
(N=781)	Não	650	296	45,5%	

¹ AIT: ataque isquêmico transitório

² DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

³ DAP: doença arterial periférica

⁴ AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico

Pacientes com algum grau de incapacidade funcional pré-AVC (ou seja, com pontuação na escala de Rankin modificado acima de 2) apresentaram maiores taxas de incapacidade ou morte.

Observou-se que não há melhora da capacidade funcional quando o paciente já se apresentava com incapacidade (todos os que tinham pontuação > 2 mantiveram a pontuação > 2 na alta hospitalar).

Tabela 6 – Análise univariada: escala de Rankin modificado na admissão e associação com o desfecho (incapacidade ou morte) na alta; $p < 0,0001$ (Rankin modificado 5 vs Rankin modificado 1 na admissão – Teste Exato de Fisher)

RANKIN MODIFICADO PRÉ-AVC	MORTE OU INCAPACIDADE N (%)		Total N (%)
	Não	Sim	
0	348 (59,9%)	233 (40,1%)	581 (100,0%)
1	47 (48,5%)	50 (51,5%)	97 (100,0%)
2	10 (21,7%)	36 (78,3%)	46 (100,0%)
3	0 (0%)	34 (100,0%)	34 (100,0%)
4	0 (0%)	21 (100,0%)	21 (100,0%)
5	0 (0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
TOTAL	405 (51,9%)	376 (48,1%)	781 (100,0%)

Além disso, quanto maior o déficit funcional pré-AVC dentre aqueles que não apresentavam incapacidade (maior pontuação na escala de Rankin modificada), maior a evolução para incapacidade ou morte (Tabela 6).

A forma de instalação do déficit foi súbita em 592 pacientes (75,8%), não súbita em 189 (24,2%). A forma súbita apresentou associação com o desfecho combinado ($p=0,041$). Pacientes que apresentaram alteração da consciência tiveram maior ocorrência do desfecho combinado quando

comparados a pacientes sem alteração da consciência (63,8% vs 46,4% $p=0,003$). Poucos pacientes tiveram crise convulsiva na abertura do quadro e não houve significância estatística em relação à morte ou incapacidade.

A forma de apresentação mais comum foi o déficit motor, que ocorreu em 653 pacientes (83,6%) e sua manifestação se associou ao desfecho em comparação à pacientes que não manifestaram déficit motor (52,4% vs 26,6% $p<0,0001$). A presença de déficit motor isolado (face ou membro superior ou membro inferior) se associou com o desfecho combinado de forma significativa ($p<0,0001$). No entanto, alteração de sensibilidade não apresentou relação com a ocorrência do desfecho (com alteração de sensibilidade 45,7% vs 49,9% sem alteração de sensibilidade $p=0,253$).

Pacientes com afasia apresentaram maior ocorrência do desfecho (com afasia 66,9% vs 42,7% sem afasia $p<0,0001$), assim como pacientes com alteração de campos visuais (62,4% vs 46,2% $p=0,003$). Dentre os subtipos de AVC isquêmico, de acordo com a classificação de Bamford (1991), o AVC lacunar (LACS) foi o mais frequente (362, correspondendo a 46,4%), seguido do sub-tipo PACS com 25,5% ($n=199$), do sub-tipo TACS ($n=113$, correspondendo a 14,5%) e, por fim do subtipo POCS ($n=107$, 13,7% dos casos). O desfecho correu em 83,2% no subtipo TACS e em apenas 37,8% na forma LACS.

As proporções e os valores absolutos de cada tipo de AVC obtidas em nossa amostra e obtidas no artigo original de Bamford et al (1991) podem ser vistas na Tabela 7.

Tabela 7 – Proporção de incapacidade e morte entre os subtipos de AVC isquêmico (de acordo com a classificação de Bamford et al., 1991): comparação entre os dados do artigo original de Bamford et al (1991) e a amostra do presente estudo.

MORTE E INCAPACIDADE				
	Bamford et al, 1991		Santos, 2013	
SUBTIPO	N	Proporção	N	Proporção
POCS ¹	49	38%	35	32,7%
LACS ²	52	38%	137	37,8%
PACS ³	81	43%	110	55,3%
TACS ⁴	88	95%	94	83,2%

¹ Síndrome da circulação posterior

² Síndrome lacunar

³ Síndrome da circulação anterior parcial

⁴ Síndrome da circulação anterior total

4.2.2.2 Análise multivariada com regressão logística

Foram obtidos vários modelos estatísticos, através da metodologia de *stepwise forward-backward*, os quais foram verificados quanto à sua estabilidade e desempenho preditor. O melhor modelo preditor incluiu 12 (doze) variáveis, sendo algumas com e outras sem associação independente com o desfecho (Tabela 8).

Todas as variáveis que não tiveram significância estatística para serem caracterizadas como preditores independentes para o desfecho foram necessárias para manterem uma boa estabilidade do modelo estatístico e por isso fazem parte do mesmo.

Tabela 8. Variáveis do modelo logístico mais adequado

VARIÁVEIS	ESTIMATIVA	ERRO PADRÃO	Z	Pr(> z)
(Intercepto)	-2,571	0,380	-6,765	1,3 (10 ⁻¹¹)
Morar em Fortaleza	-0,837	0,177	-4,729	2,3(10 ⁻⁶)*
Hipertensão Arterial Sistêmica	0,341	0,228	1,496	0,135
Diabetes Mellitus	0,339	0,187	1,815	0,070
Insuficiência Cardíaca	-0,562	0,381	-1,475	0,140
Fibrilação atrial	1,040	0,348	2,990	0,003*
Cardiomiopatia	1,151	0,426	2,703	0,007*
Rankin pré AVC**	1,041	0,128	8,120	4,7(10 ⁻¹⁶)*
Alteração de Consciência	0,616	0,295	2,086	0,037*
Déficit motor	1,765	0,282	6,251	4,1(10 ⁻¹⁰)*
Afasia	0,922	0,210	4,382	1,2(10 ⁻⁵)*
Alteração de Campos Visuais	0,486	0,274	1,773	0,076
Classificação de Bamford	0,311	0,089	3,489	4,9(10 ⁻⁴)*

*Variáveis que obtiveram significância estatística sendo definidas como preditores independentes do desfecho

** AVC: acidente vascular cerebral

Aquelas que tiveram significância estatística são consideradas variáveis preditoras independentes para o desfecho do estudo (morte ou incapacidade na alta). As variáveis que compuseram o modelo logístico mais estável foram: morar em Fortaleza; antecedente de hipertensão arterial sistêmica; antecedente de diabetes mellitus, antecedente de insuficiência cardíaca; cardiomiopatia; pontuação na escala de Rankin modificada antes do AVC; alteração da consciência; déficit motor; afasia; alteração de campos visuais; classificação do AVC pela escala de Oxfordshire (ou escala de Bamford et al., 1991).

O fator com maior força de associação com o desfecho foi o déficit motor (razão de chances de 5,844), seguido de cardiomiopatia (razão de chances de 3,160), história de fibrilação atrial (razão de chances: 2,829), elevada pontuação na escala de Rankin modificada antes do AVC (razão de

chances de 2,832), afasia na abertura do quadro (razão de chances de 2,514) e alteração de consciência (razão de chances de 1,852).

Tabela 9. Variáveis com razões de chances (RC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%)

VARIÁVEIS	RC ¹	IC 95% RC	
		2,5%	97,5%
(Intercepto)	0,076	0,036	0,158
Mora em Fortaleza,	0,433	0,305	0,611
Hipertensão Arterial Sistêmica	1,407	0,902	2,210
Diabete Mellitus	1,404	0,973	2,027
Insuficiência Cardíaca	0,570	0,267	1,194
Fibrilação atrial	2,829	1,448	5,694
Cardiomiopatia	3,160	1,402	7,527
Rankin pré AVC	2,832	2,231	3,693
Alteração de Consciência	1,852	1,042	3,332
Déficit motor	5,844	3,408	10,333
Afasia	2,514	1,670	3,815
Alteração de Campos Visuais	1,626	0,952	2,796
Classificação de Bamford (1991)	1,364	1,147	1,627

¹RC: razão de chances

²IC: intervalo de confiança

As variáveis que foram incluídas no modelo, mas que não tiveram significância estatística, não sendo, em nossa amostra, preditores independentes do desfecho foram: história de hipertensão arterial sistêmica, história de diabetes mellitus, história de insuficiência cardíaca e alteração de campos visuais.

4.2.3 Validação do iScore

Optou-se por realizar também a validação da escala de AVC do NIH, como ferramenta prognóstica, uma vez que apenas a validação da tradução e adaptação linguística do questionário utilizado por este escore foi, até o momento, realizado no Brasil (Cincura et al., 2009). Adicionalmente, o

resultado da validação neste escore poderia nos ajudar a interpretar possíveis diferenças ou inconsistências que pudessem surgir na validação do iScore e, ainda, reforçar a representatividade da nossa amostra. No presente estudo, o escore da escala de AVC do NIH apresentou distribuição normal e teve valor médio de 8,28 ($\pm 6,07$).

Tabela 10 – Classificação da gravidade do AVC pela pontuação na Escala de AVC do NIH

Escore NIH¹	Gravidade do AVC²
0	<i>Sem sintomas de AVC</i>
1 a 4	<i>AVC leve</i>
5 a 15	<i>AVC moderado</i>
16 a 20	<i>AVC moderado a grave</i>
21 a 42	<i>AVC grave</i>

FONTE: Brott et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989

¹NIH: institutos nacionais de saúde dos Estados Unidos

²AVC: acidente vascular cerebral

Quando os pacientes foram divididos de acordo com a gravidade do AVC em categorias pelo escore de AVC do NIH (conforme Tabela 10), observou-se uma relação direta para a ocorrência do desfecho, porém com menor desempenho para baixas pontuações nesta escala (figura 2).

Utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson, realizado para avaliar a capacidade preditora da escala de AVC do NIH na amostra, tendo como parâmetro a probabilidade de ocorrência do desfecho combinado por cada pontuação (obtido através da regressão logística), o valor obtido foi de 0,980 (indicando forte correlação); na calibração (Teste de Hosmer-Lemeshow) também houve bom desempenho ($p=0,435$).

