



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

JOSÉ EDUARDO NEUENSCHWANDER VILAR

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E AVALIAÇÃO DE ESCORES PREDITORES DE
RISCO DE SANGRAMENTO INTRACRANIANO EM PACIENTES COM ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO SUBMETIDOS À TROMBÓLISE
ENDOVENOSA EM HOSPITAL DO NORDESTE BRASILEIRO**

Recife

2023

JOSÉ EDUARDO NEUENSCHWANDER VILAR

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E AVALIAÇÃO DE ESCORES PREDITORES DE
RISCO DE SANGRAMENTO INTRACRANIANO EM PACIENTES COM ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO SUBMETIDOS À TROMBÓLISE
ENDOVENOSA EM HOSPITAL DO NORDESTE BRASILEIRO**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
neuropsiquiatria e ciências do
comportamento, como requisito parcial
para obtenção de título de mestre em
Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Recife

2023

Catálogo na fonte:
Kyria Macedo, CRB4 1693

V697p

Vilar, José Eduardo Neuenschwander

Perfil sociodemográfico e avaliação de escores preditores de risco de sangramento intracraniano em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico submetidos à trombólise endovenosa em hospital do nordeste brasileiro / José Eduardo Neuenschwander Vilar. – 2023.

49 f. : il., tab.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2023.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. AVC Isquêmico. 3. Terapia Trombolítica. 4. Ativador de Plasminogênio Tecidual. 5. Hemorragias Intracranianas. I. Valença, Marcelo Moraes (orientador). II. Título.

618.97 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2024 - 130)

JOSÉ EDUARDO NEUENSCHWANDER VILAR

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E AVALIAÇÃO DE ESCORES PREDITORES DE
RISCO DE SANGRAMENTO INTRACRANIANO EM PACIENTES COM ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO SUBMETIDOS À TROMBÓLISE
ENDOVENOSA EM HOSPITAL DO NORDESTE BRASILEIRO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento, Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Aprovada em 24 de abril de 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Profa. Dra. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão (Examinadora interna)

Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Eduardo Sousa de Melo (Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. João Eudes Magalhães (Examinador externo)

Universidade de Pernambuco - UPE

Dedico esta tese à minha mãe, Roberta e à minha avó, Maria Beatriz, que, cada uma de seu modo, possibilitaram que eu chegasse até aqui.

À minha esposa, Polyana, por todo companheirismo, cuidado e paciência em todos os momentos.

À família e aos amigos pelo apoio de sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, meu orientador, que com toda sabedoria e dedicação à área acadêmica esteve ao meu lado nesta caminhada.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (Posneuro), por toda paciência e estímulo.

À equipe de neurologia do Hospital da Restauração, em especial Ana Dolores e Eduardo Aquino, pelo legado que têm construído no atendimento aos pacientes com acidente vascular cerebral.

Aos colegas, mestres e amigos que compartilham a rotina diária e os desafios impostos por nossa profissão.

RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é caracterizado como uma síndrome clínica de desenvolvimento súbito, levando a sintomas focais resultantes da interrupção do fluxo sanguíneo cerebral, com consequente esgotamento de mecanismos de compensação e interrupção da comunicação elétrica entre os neurônios. Nos casos de AVCI agudo, a recanalização da artéria ocluída pode ser realizada através da trombólise endovenosa com alteplase, o que demonstrou aumentar as chances de bom desfecho neurológico. Apesar da eficácia, os eventos adversos mais temidos desta modalidade terapêutica são as hemorragias intracranianas sintomáticas, cujo risco pode variar entre 2% e 7%. Fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos foram associados ao maior risco de evento hemorrágico intracraniano e esforços têm sido realizados para identificá-los e minimizá-los, dentre eles, o desenvolvimento de escores preditores de sangramento, os quais podem ser úteis para estimar riscos e orientar as ações, bem como guiar expectativas de pacientes e familiares. O estudo teve como objetivos a aplicação de escores preditores de risco de sangramento em pacientes submetidos à trombólise endovenosa com alteplase e a associação das respectivas pontuações com eventos hemorrágicos intracranianos na população estudada. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, monocêntrico, baseado em revisão de registros hospitalares, envolvendo 91 pacientes com AVCI agudo tratados com alteplase. Foram aplicados escores preditores de sangramento, já validados na literatura internacional, buscando associação entre suas pontuações e os desfechos clínicos. Dentre os escores aplicados, o GRASPS teve associação estatisticamente significativa com eventos hemorrágicos intracranianos, de modo que 21,9% (7/32) dos pacientes com escore GRASPS ≥ 73 apresentaram hemorragia intracraniana sintomática, enquanto 6,8% (4/59) daqueles com escore < 73 foram acometidos por esta complicação ($p 0,035$). A partir dos dados analisados, concluiu-se que uma pontuação maior ou igual a 73 no escore GRASPS foi associada à maior prevalência de hemorragia intracraniana sintomática nos pacientes com AVCI tratados com alteplase na população estudada.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; alteplase; terapia fibrinolítica; hemorragia intracraniana.

ABSTRACT

Ischemic stroke (IS) is characterized as a clinical syndrome of sudden development leading to focal symptoms resulting from interruption of cerebral blood flow with consequent exhaustion of compensation mechanisms and interruption of electrical communication between neurons. In cases of acute stroke, recanalization of the occluded artery can be performed through intravenous thrombolysis with alteplase, which has been shown to increase the chances of a good neurological outcome. Despite its effectiveness, the most feared adverse events of this therapeutic modality are symptomatic intracranial hemorrhages and the risk of which can vary between 2% and 7%. Clinical, laboratory and radiological factors have been associated with a greater risk of intracranial hemorrhagic events and efforts have been made to identify and minimize them, including the development of bleeding predictor scores, which can be useful for estimating risks, guide actions and expectations of patients and families. The study aimed to apply bleeding risk predictor scores in patients undergoing intravenous thrombolysis with alteplase and association of the respective scores with intracranial hemorrhagic events in the studied population. This is a cross-sectional, retrospective, monocentric study, based on a review of hospital records, involving 91 patients with acute stroke treated with alteplase. Bleeding predictor scores, already validated in international literature, were applied seeking an association between their scores and clinical outcomes. Among the scores applied, GRASPS had a statistically significant association with intracranial hemorrhagic events, so that 21.9% (7/32) of patients with a GRASPS-score ≥ 73 presented symptomatic intracranial hemorrhage, while 6.8% (4/59) those with a score < 73 were affected by this complication (p 0.035). From the data analyzed, it was concluded that a score ≥ 73 on the GRASPS-score was associated with a higher prevalence of symptomatic intracranial hemorrhage in patients with stroke treated with alteplase in the study population.

Keywords: stroke; alteplase; fibrinolytic therapies; intracranial hemorrhage.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATLANTIS – Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCI – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

ECASS – European Cooperative Acute Stroke Study

GRASPS-GWTG – (Glucose at presentation, Race (Asian), Age, Sex (male), Systolic blood pressure at presentation, Severity of stroke at presentation)

HAT – Hemorrhage After Thrombolysis

HP1 – Hematoma Intraparenquimatoso tipo 1

HP2 – Hematoma Intraparenquimatoso tipo 2

HR – Hospital da Restauração Governador Paulo Guerra

IH1 – Infarto Hemorrágico tipo 1

IH2 – Infarto Hemorrágico tipo 2

MMP – Metaloproteinase

MSS – Multicenter Stroke Survey

NIH – National Institutes of Health

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke

rt-PA – Ativador do Plasminogênio Tissular Recombinante, alteplase

SAME – Serviço de Arquivo Médico

SEDAN – Blood sugar, early infarct signs, hyperdense cerebral artery sign, age, NIHSS

SITS-ICH – Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Intracranial Hemorrhage

SITS-MOST – The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

SPAN – Stroke Prognostication Using Age and NIH Stroke Scale

SUS – Sistema Único de Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

THRIVE – Totalled Health Risks in Vascular Events

U-AVC – Unidade de cuidado ao Acidente Vascular Cerebral

WHO – World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	Objetivo primário.....	16
3.2	Objetivos secundários.....	16
4	MÉTODOS.....	17
4.1	Local do estudo.....	17
4.2	Desenho do estudo.....	17
4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	17
4.3.1	Critérios de inclusão.....	17
4.3.2	Critérios de exclusão.....	17
4.4	Variáveis de interesse do estudo.....	18
4.4.1	Variáveis qualitativas.....	18
4.4.2	Variáveis quantitativas.....	19
4.5	Análise estatística.....	22
5	RESULTADOS.....	24
6	DISCUSSÃO.....	33
7	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS.....	38
	APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	42
	ANEXO A - ESCORE SITS-ICH E RISCO DE HEMORRAGIA....;	46
	ANEXO B - ESCORE GWTG-Stroke (GRASPS).....	47
	ANEXO C - ESCORE HAT.....	48
	ANEXO D - INDEX SPAN-100.....	49

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte e incapacidade na população mundial. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até 2030, teremos até 24 milhões de mortes por esta etiologia (Organização Mundial da Saúde, 2011).

