

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO BENEFÍCIO E SEGURANÇA DA TROMBÓLISE
ENDOVENOSA PARA OS PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO AGUDO TRATADOS ATÉ 3 HORAS E ENTRE 3 E 4,5 HORAS.**

TESE DE DOUTORADO

ANDREA GARCIA DE ALMEIDA

Orientadora:

Profa. Dra. Nadine Clausell

Porto Alegre, Fevereiro de 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DO BENEFÍCIO E SEGURANÇA DA TROMBÓLISE
ENDOVENOSA PARA OS PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR
ISQUÊMICO AGUDO TRATADOS ATÉ 3 HORAS E ENTRE 3 E 4,5 HORAS.**

ANDREA GARCIA DE ALMEIDA

Orientador: Nadine Clausell

Tese apresentada ao Programa

de Pós-Graduação em Medicina : Ciências

Médicas, UFRGS, como requisito para

obtenção do título de Doutor

Porto Alegre, Fevereiro de 2014

CIP - Catalogação na Publicação

De Almeida, Andrea Garcia

AVALIAÇÃO DO BENEFÍCIO E SEGURANÇA DA TROMBÓLISE
ENDOVENOSA PARA OS PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO TRATADOS ATÉ 3 HORAS E ENTRE
3 E 4,5 HORAS / Andrea Garcia De Almeida. -- 2014.
96 f.

Orientador: Nadine Clausell.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. 2. TROMBÓLISE
ENDOVENOSA. 3. SEGURANÇA. 4. JANELA TERAPÊUTICA. I.
Clausell, Nadine , orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Para o meu pai Pedro Fraga de Almeida (*in memoriam*)

1939-2012

AGRADECIMENTOS

Aos meus amigos e familiares o apoio e compreensão pelas horas de ausência do convívio social para dedicação ao crescimento intelectual.

Aos meus filhos Gabriela e Davi pela felicidade proporcionada e pela oportunidade de ser mãe de duas crianças carinhosas, amadas e presentes em todos os momentos da minha vida.

Ao Eduardo, meu amigo, meu amor, pai dos meus dois filhos. Sempre esteve presente em todos os momentos de minha vida desde 1995. Sempre me estimulou na perseverança da alegria de viver e a tranquilidade na educação de nossos filhos. A demonstração através de nossos atos de carinho, bondade, humildade e alegria são características que me auxiliaram na trajetória acadêmica associada ao bom convívio familiar.

Ao meu pai que me propiciou o incentivo ao estudo apesar de ele próprio não ter tido a chance de estudar. Lembro todos os dias da alegria dele em saber que sua filha atingia seus objetivos na medicina, na neurologia, no mestrado acadêmico. Mesmo não estando mais em nossa companhia, sinto a presença de sua alegria na finalização de mais uma etapa acadêmica.

À UFRGS e aos programas de pós-graduação em Neurociências e Ciências Médicas desta universidade, pelo fornecimento da oportunidade de aprimoramento de conhecimento. Certamente irei retribuir com geração de pesquisa e ensino aos alunos desta universidade.

Ao Prof. Dr. Carlos Alexandre Netto que me introduziu na pós-graduação da UFRGS em 2003. Os seus ensinamentos me proporcionaram um aprendizado que foram além dos ensinamentos acadêmicos da área de neurociências, mas se estenderam também para conhecimentos humanísticos e sociais.

À amiga e colega Sheila Martins que me auxiliou no andamento do trabalho e em todos os passos de revisão, análise e escrita dos dados. Agradeço também a confiança e amizade em todos os momentos vivenciados juntos.

À amiga e colega Rosane Brondani pela oportunidade de aprimoramento de conhecimento médico e profissional. Agradeço a amizade e o apoio recebido nos momentos difíceis e a companhia nos momentos de felicidade.

Ao amigo e colega Sandro Cadaval Gonçalves pelo auxílio na redação da tese e do artigo. Agradeço o apoio e amizade sempre presentes desde 1995. Admiro a sua alegria, competência e amizade demonstrada na prática clínica e com as pessoas que o cercam. Agradeço pelos cuidados e proteção dispensados à minha grande amiga Andrea Cadaval Gonçalves.

Ao Dr. Luis Antônio Nasi pelo apoio e confiança. O incentivo à pesquisa médica e a defesa para minha inclusão neste trabalho no Serviço de emergência do HCPA foi admirável e agradeço a confiança e, sobretudo a amizade em todos os momentos presentes nestes últimos anos.

À minha orientadora Prof. Dra. Nadine Clausell, pela oportunidade de realizar o doutorado sob orientação de professora de excelente qualificação. A experiência de ser orientada e guiada por uma pessoa de grande caráter e competência é o maior ensinamento que um aluno pode receber no seu trajeto acadêmico.

“ A sabedoria começa na reflexão”

Sócrates

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ACM: Artéria Cerebral Média

AIT: Acidente Isquêmico Transitório

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AVCI: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

AVCs: Acidentes Vasculares Cerebrais

BEST: Escala Brasileira para Avaliação de Trombólise no AVC

DM: Diabete Melito

EV: Endovenosa

FA: Fibrilação Atrial

HIC: Hemorragia intracraniana

mRankin: Rankin modificada

PA: Pressão Arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

POA: Porto Alegre

RM: Ressonância Nuclear Magnética

TC: Tomografia Computadorizada

tPA: Ativador do Plasminogênio Tecidual

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

ADA: *American Diabetes Association*

ATLANTIS: *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic*

ASPECTS : *Alberta Stroke Program Early CT Score*

DEDAS: *Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*

DEFUSE: *Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution Study.*

DIAS: *Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*

ECASS: *European Cooperative Acute Stroke Study*

EMEA: *European Medicine Agency*

ENCHANTED: *Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study*

EPITHET: *Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*

EXTEND: *EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*

FDA: *Food and Drug Administration*

GIST-UK: *Glucose-Insulin-Stroke Trial-UK*

INR: *International Normalised Ratio*

IST3: *Third International Stroke Trial*

IV: *Intravenous*

NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*

NINDS: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

OHS: *Oxford Handicap Score*

PROACT: *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*

SITS- ISTR: *Safe Implementation of Treatment in Stroke- International Stroke
Thrombolysis Registry*

SITS- MOST: *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study*

TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

VISTA: *Virtual International Stroke Trials Archive*

VS. : *Versus*

Resumo

Introdução e objetivos: A extensão segura da janela terapêutica para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo com terapia trombolítica endovenosa (EV) é importante, porque mais pacientes podem ser beneficiados com este tratamento. O objetivo é comparar o benefício da trombólise <3 horas e entre 3 e 4,5 horas no mundo real.

Métodos: Avaliamos prospectivamente pacientes com AVCI tratados com trombólise em Porto Alegre entre 2002 a 2011. Até 2008, apenas alguns pacientes selecionados foram tratados com mais de 3 horas. Após o estudo ECASS III, estendemos a janela terapêutica com os mesmos critérios para os pacientes tratados entre 3-4,5 h. Nós comparamos a evolução funcional em 3 meses, hemorragia intracerebral sintomática (HIS) e mortalidade do grupo tratado < 3h com o grupo tratado entre 3-4,5h.

Resultados: Foram analisados 487 pacientes com AVCI agudo trombolisados. Neste período, 33% dos pacientes foram tratados entre 3 e 4,5 horas. Pacientes tratados mais precocemente eram mais graves: média de idade 68 ± 14 vs. 65 ± 13 , $P < 0,03$, escore do NIHSS 12 ± 6 vs. 11 ± 7 , $P < 0,015$, ASPECTS ≤ 7 18% vs. 8,5%, $P = 0,011$, hipodensidade maior 1/3 ACM na tomografia (4% vs. 0,9%, $P = 0,05$). Os resultados no grupo < 3 h comparado com o grupo entre 3-4,5h foram, respectivamente: boa evolução funcional 49% vs. 50%, $P = 0,82$, mortalidade 12% vs. 11%, $P = 0,60$ e a HIS 5,9% vs. 3,8%, $P = 0,52$. Após a extensão da janela terapêutica, houve um aumento de 3,8 vezes no número de pacientes trombolisados.

Conclusões: Este estudo sugere que trombólise EV para pacientes com AVCI agudo entre 3-4,5h é segura e apresenta bons resultados funcionais, semelhante a pacientes tratados mais precocemente. Deve ser estimulado o tratamento o mais precoce possível, mas pacientes que chegam tardiamente ao hospital também podem receber o benefício do tratamento.

Palavras chaves: acidente vascular cerebral, trombólise endovenosa, Janela terapêutica, segurança

Abstract

Background and aims: A safe extension of the therapeutic window for treating acute ischemic stroke (AIS) with intravenous thrombolysis is important because it would mean that more patients could receive the benefit of the treatment. Our goal was to compare the safety and functional outcome of thrombolysis between 3 and 4.5 h and ≤ 3 h in patients in the Real World.

Methods: We prospectively evaluated a cohort of thrombolysed patients treated between 2005 and 2011. Following the publication of the results from ECASS III, we extended the therapeutic window, using the same criteria, to patients treated between 3 and 4.5 h after AIS. We compared functional outcomes at 3 months, symptomatic intracranial hemorrhage (SIH) and mortality of the patients treated until 3 h vs. those treated at between 3 and 4.5 h.

Results: We analyzed 487 thrombolysed patients. During this period, 33% of patients were treated between 3 and 4.5 hours. The patients treated at earlier timepoints were more severely affected than the patients treated at later timepoints: mean ages were 68 vs. 65 ($P<0.03$), NIHSS scale scores were 12 vs. 11 ($P<0.015$), ASPECTS ≤ 7 were 18% vs. 8.5% ($P=0.011$) and hypodensity was observed in more than 1/3 of the middle cerebral artery in 4% vs. 0.9% ($P=0.05$), respectively. When comparing the group < 3 h vs. between 3 and 4.5h, the results showed favorable outcomes in 49% vs. 50% ($P=0.82$), mortality in 12% vs. 11% ($P=0.60$) and SIH in 5.9% vs. 3.8% ($P=0.52$), respectively. After extending the therapeutic window, the number of thrombolysed patients increased 3.8-fold.

Conclusions: This study suggests that intravenous thrombolysis is safe in AIS patients and that it causes favorable functional outcomes, similar to patients treated at earlier

timepoints. Thrombolytic treatment should be initiated as soon as possible; however, patients who arrive late may receive treatment benefits.

Keywords: stroke, intravenous thrombolytic, time window, safety

LISTA DE TABELAS

Revisão da Literatura

Tabela 1: Escala de AVC do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)

Tabela 2: Escala de Rankin modificada

Tabela 3: Diferenças entre os critérios de seleção dos estudos NINDS e ECASS III

Artigo Original

Table 1. Clinical and radiographic features of patients with acute ischemic stroke administered with early tPA treatment (0 to 3 h) or late treatment (3 to 4.5 h).

Table 2. Functional and safety outcomes after 3 months in patients with stroke treated with tPA grouped based on the time to treatment.

LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1: Razão de chance para uma evolução favorável em 3 meses em pacientes tratados com tPA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

Artigo original

Figure 1: Door-to-needle time (minutes) based on the time of symptom onset to arrival in the emergency room (minutes)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	18
RACIONAL DO ESTUDO.....	23
HIPÓTESE.....	25
OBJETIVOS.....	25
REVISAO LITERATURA.....	26
Acidente vascular cerebral isquêmico.....	26
Classificação de TOAST.....	27
Escalas de avaliação.....	29
Tratamento trombolítico no acidente vascular cerebral.....	33
Crterios de inclusão e exclusão do tratamento trombolítico.....	35
Fatores prognósticos e complicações do tratamento.....	39
Neuroimagem na Janela estendida.....	50
Tratamento trombolítico até 3 horas.....	51
Tratamento trombolítico na janela terapêutica estendida.....	52
Tratamento trombolítico entre 3-4,5 horas.....	55

CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS DA REVISÃO.....	58
ARTIGO ORIGINAL.....	71
ABSTRACT.....	72
INTRODUCTION.....	74
METHODS.....	75
RESULTS.....	78
DISCUSSION.....	83
STUDY LIMITATIONS.....	86
CONCLUSIONS.....	87
REFERENCES.....	88
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	95

INTRODUÇÃO

Acidente vascular cerebral (AVC) é a perda súbita da função encefálica secundária a um distúrbio no fluxo sanguíneo.^{1,2} Aproximadamente 80% são de etiologia isquêmica por bloqueio em um ou mais vasos.^{1,2} O diagnóstico de AVC deve ser suscitado em todo o paciente com início súbito de déficit neurológico focal.¹

Durante o processo de isquemia observa-se redução da pressão de perfusão cerebral distal com evidência de três compartimentos distintos: região central com infarto estabelecido (centro ou *core*); região intermediária com baixa perfusão e tecido com isquemia, mas sem infarto (penumbra); e região periférica somente com baixa perfusão (oligemia). O *core* isquêmico se forma imediatamente após a oclusão vascular e expande progressivamente nas 24 horas após, diminuindo progressivamente a área de penumbra a medida que o tempo passa.³⁻⁵

O fluxo sanguíneo cerebral normal é de aproximadamente 50 a 60 ml/ 100g/ min. A zona de penumbra ocorre quando o fluxo é reduzido para 20 ml/ 100g/ min^{3,4} e esta área de penumbra é o alvo terapêutico nas terapias de reperfusão no AVC isquêmico (AVCI) por representar tecido cerebral em sofrimento mas ainda reversível.⁶

A terapêutica trombolítica é a única terapia aprovada para tratamento do AVCI, sendo seu efeito dependente da composição do coágulo e das condições vasculares de cada paciente.⁶ Há 19 anos a trombólise para o AVCI agudo se mostra segura e efetiva⁷ e análises subsequentes confirmaram o seu benefício⁸ e que este benefício se mantém até um ano.⁹ Outros estudos também demonstraram que a terapia é custo-efetiva.¹⁰⁻¹²