Figura 2 – Frequência do desfecho (observado e esperado) de acordo com as categorias de gravidade do AVC pela escala do NIH

Figura 3 – Frequência do desfecho (observado e esperado) de acordo com os decis de pontuação pela escala de AVC do NIH

A curva ROC apresentou uma área de 0,817, mostrando bom desempenho preditor para o desfecho (Figura 4).

Figura 4 - Curva ROC de avaliação do escore de AVC do NIH

O iScore apresentou características de distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A média ($\pm$ DP) do iScore na amostra foi de 120,91 ($\pm$ 39,12). A magnitude da pontuação apresentou implicações prognósticas (figuras 5, 6 e 7). Observou-se um aumento proporcional do desfecho com o aumento do quintil original (de acordo com a divisão da pontuação em quintis da amostra original do estudo canadense; figura 5), do decil (pelo teste de Hosmer-Lemeshow no qual a amostra é dividida em dez partes; figura 6), e pelas categorias de pontuação do iScore (Tabela 3 e figura 7).

Figura 5 - Superposição entre o percentual de pacientes com desfecho esperado e observado, por quintil do iScore

Figura 6 - Número de pacientes com desfecho por decil de pontuação no iScore

A avaliação por decil ou quintil não permite analisar o gradiente intra-decil (ou intra-quintil) do risco. Portanto, para uma melhor avaliação da capacidade preditora do iScore, utilizamos a superposição dos gráficos de incapacidade ou morte observadas e previstas utilizando os intervalos de pontuação original (figura 7).

Figura 7 - Percentual de pacientes com desfecho esperado e observado de acordo com as faixas de pontuação do iScore

O iScore mostrou boa correlação para o desfecho combinado pelo teste de correlação de Pearson (0,985) que avaliou a correlação entre a probabilidade do desfecho (valor esperado, obtido através de regressão logística aplicada à amostra) e o valor observado do desfecho, para cada faixa de pontuação do iScore. A calibração (teste de Hosmer-Lemeshow) mostrou-se adequada ($p=0,772$). A área sob a curva ROC foi de 0,797 (desempenho moderado).

Figura 8: curva ROC do iScore

4.2.4 Criação de um escore de morte e incapacidade

Planejou-se o desenvolvimento de um escore de risco de morte ou incapacidade a partir dos preditores da mortalidade identificados no estudo. A intensidade da participação de cada variável no escore foi definida diversas vezes e, para cada definição, o escore foi testado como objetivo de avaliar seu desempenho preditor. Assim, um valor foi atribuído para cada variável, considerando-se características clínicas (significância clínica da variável) e a força da associação com o desfecho obtida pela Razão de Chances na amostra. Também foram incluídas, para este objetivo, as variáveis que compuseram a estabilidade do modelo, mas não foram definidas como preditores independentes de mortalidade. Após diversas

tentativas, nenhum formato proposto apresentava bom desempenho que fosse homogêneo em todos os níveis de risco. Não foi obtido sucesso, portanto, neste objetivo secundário do estudo.

Uma das possibilidades para este achado é a pouca representatividade individual de cada nível de risco, conforme verificado pelas faixas de risco de iScore (algumas faixas de risco do iScore não tiveram nenhum paciente). Uma solução para este problema é a inclusão de mais pacientes na análise, com uma amostra maior e consequentemente mais homogênea na representação nas diversas faixas de risco para o desfecho composto.

5 DISCUSSÃO

A identificação de fatores preditores de morte ou incapacidade em pacientes com AVC vem sendo realizada em diversos países em função do grande impacto ocasionado pela doença. No Brasil, com dados escassos, o presente trabalho tem importância fundamental por apresentar dados específicos de pacientes com AVC isquêmico admitidos em uma unidade de AVC. Além disto, como a evidência sobre o assunto é bastante heterogênea (Fullerton et al., 1988; Hénon et al., 1995; Moulin et al., 1997; Ong, Raymond 2002; Weimar et al., 2002; Basri et al., 2003; Nedeltchev et al., 2010; Koennecke et al., 2011; De Carvalho et al., 2011), torna-se difícil utilizar dados originados de populações diferentes daquela encontrada em nosso país. Justifica-se, adicionalmente, a necessidade de validação de escores de risco desenvolvidos em outros países, além dos esforços para que escores de risco brasileiros possam ser criados e validados, permitindo uma melhor e mais precisa estratificação de risco dos nossos pacientes com AVC isquêmico.

Como diversos estudos desenvolveram escores de risco para prever os eventos morte e/ou incapacidade (Kalra et al., 1993; Williams and Jiang, 2000; Johnston et al, 2000; Counsell et al, 2002; Wang et al, 2003 Solberg et al, 2007; Reid et al., 2007; Lewis et al., 2008; Smith et al, 2010; Saposnick et al, 2011a; Saposnick et al, 2011b; Ntaios et al., 2012), todos com alguma limitação, a escolha do iScore para ser validado na presente amostra se baseou em conceitos metodológicos e práticos.

Dentre os diversos escores prognósticos identificados, alguns apresentam como limitação a pouca precisão e baixa capacidade de generalização, principalmente por não terem sido incluídos pacientes consecutivos com AVC (Kalra et al., 1993 b; Kalra et al., 1994; Gompertz et al., 1994; Weimar et al., 2002; Kent et al., 2006; Lewis et al., 2008; König et al., 2008). Outros apresentam como barreira a dificuldade na sua aplicação (Counsell et al., 2001; Counsell et al., 2002; Solberg et al., 2007; Birkner et al., 2007; Smith et al., 2010; Saposnik et al., 2011 a, Ntaios et al., 2012). O PLAN Score, desenvolvido por O'Donnell et al (2012) é o de maior potencial para ser aplicado difusamente, em função da sua facilidade de aplicação, mas não havia sido publicado durante a realização do presente estudo.

A maior densidade da literatura científica referente aos fatores preditores de mortalidade e incapacidade em pacientes com AVC é proveniente da América do Norte, mas estudos asiáticos e de países europeus também representam a realidade nestes continentes.

Algumas considerações específicas de alguns destes estudos merecem destaque. Desde a década de 70, estudos observacionais dos Estados Unidos buscavam identificar fatores prognósticos em pacientes com AVC e um dos fatores mais citados como responsável pela ocorrência de desfechos graves era a alteração de campos visuais que, em 1973, em artigo publicado por Haerer (1973), passou a ser considerada apenas uma de muitas peças no raciocínio prognóstico em pacientes com AVC. Outros estudos norte-americanos passaram, então, a dar ênfase ao conjunto de fatores e não a apenas um, isoladamente. Assim, em estudo publicado por

Prescott et al (1982) com 311 pacientes identificou um conjunto de achados ao exame clínico composto por grau de força em membros superiores, propriocepção e função postural, todos avaliados nas primeiras seis semanas do início dos sintomas, que se associaram a ocorrência de incapacidade. Um escore foi desenvolvido utilizando uma fórmula relativamente simples. Com dados obtidos tardiamente (até seis semanas) sua capacidade em auxiliar a tomada de decisão (principal motivo de reconhecer o grau de risco na fase aguda do AVC) com o objetivo de mudar a história da doença ficou muito reduzida.

Um estudo inglês realizado em pequena amostra populacional (n=96) identificou que a redução do nível de consciência, o grau de incapacidade pré-AVC (obtida com o escore de Barthel) e a intensidade do déficit neurológico estiveram associados com a mortalidade precoce. No mesmo estudo, pacientes com déficit motor à direita (e sem déficit à esquerda), boa força motora (déficit pouco significativo) e sem alteração de sensibilidade ou sem desatenção tiveram alta precoce. O índice de Barthel < 6 e pontuação abaixo de 4 no Teste Mental se associaram com necessidade de cuidados permanentes (Kalra et al., 1993). Foi desenvolvido escore de risco (Kalra et al., 1994) com uma amostra de 217 pacientes sendo avaliados em até duas semanas após o evento agudo. Porém, com amostra pouco representativa e estratificação realizada fora da fase aguda, seus resultados não se consolidaram na estratificação de risco nos pacientes com AVC.

No estudo francês da cidade de Besancon (*Besancon Stroke Registry*, Moulin et al., 1997), os fatores independentes para mortalidade foram: idade

acima de 70 anos, deterioração do estado clínico nas 48h após admissão hospitalar, abertura do quadro com perda da consciência, déficit motor completo, síndrome cognitiva maior, hiperglicemia, sexo feminino e longos períodos entre o início dos sintomas e o atendimento médico. Sem escore de risco gerado, estes fatores deveriam ser utilizados de forma subjetiva por médicos na tentativa de estratificar os pacientes.

Em um estudo realizado na Malásia (Ong; Raymond, 2002), que incluiu 246 pacientes com AVC isquêmico ou hemorrágico, foram analisados fatores associados ao óbito. A piora na Escala de Coma de Glasgow (GCS), GCS = 8 na admissão e AVC hemorrágico foram os únicos fatores associados de forma independente à mortalidade. Contrariamente, em outro estudo realizado também na Malásia (Basri; Azman, 2003), com 218 pacientes, os fatores associados à mortalidade intra-hospitalar foram: infarto cerebral por acometimento da artéria cerebral média, fibrilação atrial, diabetes mellitus, escala de coma de Glasgow abaixo de 9 na admissão e Índice de Barthel menor do que 5/20. Embora ambos os estudos tenham sido realizados em um mesmo país, os dados não foram uniformes.

Dados de um estudo da Suíça (Nedeltchev, 2010) com 479 pacientes com AVC isquêmico, os preditores independentes de mortalidade precoce (30 dias) foram apenas: idade avançada e Escala do NIH para AVC com alta pontuação, levantando questionamentos quanto a uma possível inadequada simplificação da estratificação de risco por utilizar como base principal uma escala de gravidade do AVC (escala do NIH para AVC).

