

VICTOR CUBAS SCHULZ

**IMPACTO DA TERAPIA DE REPERFUSÃO CEREBRAL NA LETALIDADE E
FUNCIONALIDADE APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO: UMA COORTE HISTÓRICA DE LONGO PRAZO EM UM
MUNICÍPIO DE ELEVADO DESENVOLVIMENTO NO SUL DO BRASIL**

JOINVILLE

2019

VICTOR CUBAS SCHULZ

**IMPACTO DA TERAPIA DE REPERFUSÃO CEREBRAL NA LETALIDADE E
FUNCIONALIDADE APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO:
UMA COORTE HISTÓRICA DE LONGO PRAZO EM UM MUNICÍPIO DE
ELEVADO DESENVOLVIMENTO NO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio-Ambiente na Universidade da Região de Joinville. Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França. Coorientador: Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral.

JOINVILLE

2019

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

S389i	Schulz, Victor Cubas Impacto da terapia de reperfusão cerebral na letalidade e funcionalidade após acidente vascular cerebral isquêmico: uma coorte histórica de longo prazo em um município de elevado desenvolvimento no sul do Brasil / Victor Cubas Schulz; orientador Dr. Paulo Henrique Condeixa de França; coorientador Dr. Norberto Luiz Cabral. – Joinville: UNIVILLE, 2019. 58 p.: il. ; 30 cm Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville) 1. Acidente vascular cerebral. 2. Terapia trombolítica. 3. Trombólise mecânica. 4. Mortalidade. I. França, Paulo Henrique Condeixa de (orient.). II. Cabral, Norberto Luiz (coorient.). III. Título. CDD 616.81
-------	---

Elaborada por Ana Paula Blaskovski Kuchnir – CRB-14/1401

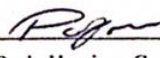
Termo de Aprovação

“Impacto da Terapia de Reperusão Cerebral na Letalidade e Funcionalidade após Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: Uma Coorte Histórica de Longo Prazo de um Município do Sul do Brasil”


por

Victor Cubas Schulz

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

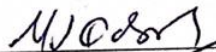

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Orientador (UNIVILLE)

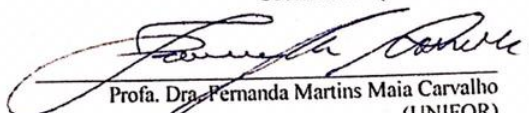

Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral
Coorientador (UNIVILLE)

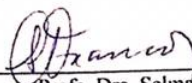

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:


Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Orientador (UNIVILLE)


Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral
Coorientador (UNIVILLE)


Profa. Dra. Fernanda Martins Maia Carvalho
(UNIFOR)


Profa. Dra. Selma Cristina Franco
(UNIVILLE)

Joinville, 04 de junho de 2019

AGRADECIMENTOS

- À minha companheira de vida e de mestrado Camila Coelho Carneiro, que me acompanha e apoia em casa, na profissão e no meio acadêmico.
- À minha família que sempre me apoiou em todos os momentos.
- Ao meu amigo, sócio e parceiro de profissão Marcelo Zalli que me desafia a crescer profissionalmente dia-a-dia.
- Ao coordenador do mestrado e orientador do projeto Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França que me proporcionou esta oportunidade.
- Ao Prof. Dr. Norberto Luiz Cabral que me acompanhou por toda a formação acadêmica, desde a graduação, residência médica e no mestrado. Com certeza foi uma parte significativa na formação do neurologista que sou hoje.
- Aos demais professores do Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE, em especial a Prof. Dra Selma Cristina Franco.

RESUMO

O tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) evoluiu muito nos últimos anos. A letalidade precoce do AVC está diretamente associada às medidas implementadas nas primeiras horas de atendimento hospitalar, como a trombólise intravenosa e a trombectomia mecânica intra-arterial. Estudos da vida real são escassos na literatura em relação à letalidade precoce, principalmente em casos graves. O objetivo primário do estudo foi avaliar o impacto das terapias de reperfusão cerebral na letalidade do AVC isquêmico grave no período de 2010 a 2017 em um hospital público em um país de renda média. O objetivo secundário foi avaliar o impacto das mesmas terapias no grau de incapacidade dos pacientes estudados em um ano. Ao final da análise, foram avaliados 917 pacientes: 677 no grupo sem terapia de reperfusão, 178 realizaram trombólise endovenosa e 62 foram submetidos à trombectomia mecânica. As diferenças nas características da amostra apresentaram significância estatística para as variáveis AVC prévio, infarto do miocárdio e idade, que precisaram ser ajustadas para as análises de letalidade e incapacidade funcional. As terapias de reperfusão cerebral foram muito efetivas, especialmente a trombectomia mecânica, tanto referente à letalidade (HR 0,48; IC 0,29-0,80) como à morbidade (RR 0,47; IC 0,26-0,85) 1 ano após o AVC. Nossa análise foi baseada em um banco de dados populacional e os resultados são consistentes com o esperado em relação às terapias de reperfusão cerebral já evidenciado por ensaios clínicos. No Brasil, poucos serviços públicos têm trombectomia mecânica por se tratar de um procedimento sem reembolso pelo sistema público de saúde atualmente. Nossos dados confirmam a hipótese que a terapia de reperfusão cerebral via trombectomia mecânica influencia de maneira muito significativa nos desfechos letalidade e incapacidade funcional pós-avc. Portanto, fica comprovada a importância da disponibilidade da trombectomia mecânica no sistema público de saúde. Embora este não seja um estudo de custo-efetividade, os dados mostram melhorias significativas nos desfechos estudados, que em si são extremamente importantes, mas também impactam no sistema previdenciário, nos custos de saúde pública e no aumento de estrato populacional economicamente ativo.

Palavras chave: *Acidente Vascular Cerebral; Mortalidade; Morbidade; Terapia trombolítica; Trombólise Mecânica*

ABSTRACT

Stroke treatment has evolved a lot in recent years. The early lethality of stroke is directly associated with the measures implemented in the initial hours of care, such as intravenous thrombolysis and intraarterial mechanical thrombectomy. Real-life studies are scarce in the literature regarding early lethality, especially in severe cases. The primary objective of the study was to evaluate the impact of cerebral reperfusion therapies on the lethality of severe ischemic stroke in the period from 2010 to 2017 in a public hospital in a middle-income country. The secondary objective was to evaluate the impact of the same therapies on the degree of disability of the patients studied in one year. At the end of the analysis, 917 patients were evaluated: 677 for the group without reperfusion therapy, 178 for the group with intravenous thrombolysis and 62 for the mechanical thrombectomy group. The differences in the characteristics of the sample showed statistical significance for the variables previous stroke, myocardial infarction and age, which had to be adjusted for the analyzes of lethality and functional disability. The cerebral reperfusion therapies were very effective, especially the mechanical thrombectomy, regarding both lethality (HR 0.48; IC 0.29-0.80) and morbidity (RR 0.47; IC 0.26-0.85) 1 year after stroke. Our analysis was based on a population database and the results are consistent with the expected in relation to the cerebral reperfusion therapies already evidenced by clinical trials. In Brazil, few public services have mechanical thrombectomy because it is a procedure without reimbursement by the public health system today. Our data confirm the hypothesis that cerebral reperfusion therapy via mechanical thrombectomy influences in a very significant way the outcomes of lethality and functional incapacity after stroke. Therefore, the importance of the availability of mechanical thrombectomy in the public health system is proven. Although this is not a cost-effectiveness study, the data show significant improvements in the endpoints studied, which in themselves are extremely important, but also impact on the social security system, public health costs and the increase in the economically active population stratum.

Keywords: *Stroke; Mortality; Morbidity; Thrombolytic therapy; Mechanical.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
AVCh	Acidente vascular hemorrágico
DALY	<i>Disability-adjusted life years (Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade)</i>
EUA	Estados Unidos da América
HMSJ	Hospital Municipal São José
HSA	Hemorragia subaracnóide
IA	Intra-arterial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
Joinvasc	Registro de Acidente Vascular Cerebral de Joinville
mRS	<i>Modified Rankin Scale (Escala Modificada de Rankin)</i>
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale (Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde)</i>
OCSP	<i>Oxfordshire Community Stroke Project</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PT	Tempo de Protrombina
RM	Ressonância Magnética
RNI	Razão normalizada internacional
r-tPA	<i>Recombinant tissue plasminogen activator (Ativador do plasminogênio tecidual recombinante)</i>
TC	Tomografia computadorizada
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment - classification of subtype of acute ischemic stroke</i>
TPPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada

LISTA DE TABELAS

Table 1: Baseline characteristics of 917 severe ischemic strokes treated with types of cerebral reperfusion or not in a public hospital of Joinville, Brazil, 2010-2017.....	Erro! Indicador não definido.
Table 2: Baseline characteristics of severe ischemic stroke treated with cerebral reperfusion at HMSJ 2010-2017	Erro! Indicador não definido.
Table 3: Proportions and relative risk of functional status among survivors in 3 and 12 months after severe ischemic stroke according to treatment.....	41
Table 4: Outcomes of mechanical thrombectomy for ischemic stroke in hospital-based studies.....	34
Table S1: Three-months adjusted hazard ratio probability of survival in severe ischemic stroke treated or not with cerebral reperfusion therapy.....	45
Table S2: Twelve months adjusted hazard ratio probability of survival in severe ischemic stroke treated or not with cerebral reperfusion therapy.....	46
Table S3: Three months relative risk of functional dependency for severe ischemic stroke treated with cerebral reperfusion therapy or not.....	47
Table S4: Twelve months relative risk of functional dependency for severe ischemic stroke treated with cerebral reperfusion therapy or not.....	49
Table S5: Association of functional dependency at 1-year in a full ordinal mRS (0-5) scale for 370 survivors of severe ischemic stroke.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidência de acidente vascular cerebral, ajustada à população mundial da Organização Mundial de Saúde.....	15
Figura 2: Mapa de calor demonstrando a incidência de AVC ajustada para a população da Organização Mundial de Saúde por quartis.....	16
Figure 1: Kaplan Meier curve showing three months probability of survival in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapy	42
Figure 2: Three-months modified Rankin scores in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapies.....	43
Figure S1: Flow of patients through the inclusion and exclusion criteria.....	44
Figure S2:Kaplan Meir curve showing twelve months probability of survival in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapy.....	44
Figure S3: Twelve months modified Rankin score in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapy.....	45

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	2
RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
SUMÁRIO.....	8
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	14
3.2 TRATAMENTO HOSPITALAR DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	17
3.3 LETALIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO	19
3.4 FUNCIONALIDADE PÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO.....	21
3.5 O IMPACTO DA TROMBECTOMIA INTRA-ARTERIAL NA NEUROLOGIA VASCULAR	22
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 AMOSTRA	25
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	25
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
4.4 GRUPOS	26

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5 INTERDISCIPLINARIDADE	28
6 RESULTADOS	29
7 CONCLUSÃO	53
8 REFERÊNCIAS	54
9 ANEXO	59

1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) representa um grande fardo ao sistema de saúde do país e mundial, representando a segunda causa no mundo de incapacidade ajustada por anos de vida (*Disability-adjusted life years*; DALY) e a quarta causa de anos perdidos de vida no Brasil. Somente em Joinville-SC, uma das poucas cidades brasileiras que possui centro especializado no tratamento ao AVC na rede pública de saúde, estima-se que mais da metade dos pacientes acometidos por AVC no ano de 2010 evoluíram com incapacidade funcional ou faleceram nos cinco primeiros anos após o evento (CABRAL et al., 2018; MARINHO et al., 2018; ROTH et al., 2017).

O tratamento do AVC tem evoluído muito nos últimos anos. Neste contexto encontram-se novos procedimentos, como a trombectomia mecânica e a implementação de unidades hospitalares de AVC agudo. Entretanto, estudo realizado sob forma de questionário online para médicos do Brasil demonstrou que a maioria deles está pouco informada sobre os novos padrões de tratamento do AVC. Este dado é crítico, uma vez que a trombectomia mecânica é um procedimento com nível 1A de evidência e, em conjunto com a trombólise intravenosa, mudou completamente o desfecho dos pacientes acometidos por AVC (ANTUNES et al., 2017).

No Brasil, os cuidados com o AVC tiveram grandes melhorias a partir de campanhas, organizadas pela Sociedade Brasileira de AVC e pela Organização Mundial de AVC, para melhor conhecimento sobre o tema. Em 2012, um importante passo foi dado quando o Ministério da Saúde incluiu nas políticas públicas, por meio das portarias 664 e 665, o reembolso da medicação utilizada na trombólise intravenosa, regulamentou a criação de centros especializados de AVC de acordo com a complexidade de atendimento e estabeleceu verbas para centros de reabilitação, além de educação e treinamento de profissionais de saúde. Desde que estas medidas foram instituídas, o número de centros de AVC no país subiu de 35 em 2008 para 149 em 2017 (MARTINS et al., 2013; SILVA et al., 2018). Embora avanços tenham ocorrido, estima-se que apenas 1% dos pacientes atendidos no serviço público de saúde tem acesso à trombólise intravenosa e às unidades de

AVC. No que diz respeito à trombectomia mecânica, ainda não há políticas que regulamentem o seu reembolso pelo sistema público de saúde (NAKIRI et al., 2017). Apenas dois serviços públicos, um em Joinville-SC e outro em Ribeirão Preto-SP, oferecem acesso a este tratamento de forma gratuita ao paciente na atualidade.

