

FATORES DE RISCO DOS DOENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO
SUBMETIDOS A TROMBÓLISE ENDOVENOSA – REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA

RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE PATIENTS UNDERGOING INTRAVENOUS
THROMBOLYSIS - A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO SOMETIDOS A
TROMBÓLISIS INTRAVENOSA - UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Marisa Ferreira¹
Lilia Curopos²
Ernesto Pinheiro³
Pedro Beirão⁴

¹Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro- Serviço de Urgência de Vila Real, Portugal
(mfferreira1801@gmail.com) | <https://orcid.org/0000-0002-2552-6004>

²Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro- Serviço de Urgência de Vila Real, Portugal
(lilia1987curopos@hotmail.com) | <https://orcid.org/0009-0003-0437-3832>

³Cirurgia no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro- Serviço de Urgência de Vila Real, Portugal
(ernestopinheiro@sapo.pt) | <https://orcid.org/0009-0009-3537-5199>

⁴Unidade Local de Saúde de Bragança- Serviço de Urgência de Macedo de Cavaleiros , Portugal
(pep.459@gmail.com) | <https://orcid.org/0009-0007-0825-8291>

Corresponding Author
Marisa Ferreira
R. dos Lagoeiros 43,
5000-188- Vila Real, Portugal
mfferreira1801@gmail.com

RECEIVED: 3rd December, 2023
ACCEPTED: 20th September, 2024
PUBLISHED: 30th September, 2024

Servir, 2(09), e33860

DOI:10.48492/servir0209.33860

2024



RESUMO

Introdução: A trombólise endovenosa tornou-se um tratamento padrão para doentes com Acidente Vascular Cerebral isquémico. Os resultados funcionais após o tratamento diferem.

Objetivo: Identificar os fatores de risco determinantes da resposta clínica em doentes com AVC isquémico submetido a trombólise endovenosa.

Métodos: Revisão sistemática da literatura de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Preferred Reporting Items para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA). Foram feitas pesquisas nas bases de dados eletrónicas: Pubmed e CINAHL Complete, com indexação de revistas de acesso livre de artigos desde janeiro de 2018 a 2023. A pesquisa foi efetuada por quatro revisores independentes, em 1 de outubro de 2023, resultando num corpus textual de 9 artigos com qualidade metodológica.

Resultados: Os fatores de risco dos doentes com AVC isquémico submetidos a trombólise endovenosa encontrados foram o aumento da idade, a pontuação NIHSS2 (imediatamente após a trombólise), colesterol total, azoto ureico, tomografia computadorizada 24h após a trombólise, trombose venosa profunda dos membros inferiores, hipertensão arterial e o cardioembolismo. Na maioria dos casos, a IV-rtPA foi realizada até às 3 horas, sendo a transformação hemorrágica uma das preocupações da IV-rtPA.

Conclusão: Os resultados deste estudo sugerem que o tempo-porta, a sintomatologia inicial e o local de oclusão arterial são fatores preditores de resposta clínica à trombólise endovenosa, como tratamento agudo do AVC isquémico.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; isquémico; trombólise endovenosa.

ABSTRACT

Introduction: Intravenous thrombolysis has become a standard treatment for patients with ischemic stroke. Functional results after treatment differ.

Objective: To identify the risk factors determining clinical response in ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis.

Methods: Systematic review of the literature according to the guidelines established by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Searches were carried out in the electronic databases: Pubmed and CINAHL Complete, with indexing of free access journals of articles from January 2018 to 2023. The search was carried out by four independent reviewers, on October 1, 2023, resulting in a textual corpus of 9 articles with methodological quality.

Results: The risk factors found for patients with ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis were increased age, NIHSS2 score (immediately after thrombolysis), total cholesterol, urea nitrogen, and computed tomography 24 hours after thrombolysis, deep vein thrombosis of the lower limbs, hypertension and cardioembolism. In most cases, IV-rtPA was performed within 3 hours, with hemorrhagic transformation being one of the concerns of IV-rtPA.

Conclusion: This study highlights that late arrival in the time window, mild symptoms and previous stroke are strong predictors of not proceeding with thrombolysis.

Keywords: stroke; ischemic; intravenous thrombolysis.

RESUMEN

Introducción: La trombólisis intravenosa se ha convertido en un tratamiento estándar para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. Los resultados funcionales después del tratamiento diferieren.

Objetivos: Identificar los factores de riesgo que determinan la respuesta clínica en pacientes con ictus isquémico sometidos a trombólisis intravenosa.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura según las pautas establecidas por el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Las búsquedas se realizaron en las bases de datos electrónicas: Pubmed y CINAHL Complete, con indexación de revistas de acceso libre de artículos desde enero de 2018 hasta 2023. La búsqueda fue realizada por cuatro revisores independientes, el 1 de octubre de 2023, dando como resultado un corpus textual de 9 artículos con calidad metodológica.

Resultados: Los factores de riesgo hallados en los pacientes con ictus isquémico sometido a trombólisis intravenosa fueron el aumento de la edad, la puntuación NIHSS2 (inmediatamente después de la trombólisis), el colesterol total, el nitrógeno ureico, la tomografía computarizada 24 horas después de la trombólisis, la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, la hipertensión y el cardioembolismo. En la mayoría de los casos, el IV-rtPA se realizó en un plazo de 3 horas, siendo la transformación hemorrágica una de las preocupaciones del IV-rtPA.

Conclusión: Este estudio destaca que la llegada tardía a la ventana temporal, los síntomas leves y el ictus previo son fuertes predictores de no proceder con la trombólisis.

Palabras Clave: accidente cerebrovascular; isquémico; trombólisis intravenosa.

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é prevalente em todo o mundo, tendo sido classificado como a terceira doença mais mortal (Wen et al., 2020). De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022), há 15 milhões de pessoas que sofrem de AVC todos os anos, sendo a principal causa de incapacidade em todo o mundo. A Global Stroke Factsheet, publicada em 2022, revela que o risco de desenvolver um AVC ao longo da vida aumentou 50% nos últimos 17 anos e que, atualmente, se estima que 1 em cada 4 pessoas venham a ter um AVC durante a sua vida. A recanalização vascular precoce para restaurar a perfusão normal do fluxo sanguíneo é a forma mais eficaz de reduzir a incapacidade e a mortalidade em doentes com AVC isquémico agudo. A trombólise endovenosa com ativador do plasminogénio tecidual recombinante (rtPA) é o método de tratamento mais económico e conveniente (Marko et al., 2022).