Apesar de maior disponibilidade à tecnologia, a exemplo de tomografia computadorizada, ressonância magnética, angioplastias, bem como diferentes possibilidades para controle de fatores de risco e terapias preventivas para doenças cardiovasculares, no Brasil ainda existem grandes disparidades no que diz respeito ao acesso aos serviços de saúde. Tal fato ocorre, dentre outros fatores, devido à grande extensão territorial, às diferenças regionais e culturais e à heterogeneidade de condições, sendo as regiões Norte e Nordeste as com maiores dificuldades socioeconômicas (Garritano *et al*, 2012).

Neste contexto, as terapias de reperfusão endovenosa com ativador de plasminogênio tecidual, mais especificamente com alteplase, surgiram como opção eficaz, segura e com amplo potencial de disponibilidade para o tratamento dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo.

Apesar da segurança já documentada desta modalidade terapêutica, as complicações hemorrágicas, principalmente no que se refere aos sangramentos intracranianos, quando ocorrem, são potencialmente fatais e esforços têm sido realizados na tentativa de minimizá-las.

Este estudo se propôs a observar a associação entre pontuações de escores preditores de sangramento disponíveis na literatura e a ocorrência de eventos hemorrágicos intracranianos em pacientes com AVCI agudo submetidos ao tratamento com agente fibrinolítico (alteplase) em uma unidade de referência neurológica do nordeste brasileiro.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma síndrome clínica de desenvolvimento súbito, caracterizada por sintomas focais resultantes do envolvimento do sistema nervoso central, de origem vascular, incluindo isquemia cerebral, hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóidea. Considerado como uma das principais causas de incapacidade no mundo, acomete até 15 milhões de pessoas ao ano, com impacto devastador na qualidade de vida dos indivíduos e custos significativos à sociedade (Figueiredo *et al*, 2012; Roger *et al*, 2011).

A ocorrência do AVC está relacionada à presença de fatores definitivos como sexo, idade, raça, história familiar e modificáveis ou transitórios como dislipidemia, disglícemia, tabagismo, sedentarismo, hipertensão arterial, obesidade e, mais recentemente, associações com a COVID-19. Tais fatores, associados ou não, podem contribuir para o aumento da incidência desta doença (Khan *et al*, 2013).

Cerca de 80% dos casos de acidente vascular cerebral são isquêmicos (AVCI) e, em sua maioria, uma oclusão no território arterial correspondente é responsável pela redução da perfusão tecidual, com consequente manifestação neurológica respectiva à área acometida. Durante o evento, o fluxo sanguíneo cerebral, inicialmente compensado através de vasodilatação regional e aumento no volume sanguíneo cerebral, é interrompido e um aumento compensatório nas frações de extração de oxigênio e glicose acontece. A falência deste mecanismo, por sua vez, determina interrupção da comunicação eletrofisiológica entre neurônios locais, com repercussão funcional. Neste sentido, formam-se as chamadas regiões de isquemia definida e de penumbra isquêmica, esta última com potencial de recuperação, caso a pressão de perfusão cerebral seja restabelecida em tempo hábil (Ovbiagele *et al*, 2011; Ramos-Cabrer *et al*, 2011).

O tratamento agudo do AVCI, portanto, consiste em promover a recanalização arterial, através da dissolução do trombo ou êmbolo, por meio de trombólise química (uso sistêmico ou intra-arterial de trombolíticos) ou mecânica, por remoção ou sucção de trombos, angioplastia ou implante de “*stents*”, permitindo a restauração do fluxo sanguíneo cerebral e recuperação da zona de penumbra isquêmica correspondente (Martins *et al*, 2012).

Um dos primeiros estudos que embasaram o tratamento agudo do AVC isquêmico, o ensaio multicêntrico NINDS (1995), teve desenho duplo-cego e controlado e a duplicidade de desfechos primários justificou a divisão do ensaio clínico em duas partes: a primeira para testar a hipótese de que a trombólise endovenosa com alteplase era clinicamente eficaz, conforme o desfecho primário de remissão dos sintomas neurológicos ou redução da pontuação na escala de AVC do NIHSS em 4 pontos ou mais, 24 horas após a administração do tratamento; e a segunda parte para testar a hipótese de que a trombólise endovenosa aumentava a chance de bom desfecho neurológico no longo prazo, sendo este definido por: pontuação menor que 1 na NIHSS, pontuação na escala de Rankin modificada menor ou igual a 1, índice de Barthel de 95 a 100 pontos, e escore de desfecho de Glasgow de 15. Foram definidas como medidas de desfecho secundário melhora clínica em 24 horas e bom desfecho funcional (Stemer *et al*, 2010). Com resultados inovadores, pela primeira vez, demonstrava-se que a trombólise endovenosa era capaz de aumentar as chances de bom desfecho neurológico a longo prazo.

Após a demonstração do benefício relativo à trombólise química, também demonstrado em estudos subsequentes, um grande estudo observacional (SITS-MOST: *The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*), avaliou segurança e eficácia do ativador de plasminogênio tecidual recombinante no tratamento do AVC isquêmico agudo, dentro de 3 horas, comparando com resultados de estudos clínicos randomizados, os quais foram concordantes quanto à segurança do tratamento (Kobayashi *et al*, 2010). Outros ensaios clínicos como o ECASS (1995) e o ATLANTIS (1996) forneceram dados para importantes avanços na terapia trombolítica, incluindo a definição da janela terapêutica em 4 horas e meia.

Em 2001, a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares publicou o “Primeiro Consenso Brasileiro para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo”, visando estabelecer protocolos de atendimento, recomendações para criação e desenvolvimento dos centros especializados em AVC, além de orientação e qualificação dos profissionais de saúde para o uso de trombolítico nas unidades de atendimento do AVCI agudo no Brasil (SBDC, 2002).

Com a criação da “Linha do Cuidado do AVC”, instituída pela Portaria MS/GM nº 665, de 12 de abril de 2012, e parte integrante da Rede de Atenção às Urgências e Emergências, propôs-se uma redefinição de estratégias que deem conta das necessidades específicas na linha de cuidado ao AVC. A trombólise com o ativador tecidual de plasminogênio humano recombinante (rt-PA) passou, então, a ser reembolsada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo lançada iniciativa governamental de abrangência nacional para estruturação de uma rede de atenção ao AVC (Ministério da Saúde, 2012). Estes progressos foram definitivos para o reconhecimento da relevância epidemiológica da doença cerebrovascular e da necessidade de seu tratamento, tendo-se experimentado o uso crescente da trombólise endovenosa para o AVC no Brasil (Tosta *et al*, 2014; de Carvalho *et al*, 2011; Cabral *et al*, 2009; Conforto *et al*, 2008).

Apesar da eficácia documentada por grandes ensaios clínicos, o uso do trombolítico tem como limitação intrínseca o risco de complicações hemorrágicas, em especial as hemorragias intracranianas sintomáticas. Tal risco, naturalmente, depende da definição utilizada e da população em estudo, admitindo-se, porém, taxas entre 2% e 7% (Shadi Yaghi, 2017).

A classificação das hemorragias intracranianas é tipicamente baseada em dois fatores principais: o aspecto radiológico da hemorragia e a presença de deterioração neurológica. Radiologicamente, distinguem-se o infarto hemorrágico, que representa hemorragia petequial na área infartada, e o hematoma intraparenquimatoso, área hemorrágica bem definida com ou sem efeito de massa. Com objetivo de distinguir os subtipos de complicações hemorrágicas foi proposta a “*Heidelberg Bleeding Classification*”, que subdivide os eventos hemorrágicos em infarto hemorrágico, hematoma intraparenquimatoso e hematoma extra-isquêmico. O infarto hemorrágico pode ser subdividido em dois tipos: petéquias na margem do infarto (IH1) e petéquias dentro da área de infarto, mas sem efeito de massa (IH2). Os hematomas intraparenquimatosos são também subdivididos em dois tipos: hemorragia envolvendo < 30% da área infartada (HP1) e hemorragia envolvendo > 30% da área infartada envolvida com efeito de massa (HP2) (Shadi Yaghi, 2017).