Na Alemanha, dados do Banco de Dados Alemão de AVC (Weimar et al., 2002), com análise de 1754 pacientes consecutivos, houve associação dos seguintes fatores com a incapacidade funcional ou morte após AVC: idade, paresia de membros superiores na admissão, escala de AVC do NIH na admissão, escala de Rankin 24 a 72 h após admissão, sexo feminino, diabetes mellitus, AVC prévio, febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), localização no território lenticulo-estriado e complicações neurológicas. Ainda na Alemanha, dados do Registro de AVC de Berlin (Koennecke et al., 2011), que recrutou 16518 pacientes consecutivos provenientes de 14 unidades de AVC reafirmam a problemática de que os resultados são diversos entre os estudos. Nos pacientes que morreram com até sete dias de internação hospitalar, os fatores preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar foram: idade acima de 65 anos, grau de dependência prévia ao AVC (institucionalizado ou dependente domiciliar), escala de AVC do NIH com pontuação acima de 5 e pressão intracraniana (PIC) elevada. Nos óbitos que ocorreram após 7 dias de permanência hospitalar, os fatores preditores independentes de mortalidade foram os mesmos citados anteriormente (excetuando-se a PIC elevada), além de diabetes mellitus, pneumonia e outras causas (AVC recorrente, infecção urinária, trombose venosa profunda e embolia pulmonar).

Um escore simples para prever capacidade funcional e sobrevida entre 1 e 6 meses foi desenvolvido em 5419 pacientes não consecutivos com AVC isquêmico do Arquivo Virtual Internacional de Estudos em AVC (*VISTA –Virtual International Stroke Trials Archive* - König et al., 2008).

Nesta análise, a idade associada à escala do NIH para AVC foram preditores de mortalidade em 3 meses com uma área sob a curva ROC de 0,71 e os investigadores forneceram um nomograma para calcular a mortalidade correspondente, que acabou dificultando a praticidade no seu uso.

No estudo desenvolvido por Johnston et al (2003), realizado em pacientes não consecutivos nos Estados Unidos e que utilizou variáveis clínicas e de exames de imagem, houve boa capacidade de discriminar o desfecho óbito ou incapacidade em 3 meses (curva ROC > 0,80), utilizando a escala do NIH para AVC, subtipo de AVC, história de Diabetes Mellitus ou AVC prévio e volume da área cerebral isquêmica determinada pela Tomografia Computadorizada 7 a 10 dias após o evento agudo. No entanto, este estudo não desenvolveu um escore de risco.

Iezzoni et al. (1996) comparou a probabilidade de morte utilizando 5 escores de risco em uma amostra significativa (9407 pacientes) onde também foi feita uma avaliação da probabilidade de morte por regressão logística utilizando: idade, sexo e a pontuação em cada um dos 5 escores; no entanto, não foi obtido bom resultado para predizer morte (cerca de 60% dos pacientes tiveram sua medida de risco avaliada de forma imprecisa) e tem como limitação não ter sido feita avaliação de fatores preditores independentes de mortalidade, ter incluído subtipos diferentes de AVC e não ter desenvolvido um escore de risco próprio.

Estudo realizado na Inglaterra por Fullerton et al. (1988) realizou investigação quanto aos preditores de mortalidade utilizando a combinação de múltiplos fatores de risco (21 no total, identificáveis nas primeiras 48h da

internação hospitalar), encontrando seis que estiveram independentemente associados à morte ou incapacidade: Escore de Albert, déficit motor em membros inferiores e superiores, nível de consciência, alteração de funções mentais superiores e alterações ao eletrocardiograma. A acurácia para o desfecho combinado foi de 67% e para morte isoladamente foi de 83%. No entanto, a inclusão de poucos pacientes (n=206) tornou os resultados com baixo potencial de validação externa.

Willians e Jiang (2000) tiveram como objetivo o desenvolvimento de um score de sobrevida para prever a mortalidade em 12 meses em pacientes com AVC isquêmico, utilizando variáveis clínicas e escores de capacidade funcional, apresenta como limitações ter sido desenvolvido em amostra relativamente pequena (N=453) e não ser validado externamente.

No estudo desenvolvido por Wang et al (2003) na Austrália foram analisados 440 pacientes consecutivos com AVC isquêmico sendo identificados fatores associados a mortalidade em 1 ano: estado de consciência (inconsciente), disfagia, incontinência urinária, déficit neurológico bilateral, hipertermia, doença arterial coronária, doença arterial periférica, diabetes mellitus. Com estes dados foi criado um escore de risco que apresentou capacidade discriminatória de 76% da taxa de mortalidade para o grupo de maior risco, o que talvez tenha sido o primeiro escore que não apresentou dificuldade de aplicação (formato simples) e não exigia treinamento por não depender de classificações específicas da especialidade de neurologia (tais como escala de AVC do NIH e a CNS - Canadian Neurological Scale). No entanto, este escore não teve seu

desempenho validado em outra amostra populacional. Também foi desenvolvido na Austrália um escore prognóstico para morte em 30 dias em pacientes com AVC, incluindo os seguintes fatores: redução da consciência, disfagia, incontinência urinária, temperatura acima de 36,5°C e hiperglicemia em paciente sem história prévia de diabetes mellitus (Wang et al., 2001). Na coorte de derivação do escore, o mesmo obteve sensibilidade de 68%, especificidade de 98% e valor preditivo positivo de 75% (acurácia de 0,83) e na coorte de validação a sensibilidade foi de 57%, a especificidade foi de 97% e o valor preditivo positivo foi de 68% (acurácia de 0,77).

Em outra iniciativa, realizada na Noruega por Solberg et al. (2007), foi realizado o desenvolvimento e a validação de um escore de risco de morte em 737 pacientes com AVC e idade acima de 59 anos; o escore incluía apenas 3 variáveis (idade, escore CNS – Canadian Neurological Scale - e Índice de Charlson) e foi capaz de prever mortalidade com uma área sob a curva ROC de 0,71 e, da mesma forma que em outros escores, a utilização de escalas específicas que necessitam de treinamento surge como crítica para sua aplicação na prática clínica.

Um estudo chinês (Kong et al., 2010) buscou informações sobre os fatores que levariam às mulheres uma taxa elevada de morte ou incapacidade. A incapacidade foi 68% mais elevada em mulheres e a mortalidade 23%, quando comparados aos desfechos no sexo masculino. Os fatores associados a esta diferença foram: diabetes mellitus, insuficiência renal aguda durante a internação hospitalar, terapia antiplaquetária e controle da pressão insuficientes (doses sub-ótimas de medicamentos).

A obtenção de características de fácil acesso na admissão do paciente com AVC que pudessem auxiliar o médico a prever a ocorrência de morte ou incapacidade foi descrita em estudo desenvolvido na França (Hénon et al., 1995); os desfechos foram avaliados até três meses após o evento agudo e foram encontrados 4 fatores que se associaram de forma independente ao desfecho: idade, AVC prévio, intensidade do déficit na chegada ao hospital e o nível de consciência na abertura do quadro. Com amostra também pouco representativa (n=152), sua validação externa ficou comprometida.

Outra iniciativa que buscava facilitar a estratificação de risco identificou uma sequência de três etapas para este fim (Baird et al., 2001): a primeira consistia em realizar uma ressonância magnética cerebral com difusão em até 36 horas do início dos sintomas; estabelecer a pontuação pela escala de AVC do NIH no momento da ressonância e aplicar o Índice de Barthel 3 meses após o AVC. Foi desenvolvido um escore de risco com acurácia de 0,82. Porém, por apresentar amostra pouco representativa (n=66), ser necessário ter um seguimento de 3 meses do paciente, tem baixo potencial de generalização e pouco auxilia a tomada de decisão na fase mais aguda da doença.

Na Inglaterra, em trabalho desenvolvido por Counsell et al. (2002) foi descrito um modelo simples com 6 variáveis associadas à morte em 30 dias e incapacidade em 6 meses: idade, morar sozinho, estado funcional independente antes do AVC, paciente orientado na abertura do quadro, paciente capaz de elevar os braços e capaz de caminhar. Neste estudo, os

fatores preditores foram obtidos tardiamente (em média 4 dias após o início dos sintomas) e não na fase aguda do AVC. Assim, posteriormente foi realizada a validação no cenário agudo do AVC (Reid et al., 2007; Lewis et al., 2008), obtendo AUC de 0,830 e 0,802 respectivamente. As desvantagens do escore criado são principalmente duas e afetam diretamente a praticidade do seu uso: a necessidade de utilização de cálculos matemáticos e o uso de uma escala para capacidade funcional (*Oxford Handicap Scale*) não tão conhecida quanto a escala de Rankin modificada.

Em estudo realizado na Itália foi desenvolvida a escala BOAS (*The Bologna Outcome Algorithm for Stroke*) como ferramenta preditora de morte ou incapacidade após um AVC isquêmico (Muscari et al., 2011). Consiste de 5 parâmetros de fácil obtenção: necessidade de cateter urinário, uso de oxigênio na internação, idade, gravidade do AVC (de acordo com a escala de AVC do NIH) e persistência de paralisia em membro superior na alta. Em função da necessidade de informação na alta, este escore preditor não fornece adequadamente uma informação prognóstica no momento da abordagem inicial do paciente. Além disto, mesmo tendo sido feita a validação do escore em amostra distinta da que o originou, ambas tinham tamanho amostral pouco significativo (n da amostra de derivação do escore = 221; n da amostra de validação do escore = 100).

Smith et al. (2010) utilizaram dados do programa norte-americano Get With the Guidelines (GWTG). Um total de 274988 pacientes com AVC isquêmico foram randomizados de modo que 60% da amostra compuseram

a população de derivação (criação) do escore de mortalidade hospitalar e 40% compuseram a população de validação do escore criado. Na atualidade este é o estudo com maior número de indivíduos com geração de escore de risco. O *c-statistic* da amostra global foi de 0,72 e quando adicionada a variável gravidade do AVC (através da escala de AVC do NIH), o *c-statistic* aumentou para 0,85. Os dados utilizados para o escore se encontram na figura 9.

Figura 9. Sistema de pontuação e probabilidade de morte hospitalar pelo escore do programa Get With The Guidelines (GWTG)

FONTE: Smith et al. Risk score for in-hospital ischemic stroke mortality derived and validated within the Get With the Guidelines–Stroke Program. *Circulation* 2010

Neste escore, nem todos os dados podem ser obtidos de forma objetiva nas primeiras horas do AVC, já que é necessário saber se há “estenose carotídea >50%”. Uma crítica importante a este escore para sua aplicação no Brasil se refere à forma de chegada ao Hospital.