O resultado do estudo do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)⁷ publicado em 1995 demonstrou que o Ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA) endovenoso (EV) administrado até 3 horas do início dos sintomas de AVC ou até 3 horas do último momento em que o paciente foi visto normal (AVC não assistido), está associado com melhor evolução funcional em três meses.⁷ O estudo *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS III)¹³ publicado em 2008 demonstrou o benefício da trombólise com tPA no AVCI com sintomas de início até 4,5 horas, excluindo pacientes com mais de 80 anos, uso de anticoagulante independente do *International Normalised Ratio* (INR), escore da *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) > 25, AVC prévio em pacientes com Diabetes Melito (DM).¹³ Outros estudos demonstram que quanto antes for realizado o início do tratamento, melhor a evolução funcional.¹⁴⁻¹⁶ A redução de 15 minutos no tempo de início do tratamento está associada com redução de 4% no risco de morte e hemorragia intracraniana sintomática e aumento em 3% na probabilidade de evolução funcional favorável (deambulação independente na alta).¹⁷ Os primeiros 90 minutos são considerados a *golden hour* para a terapia de reperfusão, período no qual a maioria dos pacientes tratados recanaliza e tem recuperação funcional completa ou quase completa. Infelizmente, poucos pacientes chegam rápido o suficiente a um serviço de emergência para receber tratamento neste período.¹⁵

A vantagem da janela terapêutica estendida na terapia trombolítica EV no AVCI é que mais pacientes podem ser elegíveis para terapia de reperfusão.¹⁸ Embora a janela terapêutica estendida no tratamento trombolítico seja importante para beneficiar mais pacientes, não podemos esquecer que tempo é cérebro, sendo este o princípio fundamental na terapia de reperfusão. A cada minuto de início do AVC ocorre perda de 2 milhões de neurônios, sendo que a intervenção precoce é o objetivo da terapia de reperfusão no sentido de reduzir perda

neuronal^{19, 20} A possibilidade de extensão da janela terapêutica trombolítica até 4,5 horas, após estudo ECASS III¹³, permite que mais pacientes sejam tratados, porém não permite que seja aumentado o tempo porta-agulha.²¹ O tempo porta-agulha é avaliado através da medida de tempo desde a chegada à emergência até a infusão do trombolítico, não devendo exceder 60 minutos.²²⁻²⁴

O tratamento com tPA entre 3 e 4,5 horas após AVC apresenta recomendação I, nível de evidência B na diretriz Americana²³ e nível I A nas demais diretrizes.²⁴⁻²⁷ Nos Estados Unidos são utilizados os critérios de exclusão do Estudo ECASS III¹³ para o tratamento entre 3 e 4,5 horas (idade >80 anos, uso de anticoagulante oral independente do INR, NIHSS > 25, AVC prévio em pacientes com DM).²³ Os critérios de elegibilidade para pacientes tratados neste período nas demais diretrizes internacionais é semelhante aos tratados precocemente independente dos critérios de exclusão do ECASS III.^{4, 13} Entretanto, o tratamento com tPA entre 3 e 4,5 horas após AVC nos pacientes com os critérios de exclusão do ECASS III apresenta recomendação IIb, nível de evidência C. A eficácia deste tratamento não está bem estabelecida nos pacientes com os critérios de exclusão do ECASS III.^{4, 13}

A agência regulatória americana de saúde (*Food and Drug Agency* [FDA])²⁸ aprovou em 1996 o tratamento com o tPA no AVC agudo até 3 horas de início de sintomas, após a publicação do estudo NINDS.⁷ A associação europeia de medicina (*European Medicine Agency* [EMA]) aprovou este tratamento em 2002 com duas condições: início de estudo observacional fase IV *Safe Implementation of Treatment in Stroke- International Stroke Thrombolysis Registry*²⁹ e início do ECASS III.¹³ Atualmente as agências regulatórias nacionais (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]) e internacionais (FDA e EMA) ainda não aprovaram a extensão da janela terapêutica até 4,5 horas. Apesar disso,

após a publicação do estudo ECASS III,¹³ diretrizes nacionais^{24, 30} e internacionais^{23, 25-27} aprovaram este tratamento até 4,5 horas.

Este estudo pretende revisar os aspectos da terapêutica trombolítica na janela estendida entre 3 e 4,5 horas com intuito de avaliar o benefício e a segurança do tratamento trombolítico neste subgrupo de pacientes selecionados para tratamento com os mesmos critérios dos pacientes tratados até 3 horas. Nossa hipótese é que os pacientes submetidos a tratamento trombolítico na janela terapêutica entre 3 e 4,5 horas têm benefício terapêutico e o mesmo perfil de segurança do que os pacientes tratados dentro de 3 horas do início dos sintomas.

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS, sendo apresentada na forma de revisão da literatura e um manuscrito sobre o tema da tese:

1. Revisão de Literatura

a- Revisão do assunto AVC, trombólise endovenosa, janela terapêutica, segurança.

b- Racional do estudo

2- Hipótese

3- Objetivos

4- Artigo Original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional conforme normas do mesmo. O artigo está escrito e formatado conforme as normas do periódico *Stroke*. O artigo foi submetido à edição e formatação pelo *American Journal Experts* (www.aje.com).

RACIONAL DO ESTUDO

A minoria dos pacientes chega às emergências com sintomas iniciais de AVC até 3 horas de evolução, portanto a possibilidade de extensão da janela terapêutica até 4,5 horas proporciona uma oportunidade terapêutica para um maior número de pacientes.¹³ A segurança desta terapêutica até 3 horas é aprovada pelo órgão regulador norte-americano (FDA) desde 1996 e pela agência europeia de medicina (EMA) desde 2002, porém a janela estendida até 4,5 ainda não foi aprovada pelo FDA. Entretanto, ainda que o tratamento entre 3 e 4,5 horas não tenha sido aprovado pelo FDA, é recomendado pela diretriz brasileira e por outras diretrizes internacionais, como indicação nível I e grau de evidência B^{24, 25-27}.

A avaliação do tempo máximo permitido para terapia de reperfusão nos pacientes com AVC permite que mais pacientes sejam beneficiados do tratamento, porém a segurança da janela terapêutica estendida precisa ser melhor estabelecida. A melhor janela terapêutica é referida como a “*Golden hour*” pelos trabalhos que avaliam tempo de tratamento^{14, 15} e é reconhecido que o uso de trombolítico nos primeiros 90 minutos do início dos sintomas está associado com maior chance de evolução favorável. Porém, é possível que pacientes com início de sintomas além de 3 horas também se beneficiam do tratamento, independente dos critérios de exclusão adicionados no estudo ECASS III. Este cenário merece maior investigação.

Este estudo foi conduzido para avaliar prospectivamente os pacientes submetidos à terapia trombolítica endovenosa com pacientes selecionados utilizando tomografia de computadorizada de crânio com o objetivo principal de estabelecer a segurança da janela terapêutica entre 3 e 4,5 horas com os mesmos critérios de seleção dos pacientes tratados até 3

horas, pois o real benefício do tratamento destes pacientes na prática clínica persiste controverso.

HIPÓTESE

Pacientes submetidos ao tratamento trombolítico na janela terapêutica entre 3 e 4,5 horas do início dos sintomas de AVCI apresentando os mesmos critérios de seleção de pacientes tratados até 3 horas apresentam benefício funcional e o mesmo perfil de segurança que pacientes tratados até 3 horas.

OBJETIVO GERAL

Avaliar o benefício e a segurança do tratamento trombolítico na janela entre 3 e 4,5 horas do início dos sintomas comparado com o tratamento até 3 horas através da avaliação funcional em 3 meses, presença de hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade em um estudo de coorte prospectivo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Descrever as características dos pacientes comparando aqueles que receberam trombólise em até ≤ 3 h de evolução *versus* aqueles que foram tratados entre 3-4,5h;
- 2- Descrever os tempos até o tratamento (tempo porta-agulha nos dois grupos, tempo porta-agulha antes e depois da extensão da janela terapêutica e a relação do tempo de início dos sintomas até a chegada ao hospital com o tempo porta-agulha);
- 3- Comparar evolução funcional em três meses, sangramento cerebral sintomático em 36 horas e mortalidade em três meses nos dois grupos;
- 4- Avaliar os fatores preditores independentes de prognóstico funcional e de morbimortalidade;
- 5- Descrever o impacto da extensão da janela terapêutica no número de pacientes trombolisados e sua relação temporal com a publicação do estudo ECASS III.

REVISÃO DA LITERATURA

Revisão do assunto AVC , trombólise endovenosa, janela terapêutica e segurança

Realizado busca da literatura através do PubMed em quatro partes: primeiro usando a busca de trabalhos clínicos utilizando “clinical queries therapy/narrow” através da busca de “ ischemic stroke” com 2487 citações, após com “acute ischemic stroke” com 1007 citações, após ”intravenous thrombolysis stroke” com 455 citações e com a busca de “thrombotic time window” com 309 citações. Foram incluídas 97 referências nesta revisão, selecionando estudos clínicos, metanálises, estudos de coorte publicados por autores conceituados no estudo do manejo agudo do AVC. Artigos escritos em inglês foram priorizados, além de alguns em português refletindo dados brasileiros e diretrizes locais.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Recentes estatísticas brasileiras indicam que o AVC é a causa mais freqüente de óbito na população.³¹ A mortalidade nos primeiros trinta dias após o AVCI é de aproximadamente 10%, sendo principalmente relacionada à incapacidade neurológica funcional, podendo chegar até a 40% ao final do primeiro ano.³¹ A principal causa de óbito após AVCI são as complicações que ocorrem em 23 a 50% dos casos.³² A incidência do AVC na América Latina varia entre 35 e 183 por 100.000 e no Brasil entre 137 e 168 por 100.000 habitantes.^{24, 33, 34} Os custos no Brasil com os cuidados em saúde com AVC, doenças cardiovasculares e Diabete Melito foram estimados em 2,7 bilhões de dólares no ano de 2007.²⁴

Aproximadamente, 795 mil Acidentes Vasculares Cerebrais (AVCs) ocorrem nos EUA anualmente.³⁵ A estimativa é que um a cada 16 óbitos nos EUA é devido à AVC. Uma estimativa indireta de custo de AVC em 2007 foi de 62,7 bilhões de dólares, sendo o AVC o número um em causa de incapacidade.³⁶ Os custos médicos relacionados ao AVC foram estimados em aproximadamente 73,7 bilhões de dólares em 2010.³⁷

Estudo foi conduzido para avaliar o reconhecimento dos sinais de alerta do AVC pela população de 4 cidades brasileiras.³⁸ Entre os entrevistados, aproximadamente 20% não reconheceram nenhum dos sinais e sintomas de AVC, e apenas 34% identificaram o número de chamada do SAMU (192). Após o reconhecimento do AVC em familiar, apenas 51% solicitaria atendimento de emergência.

Classificação de TOAST

O TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)³⁹ classifica a etiologia do AVC em cinco subtipos descritos abaixo.

AVC aterotrombótico de grandes vasos

O AVC é considerado aterotrombótico quando há evidência de estenose superior a 50% ou oclusão de grandes vasos intra ou extracranianos, ou ainda quando existe evidência de placas complexas (> 4mm, com ou sem trombos) na aorta ascendente ou transversa. Há evidência de infartos de tronco, cerebelar ou lesões hemisféricas corticais ou subcorticais maiores que 1,5 cm de diâmetro. Outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia e reforçam o diagnóstico quando ocorrem Acidente Isquêmico Transitório (AIT) ou AVC no mesmo território vascular, presença de doença vascular periférica e sopro carotídeo.³⁹

AVC cardioembólico

O AVC é considerado cardioembólico quando há evidência de fonte cardioembólica, sendo estas divididas em fontes de alto e médio potencial emboligênico. As fontes de alto potencial emboligênico são: válvula cardíaca mecânica, estenose mitral com fibrilação atrial (FA), trombo no apêndice atrial esquerdo e ventrículo esquerdo, infarto agudo do miocárdico recente (< 4 semanas), cardiomiopatia dilatada, segmento ventricular esquerdo acinético, mixoma atrial e endocardite infecciosa. As fontes de médio risco são: prolapso de válvula mitral, calcificação de anel mitral, estenose mitral sem FA, efeito de contraste no átrio esquerdo, aneurisma septo atrial, forâmen oval patente, *flutter* atrial, FA isolada, válvula cardíaca biológica, endocardite não infecciosa, insuficiência cardíaca congestiva, segmento ventricular esquerdo hipocinético, infarto miocárdico há menos de 6 meses e mais de 4 semanas. Pelo menos uma fonte cardíaca deve ser identificada como causa do AVC. As lesões se caracterizam por serem maiores que 1,5cm de diâmetro em geral corticais ou cortico-subcorticais. Deve-se excluir estenose acima de 50% em grande vaso ipsilateral e reforçam o diagnóstico o achado de AIT ou AVC em mais de um território vascular. Os pacientes com AVC de etiologia cardiembólica de médio risco, sem outra causa identificada, serão classificados como provável causa cardioembólica.³⁹

AVC lacunar

O AVC é considerado lacunar quando ocorre uma síndrome clínica lacunar típica, geralmente há história prévia de hipertensão arterial (HAS) e/ou DM, as lesões cerebrais são subcorticais e menores que 1,5cm, ocorrem em território de arteríolas penetrantes identificados em tomografia de crânio (TC) ou ressonância magnética (RM). As buscas

cardíacas de embolismo e a avaliação de doença carotídea com estenose maior que 50% em artéria ipsilateral deve ser excluída.³⁹

AVC de outras etiologias

O AVC é considerado de outras etiologias quando ocorre identificação de causas menos comuns de AVC, geralmente em jovens. Estas causas incluem as vasculopatias não ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidade e desordens hematológicas.³⁹ Entre as prováveis causas que devem ser pesquisadas estão: Síndrome Anticorpo Antifosfolípido, deficiência de proteína C ou S, Antitrombina III, dissecação traumática ou espontânea dos vasos, entre outros.⁴⁰ A pesquisa de causas cardíacas e aterotrombóticas devem ser realizadas e excluídas.³⁹

AVC de origem indeterminada

O AVC é considerado de etiologia indeterminada quando não se identifica a causa do AVC após investigação ou quando há evidência de duas etiologias prováveis, como FA e estenose carotídea ipsilateral de 50%, ou infarto lacunar associado a estenose carotídea ipsilateral.³⁹