Joinville tornou-se referência nacional no tratamento ao AVC por implantar a primeira Unidade de AVC integral, fundada em 1997 no Hospital Municipal São José (HMSJ) com 10 leitos. Em 2010, o número de leitos foi ampliado para 21. A trombectomia mecânica foi implementada no serviço do hospital em 2012. Em 2013 foi iniciada a unidade de ataque isquêmico transitório e a última grande mudança no serviço ocorreu, em 2014, com a implementação da Unidade de AVC agudo, onde os pacientes devem permanecer nos primeiros 3 dias do evento.

Existem diferentes métodos de reperfusão cerebral para o AVC isquêmico (AVCi) na fase aguda. A trombólise intravenosa é o mais comum e a trombectomia mecânica vem ganhando espaço após ter seu benefício e custo efetividade comprovados (ARONSSON et al., 2016).

A trombectomia mecânica têm impacto positivo muito bem definido na literatura corrente, mas poucos dados são disponíveis no Brasil sobre a tendência real da redução da letalidade e funcionalidade nos pacientes acometidos por AVC em anos recentes submetidos a tal medida (NAKIRI et al., 2017). Além disso, as novas evidências proporcionadas pelo estudo DAWN, que comprovaram o benefício do procedimento estendendo sua viabilidade para até 24 horas do ictus em casos de evidência de oclusão de artérias da circulação cerebral anterior e ainda viabilidade tecidual cerebral definida por métodos de neuroimagem, reforçam ainda mais a necessidade da implementação deste procedimento em mais centros do país para que uma parcela maior da população acometida por esta doença catastrófica possa ser beneficiada (PEREIRA et al., 2018).

Então, permanece necessário avaliar se a implementação da trombectomia de fato impactou na redução da letalidade e melhora na funcionalidade dos pacientes ao longo dos anos no Brasil, considerando que são poucos os centros hospitalares públicos que a oferecem para tratamento do AVC no país e que os recursos financeiros são escassos em diversos outros setores no contexto da realidade vivida em um país em desenvolvimento.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar o impacto da implementação da terapia de reperfusão cerebral na letalidade em pacientes acometidos por acidente vascular isquêmico (AVCi) grave.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

Determinar se as terapias de reperfusão cerebral implementadas impactaram nas tendências de incapacidade funcional nos pacientes estudados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Conforme dados da *American Heart Association* (AHA), estima-se que a cada 40 segundos uma pessoa tem um AVC. A prevalência estimada de AVC nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2011 e 2014 foi de 2,7% e a projeção para 2030 é de aumento para 3,88%. Com o envelhecimento da população, a projeção é de aumento também do número de sobreviventes dependentes ou não de terceiros. Ainda conforme a AHA, o AVC é a quinta causa de morte depois de doenças cardiológicas, câncer, doenças respiratórias crônicas e trauma (BENJAMIN et al., 2018).

O AVC pode ser classificado como hemorrágico (AVCh) ou isquêmico (AVCi), sendo esse último responsável por cerca de 87% dos casos. O AVCi é considerado uma síndrome com múltiplas etiologias, dentre elas doença de pequenos vasos, doença de grandes artérias por aterosclerose, cardioembólico, vasculites, dissecções arteriais, entre outras causas menos comuns. O resultado final é a oclusão arterial causando alteração da perfusão cerebral e, conseqüentemente, infarto cerebral (ALBERS et al., 2008).

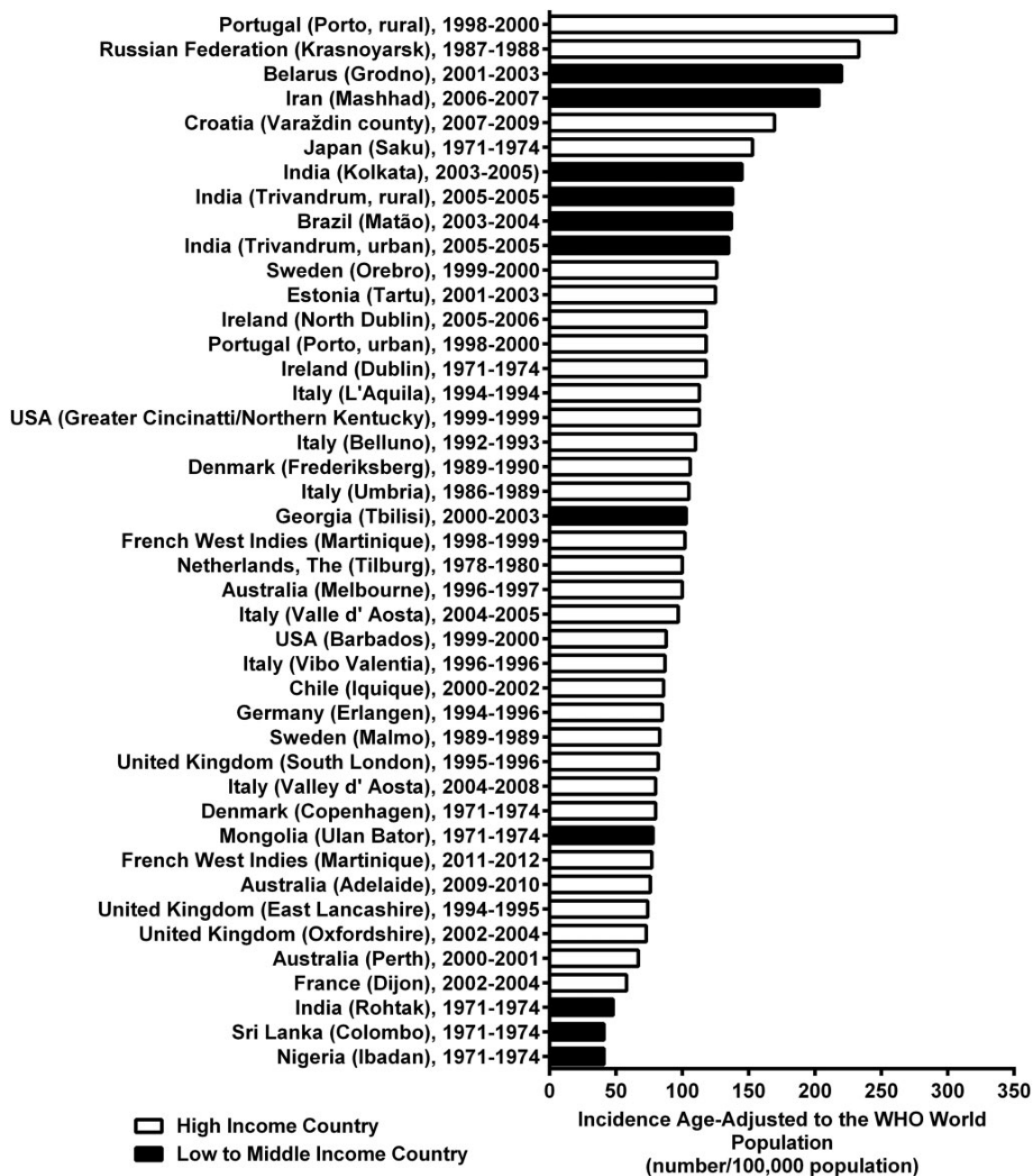
Conforme revisão de 2017, os dados sobre incidência e letalidade do AVC são díspares mundialmente em função das diferenças sociais, econômicas e pela própria qualidade dos dados (Figuras 1 e 2) (THRIFT et al., 2017). Globalmente, o AVC representa a segunda principal causa de diminuição da DALY, que é calculada pela soma dos anos de vida potencial perdidos por mortalidade precoce e os anos de vida produtiva perdida devido à deficiência (ABAJOBIR et al., 2017).

No Brasil, o AVC passou da oitava posição, em 1990, para a quarta posição, em 2016, como causa de anos de vida perdidos, ficando atrás somente de doença isquêmica do coração, causas violentas e acidentes rodoviários (MARINHO et al., 2018). Em Joinville-SC, estudo utilizando o banco de dados de base populacional Joinvasc evidenciou que 68% dos pacientes acometidos por um primeiro AVC no ano de 2010 e que foram acompanhados por 5 anos ficaram dependentes funcionalmente ou faleceram (CABRAL et al, 2018). Outro estudo a partir da mesma base de dados evidenciou redução na incidência do AVC, independente do subtipo,

em 37% entre 1995 e 2013. Apesar da redução o impacto da doença ainda é muito grande (CABRAL et al, 2016a).

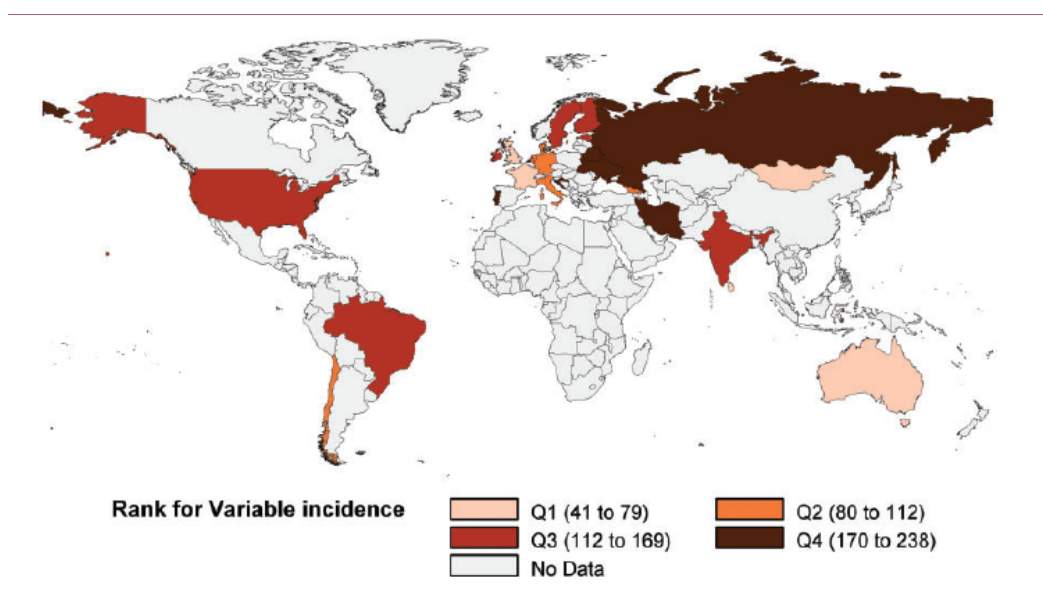
Economicamente, conforme estudo realizado no Reino Unido, os custos de saúde e sociais de um AVC representam £22.429,00 e £46.039,00 em média, por paciente, anualmente e após 5 anos, respectivamente. Aumentar a proporção de pacientes elegíveis à trombólise e conseguir proporcionar alta hospitalar precoce se mostraram custo efetivos na análise (XU et al, 2018). Estudo realizado no HMSJ estimou os custos hospitalares de internação dos pacientes com AVC: para AVCi que não recebeu terapia de reperfusão contabilizou-se US\$2.803,00 por indivíduo; para AVCi que recebeu trombólise intravenosa (IV) obteve-se US\$5.099,00; enquanto o custo para pacientes submetidos à trombólise intravenosa associada à trombectomia alcançou US\$10.997,00 (SAFANELLI et al, 2018).

Figura 3: Incidência de acidente vascular cerebral, ajustada à população mundial da Organização Mundial de Saúde.



Fonte: Thrift et al. (2017)

Figura 4: Mapa de calor demonstrando a incidência de AVC ajustada para a população da Organização Mundial de Saúde por quartis.



Fonte: Thrift et al. (2017)

3.2. TRATAMENTO HOSPITALAR DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O conceito de AVC como emergência médica ainda não é totalmente difundido pelo Brasil. O tratamento inicial deve começar com um bom atendimento pré-hospitalar. Campanhas de educação na área médica e também de natureza populacional, para o adequado reconhecimento dos sintomas e rápida intervenção, são fundamentais. Em nível hospitalar, o atendimento inicia com a avaliação clínica baseada no suporte básico de vida, verificando-se vias aéreas, respiração, batimentos cardíacos, pressão arterial, nível de consciência e glicemia. Na sequência, observam-se sinais neurológicos focais que embasam o diagnóstico de AVC. Uma vez garantida a estabilidade clínica, o paciente deve ser submetido à tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio para excluir lesões hemorrágicas e exames laboratoriais, a fim de excluir diagnósticos diferenciais como hipoglicemia, distúrbios metabólicos ou outras lesões intracranianas. Após confirmado o diagnóstico de AVCi e, desde que o paciente se encontre em janela terapêutica, até 4,5 horas do início dos sintomas no caso da

trombólise intravenosa e até 24 horas em casos selecionados com déficit neurológico significativo sem que haja ainda evidência de lesão tecidual cerebral avaliado por exame de imagem no caso da trombectomia mecânica, parte-se para o tratamento com trombolítico intravenoso ou intra-arterial (IA), respectivamente (MARTINS et al., 2012a, 2012b), Portanto, o tratamento da fase aguda do AVC consiste, essencialmente, no fornecimento de cuidados especializados, acesso a unidade de AVC, trombólise intravenosa e IA (MARTINS et al., 2012a, 2012b; PONTES-NETO et al., 2016).