Nos Estados Unidos da América, a cobertura de serviço de atendimento médico de urgência tem ampla abrangência e o fato de ter dado entrada no Hospital de ambulância representou, na coorte original, que o paciente era mais grave e por isso foi acionado o atendimento de urgência; ao passo que, aquele que chegava de transporte particular era menos grave, podendo inclusive chamar algum taxi, ir caminhando ou solicitar a um amigo/familiar que o levasse ao Hospital tendo, portanto, menor risco. Em nosso país, estas regras não se aplicam, de tal forma que o fato de chegar de ambulância ou de transporte privado não pode ser interpretado de forma objetiva com uma apresentação mais ou menos grave em se tratando de AVC. Outra crítica é a necessidade de avaliação do Doppler de artérias carótidas que, no Brasil, não está disponível de forma imediata e não faz parte da rotina de muitos serviços que atendem pacientes que chegam aos hospitais com suspeita de AVC.

O estudo de Ntaios et al. (2012), também conhecido pelo acrônimo ASTRAL (*Acute Stroke Registry and Analysis of Lausanne*) identificou 6 variáveis de fácil obtenção associadas à um desfecho desfavorável (definido como pontuação na escala de Rankin modificada > 2) em 3 meses da abertura do quadro clínico. Foi desenvolvido e validado um escore de risco (Tabela 11 e figura 10).

Tabela 11 – Covariáveis do Escore ASTRAL e pontuação associada

COVARIÁVEL	PONTOS
Idade para cada 5 anos	1
Gravidade: para cada ponto na escala do NIH ¹	1
Início dos sintomas há > 3h	2
Déficit no campo visual	2
Glicemia > 132mg/dl ou < 67mg/dl	1
Alteração da consciência	3

FONTE: Ntaios et al. An Integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. Neurology 2012.

¹NIH: Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos da América

Foram utilizadas três coortes: a de derivação do escore (em Lausanne) com 1645 pacientes, na qual a área sob a curva ROC foi de 0,850; e duas coortes de validação, uma em Atenas, com 1659 pacientes e área sob a curva ROC de 0,937 e a coorte de Viena, com 653 pacientes e área sob a curva ROC de 0,771. Na avaliação das três coortes (N= 3957) o desempenho do escore foi elevado, com área sob a curva ROC de 0,902. Trata-se de um escore de fácil utilização, com poucos dados e que tem possibilidade de ser aplicado de forma rápida e simples no momento da chegada do paciente ao atendimento médico.

Figura 10 – Associação entre a pontuação no Escore ASTRAL e a probabilidade de desfecho desfavorável em 3 meses na coorte de derivação
FONTE: Ntaios et al. An Integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. Neurology 2012

No Brasil, poucos dados epidemiológicos retratam a realidade prognóstica dos pacientes com AVC. Boa parte destas evidências provém de estudos que se caracterizam por amostra insuficiente e avaliação de poucos ou apenas um fator de risco (Oliveira et al., 1988; Oliveira e Damasceno, 2009). Estudo recente (De Carvalho et al., 2011) constitui a melhor evidência brasileira quanto aos fatores prognósticos em pacientes com AVC, apresentando amostra significativa (2418 pacientes consecutivos), em contextos de atendimentos diferentes (hospitais gerais, particulares, governamentais; atendimentos em unidades de AVC ou em emergências gerais), com análise de todos os tipos de AVC (isquêmico, hemorrágico,

isquemia cerebral transitória, hemorragia sub-aracnóide). No entanto, os dados disponíveis representam também esta diversidade, não sendo possível extrapolar dados mais precisos e específicos para pacientes com AVC isquêmico admitidos em unidades de AVC.

Os resultados do presente estudo, referentes a cada um dos objetivos, seguem abaixo, onde os resultados são discutidos contextualizando-os ao conhecimento científico mundial atualmente disponível.

Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes

O perfil de apresentação do AVC em nossa amostra foi bastante semelhante em relação a estudos anteriores cuja amostra foi de pacientes com AVC isquêmico. Em estudos prévios realizados (Nichols-Larsen et al., 2005; Mayo et al., 1999), até 85% dos pacientes apresentavam algum tipo de hemiparesia e 55% a 75% permaneciam com o déficit na alta hospitalar. Em nossa amostra, 653 pacientes (83,6%) apresentaram hemiparesia/hemiplegia (déficit motor) e 652 (83,5%) mantinham algum tipo de déficit na alta hospitalar. Os dados de mortalidade chamam a atenção: com 5,2% de mortalidade, os pacientes cuidados em unidade de AVC apresentaram, neste estudo, uma redução de 75% em relação ao resultado descrito anteriormente na cidade de Fortaleza (De Carvalho et al., 2011), no qual a taxa de mortalidade foi de 20,9% (para todos os casos, incluindo pacientes com todos os tipos de AVC) e de 17% dentre pacientes com AVC isquêmico. Destaca-se também a taxa de incapacidade na alta que no

presente estudo foi de 49% e no trabalho de De Carvalho et al. (2011) foi de 82,3% para todos os casos e de 74,3% para pacientes com AVC isquêmico. Estes dados reforçam o racional de que a redução de mortalidade e incapacidade em pacientes com AVC isquêmico pode ser obtida com o cuidado multiprofissional especializado, disponibilizado por unidades de AVC. Apesar da melhor abordagem se traduzir em melhores desfechos clinicamente significativos, ainda persistem elevadas as taxas de incapacidade nestes pacientes, com quase 50% recebendo alta com incapacidade funcional, desfecho de elevado ônus social e econômico, além do possível impacto na mortalidade no longo prazo.

A história natural durante a internação, de acordo com os subtipos de AVC, conforme classificado por Bamford et al. (1991), apresentou um padrão semelhante ao que foi descrito no artigo original: o desfecho teve maior ocorrência em pacientes com o subtipo TACS (síndrome da circulação anterior total) e menor em pacientes com a forma POCS (síndrome da circulação posterior).

Com média de 12,9 horas desde o início dos sintomas até a chegada ao atendimento hospitalar e, com apenas 22% dos pacientes sendo atendidos dentro das primeiras 3 horas da abertura do quadro de um AVC (De Carvalho et al., 2011), fica claro que uma das maiores barreiras para o cuidado destes pacientes está na falta de informação à população. Embora não tenhamos avaliado o tempo de chegada ao hospital desde o início dos sintomas, dados mundiais e nacionais demonstram que este tempo é elevado, limitando o uso da terapia trombolítica e outras intervenções,

favorecendo a progressão e a extensão da lesão cerebral. No presente estudo, uma possível associação com o maior tempo desde o início dos sintomas até a chegada ao Hospital foi o local de moradia do paciente. Aqueles que não moravam no município sede do Hospital Geral de Fortaleza tiveram maior associação com o desfecho, provavelmente devido a um maior tempo de chegada ao Hospital. Portanto, torna-se necessária uma intervenção educacional à população para que seja possível o reconhecimento, por leigos, dos sinais sugestivos de um AVC. Com o reconhecimento, aumenta-se a chance de que, diante de um caso de AVC, o paciente seja mais rapidamente encaminhado para atendimento médico, com maiores possibilidades de atendimento precoce e de redução dos desfechos graves no cenário do AVC.

Fatores preditores de morte e incapacidade

Os fatores preditores independentes de mortalidade identificados no presente estudo já haviam sido descritos em publicações prévias. No entanto, não há plena concordância do conjunto de fatores em nossa amostra com as publicações anteriores. Todos os estudos apresentam conjuntos de fatores diferentes entre si, talvez por características populacionais específicas (a maior parte dos estudos são realizados em uma única população) ou por condições relacionadas à forma de medida dos fatores, ou, ainda, por metodologias diferentes na avaliação da relação entre eles e os desfechos.

Em sua maioria, os estudos buscam relacionar os potenciais fatores preditores ao desfecho mortalidade. O desfecho combinado (morte e incapacidade) também já foi utilizado e a sua inclusão pode ser justificada devido à gravidade que a incapacidade traz a vida de qualquer indivíduo, sendo relatado por pacientes com AVC como sendo tão grave quanto à morte (Nichols-Larsen et al., 2005). Muitos destes fatores de risco potenciais parecem ser compartilhados como causa de ambos os desfechos, talvez demonstrando que tanto a morte quanto a incapacidade refletem intensidades avançadas do dano cerebral causado pela doença. Cada um deles tem sua análise individualizada a seguir, contextualizando os nossos achados ao conhecimento até o momento disponível na literatura.

- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

A história de hipertensão arterial sistêmica não esteve associada ao desfecho em nosso estudo, sendo concordante com todos os outros dados da literatura mundial, consolidando cada vez mais o fato de que a HAS, embora esteja fortemente associada à ocorrência do AVC, sua influência no prognóstico dos pacientes não tem significância clínica ou estatística.

- Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus como antecedente patológico não foi identificado como fator independente para morte ou incapacidade. Porém, em estudos anteriores (Basri; Azman, 2003; Johnston et al., 2003; Kong et al., 2010; Smith et al., 2010; Koennecke et al., 2011) este foi um fator independente de morte e/ou incapacidade. Em outros estudos (Moulin et al., 1997; Saposnik

et al., 2011a; Ntaios et al., 2012) não foi utilizada a história de DM, mas sim a glicemia na admissão, que talvez seja um preditor mais eficiente por interferir diretamente na condição aguda do AVC. Em nosso estudo não avaliamos a glicemia, apenas a história de DM.

- Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatia

A insuficiência cardíaca foi definida em nosso estudo como uma informação adquirida na anamnese dos pacientes. Portanto, poderia haver alteração da função sistólica do ventrículo esquerdo associado a sintomas de dispneia aos esforços, por exemplo, sem que o paciente pudesse compreender que isto representasse insuficiência cardíaca. Já a cardiomiopatia poderia ser identificada através da história clínica confirmada por alterações de exames complementares, uma definição, portanto, mais precisa do que a insuficiência cardíaca. Em nosso estudo, a insuficiência cardíaca não foi um fator preditor independente de morte ou incapacidade, mas a cardiomiopatia sim. Dentre os diversos estudos publicados sobre fatores preditores de morte e/ou incapacidade em pacientes com AVC, a insuficiência cardíaca é citada apenas por Saposnik et al. (2011a,b) e O'Donnell et al. (2012), ambos realizados em amostra populacional da Rede Canadense de AVC. Neste caso, pode-se considerar que nosso resultado tem alguma correspondência com os achados dos estudos da Rede Canadense de AVC, visto que a definição mais precisa quanto ao acometimento miocárdico em nosso estudo, definido como cardiomiopatia, pode representar a presença de lesão secundária à interação de fatores de risco que são compartilhados entre as doenças cardíacas e as doenças

cerebrovasculares. Porém, a insuficiência cardíaca não tem evidência científica para ser considerada de forma definitiva como fator prognóstico em pacientes com AVC.