Escalas de Avaliação

Escala de AVC do NIHSS

A Escala do NIHSS avalia o grau de déficit neurológico do paciente e pontua de 0 a 42. Zero é o paciente normal, 42 com o maior déficit possível.⁴¹

Escala de Rankin modificada (mRankin)

A escala de mRankin avalia o déficit funcional dos pacientes antes e após o AVC. A escala pontua de 0 a 6, sendo zero nenhuma incapacidade e 6 óbito.⁴²

Tabela 1- Escala de AVC do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS)

Descrição	Escore
1a- Nível de consciência	0- alerta 1- sonolento 2- obnubilado 3- comatoso
1b- Orientação (mês e idade)	0- Duas respostas corretas 1- Uma resposta correta 2- zero correta
1c-Resposta a comandos	0- obedece ambos 1- obedece um comando 2- não obedece
2- Olhar (movimento horizontal)	0- normal 1- paralisia parcial 2- paralisia total
3- Campo visual	0- nenhum defeito 1- hemianopsia parcial 2- hemianopsia completa 3- cegueira
4- Movimento facial (paresia/plegia)	0- normal 1- leve face inferior 2- plegia face inferior 3- paresia face superior e inferior
5- Motricidade membro superior (5 segundos)	0- sem queda 1- queda não atinge a cama
5 a- Esquerdo	2- atinge a cama
5 b- Direito	3- não vence a gravidade 4- sem movimento
6- Motricidade membro inferior (10 segundos)	0- sem queda 1- queda não atinge a cama
6 a- Esquerdo	2- atinge a cama
6 b- Direito	3- não vence a gravidade 4- sem movimento
7- Ataxia	0- sem ataxia 1- ataxia de um membro 2- ataxia de dois membros
8- Sensibilidade	0- sem alterações sensitivas 1- hipoestesia táctil 2- anestesia
9- Linguagem	0- normal 1- afasia leve 2- afasia grave 3- mutismo ou afasia global
10- Articulação da fala	0- normal 1- disartria leve 2- disartria grave
11- Extinção/ intenção (visual, táctil, auditiva)	0- ausente 1- presente em uma modalidade 2- presente em mais de uma modalidade
TOTAL	0 a 42

Tabela 2- Escala de Rankin modificada

Grau de Incapacidade Funcional	Avaliação dos sintomas após AVC
0	Nenhuma incapacidade
1	Nenhuma incapacidade apesar dos sintomas, sendo capaz de realizar todas as suas atividades anteriores ao AVC
2	Incapacidade leve, sendo incapaz de realizar todas as suas atividades anteriores ao AVC, mas não necessita de auxílio
3	Incapacidade moderada, necessitando de algum auxílio para realizar suas atividades, porém deambula sem auxílio
4	Incapacidade moderadamente grave, sendo necessário auxílio constante, não deambula
5	Incapacidade grave, sendo restrito ao leito, necessitando de constante cuidados de enfermagem, incontinente
6	Óbito

Adaptada de van Swieten JC, 1988.⁴²

Tratamento trombolítico no acidente vascular cerebral

Entre 1995 e 1996, vários *trials* de agentes trombolíticos no AVCI foram publicados, incluindo o *Australian Streptokinase trial*, *Multicenter Acute Stroke Trial-Italy*, *Multicenter Acute Stroke Trial- Europe* e *ECASS I*.⁴³⁻⁴⁶ Estes estudos utilizaram diferentes agentes trombolíticos em pacientes com AVCI com 6 ou mais horas do início dos sintomas, altas doses de tPA 1.1mg/kg e uso concomitante de antitrombótico (aspirina). Nenhum benefício foi demonstrado e houve aumento de risco de hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade.²⁸

Três ensaios clínicos testaram a utilização de estreptoquinase no tratamento agudo do AVC e foram interrompidos precocemente devido à maior mortalidade e às altas taxas de hemorragia intracraniana.⁴³⁻⁴⁵

A tecnetepase, em ensaio clínico de fase II demonstrou maior reperfusão e melhora funcional quando comparada com o tPA, não estando associada com aumento de hemorragia intracraniana sintomática.⁴⁷ A droga ainda está em estudo.

A desmoteplase foi estudada nos Estudos DEDAS (*Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*), DIAS (*Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*) e DIAS 2, para AVCI até 9 horas de início dos sintomas.^{48, 49} Os estudos Dias 3 e 4 e Dias J estão em andamento para avaliar o efeito da Desmoteplase na recanalização tardia.⁴⁹

O tPA endovenoso é o único trombolítico aprovado pelo FDA para o tratamento do AVC³⁷, sendo o tratamento precoce associado com melhores resultados funcionais.^{50, 51} O estudo NINDS foi o primeiro ensaio clínico que demonstrou o benefício do tratamento com o tPA na dose 0,9mg/Kg no AVCI agudo até 3 horas de início de sintomas, sem demonstrar

aumento significativo do risco de hemorragia.⁷ Foi um ensaio clínico multicêntrico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado contra-placebo.⁷ O tPA apresenta meia vida de 5 minutos e a dose total utilizada no tratamento do AVCI agudo é dividida em 10% em bolus e 90% como infusão contínua em 1 hora.^{7, 52, 53}

A terapia trombolítica com tPA revolucionou o tratamento do AVCI agudo, mas muitos pacientes não recebem esse tratamento, principalmente devido à janela terapêutica limitada.⁵⁴ O benefício do tratamento trombolítico estendido além da janela de 3 horas foi avaliado em 2004, na análise combinada dos ensaios clínicos entre 0 e 6 horas.⁵⁰ O resultado demonstrou que o tempo do início dos sintomas está significativamente associado com a evolução (figura 1), ou seja, quanto mais precoce a administração do tPA melhor a evolução. O grupo tratado até 90 minutos teve uma chance de evolução favorável de 2,8 vezes maior. O tratamento entre 181-270 minutos também teve benefício (razão de chance de 1,4). Nenhum benefício foi observado entre os pacientes tratados entre 271-360 minutos. A taxa de sangramento no grupo do tPA foi de 5,9% vs. 1,1% no grupo placebo ($P < 0,0001$).⁵⁰

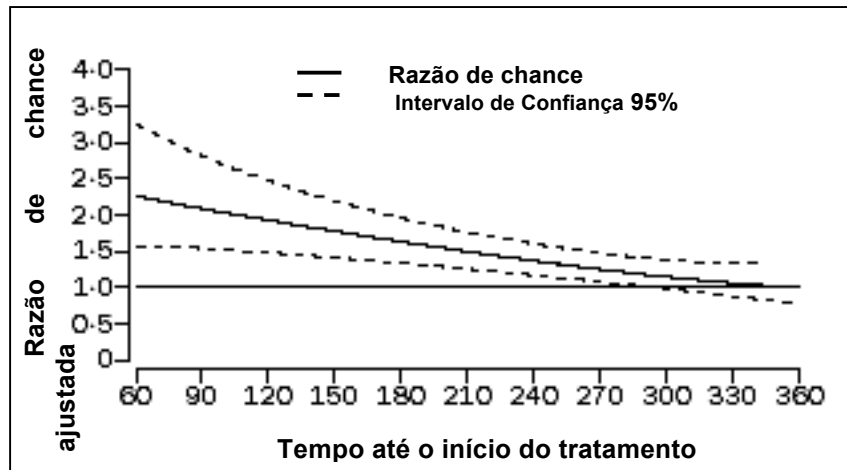


Figura 1. Razão de chance para uma evolução favorável em 3 meses em pacientes tratados com tPA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

Adaptado de Hacke W, 2004.⁵⁰

Os resultados da análise combinada foram confirmados no ECASS III e a razão de chances de um resultado favorável foi de 1,42 (IC 95 % 1,02-1,98) para o tratamento entre 3 a 4,5 horas.¹³ Com base neste estudo a janela de tempo foi estendida para 4,5 horas na maioria dos países²⁴⁻²⁷ com os mesmos critérios de inclusão e exclusão de até 3 horas. Nos Estados Unidos, a janela de tempo foi estendida, mas considerando-se os critérios de exclusão do ensaio ECASS III para os pacientes tratados entre 3 e 4,5 horas: Idade > 80 anos, história de AVC prévio e DM, escore de NIHSS > 25 e tratamento com anticoagulante oral, independentemente do INR.²³

Os critérios atuais para tratamento trombolítico EV com tPA na maioria dos países, incluindo o Brasil^{7, 13} são:

Critérios de inclusão:

1- Idade maior que 18 anos

2- Diagnóstico clínico de AVCI

3- Início dos sintomas com até 4,5 horas

4- Ausência de hipodensidade precoce em TC que acometa área maior de 1/3 do território da artéria cerebral média (ACM) ou sangramento.

Critérios de exclusão para o uso de tPA são:

1- Sintomas mínimos ou que melhoram rapidamente

2- Cirurgia extensa nos últimos 14 dias

3- História conhecida de hemorragia intracraniana

4- Pressão arterial sistólica (PAS) maior que 185mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) maior que 110mmHg que não melhore com o tratamento anti-hipertensivo

5- Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias

6- Heparinização plena nas últimas 48 horas com TTPa alargado

7- Uso de anticoagulantes orais com INR >1.7

8- Contagem de plaquetas menor que 100000

9- Glicose sérica < 50 mg/dl ou > 400mg/dl

10- Traumatismo craniano importante ou AVCI nos últimos 3 meses

11- Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses

12- Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias

13- Punção arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias.

A Tabela 3 demonstra os critérios de inclusão e exclusão dos estudos NINDS e ECASS III.^{7, 13}

Tabela 3. Diferenças entre os critérios de seleção dos estudos NINDS e ECASS III

Estudo Clínico	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
NINDS	<ul style="list-style-type: none"> • Início dos sintomas menor que 3h • TC sem hemorragia • Déficit neurológico pontuado no NIHSS 	<ul style="list-style-type: none"> • AVC ou trauma de crânio grave < 3 meses • Cirurgia maior nos últimos 14 dias • AVC hemorrágico prévio • Rápida melhora dos sintomas neurológicos e AIT • Hemorragia geniturinária ou gastrointestinal nos últimos 21 dias • Punção arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias • Crise convulsiva no início do AVC • Uso de anticoagulantes com heparina e TTP elevado ou INR > 1,6 • Plaquetas < 100000 • Glicemia < 50 mg/dl ou > 400mg/dl
ECASS III	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas entre 3-4,5h • TC ou RM sem hemorragia • Idade 18 a 80 anos • Duração sintomas \geq 30 min 	<p>Mesmos do NINDS e critérios adicionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade > 80 anos • NIHSS > 25 • AVC prévio e DM • Uso de anticoagulante oral (independente do <i>International Normalised Ratio</i> [INR])

Fatores prognósticos e complicações do tratamento

Os preditores de prognóstico após tratamento trombolítico são: tempo de início de tratamento, idade acima 80 anos, pressão arterial sistólica pré-tratamento, extensão da hipodensidade na TC inicial e presença de hiperglicemia na admissão, subtipo de AVC cardioembólico e FA.^{7, 50, 55- 57}

Para identificar o peso de cada fator preditor que tenha impacto na evolução dos pacientes com AVCI agudo submetido à trombólise endovenosa, foi elaborado um escore prognóstico para identificar a evolução funcional dos pacientes. A escala brasileira para avaliação de trombólise no AVC (BEST) apresentou uma acurácia de 87% em discriminar entre evolução favorável e desfavorável.⁵⁸ Um escore de 0-4 apresenta evolução favorável (mRankin 0 e 1) em 88% e um escore de 22-32 apresenta evolução catastrófica (mRankin 4 a 6) em 83% dos casos.

National Institutes of Health Stroke Scale

A gravidade do déficit neurológico avaliado pela escala de NIHSS foi associada com aumento de risco de hemorragia intracraniana (HIC) sintomática no estudo NINDS (OR 1,8; IC 95% 1,2-2,9), além de aumento de mortalidade e pior evolução funcional (OR 4,3; IC 95% 1,6-11,9).⁵⁵

Lees e colaboradores analisaram pacientes com AVCI dos estudos clínicos ECASS, ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic*), NINDS e EPITHET (*Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial*).¹⁴ Nenhum destes estudos excluiu pacientes baseados no escore do NIHSS na admissão. O estudo IST-3 (*Third International Stroke Trial*)⁵⁹ avaliou

3035 pacientes tratados com tPA controlados com placebo. Pacientes com escore do NIHSS \geq 25 foram 8,6% dos pacientes tratados com tPA vs. 1.5% do grupo controle. O estudo mostrou que pacientes com NIHSS elevado também se beneficiam do tratamento.

Idade

Aproximadamente 30% dos AVCs ocorrem em pacientes acima de 80 anos de idade.⁶⁰ Os estudos que avaliaram a idade como fator de risco para HIC após tratamento trombolítico apresentam resultados divergentes.²⁴ A idade não foi fator de risco independente para HIC sintomática em análises subsequentes do estudo NINDS.⁸ A metanálise recente⁵¹ reavaliou 1711 pacientes acima de 80 anos de idade dos estudos IST-3 (1617 pacientes), NINDS (69 pacientes) e do EPITHET (25 pacientes) demonstrando o benefício do tratamento (mRankin 0-2) com tPA até 3 horas (28% do grupo tPA vs. 19% controle, $P=0,003$). O estudo sugere que o benefício se estende além das 4,5 horas, dependendo das características individuais dos pacientes que podem ser melhor avaliadas através de critérios de seleção incluindo avaliação de penumbra através de técnicas de neuroimagem avançada e controle pressórico e uso de doses mais baixas de tPA. Estas variáveis já estão sendo estudadas nos estudos *EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits* (EXTEND) e estudo *Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study* (ENCHANTED) (clinicaltrials.gov).