Vários são os fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos associados ao maior risco de hemorragia intracraniana sintomática em pacientes submetidos à

trombólise endovenosa, dentre os quais: *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) com pontuação elevada, idade avançada, maior extensão do infarto, maior glicemia basal, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, disfunção renal e uso de antiplaquetário. A escala de AVC do NIH foi desenvolvida na tentativa de prever a extensão da área acometida, sendo sua pontuação elevada um dos principais fatores associados ao risco de hemorragia sintomática (Shadi Yaghi, 2017).

O número necessário para que a trombólise endovenosa cause hemorragia intracraniana fatal é 36,5, e para causar qualquer piora no desfecho ($>$ ou $= 1$ na Escala de Rankin Modificada) varia entre 29,7 e 40,1 (Strbian *et al*, 2014). Ao menos sete escores para predição de risco foram desenvolvidos, utilizando diferentes fatores para estimar o risco de sangramento intracraniano: GRASPS-GWTG (glicemia na apresentação, raça asiática, idade, sexo masculino, pressão arterial sistólica na apresentação e severidade do AVC na apresentação) (Menon *et al*, 2012), HAT (hemorragia após trombólise) (Lou *et al*, 2008), MSS (pesquisa multicêntrica em AVC) (Brett Cucchiara *et al*, 2008), SEDAN (glicemia, sinais precoces de infarto, sinal da artéria cerebral hiperdensa, idade, NIHSS) (Strbian *et al*, 2012), SITS-ICH (Mazya M. *et al*, 2012), SPAN (prognóstico de AVC usando idade e escala NIHSS) (Saposnik G. *et al*, 2012) e THRIVE (riscos totais à saúde em eventos vasculares) (Kamel *et al*, 2012). Tais preditores tornam-se úteis para guiar tanto as expectativas de pacientes e familiares, quanto o monitoramento destes pacientes após a trombólise química. Neste sentido, é importante ressaltar que mesmo os pacientes com elevado risco predito pelos escores, tendem a ter benefício com a infusão da alteplase quando preenchem os critérios necessários (Shadi Yaghi, 2017).

A fisiopatologia da transformação hemorrágica relacionada à medicação envolve coagulopatia por consumo, redução dos níveis séricos de fibrinogênio, elevação dos tempos de protrombina e tromboplastina parcial, os quais podem perdurar por até 24 horas após a infusão, a despeito da curta meia-vida da alteplase (4 minutos). A coagulopatia, no entanto, não é o único determinante para o sangramento intracraniano. O desenvolvimento da hemorragia requer complexa interação entre processos biológicos, como injúria de reperfusão e quebra da barreira hematoencefálica, sendo este último um componente crítico para a transformação hemorrágica (Shadi Yaghi, 2017).

A quebra da barreira hematoencefálica envolve a cascata metabólica de ativação das metaloproteinases (MMP), destacando-se neste processo a MMP-2 e MMP-9. A alteplase, intrinsecamente, promove ativação do plasminogênio e secreção de metaloproteinases, promovendo formação de radicais livres e degradação da lâmina basal, o que pode ser exacerbado por fatores como hiperglicemia e hipertensão arterial (Shadi Yaghi, 2017).

Visando reduzir o risco, bem como identificar precocemente os sangramentos, recomenda-se monitorização rigorosa durante as primeiras 24 horas após a infusão do trombolítico, incluindo aferição de pressão arterial, glicemia e avaliação neurológica intensiva. A neuroimagem, em especial a tomografia computadorizada de crânio, deve ser realizada de imediato em caso de deterioração neurológica, cefaleia importante ou vômitos, sendo prudente aquisição de imagem controle com 24 horas após infusão, antes da introdução de agentes antiplaquetários (Shadi Yaghi, 2017).

O manejo de complicações hemorrágicas deve envolver suporte cardiovascular e respiratório, manejo da pressão arterial, monitorização de deterioração neurológica, prevenção de expansão do hematoma, além de tratamento de hipertensão intracraniana e suas complicações. Agentes como crioprecipitado, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas, complexo protrombínico, fator recombinante VIIa, antifibrinolíticos (ácidos aminocapróico e tranexâmico) e vitamina K podem ser utilizados com suas devidas indicações (Shadi Yaghi, 2017).

As hemorragias intracranianas sintomáticas devem ser diagnosticadas e tratadas o mais precocemente possível, tendo em vista que hematomas intraparenquimatosos tipo II possuem aumento significativo do risco de deterioração neurológica nas primeiras 24 horas e mortalidade de cerca de 50% (Shadi Yaghi, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Aplicar de escores preditores de risco de sangramento em pacientes submetidos à trombólise endovenosa com alteplase e buscar associação das respectivas pontuações com eventos hemorrágicos intracranianos.

3.2 Objetivos secundários

Descrever características epidemiológicas e avaliar prevalência de fatores de risco e desfechos hemorrágicos intracranianos sintomáticos em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo tratados com alteplase.

Verificar os escores de avaliação basais dos pacientes que receberam tratamento com alteplase.

4 MÉTODOS

4.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital da Restauração (HR), em Recife, Pernambuco, junto ao Serviço de Arquivo Médico (SAME). O HR configura uma instituição de grande importância social como centro médico formador para a saúde do estado de Pernambuco e seu corpo clínico em neurologia e neurocirurgia recebe grande demanda de pacientes, inclusive de microrregiões adjacentes.

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, monocêntrico, baseado em revisão e análise de registros hospitalares de uma casuística de pacientes com diagnóstico de AVCI agudo tratados com alteplase.

Inicialmente foi obtida, a partir da lista de dispensação de alteplase na farmácia central, a relação dos pacientes com diagnóstico de AVC isquêmico submetidos à infusão da medicação, referente ao período entre janeiro de 2015 e junho de 2019. Após obtenção dos números de registro hospitalar, os prontuários foram resgatados e analisados, junto ao Serviço de Arquivo Médico (SAME). O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital da Restauração, os dados coletados após aprovação, respeitando a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, CNS 466/12 (aprovação: 3.487.278).

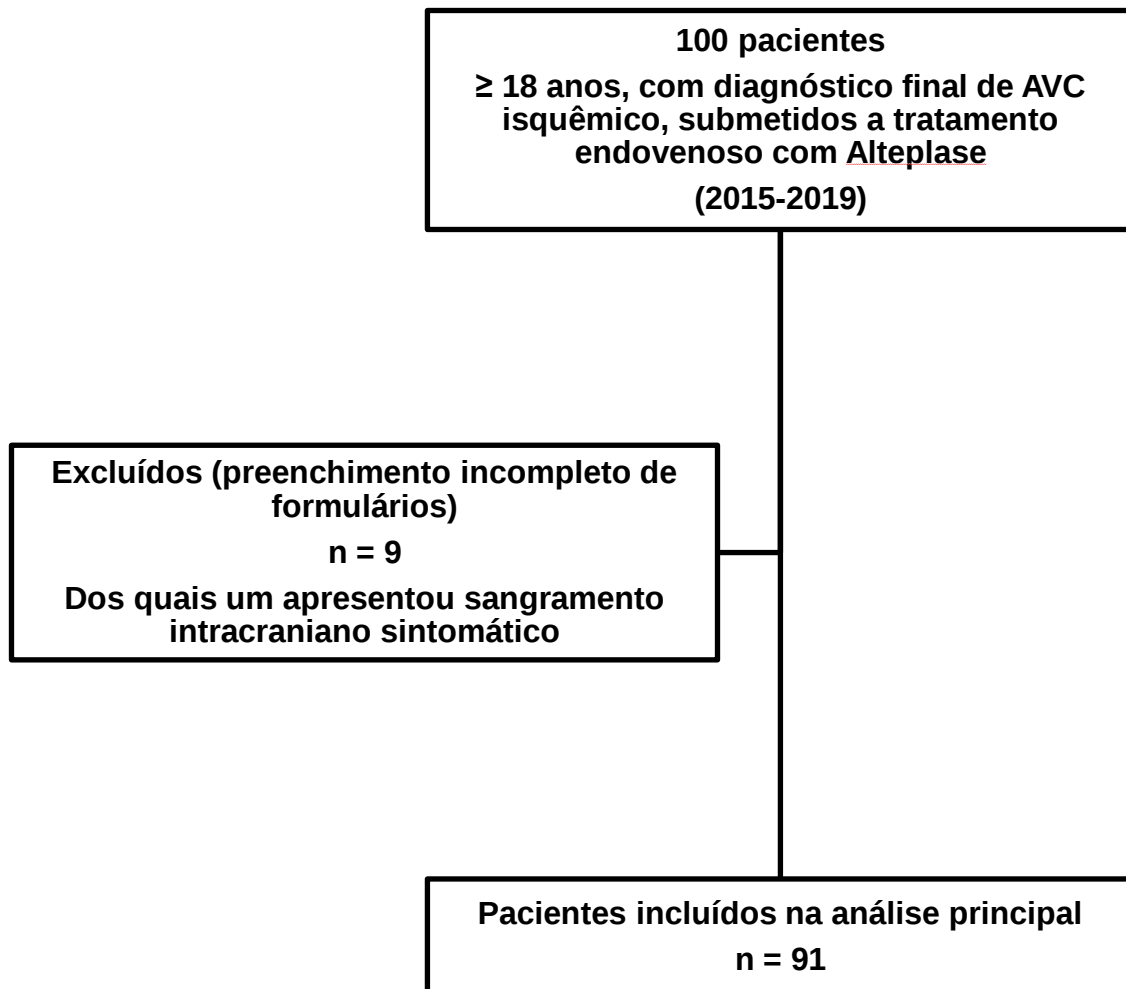
4.3 Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos e diagnóstico final de acidente vascular cerebral isquêmico, que receberam tratamento com trombolítico (alteplase) por via endovenosa, motivado por diagnóstico firmado por neurologistas e médicos residentes em neurologia do corpo clínico do serviço.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes cujas fichas de acompanhamento do protocolo de trombólise tinham preenchimento incompleto em relação às variáveis em estudo.



