

ARTIGO ORIGINAL

# Por que alguns pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo após terapia trombolítica endovenosa não melhoram? Um estudo caso-controlado

## *Why do some patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolytic therapy fail to improve? A case-control study*

Haroldo Lucena Miranda Filho<sup>a</sup>, Francisco Winter dos Santos Figueiredo<sup>b</sup>, Arthur Viana Freitas Costa<sup>c</sup>, Clarisse Nogueira Barbosa Albuquerque<sup>c</sup>, Rafael Campelo Diógenes<sup>c</sup>, Gustavo Vieira Rafael<sup>d</sup>, João Antônio Correa<sup>a</sup>

 Open access

<sup>a</sup>Centro Universitário FMABC, Santo André, São Paulo, Brazil.

<sup>b</sup>Instituto Inspecto de Ensino, Pesquisa e Inovação, Palmas, Tocantins, Brazil

<sup>c</sup>Hospital Regional do Cariri, Setor de imagem, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

<sup>d</sup>Hospital Regional do Cariri, Unidade de AVC, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

**Autor correspondente**  
winterfigueiredo@gmail.com

Manuscrito recebido: maio 2023  
Manuscrito aceito: agosto 2023  
Versão online: dezembro 2023

### Resumo

**Introdução:** a terapia trombolítica é a principal medida salvadora adotada em vítimas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), adequada para a maioria delas. Entretanto, alguns pacientes não apresentam evolução clínica, piorando o prognóstico, o que constitui uma lacuna científica essencial.

**Objetivo:** analisar os determinantes da não melhora clínica em pacientes com AVC em uso de trombolíticos rt-PA.

**Método:** estudo observacional retrospectivo caso-controlado, realizado de 2014 a 2017 por meio de busca ativa de prontuários de pacientes com AVC submetidos à terapia trombolítica em um hospital de referência no Ceará. A falência clínica foi caracterizada como ausência de redução no National Institutes of Health Stroke Scale-Score (NIHSS).

**Resultados:** um total de 139 pacientes incluídos no estudo em uma única unidade de AVC. A média de idade foi de 66,14 anos (variando de 34 a 95). O seguimento de 24 horas foi completado em 100% dos pacientes. Resultado favorável 24 horas pós-trombólise foi observado em 113 pacientes (81,29%), e não houve melhora clínica em 26 (18,7%). A transformação hemorrágica pós-trombólise foi um forte preditor de não melhora ( $p=0,004$ ), e diabetes foi o principal fator de risco modificável encontrado ( $p=0,040$ ).

**Conclusão:** diabetes e transformação hemorrágica após trombólise foram identificados como fatores de risco para não melhora clínica em pacientes com AVC agudo submetidos à terapia trombolítica.

**Palavras-chave:** NIHSS, derrame, trombólise, terapia trombolítica.

**Suggested citation:** Filho HLM, Figueiredo FWS, Costa AVF, Albuquerque CNB, Diógenes RC, Rafael GV, Correa JA. Why do some patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolytic therapy fail to improve? A case-control study. *J Hum Growth Dev.* 2023; 33(3):383-391. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v33.15284>

## Síntese dos autores

### Por que este estudo foi feito?

Esta pesquisa mostra que o manejo de pacientes com AVC agudo é problemático e quais características precisam ser avaliadas como fator de risco para um mau prognóstico, com o objetivo de melhorar a assistência à saúde desses pacientes.

### O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Em nosso estudo (estudo caso-controle), investigamos quem está associado à falha clínica após terapia trombolítica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo em uma coorte de 139 pacientes clínicos com diagnóstico de AVI que apresentavam déficit neurológico de intensidade significativa apresentaram déficit neurológico de intensidade significativa, tempo de evolução inferior a 4,5 horas antes do início da infusão de trombolítico e tomografia de crânio sem evidência de sangramento para administração. de uma unidade de Stroke em um hospital público. A coleta de dados ocorrerá durante um período de três anos (2014-2017) em um hospital de referência no Ceará, nordeste do Brasil. A falha clínica foi avaliada por meio da National Institutes of Health Stroke Scale e outras variáveis foram extraídas dos prontuários.