O AVC isquémico agudo é o tipo mais comum, com uma taxa de mortalidade superior a 50% (Global Stroke Factsheet, 2022). A segurança e a eficácia da trombólise endovenosa para o AVC isquémico agudo foram estudadas e reconhecidas por diretrizes multinacionais. Contudo, as evidências indicam que são baixas as taxas de doentes que recebem o tratamento com rtPA, em alguns países. Uma das principais razões para, é que a trombólise endovenosa aumenta o risco de transformação hemorrágica. Esta pode afetar a eficácia e a segurança da trombólise, causar uma rápida deterioração e a morte dos doentes e dificultar a promoção da terapêutica trombolítica (Wen et al., 2020).

A trombólise endovenosa com rtPA é o procedimento gold standard no tratamento do AVC isquémico agudo recomendado pela World Stroke Association, que é realizado através de rtPA (Alteplase). Geralmente, o tempo de preparação para a realização da trombólise divide-se em pré-hospitalar e intra-hospitalar. Se este tempo puder ser encurtado, a eficácia da trombólise pode ser aumentada. No entanto, o resultado funcional dos doentes com AVC isquémico agudo após receberem esta terapêutica é influenciado por uma variedade de fatores, pelo que o objetivo do nosso estudo foi avaliar os preditores de resultados da terapêutica trombolítica endovenosa em doentes com AVC isquémico agudo. Partindo destes pressupostos, objetiva-se, com a presente revisão sistemática da literatura, mapear a evidências científicas que permitam identificar os fatores de risco determinantes da resposta clínica em doentes com AVC isquémico submetido a trombólise endovenosa.

1. Estado da Arte

O AVC isquémico é uma doença que inicia com uma série de alterações no cérebro que, se não forem tratadas imediatamente, podem causar a morte da parte afetada do cérebro. O AVC isquémico é causado pela obstrução ou interrupção do fornecimento de sangue ao cérebro. A falta de irrigação sanguínea provoca uma perturbação da função cerebral ou a morte (necrose) das células nervosas (Kuriakose & Xiao, 2020).

Nos primeiros minutos, a várias horas após o início da disfunção neurológica em doentes com AVC, este é o único momento em que é possível evitar a morte ou a incapacidade permanente, pelo que o tratamento imediato e adequado dos doentes com AVC deve ser efetuado nesse período, de modo a otimizar a gestão do AVC agudo (Powers et al., 2019). A maior parte das causas do AVC é um coágulo sanguíneo que obstrui as artérias que irrigam o cérebro, pelo que a administração de agentes anti-coágulos (trombolíticos) é considerada um esforço que pode reduzir os danos causados pela isquemia, fazendo regressar o fluxo sanguíneo ao normal. É alcançada uma elevada taxa de melhoria clínica quando o fluxo sanguíneo é restaurado logo após a ocorrência do bloqueio. O agente mais utilizado, aprovado para utilização, é um agente trombolítico com ativador do rtPA (Powers et al., 2019; Kuriakose & Xiao, 2020).

A trombólise endovenosa com ativador do rtPA melhora o resultado dos doentes com AVC isquémico que podem ser tratados nas 3 horas seguintes ao início dos sintomas. A eficácia da trombólise foi demonstrada, apesar de um risco acrescido de transformação hemorrágica grave em doentes tratados com rtPA. O conhecimento dos fatores de risco para a transformação hemorrágica grave pode melhorar a seleção dos doentes e a segurança deste tratamento (Kuriakose & Xiao, 2020; Tanaka et al., 2020). A trombólise endovenosa com rtPA é o gold standard no tratamento do AVC isquémico agudo recomendado pela World Stroke Association, que é realizado através da injeção endovenosa do fármaco rtPA (Alteplase). Geralmente, o tempo de preparação para a realização da trombólise divide-se em pré-hospitalar e intra-hospitalar. Se este tempo puder ser encurtado, a eficácia da trombólise pode ser aumentada (Herpich & Rincon, 2020).



Face a tal, este estudo tem como objetivo identificar os fatores de risco determinantes da resposta clínica em doentes com AVC isquémico submetido a trombólise endovenosa.

2. Métodos

Este estudo foi realizado de acordo com as normas de revisão sistemática da literatura da Cochrane e do Joanna Briggs Institute (JBI). Uma revisão sistemática da literatura é um estudo de pesquisa de estudos, em que, para se qualificar como tal, tem de possuir padrões de transparência e reprodutibilidade, usando-se métodos explícitos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar os resultados empíricos dos estudos incluídos (Aromataris & Munn, 2020).

Tendo em conta os autores supracitados, a presente revisão sistemática da literatura caracteriza-se por ser uma meta-síntese, ou seja, consiste num “processo interpretativo” que exige que os “revisores categorizem os achados dos estudos; agreguem as categorias para desenvolver achados pertinentes” (Cunha & Santos, 2021, p. 35).

2.1 Formulação da questão de investigação

Uma revisão sistemática pode ter um conjunto de objetivos a serem alcançados, mas a formulação do problema, a partir do qual evolui a questão da pesquisa, é o objetivo principal, sendo o seu foco importante (Donato & Donato, 2019; Cunha & Santos, 2021).

O AVC isquémico é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade em todo o mundo (OMS, 2022). Investigar os fatores de risco dos doentes submetidos a trombólise endovenosa é essencial para avançar no tratamento de AVC e assegurar que os benefícios da trombólise endovenosa sejam atingidos enquanto se minimizam os riscos associados. Partindo desta premissa, definiu-se a seguinte questão de investigação, de acordo com o método PICOD:

- Quais os fatores de risco dos doentes com AVC isquémico submetidos a trombólise endovenosa?