4.4 Variáveis de interesse do estudo

4.4.1 Variáveis Qualitativas

1. Sexo.
2. Comorbidades e características registradas na admissão (autorreferidas) ou diagnosticadas durante a internação: hipertensão arterial, diabetes *melitus*, tabagismo atual, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, obesidade, etilismo, doença cardíaca isquêmica, AVC prévio.
3. Hemorragia intracraniana sintomática. Definição segundo NINDS e GWTG-S: qualquer suspeição clínica de hemorragia ou declínio no status

neurológico, documentada por alteração hemorrágica em exame de imagem (tomografia de crânio) (Shadi Yaghi, 2017), sendo neste estudo considerada até 7 dias após a trombólise. Foram utilizadas a escala NIHSS e a escala de coma de Glasgow, sendo realizada tomografia de crânio sem contraste em todos os pacientes em até 24h após a trombólise e naqueles com deterioração clínica durante o internamento.

4. Hemorragias extracranianas. As hemorragias sistêmicas ocorridas após realização de trombólise. A presença desta variável foi definida pelo diagnóstico durante a internação hospitalar e descrição em prontuário.
5. Sinais e sintomas da admissão: hemiplegia/hemiparesia, paralisia facial central, disartria, afasia, desvio do olhar conjugado, ataxia, distúrbios visuais.

4.4.2 Variáveis quantitativas

1. Idade (anos). Neste estudo, foram formados subgrupos para estabelecer as referidas associações: 18-49; 50-74; ≥ 75 .
2. Pontuação na escala de AVC do *National Institute Health* (NIHSS) - anexo 1. Esta escala é o instrumento mais utilizado para avaliar pacientes que sofreram AVCI agudo. A pontuação varia de 0 a 42, podendo-se, então, estimar a extensão da isquemia, servindo como parâmetro para direcionar a trombólise endovenosa (Sacco *et al*, 2013). São pontuados 11 itens: nível de consciência, orientação, compreensão, motricidade ocular, campo visual, paresia facial, motricidade dos membros, ataxia, sensibilidade, linguagem, disartria e heminegligência. Valores mais elevados estão associados à maior gravidade, sequelas neurológicas, chance de transformação hemorrágica e de complicações. Uma pontuação maior que 24 indica um grande dano cerebral, e uma pontuação inferior a 4 pontos pode indicar dano menos extenso, ou mínimo. A escala de NIHSS foi aplicada na admissão e repetida em intervalos pré-definidos durante e após a trombólise endovenosa, de modo a antever complicações. Neste

estudo, foram formados subgrupos para estabelecer as referidas associações, de acordo com as seguintes pontuações: ≤ 8 ; 9-15; ≥ 16 (Muchada, M. *et al*, 2014).

3. Pontuação na escala de Coma de Glasgow (ECG). Esta escala foi desenvolvida na Universidade de Glasgow, na Escócia (1974), sendo uma ferramenta útil para avaliar objetivamente o comprometimento ou não da consciência. A ECG foi inicialmente utilizada em pacientes que sofreram traumatismo cranioencefálico. Posteriormente, foi ampliada para pacientes com acometimento do sistema nervoso central (SNC) e flutuações do nível de consciência. A escala tem pontuação entre "3" e "15", onde escores mais baixos indicam níveis progressivamente piores de consciência (Middleton, 2012). Quando avaliados para trauma cranioencefálico, podem ser distribuídos de acordo com as seguintes categorias: leve (14-15); moderado (9-13) e grave (3-8); neste estudo, foram formados subgrupos para estabelecer as referidas associações, de acordo com as seguintes pontuações: ECG 15, 14-13 e 12-3.
4. Escore ASPECTS. Escore de classificação de extensão do evento por neuroimagem, com avaliação de 10 áreas cerebrais pré-definidas e pontuação máxima igual a 10, sendo esta respectiva ao exame em que sinais de isquemia precoce não são visualizados nos territórios correspondentes. Para cada área de alteração isquêmica precoce, retira-se um ponto, de modo que quanto menor a pontuação, mais áreas de isquemia são vistas ao exame radiológico (Barber *et al*, 2000). Neste estudo, as tomografias de crânio respectivas à admissão foram avaliadas pelo corpo clínico de neurologia e classificadas antes da indicação da trombólise com alteplase;
5. Grau de hemorragia intracraniana (aspecto tomográfico). As hemorragias intracranianas visualizadas à tomografia de crânio foram classificadas como ECASS 1 (IH1), ECASS 2 (IH2), ECASS 3 (HP1) e ECASS 4 (HP2);
6. Escore SITS-ICH (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Intracranial Hemorrhage*): escore desenvolvido a partir de estudo

publicado em 2012 com objetivo de avaliar o risco de hemorragia intracraniana sintomática em pacientes submetidos a trombólise endovenosa, de acordo com variáveis categóricas e contínuas, tais quais: idade ≥ 72 anos, peso ≥ 95 Kg, história de hipertensão, tempo entre início dos sintomas e de terapia ≥ 180 minutos, pressão arterial sistólica ≥ 146 mmHg, glicemia ≥ 180 mg/dL, NIHSS, uso de aspirina e uso de aspirina + clopidogrel. Dividido em quatro níveis de risco: baixo (0-2 pontos), médio (3-5 pontos), moderado (6-8 pontos), alto (≥ 9 pontos). Pacientes com escore ≥ 7 pontos apresentaram taxa de sangramento intracraniano sintomático $\geq 3,7\%$; aqueles com ≥ 10 pontos apresentaram 14,3% (Mazya *et al*, 2012).

7. Escore HAT (*Hemorrhage After Thrombolysis*): utiliza variáveis como História de diabetes melitus ou glicemia basal >200 mg/dL na admissão, NIHSS pré-tratamento e hipodensidade facilmente visível à tomografia de crânio. Em estudo original, o grupo com pontuação > 3 apresentou, proporcionalmente, maior incidência de hemorragias intracranianas sintomática e fatal (Lou *et al*, 2008).
8. Escore SPAN-100 (*Stroke Prognostication Using Age and NIH Stroke Scale*): utiliza somatória das variáveis idade e NIHSS, sendo considerado positivo se ≥ 100 (Saposnik G. *et al*, 2012).
9. Escore GRASPS-GWTG (Glucose at presentation, Race (Asian), Age, Sex (male), Systolic blood pressure at presentation, Severity of stroke at presentation): utiliza variáveis idade, NIHSS, pressão arterial sistólica, glicemia, etnia e sexo. Pacientes com pontuações maiores apresentaram incidência proporcionalmente mais altas de hemorragia intracraniana (Menon *et al*, 2012).
10. Tempo sintomas-porta: tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, em minutos. Foram distribuídos de acordo com as seguintes categorias: 0 a 60 minutos; 61 a 120 minutos; 121 a 180 minutos; 181 a 270 minutos.

11. Tempo porta-agulha: tempo entre admissão hospitalar e a infusão do trombolítico, em minutos. Foram distribuídos de acordo com as seguintes categorias: 0-30 minutos; 31-60 minutos; 61-90 minutos; 91-120 minutos.
12. Tempo sintomas-agulha (tempo total): tempo entre o início dos sintomas e a infusão da alteplase, em minutos. Foram distribuídos de acordo com as seguintes categorias: 0 a 60 minutos; 61 a 120 minutos; 121 a 180 minutos; 181 minutos ou mais.