Estudo observacional do registro de 1135 pacientes com AVC do Canadá avaliou 270 pacientes com idade \geq 80 anos submetidos à trombólise comparando com 865 pacientes com menos de 80 anos. Não houve diferença no risco de HIC sintomática entre os grupos (4,4% vs. 4,6%, $P=1,0$). Evolução funcional favorável (mRankin 0-1) em 3 meses foi identificada em 26% dos pacientes com idade acima de 80 anos quando comparados com 40% dos pacientes com menos de 80 anos ($P < 0,001$). Pacientes \geq 80 anos apresentaram mais

frequentemente fatores de pior prognóstico que o grupo mais jovem. Análise multivariada demonstrou que o escore de ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*) e glicemia sérica em 3 meses nos pacientes acima de 80 anos são fatores preditores independentes de pior evolução.⁶⁰

Outro estudo de coorte de 1658 pacientes com AVC tratados com tPA demonstrou um aumento de risco de HIC sintomática em pacientes acima de 75 anos, sendo o risco 2 vezes maior quando comparados com pacientes com menos de 55 anos (10,3% vs. 4,9%) e risco de óbito é quatro vezes maior nos pacientes acima de 75 anos (OR 4,6; IC 95% 3,5-6,1). Os riscos de evolução desfavorável estão associados com a experiência dos centros de AVC com o tratamento trombolítico.⁶¹

Em estudo de coorte de Porto Alegre, foi avaliado o benefício da terapia trombolítica na população acima de 80 anos. Dos 238 pacientes (13,7%) submetidos ao tratamento trombolítico, 23% apresentavam idade superior a 80 anos. Esta população apresentava escore do NIHSS mais elevado, uma média de PAS mais elevada na admissão, mais pacientes com AVC cardioembólico, mais pacientes com insuficiência cardíaca e mais FA. Nesta população foi identificado benefício da terapêutica trombolítica na evolução funcional em 3 meses, mas em menor proporção que no grupo mais jovem (mRankin 0-1) (42% vs. 58%, $P=0,04$) e uma maior mortalidade em 3 meses que no grupo < 80 anos (24% vs. 13%, $P=0,05$). Não foi identificado maior risco de HIC sintomática na população idosa (10,9% vs. 6,6%, $P=0,28$).⁵⁸

Uso de anticoagulantes

O uso de varfarina apenas será critério de exclusão para tratamento trombolítico até 3 horas no AVCI agudo, se o valor do INR $> 1,7$, prática recomendada nas diretrizes internacionais. Nos Estados Unidos, pacientes com sintomas entre 3 e 4,5h, são excluídos do

tratamento trombolítico, independente do INR.²³ Duas metanálises publicadas em 2012 avaliaram o risco de HIC sintomática em pacientes submetidos ao tratamento trombolítico com INR subterapêutico, ambas demonstraram resultados similares com aumento de risco de HIC sintomática em pacientes em uso de varfarina com INR subterapêutico.^{62, 63} Na primeira metanálise foram avaliados 548 pacientes submetidos aos tratamento com tPA no AVCI agudo. Os critérios de definição utilizados para HIC foi o do estudo NINDS (HIC até 72 horas após o tratamento). O índice de HIC sintomática foi de 6%. Houve aumento em 4 vezes no risco de HIC nos pacientes em uso de anticoagulante oral (n=15, INR 1.21 ± 0.32 vs. 1.01 ± 1.12 , $P=0.030$) no dia ou 24 horas após o tratamento (20.0% vs. 5.6%, OR 4.2; IC 95% 1.1-15.7, $P=0.033$). Os resultados se mantiveram similares após o ajuste de variáveis, como idade, escore de NIHSS e diabetes (OR 4,1; IC 95% 1,0-16,1, $P=0,044$). Metade dos pacientes com INR > 1,76 tiveram hemorragia após tPA.⁶²

Na segunda metanálise os autores avaliaram 3631 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico intravenoso e intra-arterial, sendo 240 (6,6%) pacientes em uso de varfarina em dose subterapêutica antes do tratamento. O risco de HIC sintomática foi maior no grupo da varfarina (OR 2,6; IC 95% 1,1-5,9, $P=0,02$), porém não houve diferença na evolução funcional e mortalidade nestes pacientes.⁶³

Estudo observacional com 23437 pacientes avaliou a associação de HIC sintomática após tratamento com tPA no AVCI com uso prévio de varfarina. 1802 (7,7%) pacientes estavam em uso de varfarina (INR 1,2; IQR 1,07-1,40), sendo que o risco de HIC sintomática foi maior no grupo da varfarina (5,7% vs. 4,6%, $P<0,0001$), porém após ajustes de fatores clínicos (idade, sexo, raça, NIHSS, PAS, e glicemia), não houve diferença entre os grupos. Os pacientes com INR $\leq 1,7$ não apresentaram aumento de risco de HIC sintomática.⁶⁴

O risco de hemorragia sistêmica ou intracraniana após tratamento trombolítico em pacientes em uso de novos anticoagulantes orais (dabigatrana, rivaroxaban e apixaban) não é conhecido.²⁴

Tempo de tratamento

Em análise do estudo piloto do NINDS, foram avaliados que dos 74 pacientes tratados com tPA de 0 a 90 min, 46% apresentaram diminuição de 4 pontos na escala de NIHSS aplicada em 24 horas após o tratamento, representando melhora neurológica, e 4% de HIC sintomática. Nos 21 pacientes tratados entre 90 e 180 minutos, 15% apresentavam diminuição de 4 pontos na escala de NIHSS e 10% de HIC sintomática.⁶⁵

Em metanálise recente dos estudos NINDS, ATLANTIS, ECASS e EPITHET foram avaliados o benefício do tratamento precoce no AVCI. Foram avaliados 3670 pacientes com AVCI, sendo 1850 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico até 360 minutos. Não foi identificado benefício do tratamento acima de 270 minutos do início dos sintomas. No tempo de 0 a 90 minutos houve uma razão de chances de evolução favorável em 3 meses (mRankin 0-1) de 2,55 (IC 95% 1,44-4,52), entre 91 e 180 minutos de 1,64 (1,12-2,40), entre 181 e 270 minutos foi de 1,22 (0,92-1,61), entre 270 e 360 minutos foi 1,22 (0,92 – 1,61).¹⁴

Em estudo de coorte em população idosa de Porto Alegre (POA) submetida ao tratamento trombolítico não foi identificada associação entre o tempo de início de tratamento trombolítico com pior evolução funcional em 3 meses (mRankin ≤ 1 153 \pm 44 minutos vs. 154 \pm 43 minutos mRankin >1 , $P=0,96$).⁵⁸ Nesta coorte, poucos pacientes receberam tratamento dentro dos primeiros 90 minutos após início dos sintomas, que é o período de maior resposta ao tratamento.

Mihout e colaboradores⁶⁶ avaliaram 471 pacientes, identificando os tempos de início de sintomas e tratamento trombolítico antes e após a publicação do estudo ECASS III. Identificaram um aumento de 47% de pacientes tratados após 2008 na janela terapêutica de 0 a 180 minutos e aumento de 14%, 16% e 23% na janela terapêutica de 181-210, 211-240 e 241-270 minutos, respectivamente.

Hemorragia intracraniana

A principal complicação do tratamento com trombolítico é a hemorragia intracraniana sintomática. Os fatores que consistem em forte indicativo de chance de sangramento após tPA são: hipodensidade na TC > 1/3 da área de ACM; idade > 75 anos; pressão arterial (PA) maior que 180/105mmHg no início da infusão; DM e NIHSS > 20⁵⁵. Apesar de maior risco de sangramento, não existe limite superior de idade para o tratamento, e os idosos não devem se excluídos apenas por esse critério.^{58, 59}

Entre os fatores prognósticos de pior evolução e maior risco de HIC sintomática estão os níveis tensionais altos e sustentados acima de 185/110 nas primeiras 24 horas do tratamento. O tratamento com tPA não deve ser iniciado se, no momento da administração, o paciente apresentar PA \geq 185/110mmHg. A pressão deve ser controlada com antihipertensivo endovenoso antes do início da infusão. A pressão deve ser controlada antes, durante e por 24 horas após a infusão para não ultrapassar os níveis máximos permitidos.²³

O estudo NINDS⁷ definiu hemorragia intracraniana sintomática como qualquer hemorragia na TC controle que ocorra até 36 horas após o tratamento trombolítico associado a qualquer piora neurológica. Este estudo foi dividido em duas partes: a parte 1 para avaliação dos déficits neurológicos nas primeiras 24 horas e avaliação do tratamento com tPA e a parte 2 foi realizada para avaliação do seguimento destes pacientes até 3 meses. Neste estudo na

parte 1, foram avaliados 144 pacientes no grupo tratado com tPA e 147 no grupo placebo. Os índices de hemorragia sintomática foram 6% vs. 0%, respectivamente. Na parte 2 do estudo, foram avaliados 168 pacientes no grupo tratado com tPA e 165 no grupo placebo. Os índices de hemorragia sintomática foram 7% vs.1% , respectivamente ($P<0001$).

O estudo *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- Monitoring Study* (SITS-MOST), estudo de coorte solicitado pela EMEA em 2002 e publicado em 2007, avaliou 6442 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico para análise de HIC sintomática. A definição de HIC sintomático neste estudo foi de hemorragia intracraniano tipo 2 ou hemorragia intracraniana remota entre 22h e 36 horas após tratamento trombolítico associado a piora neurológica de 4 pontos na escala de NIHSS entre a admissão e 24 horas, ou que leve a evolução fatal. Os índices de HIC sintomática foram de 4.6%.⁶⁷

O estudo ECASS III (2008)¹³ avaliou o benefício do tratamento trombolítico com tPA entre 3 e 4,5 horas. O índice de HIC sintomática no grupo de tratamento foi 2,4% vs. 0,2% no grupo controle (OR 9.85; IC 95% 1.26-77.32; $P=0,008$). Embora tenha ocorrido uma maior associação de HIC sintomática com grupo tratado, não houve diferença na mortalidade: 7,7% grupo tPA vs. 8,4% grupo placebo, (OR 0.90; IC 95% 0.54-1.49, $P=0,68$) e houve melhor evolução funcional no grupo tratado na análise de regressão (OR 1.47; IC 95% 1.10-1.97; 54,9% vs.45,4%, $P=0,01$). A definição de HIC sintomática no estudo ECASS III foi de qualquer hemorragia intracraniana até 36 horas após o tratamento trombolítico associada à piora neurológica de 4 pontos na escala de NIHSS, ou que leve a evolução fatal.¹³

Existem diferentes critérios de definição de HIC sintomática utilizados pelos estudos NINDS⁷, ECASS⁴⁶ e *Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution Study* (DEFUSE)⁶⁸, considerando qualquer nova HIC em neuroimagem como

sintomática. Os estudos SITS-MOST^{29, 67} e *Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry* (SITS-ISTR)⁶⁹ consideram HIC sintomática apenas pacientes com hemorragia intraparenquimatosa tipo 2. O registro da *Canadian Stroke Network* incluiu pacientes com qualquer hemorragia intracraniana após tratamento trombolítico e o estudo CASES¹⁸ considerou apenas pacientes com hemorragia intraparenquimatosa.⁷⁰

O estudo ECASS utilizou a diferenciação de HIC conforme os achados tomográficos.⁷⁰ A hemorragia intracraniana após tratamento trombolítico é dividida em petequiral tipo 1 (áreas petequirais isoladas), petequiral tipo 2 (áreas petequirais confluentes), hematoma tipo 1 (hemorragia intraparenquimatosa < 30% da área de infarto, com hemorragia ocupando espaço, sem desvio de linha média) e hematoma tipo 2 (hemorragia intraparenquimatosa >30% da área de infarto, com sinais de hipertensão intracraniana e infarto em regiões adjacentes, desvio de linha média).⁷¹ A classificação tomográfica do Estudo ECASS¹³ para hemorragia é a utilizada hoje para hemorragia pós trombólise.

A definição de HIC sintomática associada ao declínio clínico de 4 pontos na escala de NIHSS foi posteriormente adotado pelos estudos *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* (PROACT)⁷², ECASS¹³ e SITS-MOST²⁹. O estudo DEFUSE⁶⁸ definiu como HIC menor os pacientes com aumento de 2 a 3 pontos na escala de NIHSS e HIC maior os pacientes com aumento de 4 a 6 pontos na escala de NIHSS. Os estudos NINDS⁷, SITS-MOST⁶⁷ e DEFUSE⁶⁸ definiram HIC sintomática quando ocorrida até 36 horas após o tratamento trombolítico e o estudo ECASS II⁷³ considerou HIC sintomática até 7 dias após o tratamento trombolítico.⁷⁰

Os estudos ECASS II⁷³, ECASS III¹³, DEFUSE⁶⁸ e EPITHET⁷⁴ atribuíram a HIC como sintomática quando a piora clínica está associada à hemorragia após tratamento trombolítico. O estudo NINDS não realizou esta especificação. O estudo ECASS III¹³ analisou HIC sintomática utilizando sua própria definição.¹³ e as definições prévias dos estudos SITS-MOST, ECASS II, NINDS.⁷⁰

A complicação mais temida após o tratamento com tPA é a ocorrência de HIC sintomática, que pode ser fatal.⁷⁵ Variáveis associadas com o aumento de risco de HIC e pior prognóstico após tratamento trombolítico são idade avançada, NIHSS elevado, hiperglicemia, antiagregante plaquetário, anticoagulante oral com INR > 1,7, estatina, alterações isquêmicas agudas na TC, leucoraiose, FA, DM, doença cardíaca isquêmica, e insuficiência cardíaca congestiva.⁷⁶

Hipertensão Arterial

A recomendação na terapia trombolítica é a redução gradual da PA abaixo de 185/110 mmHg antes do início do tratamento. Durante o tratamento a PA deve ser mantida abaixo de 180/105 mmHg que é o limite para risco de HIC sintomática.^{23, 24} Estudo observacional recente com 11080 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico demonstrou que níveis elevados de PA durante as primeiras 24 horas de tratamento estão associados à pior evolução funcional, com maior risco de HIC sintomática e óbito.⁷⁷

Hiperglicemia

A hiperglicemia é comum após o AVCI agudo. A glicemia está elevada no AVC agudo em mais de 40% dos pacientes, principalmente nos diabéticos. Nos pacientes tratados

com terapia trombolítica houve um maior risco de HIC sintomática e pior evolução funcional.