### O que essas descobertas significam?

The main factors associated with clinical failure were diabetes and post-thrombolytic hemorrhagic transformation. These factors need to be evaluated in the clinical evaluation to improve the quality of medical care and achieve better outcomes for these patients.

### Highlights

Aproximadamente 19% dos pacientes com AVI em uma unidade de AVC de um hospital público apresentaram falha clínica do tratamento.

A transformação hemorrágica após trombólise demonstrou ser um fator de risco para a não redução da NIHSS.

Diabetes foi um fator importante na falência clínica do tratamento do AVC isquêmico agudo após terapia trombolítica intravenosa.

## INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral, definido como um déficit neurológico focal súbito, é uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, é a segunda causa de morte na população adulta, correspondendo a 10% das causas de internações hospitalares públicas<sup>1,2</sup>.

O AVC isquêmico (AVCi) caracteriza-se pela redução aguda do fluxo sanguíneo para uma área selecionada do cérebro. Entre os principais fatores de risco encontram-se os hábitos e o estilo de vida atuais, sendo o tabagismo, a ingestão de alto teor de gordura e o sedentarismo aqueles que mais se destacam<sup>3</sup>. Além deles, doenças crônico-degenerativas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), favorecem o evento isquêmico<sup>2</sup>.

Por se tratar de uma doença incapacitante e de elevada incidência, com elevado custo social e econômico, o tratamento deve ser realizado precocemente. A trombólise intravenosa com alteplase (recombinant tissue-plasminogen activator rt-PA) é o tratamento farmacológico aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para AVC isquêmico agudo<sup>3</sup>. Para que essa seja efetiva é de extrema importância a implementação de critérios clínicos e laboratoriais que norteiem o uso do medicamento, fazendo com que a recanalização do vaso obstruído seja feita da melhor forma, reestabelecendo o fluxo sanguíneo e evitando a morte de células nervosas<sup>3</sup>.

O uso de rt-PA endovenoso é, atualmente, a terapêutica mais utilizada nos centros de referências. Os critérios de inclusão para seu uso são: idade acima de dezoito anos, diagnóstico clínico de AVCi, déficit neurológico de intensidade significativa, evolução menor que 4,5 horas antes do início da infusão do trombolítico e neuroimagem do crânio sem evidências de hemorragia. Dessa maneira, é realizada a trombólise e critérios clínicos são reavaliados para averiguar o resultado do procedimento<sup>3</sup>.

Existem inúmeros protocolos para padronizar o exame neurológico, que são realizados no momento que o

paciente chega ao pronto-atendimento e após a trombólise. O National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) é um deles e estabelece uma lista de 11 itens que são analisados e pontuados no momento da anamnese e do exame físico, variando de 0 a 42 pontos, sendo os pacientes mais graves aqueles com pontuação maior. Essa é uma escala padrão, validada, segura e quantitativa da severidade e magnitude do déficit neurológico após o AVC, por avaliar nível de consciência, desvio ocular, paresia facial, linguagem, fala, negligência/extinção, função motora e sensitiva dos membros e ataxia<sup>4-6</sup>.

O resultado do National Institutes of Health Stroke Scale-Score (NIHSS) é um importante preditor da eficácia terapêutica<sup>7</sup>, e, portanto, deve ser executado em um período curto de 5 a 8 minutos, no contexto do tratamento de pacientes vítimas de AVC isquêmico agudo.

Sendo assim e mostrando-se como escala de avaliação de comprometimento neurológico com evidências de confiabilidade clinicamente aceitáveis e de boa aplicabilidade clínica, a NIHSS apresenta-se como importante instrumento para avaliar a eficácia do tratamento trombolítico em pacientes vítimas de AVC isquêmico agudo nos serviços hospitalares<sup>7</sup>. Entretanto, apesar das evidências de melhor prognóstico na maioria dos indivíduos que fazem uso do trombolítico, observa-se ainda que alguns pacientes apresentam evolução desfavorável, o que nesse estudo será denominado de “não melhora clínica”, caracterizada pelo desfecho não esperado após instituição adequada da terapêutica preconizada.

Assim, faz-se necessário estudos para avaliar os fatores que podem estar envolvidos na não melhora clínica desses pacientes pós-trombólise química, a fim de eliminá-los, se possível, e obter resultados ainda mais favoráveis, com redução da morbimortalidade associada ao evento isquêmico. O objetivo do presente estudo foi analisar os determinantes da não melhora clínica de pacientes vítimas de AVCi que utilizaram trombolítico rt-PA.