A trombólise intravenosa teve seu benefício comprovado ainda na década de 1990 nos pacientes com AVCi (FRIEDMAN et al., 1996). Baseia-se em critérios de inclusão e exclusão próprios. Os critérios de inclusão são: AVCi em qualquer território vascular; possibilidade de administrar o trombolítico em até 4 horas e meia de evolução dos sintomas; nenhuma evidência de hemorragia intracraniana, baseada em TC ou RM de crânio, e idade maior de 18 anos. Os critérios de exclusão englobam: coagulopatia ou uso de anticoagulante oral e tempo de protrombina (PT) >15s com Razão Normalizada Internacional (RNI) > 1,7; uso de heparina nas últimas 48 horas; tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPa) prolongado; histórico de AVCi ou traumatismo craniano severo nos últimos 3 meses; hipodensidade maior que 1/3 do território da artéria cerebral média na TC de crânio; pressão arterial sistólica > 185 mmHg ou diastólica > 110 mmHg refratária a agentes anti-hipertensivos; recuperação completa do déficit neurológico antes da infusão do trombolítico; déficit neurológico leve sem repercussão funcional; histórico de cirurgia de grande porte nas últimas duas semanas; punção arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias; plaquetas < 100.000/mm³; glicose sérica < 50 mg/dl com melhora dos sintomas após correção da glicemia; evidência de endocardite, êmbolos sépticos ou gravidez; infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos 3 meses; suspeita clínica de hemorragia subaracnóide (HSA) ou dissecação arterial. Alguns fatores como glicose sérica > 400 mg/dl, crise convulsiva e diagnóstico de aneurisma cerebral devem ser considerados, mas não são critérios absolutos de contraindicação. Outros fatores como *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) > 22, idade > 80 anos e hiperglicemia alteram a relação de risco/benefício do tratamento, mas não o contraindicam (MARTINS et al, 2012b).

A trombectomia IA foi inicialmente considerada segura e eficaz no tratamento

do AVCi de vasos proximais em até 6 horas de evolução. O procedimento consiste na punção arterial e uso de dispositivo específico para retirada do trombo que causou o AVCi. No Brasil, o uso do dispositivo Solitare foi aprovado em 2012 (BERKHEMER et al, 2015; PONTES-NETO et al, 2016). Desde 2014, pelo menos cinco grandes estudos (ESCAPE; SWIFT PRIME; REVASCAT; MR CLEAN; EXTEND IA) comprovaram o benefício da trombectomia arterial no tratamento do AVC agudo com evidência de oclusão arterial da circulação cerebral anterior proximal (JEFFREY et al., 2015; GOYAL, 2015; JOVIN et al., 2015; BERKHEMER et al., 2015; YAN et al., 2015). Mais recentemente, o estudo DAWN revolucionou o meio da neurologia vascular com a introdução do conceito de reperfusão IA possível em pacientes com ictus com até 24 horas de evolução em casos selecionados com critérios de imagem específicos (PEREIRA et al., 2018).

Estudos comprovam que, tanto para a trombólise intravenosa, quanto para a trombectomia IA, cada minuto de atraso no tratamento representa piores resultados em relação à letalidade e morbidade (ANDERSEN et al, 2011).

Outro aspecto importante no atendimento ao paciente acometido por AVC são as unidades hospitalares de AVC. No Brasil, as unidades de AVC agudo e AVC integral estão regulamentadas pela Portaria 664 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União em 12 de abril de 2012. A unidade de AVC agudo consiste numa unidade multiprofissional de cuidados clínicos com, no mínimo, 5 leitos no mesmo espaço físico, coordenada por neurologista, dedicada ao cuidado dos pacientes acometidos por AVC, durante a fase aguda (até 72 horas de internação) e que ofereça tratamento trombolítico endovenoso. A unidade de AVC integral consiste em uma unidade multiprofissional de cuidados clínicos com, no mínimo, 10 leitos, coordenada por neurologista, dedicada ao cuidado dos pacientes com AVC por até 15 dias de internação hospitalar, com atribuição de dar continuidade ao tratamento da fase aguda, reabilitação precoce e investigação etiológica completa do evento cerebrovascular (“Diário Oficial da União - Portarias 664 e 665, de 12 de abril de 2012, do Ministério da Saúde”).

3.3. LETALIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Após um AVC grave, há rápido desenvolvimento de dano morfológico irreversível nos neurônios, seguido de edema citotóxico em grande parte do território isquêmico. O dano subsequente conduz à quebra da barreira hematoencefálica e ao edema cerebral vasogênico, o qual evolui e atinge seu máximo após um a vários dias e exerce uma força mecânica em torno de estruturas tecidulares que levam ao desvio da linha média e à herniação transtentorial e, finalmente, à compressão do tronco cerebral e morte (HEISS et al, 2016).

A letalidade nas primeiras semanas do AVCi geralmente está diretamente relacionada ao próprio evento vascular, enquanto a morte após 30 dias geralmente está associada a outras comorbidades de saúde ou complicações da imobilidade. Muitos estudos demonstram queda na letalidade dos AVCs em anos recentes, porém estudos de fase aguda que avaliam a letalidade precoce ainda são escassos na literatura (ANDERSEN et al, 2011; OVBIAGELE et al, 2010). Dessa forma, a letalidade na primeira semana pós AVC vem sendo usada também como medida de performance no atendimento hospitalar, servindo como comparativo entre instituições, regiões e países. No contexto das doenças cerebrovasculares, a letalidade precoce tornou-se uma importante medida de avaliação da qualidade de assistência, pois é nesse período que as principais decisões terapêuticas são tomadas (SAPOSNIK, 2008).

Dentre as medidas instituídas nos últimos anos e com maior potencial de impacto na letalidade estão as terapias trombolíticas e as unidades de AVC (TANNE et al., 2012). Embora esses procedimentos sejam sabidamente responsáveis pela redução da letalidade do AVCi, devido à heterogeneidade de populações, condições associadas, severidade dos eventos e condições dos serviços de saúde, é difícil estabelecer uma relação clara de outros fatores de risco que acarretem maior letalidade (MEDIC et al., 2013). Apesar disso, alguns estudos sugerem alguns fatores interferentes no desfecho do AVC, entre eles: subtipo, etiologia, idade, sexo, gravidade do evento, comorbidades prévias e condições associadas ao serviço de saúde (GLADER et al, 2003; MEDIC et al, 2013; SAPOSNIK et al, 2008).

Estudo japonês conduzido entre 1989 e 1993 evidenciou letalidade em 28 dias de 10,7% em casos de AVCi (KITA et al, 1999). Entre 2000 e 2007, estudo dinamarquês evidenciou letalidade de 1,9% em 3 dias e 3,3% em 7 dias em primeiro AVCi (ANDERSEN et al, 2011). Já um estudo canadense, evidenciou letalidade de

6,9% em 7 dias, 12,6% em 30 dias e 23,6% em um ano para AVCi (TANNE et al, 2012). Estudo sueco não mostrou diferença significativa na letalidade precoce, até 28 dias, entre 2001-2002 a 2015-2016 (AKED et al., 2018). Dados da AHA demonstram queda de 21,7% na taxa de mortalidade ajustada pela idade entre 2005 a 2015, de forma semelhante entre os sexos e de forma mais significativa na população entre 65 e 74 anos (BENJAMIN et al, 2018).

No Brasil, estudo com dados oficiais de mortalidade mostrou queda das taxas de 68,2 a 40,9 por 100.000 habitantes entre 1982 a 2002 (ANDRÉ et al, 2006). Estudo realizado em Matão-SP, entre 2003 e 2004, evidenciou taxas de letalidade de 18,5% em 30 dias e 30,9% em um ano em pacientes com AVC de qualquer subtipo. Após um ano de seguimento, 43% dos pacientes acometidos por AVC eram independentes para atividades diárias (MINELLI et al, 2007). Entre 2006 e 2009, outro estudo realizado nas cidades de João Pessoa-PB, Natal-RN e São Paulo-SP evidenciou letalidade do AVCi de 14,1%, 4,9% e 7,5%, respectivamente, em 10 dias. Em 28 dias a letalidade foi de 19,8%, 8,2% e 11,9%, respectivamente, nas mesmas populações (FERNANDES et al, 2012). Até onde sabemos, não existem estudos de base populacional que avaliaram a letalidade apenas em pacientes com AVCi grave no Brasil.

3.4. FUNCIONALIDADE PÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

A funcionalidade é outro importante desfecho a ser analisado em estudos relacionados ao AVCi. A Escala Modificada de Rankin (mRS) consiste na graduação da incapacidade baseada em avaliação clínica e subdivide-se em 7 itens considerando as possibilidades de: nenhum sintoma (mRS 0), sintomas leves, mas sem nenhuma incapacidade (mRS 1), incapacidade leve, mas capaz de realizar atividades prévias sem auxílio (mRS2), incapacidade moderada necessitando algum auxílio mas capaz de caminhar sozinho (mRS 3), incapacidade moderadamente grave, sendo incapaz de caminhar sem assistência assim como para executar as atividades básicas diárias (mRS 4), incapacidade grave necessitando atenção e auxílio constante (mRS 5), por fim morte como última pontuação possível (mRS 6). A escala é de fácil aplicabilidade e de validade reconhecida para avaliação de

recuperação após AVC, assim como fornece informação sobre um desfecho importante para estudos clínicos (BANKS et al., 2007).

Estudos na área de reabilitação demonstram benefícios em longo prazo das terapias de reperfusão cerebral no que diz respeito à função motora, qualidade de vida e impacto nas atividades diárias (OSCAR et al., 2017).

Dados de Joinville-SC, referentes a pacientes acometidos por AVC em 2010 e que foram acompanhados por 5 anos, mostraram que no seguimento de 1 mês pós AVC, 24% dos sobreviventes estavam incapacitados, definido pela mRS >2. Se associado ao desfecho óbito, 40% dos acometidos por AVC morreram ou ficaram incapacitados nesse período. Após cinco anos de seguimento, a incapacidade caiu para 11%, porém 48% dos pacientes foram a óbito (CABRAL et al, 2018).

Nos EUA o AVC representa a principal causa de incapacidade funcional de longo prazo e, dentre as 18 principais doenças que acarretam em anos vividos com incapacidade, foi a única com aumento significativo deste índice entre 1990 e 2010 (BENJAMIN et al, 2018).

3.5.O IMPACTO DA TROMBECTOMIA INTRA-ARTERIAL NA NEUROLOGIA VASCULAR

Após a publicação dos cinco grandes ensaios clínicos citados previamente (ESCAPE; SWIFT PRIME; REVASCAT; MR CLEAN; EXTEND IA), artigos de revisão se preocuparam em avaliar os dados destes e de outros estudos em conjunto que abordavam o tema. O estudo Escape mostrou superioridade da trombectomia ao tratamento convencional com trombólise endovenosa na incapacidade funcional, com OR = 3,1 (IC 2,0 – 4,7, $p < 0,001$). O estudo Swift Prime mostrou taxa de reperfusão de 88% com a trombectomia mecânica e também mostrou superioridade no desfecho independência funcional ($p < 0,001$). O estudo Revascap obteve melhora da incapacidade funcional com a intervenção, com OR = 1,7 (IC 1,05 – 2,8); o estudo Mr Clean, da mesma forma, identificou resultado semelhante, com OR = 1,67 (IC 1,21 – 2,30); enquanto o estudo Extend-IA mostrou melhora da área de reperfusão cerebral, com OR = 4,7 (IC 2,5 – 9,0, $p < 0,001$), e melhora neurológica precoce, observando-se OR = 6,0 (IC 2,0 – 18,0, $p=0,002$) (CHEN et al, 2015). A conclusão das revisões é que, de fato, o procedimento de trombectomia IA se

mostra extremamente efetivo em reduzir mortalidade e incapacidade relacionadas ao AVCi nos casos com oclusão proximal de artérias da circulação anterior cerebral (CHEN et al., 2015; CLARK et al., 2017; GOYAL et al., 2016; RODRIGUES et al., 2016). A partir destes trabalhos, a trombectomia passou a ser classificada como nível 1A de evidência (ACKERSON et al., 2018). Então, surgiram diversos estudos ao redor do mundo para avaliar a qualidade e os desfechos da implementação deste procedimento nos serviços de atendimento ao AVCi, com dados de vida real.

O Registro de AVC Alemão para Terapia Endovascular, por exemplo, avaliou as características dos pacientes selecionados ao procedimento e concluiu que diferem um pouco dos ensaios clínicos, citando-se média de idade maior, escore de ASPECTS menor e inclusão de pacientes com acometimento de lesões de circulação posterior que não foram incluídos nos ensaios clínicos (ALEGIANI et al., 2018). O registro de AVC dinamarquês demonstrou taxas de 76% quanto à recanalização e de 46% e 14% de independência funcional e morte após 90 dias da trombectomia, respectivamente (TRUELSEN et al, 2019). Outro estudo multicêntrico da Bélgica mostrou taxa de reperfusão de 78%, 5% de hemorragia sintomática e desfechos funcionais favoráveis em 3 meses (mRS<3) em 42% dos casos submetidos a trombectomia mecânica (FOCKAERT et al., 2016). Estudo português também mostrou bons resultados, com 87% de recanalização, 64,9% de bons desfechos funcionais e 11,7% de mortalidade em três meses (CARVALHO et al, 2017).

Ao procurarmos por estudos em países em desenvolvimento encontramos estudo realizado em Ribeirão Preto-SP, que demonstrou taxas de 7% de hemorragia sintomática e 76% de recanalização (NAKIRI et al, 2017). Na Índia, estudo com 45 casos de trombectomia mostrou 18% de mortalidade, 64% de independência funcional em 3 meses e taxa de 71% de recanalização com o procedimento (HUDED et al, 2014).

Além de eficaz, a trombectomia IA se mostrou segura após os resultados de acompanhamento de 12 meses dos pacientes do estudo REVASCAT (DÁVALOS et al, 2017). Além disso, a intervenção se mostrou custo-efetiva conforme análise chinesa publicada em 2018 (PAN et al, 2018). Estudo realizado na Austrália e Nova Zelândia também demonstrou diminuição de custo, pois em análise de 90 dias após o procedimento, os custos estimados para o paciente submetido à trombectomia

foram de US\$15.689,00 versus US\$30.569,00 para os não submetidos (CAMPBELL et al., 2017).