2.1.1 Critérios de Inclusão/exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão têm como princípio direcionar a pesquisa nas bases de dados científicas, possuindo um impacto decisivo sobre os documentos que serão encontrados na busca, pelo que devem ser explícitos e objetivos (Donato & Donato, 2019; Cunha & Santos, 2021). Para tal, na realização da pesquisa foram definidos critérios de inclusão e exclusão, encontrando-se apresentados na tabela seguinte (Tabela 1).

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
[P] Participantes	• Pessoa vítima de AVC isquémico	• Outro tipo de AVC • Doentes em idade pediátrica
[I] Intervenção	• Trombólise endovenosa	• Estudos que não se referiram à administração de trombólise endovenosa
[C] Comparações/contexto estudo	• Variável conforme estudo	
[O] Resultados	• Fatores de risco	• Estudos que não respondam à questão de investigação
[D] Desenho do estudo	Estudos controlados randomizados; retrospectivo; prospectivos; ensaios clínicos; estudo de coorte.	Desenhos de estudos de perfil diferente dos de inclusão
Data de publicação	• 2018-2023	
Línguas	• Português e inglês	
Disponibilidade do artigo	• Full-text	

2.2 Estratégia de pesquisa

Esta revisão sistemática foi orientada de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Preferred Reporting Items para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) (Page et al., 2021), cujo protocolo se baseou na estrutura PI[C]OD (Eriksen & Frandsen, 2018) para estabelecer os métodos e o plano de ação utilizados. Foram feitas pesquisas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e CINAHL Complete, uma vez que incluem uma rigorosa indexação de revistas de acesso livre de artigos desde janeiro de 2018 a 2023.

Os termos de pesquisa utilizados foram refinados, inicialmente, nas referidas bases de dados para se encontrar termos semelhantes e testar o uso de truncção “*”, ou seja, para, desta forma, se verificar a sua sensibilidade. A estratégia de pesquisa utilizada, para cada base de dados, de acordo com os seguintes termos: “ischemic stroke” [MeSH Terms] OR Acute Ischemic Stroke [Text Word]; “thrombolytic therapy” [MeSH Terms]; “Administration, Intravenous” [MeSH Terms]; “tissue plasminogen activator” [MeSH Terms] OR tissue plasminogen activator [Text Word]. Estes termos-chave da pesquisa foram combinados com o recurso aos operadores booleanos “AND” e “OR” para obter os resultados da pesquisa.

2.3 Seleção dos estudos

A pesquisa foi efetuada por quatro revisores independentes em 1 de outubro de 2023. As referências bibliográficas foram exportadas para o software o Rayyan Systems Inc., ferramenta de investigação financiada pela Qatar Foundation. Após a exportação dos estudos para o Rayyan Systems Inc., os artigos que se encontravam duplicados foram excluídos. Os revisores independentes reuniram previamente à seleção dos estudos para aferir os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. A seleção dos estudos ocorreu em dois momentos. No primeiro foi realizada a leitura pelo título e resumo, onde foram eliminados os estudos que não cumpriam com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. No segundo momento, os estudos foram analisados em texto integral de modo a verificar a sua adequação aos critérios de inclusão previamente definidos. Em cada um dos momentos, a seleção foi efetuada por quatro revisores independentes, não se verificando discordância entre os revisores. Tal como referido, o processo de avaliação e seleção dos estudos foi efetuado de acordo com o diagrama PRISMA (Page et al., 2021). Após a seleção dos artigos incluídos na síntese qualitativa foram extraídas as informações que se consideraram importantes, nomeadamente autor e data e local do estudo, critérios de inclusão e critérios de exclusão, amostra, metodologia de estudo e resultados.

Para se avaliar a concordância entre os investigadores, recorreu-se ao coeficiente kappa de Cohen, o qual varia de -1 a +1, sendo que 0 representa a concordância expectável ao acaso e 1 representa a concordância perfeita entre investigadores, ainda que possa haver valores abaixo de 0, muito improváveis (25). A interpretação dos resultados do Coeficiente de kappa de Cohen encontra-se na tabela 2. Na seleção dos estudos e em relação à avaliação da concordância inter examinadores foi utilizado o Coeficiente de kappa de Cohen. O valor de kappa foi de 90% para a leitura dos títulos e resumos e de 87% do texto integral. Estes valores foram 1.0, como consta na tabela 3, pelo que são consideradas as concordâncias perfeitas.

Tabela 2 – Interpretação do Coeficiente kappa de Cohen

Valor de Kappa	Nível de concordância	% de dados de confiança
0 – 0,20	Nenhum	0 – 4%
0,21 – 0,39	Mínimo	4 – 15%
0,40 – 0,59	Fraco	15 – 35%
0,60 – 0,79	Moderado	35 – 63%
0,80 – 0,90	Forte	64 – 81%
Superior a 0,90	Quase Perfeito	82 – 100%

As discordâncias entre os investigadores foram solucionadas através de uma reavaliação para a obtenção de consenso e da avaliação da qualidade dos artigos, através da checklist de Downs e Black.



2.4 Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos passa pelo preenchimento da checklist de Downs e Black, para estudos randomizados e não randomizados, foi dividida em 5 grupos: Reportação, Validade Externa, Validade Interna, Confusão e Poder e é formada, ao todo, por 27 itens. A pontuação total de cada estudo indicou a sua classificação: “excelente qualidade”, com uma pontuação de 26 a 28, “boa qualidade”, com uma pontuação de 20 a 25, “qualidade moderada”, com uma pontuação de 15 a 19 ou “má qualidade”, com uma pontuação de 14 ou inferior. Neste pressuposto, a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na presente revisão sistemática da literatura apresentaram “excelente qualidade”, com uma pontuação de 26 a 28.

2.5. Síntese e análise dos resultados

Os dados recolhidos dos artigos incluídos foram sintetizados e sistematizados sob a forma de tabela, de acordo com os resultados obtidos. Finalmente procedeu-se à análise qualitativa global e estratificada dos dados recolhidos e respetiva interpretação à luz do conhecimento atual.

Um total de 338 artigos foi encontrado nas bases de dados PubMed e CINAHL complete. Destes, 96 foram removidos por duplicação. Transitaram para a fase seguinte 242 artigos, dos quais, 193 foram excluídos com base no título e resumo e 17 por não ter acesso a full text. Foram selecionados 49 artigos e avaliados pelos critérios de inclusão, excluíram-se 32 por não responderem aos critérios de inclusão, tendo sido 8 excluídos pelo idioma (Figura 1).