## MÉTODO

### Study Design

Seguindo as orientações da STROBE guideline<sup>8</sup>, este é um estudo retrospectivo de caso-controle.

### Local do estudo e período

O presente estudo foi realizado no Hospital Regional do Cariri, através de verificação de dados registrados nos prontuários de pacientes vítimas de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico submetidos à trombolise endovenosa no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

### População de estudo e critérios de elegibilidade

Constituiu-se de uma população de pacientes atendidos pelo Hospital Regional do Cariri – HRC, diagnosticados com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, que foram submetidos à terapia trombolítica endovenosa e acompanhados diariamente através do protocolo do NIHSS na Unidade de AVC do HRC.

Foram incluídos participantes com idade acima de dezoito anos e diagnóstico clínico de AVCi que apresentavam déficit neurológico de intensidade significativa com tempo de evolução menor que 4,5 horas antes do início da infusão do trombolítico e tomografia de crânio sem evidências de hemorragia para o seu uso. Por outro lado, participantes com dados incompletos

registrados no prontuário que prejudicassem a interpretação de dados fundamentais para esse estudo foram excluídos para reduzir viés de informação.

Foram definidos como casos, os participantes que não apresentaram redução da pontuação no NIHSS após o uso do trombolítico, enquanto os controles foram os que apresentaram redução da pontuação no NIHSS e melhoraram dos sintomas.

### Coleta dos dados

Todas as variáveis foram coletadas de prontuários arquivados no HRC dos pacientes diagnosticados clinicamente com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico que foram submetidos à terapia trombolítica endovenosa.

Sexo, idade, tabagismo, diabetes e hipertensão foram variáveis coletadas relacionadas a características sociodemográficas e história pregressa dos participantes. Variáveis do momento da admissão foram coletadas para investigar se alguma característica entre níveis pressóricos, glicêmicos e escore NIHSS à admissão são relacionadas a não redução do escore NIHSS. Presença de achados na tomografia computadorizada (TC) de crânio relacionados à isquemia, tempo do ictus até a trombolise e transformação hemorrágica pós-trombolise foram outras características referentes à evolução clínica dos participantes. Algumas variáveis quantitativas foram categorizadas de acordo com os pontos de corte apresentados no quadro 1.

**Quadro 1:** Variáveis quantitativas e pontos de corte de classificação.

Variável	Ponto de corte	Classificação
Nível pressórico na admissão	PAS* > 140 X PAD 90 mmhg	Elevação dos níveis pressóricos na admissão
Nível glicêmico na admissão	200 ou mais mg/dl	Elevação de níveis glicêmicos na admissão
Escore NIHSS à admissão	Superior a 15	Maior intensidade do déficit neurológico segundo escore NIHSS
Tempo do ictus até a trombolise	Acima de duas horas e 30 minutos	Tempo de duração dos sintomas
Idade	Maior ou igual a 60 anos	Idoso

PAS = pressão arterial sistêmica; PAD: Pressão Arterial Diastólica

### Análise dos dados

Estatística descritiva foi apresentada por meio de frequências absolutas e relativas, e odds. Para investigar os fatores relacionados ao risco de não apresentar redução do escore NIHSS entre os grupos, utilizou-se regressão logística, estimando o Odds Ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC 95%) e valores de probabilidade. Análises de subgrupos e interações foram analisadas por meio de regressão logística múltipla, onde foram incluídas as variáveis que apresentaram pelo menos 0,20 de probabilidade de influenciar o desfecho. Dados faltantes foram excluídos quando representavam mais de 40% de falta de respostas para a variável. O nível de significância foi de 5%. O programa utilizado foi o Stata (StataCorp, LC), versão 11.0.

### Aspectos éticos e legais da pesquisa

A pesquisa obedeceu a todos os critérios estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional

de Saúde, que regulamenta os estudos envolvendo seres humanos. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e por não haver procedimento ou intervenção, os riscos foram inerentes a extravio de prontuários. Esses riscos foram mínimos, pois os mesmos foram consultados na própria sala de arquivo hospitalar onde os prontuários são guardados. A pesquisa só foi iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC (Parecer nº: 3.746.941).