4 METODOLOGIA

Estudo quase-experimental. Os estudo quase-experimentais são assim chamados por não contemplarem todas as características de um experimento verdadeiro, pois um controle experimental nem sempre é possível, principalmente no que se refere à randomização e aplicação da intervenção (ABREU DE CARVALHO, 2017).

4.1. AMOSTRA

Os dados foram extraídos retrospectivamente do banco de dados do Registro de Acidente Vascular Cerebral de Joinville (Joinvasc). Trata-se de um banco com inclusão contínua de dados de AVC ocorridos em Joinville, Santa Catarina, de base populacional, iniciado em 1995 e apoiado pela lei municipal nº 7448, de 12 de junho de 2013. O registro utiliza a metodologia ideal proposta por Sudlow e Warlow (WARLOW, 1996).

Todos os participantes do banco de dados são submetidos à coleta de consentimento livre e esclarecido por via escrita e oral. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE, conforme diretrizes estabelecidas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e complementares, sob o parecer de número 2.383.879.

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes diagnosticados com AVCi grave, definido por pontuação >9 na escala NIHSS, internados no HMSJ de Joinville-SC no período de 2010 a 2017 e que estavam cadastrados no banco de dados Joinvasc.

4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que se mudaram para outras cidades durante o acompanhamento pós evento isquêmico; pacientes com perda de seguimento por quaisquer razões; e pacientes referentes ao ano de 2017 que ainda não tinham registro do seguimento completo de 1 ano no banco de dados no momento da análise em outubro de 2018.

4.4. GRUPOS

Para avaliar se a realização de terapias de reperfusão cerebral influenciaram na letalidade e na incapacidade funcional, dividiu-se a análise dos pacientes em três grupos, sendo: 1) Sem terapia de reperfusão; 2) reperfusão endovenosa isolada; e 3) reperfusão IA (isolada ou combinada com endovenosa).

Para realização de terapia de reperfusão endovenosa foram seguidos os critérios de inclusão e exclusão conforme protocolo adotado no hospital, que segue o que é preconizado pelos *guidelines* brasileiros de tratamento ao AVC, já citados no item 3.2.

Os seguintes critérios foram utilizados para realização de reperfusão IA, além da reperfusão endovenosa: idade ≥ 18 anos, NIHSS > 10 , síndrome não lacunar ou infarto cerebral anterior parcial de acordo com o sistema de classificação OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*) ou oclusão de artéria pequena de acordo com a classificação TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment - Classification of subtype of acute ischemic stroke*) (CABRAL et al, 2016b).

Devido a condições impostas pelo hospital por disponibilidade de verba ou em função da manutenção de equipamentos, ao longo dos anos da observação foram utilizados diferentes métodos diagnósticos, como doppler transcraniano, angiotomografia ou arteriografia, para se diagnosticar oclusão arterial proximal de circulação cerebral anterior, conforme disponibilidade no serviço naquele momento.

Os pacientes foram avaliados quanto à probabilidade de sobrevivência em até 90 dias e 1 ano e grau de incapacidade em 90 dias e 1 ano, definido pelo score < 3 na escala de Rankin.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma análise exploratória de dados foi realizada por meio de medidas de posição central e de dispersão. As variáveis qualitativas estão apresentadas em frequências absolutas e relativas. O teste qui-quadrado e o teste não paramétrico de Kruskal Wallis foram aplicados na análise univariada para verificar quais os fatores se diferenciam entre os três grupos. Essas análises foram implementadas no programa SAS versão 9.4.

Para verificar o impacto do tempo até óbito em relação aos grupos de estudo foram realizados os gráficos de Kaplan Meier e aplicado o modelo de Cox. O modelo de Cox foi ajustado para idade, AVC prévio e IAM. Essas análises foram implementadas no programa R versão 3.3.3.

Para verificar o impacto sobre o grau de incapacidade, inicialmente foi ajustado o risco relativo bruto para verificar quais as variáveis estavam associadas à dependência funcional. As variáveis com o intervalo de confiança que não continham o valor 1 foram incluídas no modelo log binomial para estimar o risco relativo ajustado. Valores de $p < 0,05$ foram adotados como significativos.

5 INTERDISCIPLINARIDADE

O AVC é a quinta causa de morte depois de doenças cardiológicas, câncer, doenças respiratórias crônicas e trauma (BENJAMIN et al., 2018). Representa também a segunda causa no mundo de incapacidade ajustada por anos de vida (ROTH et al., 2017). Estes dados impactam diretamente em questões sociais, como o mercado de trabalho e assistência social, acarretando em gastos que concorrem com recursos públicos que poderiam ser usados em outras frentes de promoção de saúde e prevenção de impactos ambientais.

A incapacidade funcional altera o contexto social e das relações interpessoais do indivíduo, além de gerar resíduos contaminantes. Grande parte dos pacientes acamados não possui acesso a coleta seletiva de lixo, quanto menos de lixo infectante, afetando diretamente o ambiente (INCA, 2010).

É importante comprovar a efetividade de uma intervenção com impacto tão relevante no desfecho de uma doença grave como o AVC no mundo real para que se possam elaborar políticas de saúde adequadas.

6 RESULTADOS

Conforme as normas do Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da Univille, este capítulo será apresentado na forma de artigo científico que foi submetido para publicação no periódico “Stroke Journal” (Anexo).

Improved outcomes after reperfusion therapies for ischemic stroke: a “real-world” study in a developing country

Victor Cubas Schulz, MD; Pedro Silva Correa de Magalhaes, MD; Camila Coelho Carneiro, MD; Julia Isadora Turos da Silva, RN; Vivian Nagel Silva, RN, PhD; Vanessa Venancio RN; Juliana Safanelli MsC, RN; Henrique Diegolini, MD; Rafaela Bitencourt Liberato, MsC, RN; Paulo Henrique Condeixa de França PhD; Cristiane Confessor Castilho Lopes, MsC; Aline G de Souza, RN, Adriana Bastos Conforto, MD, PhD; Norberto Luiz Cabral, MD, PhD

1. University of the Region of Joinville, Post-graduate Program in Health and Environment (V.C.S.; C.C.C.; P.H.C.F.; C.C.C.L.; N.L.C)

2. Joinville Stroke Registry (P.S.C.G.; J.I.T.S.; V.V.S.; V.V.; J.S.; H.D.; R.B.L; A.G.S.; N.L.C.)

3. Hospital Municipal São Jose, Joinville, Brazil (P.S.C.M.)

4. Hospital das Clinicas /São Paulo University, Brazil (A.B.C.); Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

Author address: Adoniran Barbosa st, 230; Joinville, Santa Catarina; 89221-440, Brazil
Telephone number: 55 47 99605326; E-mail: drvictorcubas@gmail.com

Key Words: Stroke; Cerebral reperfusion; Thrombolysis; Mechanical Thrombectomy

Word count on manuscript: 5628

Total number of tables: 9

Total number of figures: 5

Abstract

Background and Purpose - It is not known if improvements in ischemic stroke (IS) outcomes reported after cerebral reperfusion therapies (CRT) in developed countries also apply in the “real world” scenario of low-and-middle income countries. We aimed to measure the long-term outcomes of severe IS treated or not with CRT in Joinville, Brazil. **Methods** - We included only patients from a single stroke center from a state-run hospital. We compared the probability of survival and functional status at 3 and 12 months in patients with severe IS treated or not with CRT. From 2010 and 2011, we performed intravenous reperfusion when patients arrived within 4.5 h time-window (IVT group) and after 2011, mechanical thrombectomy (MT) combined or not with intravenous alteplase (IAT group). Throughout the study, those who arrived > 4.5 h in 2010-2011 and > 6 h in 2012-2017 did not undergo CRT (NCRT group).

Results - From 2010 to 2017, we registered 917 patients: 74% (677/917) in the NCRT group, 19% (178/917) in the IVT group and 7% (62/917), in the IAT group. Compared to the NCRT group, IVT patients had a 3-month adjusted probability of survival 28% higher (HR:0.72; 95% CI, 0.53-0.96) and a risk of functional dependence 19 % lower (adj. RR: 0.81; 95% CI, 0.73-0.91); For those who underwent MT, the adjusted probability of survival was 59 % higher (HR: 0.41; 95% CI, 0.21-0.77) and the risk of functional dependence, 21 % lower (adj. RR: 0.79; 95% CI, 0.66-0.94). These outcomes remained significantly better throughout the first year. The proportions of symptomatic intracerebral hemorrhage were 1.7 % (3/178) in IVT group and 8.1% (5/62) in IAT group. **Conclusions** - CRT led to better outcomes in patients with severe IS in a state-run hospital in Brazil. A cost-effectiveness study is needed.

Introduction

Since 2014, at least five ischemic stroke (IS) clinical trials showed that that intra-arterial treatment (IAT) combined with intravenous thrombolysis (IVT) was more effective than IV lysis alone, leading to absolute improvements in functional independence ranging from 14 to 31% at three months after treatment.¹⁻⁵ Data from few and relatively small “real world” studies reported similar results in well-structured settings.⁶⁻⁸ This issue is crucial because low and middle-income countries are faced with the challenge of balancing the best scientific evidence and increasingly expensive budget scenarios.⁹

In Brazil, for instance, stroke jumped from the eighth position among the 25 highest leading causes of adjusted years of life lost in 1990, to the fourth position in 2016.¹⁰ Over the last two decades, many local efforts have been made such as national stroke awareness campaigns, public reimbursement of stroke units and thrombolytic drugs, and the creation of a National Stroke Policy Act.^{11,12} However, a fresh survey sent to 1,732 Brazilian neurologists reported that less than a third of public hospitals had emergency mobile care services and less than a half had multi-professional teams and emergency beds for thrombolysis.¹³

In a small previous cohort, we showed that prognosis at three months after IS was better for patients treated with IAT and IVT compared with IVT alone in Joinville, a city in Brazil.¹⁴ Here, we aimed to compare the long-term survival and functional status in a large cohort of patients with severe IS treated or not with cerebral reperfusion therapies (CRT) over eight years in the same city.

Methods

Population and setting

The data were extracted from the Joinville Stroke Registry, an ongoing population-based data bank since 1995 supported by governmental funds since 2013. The population-based methods details were reported elsewhere.¹⁵ This current cohort includes only patients from Hospital Municipal São José (HMSJ), a stroke center in a public hospital that serves 1.2 million people. HMSJ has 252 beds (26 in the stroke unit, four in the TIA unit, and 30 in the intensive care unit). Neurologists (on site), neuroradiologists and neurosurgeons (on call), computed tomography (CT) have been available 24 hours a day, seven days a week since 2010. In addition, CT angiography has been performed since 2011 to patients with IS immediately after admission to the Emergency room. MRI and MR-angiography can be scheduled but are not readily available.

Eligibility criteria

Inclusion criteria: admission with severe IS (National Institutes of Health Stroke Scale-NIHSS > 9 ¹⁶) between 2010 and 2017; age > 18 years; non-lacunar or partial anterior cerebral infarction (according to Oxford Clinical Syndrome project, OCSF classification)¹⁷ or small artery occlusion (according to TOAST classification).¹⁸ Exclusion criteria: lack of follow-up for at least one year; Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS)¹⁹ scores < 7 . There was no upper age limit, but relative contraindications were previous functional dependency (mRS ≥ 3) or severe co-morbidities.

Characteristics of the subjects

A research-nurse recorded the biochemical, electrocardiographic, and radiological results obtained during hospital stay. At emergency room, a neurologist registered NIHSS, OCSF, and TOAST classifications.¹⁶⁻¹⁸ The subjects' baseline data included age, gender, years of education, previous cardiovascular risk factors and type of transport to HMSJ. In our setting, the Prehospital Emergency Medical System (SAMU) uses a standard checklist based on the Cincinnati Stroke Scale.²⁰ The social status was stratified according to Brazilian Criteria of Economic Classification.²¹ We followed the Brazilian Society of Cerebrovascular guidelines for diagnostic work-up.²²

Interventions

CRT differed in two distinct periods: from 2010 and 2011, patients who arrived within the 4.5 h time-window were treated with intravenous thrombolysis with alteplase (rt-PA) according to ECASS III criteria (IVT group).²³ After 2011, IAT combined or not with intravenous rt-PA became a routine procedure up to six hours from the onset of symptoms in anterior circulation, and up to 12 hours in posterior circulation infarcts (IAT group). After 2011, patients who arrived in less than 4.5 h, IVT were treated with IVT, followed by transcranial Doppler. Those with suspected of major vessel occlusion and possibly eligible for thrombectomy underwent extracranial and intracranial angiogram or digital angiography. Patients who arrived between 4.5h to 6h underwent angiographic evaluation without IVT treatment. IAT was performed after puncture of the femoral artery according to published guidelines.²² For the anterior circulation, an 8F balloon guide catheter (BGC) was placed in the internal carotid artery. For posterior circulation, a 6F guide catheter was navigated to the vertebral artery. Using the combination of a 0.014 microguide-wire and a 0.021-inch Rebar microcatheter, the occlusion site was accessed, and the stent retriever was

deployed. After 5 minutes, the BGC was inflated, the stent retriever and the microcatheter were pulled back together through the BGC, during continuous manual aspiration to reverse the flow inside the BGC. A control angiogram was performed to determine the immediate reperfusion status. The modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI) score classified arterial patency in preprocedural, post-thrombectomy, and post-procedure angiograms.²⁴ Success was defined as complete revascularization resulting in an mTICI grade 2b or 3.²⁴ Symptom-needle time was recorded. Throughout the study, those who arrived ≥ 4.5 hours within 2010-2011 and ≥ 6 hours within 2012-2017, or had contraindications for thrombolysis, did not undergo cerebral reperfusion (NCRT group).