- Alteração dos Campos Visuais

Apenas um estudo (Ntaios et al., 2012) identificou este déficit como preditor de morte ou incapacidade, inclusive sendo este achado uma das características incluídas no escore de risco gerado. A falta de consistência desta variável em diversos outros estudos está de acordo com Haerer (1973) em sua análise de 234 pacientes com AVC de todos os tipos, onde cita inclusive que valorizar apenas o déficit visual seria uma simplificação excessiva quanto ao entendimento da evolução de um AVC. Sendo assim, nossa amostra estaria de acordo com a totalidade da evidência científica referente a este aspecto.

- Morar em Fortaleza

Por razões técnicas, não foi possível obter com precisão em todos os pacientes o tempo desde o início dos sintomas até a chegada ao hospital em nossa amostra. Sabendo-se que uma das terapias de maior benefício na fase aguda para o paciente com AVC é a trombólise (química ou mecânica) e que sua eficácia e efetividade são dependentes do tempo desde o início dos sintomas, esta é uma variável com grande potencial para estar associada aos desfechos de morte e incapacidade. De fato, esta característica já foi identificada anteriormente como fator preditor de mortalidade e incapacidade, porém em apenas poucos estudos (Moulin et

al.,1997; Ntaios et al., 2012). Diante das nossas dificuldades técnicas para medir o tempo entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital, escolhemos outra variável que pudesse ser interpretada de forma semelhante: habitar em Fortaleza. Fortaleza é capital do Estado do Ceará e cidade sede do Hospital Geral de Fortaleza - HGF (local onde foi realizado o estudo). Por razões geográficas e sociais, o acesso ao HGF é mais fácil e mais rápido àqueles que moram em Fortaleza e isto poderia ser interpretado de forma que, em média, o tempo entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital seria menor para os moradores da cidade de Fortaleza. Por esta razão ou por outras (como o nível socioeconômico, por exemplo, que em média é maior na cidade de Fortaleza do que em outros municípios do estado), pacientes moradores da capital tiveram redução do desfecho composto em 57% na análise multivariada (RC 0,43; IC95% 0,31-0,61). Em análises futuras do Banco de Dados da Unidade de AVC do HGF, a inclusão de dados específicos quanto ao tempo de chegada poderá determinar se morar em Fortaleza permanece como fator independente de morte e incapacidade em pacientes com AVC e, ainda, levantar hipóteses sobre o impacto do status socioeconômico sobre estes desfechos.

- Fibrilação Atrial

É sem dúvida um dos fatores de risco para a ocorrência do AVC, com força de associação suficiente para preocupar toda a comunidade médica mundial, principalmente em decorrência da mudança epidemiológica que vem ocorrendo globalmente com o aumento da expectativa de vida e aumento da população de idosos. Sua relação com o prognóstico do AVC já

foi destacada em alguns estudos (Basri; Azman, 2003; Smith et al., 2010; Saposnik et al., 2011a,b; O'Donnell et al., 2012) e em nossa amostra apresentou-se como fator de risco para o desfecho combinado com força de associação considerada importante (RC: 2,83; IC 95% 1,45-5,70). Embora não tenha sido identificada em todos os estudos como fator preditor independente, a fibrilação atrial pode ser considerada como um fator de grande potencial para a ocorrência dos desfechos, embora com algumas poucas controvérsias. A maior parte da evidência para este fator é proveniente de estudos com tamanho amostral suficientemente grande (Smith et al., 2010; Saposnik et al., 2011a,b); em um dos estudos (Basri; Azman, 2003) não houve boa representatividade numérica em sua amostra, comprometendo significativamente sua validação externa. A inclusão de tipos diferentes de AVC (hemorrágico e isquêmico) no escore gerado por Smith EE et al levantam dúvidas quanto à sua real utilização, sabendo-se que fisiopatologicamente as duas entidades são muito distintas entre si. Além disto, a utilização de dados como transporte de ambulância ou por carro próprio ser uma representação de maior ou menor gravidade do quadro levantam questionamentos quanto à aplicabilidade em outras populações com outras realidades sociais e culturais. Apesar de uma possível associação da fibrilação atrial com pior prognóstico nestes pacientes, não se sabe ainda se as metas de anticoagulação utilizadas atualmente como prevenção primária de eventos trombóticos (dentre eles o AVC) poderiam melhorar o prognóstico nestes pacientes, sendo necessárias avaliações observacionais de registros ou mesmo estudos randomizados

neste cenário. No presente estudo, as intervenções em pacientes com fibrilação atrial foram padronizadas, sendo utilizada heparina de baixo peso molecular e/ou anticoagulante oral (cumarínico) quando clinicamente indicado, não sendo possível qualquer análise neste sentido.

- Estado funcional pré-AVC (Escala de Rankin modificada)

O estado funcional pode ser classificado como: dependente ou independente. Pela classificação da escala de Rankin modificada, indivíduos dependentes são aqueles cujo índice é 3 e independente quando 2. Optamos por utilizar esta classificação em função de ter ampla utilização em nosso meio. Alguns estudos utilizam o Índice de Barthel, outra escala de avaliação de capacidade funcional, no qual escores < 5 indicam dependência, mas na prática clínica é pouco utilizada.

Deve-se destacar que esta é uma variável frequentemente associada a desfechos clinicamente relevantes nos estudos de avaliação prognóstica em AVC (Basri; Azman, 2003; Koennecke et al., 2011; De Carvalho et al., 2011; Saposnick et al., 2011a,b; Counsell et al., 2012; O'Donnell et al., 2012) e no presente estudo, a dependência pré-AVC apresentou associação com o desfecho composto de morte e incapacidade na alta hospitalar (RC: 2,832; IC 95% 2,23-3,70).

Talvez por ter um racional muito claro quanto ao impacto sobre desfechos de morte ou incapacidade em pacientes com AVC, esta variável não foi incluída para análise em todos os estudos. Porém, não há dúvida quanto ao seu impacto no prognóstico de pacientes com AVC.

- Alteração da consciência

O acometimento da consciência, seja na forma de perda completa ou como redução do nível de consciência, talvez seja um dos fatores prognósticos para o AVC mais frequentemente identificados na literatura mundial (Hénon et al., 1995; Moulin et al., 1997; Fullerton et al., 1988; Williams; Jiang, 2000; Counsell et al., 2002; Ong; Raymond, 2002; Basri; Azman, 2003; De Carvalho et al., 2011; Saposnik et al., 2011a,b; Ntaios et al., 2012). No presente estudo, a definição de alteração da consciência foi obtida através dos dados do exame clínico realizado pelo neurologista que prestou o primeiro atendimento ao paciente e categorizamos em: com alteração da consciência (redução ou perda da consciência) e sem alteração da consciência e houve associação com o desfecho composto (RC: 1,85; IC 95% 1,04 – 3,33) sendo concordante com os dados disponíveis na literatura mundial até o momento.

- Classificação dos subtipos de AVC isquêmico

Os subtipos utilizados neste estudo seguem o padrão descrito por Bamford et al (1991). Nosso resultado apresenta uma distribuição de desfechos, entre os subtipos de AVC isquêmico, compatível com o que foi descrito originalmente: a forma POCS foi a que apresentou menor taxa de desfecho, com 32,7%, seguida pela forma LACS, com 37,8%; a forma PACS com 55,3% e por fim a forma TACS com 83,2%. Quando comparamos a forma TACS com a forma POCS, observamos uma associação com o desfecho na forma mais grave (RC: 1,36; IC 95% 1,15 – 1,63). Apesar da

descrição da história natural dos tipos de AVC por Bamford et al (1991) ser amplamente aceita pela comunidade científica e utilizada em diversos centros de neurologia no mundo, alguns estudos de prognóstico para pacientes com AVC não incluíram esta variável. Poucos estudos identificaram sua associação direta com morte ou incapacidade (Johnston et al., 2003; Saposnik et al., 2011a,b). No entanto, podemos considerar que todos os estudos fizeram, de forma indireta, a utilização de dados clínicos que compõem a interpretação desta classificação e, com isso, mantiveram a relação da estratificação de risco com o grau de acometimento cerebral (sem utilizar a classificação, mas sim os déficits apresentados pelo paciente). Por se tratar de uma classificação de grande utilidade devido à sua correspondência com a extensão e a localização do acometimento cerebral decorrente da isquemia, consideramos como uma forma de estratificação de risco que deve ser sempre utilizada na avaliação do paciente com AVC.

- Déficit motor

Em nosso estudo, apresentar déficit motor, seja ele completo (plegia) ou incompleto (paresia), se associou de forma significativa com o desfecho combinado (RC: 5,84; IC 95% 3,41-10,33). Hénon et al. (1995), Moulin et al. (1997) e O'Donnell et al. (2012) associaram intensidade do déficit com os desfechos morte e/ou incapacidade. Outros estudos (Nedeltchev et al., 2010; Koennecke et al., 2011; Saposnik et al., 2011a,b; Ntaios et al., 2012) de forma indireta (utilizando a pontuação das escalas de AVC do NIH ou a CNS) incluíram a ausência, a presença ou a intensidade do déficit como

preditores. No presente estudo, optamos por não utilizar nenhuma escala para identificação de preditores de mortalidade e incapacidade, sendo incluídos apenas dados clínico-epidemiológicos obtidos diretamente na prática diária (com o objetivo de gerar um escore de fácil utilização e que não exija treinamento), dentre elas o tipo de déficit. Não fizemos análise quanto à intensidade do déficit e sua relação com o desfecho. Desta forma, nossos achados são compatíveis com diversos estudos anteriores em relação à presença ou ausência do déficit. Análises futuras mais precisas em nosso banco de dados sobre a intensidade de cada déficit poderá elucidar o real impacto não apenas da presença, mas da intensidade do déficit motor sobre os desfechos analisados.