4.5 Análise estatística

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha eletrônica de dados (Microsoft Excel®). Foram considerados, após exclusão de nove pacientes cujos prontuários faltavam dados (um dos quais apresentou sangramento intracraniano sintomático), um total de 91 pacientes com AVC isquêmico agudo submetidos à trombólise endovenosa com alteplase no período estudado.

As variáveis quantitativas foram analisadas segundo estatística descritiva, por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão - dp) e as categóricas, distribuídas em classes e apresentadas em frequência. As variáveis qualitativas foram analisadas segundo estatística descritiva em frequência simples, univariada.

Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o Qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher, quando a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada.

Os resultados foram considerados significativos em um nível de significância de 5% ($p < 0,05$), conferindo-se a estes 95% de confiança de que os resultados estão corretos.

Para determinar o ponto de corte do escore GRASPS-GWTG e associar às variáveis hemorragia intracraniana e hemorragia intracraniana sintomática, foi calculada a área sob a curva (curva ROC) e respectivos intervalos de confiança para cada variável resposta. A partir dos resultados da curva ROC, foi determinado o

ponto de corte que apresentava a maior soma de sensibilidade, especificidade e acurácia (0,68-0,69).

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 23.

5 RESULTADOS

Dentre os 91 indivíduos estudados, observou-se um predomínio do sexo masculino 57,1% (52/91), com idade variando de 22 a 93 anos e mediana igual a 65 anos. Quanto à procedência, 44% (40/91) dos pacientes eram provenientes de Recife, sendo os demais de outras cidades.

Tabela 1 – Dados referentes à infusão da medicação (Alteplase)

Variável	n	%
TOTAL	91	100,0
Infusão da medicação (Alteplase)		
Concluída	81	89,0
Abortada	10	11,0
TOTAL	10	100,0
Motivo para suspensão da Alteplase		
Gengivorragia (hemorragia sistêmica)	2	20,0
Hipotensão e desconforto respiratório	1	10,0
Pico hipertensivo	5	50,0
INR > 1,7 (2,5)	1	10,0
Piora do NIH	1	10,0

Dentre as trombólises incluídas no estudo, 89% (81/91) foram concluídas e as demais abortadas por causas variadas, sendo os picos hipertensivos o principal limitador, responsável por 50% (5/10) das interrupções – Tabela 1.

Quanto às comorbidades apresentadas, destacaram-se hipertensão arterial em 81,3% (74/91) dos pacientes, seguida por diabetes melitus, em 19,8% (18/91) – Tabela 2.

Tabela 2 – Dados referentes a comorbidades e fatores de risco

Variável	n	%
TOTAL (n = 91)		
Comorbidades ⁽¹⁾		
Hipertensão arterial	74	81,3
Diabetes melitus	18	19,8
AVC prévio	15	16,5
Fibrilação atrial	14	15,4
Cardiopatía degenerativa/congênita	10	11,0
Infarto agudo do miocárdio	6	6,6
Obesidade	3	3,3
Etilismo	3	3,3
Tabagismo	3	3,3
Insuficiência cardíaca	3	3,3

(1) Devido à ocorrência de mais de uma comorbidade por paciente, a soma das frequências pode ser superior ao total.

No que diz respeito às variáveis clínicas, o estudo evidenciou que 90,1% (82/91) dos pacientes apresentaram como sintoma inicial algum tipo de déficit motor diminuído (hemiparesia), sendo o segundo sintoma mais comum a disartria, acometendo 59,3% (54/91) dos indivíduos, seguido de paralisia facial, presente em 38,5% (35/91) deles – Tabela 3.

Tabela 3 – Prevalência de sintomas iniciais

Variável	n	%
TOTAL (n = 91)		
Sintomas de AVC ⁽¹⁾		
Hemiparesia ou hemiplegia	82	90,1
Disartria	54	59,3
Paralisia facial	35	38,5

Afasia	29	31,9
Hipoestesia	19	20,9
Desvio do olhar	18	19,8
Alteração visual	10	11,0
Heminegligência	6	6,6
Ataxia	1	1,1

Tabela 4 – Características clínicas e de neuroimagem (tomografia de crânio) na admissão

Variável	N	%
TOTAL	91	100,0
ASPECTS		
8	10	11,0
9	27	29,7
10	54	59,3
NIHSS na entrada		
Até 8	22	24,2
9 a 15	42	46,2
16 ou mais	27	29,7
Escala de coma de Glasgow na admissão		
15	53	58,2
13 e 14	18	19,8
3 a 12	20	22,0

Quanto ao aspecto tomográfico inicial, cerca de 60% (54/91) das tomografias de crânio foram classificadas como escore ASPECTS de 10 pontos. A pontuação na NIHSS de admissão teve mediana de 12 pontos, observando-se, ainda, predomínio do grupo com NIHSS entre 9 e 15 pontos, correspondendo a 46,2% (42/91) dos pacientes – Tabelas 4 e 5.

Tabela 5 - Estatísticas das variáveis numéricas

Variável	DP	Mínimo	P25	Mediana	P75	máximo
ASPECTS (pontos)	0,69	8	9	10	10	10
Tempo sintomas-porta (minutos)	57,29	0	92	140	180	241
Tempo porta-agulha (minutos)	20,00	8	33	41	55	110
Tempo total sintomas-agulha (minutos)	61,64	35	150	185	232	282
ECASS	1,01	1	2	3	3,75	4
NIHSS entrada	5,24	3	9	12	17	26
NIHSS após trombólise	5,54	0	6	10	14	23
Escala de coma de Glasgow na Admissão	1,99	7	14	15	15	15

Observou-se que as medianas de tempos entre sintomas-porta, porta-agulha e tempo total dos sintomas à infusão foram, respectivamente, 140, 41 e 185,46 minutos – Tabela 5.

Quanto ao tempo despendido no hospital para atendimento inicial, realização de neuroimagem e realização do *bolus* do trombolítico, 81,3% (74/91) dos pacientes completaram o ciclo em menos de 60 minutos – Tabela 6.

Tabela 6 – Dados relativos aos tempos entre início dos sintomas, chegada ao hospital e infusão da medicação (*bolus*)

Variável	N	%
TOTAL	91	100,0
Tempo sintomas-porta (minutos)		
0 a 60	10	11,0
61 a 120	26	28,6
121 a 180	35	38,5
181 a 270	20	22,0
Tempo porta-agulha (minutos)		

0 a 30	18	19,8
31 a 60	56	61,5
61 a 90	14	15,4
91 a 120	3	3,3
Tempo total sintomas-agulha (minutos)		
0 a 60	4	4,4
61 a 120	13	14,3
121 a 180	25	27,5
181 ou mais	49	53,8

Quanto ao perfil de sangramento, 20 pacientes (22%) apresentaram algum tipo de hemorragia intracraniana visível à tomografia de crânio, enquanto 11 (12,1%) apresentaram hemorragia intracraniana sintomática, tendo experimentado deterioração neurologia e sangramento documentado por neuroimagem – Tabela 7.

Tabela 7 – Dados relativos à neuroimagem (tomografia de crânio) e aos sangramentos após a infusão de Alteplase

Variável	N	%
TOTAL	91	100,0
Grau da hemorragia intracraniana à neuroimagem		
Sem evidência de hemorragia	71	78,0
ECASS 1 e 2	6	6,6
ECASS 3 e 4	14	15,4
Hemorragia intracraniana sintomática		
Sim	11	12,1
Não	80	87,9
Hemorragia sistêmica		
Sim	7	7,7
Não	84	92,3

As pontuações obtidas pelos pacientes estudados nos respectivos escores preditores de sangramento avaliados no estudo estão expostas na Tabela 8. Destacamos aqui, quanto ao escore GRASPS, que não houve indivíduos identificados com etnia asiática.

Tabela 8 – Pontuações de escores preditores de sangramento antes da infusão de Alteplase

Variável	n	%
TOTAL	91	100,0
SITS-ICH		
Leve	8	8,8
Médio	56	61,5
Moderado	25	27,5
Alto	2	2,2
GRASPS		
< 73	59	58,2
≥ 73	32	35,2
HAT		
0	30	33,0
1	31	34,1
2	18	19,8
3 ou mais	12	13,2
SPAN 100		
Positivo	7	7,7
Negativo	84	92,3

Observou-se uma tendência a sangramentos mais extensos (ECASS 3 e 4), proporcionalmente, nos grupos com 75 anos ou mais (33% - 6/18), tempo total sintomas-agulha de 181 ou mais minutos (22,4% - 11/49) e NIHSS maior ou igual a

16 (25,9% - 7/27), no entanto, sem significância estatística ($p > 0,05$; teste exato de Fisher) – Tabela 9.