Follow-up

A second CT was performed within 48 h after admission to ascertain intracerebral hemorrhage (ICH). A symptomatic intracranial hemorrhage (type 2 - ICH) was diagnosed if there was any neurological clinical worsening or NIH decline ≥ 4 , as proposed in ECASS II.²⁵ A not blinded neuroradiologist (PSCM) reviewed all imaging results. The endovascular procedures were performed by the same neuroradiology team (PSCM, HA, and PW).

Outcomes

The primary outcome was probability of survival at 3 and 12 months. The secondary outcomes were risk of functional dependency at 3 and 12 months and proportion of symptomatic ICH after cerebral reperfusion. The functional dependency was measured according to the modified Rankin scale (mRS 3 to 5),²⁶ by a validated Brazilian version of this scale for telephone assessment at 3 and 12 months.²⁷

Ethics

This study was approved by the Ethics in Research Committees and written informed consent was obtained from all study subjects or their family members.

Statistical Analysis

The chi-square test and the non-parametric Kruskal Wallis test were applied in the univariate analysis to compare baseline characteristics between the three groups. The Cox model was adjusted for age, educational level, prior stroke, and myocardial infarction to assess the impact of time to death (primary outcome) between groups. These analyses were implemented in the SAS program version 9.4 and program R version 3.3.3. Using a log binomial model, the relative risks of functional dependency at three months and at 1 year (secondary outcome) were adjusted to gender, previous stroke, type of transport, years of education, social class, diabetes and NIHSS at admission. We also performed an adjusted odds risk of functional dependency at one year by ordinal mRS (levels 0,1,2,3,4,5),²⁸ with SAS (version 9.4), PROC LOGISTIC.

Results

Characteristics of the subjects

We registered 917 severe IS from 2010 to 2017. The figure S1 shows the flow of patients through the protocol. From those, 74% (677/917) did not receive cerebral reperfusion therapy (NCRT), 19% (178/917) underwent IVT and 7% (62/917), IAT combined or not with IVT. Table 1 shows that the patients in the NCRT group were older, less educated and had more often history of prior strokes than the other groups. Patients who received IAT had more frequent history of previous myocardial infarction (15%; $p=0.004$). Over the study period, 77 % (704/917) were transferred from home to HSMJ through the Prehospital Emergency Medical System (SAMU). The NIHSS medians and glucose levels at baseline were comparable across groups. Table 2 shows sites of arterial occlusions, times from stroke onset to procedures, angiographic reperfusion grades (mTICI) and proportions of symptomatic intracerebral hemorrhage. In IAT subjects, 69% (43/62) had successful recanalization (TICI 2b-3).

Primary outcomes

At 3 months, 7.5 % (51/677) of the NCRT group died against 8% (14/178) of the IVT group and 1.6% (1/62) of the IAT group. At 12 months, 55 % (372) of the patients died in the NCRT group, 37 % (65) in the IVT group and 35 % (16), in the IAT group. The Kaplan-Meier curves (Figure 1, Figure S2) show that the three and 12 months' probabilities of survival were better for those submitted to IVT or IAT interventions. Indeed, compared to the NCRT group, at three months, the adjusted probability of death was 59 % lower for those who underwent IAT (HR: 0.41; 95% CI, 0.21-0.77) and 28 % lower for those who underwent IVT (HR:0.72; 95% CI, 0.53-0.96; Figure 1; Table S1). This better probability of survival persisted over 12 months when the IAT group had 52 % less probability of death (HR 0.48; 95% CI, 0.29-0.81) and the IVT group, 36 % less (HR:0.64; 95% CI, 0.49-0.84; Figure S2, Table S2).

Secondary outcomes

Figure 2 shows the functional status at 3 months in 917 patients, showing that 10 % (95% CI, 7.7-12.2) of 677 patients in the NCRT group, 32 % (95% CI, 25.6-39.2) in the IVT group and 37 % (95% CI, 26.2-49.5) in the IAT group had very favorable outcomes (mRS 0-1). The risk of dependency among survivors at 3 months and at one year are shown in Table 3. Patients in group IAT group had 21 % less risk of dependency (RR 0.79; 95% CI, 0.67-0.94) and those in IVT group had 18% less risk (RR 0.82; 95% CI, 0.73-0.91; Table S3). At one year, the proportions of very favorable functional outcome remained the same for the NCRT group, decreased to 30 % (95% CI, 23.7-37.1) for the IVT group and to 36 % (95% CI, 24.7-47.9) for the IAT group (figure S3). Albeit slightly smaller, the risk of functional dependency remained stable at 12 months for both intervention groups when compared with the NCRT group (Table 3 and S4). Compared to the dichotomous analysis, the logistic regression model for assessment of functional outcomes using an ordinal analysis of mRS, the adjusted odds risk of functional dependency at 3 and 12 months showed similar results (Table S5). We also performed a sub-group analysis between IVT and IAT groups only and found no significant

differences in the probabilities of survival and proportions of functional status (0-1 vs. 2-6; 0-2 vs. 3-6).

Discussion

In this hospital-based study, we measured the outcomes of 917 patients with severe ischemic stroke in a state-run hospital over eight years in Joinville, Brazil. The patients treated with CRT had a higher probability of survival and lower risk of functional dependence than those not treated. Untreated patients were more often older, had fewer resources, and less years of formal education.

After December 2014, mechanical thrombectomy (MT) became the standard of care for patients with acute ischemic stroke.¹⁻⁵ However, can these results be achieved in the "real world" in developing countries outside the setting of clinical trials? It is well known that patients in observational studies have more severe presentations, more comorbidities, and complications than patients in experimental studies.⁸ Therefore, we compared the results from our IAT group with those of hospital-based cohorts. (Table 4).

Table 4 Outcomes of mechanical thrombectomy for ischemic stroke in hospital-based studies

Place, time	Sample (n)	TICI (2b-3)	3-Months mRS (0-2)	sICH	3-Months mortality	1-Year mortality
India, 2014 ²⁹	45	71 %	64 %	..	18 %	..
Ribeirão Preto, Brazil, 2014 ³⁰	161	76 %	36 %	7 %
Belgium, 2016 ³¹	80	78 %	42 %	5 %	26 %	..
Portugal, 2017 ³²	77	87 %	65 %	..	12 %	..
Denmark, 2011-2017 ³³	1720	76 %	46 %	2 %	14 %	18 %
Joinville, 2010-2017	62	69 %	64 %	8 %	2 %	35 %
Germany, 2018 ³⁴	97	..	41 %	..	25 %	..

TICI 2b-3: successful reperfusion; sICH: symptomatic intracerebral hemorrhage type 2

Our study has several strengths as we have included all patients treated in a single state-run stroke center with a comprehensive stroke unit during eight years of observation and a one-year follow-up of mortality and functional outcomes. All procedures were provided with no direct costs for the patients. In 2018, in Brazil, where the majority of the population relies on public health services, 158 hospitals were offering acute stroke care and there were 78 stroke units. Thrombolysis was available in 78 public and 78 private hospitals. However, only two public hospitals have been delivering mechanical thrombectomy.¹² In 2012, the Brazilian Ministry of Health requested that a trial of MT in stroke should be performed in the country, before approving funding for MT in public hospitals. Results of the RESILIENT trial, a randomized controlled clinical trial of MT for severe IS, performed in Brazil, were presented in 2019³⁵ and showed that MT was superior to early intravenous cerebral reperfusion treatment. Our results confirm the benefits of reperfusion therapies in a public hospital setting

in a developing country under “real-world” conditions, indicating that the availability of these treatments should be dramatically encouraged in Brazil and other middle- and low-income countries where they are yet not offered.

This study has some limitations. First, we measured the functional assessment by telephone. However, a trained nurse was in charge of all phone interactions with all groups and was not aware of each patient's treatment group. Therefore, if information bias occurred, it was distributed across all groups of patients. Second, the identification of proximal artery occlusion by neuroimaging is a pragmatic and simple approach used in recent clinical trials. However, we did not have this data for patients in the IVT group. It is possible that the IVT and NCRT groups had patients with no large occlusion who were included in the analysis. If this were the case, mortality and disability would have been expected to be lower in these groups than in the IAT group, in contrast with our findings. Third, the number of subjects in the IAT group is small compared to two other studies^{30,33}, but not to other registries.^{29,31,32,34} Fourth we do not have complete data of all procedure times. However, the neuroradiologists reported all sites of occlusions and TICI scores.

In conclusion, our findings underscore the efficacy and safety of CRT with IVT and MT for severe IS in a public health facility in Brazil. A cost-effectiveness study in this or in a similar setting is urgently needed so that CRT for severe IS becomes standard treatment in specialized stroke centers worldwide.

Acknowledgments

We wish to thank the University of the region of Joinville – UNIVILLE and all the patients and their families. Particular thanks to the collaborative healthcare professionals who have collected data for the Joinville Stroke Registry and Joinville Health Secretary.

Sources of Funding

This study has been supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) —grants 402396/2013–8.

References

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
2. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
4. Saver JS, Goyal M, Bonafe A, Diener H, Levy E, Mendes-Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2296-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
6. Carvalho A, Cunha A, Rodrigues M, Figueiredo S, Paredes L, Gregório T, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: initial single-center experience and comparison with randomized controlled trials. *Journal Stroke Cerebrovascular diseases* 2017.26(3):589-94. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.116
7. Nikobashman O, Jungbluth M, Schurmann K, Muller M, Falkenburger B, Tauber SC, et al. Neurothrombectomy in acute ischaemic stroke: a prospective single -centre study and comparison with randomized controlled trials. *European Journal Neurology*. 2016.23(4):807-16. doi: 10.1111/ene.12944.
8. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, et al. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. *Health Aff*, 2010; 29: 1818-1825. doi: 10.1377/hlthaff.2010.0666.
9. Abegunde OD, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2007.370: 1929-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61696-1
10. Marinho F, Passos VM de A, Malta DC, França EB, Abreu DMX, Araujo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018. 392: 760-75. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31221-2
11. Martins SCO., Pontes-Neto OM, Alves CV, Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. *Int J Stroke* 2013;8(A100):106–111. doi: 10.1111/ijis.12062
- 12 Ouriques MSC, Sacks C, Hacke W, Brainin M, de Assis FF, Pontes-Neto OM, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019 Apr 24. pii: S1474-4422(19)30068-7. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30068-7

13. Gagliardi VDB, Simis M, Cabeça HLS, Gagliardi RJ. Medical perception of stroke care conditions in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2018 76(1), 13-21. doi: 10.1590/0004-282X20170178.
14. Cabral NL, Conforto A, Magalhaes PSC, Longo AL, Moro CHC, Appel H, Wille P, et al. Intravenous rtPA versus mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A historical cohort in Joinville, Brazil. *eNeurologicalSci.* 2016 14;5: 1-6. doi: 10.1016/j.ensci.2016.04.002.
15. Cabral NL, Cougo-Pinto PT, Magalhaes PSC, Longo AL, Moro CHC, Amaral CH, et al. Trends of stroke incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. *Neuroepidemiology.* 2016; 46:273–281. doi: 10.1159/000445060.
16. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989 Jul; 20(7):864-70.
17. Bamford P, Sandercock M, Dennis J, Burn C, Warlow CP: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991; 337: 1521–1526. DOI: 10.1016/0140-6736(91)93206-0
18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. TOAST Investigators: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993; 24: 35–41.
- 19 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. ASPECTS Study Group: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome in hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000 355 (9216):1670–1674. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02237-6.
20. Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: Reproducibility and Validity May. *Annals of Emergency Medicine.* 1999 33(4):373-8.
21. ABEP- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - 2019. Available at: <http://www.abep.org/criterio-brasil>. Accessed in July 7, 2019
22. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CH, Jesus PA, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 Nov;70(11):885-93.
23. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
24. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khtri P, Hill M, Palesh Y, et al. Revascularization results in the interventional management of stroke II trial. *American Journal neuroradiology.* 2008.29(3):582-7
25. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al: Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue. Asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32: 1330–1335. doi: 10.3174/ajnr. A0843.
26. Sulter G, Steen C, De KJ. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999.30(8):1538-41

27. Baggio JA, Santos-Pontelli TE, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified rankin scale in brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 38(4):297±301. doi: 10.1159/000367646
28. Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton RM, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Ordinal vs dichotomous analyses of modified Rankin Scale, 5-year outcome, and cost of stroke. *Neurology.* 2018 20; 91(21): e1951-e1960. doi: 10.1212/WNL.0000000000006554.
29. Huded V, Nair RR, Souza R, Vyas DD. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: An Indian experience from a terciary care center. *Neurology India.* 2014.62:276-279. doi: 10.4103/0028-3886.136919.
30. Nakiri GS, Castro-Afonso LH, Monsignore LM, Dias FA, Alves-Alessio FF, Fabio SRC, et al. Experience on Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment in a Brazilian University Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 26(3):532-537. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.128
31. Fockaert N, Coninckx M, Heye S, Defreyne L, Brisbois D, Goffette P, et al. Mechanical endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a retrospective multicenter study in Belgium. *Acta Neurol Belg.* 2016.116:7-14. doi: 10.1007/s13760-015-0552-7
32. Carvalho, A, Cunha A, Rodrigues M, Figueiredo M, Figueiredo S, Paredes L, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Initial Single-Center Experience and Comparison with Randomized Controlled Trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2017, Volume 26, Issue 3, 589 – 594 doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.116
33. Truelsen T, Hansen K, Andersen G, Sorensen L, Madsen C, Diaz A, et al. Acute Endovascular Reperfusion Treatment in Patients with ischemic stroke and large vessel occlusion, Denmark 2011-2017. *European Journal of Neurology.* 2019 doi: 10.1111/ene.13931
34. Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, Wollenweber FA, Kellert L, Siebert E, et al. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke.* 2019 Jun;14(4):372-380. doi: 10.1177/1747493018806199.
35. Martins S, F. Mont'Alvern F, Pontes-Neto O, Rebello L, Silva G, Lima F, et al. Randomization of endovascular treatment with stent-retriever and/or thromboaspiration vs. Best medical therapy in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion trial (Resilient): final results. Available at: <https://cmoffice.kenes.com/cmsearchableprogrammeV15/conferencemanager/programme/per sonid/anonymous/ESOC19/normal/b833d15f547f3cf698a5e922754684fa334885ed#!abstractdetails/0000500060>. Accessed in July 7, 2019

Table 1. Baseline characteristics of 917 severe ischemic strokes treated with types of cerebral reperfusion or not in a public hospital of Joinville, Brazil, 2010-2017.