## RESULTADOS

### Participantes

Foram identificados 142 prontuários referentes ao período selecionado. Destes, 3 foram excluídos por não apresentarem todos os dados referentes aos critérios de elegibilidade, e 139 prontuários de pacientes com AVCi foram incluídos no estudo.

### Dados descritivos

O perfil dos pacientes incluídos no estudo foi: sexo masculino (n=78; 56,12%), idoso (n=93; 66,91%) e histórico de tabagismo atual ou pregresso (n=79; 56,83%). Vinte e sete pacientes apresentavam diabetes (19,42%) e noventa e oito hipertensão arterial (70,50%) (tabela 1).

**Tabela 1:** Perfil epidemiológico de 139 pacientes com AVC agudo internados entre janeiro de 2014 a dezembro de 2017 em uma unidade de AVC do HRC, Ceará.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	61	43,88
Masculino	78	56,12
Idoso		
Não (< 60 anos)	46	33,09
Sim (> 60 anos)	93	66,91
Tabagismo		
Não	60	43,17
Atual / pregresso	79	56,83
Diabetes		
Não	112	80,58
Sim	27	19,42
Hipertensão		
Não	41	29,50
Sim	98	70,50
	Média (dp)	mín, máx.
Idade	66,1 (13,4)	34; 95
Escore NIHSS	12,7 (5,2)	4; 26

DP: desvio padrão; Mín: Máx: Valores mínimo e máximo, respectivamente.

Durante a admissão, 16,55% dos pacientes apresentavam elevação pressórica (n=23), 17,27% apresentavam nível glicêmico acima de 200mg/dl (n=24), 48,20% realizaram tomografia computadorizada de crânio (n=67). Mais da metade dos pacientes (66,19%, n=92) não apresentava alto nível de severidade das lesões causadas pelo AVCi, avaliados pelo escore NIHSS acima de 15, sendo que 52,52% apresentaram tempo de ictus até a trombose superior a três horas (n=73) e 25,18% (n=35) apresentaram transformação hemorrágica pós-trombólise (tabela 2).

**Tabela 2:** Características clínicas durante a admissão e evolução dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral agudo isquêmico internados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 na unidade AVC do HRC, Ceará.

Variáveis	N	%
Alteração pressórica na admissão		
Não	116	83,45
Sim	23	16,55
Nível glicêmico na admissão		
Até 200mg/dl	115	82,73
Acima de 200mg/dl	24	17,27
TC de crânio admissão		
Não	72	51,80
Sim	67	48,20
Escore NIHSS admissão		
Até 15	92	66,19
+15	47	33,81
Tempo de ictus até a trombólise		
Até 3 horas	66	47,48
+3 horas	73	52,52
Transformação hemorrágica pós-trombólise		
Não	104	74,82
Sim	35	25,18
Redução do NIHSS		
Sim	113	81,29
Não	26	18,71

### Dados do desfecho

De todos os pacientes, 18,71% dos pacientes não apresentaram redução do escore NIHSS (n=26) (Tabela 2).

### Principais resultados

A presença de diabetes mostrou-se associada a maior chance de não redução do NIHSS na população estudada, já que os pacientes com diabetes apresentam 2,52 mais chances de não apresentar redução do NIHSS do que os pacientes sem diabetes (OR = 3,52; IC 95% 1,37 a 9,06; p=0,009). As outras características sociodemográficas não apresentaram associação com a não redução do NIHSS (p>0,05) (tabela 3).

**Tabela 3:** Fatores sociodemográficos associados a não redução do escore NIHSS em pacientes com Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo internados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 na unidade AVC do HRC, Ceará.