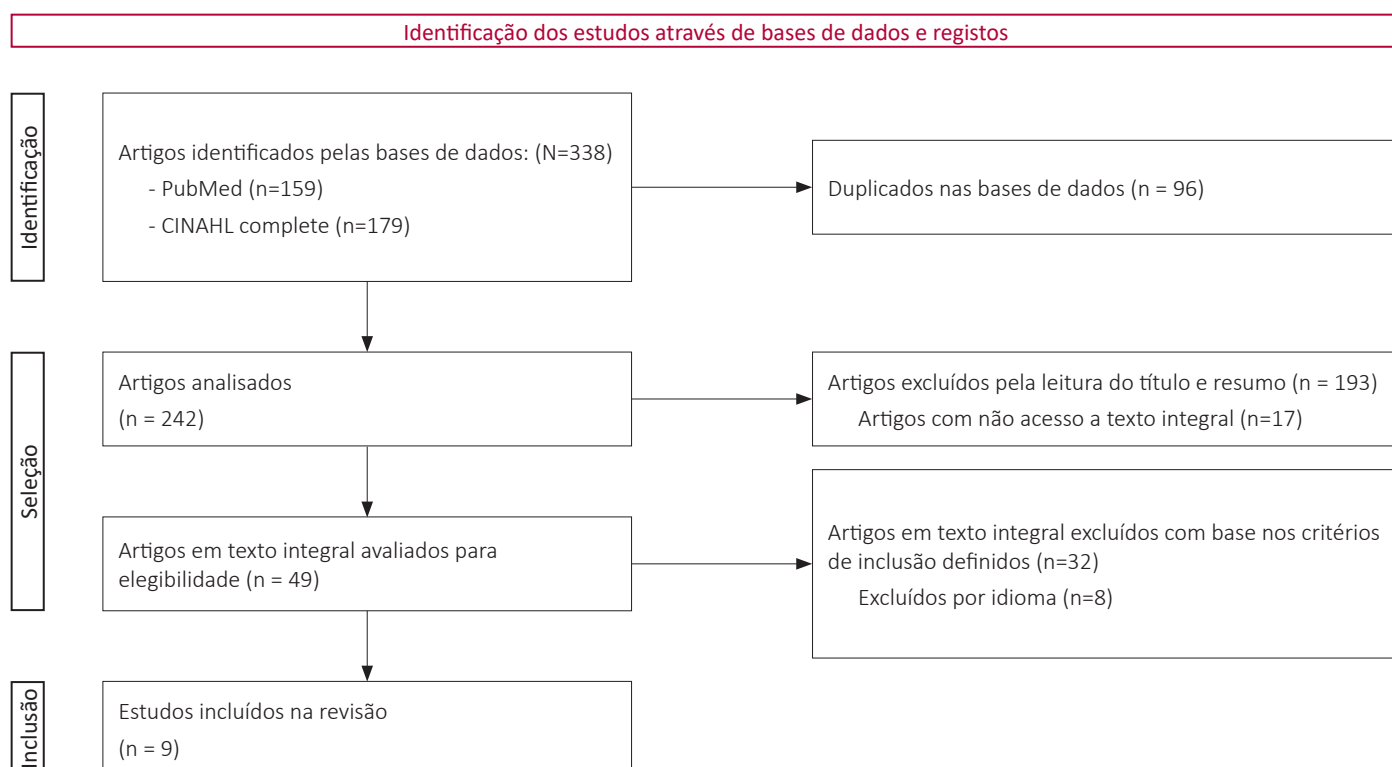


Figura 1 – Diagrama de fluxo do PRISMA 2020

3. Resultados

Na tabela 3 descrevem-se as principais características de cada um dos 9 estudos incluídos na presente revisão sistemática da literatura.

Ferreira, M., Curopos, L., Pinheiro, E., & Beirão, P. (2024).

Fatores de risco dos doentes com Acidente Vascular Cerebral isquémico submetidos a trombólise endovenosa:

Revisão sistemática da literatura.