	Treatment groups			p-value
	NCRT (n=677)	IVT (n=178)	IAT (n=62)	
Age (mean, SD)	72.0 (13.3)	69.6 (13.1)	63.0 (13.6)	< 0.001
Male	298 (44.0)	88 (49.4)	36 (58.1)	0.0623
Education				
Illiterate; < 4 y	281 (42.1)	76 (43.0)	20 (32.3)	< 0.0001
4 years	272 (40.7)	61 (34.5)	13 (21.0)	
5 -8 years	60 (9.0)	20 (11.3)	12 (19.4)	
9-11 years	45 (6.7)	19 (10.7)	12 (19.4)	
> 11 years	10 (1.5)	1 (0.6)	5 (8.1)	
Social status				
A1	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0.1297
B1	6 (0.9)	2 (1.1)	1 (1.6)	
B2	76 (11.2)	21 (11.8)	12 (19.4)	
C1	205 (30.3)	67 (37.6)	25 (40.3)	
C2	214 (31.6)	54 (30.3)	18 (29.0)	
D	166 (24.5)	34 (19.1)	6 (9.7)	
E	9 (1.3)	0 (0)	0 (0)	
CV risk factors				
Hypertension	513 (75.8)	138 (77.5)	47 (75.8)	0.9837
Diabetes	225 (33.3)	46 (25.8)	16 (25.2)	0.1098
Smoking	130 (19.2)	27 (15.2)	14 (22.6)	0.1775
Dyslipidemia	438 (64.7)	122 (68.5)	37 (59.7)	0.0538
MI	48 (7.1)	20 (11.2)	9 (14.5)	0.041
Atrial fibrillation	79 (11.7)	14 (7.9)	10 (16.1)	0.1617
Previous stroke	272 (40.2)	55 (30.9)	13 (20.1)	0.0018
Type of transport				
Private ambulance	43 (6.7)	10 (5.6)	0 (0)	0.2047
Own car / Taxi	112 (16.6)	30 (16.9)	15 (24.2)	

SAMU	519 (76.9)	138 (77.5)	47 (75.8)	
NIHSS	17 (12-22)	17 (12-21)	18 (15-21)	0.3521
Glucose level (mmOL/l)	7.9 (3.5)	3.7 (6.7)	3.3 (6.4)	0.7589

NCRT: no cerebral reperfusion therapy; IVT: intravenous thrombolysis; IAT: intra-arterial thrombolysis; CV: cardiovascular; MI: myocardial infarction; Social class according to Brazilian Criteria of Economic Classification; SAMU means Emergency Mobile Care Service (translated); NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 2 - Baseline characteristics of severe ischemic stroke treated with cerebral reperfusion at HMSJ 2010-2017

	IVT (n=178)	IAT (n=62)
Site of arterial occlusions		
ICA	..	24 (38.7 %)
M1	..	18 (23.0 %)
M2	..	2 (3.2 %)
M2 plus ICA dissection	..	1 (1.6 %)
Basilar artery	..	6 (9.7 %)
Basilar artery plus vertebral artery dissection	..	2 (3.2 %)
Tandem carotid occlusion	..	9 (14.5 %)
Symptom-to-door		
median (minutes)	82	103
IQR	(58-127)	(54-141)
missing data (%)	19 (10.7 %)	5 (8.1 %)
Door-to-needle		
median (minutes)	67	113
IQR	(55-90)	(64-154)
missing data (%)	77 (43.3 %)	9 (14.5 %)
Reperfusion proportions (mTICI)		
0	..	3 (4.8 %)
1	..	7 (11.3 %)

2a	..	9 (14.5 %)
2b	..	14 (22.6 %)
3	..	29 (46.8 %)
Symptomatic intracranial hemorrhage	3 (1.7 %)	5 (8.1 %)

IVT: intravenous thrombolysis; IAT: intra-arterial thrombolysis; ICA: internal carotid artery; M1: segment M1 of the middle cerebral artery; M2: segment M2 of middle cerebral artery; IQR: interquartile range; TIC1: modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI).

Table 3. Proportions and relative risk of functional status among survivors in 3 and 12 months after severe ischemic stroke according to treatment

3 months				
	Functional status (mRS)		Relative risk (RR)	
	0 to 2	3 to 5	crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI) *
NCRT (n=382)	104 (27.2%)	278 (72.8%)
IVT (n=125)	74 (59.2%)	51 (40.8%)	0.56 (0.45-0.69)	0.82 (0.73-0.91)
IAT (n=52)	33 (63.5%)	19 (36.5%)	0.50 (0.34-0.72)	0.79 (0.67-0.94)
12 months				
NCRT (n=302)	100 (33.1%)	202 (66.9%)
IVT (n=113) ^α	70 (61.9%)	43 (38.1%)	0.56 (0.44-0.72)	0.56 (0.43-0.73)
IAT (n=46)	32 (69.6%)	14 (30.4%)	0.45 (0.29-0.71)	0.49 (0.30-0.80)

NCRT: no cerebral reperfusion therapy; IVT: intravenous thrombolysis; IAT: intra-arterial thrombolysis; * log-binomial model risk of being functionally dependent; Relative risk of functional dependency (mRS 3-5) vs functional independency (mRS 0-2); * adjusted RR in 3 months (table S3) and 12 months (table S4); ^α one patient missing

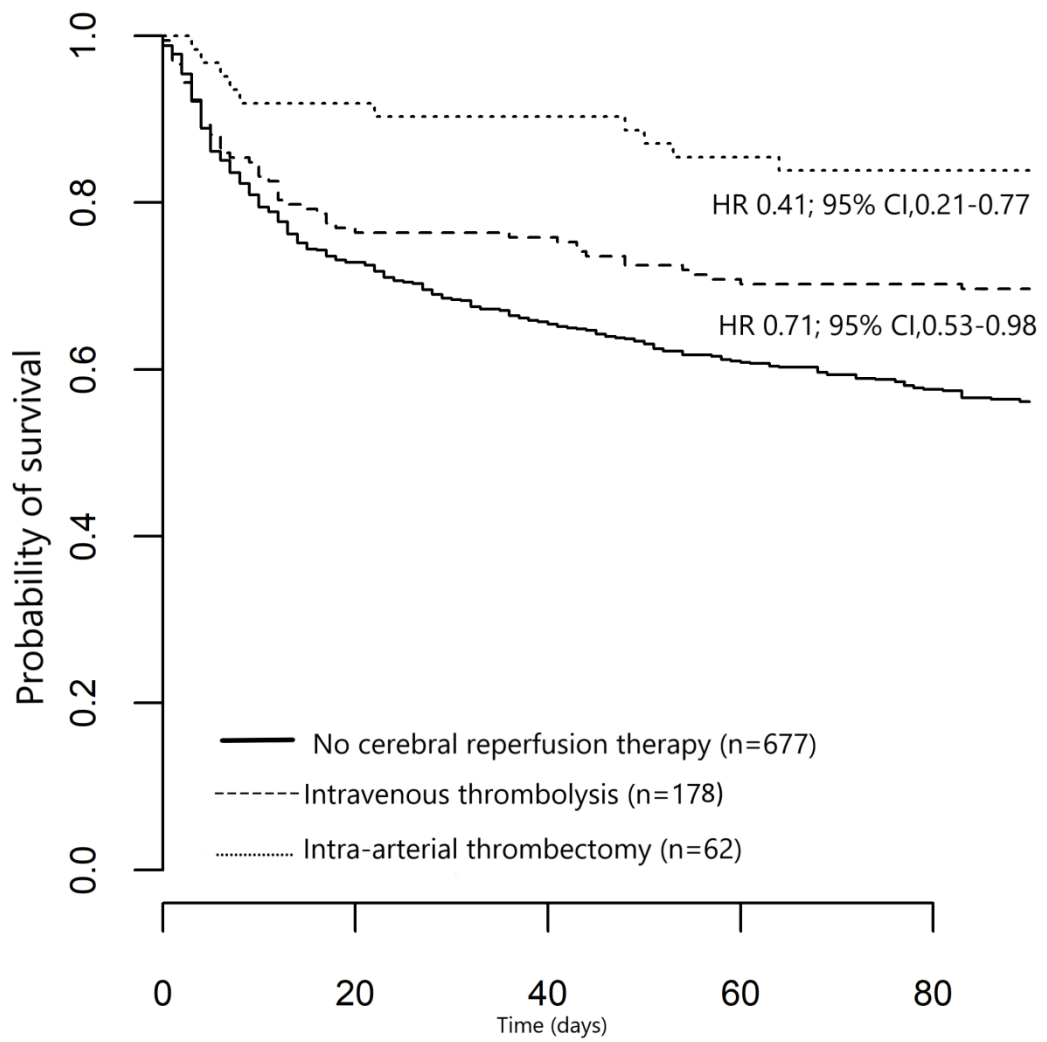


Figure 1 Kaplan Meier curve showing three months probability of survival in severe ischemic stroke treated or not with cerebral reperfusion therapy
 HR: hazard ratio; CI: confidence interval

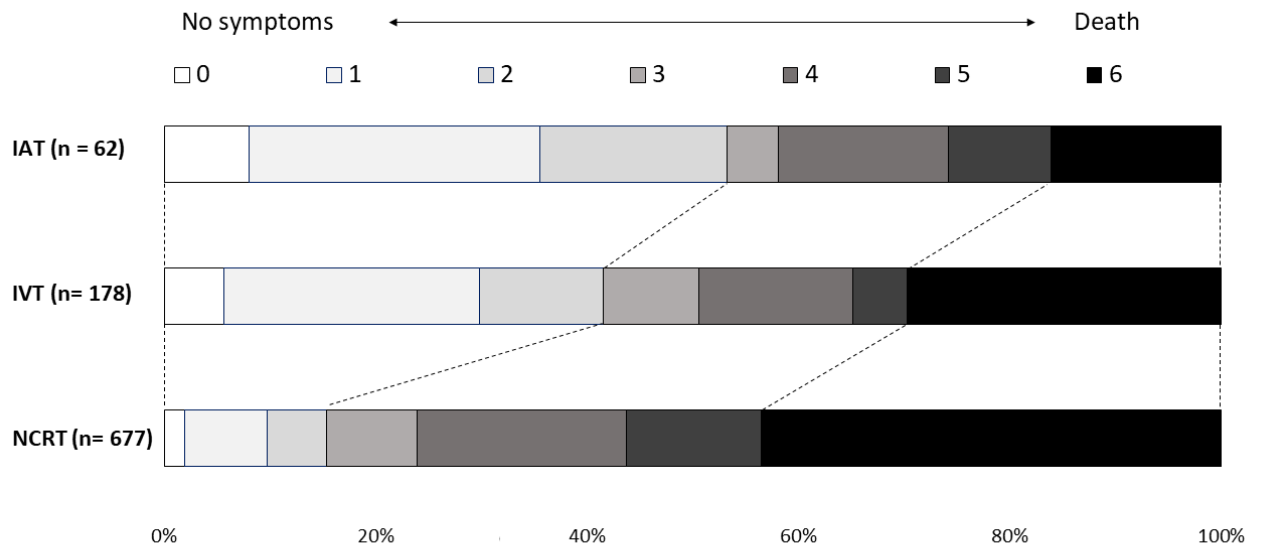


Figure 2: Three-months modified Rankin scores in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapies. IAT: intra-arterial thrombolysis; IVT: intravenous thrombolysis; NCRT: no cerebral reperfusion therapy