Variáveis	Redução	Non- reduction NIHSS	Odds	OR (CI 95%)	p*
Sexo					
Feminino	54	7	0,129	ref.	ref.
Masculino	59	19	0,322	2,48 (0,97; 6,37)	0,058
Idoso					
Não	41	5	0,121	ref.	ref.
Sim	72	21	0,291	2,39 (0,83; 6,82)	0,108
Tabagismo					
Não	48	12	0,250	ref.	ref.
Atual / progresso	65	14	0,215	0,86 (0,36; 2,02)	0,733
Diabetes					
Não	96	16	0,166	ref.	ref.
Sim	17	10	0,588	3,52 (1,37; 9,06)	0,009
Hipertensão					
Não	34	7	0,205	ref	ref
Sim	79	19	0,241	1,16 (0,44; 3,03)	0,750

Ref. Categoria de referência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; \*Regressão Logística

Das características clínicas, apenas a presença de transformação hemorrágica pós-trombólise ( $p=0,002$ ) mostrou-se como fator de risco, representando chance de

4,13 vezes (IC 95% 1,68 a 10,16) de não redução do NIHSS quando comparados aos pacientes que não apresentaram transformação hemorrágica pós-trombólise (tabela 4).

**Tabela 4.** Características clínicas à admissão e evolução associadas a não redução do escore NIHSS em pacientes com Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo internados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 na unidade AVC do HRC, Ceará.

Variáveis	Reduction NIHSS	Non- reduction NIHSS	Odds	OR (CI 95%)	p*
Alteração pressórica na admissão					
Não	94	22	0.234	ref	ref
Sim	19	4	0.210	0.89 (0.27; 2.90)	0.860
Nível glicêmico na admissão					
Até 200mg/dl	97	18	0.186	ref	ref
Acima de 200mg/dl	17	8	0.471	2.53 (0.95; 6.75)	0.063
TC de crânio admissão					
Não	61	11	0.180	ref	ref
Sim	52	15	0.288	1.59 (0.67; 3.78)	0.285
Escore NIHSS admissão					
Até 15	37	10	0.270	ref	ref
15+	76	16	0.210	0.78 (0.32; 1.88)	0.579
Tempo de ictus até a trombólise					
Até 3 horas	54	12	0.222	ref	ref
3+ horas	59	14	0.237	1.07 (0.45; 2.51)	0.880
Transformação hemorrágica pós-trombólise					
Não	91	13	0.142	ref	ref
Sim	22	13	0.591	4.13 (1.68; 10.16)	0.002

Ref. Categoria de referência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; \*Regressão Logística

As características sociodemográficas ou clínicas que apresentaram uma relação de tendência para a não redução do NIHSS ( $p < 0,20$ ) foram incluídas no modelo múltiplo junto as características significantes. Nesse sentido, sexo, ser idoso, presença de diabetes e de transformação hemorrágica pós-trombólise foram incluídas na análise multivariada (tabela 5). Nesse modelo foi possível observar

que a não redução do NIHSS nos pacientes estudados foi influenciada tanto pela presença de diabetes quanto pela presença de transformação hemorrágica pós-trombólise, sendo respectivamente, 1,92% e 3,17% mais chance de apresentar não redução do NIHSS (OR=2,92; IC 95% 1,05 a 8,17;  $p=0,040$ ) e OR=4,17; IC 95% 1,59 a 10,98;  $p=0,004$ ).

**Tabela 5:** Análise multivariada dos fatores associados a não redução do escore NIHSS com Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo internados no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017 na unidade AVC do HRC, Ceará.

Variáveis	OR (CI 95%)	p*
Sexo		
Feminino	ref	ref
Masculino	2,70 (0,97; 7,50)	0,057
Idoso		
Não	ref	ref
Sim	2,56 (0,84; 7,80)	0,098
Diabetes		
Não	ref	ref
Sim	2,92 (1,05; 8,17)	0,040
Transformação hemorrágica pós-trombólise		
Não	ref	ref
Sim	4,17 (1,58; 10,98)	0,004

\*Regressão Logística Multivariada; OR: Odds Ratio; Ref. Categoria de referência; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%;

## DISCUSSÃO

### Principais resultados

Aproximadamente 18,5% dos participantes incluídos no estudo não apresentaram melhora clínica (redução do escore NIHSS) após a terapia trombolítica endovenosa. Nesses pacientes, a presença de diabetes e a de transformação hemorrágica pós-trombólise aumentaram o risco de não melhora clínica em 1,92% (variando de 5 a 171%) e 3,17% (variando de 58 a 998%), respectivamente.