Tabela 9 – Avaliação do grau da hemorragia intracraniana (aspecto tomográfico) segundo as variáveis: faixa etária, tempo total dos sintomas à infusão da medicação e pontuação NIHSS

Variável	Grau da hemorragia intracraniana						Valor p	
	Sem hemorragia		ECASS 1 e 2		ECASS 3 e 4			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Faixa etária	p ⁽¹⁾ = 0,169							
18 a 49	19	86,4	1	4,5	2	9,1	22	100
50 a 74	40	78,4	5	9,8	6	11,8	51	100
75 ou mais	12	66,7	-	-	6	33,3	18	100
Tempo total sintomas-agulha	p ⁽¹⁾ = 0,138							
0 a 60	3	75,0	1	25,0	-	-	4	100
61 a 120	13	100,0	-	-	-	-	13	100
121 a 180	19	76,0	3	12,0	3	12,0	25	100
181 ou mais	36	73,5	2	4,1	11	22,4	49	100
NIHSS na entrada	p ⁽¹⁾ = 0,093							
Até 8	21	95,5	-	-	1	4,5	22	100
9 a 15	31	73,8	5	11,9	6	14,3	42	100
16 ou mais	19	70,4	1	3,7	7	25,9	27	100

(1) Através do teste Exato de Fisher

Após aplicação dos escores preditores de sangramento, observou-se tendência a maiores prevalência, extensão (aspecto tomográfico) e sintomatologia proporcional dos sangramentos intracranianos, naqueles grupos com maiores pontuações.

Dentre os escores aplicados, o GRASPS esteve associado à significância estatística, tanto quanto ao aspecto clínico (hemorragia intracraniana sintomática), como aos de neuroimagem (extensão do sangramento). Observamos que 28,1%

(9/32) e 21,9% (7/32) daqueles pacientes com pontuação ≥ 73 apresentaram aspecto tomográfico ECASS 3 ou 4 ($p < 0,05$; teste de Fisher) e hemorragia intracraniana sintomática ($p < 0,05$; teste de Fisher), respectivamente. Naqueles com pontuação < 73 , este aspecto tomográfico esteve presente em apenas 8,5% (5/59) e o sangramento sintomático, em apenas 6,8% (4/59) – Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 – Avaliação do grau de hemorragia intracraniana (aspecto tomográfico), segundo escores preditores de sangramento

Hemorragia intracraniana (aspecto tomográfico)									
Variável	Não teve hemorragia		ECASS 1 e 2		ECASS 3 e 4		TOTAL		Valor p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Grupo Total	71	78,0	6	6,6	14	15,4	91	100	
SITS-ICH									p ⁽¹⁾ = 0,459
Leve	7	87,5	-	-	1	12,5	8	100	
Médio	46	82,1	3	5,4	7	12,5	56	100	
Moderado	17	68,0	3	12,0	5	20,0	25	100	
Alto	1	50,0	-	-	1	50,0	2	100	
GRASPS									p ⁽¹⁾ = 0,021*
< 73	51	86,4	3	5,1	5	8,5	59	100	
≥ 73	20	62,5	3	9,4	9	28,1	32	100	
HAT									p ⁽¹⁾ = 0,500
0	26	86,7	1	3,3	3	10,0	30	100	
1	24	77,4	3	9,7	4	12,9	31	100	
2	14	77,8	1	5,6	3	16,7	18	100	
3 ou mais	7	58,3	1	8,3	4	33,3	12	100	
SPAN-100									p ⁽¹⁾ = 0,588
Positivo	5	71,4	-	-	2	28,6	7	100	
Negativo	66	78,6	6	7,1	12	14,3	84	100	

(1) Pelo teste Exato de Fisher.

Tabela 11 – Avaliação da hemorragia intracraniana, segundo escores preditores de sangramento (SITS-ICH, GRASPS, HAT e SPAN-100)

Grau da hemorragia intracraniana									
Variável	Não teve hemorragia		Assintomática		Sintomática		TOTAL		Valor p
	N	%	N	%	n	%	n	%	
Grupo Total	71	78,0	9	9,9	11	12,1	91	100,0	
SITS-ICH									p ⁽¹⁾ = 0,282
Leve	7	87,5	-	-	1	12,5	8	100	
Médio	46	82,1	4	7,1	6	10,7	56	100	
Moderado	17	68,0	5	20,0	3	12,0	25	100	
Alto	1	50,0	-	-	1	50,0	2	100	
GRASPS									p ⁽¹⁾ = 0,035*
Até 72	51	86,4	4	6,8	4	6,8	59	100	
73 ou mais	20	62,5	5	15,6	7	21,9	32	100	
HAT									p ⁽¹⁾ = 0,472
0	26	86,7	1	3,3	3	10,0	30	100	
1	24	77,4	4	12,9	3	9,7	31	100	
2	14	77,8	2	11,1	2	11,1	18	100	
3 ou mais	7	58,3	2	16,7	3	25,0	12	100	
SPAN-100									p ⁽¹⁾ = 0,323
Positivo	5	71,4	-	-	2	28,6	7	100	
Negativo	66	78,6	9	10,7	9	10,7	84	100	

(1) Pelo teste Exato de Fisher.

Ao realizar análise comparativa, percebe-se uma correlação positiva entre os grupos do escore GRASPS, com as pontuações definidas no estudo, e os escores SITS-ICH ($p < 0,05$; teste Qui-quadrado de Pearson) e HAT ($p < 0,05$; teste exato de Fisher) – tabelas 9 e 10.

6 DISCUSSÃO

Considerado uma emergência médica, o AVC representa, ainda, uma das principais causas de morte na população adulta no Brasil e no mundo, sendo também responsável pela imposição de incapacidades em mais da metade das pessoas acometidas. Este fato faz com que estudos retrospectivos e observacionais continuem a ser importantes para o levantamento de dados e formulação de hipóteses que possam ser testadas por estudos analíticos.

Ensaio clínicos anteriores demonstraram que o rt-PA endovenoso, em especial a alteplase, tem capacidade de melhorar o desfecho em pacientes selecionados, se realizado em até 4,5 horas do início dos sintomas. Em contrapartida, um dos grandes perigos envolvendo esta modalidade terapêutica reside no risco de complicações hemorrágicas, que varia de 2% a 7%, dependendo da população estudada e da própria definição para hemorragia intracraniana sintomática utilizada (Shadi Yaghi, 2017).

Baseado em metanálise de 55 estudos, fatores como idade avançada, maior severidade do evento isquêmico, hipertensão, níveis elevados de glicemia, dentre outros, estiveram associados ao aumento do risco de hemorragias intracranianas sintomáticas. Neste contexto, o NIHSS configura como um dos principais fatores associados à hemorragia sintomática, com risco absoluto variando entre 1,6%, com NIHSS basal entre 5 e 10, e 6,8% com NIHSS basal acima de 21, de acordo com a literatura (Shadi Yaghi, 2017).

Diante da relação entre trombólise endovenosa e fatores associados às complicações hemorrágicas, realizamos um estudo retrospectivo, com objetivo de observar a associação entre escores preditores de sangramento (SITS, SPAN-100, HAT e GRASPS GWTG), já disponíveis na literatura, e as hemorragias intracranianas sintomáticas, no perfil de pacientes atendidos no Hospital da Restauração, descrevendo, ainda, algumas características sociodemográficas desta população.

Neste estudo retrospectivo foram levantadas estatísticas clínico-epidemiológicas dos pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico submetidos à trombólise endovenosa com alteplase no Hospital da

Restauração, que poderão ser úteis para manutenção e planejamento de medidas de prevenção e terapêuticas para o tratamento da doença cerebrovascular na unidade fechada de AVC (U-AVC), fornecendo perfil e características dos pacientes submetidos à trombólise química e daqueles que apresentaram hemorragias intracranianas sintomáticas.