Servir, 2(09), e33860. <https://doi.org/10.48492/servir0209.33860>

7

Tabela 3 – síntese dos artigos incluídos na revisão

Autores / ano de publicação / país	Design de estudo	População / Amostra	Principais resultados
Zhang et al. (2021) – China	Análise retrospectiva dos dados clínicos de doentes com AVC isquémico tratados com trombólise endovenosa com rtPA. Os doentes foram divididos em grupo de hemorragia e um grupo sem hemorragia de acordo com a situação de hemorragia dentro de 24 horas após o tratamento trombolítico. Os dois grupos foram analisados em termos de fatores de risco pré-trombólise. A análise de regressão logística foi utilizada para analisar os fatores de risco independentes associados à hemorragia pós-trombólise	237 doentes, com idades compreendidas entre os 24 e os 92 anos (média de 66,98±11,2 anos); 146 do sexo masculino (61,6%) e 91 do sexo feminino (38,4%).	Após a trombólise endovenosa: 91 casos com hemorragia e 146 casos sem hemorragia. A análise de regressão logística mostrou que a fibrilhação auricular, a pressão arterial sistólica antes da trombólise, a contagem de plaquetas e os fármacos antiplaquetários foram fatores de risco independentes para a hemorragia após a trombólise endovenosa ($p<0,05$).
Amalia, L. (2023) - Indonésia	Estudo observacional analítico com um desenho de coorte retrospectivo com doentes com AVC isquémico confirmado, divididos em dois grupos, trombólise com atraso e sem atraso. Um teste de regressão logística foi realizado para determinar o preditor independente de trombólise tardia.	141 doentes com diagnóstico de AVC isquémico; grupo “Atraso” ($n=118$) com média de idade de 58,29±11,19, sendo 75 (64%) homens e 43 (36%) mulheres; grupo “não atraso” ($n=23$): com média de idade de 55,57±15,55, sendo 9 (39%) homens e 14 (61%) mulheres.	Um total de 118 (83,69%) doentes foram incluídos na categoria “atraso”, enquanto 23 (16,31%) foram incluídos na categoria “não atraso”. Os doentes incluídos na categoria “atraso” tinham uma média de idade de 58,29±11,19 anos, com um rácio entre os sexos masculino e feminino de 57%, enquanto os doentes incluídos na categoria “não atraso” tinham uma média de idade de 55,57±15,55 anos, com um rácio entre os sexos masculino e feminino de 66%. A pontuação NIHSS à admissão foi um fator de risco significativo para o atraso da trombólise. A idade, o início do AVC, o sexo feminino, a pontuação NIHSS na admissão e a pontuação NIHSS na alta, fatores preditores independentes de trombólise tardia. No entanto, todos eles não foram estatisticamente significativos.
Situmeang et al. (2023) - Indonésia	Estudo retrospectivo, com dados dos registos médicos de doentes com AVC isquémico. O início foi categorizado em doentes com duração entre o início dos sintomas e a chegada ao SU $\leq 4,5$ h, doentes com início $>4,5$ h e doentes com início desconhecido. Nos doentes com início desconhecido, foram consultados os registos médicos para determinar se foi efetuada trombólise. As durações de imagens por especialistas e duração de permanência no serviço foram definidas como o momento em que o doente entrou no SU até à realização da neuroimagem, o doente foi avaliado pelo serviço de neurologia ou neurocirurgia e o momento em que o doente entrou nos cuidados hospitalares (SU, SE ou UCI), respetivamente. Tempo de início do tratamento trombolítico: definido como o tempo entre a chegada ao SU e o início do tratamento trombolítico. As razões para a não realização da trombólise foram categorizadas de acordo com as contra-indicações e, adicionalmente, devido a razões não técnicas, como a recusa do doente/família.	145 doentes com AVC isquémico	A trombólise efetuada em 10 doentes (6,90%): 9 com duração entre o início dos sintomas e a chegada ao SU $\leq 4,5$ h e 1 com início desconhecido. As causas de não realização de trombólise não consistiram na melhoria clínica (35,14%), sintomas ligeiros não incapacitantes (32,43%), recusa do doente/família (18,92%), enfarte extenso (5,41%), convulsões no início (2,7%), bem como antecedentes de diátese hemorrágica aguda (2,7%) e hemorragia gastrointestinal (2,7%). Trombólise endovenosa foi realizada: em 6,90% de todos os doentes com AVC isquémico (21,28% quando ajustada para doentes elegíveis com início $\leq 4,5$ h). O atraso pré-hospitalar $>4,5$ h foi a causa mais comum de atraso do tratamento trombolítico (68,28% dos doentes que apresentam mais de 4,5 h ou com início desconhecido). Entre os doentes que com $\leq 4,5$ h, as causas de suspensão da trombólise incluíram a melhoria clínica (35,14%), sintomas ligeiros não incapacitantes (32,43%), recusa do doente/família (18,92%), enfarte extenso (5,41%), convulsões no início (2,7%), bem como antecedentes de diátese hemorrágica aguda (2,7%) e hemorragia gastrointestinal (2,7%).



Autores / ano de publicação / país	Design de estudo	População / Amostra	Principais resultados
Polk et al. (2018) - EUA	Estudo retrospectivo. Análise de um conjunto de dados de três anos de um grande registo de AVC sobre a administração de rtPA com base no folheto informativo da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, explicitamente para a utilização do ativador do rtPA no AVC isquémico agudo.	663 doentes com AVC isquémico elegíveis para receber rtPA	Dos 663 doentes com AVC isquémico agudo, 241 receberam rtPA e 422 foram excluídos com base em contraindicações específicas de exclusão absoluta e relativa. Os doentes com mais de 80 anos e os que apresentavam sintomas de AVC ligeiros ou com melhoria rápida, bem como NIHSS mais elevado, influenciaram significativamente a decisão de excluir doentes com AVC do rtPA.
Siham et al. (2023) - Marrocos	Estudo retrospectivo. Incluiu todos os doentes com diagnóstico final de AVC isquémico agudo. As razões para a não trombólise foram analisadas para todos os doentes e para os admitidos dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas.	3.562 doentes com AVC isquémico agudo	Entre os 3.562 doentes com AVC isquémico agudo, 3.365 (94,4%) foram excluídos de trombólise; 2.871 (80,6%) foram admitidos fora da janela de tempo da terapêutica, o que representa o principal motivo de exclusão da trombólise. O alerta de trombólise (AT) foi acionado em 691 (19,4%) doentes e 197 doentes foram submetidos à terapêutica (o que representa 28,5% do alerta de trombólise e 5,5% de todos os doentes com AVC isquémico agudo). O AVC ligeiro e a melhoria rápida dos sintomas de AVC foram também razões para a não realização de trombólise, o que explica a média elevada do score inicial da NIHSS, superior a 12, no grupo da trombólise.
Bergh et al. (2022) - Noruega	Análise retrospectiva dos dados de um registo local, o Akershus Study of Ischemic Stroke and Thrombolysis 1 (ASIST-1), que inclui dados sobre todos os doentes consecutivos admitidos na Unidade de AVC do Hospital Universitário de Akershus (AUH), Noruega.	535 doentes com AVC isquémico agudo; média de idade de 74 anos (variação 17-98) e 219 (41%) eram mulheres.	Dos 535 doentes admitidos com AVC isquémico agudo, 74% apresentavam contraindicações relativas, os motivos mais comuns foram sintomas ligeiros e melhoria dos sintomas. AVC prévio (odds ratio (OR) 3,32, intervalo de confiança de 95%, intervalo de confiança (IC95%) 1,99-5,52), chegar entre 3h e 4,5h após o início (OR 7,76, IC95% 3,73-16,11) ou ter sintomas leves (OR 2,33, IC95% 1,56-3,49) foram todos preditores significativos de não receber tratamento trombolítico. Contraindicações absolutas n=65 (26%); Anticoagulação 51 (21%); Hipertensão arterial grave não controlada (pressão arterial sistólica >185 mmHg ou pressão arterial diastólica >110 mm Hg) 7 (3%); Infarte da artéria cerebral média >1/3 visível na TC 7 (3%).
Liu & Wang (2022) - China	Estudo de coorte de base populacional. Todos os doentes foram submetidos ao tratamento de trombólise endovenosa. A função neurológica com défice foi definida pelo NIHSS ≥ 16 no dia 7 após o início, indicando a gravidade do AVC.	878 doentes com AVC isquémico agudo; 605 homens e 273 mulheres; média de idades de 67.72 $\pm$ 11.31 anos.	Os fatores de risco identificados foram: a idade [OR: 1,099, IC 95%: 1,052-1,194, p<0,001]; pontuação NIHSS2 (imediatamente após a trombólise, OR: 1,286, IC 95%: 1,201-1,377, p<0,001), colesterol total (CHOL; OR: 1,614, IC 95%: 1,036-2,514, p<0,05), azoto ureico (UREA; OR: 1,205, IC 95%: 1,045-1,390, p<0,05), tomografia computadorizada 24h após a trombólise (CT2; OR: 6,153, IC 95%: 2,696-14,045, p<0,001) e trombose venosa profunda dos membros inferiores (LDVT; OR: 4,398, IC 95%: 1,560-12,398, p<0,05).