Supplemental file

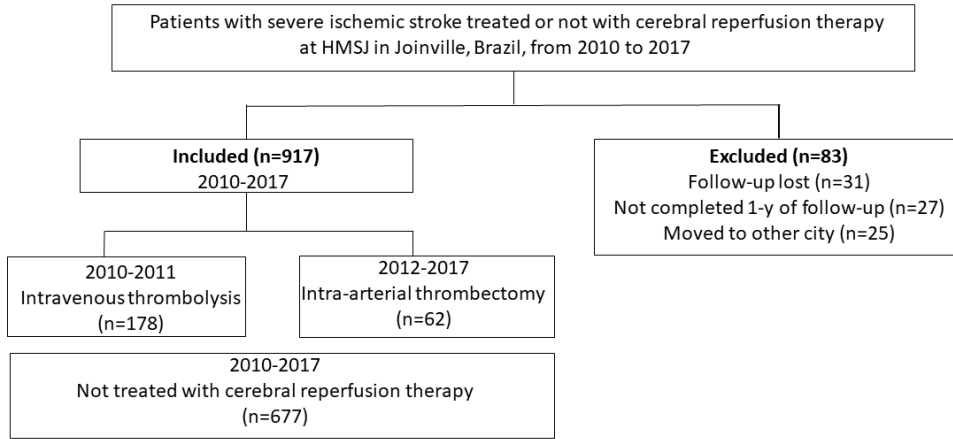


Figure S1: Flow of patients through the inclusion and exclusion criteria

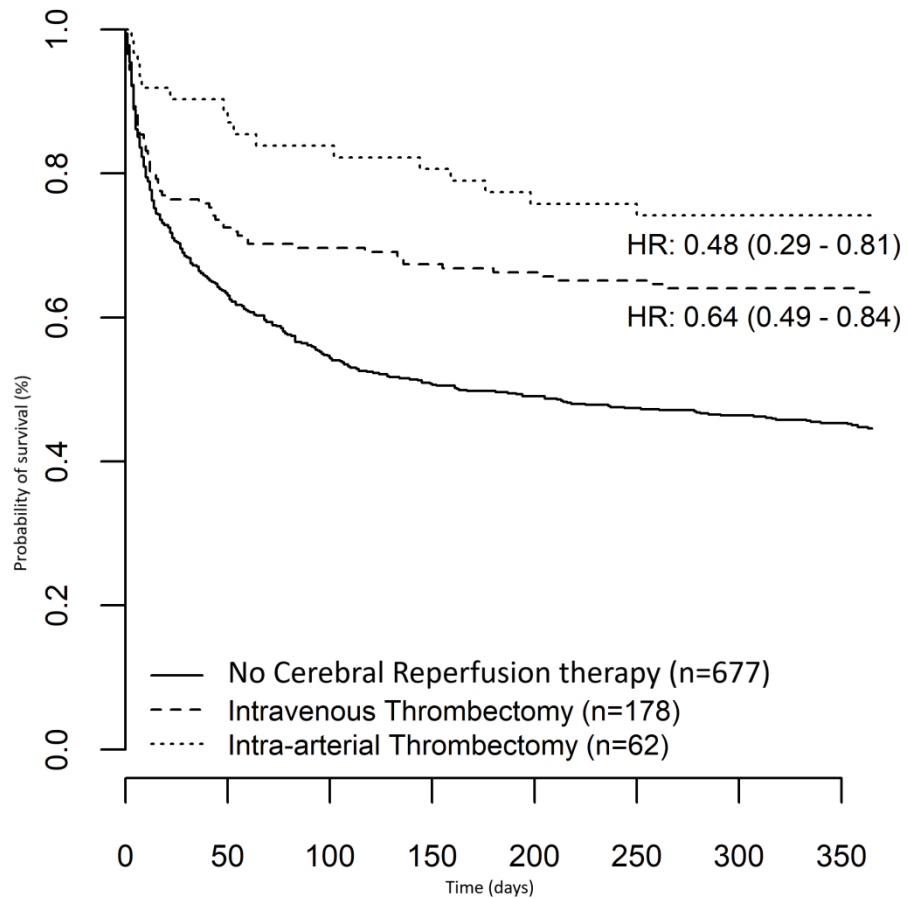


Figure S2 Kaplan Meier curve showing twelve months probability of survival in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapy.

HR: hazard ratio; CI: confidence interval

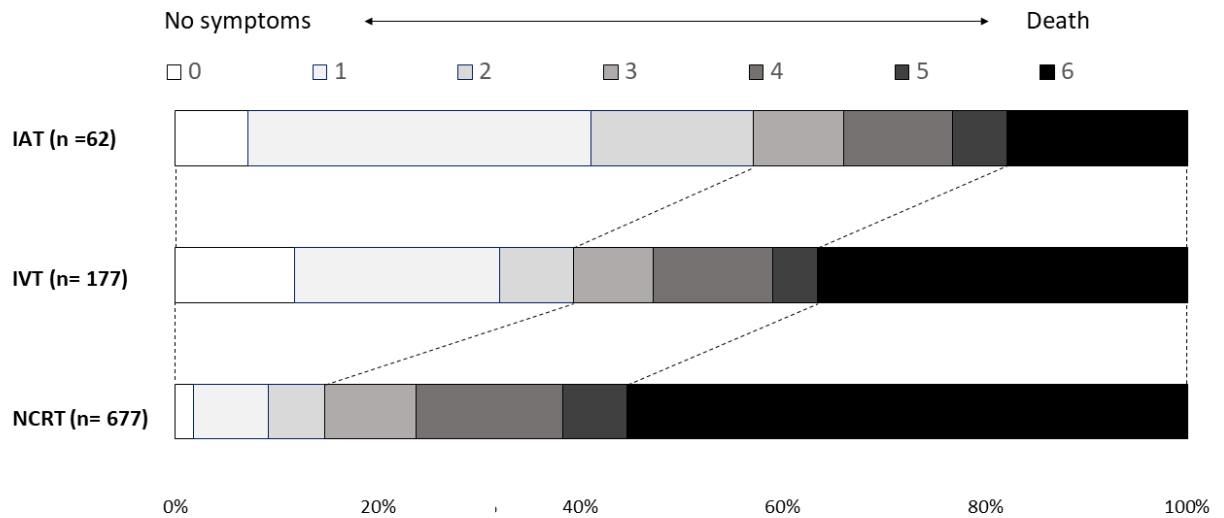


Figure S3: Twelve months modified Rankin score in severe ischemic strokes treated or not with cerebral reperfusion therapy. IAT: intra-arterial thrombolysis; IVT: intravenous thrombolysis; NCRT: no cerebral reperfusion therapy

Table S1 Three-months adjusted hazard ratio probability of survival in severe ischemic stroke treated or not with cerebral reperfusion therapy

	HR	IC 95%	
		LL	UL
IVT	0.718	0.5351	0.9634
IAT	0.41	0.2164	0.777
Age	1.0442	1.0338	1.0546
Previous stroke	1.1748	0.9503	1.4523
Miocardial infarction	1.8291	1.3243	2.5265
Education			
Illiterate; < 4 y	0.7221	0.3184	1.6376
4 years	0.7393	0.3258	1.6778
5 -8 years	0.7134	0.2912	1.7479
9-11 years	0.612	0.2341	1.5999
> 11 years	0.7493	0.2282	2.4609

NCRT: no cerebral reperfusion (reference); IVT: intravenous thrombolysis; IAT: intra-arterial thrombolysis; Cox linear regression model using no cerebral reperfusion therapy group as reference.

Table S2 Twelve months adjusted hazard ratio probability of survival in severe ischemic stroke treated or not with cerebral reperfusion therapy

	IC 95%		
	HR	LL	UL
IVT	0.6478	0.4959	0.8461
IAT	0.4868	0.2926	0.81
Age	1.0428	1.0337	1.0519
Previous stroke	1.219	1.0092	1.4722
Miocardial infarction	1.6112	1.1856	2.1896
Education			
Illiterate; < 4 y	0.8632	0.3817	1.9519
4 years	0.9195	0.4066	2.0794
5 -8 years	0.9664	0.4049	2.3068
9-11 years	0.7989	0.3186	2.0031
> 11 years	1.05	0352	3.1319

NCRT: no cerebral reperfusion therapy (reference); IVT: intravenous thrombolysis; IAT: intra-arterial thrombolysis; Cox linear regression model using no cerebral reperfusion therapy group as reference.

Table S3 Three months relative risk of functional dependency for severe ischemic stroke treated with cerebral reperfusion therapy or not

	mRankin		Crude RR	95% CI		Adjusted RR	95% CI	
	0-2	3-5		LL	UL		LL	UL
NCR	104 (49,29)	278 (79,89)	ref	ref	ref			
IVT	74 (35,07)	51 (14,66)	0,5606	0,45	0,6985	0,8182	0,7347	0,9112
IAT	33 (15,64)	19 (5,46)	0,5021	0,3491	0,7221	0,7929	0,6686	0,9404
Gender								
Female	88 (41,71)	205 (58,91)	ref	ref	ref			
Male	123 (58,29)	143 (41,09)	0,7684	0,6718	0,8789	0,9509	0,875	1,0333
Previous stroke								
No	156 (73,93)	213 (61,21)	ref	ref	ref			
Yes	55 (26,07)	135 (38,79)	1,2309	1,0853	1,3961	1,0419	0,9628	1,1275
Type of transport								
Private ambulance	8 (3,79)	28 (8,09)	ref	ref	ref			
Own car	47 (22,27)	68 (19,65)	0,7602	0,6032	0,9583	0,895	0,7509	1,0667
SAMU	156 (73,93)	250 (72,25)	0,7917	0,6542	0,9581	0,8885	0,7535	1,0475
ECG								
Atrial fibrillation	33 (15,64)	64 (18,39)	ref	ref	ref			
Other	15 (7,11)	32 (9,2)	1,0319	0,8098	1,3149			
Sinusal	163 (77,25)	252 (72,41)	0,9203	0,7823	1,0827			
Education								
Illiterate, <4 years	58 (27,62)	132 (38,26)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
4 years	80 (38,1)	146 (42,32)	0,9299	0,8125	1,0642	0,9994	0,9174	1,0887

8 years	32 (15,24)	34 (9,86)	0,7415	0,5761	0,9543	0,945	0,8119	1,0999
11 years	35 (16,67)	26 (7,54)	0,6135	0,4518	0,8332	0,9422	0,8132	1,0917
>11 years	5 (2,38)	7 (2,03)	0,8396	0,5157	1,367	1,0705	0,7646	1,4988
Social class								
B	45 (21,33)	38 (10,92)	1,412	1,103	1,806	1,1318	0,9919	1,2914
C	127 (60,19)	232 (66,67)	1,456	1,115	1,902	1,1194	0,9635	1,3006
D/E	39 (18,48)	78 (22,41)	ref	ref	ref			
Hypertension								
No	57 (27,94)	75 (21,99)	ref	ref	ref			
Yes	147 (72,06)	266 (78,01)	1,1336	0,961	1,337			
Diabetes								
No	160 (76,56)	221 (65,38)	ref	ref	ref			
Yes	49 (23,44)	117 (34,62)	1,2151	1,0666	1,3843	1,0585	0,971	1,154
Smoking								
Ex-smoker	73 (34,6)	95 (27,3)	0,9019	0,7466	1,0895			
No smoker	91 (43,13)	174 (50)	1,0472	0,8921	1,2294			
Current	47 (22,27)	79 (22,7)	ref	ref	ref			
Dyslipidemia								
No	69 (35,75)	94 (29,84)	ref	ref	ref			
Yes	124 (64,25)	221 (70,16)	1,1108	0,9528	1,295			
Myocardial infarction								
No	195 (92,42)	330 (94,83)	ref	ref	ref			
Yes	16 (7,58)	18 (5,17)	0,8422	0,6094	1,1641			
NIH	14 (10 - 30)	16 (10 - 30)	1,020	1,009	1,030	1,010	1,003	1,018

Table S4 Twelve months relative risk of functional dependency for severe ischemic stroke treated with cerebral reperfusion therapy or not

Grupos	mRankin		Crude RR	95% CI		Adj RR	95% CI	
	0-2	3-5		LL	UL		LL	UR
NCR	100 (49,5)	202 (77,99)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
IVT	70 (34,65)	43 (16,6)	0,569	0,444	0,729	0,564	0,434	0,734
IAT	32 (15,84)	14 (5,41)	0,455	0,292	0,709	0,489	0,297	0,805
Gender								
Female	93 (46,04)	145 (55,98)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Male	109 (53,96)	114 (44,02)	0,839	0,712	0,988	0,916	0,785	1,069
Previous stroke								
No	148 (73,27)	163 (62,93)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Yes	54 (26,73)	96 (37,07)	1,221	1,041	1,433	1,014	0,876	1,174
Type of transport								
Private ambulance	9 (4,46)	19 (7,36)	ref	ref	ref			
Own car	47 (23,27)	50 (19,38)	0,760	0,552	1,046			
SAMU	146 (72,28)	189 (73,26)	0,831	0,634	1,091			
ECG								
Atrial fibrillation	32 (15,84)	45 (17,37)	ref	ref	ref			
Other	14 (6,93)	23 (8,88)	1,064	0,777	1,456			
Sinusal	156 (77,23)	191 (73,75)	0,942	0,763	1,163			
Education								
Illiterate, <4 years	54 (26,87)	100 (39,06)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
4 years	75 (37,31)	109 (42,58)	0,912	0,772	1,078	1,030	0,889	1,193
8 years	31 (15,42)	24 (9,38)	0,672	0,487	0,927	0,840	0,610	1,158
11 years	36 (17,91)	19 (7,42)	0,532	0,363	0,779	0,768	0,527	1,119
>11 years	5 (2,49)	4 (1,56)	0,684	0,327	1,434	1,163	0,546	2,476
Social class								
B	44 (21,78)	31 (11,97)	1,406	1,056	1,872	1,329	0,994	1,776
C	124 (61,39)	172 (66,41)	1,505	1,100	2,061	1,300	0,937	1,804
D/E	34 (16,83)	56 (21,62)	ref	ref	ref	ref	ref	ref

Hypertension								
No	58 (29,59)	59 (23,32)	ref	ref	ref			
Yes	138 (70,41)	194 (76,68)	1,159	0,948	1,417			
Diabetes								
No	156 (78)	156 (62,65)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Yes	44 (22)	93 (37,35)	1,358	1,157	1,593	1,162	1,006	1,342
Smoking								
Ex-smoker	64 (31,68)	64 (24,71)	0,877	0,693	1,110			
No smoker	89 (44,06)	130 (50,19)	1,041	0,858	1,263			
Current	49 (24,26)	65 (25,1)	ref	ref	ref			
Dislipidemia								
No	75 (40,54)	61 (25,85)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
Yes	110 (59,46)	175 (74,15)	1,369	1,112	1,685	1,303	1,065	1,595
Myocardial infarction								
No	188 (93,07)	243 (93,82)	ref	ref	ref			
Yes	14 (6,93)	16 (6,18)	0,946	0,670	1,336			
NIH	14 (10 - 30)	15 (10 - 30)	1,010	0,995	1,025			

Table S5. Association of functional dependency at 1-year in a full ordinal mRS (0-5) scale for 370 survivors of severe ischemic stroke

	adjusted OR, 95% CI
NCRT (n=247)	Reference
IVT (n=90) vs NCRT	0,324 (0,201-0,5210)
IAT (n=33) vs NCRT	0,278 (0.132-0,589)
Previous stroke (yes)	1.84 (1,176-2.768)

Dyslipidemia (yes)	1.342 (0.87-2,071)
NIHSS	1.075 (1.032-1,121)
Educational level vs <4 years	
4-7 years	0,768 (0.49-1.206)
8 years	0,496 (0.252-0.978)
11years	0,552 (0.276-1.103)
>11 years	1,366 (0.261-7.162)

7 CONCLUSÃO

A terapia de reperfusão cerebral IA se mostrou extremamente eficaz na redução da letalidade do AVCi grave, assim como foi impactante de forma significativa na diminuição de incapacidade funcional após o evento. Mais estudos, em particular de custo-efetividade, são necessários para mobilizar os gestores públicos e contribuir para que o procedimento seja realizado de forma ampla nos serviços especializados no tratamento do AVC, de forma regionalizada para garantir acesso em tempo oportuno.