⁷⁸ A hiperglicemia também está associada com aumento do volume de infarto na RM. ⁷⁹

Estudo randomizado para avaliar o tratamento da hiperglicemia no AVC agudo (*Glucose-Insulin-Stroke Trial-UK* [GIST-UK]) randomizou pacientes para receber solução salina vs. tratamento endovenoso contínuo por 24 horas de insulina, potássio e glicose. O estudo foi negativo e apresenta limitações como pacientes do grupo controle levemente hiperglicêmicos e tempo de início de tratamento de 13 horas.⁸⁰ A recomendação, segundo a *American Diabetes Association* (ADA), é a manutenção de níveis glicêmicos entre 140 a 180 mg/dl. O uso de protocolos de insulina subcutâneo deve ter como objetivo redução de glicemia abaixo de 180mg/dl.⁸¹

Diabete Melito e AVC prévio

O estudo *Virtual International Stroke Trials Archive* (VISTA)⁸² avaliou 5 817 pacientes, sendo 1 585 pacientes submetidos à terapia trombolítica comparados com não tratados. Evolução funcional favorável foi identificada nos pacientes diabéticos e com AVC prévio tratados com terapia trombolítica e não foi identificada interação da presença de DM e AVC prévio associados com o benefício do tratamento (OR 1,5; IC 95% 0,98 –2,3). Os autores atribuem este último achado a erro tipo 2 (pequena amostra de pacientes neste grupo [DM e AVC prévio] n=491).⁸²

Alterações precoces em Tomografia de crânio

A tomografia computadorizada de crânio sem contraste é a imagem mais comumente utilizada no AVCI e pode visualizar alterações isquêmicas precoces e sinal da ACM hiperdensa. O sinal de ACM hiperdensa representa a presença de trombo ou êmbolo ocluindo

um grande vaso. A frequência deste achado no AVCI agudo varia entre 15-35% e está associado com pior prognóstico em três meses.⁷⁵

No estudo NINDS⁷, a evidência na tomografia de edema cerebral e sinal de hipertensão intracraniana foram associados com aumento de risco de hemorragia intracraniana em pacientes tratados com tPA. Entre os pacientes com edema cerebral na tomografia da admissão, 90% apresentaram HIC sintomática. Estudo multicêntrico com 1205 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico até 3 horas demonstrou índice de 6% de hemorragia intracraniana sintomática. O comprometimento de mais de 33% (1/3) de território de ACM (OR 4,87; 1,87-8,89; $P < 0,001$), alterações isquêmicas precoces (OR 2,88; 1,69-4,90; $P < 0,001$) mostrou associação com HIC sintomática.⁵⁷ No estudo ECASS I,⁴⁶ pacientes selecionados para tratamento trombolítico até 6 horas e comprometimento de mais de 1/3 de território de ACM apresentaram 47% de risco de HIC sintomática.

A análise 31.627 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico e com registro no SITS - ISTR⁶⁹ avaliou um escore de risco para HIC sintomático, sendo identificados nove fatores de risco independentes para HIC sintomática: o escore de NIHSS, glicemia sérica, pressão arterial sistólica, idade, peso, tempo de início de tratamento, monoterapia com AAS ou dupla antiagregação e HAS prévia. O escore de risco de HIC sintomática pontua de 0 a 12 pontos, sendo um escore maior de 10 pontos associado a um risco de 14,3% vs. 0,2% com zero pontos.⁸³

Mortalidade

A avaliação de mortalidade hospitalar foi realizada pelo estudo de coorte da Alemanha em 2006, envolvendo hospitais universitários e não universitários das cidades de Bavaria, Hamburg, Hesse, Rhineland-Palatinate e Westphalia. O risco de morte hospitalar foi reduzido

em 3% para cada novo paciente tratado com tPA por ano. A mortalidade foi de 13,4% nos hospitais que trataram menos de 6 pacientes/ano, 11,5% nos hospitais que trataram de 6 a 15 pacientes e 7,1% nos hospitais que tratavam mais de 15 paciente por ano. O risco de mortalidade hospitalar foi menor nos hospitais que tratavam de 6 a 15 pacientes por ano e mais de 15 pacientes por ano, quando comparados com os que tratavam de 1-5 pacientes por ano (OR ajustado 0,5; IC 95% 0,3-0,8, $P=0,004$).⁶¹

Estudo de metanálise demonstrou um aumento de risco de mortalidade relacionado ao aumento de tempo de início do tratamento. A razão de chances de óbito no período de tratamento com tPA de 0 e 90 minutos foi de 0,78 (0,41-1,48), entre 91 e 180 minutos foi de 1,13 (0,70-1,82), entre 181 e 270 minutos foi de 1,22 (0,87-1,71) e entre 271 e 360 minutos foi de 1,49 (1,00- 2,21).¹⁴

O risco de mortalidade intra-hospitalar em estudo de coorte na Alemanha com 1007 pacientes foi 8,2%, sendo os achados de afasia (OR 2,0; IC 95% 1,1-3,4, $P=0,017$) idade acima de 80 anos (OR 1,8; IC 95% 1,1-3,0; $P=0,03$), alteração do nível de consciência (OR 3,6; IC 95% 2,0-6,2, $P<0,001$), hipertensão (OR 4; IC 95% 1,4-11,6, $P=0,012$), HIC sintomática (OR 5,9; IC 95% 2,9-11,9, $P<0,001$) pneumonia (OR 3,0; IC 95% 1,8-5,0; $P<0,001$) fatores preditores independentes associados ao óbito hospitalar.⁸⁴

Neuroimagem na janela terapêutica estendida

A RM multiparamétrica pode contribuir na seleção dos pacientes com AVCI agudo com mais de 3 horas de sintomas. Imagens de Perfusão e Difusão e avaliação de “*mismatch*” podem auxiliar a definir o tamanho da área de infarto e área de tecido cerebral em risco de infarto. Thomalla e colaboradores⁸⁵ avaliaram 174 pacientes, sendo 38% (n=66) dos pacientes tratados com tPA entre 3 e 6 horas e selecionados por RM. O tempo para a

realização da RM foi menor do que 20 minutos neste estudo. A razão de chances para evolução favorável (mRankin 0-1) no grupo tratado e selecionado com RM foi 1,82 (IC 95% 1,32- 2,51). Hemorragia sintomática no grupo tPA selecionado por RM foi 3% (IC 95% 1- 3), quando comparado com o grupo tratado com tPA da análise combinada ¹⁴ dos estudos NINDS, ECASS e ATLANTIS não selecionado por RM que foi de 8% (IC 95% 1,7-10, $P=0,012$).

Vários protocolos em centros de AVC utilizam RM com difusão e perfusão para incluir pacientes com janela terapêutica indeterminada ou fora de janela terapêutica, definindo, em cada paciente, a presença de tecido cerebral viável (penumbra). A hipótese é de que cada indivíduo tenha a sua própria janela terapêutica, baseado na sua tolerância fisiológica à isquemia e nas características de sua circulação colateral. A diferença entre a área alterada na difusão (núcleo do AVC) e na perfusão (área de hipoperfusão) corresponde a área de penumbra e é chamada de “*mismatch*”. Quando a diferença entre a difusão e a perfusão for maior do que 20%, o paciente tem mais chance de beneficiar-se clinicamente de terapia de reperfusão. ^{86, 87}

Análise do estudo EPITHET demonstrou que o tamanho do núcleo ou *core* de infarto na difusão é um forte preditor de boa resposta ao tratamento trombolítico, sendo evolução favorável evidenciada em pacientes com *core* menor e nenhum benefício em *core* maior que 70ml. ⁷⁴

Tratamento trombolítico endovenoso até 3 horas

A maioria dos pacientes com AVCI nos Estados Unidos não recebe qualquer forma de terapia de reperfusão. ⁸⁸ A terapia trombolítica é o único tratamento médico para o AVCI agudo. No estudo NINDS o grupo tratado com tPA, na dose de 0,9mg/Kg teve 30% mais

pacientes com mínimo ou nenhum déficit neurológico na avaliação de 3 meses após o AVC. Houve maior taxa de HIC sintomática no grupo tratado (6,4% vs. 0,6%, $P < 0,001$), mas sem aumento da mortalidade (17% grupo tPA vs. 21% no placebo). O benefício foi demonstrado em todos os subtipos de AVC e não foi afetado por fatores como sexo ou idade.^{7,8} A partir deste estudo, foi evidenciado que o tratamento com tPA melhora o seguimento clínico após AVCI.

A metanálise de 2010, demonstrou a eficácia do tratamento trombolítico com tPA até 3 horas. O aumento do número de pacientes tratados nesta análise apresentou uma estimativa mais precisa do potencial efeito no tratamento. O estudo também sugere que o benefício do tratamento reduz com o aumento do tempo de janela de tratamento, mas se mantém significativo até 4,5 horas de tratamento.¹⁴

Estudos multicêntricos observacionais solicitados pelas agências regulatórias locais demonstraram resultados similares ao estudo NINDS nos Estados Unidos, Canadá e Europa.^{89, 60, 67} Foi identificada violação de protocolo ocorrendo em 9 a 67% dos pacientes submetidos ao tratamento trombolítico. A maioria das violações era relacionada aos tempos de tratamento, monitoração e controle da pressão arterial e uso de antitrombóticos ou anticoagulantes nas primeiras 24 horas do tratamento. Alguns estudos identificaram que as violações de protocolo foram associadas com aumento de hemorragia intracerebral sintomática e mortalidade.^{28, 90-92}

Tratamento trombolítico na janela terapêutica estendida

O tratamento trombolítico com tPA tem revolucionado o manejo do AVCI agudo, sendo o único tratamento disponível, porém muitos pacientes não recebem este tratamento, principalmente devido ao tempo limitado de tratamento recomendado até 3 horas do início

dos sintomas. A principal razão para a limitação da janela até três horas seria o risco de hemorragia cerebral.¹⁹ Os estudos ECASS⁹³, ECASS II⁷³, e ATLANTIS⁹⁴ não conseguiram demonstrar o benefício do tPA EV no AVCI após 3 horas.²⁸ Os primeiros estudos realizados após o NINDS⁷ testaram o benefício da trombólise EV em janela terapêutica até 6 horas, apresentando desfechos desfavoráveis. O estudo ATLANTIS^{28,94} mudou sua janela de tratamento após publicação do estudo NINDS.

O estudo ECASS II testou a dose de 0,9mg/kg vs. placebo no AVCI com até 6 horas de duração. Não houve diferença entre os grupos no principal desfecho de seguimento (mRankin 0- 1) em 90 dias (40% vs. 37%, $P=0,28$). Hemorragia intracraniana foi encontrada em 12% do grupo tratado com tPA vs. 3% do grupo placebo ($P<0,001$).⁷³

A análise combinada dos seis estudos com tPA (2775 pacientes) analisou a evolução de pacientes tratados entre zero e 6 horas após o início do AVC. O resultado demonstrou que, quanto mais precoce a administração da tPA, melhor a evolução até 4,5 horas e nenhum benefício foi observado nos pacientes tratados entre 4,5h e 6 h. A taxa de sangramento no grupo tPA foi de 5,9% vs. 1,1% do grupo placebo ($P<0,0001$).⁵⁰

O risco de sangramento cerebral é sempre uma preocupação em pacientes tratados com a janela estendida. Mas a aparente redução do benefício do tratamento com tPA com a janela estendida parece não ser explicada pelo aumento dos índices de HIC sintomática, mas provavelmente associada ao progressivo desaparecimento da área de penumbra isquêmica.⁵⁴

O estudo EPITHET⁷⁴, avaliou 101 pacientes que foram randomizados para tratamento trombolítico vs. placebo entre 3 a 6 horas do AVC. O critério de imagem utilizado foi RM com difusão/perfusão, e avaliação de “*mismatch*” e T2 em 90 dias nos pacientes com

“*mismatch*”. Pacientes tratados com tPA e com reperfusão (menor crescimento do infarto) apresentaram melhor evolução funcional (mRankin 0 a 1).

O estudo IST-3⁵⁹ foi um ensaio clínico randomizado controlado contra placebo que avaliou o benefício do tratamento trombolítico com tPA na dose de 0,9mg/kg na janela terapêutica estendida até 6 horas selecionados apenas com TC sem contraste. O objetivo foi avaliar o benefício do tratamento naqueles pacientes excluídos de outros estudos (por exemplo, população com mais de 80 anos, escore do NIHSS > 25). Foi avaliada a evolução funcional até seis meses através do *Oxford Handicap Score* (OHS), que é utilizada como uma variante da escala de mRankin. A escala é graduada de 0 a 6. Pacientes com escores 0, 1 e 2 são graduados independentes. Na avaliação de seis meses (554) 37% grupo tPA vs. (534) 35% grupo controle (placebo) estavam vivos e independentes (OR 1,27; IC 95% 1,10-1,47, $P=0,001$). Hemorragia sintomática fatal ou não fatal em sete dias ocorreu em (104) 7% no grupo tPA vs. (16) 1% no grupo controle (OR 6,94; IC 95% 4,07-11,08). A maioria dos óbitos em 7 dias ocorreram no grupo tPA 163 (11%) vs. 107 (7%); (OR 1,60; IC 95% 1,22- 2,08, $P=0,001$). Os óbitos entre sete dias e seis meses no grupo tPA foi menor do que no grupo controle e similar em ambos os grupos em 6 meses (27 % vs. 27%). Apesar do desfecho primário ter sido negativo (mRankin 0-1 em 3 meses), comparando tPA entre zero a 6 horas vs. placebo, a shift análise, que avalia a distribuição dos escores de mRankin entre os dois grupos, demonstrou melhor evolução funcional para o grupo tratado até 6 horas. Além disso, o benefício do tratamento trombolítico não está diminuído nos pacientes idosos (> 80 anos) e com escore do NIHSS elevado.⁵⁹

Trombólise endovenosa entre 3 e 4,5 horas

Existem poucos estudos avaliando a janela de tratamento trombolítico entre 3 e 4,5 horas.²⁸ O estudo ECASS III¹³, em 2008, utilizou os mesmos critérios de inclusão e exclusão do estudo NINDS⁷ e a mesma dose de tPA no AVCI entre 4,5 horas de sintomas. Foram adicionados mais quatro critérios de exclusão: idade maior de 80 anos, NIHSS maior que 25 pontos, uso de anticoagulante oral (independente do INR), e combinação de AVC prévio e DM. O seguimento funcional definido pelo mRankin 0-1 em 90 dias foi melhor no grupo tratado com tPA vs. placebo (52,4% vs. 45,2%); (OR 1,34; IC 95% 1,02- 1,76, $P=0,04$). A mortalidade foi equivalente em ambos os grupos (7,7% grupo tPA vs. 8,4% grupo placebo). Hemorragia sintomática foi definida conforme os critérios do NINDS, ocorrendo em 7,9% grupo tPA vs. 3,5% grupo placebo (OR 2,38; IC 95% 1,25- 4,52, $P=0,006$).¹³

Os principais resultados do estudo ECASS III¹³ foram uma evolução funcional favorável no grupo tratado com tPA, sendo o número necessário para tratamento atingir uma evolução funcional favorável de 14. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos. A evidência de HIC sintomática foi maior no grupo submetido ao tratamento com tPA quando utilizados os critérios do NINDS, SITS- MOST (OR 7,84; IC 95% 0,98-63, $P= 0,02$), ECASS II (OR 2,43; IC 95% 1,11- 5,35, $P= 0,02$) e ECASS III (OR 9,85; 95% IC 1,11-77,32, $P= 0,008$), mas foi semelhante às taxas de HIC sintomática de outros estudos nos pacientes tratados até 3 horas.