Ferreira, M., Curopos, L., Pinheiro, E., & Beirão, P. (2024).

Fatores de risco dos doentes com Acidente Vascular Cerebral isquémico submetidos a trombólise endovenosa:

Revisão sistemática da literatura.

Servir, 2(09), e33860. <https://doi.org/10.48492/servir0209.33860>

9

Autores / ano de publicação / país	Design de estudo	População / Amostra	Principais resultados
Jacobsen et al. (2023) - Noruega	Ensaio clínico Norwegian Tenecteplase Stroke Trial: um ensaio de fase 3 que investigou a segurança e a eficácia do tenecteplase versus alteplase em doentes com AVC isquémico agudo. Os doentes diagnosticados com isquemia cerebral aguda ou acidente isquémico transitório foram classificados como grupo de AVC, e os doentes com qualquer outro diagnóstico que não AVC isquémico ou acidente isquémico transitório como grupo de repetição. Os doentes foram agrupados post-hoc em jovens (< 60 anos) e idosos (≥ 60 anos).	1091 doente: 211 (19,3%) tinham idade inferior a 60 anos; 434 (39,8%) eram do sexo feminino, com idade mediana de 77 anos (18-99 anos).	Mediana da NIHSS 4; 79 doentes (32,7%) dos 211 doentes com idade inferior a 60 anos foram diagnosticados como repetição. A mímica foi significativamente mais frequente entre os jovens (OR=3,3, 32,7% vs. 12,8%, $p<0,001$). Os diagnósticos de repetição mais frequentes entre os doentes com menos de 60 anos foram enxaqueca (11,8%), sem diagnóstico definido (11,4%) e vertigem periférica (3,3%). A repetição esteve independentemente associada à idade < 50 anos (OR=4,97, $p<0,001$) e não ter afasia na admissão (OR=2,95, $p=0,025$). Nenhum dos casos de repetição com idade inferior a 60 anos apresentou hemorragia intracerebral sintomática ou assintomática como complicação da trombólise. A trombólise com alteplase ou tenecteplase não causou hemorragia em nenhum caso com menos de 60 anos.
Eira et al. (2018). Portugal	Estudo retrospectivo, Incluiu doentes >80 anos com AVC isquémico submetidos a IV-rtPA. Foram analisadas variáveis demográficas, clínicas, ocorrência de transformação hemorrágica e prognóstico.	45 doentes, média de idade de 84,4 anos; predomínio do sexo feminino (62,2%).	Os principais fatores de risco foram a hipertensão arterial (68,9%) e o cardioembolismo (62,2%). Na maioria dos casos, a IV-rtPA foi realizada até às 3 horas (82,2%). Transformação hemorrágica em 22,2%, com pior prognóstico aos 3 meses ($p=0,000$). A gravidade do AVC e duração de internamento inferiores associaram-se a melhor prognóstico aos 3 meses ($p=0,025$ e $p=0,005$, respetivamente). O aumento da idade está associado a pior prognóstico. A transformação hemorrágica é uma das preocupações da IV-rtPA.

4. Discussão

O AVC isquémico é uma doença potencialmente devastadora que causa a morte num terço dos doentes e outro terço fica permanentemente incapacitados. A trombólise endovenosa com rtPA é um tratamento padrão para estes casos e prova ser uma terapêutica eficaz e segura no prazo de 3 a 4,5 horas após o início do AVC (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group, 1995). O significado da trombólise endovenosa mudou ao longo dos anos, pode ser utilizada como tratamento de oclusões primárias oclusões distais primárias, como resgate após trombectomia de oclusão proximal e/ou como terapêutica adjunta à trombectomia mecânica primária (Castonguay et al., 2019). De acordo com evidências recentes, não existe um consenso claro sobre as melhores práticas ou critérios para a administração de rtPA, embora a trombólise endovenosa seja utilizada na prática clínica. Os estudos incluídos na presente revisão mostram que o rtPA é um tratamento eficaz com um risco de 2-8% de hemorragia intracraniana sintomática (sICH).

A maioria dos critérios de exclusão para a realização de trombólise endovenosa nos doentes com AVC isquémico, em consonância com os estudos analisados, numa população com AVC é atribuída a contra-indicações demográficas, mais específicas ou relativas, indicando que a trombólise pode ser mais benéfica para uma população com AVC com critérios menos restritivos (Siham et al., 2023). As contra-indicações diferem de acordo com cada doente, representando situações clínicas comuns que suportam a maioria dos critérios de exclusão. Foram, assim, identificadas contra-indicações absolutas e relativas, incluindo fundamentos clínicos específicos para a exclusão (Castonguay et al., 2019; Bergh et al., 2022; Xiufu et al., 2022). A taxa de trombólise endovenosa no AVC isquémico agudo (AIS) é ainda baixa devido a várias contra-indicações absolutas e relativas, incluindo o atraso no tempo de admissão, que continua a ser a principal razão para a exclusão da trombólise. A angiografia por tomografia computadorizada permite a análise dos troncos supra-aórticos, do círculo de Willis e do estado das colaterais.