### Limitações

O fato de ser um estudo retrospectivo em que as fontes dos dados foram os registros hospitalares dos pacientes pode ser reconhecido como um viés, tendo em vista que originalmente esses dados não foram coletados para realização de pesquisas, mas ajudam a entender melhor determinantes a saúde, sendo comumente utilizados em pesquisas científicas ao redor do mundo<sup>3</sup>.

Outro fato interessante que deve ser tido como cautela, são as estimativas intervalares dos principais resultados encontrados nesse estudo. Isso pode ter ocorrido pelo fato da amostra selecionada para o estudo ser reduzida<sup>9</sup> o que pode ser decorrente da incompletude do detalhamento dos dados e do período de recrutamento dos pacientes para inclusão no estudo.

O caráter retrospectivo e a realização em um único centro especializado também são limitações desta investigação. Outra limitação evidenciada é que essa investigação não possui dados sobre acompanhamento a longo prazo dos pacientes estudados, o que pode estar relacionado ao viés de precisão das estimativas em relação aos pacientes com recuperações atrasadas.

Por outro lado, os resultados desta pesquisa podem favorecer a maior efetividade na execução do protocolo de trombólise para pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico, subsidiar políticas públicas com vistas à instalação de um tratamento mais precoce na rede de atenção à saúde, auxiliar a identificar pacientes que possam não se beneficiar totalmente da trombólise química isolada, ajudando a selecionar aqueles que podem precisar de terapia adjunta. Além disso, essa investigação pode auxiliar o profissional de saúde como um preditor de resultados precoces, servindo como gerador de hipóteses para estudos futuros acerca da trombólise química.

### Interpretação

Muitos estudos<sup>10-14</sup> avaliam os determinantes da degeneração neurológica precoce, por ser determinante para o prognóstico dos pacientes acometidos por AVCi, sendo esta uma das primeiras pesquisas a avaliar quais os determinantes da não melhora clínica dos pacientes pós-AVCi, independente da degeneração neurológica precoce.

Neste estudo, procurou-se identificar e descrever alguns fatores de risco para não melhora clínica baseada no escore NIHSS em pacientes vítimas de AVCi submetidos a trombólise endovenosa com rt-PA. Apesar de os fatores de risco encontrados terem sido a diabetes e a transformação hemorrágica, parece não haver relação entre ambos<sup>3</sup>.

A hemorragia intracerebral é uma complicação importante relacionada ao uso de rt-PA dada letalidade que impacta aproximadamente metade dos pacientes nessas condições<sup>3</sup>, sendo um determinante para não melhora dos pacientes estudados no presente estudo. Entretanto, a frequência de transformação hemorrágica (sintomática e

assintomática) encontrada (24,81%), foi inferior em relação ao estudo realizado por Ferreira et al., que encontraram frequência de 32,37% de transformação hemorrágica, sendo 21% assintomáticas e 10,98% sintomáticas<sup>15</sup>.

O diabetes, principal fator de risco encontrado relacionado a não melhora clínica dos pacientes pós-trombólise com rt-PA, já é bastante conhecida como um determinante a deterioração neurológica precoce pós-AVCi, principalmente pela sua relação com hiperfibrinogenemia que impacta diretamente a cascata de coagulação<sup>14</sup>.

Outros fatores, apesar de clinicamente relevantes para melhor prognóstico dos pacientes, não apresentaram associação com a não melhora clínica dos pacientes com AVCi. Nesse estudo, encontrou-se uma tendência do sexo masculino e do fato de ser idoso como determinantes à não melhora clínica de acordo com escore NIHSS.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, semelhantemente a outros estudos<sup>16,17</sup>. Em um estudo de coorte, Savitz et al. evidenciaram que as lesões oclusivas vasculares foram mais propensas a recanalizar em mulheres do que homens em resposta ao trombolítico endovenoso<sup>18</sup>.

No estudo, onde a idade igual ou superior a 60 anos apresentou tendência de aumento do risco da não melhora clínica, a idade média dos participantes foi de 66,14 anos, próxima à encontrada na literatura<sup>19,20</sup>. Engelter et al. mostraram que pacientes com AVC tratados com rt-PA por via endovenosa com idade igual ou superior a 80 anos apresentaram um resultado menos favorável do que os mais jovens<sup>21</sup>. Ressalta-se, porém, que alguns trabalhos evidenciam que os benefícios da trombólise mostraram-se independentes da idade<sup>20,21</sup>.