Metanálise de 2010 demonstrou a eficácia do tratamento trombolítico para o AVCI até 4,5 horas de início de sintomas. Os pacientes tratados até 90 minutos apresentavam um OR ajustado de evolução favorável (mRankin 0-1) de 2,55 IC 95% (1,44-4,52), os tratados entre 91-180 minutos 1,64 (1,12-2,40), os tratados entre 181-270min 1,34 (1,06-1,68). O estudo

demonstra que o benefício é dependente do tempo de início dos sintomas, sendo a melhora clínica tempo dependente.¹⁴

O estudo SITS-ISTR avaliou o registro de 2317 pacientes com AVCI tratados com tPA entre 3 e 4,5 horas do ano de 2002 a 2010. Houve 44% de boa evolução funcional com mRankim 0 a1. Hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 7,4% pela definição do NINDS e 12% apresentaram evolução fatal em 90 dias.⁶⁹ Comparando o grupo tratado com tPA do estudo SITS com estudo ECASS III, a proporção de boa evolução funcional foi menor e a mortalidade foi maior no estudo SITS, provavelmente devido à maior gravidade do AVCI destes pacientes.²⁸

Em contraste com o ECASS III, outros estudos não demonstraram benefício para o tratamento de pacientes com mais de 3 horas de início dos sintomas de AVC^{73,94}, porém estes estudos apresentavam uma janela terapêutica até 6 horas e poucos pacientes tratados entre 3 e 4,5 horas.

A análise do registro de Minnesota (2012) avaliou 519 pacientes submetidos ao tratamento trombolítico, 83% tratados de 0 a 3 horas e 17% entre 3 e 4,5 horas. Os índices de HIC sintomática foram 4,6% no grupo de 0-3 horas vs. 2,3% no grupo de 3 a 4,5 horas ($P=0,34$). Evolução funcional favorável, com independência para deambulação não foi diferente entre os grupos (37% até 3 horas vs. 31,4% entre 3- 4,5horas, $P=0,55$). A avaliação da mortalidade hospitalar também não demonstrou diferenças entre os grupos (7,9% até 3 horas vs. 7,0 entre 3 e 4,5horas, $P=0,96$).⁹⁵

Outro grupo avaliou retrospectivamente 500 pacientes tratados com terapia trombolítica até 4,5 horas. Não foram encontradas diferenças entre os grupo de tratamento até

3 horas vs. grupo 3-4,5 horas nas taxas de mortalidade hospitalar, hemorragia intracraniana sintomática e índice de Barthel em 3 meses.⁹⁶

Uyttenboogaart (2007) avaliou prospectivamente 176 pacientes tratados com tPA. Não foram identificadas diferenças entre os grupos tratados até 3 horas e entre 3-4,5h nas taxas de mortalidade, hemorragia intracraniana sintomática e mRankin ≤ 2 em 3 meses.⁹⁷

Conclusões

O estudo ECASS III¹³ estendeu a janela terapêutica para trombólise no AVCI com um grande impacto no número de pacientes tratados. Com isto, pacientes que chegam tardiamente ao hospital tem chance de receber uma terapêutica que comprovadamente diminui sequelas. Devido à exclusão de pacientes com idade avançada, pontuação alta na escala de NIHSS, DM, AVC prévio e uso de anticoagulante oral da população deste ensaio clínico, dúvidas ainda existem quanto à ampla expansão da janela terapêutica para todos os pacientes com quadro de AVC em evolução. Embora já exista um consenso nacional²⁴ e vários consensos internacionais^{23,25-27}, estendendo a janela terapêutica para trombólise no AVC para 4,5 horas após a publicação do estudo ECASS III, o benefício desta terapia entre 3 e 4,5 horas deve ser melhor avaliado e entendido, em especial se não forem utilizados os critérios de exclusão originais do estudo ECASS III.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan LR, ed. Caplan's stroke: A clinical approach. Philadelphia: Saunders; 2009:22.
2. Jaffer H, Morris VB, Stewart D, Labhasetwar V. Advances in stroke therapy. *Drug Deliv Transl Res.* 2011;1:409-419.
3. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol.* 2006;5:755-768.
4. del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:1836-1851.
5. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of stroke: Part 2, pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:63-74.
6. Zhang Y, Stevenson GD, Barber C, et al. Imaging of rat cerebral ischemia-reperfusion injury using (99m)tc-labeled duramycin. *Nucl Med Biol.* 2012;40:80-88.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587.
8. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group. A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. *Stroke.* 1997;28:1530 - 1540.

9. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study group. *N Engl J Med.* 1999;340:1781-1787.
10. Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, et al, Group. ftNr-PSS. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology.* 1998;50:883-890.
11. Araujo DV, Teich V, Passos RB, Martins SC. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:12-20.
12. Johnston SC. The economic case for new stroke thrombolytics. *Stroke.* 2010;41:S59-62.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329.
14. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695-1703.
15. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al. The "Golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke.* 2010;41:1431-1439.
16. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified rankin scale. *Stroke.* 2009;40:2079-2084.

17. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309:2480-2488.
18. Shobha N, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset--evidence from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) registry. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:223-228.
19. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612-1623.
20. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37:263-266.
21. Lyden PD. Extending the time window for thrombolytic therapy--primum non tardare. *Lancet Neurol*. 2009;8:1074-1075.
22. Lyden P. Thrombolytic therapy for acute stroke--not a moment to lose. *N Engl J Med*. 2008;359:1393-1395.
23. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
24. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part II: Stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70:885-893.
25. Hill K. Australian clinical guidelines for acute stroke management 2007. *Int J Stroke*. 2008;3:120-129.

26. ESO Executive Committee, ESO Writing Committee. European Stroke Organization Guideline Update, January 2009 [on line]. Available at: www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf.
27. Lindsay P, Bayley M, Hellings C, Hill M, Woodbury E, Phillips S. Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008) *Can Med Assoc J*. 2008; 179: S1–S25.
28. Edlow JA SE, Stead LG, Gronseth GM, et al. Clinical policy: Use of intravenous tpa for the management of acute ischemic stroke in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2013;61:225-243.
29. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316-3322.
30. Ministério da Saúde. Portaria N° 664: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Diário Oficial da União*. 13 de abril 2012; 72: 33-35.
31. Organização Pan-Americana da Saúde. RIPSA: Rede Interagencial das informações Para a Saúde [Internet]. Brasília: OPAS; c2012 [acessado em 15 dez.2011]. Disponível em: <http://www.ripsa.org.br>.
32. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10:357-371.

33. Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: A population-based prospective study. *Stroke*. 2007;38:2906-2911.
34. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke*. 2003;34:2103-2107.
35. Morales-Vidal S, Schneck MJ, Flaster M, Biller J. Direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibitors in patients with cerebrovascular disease. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:179-189.
36. White CJ, Abou-Chebl A, Cates CU, et al. Stroke intervention: Catheter-based therapy for acute ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:101-116.
37. Otwell JL, Phillippe HM, Dixon KS. Efficacy and safety of i.V. Alteplase therapy up to 4.5 hours after acute ischemic stroke onset. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1070-1074.
38. Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, et al. Stroke awareness in Brazil: Alarming results in a community-based study. *Stroke*. 2008;39:292-296.
39. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
40. Bogousslavsky J. *Uncommon causes of stroke*. Cambridge: Louis R. Caplan. 2008.
41. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. NINDS tpa stroke study group. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.

42. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.
43. Donnan GA, Davis SM, Chambers B, al. e. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian StreptoKinase (ASK) trial study group. *JAMA*. 1996;276:961-966.
44. Multicenter Acute Stroke trial - Europe study group (MAST-E). Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;335:145-150.
45. Multicenter Acute Stroke - Italy (MAST-I) group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet*. 1995;346:1509-1514.
46. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
47. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:1099-1107.
48. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase In Acute ischemic Stroke trial (DIAS): A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36:66-73.
49. von Kummer R, Albers GW, Mori E. The Desmoteplase In Acute ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program. *Int J Stroke*. 2012;7:589-596.

50. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
51. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-2372.
52. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke*. 2013;15:90-98.
53. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-2118.
54. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Timeframe for thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2008;372:1275-1276.
55. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group (NINDS). Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: Subgroup analysis of the NINDS t-pa stroke trial. *Stroke*. 1997;28:2119-2125.
56. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674.
57. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute

- ischemic stroke in clinical practice: The multicenter rt-pa stroke survey. *Circulation*. 2002;105:1679-1685.
58. Martins SC, Friedrich MA, Brondani R, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in the elderly: An emergent condition in developing countries. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:459-464.
59. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352-2363.
60. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:826-829.
61. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 2004;292:1831-1838.
62. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79:31-38.
63. Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using warfarin: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:537-540.

64. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012;307:2600-2608.
65. del Zoppo GJ, Pessin MS, Wolpert SM, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78-86.
66. Mihout M, Cordonnier C, Girard-Buttaz I, Leys D. Thrombolysis for ischaemic stroke: Impact of the extension of the time-window in daily practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:227-228.
67. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282.
68. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): A prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:860-867.
69. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: An updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9:866-874.
70. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:106-114.
71. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:556-561.

72. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial PRourokinase for ACute ischemic stroke: The PROACT II study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003-2011.
73. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian acute stroke study investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-1251.
74. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the EchoPlanar Imaging THrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): A placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:299-309.
75. Aries MJ, Uyttenboogaart M, Koopman K, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2009;285:114-117.
76. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904-2909.
77. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: Retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009;40:2442-2449.

78. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-pa stroke trial. *Neurology*. 2002;59:669-674.
79. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34:2208-2214.
80. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The UK Glucose Insulin In Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol*. 2007;6:397-406.
81. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
82. Mishra NK, Davis SM, Kaste M, Lees KR. Comparison of outcomes following thrombolytic therapy among patients with prior stroke and diabetes in the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Diabetes Care*. 2010;33:2531-2537.
83. Mazya M, Egidio JA, Ford GA, 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;43:1524-1531.
84. Al-Khaled M, Matthis C, Eggers J. Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:7-11.
85. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke

- patients: Comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke*. 2006;37:852-858.
86. Warren DJ, Musson R, Connolly DJ, Griffiths PD, Hoggard N. Imaging in acute ischaemic stroke: Essential for modern stroke care. *Postgrad Med J*. 2010;86:409-418.
87. Saver JL, Albers GW, Dunn B, Johnston KC, Fisher M. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for extended window acute stroke therapy trials. *Stroke*. 2009;40:2594-2600.
88. Carpenter CR, Keim SM, Milne WK, Meurer WJ, Barsan WG. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke beyond three hours. *J Emerg Med*. 2011;40:82-92.
89. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145-1150.
90. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurru C, Biller J. Protocol violations in community-based rtpa stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:12-16.
91. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med*. 2002;162:1994-2001.
92. Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke: Successful implementation in an australian tertiary hospital. *Intern Med J*. 2006;36:483-488.

93. Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ecass intention-to-treat data set: Post hoc analysis of ECASS I. *Stroke*. 1998;29:2073-2073.
94. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtpa (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A : Results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31:811-816.
95. Tekle WG, Chaudhry SA, Hassan AE, et al. Utilization of intravenous thrombolysis in 3-4.5 hours: Analysis of the Minnesota stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:400-405.
96. Montano A, Staff I, McCullough LD, Fortunato G. Community implementation of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in the 3- to 4.5-hour window. *Am J Emerg Med*. 2013;31:1707-1709.
97. Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Stewart RE, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of routine iv thrombolysis between 3 and 4.5 h after ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2007;254:28-32.

ARTIGO ORIGINAL

**Safety and Outcome of Stroke Thrombolytic Therapy Beyond Three Hours:
Impact of Therapeutic-Window Extension in a Brazilian Population**

Short title: Extending the Thrombolytic-Therapy Window in Stroke

Keywords: stroke, intravenous thrombolytic, time window, safety

Abstract

Background and aims: A safe extension of the therapeutic window for treating acute ischemic stroke (AIS) with intravenous thrombolysis is important because it would mean that more patients could receive the benefit of the treatment. Our goal was to compare the safety and functional outcome of thrombolysis between 3 and 4.5 h and ≤ 3 h in all patients.

Methods: We prospectively evaluated a cohort of thrombolysed patients treated between 2005 and 2011. Following the publication of the results from ECASS III, we extended the therapeutic window, using the same criteria, to patients treated between 3 and 4.5 h after AIS. We compared functional outcomes at 3 months, symptomatic intracranial hemorrhage (SIH) and mortality of the patients treated until 3 h vs. those treated at between 3 and 4.5 h.