- Afasia

O'Donnell et al.(2012) demonstrou associação entre afasia/negligência com a ocorrência de morte ou incapacidade, tanto na coorte de derivação quanto na de validação, sendo componente do escore criado neste estudo (Escore PLAN). Em nossa amostra, a presença de afasia se associou de forma independente com o desfecho combinado (RC: 2,51; IC 95% 1,67 – 3,81); o número de indivíduos com negligência (ou extinção) não foi suficiente pra incluir na análise.

- Idade

A idade tem um racional para associação com quase todas as doenças cardiovasculares. Grande parte das evidências disponíveis confirma esta associação (Hénon et al., 1995; Moulin et al., 1997; Williams;

Jiang, 2000; Counsell et al., 2002; Solberg et al., 2007; Nedeltchev et al., 2010; Smith et al., 2010; Koennecke et al., 2011; Saposnik et al., 2011a; Ntaios et al., 2012). Porém, no presente estudo não houve confirmação.

- Escala de AVC do NIH, Escala de coma de Glasgow, Escala Neurológica Canadense.

Nenhuma escala foi avaliada em nossa amostra como possível fator preditor do desfecho, uma vez que o objetivo era identificar apenas fatores preditores de fácil obtenção para médicos de todas as especialidades e que não fosse exigido treinamento. Como tanto a escala de AVC do NIH quanto o iScore apresentaram boa capacidade discriminatória, possivelmente tanto a Escala Neurológica Canadense quanto a Escala do NIH para o AVC teriam associação com o desfecho na análise multivariada.

Validação do iScore na amostra populacional do estudo

O iScore é uma ferramenta de auxílio à toma de decisão clínica mais recentemente desenvolvido e ainda pouco utilizado no Brasil. No presente estudo, o seu desempenho como preditor de incapacidade ou óbito foi satisfatório ($>0,7$) pelo método da área sob a curva ROC (área sob a curva = 0,797) e, com 0,985 pelo Coeficiente de Correlação de Pearson e boa calibração em nossa amostra ($p=0,434$ no teste de Hosmer-Lemeshow), consolida-se, a partir deste trabalho, a primeira evidência científica que permite sua utilização como preditor de risco de forma fidedigna e que deve ser aplicada para estratificação de risco em pacientes com AVC isquêmico no Brasil. Embora tenha sido satisfatório seu desempenho pelo método da

curva ROC, o valor de 0,797 é considerado moderado a bom para capacidade discriminatória do escore. Os estudos anteriores da Rede Canadense de AVC que validaram o iScore tiveram desempenho bastante semelhante utilizando o mesmo método (c-statistic 0,790), porém na avaliação apenas da capacidade preditora de mortalidade. No estudo de Saposnik et al (2011b) que avaliou o desempenho do iScore para prever morte e incapacidade, foi utilizado o c-statistic (que é equivalente à área sob a curva ROC), obtendo-se o valor de 0,787 na coorte de derivação e de 0,679 na coorte de validação. Já o Coeficiente de Correlação de Pearson obtido da coorte de validação foi de 0,940, mostrando tão alta correlação quanto no presente estudo.

5 CONCLUSÃO

Este estudo observacional, delineado para identificar: 1) o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes admitidos na unidade de AVC do Hospital Geral de Fortaleza; 2) os fatores preditores independentes de mortalidade hospitalar e incapacidade e 3) a capacidade discriminatória do iScore, permite as seguintes conclusões:

I – O perfil clínico-epidemiológico dos pacientes se caracteriza por uma média de idade de 62 anos, com 56,6% dos pacientes sendo do sexo masculino, HAS sendo o fator de risco cardiovascular mais prevalente (81%) seguido pelo tabagismo (45,7%), com apenas 5 em cada 100 pacientes tendo recebido terapia trombolítica. A taxa de mortalidade foi de 5,2% e de morte ou incapacidade (combinados) de 54,2%.

II – Os fatores preditores independentes de mortalidade foram:

1. Morar em Fortaleza (fator protetor)
2. Escala de Rankin pré-AVC (maior pontuação, maior o risco).
3. Fibrilação Atrial (antecedente patológico)
4. Cardiomiopatia (confirmada por método complementar)
5. Alteração de consciência (na abertura do quadro)
6. Déficit motor (na abertura do quadro)
7. Afasia (na abertura do quadro)
8. A forma TACS (pela classificação do subtipo de AVC de acordo com Bamford et al.,1991).

III - O iScore mostrou-se eficaz como ferramenta preditora de morte ou incapacidade neste estudo, tanto pelo coeficiente de correlação de Pearson (0,985) quanto pela curva ROC (0,797), tendo calibração adequada ($p=0,772$).

ANEXOS

ANEXO A - Formulário do Estudo (página 1)

REGISTRO DA UNIDADE DE AVC DO HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA				
Hospital		Entrevistador		Datas de preenchimento
				Inicial: / / Final: / /
PACIENTE – IDENTIFICAÇÃO (G2)				
Nº Prontuário		Clinica	Enfermaria / leito	
Nome completo			Idade	Sexo
				M [] F []
Nome da Mãe				
Data de nascimento	Cor	Profissão	Mora em Fortaleza?	
/ /	[] branco [] negro [] pardo [] indígena [] amarelo		[] SIM [] NÃO	
Endereço (Rua, Av, etc.)			Número	Complemento
CEP	Bairro	CIDADE	Estado	Telefone residencial
Telefone comercial	Celular	Ponto de referência		
PACIENTE – DADOS SÓCIOECONÔMICOS (G2)				
Nível de escolaridade			Atividade econômica / emprego	
[] Analfabeto			[] Funcionário público	
[] Nunca frequentou escola – sabe ler e escrever			[] Func. de pessoa física	
[] Ensino fundamental [] completo [] incompleto – até ____ série			[] Func. de empresa privada	
[] Ensino médio [] completo [] incompleto – até ____ série			[] Autônomo	
[] Ensino superior [] completo [] incompleto			[] Voluntário	
[] Pós-graduação [] completo [] incompleto			[] Estudante	
[] Desconhecida			[] Dona de casa	
			[] Aposentado	
			[] Pensionista	
			[] Desempregado	
			[] Desconhecido	
PACIENTE – SITUAÇÃO PRÉ-AVC (G3)				

Fatores de Risco		
Hipertensão arterial [] SIM [] NÃO	Doença valvar [] SIM [] NÃO	Sedentarismo [] SIM [] NÃO
Diabetes [] SIM [] NÃO	TVP [] SIM [] NÃO	Uso de Anticoncepcional [] SIM [] NÃO
Dislipidemia [] SIM [] NÃO	Abortos [] SIM [] NÃO	Uso de anticoagulante [] SIM [] NÃO
Doença coronária [] SIM [] NÃO	Insuficiência renal [] SIM [] NÃO	TIA prévio [] SIM [] NÃO
Insuficiência cardíaca [] SIM [] NÃO	DPOC [] SIM [] NÃO	Tabagismo [] SIM [] NÃO
Estenose carotídea [] SIM [] NÃO	Roncos [] SIM [] NÃO	Alcoolismo [] SIM [] NÃO
Doença arterial periférica [] SIM [] NÃO	Apnéia [] SIM [] NÃO	Drogadição [] SIM [] NÃO
Fibrilação atrial / Flutter [] SIM [] NÃO	Câncer [] SIM [] NÃO	Obesidade [] SIM [] NÃO
Miocardiopatia [] SIM [] NÃO	Enxaqueca s/aura [] SIM [] NÃO	AVC isquêmico [] SIM [] NÃO
Marcapasso/CDI [] SIM [] NÃO	Enxaqueca com aura [] SIM [] NÃO	AVC hemorrágico [] SIM [] NÃO

ANEXO A – Formulário do estudo (página 2)

Rankin pré-AVC (G4)
☐ 0 – Sem sintomas
☐ 1 – Sem incapacidade significativa, a despeito dos sintomas; capaz de conduzir atividades habituais.
☐ 2 – Leve incapacidade, incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas é independente para os cuidados.
☐ 3 – Incapacidade moderada; requer ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência
☐ 4 – Incapacidade moderada a grave; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender suas próprias necessidades fisiológicas sem assistência.
☐ 5 – Deficiência grave; confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constantes de enfermagem.

AVC – INSTALAÇÃO (G4)

☐ Súbita ☐ Progressiva ☐ min ☐ horas ☐ dias	Data	Hora
☐ Ao acordar (data e hora em que foi visto bem pela última vez sem déficit)	Data	Hora
DÉFICITS		
☐ Alteração da consciência ☐ Crise convulsiva ☐ Fraqueza muscular ☐ face ☐ esquerda ☐ direita ☐ membro superior ☐ esquerda ☐ direita ☐ membro inferior ☐ esquerda ☐ direita ☐ Alteração da sensibilidade ☐ face ☐ esquerda ☐ direita ☐ membro superior ☐ esquerda ☐ direita ☐ membro inferior ☐ esquerda ☐ direita ☐ Afasia / disfasia ☐ motora ☐ sensitiva ☐ global ☐ de condução ☐ Disartria ☐ Disfagia ☐ alteração cognitiva ☐ Alteração de campos visuais ☐ Diplopia ☐ Distúrbio do equilíbrio ☐ tontura não vertiginosa ☐ vertigem ☐ Náuseas ☐ Vômitos ☐ Cefaléia ☐ habitual ☐ não habitual ☐ Thunderclap - Relação com déficit: ☐ antes ☐ durante ☐ depois Relação com o déficit: ☐ ipsilateral ☐ bilateral ☐ contralateral Intensidade leve moderada severa fotofobia fonofobia em peso pressão pulsátil ☐ Dor cervical ☐ direita ☐ esquerda ☐ Outro(s): _____		

AVC – ADMISSÃO HOSPITALAR (G4)

Data	Hora	Procedência
/ /	:	☐ casa ☐ trabalho ☐ rua ☐ outra: _____
Transporte ao hospital (G3)		
☐ ônibus ☐ carro próprio ☐ carro amigo ☐ SAMU ☐ bombeiros ☐ polícia ☐ ambulância do hospital ☐ outro: _____ ☐ desconhecido		

ANEXO A – Formulário do estudo (página 3)

AVC – DIAGNÓSTICO (G4)