A idade não deve ser um critério de exclusão para avaliar a possibilidade do uso do rt-PA, notadamente naqueles com bom estado geral e sem disfunção de órgãos. O uso crescente do rt-PA nos indivíduos acima de 80 anos e a sua inclusão em ensaios clínicos e estudos randomizados permitiu obter conclusões acerca dos benefícios dessas estratégias terapêuticas nesta faixa etária<sup>21</sup>. A possibilidade de pacientes idosos se beneficiarem de trombólise é clinicamente relevante, uma vez que a idade é um dos principais fatores determinantes de incapacidade e morte em pacientes com AVC<sup>22</sup>.

Outros fatores clinicamente importantes como histórico de hipertensão arterial, tabagismo e características clínicas durante a admissão não apresentaram relação estatística com a não melhora clínica.

A casuística apresentou elevada frequência de fatores de risco entre os pacientes estudados. Hipertensão

arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente na amostra estudada, assim como foi encontrado em outros estudos<sup>23,24</sup>. Dados do estudo NINDS e de um recente estudo aberto canadense mostraram que glicemia e níveis não controlados de pressão arterial são marcadores de resultados adversos em pacientes tratados com trombólise<sup>25</sup>. o que corrobora com os dados encontrados nesse estudo, no qual a maior parte dos participantes era hipertenso e o diabetes foi um fator de risco para não melhora clínica.

Medidas simples para agilizar a terapia trombolítica são importantes para reduzir as incapacidades funcionais e a mortalidade. Além disso, é imprescindível trabalhar a prevenção dos fatores de risco modificáveis para diminuir a ocorrência do AVC, com ênfase na redução das taxas epidemiológicas do diabetes e com medidas de promoção de saúde focadas no controle glicêmico.

## ■ CONCLUSÃO

Os determinantes da não melhora clínica de pacientes vítimas de AVCi que utilizaram trombolítico rt-PA encontrados no presente estudo foram a presença de diabetes e a de transformação hemorrágica pós-trombólise. Esses fatores devem ser considerados para pacientes com AVCi agudo submetidos à terapia trombolítica, com o objetivo de proporcionar melhor avaliação do prognóstico dos pacientes.

## Declarção de Contribuição do Autor

HLMF: conceituação, redação, revisão e edição, curadoria de dados, metodologia e administração de projetos. FWSF: conceituação, análise formal, software, redação, revisão e edição, curadoria de dados, metodologia e administração de projetos. AVFC: redação, revisão e edição; CNBA: redação, revisão e edição; RCD: redação, revisão e edição; GVR: redação, revisão e edição; JAC: conceituação, análise formal, software, redação, revisão e edição, curadoria de dados, metodologia e administração de projetos.

## Agradecimentos

Em memória de Fernando Adami.

## Financiamento

Nenhum.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

## ■ REFERÊNCIAS

1. da Silva Paiva L, Oliveira FR, de Alcantara Sousa LV, dos Santos Figueiredo FW, de Sá TH, Adami F. Decline in Stroke Mortality Between 1997 and 2012 by Sex: Ecological Study in Brazilians Aged 15 to 49 Years. *Scientific Reports* 2019; 9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39566-8>
2. De Santana NM, Dos Santos Figueiredo FW, De Melo Lucena DM, Soares FM, Adami F, De Carvalho Pádua Cardoso L, et al. The burden of stroke in Brazil in 2016: An analysis of the Global Burden of Disease study findings 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Research Notes* 2018; 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3842-3>
3. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke*. 2002; 33: 2047–52.