A partir dos resultados analisados, encontrou-se predomínio do sexo masculino entre as vítimas de acidente vascular encefálico submetidos a trombólise (57,1%), tendo a maior parte dos pacientes variado entre 50 e 74 anos (50,1%), dados consistentes com o perfil etário acometido por esta patologia, já documentado na literatura (Stegmayr, B *et al*). Houve, ainda, amplo predomínio de hipertensão arterial como comorbidade, afetando 81,3% dos pacientes, o que, além de corroborar o efeito desta patologia como fator de risco para o AVC, chama atenção para a necessidade de rastreo e vigilância dos níveis pressóricos, principalmente nos pacientes com outros fatores de risco cardiovasculares. Este dado também reforça a necessidade de estudos com maior atenção ao manejo da hipertensão arterial, avaliando associações entre níveis pressóricos, uso de drogas vasoativas e seus efeitos sobre os sangramentos intracranianos.

Além da prevalência de hemorragia intracraniana sintomática (12,1%), pudemos avaliar faixa etária, tempo total dos sintomas à infusão do trombolítico e NIHSS antes da infusão como possíveis fatores relacionados às complicações hemorrágicas após trombólise endovenosa, com resultados evidenciando tendência a maior ocorrência proporcional de sangramentos sintomáticos nos grupos de pacientes com idade maior que 74 anos (33,3%), tempo entre início dos sintomas e a infusão da alteplase maior que 180 minutos (22,4%) e NIHSS maior que 15 pontos (25%), o que também é compatível com dados descritos em literatura (Shadi Yaghi, 2017).

No tocante às variáveis clínicas, observamos que os três principais sintomas iniciais compatíveis com o acidente vascular cerebral isquêmico na população estudada foram: hemiparesia ou hemiplegia (90,1%), disartria (39,3%) e paralisia facial (38,5%). Adicionalmente, vale considerar que, além de características epidemiológicas (ex. idade) e clínicas (ex. NIHSS), as quais individualmente elevam o risco de desfecho desfavorável neste perfil de pacientes, chama atenção neste

estudo um tempo de aproximadamente 140 minutos entre o início dos sintomas e a chegada ao serviço, o que pode demonstrar a necessidade de políticas de informação mais eficazes, visando identificação precoce de sintomas compatíveis com AVC e o rápido encaminhamento a um serviço de referência, bem como a excessiva centralização dos serviços terciários no estado, fazendo com que indivíduos residentes em localidades mais distantes tenham que se deslocar por grandes distâncias para o devido atendimento. Devemos lembrar, ainda, que mesmo em protocolos de trombólise estendida, com utilização de imagens avançadas para avaliação de viabilidade tecidual, quanto menor este tempo, maior a probabilidade de desfecho favorável. Estes fatos trazem à tona a necessidade de uma dinâmica eficaz entre serviços de atendimento pré-hospitalares e os hospitais de referência, bem como de descentralização destes centros, com objetivo de obter redução das janelas para infusão e maior probabilidade de desfechos favoráveis.

O efeito preditor dos escores GRASPS, SITS-ICH e HAT quanto a sangramentos intracranianos após trombólise com alteplase tem validação na literatura, com dados apontando um risco de sangramento progressivamente maior, de acordo com o aumento das pontuações (Menon et al, 2012; Mazya *et al*, 2012; Lou *et al*, 2008). Neste estudo, pudemos observar uma tendência de associação entre sangramentos intracranianos sintomáticos e grupos de pacientes classificados como de maior risco pelos escores aplicados, chamando atenção para o escore GRASPS que, em pontuação maior ou igual a 73, esteve associado a maior risco proporcional, tanto de hemorragia intracraniana sintomática, quanto de hemorragia vista à neuroimagem, com significância estatística ($p < 0,05$). Percebemos, ainda, que proporção de pacientes com hemorragia intracraniana sintomática evidenciada nos pacientes com pontuação abaixo de 73 (6,8%) esteve dentro do observado na literatura vigente (Shadi Yaghi, 2017).

Adicionalmente, apesar da ausência de significância estatística nas análises dos escores SITS-ICH e HAT, observamos a mesma tendência em seus subgrupos, além de boa correlação entre o ponto de corte encontrado para o GRASPS e os subgrupos dos escores mencionados ($p < 0,001$).

Como exposto, o escore GRASPS envolve variáveis previamente descritas como fatores de riscos às transformações hemorrágicas (idade avançada, maior

pontuação NIHSS, pressão arterial sistólica elevada, hiperglicemia, etnia asiática e sexo masculino). Vale destacar que em nosso estudo não houve pacientes identificados como etnia asiática e, neste sentido, a identificação e o pronto combate a fatores modificáveis, tais quais hipertensão arterial e hiperglicemia antes, durante e após a trombólise, podem ter um significado ainda mais relevante na perspectiva de melhor condução dos pacientes com AVC isquêmico agudo em nossa unidade (U-AVC).

Desta forma, o presente estudo traz dados que podem servir como base para novas análises e projetos, de modo a envolver maior número de pacientes e variáveis, além de desenho prospectivo, objetivando constantes melhorias no auxílio às equipes médicas e, principalmente, à população atendida no serviço.

7 CONCLUSÃO

O escore GRASPS, com ponto de corte ≥ 73 , apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de eventos hemorrágicos intracranianos na população estudada.

REFERÊNCIAS

1. World health organization. **Global status report on noncommunicable diseases** 2010. Geneve. 2011.
2. Sacco RL, et al. **An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.** Stroke. Dallas. 2013 jul; 44: 2064-2089.
3. Figueiredo MM, et al. **Evidências sobre diagnóstico e tratamento do acidente vascular encefálico no serviço de urgência.** Diagn. Tratamento. 2012 out-dez, 17(4): 167-72.
4. Roger VL, et al. **Heart Disease and Stroke Statistics-2011 Update: A Report From the American Heart Association.** Circulation. 2011 Fev 1;123(4):18-209.
5. Khan NA, Quan H, Hill MD, Pilote L, McAlister FA, Palepu A et al. **Risk factors, quality of care and prognosis in South Asian, East Asian and White patients with stroke.** BMC Neurol. 2013 Jul 5;13:74.
6. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. **Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy.** Neurotherapeutics. 2011 Jul;8(3):319-29.
7. Ramos-Cabrera P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. **Targeting the Ischemic Penumbra.** Stroke. 2011;42:S7-S11.
8. Martins SCO, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CHC, Jesus PAP et al. **Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment.** Arq Neuropsiquiatr 2012;70(11):885-893
9. Steiner A, Lyden P. **Evolution of the thrombolytic treatment window for acute ischemic stroke.** Curr Neurol Neurosci Rep. 2010 Jan;10(1):29-33.
10. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ahmed N, Romanowicz S, Glonek M, Nyka WM et al. **Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in**

Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. Acta Neurol Scand. 2010 Oct;122(4):229-36.

11. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDC). **Primeiro Consenso Brasileiro para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.** Arquivos de neuro-psiquiatria. 2002; 60: 675-680.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 664, de 12 de abril de 2012. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico agudo.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 de abril. 2012.

13. Tosta ED, Rebello LC, Almeida SS, Neiva MS. **Treatment of ischemic stroke with r-tPA: implementation challenges in a tertiary hospital in Brazil.** Arq Neuropsiquiatr. 2014 May;72(5):368-72.

14. de Carvalho JJ, Alves MB, Viana GÁ, Machado CB, dos Santos BF, Kanamura AH *et al.* **Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study.** Stroke. 2011 Dec;42(12):3341-6.

15. Cabral NL, Gonçalves AR, Longo AL, Moro CH, Costa G, Amaral CH *et al.* **Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Jul;80(7):755-6.1

16. Conforto AB, Paulo RB, Patroclo CB, Pereira SL, Miyahara Hde S, Fonseca CB e cols. **Stroke management in a university hospital in the largest South American city.** Arq Neuropsiquiatr. 2008 Jun; 66(2B):308-11.

17. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. **Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations.** Clin Interv Aging. 2013;8:201-11.

18. Middleton PM. **Practical use of the Glasgow Coma Scale; a comprehensive narrative review of GCS methodology.** Australas Emerg Nurs J. 2012 Aug;15(3):170-83.