O diagnóstico de AVC foi confirmado?	Se SIM, assinale os métodos utilizados para a confirmação
☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido	☐ TCC ☐ RMC ☐ dados da história e exames clínico e neurológico
Sub-tipo de AVC	
☐ AVC isquêmico ☐ AVC hemorrágico ☐ HSA	
Classificação - Banford	
☐ LACS – Síndrome Lacunar ☐ TACS – Síndrome da Circulação Anterior Total ☐ PACS – Síndrome da Circulação Anterior Parcial ☐ POCS – Síndrome da Circulação Posterior	

AVC PRÉVIO (G3)

☐ sim ☐ não	Data, se positivo / /	Sequelas ☐ motoras ☐ sensitivas ☐ da fala ☐ da consciência ☐ dor de cabeça ☐ Nenhuma
---	--------------------------	--

AVC – INTERNAÇÃO

Setores do hospital em que o paciente foi tratado (G3)													
☐ Emergência ☐ UTI ☐ Clínica Médica ☐ Neurologia ☐ Neurocirurgia ☐ Reabilitação ☐ Unidade de AVC ☐ Outra _____													
Escala de Coma de Glasgow – Admissão (G4)													
Abertura ocular: 1. Nenhuma 2. À dor 3. À voz 4. Espontânea Resposta Verbal: 1. Nenhuma 2. Palavras Incompreensíveis 3. Palavras inapropriadas 4. Confusa 5. Orientada Resposta Motora: 1. Nenhuma 2. Extensão anormal (descerebração) 3. Flexão anormal (decorticação) 4. Retirada 5. Localiza a dor 6. Obedece													
TOTAL													
NIHSS – Admissão (G4)													
1a	1b	1c	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
NIHSS – 24h (G4)													
1a	1b	1c	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
NIHSS – 48h (G4)													
1a	1b	1c	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL

IScore (G4)

Variável	Número de pontos	
	30 dias	1 ano
Idade	+ idade (anos)	+ idade (anos)
Sexo		
Feminino		
Masculino	10	5
Gravidade do AVC (CHS)		
0	105	70
≤ 4	65	40
5 a 7	40	25
≥ 8	0	0
Subtipo do AVC		
Lacunar	0	0
Não lacunar	30	15
Indeterminado	35	20
Fator de risco		
FA	10	5
ICC	10	10
IAM prévio	5	5
Tabagismo		5
Comorbidades		
Câncer	10	15
IRC em diálise	35	40
Autonomia na admissão		
Independente	0	0
Dependente	15	20
Glicemia na admissão		
<135 mg/dl	0	0
≥ 135 mg/dl	15	10

Probabilidade de Morte:

0%

CNS (G4)

Função Mental		
Nível de consciência	Alerta	3
	Sonolento	1,5
Orientação	Orientado	1
	Desorientado	0
Fala	Normal	1
	Déficit de expressão	0,5
	Déficit de percepção	0
Função Motora (Se alerta)		
Face	Sem déficit	0,5
	Déficit presente	0
Braço Proximal	Sem déficit	1,5
	Déficit leve	1
	Déficit Significativo	0,5
	Déficit completo	0
Braço Distal	Sem déficit	1,5
	Déficit leve	1
	Déficit Significativo	0,5
	Déficit completo	0
Perna	Sem déficit	1,5
	Déficit leve	1
	Déficit Significativo	0,5
	Déficit completo	0
Resposta Motora (Se sonolento)		
Face	Simétrica	1,5
	Assimétrica	0
Braços	Igual	1,5
	Desigual	0
Pernas	Igual	1,5
	Desigual	0

ANEXO A – Formulário do estudo (página 4)

AVC – EXAMES REALIZADOS (G4)													
Primeiro exame de imagem		Data		Hora									
☐ Tomografia Computadorizada - TCC		/ /		:									
☐ Ressonância Magnética - RMC		/ /		:									
Doppler de carótidas e vertebrais													
Resultado	ACID	ACIE	AVD	AVE									
Normal													
Leve (<50%)													
Moderada (50% a 70%)													
Grave (>70%)													
Ocluída													
Ecocardiograma Transtorácico													
☐ Átrio Esquerdo: mm		☐ Comunicação interatrial											
☐ Ventrículo Esquerdo (diâmetro: S/D) mm		☐ Forame oval Patente											
☐ Fração de ejeção: mm		☐ Trombo intracavitário											
AVC – TRATAMENTO													
Trombólise (G4)		Cirurgia relacionada ao AVC (G4)											
/ / infusão iniciada às : h		☐ SIM ☐ NÃO Data: / /											
☐ r-TPA venoso ☐ r-TPA intra-arterial ☐ Ambos		Qual cirurgia:											
Droga/Dose		☐ Terapia IA com MERCI											
☐ tPA EV/ mg		☐ Terapia IA vom PENUMBRA											
☐ tPA IA/ mg		☐ Angioplastia – TIBI Score:											
☐ Outro trombolítico EV/ mg		☐ Stent – TIBI Score:											
☐ Outro trombolítico IA/ mg		☐ Endarterectomia											
Exame de Imagem Após Trombólise ☐ RNM ☐ TC		Resultado											
Data: / / . Hora: : h.		☐ Hemorragia assintomática											
		☐ Hemorragia sintomática leve (+ 2 a 3 NIHSS e sangue na TC de crânio de 24h)											
		☐ Hemorragia sintomática grave (+ 4 NIHSS e sangue na TC de crânio de 24h)											
MEDICAÇÃO (G3)													
Aspirina	☐ SIM ☐ NÃO	ISRS	☐ SIM ☐ NÃO										
Clopidogrel	☐ SIM ☐ NÃO	Tricíclicos	☐ SIM ☐ NÃO										
Inibidores da ECA	☐ SIM ☐ NÃO	AINES	☐ SIM ☐ NÃO										
Bloqueador do RA	☐ SIM ☐ NÃO	Corticóide	☐ SIM ☐ NÃO										
Beta-bloqueador	☐ SIM ☐ NÃO	Contraceptivo oral	☐ SIM ☐ NÃO										
Bloqueador de CCa	☐ SIM ☐ NÃO	Insulina	☐ SIM ☐ NÃO										
Diurético de alça	☐ SIM ☐ NÃO	Metformina	☐ SIM ☐ NÃO										
Tiazídico	☐ SIM ☐ NÃO	Sulfoniluréia	☐ SIM ☐ NÃO										
Alisquireno	☐ SIM ☐ NÃO	Glinidas	☐ SIM ☐ NÃO										
Cumarínico	☐ SIM ☐ NÃO	Sibutramina	☐ SIM ☐ NÃO										
Metildopa	☐ SIM ☐ NÃO	Heparina	☐ SIM ☐ NÃO										
Clonidina	☐ SIM ☐ NÃO	Clexane	☐ SIM ☐ NÃO										
Nitrato	☐ SIM ☐ NÃO	Inibidor GP IIb/IIIa	☐ SIM ☐ NÃO										
Estatina	☐ SIM ☐ NÃO	Ranitidina	☐ SIM ☐ NÃO										
Hidralazina	☐ SIM ☐ NÃO	Omeprazol	☐ SIM ☐ NÃO										
Minoxidil	☐ SIM ☐ NÃO	OUTROS	☐ SIM ☐ NÃO										
AVC – COMPLICAÇÕES DURANTE A INTERNAÇÃO (G4)													
Complicações durante a internação													
☐ Pneumonia	☐ Trombose venosa profunda	☐ Infecção urinária											
☐ Sepse	☐ Convulsão	☐ Embolia pulmonar											
☐ Insuficiência respiratória	☐ Ventilação mecânica/ dias.	☐ Insuficiência renal											
☐ Hemorragia	☐ Parada Cardíaca	☐ Síndrome coronária aguda											
☐ Intracraniana	☐ Arritmia	☐ Transfusão											
☐ HSA	☐ Fibrilação Atrial	☐ Concentrado de hemácias - unidades											
☐ Extradural	☐ Flutter Atrial	☐ Plaquetas - unidades											
☐ Abdominal/Retroperitoneal /GI	☐ Taquicardia sinusal	☐ Plasma fresco - unidades											
☐ Sítio de punção	☐ Extrasístoles Ventriculares	☐ Crioprecipitado											
AVC – DESFECHO (G3)													
Data	Desfecho	Destino											
/ /	☐ Alta	☐ Casa											
	☐ Óbito	☐ Outro hospital ()											
	☐ Transferência	☐ Casa de apoio ()											
PACIENTE – ESTADO FUNCIONAL NA ALTA HOSPITALAR (PÓS-AVC) (G4)													
RANKIN NA ALTA HOSPITALAR []													
NIHSS – na alta													
1a	1b	1c	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL

ANEXO B – Carta de aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP)

Carta do CEP do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (página 1)

<p>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE Coordenadoria de Serviços de Saúde INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA Comitê de Ética em Pesquisa</p>
<p>Ao Dr. Ítalo Souza Oliveira Santos Sub-Investigador Principal Registro no CEP nº 3495 (este nº deverá citar em todas as correspondências referentes a este projeto)</p>		
<p>Projeto de Pesquisa: "Brazilian Registry of Acute Stroke and Risk Factors Evaluation" – Estudo BRASIL.</p>		
<p>Referente: Emenda</p>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia diante de suas atribuições analisou e aprovou em reunião ordinária a Emenda ao protocolo de pesquisa supracitado, onde foram:</p>		
<p><u>Excluído:</u></p>		
<ol style="list-style-type: none">1) "braço" caso-controle.2) Definição de centros por região, pela impossibilidade de se obter tal amostragem dos centros, será mantida apenas o centro do Hospital Geral de Fortaleza – CE, investigador principal Dr. João José Freitas de Carvalho, Setor de Neurologia e Unidade de AVC.3) TCLE – isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por se tratar de um Registro, sem intervenção própria do estudo e sem risco ao paciente, além da dificuldade de ser obtido em pacientes com AVC e da necessidade de inclusão de dados retrospectivos.4) Centro: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/ Hospital Ipiranga/ Hospital Português-Salvador/ Hospital São Paulo/ Santa Casa-Porto Alegre/ PROMATER-Natal/ Hospital de Clínica-Porto Alegre/ Instituto de Cardiologia-RS/ Hospital Mãe de Deus-Porto Alegre/ HC-UFGO/ HU-UNIUBE/ Hospital São Lucas-Aracajú/ Hospital Estadual Mário Covas/ Prevencor-Marília/ Hospital Gastar Viana.		
<p><small>Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6040 – e-mail: cep@dantepazzanese.org.br</small></p>		
<p style="text-align: right;"><small>FORM 001IDPC Mar/09 rev.1</small></p>		

Carta do CEP do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (página 2)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Incluído:

- 1) Objetivo primário: identificar os fatores preditores de mortalidade hospitalar nos pacientes admitidos com AVC.
- 2) Objetivo secundário: validar, em população brasileira, escores de risco de morte derivados de amostras populacionais estrangeiras.
- 3) Centro: inclusão do Centro Unidade de AVC do Hospital Geral de Fortaleza/ CE, Dr. João José Freitas de Carvalho.