Results: We analyzed 487 thrombolysed patients. During this period, 33% of patients were treated at between 3 and 4.5 hours. The patients treated at earlier timepoints were more severely affected than the patients treated at later timepoints: mean ages were 68 vs. 65 ($P<0.03$), NIHSS scale scores were 12 vs. 11 ($P<0.015$), ASPECTS ≤ 7 were 18% vs. 8.5% ($P=0.011$) and hypodensity was observed in more than 1/3 of the middle cerebral artery in 4% vs. 0.9% ($p=0.05$), respectively. When comparing the group < 3 h vs. between 3 and 4.5h, the results showed favorable outcomes in 49% vs. 50% ($P=0.82$), mortality in 12% vs. 11% ($P=0.60$) and SIH in 5.9% vs. 3.8% ($P=0.52$), respectively. After extending the therapeutic window, the number of thrombolysed patients increased 3.8-fold.

Conclusions: This study suggests that intravenous thrombolysis is safe in AIS patients and that it causes favorable functional outcomes, similar to patients treated at earlier

timepoints. Thrombolytic treatment should be initiated as soon as possible; however, patients who arrive late may receive benefits from treatment.

Keywords: stroke, intravenous thrombolytic, time window, safety.

Introduction

Stroke is the leading cause of death in Brazil and the leading cause of disability worldwide. Intravenous (IV) thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (tPA) is the only approved reperfusion therapy for acute ischemic stroke (AIS) with early treatment associated with better functional outcomes.^{1,2}

Thrombolytic therapy has revolutionized the management of AIS; however, many patients do not benefit from this strategy, primarily due to the limited time window accepted for receiving thrombolysis.³ The benefit of extending thrombolysis beyond the 3 h window was first demonstrated in 2004 in a pooled analysis of randomized trials.¹ The results were confirmed in the ECASS III trial where treatment between 3 and 4.5 h was associated with a 42% increase in favorable outcomes.⁴ Based on this study, the therapeutic window was extended up to 4.5 h in the majority of countries and uses similar inclusion and exclusion criteria as those for the 3 h window.⁵⁻⁸ However, in the United States, although the time window has been extended, the majority of centers use the same exclusion criteria as the ECASS III trial for patients treated at between 3 and 4.5 h: age > 80 years, history of previous stroke and diabetes mellitus, baseline National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score > 25 and oral anticoagulant treatment regardless of target ratio adequacy.⁹

In view of this extended window and that the exclusion criteria remain controversial for managing AIS, this study sought to evaluate the clinical outcomes and the safety profile of thrombolytic treatment initiated at between 3 and 4.5 h after symptom onset compared with tPA initiated within the first 3 h using similar exclusion criteria in a prospective cohort of stroke patients.

Methods

Patients

We prospectively evaluated a cohort of 487 consecutive AIS patients treated with IV tPA from February 2002 to December 2011, in one private and in two public teaching hospitals located in a southern Brazilian city. Demographics and past medical histories, clinical and neuroimaging parameters upon admission, including findings at neurologic and CT examinations, ischemic stroke subtype, symptomatic intracranial hemorrhage (SIH) and outcomes, were compared among patients who received tPA in less than 3 h and those treated at between 3 and 4.5 h after the onset of stroke symptoms.

The severity of neurologic deficit was assessed using the NIHSS score upon admission and was performed by a certified neurologist. Ischemic stroke subtypes were categorized based on the Trial of Org 10172 for Acute Stroke Therapy (TOAST) criteria.¹⁰ In all cases, informed consent was obtained from patients or a family member. In addition, this protocol was approved by the Ethics Committees of the hospitals.

Study protocol

A standardized protocol was used to collect data systematically. Each patient with AIS was examined by a stroke neurologist in the emergency department. In addition, the diagnosis of AIS was confirmed by an initial CT in all patients. For this study, we selected only patients who had received IV tPA within 4.5 h of stroke onset based on the international criteria endorsed by the Brazilian Stroke Society recommendations.⁷ Patients were stratified and

compared based on the time of symptom onset relative to treatment initiation: < 3 h and 3-4.5 h.

In general, patients receive thrombolytic treatment up to 3 hours after symptom onset. Since 2005, after the publication of the pooled analysis¹, we extended the time window for selected patients to 3 to 4.5 h. Following the publication of the ECASS III trial⁴, the therapeutic window was maintained at up to 4.5 h; however, we followed the inclusion/exclusion criteria accepted by International Guidelines of Management of Stroke for patients treated between 0 and 3 h.^{7,6}

Experienced stroke neurologists and neuroradiologists reviewed all CT brain scans performed. The Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) score was calculated.¹¹ The follow-up CT performed after tPA treatment was assessed using the ECASS classification system to categorize intracranial hemorrhage.¹² Symptomatic intracranial hemorrhage was defined as any apparent extravascular blood in the brain or within the cranium that was associated with clinical deterioration and worsening or an increment of ≥ 4 points in NIHSS score within 36 h of tPA treatment or that led to death and that was identified as the predominant cause of the neurologic deterioration (ECASS III criteria).⁴

All stroke patients who survived were evaluated at 3 months after the event onset by one of the vascular neurologists. Favorable functional outcomes were defined using modified Rankin scales (mRS) as dichotomized variables with scores of 0 and 1. Mortality at 3 months was also evaluated.

Statistical analyses

Comparisons were made based on the thrombolytic therapeutic window (< 3 h vs. 3 - 4.5 h) using Chi-squared tests, Fisher's exact tests, Student's *t*-tests and Mann-Whitney tests as appropriate. A *P* value of less than 0.05 was considered significant. In addition, we performed multiple regression analyses to identify any differences in outcomes between patients treated < 3 h vs. those treated at 3-4.5 h after adjusting for variables that were statistically significant in univariate analyses. Accepted independent predictors for stroke outcome were included in the regression analyses regardless of their statistical significance in the univariate analyses.

Variables included in the model were: age, gender, hypercholesterolemia, atrial fibrillation, cardiac heart failure, cardioembolic subtype, disability prior to present stroke (mRs>1), smoking, baseline NIHSS score, baseline blood glucose, baseline systolic blood pressure and signs of infarction at baseline imaging. Data were analyzed using SPSS (Chicago, IL) for Windows software, version 18.

Results

We evaluated 3183 consecutive AIS patients during 2002 to 2011. The rate of IV tPA use was 15.3% (487/3183). A total of 492 patients received tPA. Of these 5 patients were lost to follow up, therefore 487 tPA-treated patients had complete data to analyze: 327 (67%) were treated < 3 h and 160 (33%) within 3-4.5 h after symptom onset. Only 131 patients (27%) arrived within 1 h of symptom onset, and only 31 (6%) of all thrombolized patients were treated within 1.5 h. The baseline characteristics of the patients treated < 3 h and between 3 and 4.5 h are described in Table 1. The number of thrombolized patients increased during two periods: 2006 and 2009. During 2006, the number of patients treated in less than 3 h increased 2.1-fold and those treated within 3-4.5 h increased 3.9-fold. The eligibility rate also increased from 12 to 14%. In 2009, after the publication of the ECASS III trial, patients treated < 3 h increased 1.6-fold (comparing with 2006) and those treated within 3-4.5 h increased 5-fold. The eligibility rate increased from 14 to 18% during this period.

Table 1. Clinical and radiographic features of patients with acute ischemic stroke administered with early tPA treatment (0 to 3 h) or late treatment (3 to 4.5 h).

Characteristics of patients treated with tPA	tPA <3h n=327	tPA 3-4.5h n=160	P value*
Demographic features			
Age, mean (SD), y	68 (±14)	65 (±13)	0.03
Age > 80 y	72 (22%)	22 (14%)	0.03
Female	160 (49%)	77 (48%)	0.77
Caucasians	284 (87%)	132 (83%)	0.22
Past Medical History			
Hypertension	271 (83%)	138 (86%)	0.33
Diabetes	72 (22%)	37 (23%)	0.78
Hypercholesterolemia	144 (44%)	72 (45%)	0.78
Smoking	56 (17%)	42 (26%)	0.06
Congestive heart failure	59 (18%)	24 (15%)	0.45
Ischemic heart disease	92 (28%)	40 (25%)	0.47
Atrial fibrillation	95 (29%)	37 (23%)	0.14
Prior stroke	85 (26%)	43 (26%)	0.97
Previous mRs>1	49 (15%)	21 (13%)	0.73
On oral anticoagulant therapy	11 (3.4%)	5 (3.1%)	0.90
Clinical parameters upon admission			
Systolic blood pressure, mean (SD), mmHg	160 (±34)	165 (±33)	0.12
Glucose level (median±SD), mg/dl	134 (±63)	129 (±55)	0.45
NIHSS score (mean±SD)	12 (±6)	11 (±7)	0.02
NIHSS ≥ 25	12 (±4)	7 (±4)	0.71
Time to treatment, mean (SD), min	168 (±34)	225 (±38)	0.01
CT parameters at baseline			
Hypodensity > 1/3 MCA territory	13 (4%)	1 (0.9%)	0.05

* Chi-square, Fisher's exact test or Student t-test.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

mRs: modified Rankin scale

The mean time from symptom onset to treatment in patients treated in the group 3-4.5 h was 3 h 10 min \pm 19 min prior to and 3 h 55 min \pm 41 min after the publication of the ECASS III trial ($P<0.0001$). The door-to-needle (DTN) time was 78 \pm 36 min prior to the publication of the ECASS III trial and 76 \pm 44 min ($P=0.56$) afterwards. Figure 1 describes the DNT time based on the time from symptom onset to emergency room arrival.

The mean latency from symptom onset to treatment was 2 h 18 min in the group \leq 3 hours and 3 h 45 min in the group 3-4.5 hours ($P<0.0001$). When the groups were compared, significant differences were identified at baseline between the \leq 3 h and the 3-4.5 h groups: mean age, 68 \pm 14 vs. 65 \pm 13 ($P<0.03$); age >80 , 22% vs. 14% ($P=0.03$); NIHSS score upon admission, 12 \pm 6 vs. 11 \pm 7 ($P<0.015$); ASPECTS \leq 7, 18% vs. 8.5% ($P =0.01$); and hypodensity $> 1/3$ of the middle cerebral artery (MCA), 4% vs. 0.9% ($P=0.05$), respectively.

The number of patients with the additional exclusion criteria of the ECASS III trial was similar between groups (\leq 3 h and between 3-4.5 h, respectively, diabetes mellitus, 22% vs. 23%, $P=0.78$; previous stroke, 26% vs. 26%, $P=0.97$; baseline NIHSS \geq 25, 4% vs. 4%, $P=0.71$; on oral anticoagulant therapy, 3.4% vs. 3.1, $P=0.9$).

Favorable functional outcomes, SIH and mortality did not differ between groups (Table 2). In the multivariate regression analysis, the only predictors of functional outcome were age (OR 0.98, CI 95% 0.96-1.0; $P=0.046$), NIHSS score (OR 0.85, CI 95% 0.81-0.88, $P<0.001$) and ASPECTS score (OR 1.43, CI 95% 1.20-1.7; $P<0.001$). When we adjusted for the baseline imbalances in the multivariate analysis, favorable outcomes (OR 0.68, CI 95% 0.42-1.10, $P=0.12$), SIH (OR 0.29, CI 95% 0.31-2.72, $P=0.28$) and mortality (OR 0.89, CI 95% 0.30-2.66, $P=0.83$) were similar between groups.

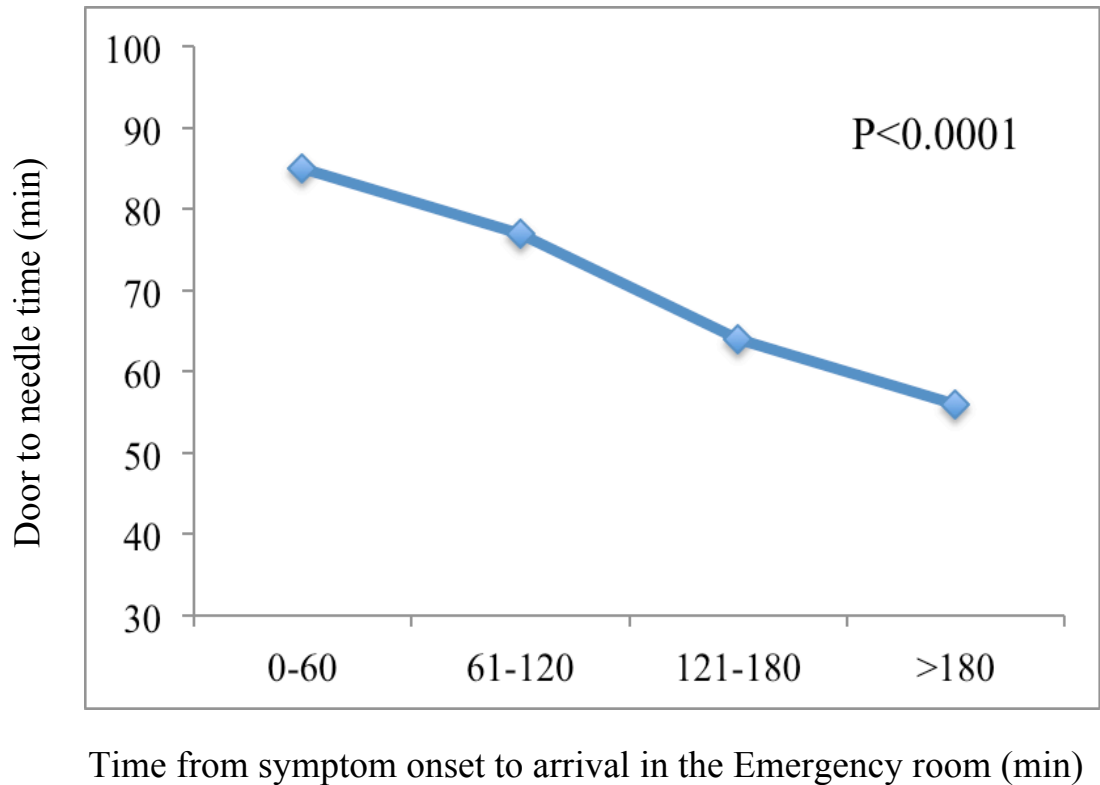


Figure 1. Door-to-needle time (minutes) based on the time of symptom onset to arrival in the emergency room (minutes)

Table 2. Functional and safety outcomes after 3 months in patients with stroke treated with tPA grouped based on the time to treatment.