O tratamento trombolítico no AVC isquêmico agudo reduz a incapacidade relacionada com o AVC. O resultado primário do estudo de Bergh et al. (2022) foi a proporção de doentes não tratados com trombólise quando admitidos até 4,5 horas após o início do AVC isquêmico agudo. Os doentes não tratados com trombólise foram categorizados de acordo com os motivos de exclusão da terapêutica trombolítica e a principal razão enfatizada pelo neurologista de serviço de serviço. As razões para não trombólise endovenosa nas 4,5 horas seguintes ao início dos sintomas foram divididos em: i) contraindicações absolutas (anticoagulação, hipertensão grave não controlada, enfarte >1/3 da artéria cerebral média) e ii) outras contraindicações relativas (sintomas ligeiros, melhoria dos sintomas, chegada tardia, idade avançada, procedimento médico recente, risco hemorrágico elevado, comorbilidade, suspeita de repetição de AVC ou outras razões). A gravidade do AVC foi avaliada pelo NIHSS e categorizada em ligeira (NIHSS ≤5), moderada (NIHSS 6-14) e grave (NIHSS ≥15). O estado funcional pré-mórbido foi medido pelo mRS e categorizado em dois grupos 0-2 e 3-5. As evidências do estudo indicam uma elevada taxa de doentes com AVC isquêmico agudo que não receberam trombólise. Além disso, foi registado que um AVC anterior ou sintomas de AVC mais ligeiros, definidos como NIHSS ≤5, foram preditores de não receber tratamento trombolítico, o que está de acordo com evidências anteriores (Gumbinger et al., 2016).

No estudo de Jacobsen et al. (2023) os doentes com idade inferior a 60 anos foram diagnosticados como repetição, onde se verificou que a trombólise com alteplase ou tenecteplase não causou hemorragia em nenhum caso com menos de 60 anos. Os diagnósticos repetição mais frequentes entre os doentes com menos de 60 anos foram enxaqueca (11,8%), sem diagnóstico definido (11,4%) e vertigem periférica (3,3%). A idade é o fator de risco não modificável mais notável para o AVC e um importante preditor do resultado clínico (Eira et al., 2018). A literatura sobre o risco de hemorragia intracraniana sintomática após trombólise em idosos é divisiva, como corrobora o estudo de Eira et al. (2018). De acordo com Eira et al. (2018), nas faixas etárias mais avançadas, o prognóstico é influenciado quer pela idade, quer pelo grande número de comorbilidades, maior gravidade do AVC, pior estado funcional prévio e complicações pós-AVC mais frequentes. Até metade dos doentes com idade >70 anos morrem nos primeiros 3 meses e grande parte fica com grave incapacidade funcional. Como tal, tendo em conta os seus resultados, os autores citados salientam que o perfil de segurança e benefício da IV-rtPA no idoso tem sido alvo de controvérsia nos últimos anos, levando a uma criteriosa seleção dos doentes >80 anos. Face a tal, referem que, na prática clínica, a pequena dimensão de doentes com um prognóstico favorável faz com que se subestimem os benefícios da IV-rtPA nesta faixa etária (Eira et al., 2018). Várias contraindicações relativas podem, além disso, influenciar a utilização de trombólise em doentes com AVC isquêmico agudo (Bergh et al., 2022).

Conclusão

Os fatores de risco dos doentes com AVC isquêmico submetidos a trombólise endovenosa encontrados foram o aumento da idade, a pontuação NIHSS2 (imediatamente após a trombólise), colesterol total, azoto ureico, tomografia computadorizada 24h após a trombólise, trombose venosa profunda dos membros inferiores, hipertensão arterial e o cardioembolismo. Na maioria dos casos, a IV-rtPA foi realizada até às 3 horas, sendo a transformação hemorrágica uma das preocupações da IV-rtPA. Os resultados encontrados realçam as evidências atuais de que atraso no tempo de admissão, sintomas ligeiros e AVC anterior são fortes preditores de não tratamento com trombólise. É incerto se há uma subutilização da trombólise em doentes com AVC isquêmico agudo. O aumento da utilidade da trombólise na janela de tempo de 4,5 horas deve ser ponderado em relação a possíveis riscos. Verificou-se que os doentes de idade mais avançada, com NIHSS mais elevado, com uma oclusão que afeta uma artéria intracraniana de grandes dimensões e tratados com rt-PA intra-arterial apresentavam um risco acrescido de hemorragia intracraniana sintomática após a trombólise. Estes doentes parecem ter piores resultados funcionais a longo prazo e taxas de mortalidade mais elevadas do que os doentes sem hemorragia intracraniana sintomática, pelo que esta condição após a trombólise parece ser um forte preditor de piores resultados em análises univariadas e multivariadas. Inicialmente, o rtPA foi considerado eficaz e seguro quando administrado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas, mas estudos mais recentes apoiam uma janela de tempo de 4,5 horas a partir do início dos sintomas do AVC. As causas para não administrar a trombólise são múltiplas. Uma razão proeminente é a chegada fora da janela de tempo para o tratamento. No entanto, de acordo com os estudos, menos de 40% das pessoas que chegam ao hospital dentro de 4,5 horas recebem trombólise. Além disso, a administração do tratamento trombolítico é limitada por vários critérios de exclusão relativos e absolutos,

Ferreira, M., Curopos, L., Pinheiro, E., & Beirão, P. (2024).

Fatores de risco dos doentes com Acidente Vascular Cerebral isquémico submetidos a trombólise endovenosa:

Revisão sistemática da literatura.

Servir, 2(09), e33860. <https://doi.org/10.48492/servir0209.33860>

11

originalmente baseados nas exclusões dos ensaios iniciais de trombólise. Estes critérios têm sido consecutivamente ajustados de acordo com as atualizações das investigações e vários estão ainda em discussão. As contraindicações absolutas ao rtPA eram, até recentemente o tratamento após >4,5 horas do início dos sintomas, enfarte que envolvia mais de um terço do território da artéria cerebral média, hemorragia intracerebral, International Normalized Ratio (INR) >1,7, anticoagulação oral direta administrada nas últimas 24 horas e pressão arterial >185/110 mmHg que não está a responder ao tratamento.