Modificado:

- 1) Cálculo do tamanho da amostra.
- 2) Extensão do estudo para até 2013.

Recomendações do CEP:

- 1) O CEP local aprova a emenda ao protocolo e ressalta que o estudo deverá ser submetido e aprovado pelo CEP da Instituição a ser incluída por esta emenda.
- 2) Solicita-se, modificar a página 21 – item 7.4, 1º parágrafo, onde está discrepante: há menção de "isenção da coleta do TCLE" na 3ª linha, e menção de consentimento por escrito na 5ª linha. Rever e modificar.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 56073

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

São Paulo, 03 de julho de 2012.

Carta do CEP do Hospital Geral de Fortaleza

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/HGF

Fortaleza, 13 de agosto de 2012

Ilmº. Sr. Comunicamos-lhe o parecer do CEP

Pesquisador: **João José Freitas de Carvalho**
Projeto Intitulado: Brazilian Registry of Acute Stroke and Risk Factors
Evaluation
Área de Conhecimento: **Ciências da Saúde/ Medicina**
Entrada no CEP: 15/03/12

Protocolo do CEP: 32.040/12
Maria Neyra Rodrigues Parahyba
Secretaria do CEP/HGF

Levamos ao conhecimento de V. Sa. que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, cumprindo as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde/MS, Resolução nº 196/96 em reunião ordinária no dia **09/ 08 /12** analisou e considerou o referido projeto **APROVADO**, por ter atendido todas as solicitações do colegiado

Outrossim, informamos que cabe ao pesquisador cumprir os preceitos éticos afirmados no protocolo da pesquisa, destacados nos seguintes itens:

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme estabelecido no protocolo. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos, riscos ocasionados ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo; Qualquer modificação ou emenda ao protocolo deve ser apresentada ao CEP para nova avaliação. O pesquisador em cumprimento à referida Resolução do CNS 196/96 deve encaminhar ao CEP o relatório final da pesquisa.

Atenciosamente,

Maria Veraci Oliveira Queiroz
Drª Maria Veraci Oliveira Queiroz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa CEP/HGF

REFERÊNCIAS

1. Avezum A, Braga J, Santos Í, et al. Cardiovascular disease in south America: current status and opportunities for prevention. *Heart* (London) 2009, 95: 1475-1482.
2. Baird AE, Dambrosia J, Janket S-J, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, Barber PA, Parsons M, Darby D, Davis S, Caplan LR, Edelman RE, Warach S. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet* 2001; 357: 2095-99.
3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-26.
4. Basri H, Azman Ali R. Predictors of in-hospital mortality after an acute ischemic stroke. *Neurological Journal of Southeast Asia* 2003; 8: 5-8.
5. Birkner MD, Kalantri SP, Solao V, Badam P, Joshi R, Goel A, Pai M, Hubbard AE. Creating diagnostic scores using data-adaptive regression: an application to prediction of 30-day mortality among stroke victims in a rural hospital in India. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3(3): 475-484.
6. Brott T, Adams Jr HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, Rorick M, Moomaw CJ, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale.

7. Cerniauskaite M, Quintas R, Koutsogeorgou E, Meucci P, Sattin D, Leonardi M, Raggi A. Quality-of-life and disability in patients with stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012; 91(13 Suppl 1):S39-47.
8. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, Pereira IF, Teixeira AL, Jesus PAP, de Queiroz DCL, Pereira DF, Pinto E, Leite JP, Lopes AA, Oliveira-Filho J. Validation of the National Institute of Health Stroke Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovascular Disease* 2009, 27: 119-122.
9. Counsel C, Dennis MS, Lewis S, Warlow C. Performance of a statistical model to predict stroke outcome in the context of a large, simple, randomized, controlled trial of feeding. *Stroke* 2003; 34:127–133.
10. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002; 33: 1041-1047.
11. Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):159-170.
12. De Carvalho JJ, Alves MB, Viana GÁ, Machado CB, dos Santos BF, Kanamura AH, Lottenberg CL, Neto MC, Silva GS. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. *Stroke* 2011; 42 (12): 3341-6.

13. Fullerton KJ, Mackenzie G, Stout RW. Prognostic indices in stroke. *Q J Med.* 1988; 66:147–162.
14. Haerer A. Visual defects and the prognosis of stroke patients. *Stroke* 1973, 4: 163-168.
15. Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, Duhamel A, Pruvo JP. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995, 26(3): 392-8.
16. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S.; *Applied logistic regression*; Willey-Interscience; 1989; pp. 135-145.
17. Iezzoni LI, Shwartz M, Ash AS, Mackiernan YD. Predicting in-hospital mortality for stroke patients: results differ across severity-measurement methods. *Med Decis Making.* 1996;16:348 –356.
18. Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, Haley EC Jr. Predicting outcome in ischemic stroke: external validation of predictive risk models. *Stroke.* 2003;34:200 –202.
19. Johnston KC, Connors AF, Wagner DP, Knaus WA, Wang X-Q, Clarke-Harley E. A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. *Stroke* 2000 b; 31: 448-455.
20. Kalra L, Crome P. The role of prognostic scores in targeting stroke rehabilitation in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993b;41(4):396-400.
21. Kalra L, Smith DH, Crome P. Stroke in patients over 75 years: outcome and predictors. *Postgrad Med J* 1993a; 69: 33-36.

22. Koennecke HC, Belz W, Berfelde W, Endres M, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 2011; 77: 965-972.
23. Kong FY, Tao WD, Hao ZL, Liu M. Predictors of one-year disability and death in Chinese hospitalized women after ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease* 2010, 29(3): 255-62.
24. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PM, Sacco RL, Diener HC, Weimar C. Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Investigators. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke*. 2008; 39(6): 1821–1826.
25. Lewis SC, Sandercock PA, Dennis MS. Predicting outcome in hyper-acute stroke: validation of a prognostic model in the Third International Stroke Trial (IST3). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):397–400.
26. Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Ahmed S, Gordon C, Higgins J, McEwen S, et al. Disablement following stroke. *Disabil Rehabil*. 1999;21:258–268.
27. Ministério da Saúde. Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). www.datasus.gov.br
28. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Linha de Cuidados – AVC. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/linha_cuidado_avc_rede_urg_emer.pdf

29. Moulin T, Tatu L, Chavot D, et al. Besancon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neuro* 1997; 38:10-20.
30. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-76.
31. Muscari A, Puddu GM, Santoro N, Zoli M. A simples core system for outcome prediction of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):334-342
32. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, Haefeli T, Brekenfeld C, Meier N, Remonda L, Schroth, Arnold M, Mattle H. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Medical Weekly*. 2010 ; 140 (17 – 18): 254 – 259.
33. Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, Greenspan A, Blanton S. Factors influencing stroke survivors' quality of life during subacute recovery. *Stroke*. 2005;36:1480 –1484.
34. Ntaios GK, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An Integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology* 2012; 78: 1916-1922
35. O'Donnel MJ, Fang K, D'Uva C, Saposnik G, Gould L, McGrath E, Kapral MK. The PLAN Score. A bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. *Archives of Internal Medicine* 2012, 172 (20): 1548-1556.

- 36.O'Donnell M, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112 – 123.
- 37.Ong TZ, Raymond AA. Risk factors for stroke and predictors for one-month mortality. *Singapore Medical Journal* 2002, 43(10): 517-521.
- 38.Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2001;32:1425–1429.
- 39.Prescott RJ, Garraway WM, Akhtar AJ. Predicting functional outcome following acute stroke using a standard clinical examination. *Stroke* 1982; 13: 641-647.
- 40.Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Prospective studies collaboration*. *Lancet* 1995; 346:1647-53.
- 41.Quinn TJ, Lees KR, Hardemark HG, Dawson J, Walters MR. Initial experience of a digital training resource for modified Rankin scale assessment in clinical trials. *Stroke*. 2007, 38(8): 2257-2261.
- 42.Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over de age of 60. *Scott Med J*. 1957, 2: 200-215.
- 43.Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito AM, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke Mortality Trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia:

- implications for control of high blood pressure. *European Heart Journal* 2011; 32:1424-1431.
44. Reid JM, Gubitz GJ, Dai D, et al. External validation of a six simple variable model of stroke outcome and verification in hyper-acute stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1390 –1391.
45. Saposnick G, Raptis S, kapral M et al. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke* 2011b; 42: 3421-3428.
46. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, Tu JV, Mamdani M, Austin PC. iScore: a risk score to predict death earlier after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation* 2011a, 123: 739-749.
47. Smith EE, Shobha N, Dai D, Olson DM, Reeves MJ, Saver JL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Schwamm LH. Risk score for in-hospital ischemic stroke mortality derived and validated within the Get With the Guidelines–Stroke Program. *Circulation*. 2010;122:1496 –1504.
48. Solberg OG, Dahl M, Mowinckel P, Stavem K. Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke. *J Neurol*. 2007;254:1376 –1383.
49. Tomasello F, Mariani F, Fieschi C, et al. Assessment of interobserver differences in the Italian multicenter study on reversible cerebral ischemia. *Stroke* 1982;13:32-34.

50. van Swieten JC, Koudstall PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607.
51. Wang Y, Lim LL, Heller RF, Fisher J, Levi CR. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1006-1011.
52. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. A prognostic index for 30-day mortality after stroke. *J Clin Epidemiol* 2001, 54(8): 766-773.
53. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener H-C on behalf of German Stroke Study Collaborators. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002; 249:888-895.
54. WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 41, 105-114. 1988.
55. Williams GR, Jiang JG. Development of an ischemic stroke survival score. *Stroke*. 2000;31:2414 –2420.
56. Wilson JTL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. *Stroke*. 2005; 36: 777–781.
57. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S and Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation* 2001, 104:2746-2753.