19. Seet RC, Rabinstein AA. **Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions.** Cerebrovasc Dis. 2012;34(2):106-14.
20. Shadi Yaghi, MD, Chair. **Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.** AHA Journals.org, 2017;
21. Strbian, D *et al.* **Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Stroke Thrombolysis: comparison of prediction scores.** AHA Journals.org, 2014;
22. Menon B. K *et al.* **Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator.** Stroke, 2012;
23. Lou, M *et al.* **The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis.** Neurology, 2008;
24. Brett Cucchiara, *et al.* **A Risk Score to Predict Intracranial Hemorrhage After Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke.** Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. 17, No. 6 (November-December), 2008;
25. Strbian D. *et al.* **Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score.** American Neurological Association, 2012;
26. Mazya M. *et al.* **Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score.** Stroke, 2012;
27. Saposnik G. *et al.* **Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100.** American Academy of Neurology, 2012;

28. Kamel H. *et al.* **The totaled health risks in vascular events (THRIVE) score predicts ischemic stroke outcomes independent of thrombolytic therapy in the NINDS tPA trial.** National Stroke Association, 2012;
29. Muchada, M. *et al.* **Baseline National Institute of Health Stroke Scale – Adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke.** Stroke, 2014; 45:1059-1063;
30. Smailovic, D. **Strokes in young adults: epidemiology and prevention.** Vascular Health and Risk Management. 2015: 11 157-164;
31. Barber, P. A *et al.* **Validity and reliability of quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy.** The Lancet, 2000, vol 355;
32. GBD 2019 Stroke collaborators. **Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.** The Lancet Neurology, outubro de 2021;
33. Garritano, C. R *et al.* **Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI.** Arq. Bras. Cardiol, 2012;
34. Stegmayr, B *et al.* **Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review.** Stroke 40(4): 1082-90, 2009;

APÊNDICE A - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Iniciais do nome:

Prontuário: _____

Dados sociodemográficos:

Idade: _____ anos. 1.(☐) 18 a 30 anos; 2.(☐) 31 a 40 anos; 3.(☐) 40 a 50 anos; 4.(☐) 51-60 anos 5.(☐) 61 a 70 anos; 6.(☐) 71 a 80 anos; 7.(☐) 81 a 90 anos; 8.(☐) > 91 anos.

Sexo: 1. Mas (☐) 2.Fem. (☐)

Procedência: 1. (☐) Recife ; 2. (☐) outras cidades (PE); 3.(☐) Outros estados;

4.(☐) Não informou

Estado civil: 1.(☐) União Estável; 2.(☐) Solteiro; 3.(☐) Divorciado; 4.(☐) Viúvo; 5.(☐) Não informado

Etnia: 1.(☐) Parda; 2.(☐) Negra; 3.(☐) Branca; 4.(☐) Indígena; 5.(☐) Não informado

Escolaridade: 1.(☐) De 01 a 11 anos de escolaridade; 2.(☐) Com escolaridade superior a 11 anos; 3.(☐) Não informou.

Comorbidades:

1.Diabetes (☐) 2.HAS (☐) 3.Tabagismo (☐) 4.Etilismo (☐) 5. Obesidade (☐)
6.Cardiopatia isquêmica (☐) 7.Fibrilação atrial (☐) 8. AVC prévio (☐)
9.Doença cardíaca isquêmica (☐) 10.Insuficiência Cardíaca (☐) 11.
Insuf Renal Aguda (☐) 12. Insf. Renal Crônica (☐) 13. Anemia (☐)

Medicações:

1.Anticoagulante oral (☐) 2.Antiagregante plaquetário (☐)

Qual? _____

Sinais e sintomas que o paciente apresentou na admissão:

1. Hemiplegia: () 2. Hemiparesia: () 3. Hipotonia: ()
4. Hipertonia: () 5. Paralisia Facial Central: ()
6. Disartria: () 7. Afasia: () 8. Hiperestesia: ()
9. Hipoestesia: () 10. Desvio do olhar conjugado : ()
11. Cefaléia: () 12. Convulsão: ()

Território vascular cerebral atingido:

1. () Artéria cerebral média
2. () Artéria cerebral anterior
3. () Artéria cerebral posterior
4. () Artéria basilar
5. () Artéria cerebelar posterior inferior

Outra:

Tempo do tratamento

Intervalo em minutos contando do início do quadro clínico (ictus) até a chegada à unidade hospitalar (**janela de tempo**) _____

- 1.() 0 a 30 minutos 2.() 31 a 60 minutos 3.() 61 a 90 minutos
- 4.() 91 a 120 minutos 5.() 121 a 150 minutos 6.() 151 a 180 minutos
- 7.() 181 a 210 minutos 8.() 211 a 240 minutos 9.() 241 a 270 minutos

Tempo **porta-agulha** (tempo entre admissão hospitalar e a infusão do trombolítico): _____

- 1.() 0-15 minutos 2.() 15-30 minutos 3.() 30-45 minutos
 4.() 45-60 minutos 5.() 60-75 minutos 6.() 75-90 minutos
 7.() 90 a 105 minutos 8.() 105 a 120 minutos 9.() 120 a 135 minutos
 10.() 135 a 150 minutos 11.() 150-165 minutos 12.() 165-180 minutos

Tempo para trombólise (tempo entre o início dos sintomas e a infusão do ativador tecidual de plasminogênio humano recombinante – rtPA). _____

- 1.() 0 a 60 minutos 2.() 60-120 minutos 3.() 120-180 minutos 4.() 180 -240 minutos.

Pontuação da escala de AVC do NIHSS

Na admissão hospitalar – Pontuação _____ Data ____ / ____ / ____ Hora _____

- 1.() < 4; 2.() 4-15; 3.() 16-30; 4.() >30

Após trombólise Pontuação _____ Data ____ / ____ / ____ Hora _____

- 1.() < 4; 2.() 4-15; 3.() 16-30; 4.() >30

Após 24 horas- Pontuação _____ Data ____ / ____ / ____ Hora _____

- 1.() < 4; 2.() 4-15; 3.() 16-30; 4.() >30

Pontuação da escala de coma de Glasgow:

Na admissão hospitalar – Pontuação _____ Data ____ / ____ / ____ Hora _____

- 1.() 14-15; 2.() 9-13; 3.() 3-8; () não definida

Laudo/Descrição da tomografia de crânio/Escore ASPECTS:

Glicemia pré-trombólise: _____ mg/dL

Peso: _____ Kg

Pressão arterial pré-trombólise: _____ x _____ mmHg

Curva de pressão arterial: _____ () Não disponível

Curva de glicemia: _____ () Não disponível

Infusão do trombolítico: 1. Concluída () 2. Abortada ()

Motivo para suspensão: _____

Transformação hemorrágica

() 1. Infarto hemorrágico tipo 1 (ECASS 1)

() 2. Infarto hemorrágico tipo 2 (ECASS 2)

() 3. Hematoma intraparenquimatoso tipo 1 (ECASS 3)

() 4. Hematoma intraparenquimatoso tipo 2 (ECASS 4)

() 5. Hemorragia sistêmica

() 6. Não houve hemorragia

() 7. Aumento do NIHSS > 4 pontos

ANEXO A – ESCORE SITS-ICH E RISCO DE HEMORRAGIA

Escore SITS-ICH	
FATOR DE RISCO	PONTOS
Aspirina + Clopidogrel	3
Aspirina em monoterapia	2
NIHSS ≥ 13	2
NIHSS 7-12	1
Glicemia ≥ 180 mg/dL	2
Idade ≥ 72 anos	1
PA sistólica ≥ 146 mmHg	1
Peso ≥ 95 Kg	1
Delta-T sintomas-infusão ≥ 180 min	1
História de hipertensão	1

Risco de hemorragia (SITS-ICH)		
NÍVEL DE RISCO	PONTOS	Taxa de HICs (95% IC)
Leve	0-2	0,4% (0,2%-0,6%)
Médio	3-5	1,5% (1,3%-1,7%)
Moderado	6-8	3,6% (3,1%-4,1%)
Alto	≥ 9	9,2% (5,9%-12,5%)

ANEXO B – ESCORE GWTG-Stroke (GRASPS)

Escore GWTG-Stroke (GRASPS)	
FATOR DE RISCO	PONTOS
Idade (anos)	
≤60	8
61-70	11
71-80	15
>80	17
NIHSS	
0-5	25
6-10	27
11-15	34
16-20	40
>20	42
Pressão arterial sistólica (mmHg)	
<120	10
120-149	14
150-179	18
≥180	21
Glicemia (mg/dl)	
<100	2
100-149	6
≥150	8
Etnia	
Asiático	9
Não-asiático	0
Sexo	
Masculino	4
Feminino	0

ANEXO C – ESCORE HAT

Escore HAT	
FATOR DE RISCO	PONTOS
História de diabetes melitus ou glicemia basal >200 mg/dL na admissão Não Sim	0 1
NIHSS pré-tratamento <15 15-19 ≥20	0 1 2
Hipodensidade facilmente visível à TC de crânio Não <1/3 do território da ACM ≥1/3 do território da ACM	0 1 2

ANEXO D – INDEX SPAN-100

<i>Index SPAN-100</i>	
FATOR DE RISCO	PONTOS
Idade + NIHSS $\geq$ 100	
Sim	SPAN-100 positivo
Não	SPAN-100 negativo