Limitações

No decorrer deste estudo foram encontradas limitações: o facto de os estudos apresentarem heterogeneidade metodológica e significativa heterogeneidade amostral o que não permitiu a realização de meta-análise; a aquisição de artigos completos e hipoteticamente relevantes. Contudo, estas limitações encontradas correspondem, no geral, às que muitos investigadores encontram na matriz das revisões sistemáticas da literatura, como tal, não suprem o valor do trabalho desenvolvido, atendendo a que as evidências dos estudos proporcionam novas atualizações de natureza técnico-científica a serem aplicadas futuramente na prática profissional.

Conflito de Interesses

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses.

Referências bibliográficas

- Amalia, L. (2023). Factors Affecting the Delay of intravenous Thrombolysis in Hyperacute Ischemic Stroke Patients: A Single Centre Study. *International Journal of General Medicine*; 16 2157–2163. DOI <https://doi.org/10.2147/IJGM.S412262>
- Aromataris E, Munn Z (Editors) (2020) JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI. <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- Bergh E, Jahr SH, Rønning OM, Askim T, Thommessen B, Kristoffersen (2022). ES. Reasons and predictors of non-thrombolysis in patients with acute ischemic stroke admitted within 4.5 h. *Acta Neurol Scand*. 2022 Jul;146(1):61-69. doi: 10.1111/ane.13622.
- Castonguay AC, Jumaa MA, Zaidat OO, Haussen DC, Jadhav A, Salahuddin H. (2019) Insights into intra-arterial thrombolysis in the modern era of mechanical thrombectomy. *Front Neurol*. 10:1195. doi: 10.3389/fneur.2019.01195
- Cunha, M, & Santos, E. (2021). Revisão sistemática da literatura com meta-análise: um guia prático para iniciantes. Lisboa, Porto, Viseu Aveiro: Edições Esgotadas.
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Stages for Undertaking a Systematic Review. *Acta Med Port [Internet]*. 2019 Mar. 29 6;32(3):227-35. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Eira C, Mota Â., Silvério R, Miranda M, Ribeiro P, Gomes A, Monteiro A (2023). Trombólise Intravenosa no Acidente Vascular Cerebral Isquémico Agudo Depois dos 80 Anos. *RPMI [Internet]*. 1 de Abril de 2022 [citado 21 de Novembro de 2023];25(3):169-78. <https://doi.org/10.24950/rspmi/original/189/3/2018>
- Eriksen, M. B., & Frandsen, T. F. (2018). The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *Journal of the Medical Library Association*, 106(4). doi:10.5195/jmla.2018.345
- Fekete KE, Héja M, Márton S, Tóth J, Harman A, Horváth L and Fekete I (2023) Predictors and long-term outcome of intracranial hemorrhage after thrombolytic therapy for acute ischemic stroke—A prospective single-center study. *Front. Neurol*. 14:1080046. doi: 10.3389/fneur.2023.1080046
- Global Stroke Fact sheet (2022). *International Journal of Stroke*. 2022, Vol. 17(1) 18–29 <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- Gumbinger, C., Reuter, B., Hacke, W., Sauer, T., Bruder, I., Diehm, C., ... Ringleb, P. (2016). Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. *Neurology*, 86(21), 1975–1983. doi:10.1212/wnl.0000000000002695
- Herpich, F. (2020). Rincon F. Management of acute ischemic stroke. *Crit Care Med.*; 48(11):1654–1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597



- Liu L, Wang W. (2022) Risk factors for acute ischemic stroke following intravenous thrombolysis: a 2-center retrospective cohort study. *Ann Palliat Med.* 2022 Jan;11(1):185-200. doi: 10.21037/apm-21-3652.
- Jacobsen, E., Logallo, N., Kvistad, C.E. et al.(2023) Characteristics and predictors of stroke mimics in young patients in the norwegian tenecteplase stroke trial (NOR-TEST). *BMC Neurol* 23, 406 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03425-x>
- Kuriakose D, Xiao Z. (2020) IMP para qué es el ictus, tipos y causas. También para datos epidemiológicos y tratamientos. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):1–24.
- Marko M, Posekany A, Szabo S, Scharer S, Kiechl S, Knoflach M, et al.(2020) Trends of r-tPA (recombinant tissue-type plasminogen activator) treatment and treatment-influencing factors in acute ischemic stroke. *Stroke.* doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027921
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1985) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. <https://doi.org/10.1056/nejm199512143332401>
- OMS (2022). World Stroke Day 2022. <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. (2020) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Polk, S. R., Stafford, C., Adkins, A., Efirid, J., Colello, M., & Nathaniel, T. I. (2018). Contraindications with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke population. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 27, 6–11. doi: 10.1016/j.npbr.2017.11.002
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. (2019) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50:344–418. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000211>
- Siham B, Imane N, Hanae B, et al. (January 02, 2023) Reasons for Exclusion From Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Experience From a Moroccan Stroke Unit. *Cureus* 15(1): e33248. <https://doi.org/10.7759/cureus.33248>
- Situmeang, R.F.V., Pangestu, A., Stevano, R. et al. (2023) Reasons withholding intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in an Indonesian Tertiary Center. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 59, 11. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00613-x>
- Tanaka K, Matsumoto S, Furuta K, Yamada T, Nagano S, Takase KI, et al. Differences between predictive factors for early neurological deterioration due to hemorrhagic and ischemic insults following intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *J Thromb Thrombolysis.* (2020) 49:545–50. doi: 10.1007/s11239-019-02015-4
- Wen L, Zhang S, Wan K, Zhang H, Zhang X. (2020) Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* doi: 10.1097/MD.00000000000018995.
- Xiufu Z, Ruipeng L, Jun Z, Yonglong L, Yulin W, Jian Z, Xianglin C, Lan S and Zuowen Z (2022) Analysis of influencing factors of early neurological improvement after intravenous rt-PA thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke. *Front. Neurol.* 13:1037663. doi: 10.3389/fneur.2022.1037663
- Zhang, X., Yu, Y., Jiang, L., Chen, T., Sang, Y., Wang, Y., Ren, Y., Mao, G., Gu, Y., Shen, H., Lu, J. (2021). The risk factors of early hemorrhage after emergency intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1200>