Clinical and safety and outcomes	tPA < 3h	tPA 3-4.5h	P value*
	n=327	n=160	
Symptomatic intracranial hemorrhage**	5.9%	3.8%	0.52
Favorable Outcome at 3 months	49%	50%	0.82
Mortality at 3 months	12%	11%	0.60

* Chi-square, Fisher's exact test or Student t-test.
 NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale
 ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score
 mRs: modified Rankin scale

Discussion

The primary results of this study are that AIS patients thrombolized between 3 and 4.5 h after symptom onset show similar outcomes to patients treated in ≤ 3 h including favorable functional outcomes, SIH rates and mortality. Furthermore, this study also shows that patients can be safely treated with thrombolytic therapy between 3 and 4.5 h using similar inclusion and exclusion criteria to the criteria used for treating patients within 3 h. This practice has been encouraged in Brazil by both the Brazilian Stroke Society and the Ministry of Health Guidelines since the publication of the ECASS III Trial.^{7, 13}

The rate of IV tPA use (eligibility rate) in our hospitals was high (15.3%) and is similar to the eligibility rate in International Comprehensive Stroke Centers¹⁴⁻¹⁸ and higher than the majority of eligibility rates for thrombolysis (Canadian and American Registry).¹⁹⁻²² The widespread use of the Brazilian National Stroke Guidelines^{7, 13} accounts for the fact that 33% of all IV tPA cases were treated at between 3 and 4.5 h, similar to rates described in Lille, France²³ and higher when compared with other studies.^{7, 13} An analysis of different stroke registries shows rates of 17% in Minnesota²⁴, 23% in Maryland²⁵ and 12% in the Canadian registry.¹⁹

The number of thrombolized patients in our study increased during two periods: 2006 and 2009. The reasons for these increases were that we changed our practice in 2005 and included some selected patients for thrombolytic treatment between 3 and 4.5 h following the publication of the pooled analysis of clinical trials, which also favored the wider time frame for tPA use.¹ Because new evidence was increasingly suggesting using longer therapeutic windows and the safer profile of this strategy,⁴ following the publication of the ECASS III trial (September 2008), we also offered tPA to a greater number of patients.

In our study, patients who arrived earlier in the hospital showed longer DNT times (Figure 1). Other studies have shown similar results. Tekle and colleagues²⁴ demonstrated that patients arriving at 2 to 3.5 h after symptom onset received thrombolysis on average 20 min faster than patients arriving within 2 h. The Joint Commission target for primary stroke centers is to achieve a DTN time of less than 60 minutes in 80% or more of patients.²⁶ Saver and colleagues²⁷ evaluated 12,545 stroke patients treated with tPA, of whom 65% arrived at the hospital within the first h, 35% between 1 and 3 h after symptom onset and 0.9% >3 h. The mean DTN time across all tPA-treated patients was 86 minutes and was longer among patients arriving within the first hour compared with patients arriving between 1 and 3 h. This finding is a concern since as DNT becomes wider, it may offset the magnitude of the benefit resulting from golden hour (90 min) arrival post symptom onset.²⁷

The organization of stroke care in Brazil has improved in recent years.²⁸ The organization of stroke centers by the Ministry of Health, the continuing education of the population, pre-hospital emergency medical system and hospital acute care have all helped to establish thrombolytic treatment in the country. However, our data show that in Brazil, patients arrive at the hospital late (in our study, only 27% arrive within the first hour but only 6% receive tPA in less than 1.5h). It is well known that the golden hour for stroke involves arriving within the first hour of symptom onset and the initiation of treatment up to 1.5 h after onset and that hyperacute therapy is more effective than later interventions.²⁷ Thus, the Number Needed to Treat (NNT) to achieve favorable outcomes (mRS 0-1) is 3 in those treated from 0 to 1.5 h after symptom onset, 7 in the group treated from 1.5 to 3 h and 14 in those treated from 3 to 4.5 h after symptom onset.⁴

When comparing patients treated < 3 h and those treated at between 3 and 4.5 h, those treated earlier showed more severe symptoms because they were older, showed slightly more

severe neurological deficits at baseline and frequently showed more hypodensity areas, based on the ASPECTS score, at baseline in CT scans. Moreover, retrospective analysis of CT scans by the neuroradiologist showed that some patients with hypodensity in $> 1/3$ of the MCA territory were treated, which is a contraindication for tPA. Patients in our study who were treated later were less severe compared with those treated < 3 h (lower baseline NIH scores), similarly to findings from the SITS-ISTR update 2013 analysis²⁹ and from the ECASS III trial.⁴ In fact, severe stroke would be associated with CT scans at 3h to 4.5h showing large infarcts that would contraindicate tPA.

Early ischemic signs in the baseline CT scan are strong predictors of stroke outcome and SIH after thrombolysis. In our study, we showed that patients treated earlier showed more infarcted tissue in the brain including $>1/3$ hypodensity of the MCA. We speculate that the inclusion period of 3 to 4.5 h provided sufficient time to identify hypodense areas in the CT scans more efficiently, thus avoiding the inclusion of larger infarcts. An increased number of older patients were treated in the group < 3 h. Older patients show more leukoaraiosis, which may impair appropriate CT analysis in acute stroke³⁰ including the detection of early signs and in particular the definition of the extent of the infarcted area or the rating point on the 1/3 MCA scale.³¹ Furthermore, older patients typically show suboptimal collateral circulation in the brain, and the later the arrival at the emergency department, the greater the likelihood of the appearance of exclusion criteria in CT scans, which may account for the presence of an increased number of older patients in the earlier treatment group.

Our results on functional outcomes confirm the findings of other observational studies showing no significant difference in the proportion of patients with favorable outcome between treatment groups.^{17, 19, 20, 25} Several clinical trials and meta-analyses have shown evidence that early administration of intravenous tPA after ischemic stroke improves

outcome.^{27, 32-34} With approximately 2 million neurons being lost every minute after stroke onset, the earlier the intervention, the better.^{35, 36}

Our results show that treatment at ≤ 4.5 hours also appears to be safe because there was no increase in SIH rates in the group treated later. These findings are similar to those of previous studies.^{4, 25, 29} Apparently, timing of treatment does not appear to influence hemorrhage, as shown in an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials in which large parenchymal hemorrhages were observed to similar extents in both tPA and placebo groups, irrespective of the latency to treatment.³³

In the multivariate regression analysis, predictors of favorable outcomes included a lower age and lower NIHSS score and higher ASPECTS scores, all characteristics observed more frequently in the early treatment group. When adjusted for baseline differences, the odds of a favorable outcome, symptomatic SIH and death remained similar between groups. In our study, the ECASS III trial exclusion criteria⁴ (previous stroke and diabetes, age >80 years, NIHSS ≥ 25 and use of oral anticoagulation) did not increase the probability of unfavorable outcomes. These patients were not excluded in our cohort.

Although the hypothesis was confirmed, our study has some limitations. These data are observational. The study is based on prospective registry data, and therefore, it is not possible to guarantee selection bias. However, the evaluation of the mRs in three months was performed by certified neurologists and NIHSS scales and CT scans were reviewed by experienced neuroradiologists. Therefore, we believe that our records hold high data reliability. Furthermore, our data reflect a real-world thrombolytic therapy applied at up to 4.5 hours, and our findings provide support for this practice in developing countries.

Conclusions

We observed that patients with AIS who received tPA early (< 3 h) and those treated at 3-4.5 h showed similar outcomes, such as functional status, SIH rates and mortality at three months. We also showed that this strategy was safe for both groups.

We suggest that patients treated at up to 4.5 h after stroke symptom onset may benefit from tPA therapy even when classic exclusion criteria are not considered. Finally, our data show that the extension of the therapeutic window together with broader inclusion criteria significantly increases the number of treated patients. Thus, those patients who are not currently candidates for tPA may become eligible for a disability-saving intervention.

Disclosures and Competing interests

The authors declare that they have no competing interests and no disclosures.

References

1. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-2372.
3. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Timeframe for thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2008;372:1275-1276.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
5. Lindsay P, Bayley M, Hellings C, Hill M, Woodbury E, Phillips S. Canadian best practice recommendations for stroke care (updated 2008) *Can Med Assoc J*. 2008; 179: S1–S25.

6. ESO Executive Committee, ESO Writing Committee. *European Stroke Organization Guideline Update, January 2009* [on line]. Available at: www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf.
7. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CH, Jesus PA, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, Fernandes JG, Gagliardi RJ, Oliveira-Filho J. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part ii: Stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:885-893.
8. National stroke foundation. Clinical guidelines for stroke management. 2010
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr., Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.
10. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, al. e. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24:35-41.
11. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000;355:1670-1674.

12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
13. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. 2012;2013:Portaria N 664.
14. Ruff IM, Ali SF, Goldstein JN, Lev M, Copen WA, McIntyre J, Rost NS, Schwamm LH. Improving door-to-needle times: A single center validation of the target stroke hypothesis. *Stroke*. 2014;45:504-508.
15. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, Schilling M, Schabitz WR, Wellmann J, Berger K. Impact of the extended thrombolysis time window on the proportion of recombinant tissue-type plasminogen activator-treated stroke patients and on door-to-needle time. *Stroke*. 2011;42:2838-2843.
16. Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Moller-Hartmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss WD. The cologne stroke experience: Safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:56-65.
17. Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Stewart RE, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of routine iv thrombolysis between 3 and 4.5 h after ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2007;254:28-32.
18. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy

- for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol*. 2001;58:2009-2013.
19. Shobha N, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset-Evidence from the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) registry. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:223-228.
 20. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Davalos A, Erila T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kohrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39:3316-3322.
 21. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, Frankel M, Heinrich JP, Hickenbottom S, Karp H, LaBresh KA, Malarcher A, Mensah G, Moomaw CJ, Schwamm L, Weiss P. Acute stroke care in the us: Results from 4 pilot prototypes of the paul coverdell national acute stroke registry. *Stroke*. 2005;36:1232-1240.
 22. Kleindorfer D, Lindsell CJ, Brass L, Koroshetz W, Broderick JP. National us estimates of recombinant tissue plasminogen activator use: Icd-9 codes substantially underestimate. *Stroke*. 2008;39:924-928.
 23. Mihout M, Cordonnier C, Girard-Buttaz I, Leys D. Thrombolysis for ischaemic stroke: Impact of the extension of the time-window in daily practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:227-228.

24. Tekle WG, Chaudhry SA, Hassan AE, Peacock JM, Lakshminarayan K, Tsai A, Luepker R, Anderson DC, Qureshi AI. Utilization of intravenous thrombolysis in 3-4.5 hours: Analysis of the Minnesota stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:400-405.
25. Cronin CA, Langenberg P, Dutta TM, Kittner SJ. Transition of european cooperative acute stroke study iii results to clinical practice: Ninety-day outcomes in a us cohort. *Stroke*. 2013;44:3544-3546.
26. Mullen MT, Kasner SE, Kallan MJ, Kleindorfer DO, Albright KC, Carr BG. Joint Commission primary stroke centers utilize more rt-PA in the nationwide inpatient sample. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000071.
27. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, Olson DM, Schwamm LH. The "Golden hour" And acute brain ischemia: Presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*. 2010;41:1431-1439.
28. Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, Cabral NL. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: The brazilian experience. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:106-111.
29. Ahmed N, Kellert L, Lees KR, Mikulik R, Tatlisumak T, Toni D. Results of intravenous thrombolysis within 4.5 to 6 hours and updated results within 3 to 4.5 hours of onset of acute ischemic stroke recorded in the Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR): An observational study. *JAMA Neurol*. 2013;70:837-844.

30. Demchuk AM, Khan F, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel S, Levine SR. Importance of leukoaraiosis on ct for tissue plasminogen activator decision making: Evaluation of the ninds rt-pa stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:120-125.
31. Wardlaw JM, von Kummer R, Farrall AJ, Chappell FM, Hill M, Perry D. A large web-based observer reliability study of early ischaemic signs on computed tomography. The Acute Cerebral CT Evaluation of Stroke Study (ACCESS). *PLoS One*. 2010;5:e15757.
32. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
33. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703.
34. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (The Third International Stroke Trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352-2363.

35. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008;371:1612-1623.
36. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37:263-266.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação ao objetivo geral deste estudo, nossos dados demonstram que:

O benefício e a segurança do tratamento trombolítico na janela entre 3 e 4,5 horas do início dos sintomas comparado com o tratamento até 3 horas é similar considerando avaliação funcional em 3 meses, presença de hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade em um estudo de coorte prospectivo.

Em relação aos objetivos específicos deste estudo, nossos dados demonstram que:

Pacientes que receberam trombólise em até 3 horas de evolução são mais idosos (maior número de pacientes acima de 80 anos), apresentam escore de NIHSS mais elevado e as alterações tomográficas isquêmicas foram mais marcadas;

O tempo porta-agulha foi maior no grupo tratado até 3 horas de evolução, o tempo porta-agulha antes e depois da extensão da janela terapêutica não foi diferente e, a relação do tempo de início dos sintomas até a chegada ao hospital com o tempo porta-agulha, indica que os pacientes tratados na janela terapêutica estendida apresentam um tempo porta-agulha menor;

Os fatores preditores independentes de prognóstico funcional e de morbi-mortalidade foram idade, escore de NIHSS e escore de ASPECTS;

Após a publicação do estudo ECASS III houve aumento de 5,0 vezes no número de pacientes potencialmente elegíveis para uso de trombólise, refletindo o impacto da extensão da janela terapêutica para 3 a 4,5 horas.

O registro de dados dos pacientes com AVC permanece em andamento através do projeto nacional de Registro de AVC SIECV (Sociedade Iberoamericana de Doenças

Cerebrovasculares)- SITS Brasil. O registro é parte integrada do SITS Internacional, uma colaboração acadêmica mundial para auxiliar no desenvolvimento de qualidade do manejo do AVC. O registro é utilizado no Brasil, ligado ao Ministério da Saúde, para melhorar a qualidade do manejo do AVC e para monitorizar a segurança e efetividade da implementação do tratamento trombolítico no país. A avaliação do benefício e da segurança terapêutica do tratamento trombolítico na janela estendida continuará sendo avaliado prospectivamente em nossa população.