4. Ortiz GA, L. Sacco R. National institutes of health stroke scale (nihss). Wiley StatsRef: Statistics Reference Online 2014.
5. Lyden PD, Lu M, Levine S, Brott TG, Broderick J. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials. *Stroke* 2001; 32: 1310–7.
6. Lyden P. Using the national institutes of health stroke scale: a cautionary tale. *Stroke* 2017; 48: 513–9.
7. Cooray C, Fekete K, Mikulik R, Lees KR, Wahlgren N, Ahmed N. Threshold for NIH stroke scale in predicting vessel occlusion and functional outcome after stroke thrombolysis. *International Journal of Stroke* 2015; 10: 822–9.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of Internal Medicine* 2007; 147: 573–7.
9. Figueiredo FW dos S, Adami F. Steps for the decision making based on the statistical analyses. *Journal of Human Growth and Development* 2017; 27: 350–2. DOI: <https://doi.org/10.7322/jhgd.141278>
10. He Y, Yang Q, Liu H, Jiang L, Liu Q, Lian W, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and AQP4 upregulation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020; 29: 104997.
11. Yu WM, Abdul-Rahim AH, Cameron AC, Kőrv J, Sevcik P, Toni D, et al. The incidence and associated factors of early neurological deterioration after thrombolysis: results from SITS registry. *Stroke* 2020; 51: 2705–14.
12. Ong C-T, Wong Y-S, Wu C-S, Su Y-H. Outcome of stroke patients receiving different doses of recombinant tissue plasminogen activator. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11: 1559.
13. Tanaka K, Matsumoto S, Furuta K, Yamada T, Nagano S, Takase K, et al. Differences between predictive factors for early neurological deterioration due to hemorrhagic and ischemic insults following intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2019: 1–6.
14. Lee S-J, Hong JM, Lee SE, Kang DR, Ovbiagele B, Demchuk AM, et al. Association of fibrinogen level with early neurological deterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes. *BMC Neurology* 2017; 17: 1–7.
15. Ferreira DB. Transformação Hemorrágica pós-rtPA Endovenoso: frequência e fatores de risco em Unidade de AVC de um hospital terciário. Hospital Geral de Fortaleza, 2017.
16. Tong X, George MG, Yang Q, Gillespie C. Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008–2012. *International Journal of Stroke* 2014; 9: 728–34.
17. Boehme AK, Siegler JE, Mullen MT, Albright KC, Lyrer MJ, Monlezun DJ, et al. Racial and gender differences in stroke severity, outcomes, and treatment in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014; 23: e255–61.
18. Savitz SI, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke* 2005; 36: 1447–51.
19. de Carvalho JJF, Alves MB, Viana GÁA, Machado CB, dos Santos BFC, Kanamura AH, et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. *Stroke* 2011; 42: 3341–6.
20. Eissa A, Krass I, Bajorek B V. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 399–409.
21. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of  $\geq 80$  versus  $< 80$  years of age—a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing* 2006; 35: 572–80.
22. Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995; 26: 392–8.
23. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke* 2008; 39: 2485–90.
24. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *International Journal of Stroke* 2009; 4: 354–64.
25. Caso V, Paciaroni M, Venti M, Palmerini F, Silvestrelli G, Milia P, et al. Determinants of outcome in patients eligible for thrombolysis for ischemic stroke. *Vascular Health and Risk Management*. 2007; 3: 749.

## Abstract

**Introduction:** thrombolytic therapy is the primary saving measure adopted in ischemic cerebrovascular accident (ICVA) victims, adequate for most of them. However, some patients do not show clinical progress, worsening the prognosis, which constitutes an essential scientific gap.

**Objective:** to analyze the determinants of clinical non-improvement in stroke patients who used rt-PA thrombolytic agents.

**Methods:** retrospective observational case-control study, carried out from 2014 to 2017 through an active search of medical records of CVA patients undergoing thrombolytic therapy in a reference hospital in Ceará. Clinical failure was characterized as no reduction in the National Institutes of Health Stroke Scale-Score (NIHSS).

**Results:** a total of 139 patients enrolled in the study in a single CVA unit. The mean age was 66.14 years (range 34 to 95). The 24-hour follow-up was completed in 100% of patients. A favorable result 24 hours post-thrombolysis was observed in 113 patients (81.29%), and there was no clinical improvement in 26 (18.7%). Post-thrombolysis hemorrhagic transformation was a strong predictor of no improvement ( $p=0.004$ ), and diabetes was the main modifiable risk factor found ( $p=0.040$ ).

**Conclusion:** diabetes and hemorrhagic transformation after thrombolysis were identified as risk factors for clinical non-improvement in patients with acute stroke undergoing thrombolytic therapy.

**Keywords:** epidemiology, NIHSS, stroke, thrombolysis, thrombolytic therapy.

©The authors (2023), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.