8 REFERÊNCIAS

ABAJOBIR AA; ABATE KH; ABBAFATI C ET AL. Global , regional , and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 201. **Lancet**, v. 390, p. 1990–2016, 2017.

ABREU DE CARVALHO, C. et al. **Epidemiologia: Conceitos E Aplicabilidade No Sistema Único De Saúde**. [s.l], 2017.

ACKERSON, T. et al. AHA / ASA Guideline 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, 2018.

AKED, J., DELAVARAN, H., BO NORRVING, A. L. Temporal Trends of Stroke Epidemiology in Southern Sweden : A Population-Based Study on Stroke Incidence and Early Case-Fatality. **Neuroepidemiology**, p. 174–182, 2018

ALBERS, G. W. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). **Chest**, v. 133, n. 6 SUPPL. 6, 2008.

ALEGIANI, A. C. et al. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice : The German Stroke Registry Endovascular Treatment. **International journal of stroke**, v. 0, n. 0, p. 1–8, 2018.

ANDERSEN, K. K.; ANDERSEN, Z. J.; OLSEN, T. S. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide danish study of 26 818 patients with first-ever ischemic stroke. **Stroke**, v. 42, n. 10, p. 2806–2812, 2011.

ANDRÉ, C. et al. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. **Stroke**, v. 37, n. 11, p. 2784–2789, 2006.

ANTUNES, L. et al. Physicians are not well informed about the new guidelines for the treatment of acute stroke. **Arq Neuropsiquiatr**, n. June, p. 718–721, 2017.

ARONSSON, M., PERSSON, J., BLOMSTRAND, C., PER WESTER, L.-Å. L. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. **Neurology**, v. 86, p. 1053–1060, 2016

BANKS, J. L.; MAROTTA, C. A. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials - A literature review and synthesis. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 1091–1096, 2007.

BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW, CHAMBERLAIN AM, CHANG AR, C. S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update A Report From the American Heart Association. **Circulation**, p. 67–492, 2018.

BERKHEMER O. A., P.S.S. FRANSEN, D. BEUMER, L.A. VAN DEN BERG, H.F. LINGSMA, A.J. YOO, W.J. SCHONEWILLE, J.A. VOS, P.J. NEDERKOORN, M.J.H. WERMER, M.A.A. VAN WALDERVEEN, J. STAALS, J. HOFMEIJER, J.A. VAN OOSTAYEN, G.J. LYCKLAMA À NIJEHOLT, J. BOITEN, P.A., R. H. LO; E.J. VAN DIJK, J. DE VRIES, P.L.M. DE KORT, W.J.J. VAN ROOIJ, J.S.P. VAN DEN BERG, B.A.A.M. VAN HASSELT, L.A.M. AERDEN, R.J. DALLINGA, M.C. VISSER, J.C.J. BOT, P.C. VROOMEN, O. ESHGHI, T.H.C.M.L. SCHREUDER, R.J.J. HEIJBOER, K. KEIZER, A.V. TIELBEEK, H.M., P. J. K.; W.H. VAN ZWAM, Y.B.W.E.M. ROOS, A. VAN DER LUGT, R.J. VAN OOSTENBRUGGE, C.B.L.M. MAJOIE, AND D.W.J. DIPPEL, FOR THE M. C. I. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, 2015.

CABRAL, N. L. et al. Trends of Stroke Incidence from 1995 to 2013 in Joinville, Brazil. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 273–281, 2016a.

CABRAL, N. L. et al. Intravenous rtPA versus mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke : A historical cohort in Joinville , Brazil. **eNeurologicalSci**, v. 5, p. 1–6, 2016b.

CABRAL, N. L. et al. Five-year survival , disability , and recurrence after first-ever stroke in a middle-income country : A population- based study in Joinville , Brazil. **International journal of stroke**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2018.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Endovascular Thrombectomy for Ischemic Stroke Increases Disability-Free Survival, Quality of Life, and Life Expectancy and Reduces

Cost. **Frontier in Neurology**, v. 8, n. December, p. 1–7, 2017.

CARVALHO, A. et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: Initial Single-Center Experience and Comparison with Randomized Controlled Trials. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 3, p. 589–594, 2017.

CHEN, C. et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. **Neurology**, p. 1–12, 2015.

CLARK, W. et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. **JAMA neurology**, p. 1–8, 2017.

DÁVALOS, A. et al. Articles Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. **Lancet Neurology**, v. 4422, n. 17, p. 1–8, 2017.

Diário Oficial da União - Portaria 664 e 665 de 12 de abril de 2012. , [s.d.].

FERNANDES, T. G. et al. Early stroke case-fatality rates in three hospital registries in the Northeast and Southeast of Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 11, p. 869–73, 2012.

FOCKAERT, N. et al. Mechanical endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a retrospective multicenter study in Belgium. **Acta Neurologica Belgica**, v. 116, n. 1, p. 7–14, 2016.

FRIEDMAN, H. S. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. **N Engl J Med**, v. 334, n. 21, p. 1405; author reply 1406, 1996.

GLADER, E. L. et al. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. **Stroke**, v. 34, n. 8, p. 1970–1975, 2003.

GOYAL, M. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke : a meta-analysis of individual patient data from fi ve randomised trials. **Lancet**, v. 6736, n. 16, p. 1–9, 2016.

GOYAL, M. et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. **The New England journal of medicine**, p. 1019–1030, 2015.

HEISS, W. Malignant MCA Infarction: Pathophysiology and Imaging for Early. **Cerebrovasc Dis**, p. 1–7, 2016.

HUDED, V. et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: An Indian experience from a tertiary care center. **Neurology India**, v. 62, n. 3, p. 276, 2014.

INCA. Orientações aos pacientes Guia do cuidador de pacientes acamados. **Ministério da Saúde**, 2010.

JEFFREY L. SAVER, M.D., MAYANK GOYAL, M.D., ALAIN BONAFE, M.D., HANS-CHRISTOPH DIENER, M.D., PH.D., ELAD I. LEVY, M.D., VITOR M. PEREIRA, M.D., GREGORY W. ALBERS, M.D., CHRISTOPHE COGNARD, M.D., DAVID J. COHEN, M.D., WERNER HACKE, M.D., PH.D., OLAV JANSEN, M. D.; THOMAS G. DEVLIN, M.D., PH.D., DEMETRIUS K. LOPES, M.D., VIVEK K. REDDY, M.D., RICHARD DU MESNIL DE ROCHEMONT, M.D., OLIVER C. SINGER, M.D., AND REZA JAHAN, M.D., FOR THE S. P. I. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 2285–2295, 2015.

JOVIN T. G., A. CHAMORRO, E. COBO, M.A. DE MIQUEL, C.A. MOLINA, A. R.; L. SAN ROMÁN, J. SERENA, S. ABILLEIRA, M. RIBÓ, M. MILLÁN, X. URRÁ, P. CARDONA, E. LÓPEZ-CANCIO, A. TOMASELLO, C. CASTAÑO, J. BLASCO, L. AJA, L. D.; H. QUESADA, M. RUBIERA, M. HERNÁNDEZ-PÉREZ, M. GOYAL, A.M. DEMCHUK, R. VON KUMMER, M. GALLOFRÉ, A. D. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. **The New England journal of medicine**, 2015.

KITA, Y. et al. Stroke incidence and case fatality in Shiga, Japan 1989-1993. **International journal of epidemiology**, v. 28, n. 6, p. 1059–65, 1999.

MARINHO F, PASSOS VM DE A, MALTA DC, ET AL. Burden of disease in Brazil , 1990 – 2016 : a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet**, v. 392, 2018.

MARTINS, S. C., et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. **International journal of stroke**, n. 6, p. 1–6, 2013.

MARTINS, S. C. O. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 11, p. 885–93, 2012a.

MARTINS, S. C. O. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 70, n. 11, p. 885–893, 2012b.

MEDIC, S. et al. Short-term and long-term stroke survival: the belgrade prognostic study. **Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)**, v. 9, n. 1, p. 14–20, 2013.

MINELLI, C.; FEN, L. F.; MINELLI, D. P. C. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: A population-based prospective study. **Stroke**, v. 38, n. 11, p. 2906–2911, 2007.

NAKIRI, G. S. et al. Experience on Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment in a Brazilian University Hospital. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, p. 1–6, 2017.

OSCAR MÜHR, HANNA C. PERSSON, RTP, AND K. S. S. Long-term outcome after reperfusion-treated stroke. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 49, p. 316–321, 2017.

OVBIAGELE, B. Nationwide trends in in-hospital mortality among patients with stroke. **Stroke**, v. 41, n. 8, p. 1748–1754, 2010.

PAN, Y. et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China. **BMJ**, p. 1–8, 2018.

PEREIRA, V. M. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. **The New England journal of medicine**, p. 11–21, 2018.

PONTES-NETO, O. M. et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 467322, n. August, p. 2014–7, 2016.

RODRIGUES, F. B. et al. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke : systematic review and meta-analysis. **bmj**, 2016.

ROTH, G. A. et al. Global , Regional , and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes , 1990 to 2015. **Journal do The American College of**

Cardiology, v. 70, n. 1, p. 1–25, 2017.

SAFANELLI, J. et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a 1-year prospective study. p. 1–22, 2018.

SAPOSNIK, G. et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. **Stroke**, v. 39, n. 8, p. 2318–2324, 2008.

SILVA, G. S. et al. Stroke Care Services in Brazil. **Journal os Stroke Medicine**, v. 1, n. 1, p. 51–54, 2018.

TANNE, D. et al. Trends in management and outcome of hospitalized patients with acute stroke and transient ischemic attack: The national acute stroke israeli (nasis) registry. **Stroke**, v. 43, n. 8, p. 2136–2141, 2012.

THRIFT, A. G. et al. Global stroke statistics. **International journal of stroke**, v. 12, n. 1, p. 13–32, 2017.

TRUELSEN, T. et al. Acute Endovascular Reperfusion Treatment in Patients with Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion, Denmark 2011-2017. **European Journal of Neurology**, p. 0–1, 2019.

WARLOW, C. L. M. S. AND C. P. Comparing Stroke Incidence Worldwide What Makes Studies Comparable? **Stroke**, v. 27, p. 550–558, 1996.

XU, X. et al. The economic burden of stroke care in England , Wales and Northern Ireland : Using a national stroke register to estimate and report patient-level health economic outcomes in stroke. **European Stroke Journal**, v. 3, n. 1, p. 82–91, 2018.

YAN, B. et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. **The New England journal of medicine**, p. 1009–1018, 2015.

9 ANEXO

28/07/2019

STROKE/2019/027010



The banner features the American Heart Association and American Stroke Association logos on the left, the word "Stroke" in a large font in the center, and "Manuscript Submission and Peer Review System" below it. Navigation links include Tracking System Home, Author Help, Reviewer Help, Tips, Change Journal, and Logout.

As part of the author approval process, please:

- Review the files by clicking on the PDF, image, and video links (if available).
- Replace any incorrect files via the "Replace" Link below the files.
- Delete any unnecessary files via the "Delete" Link below the files.
- Approve the remaining files via the "Approve Converted Files" link.
- You may logout while files are being converted.

Manuscript #	STROKE/2019/027010
Current Revision #	0
Submission Date	07-11-2019 23:59
Current Stage	Waiting for Author Approval of Converted Files
Title	Improved outcomes after reperfusion therapies for ischemic stroke: a "real-world" study in a developing country
Cover Title	Real world outcomes after mechanical thrombectomy
Manuscript Type	Original Article - Clinical
Special Section Category	N/A
Corresponding Author	Mr. Victor Schulz (University of the Region of Joinville, Post- Graduation Health and Environment Program) Mr. Pedro Magalhaes (Hospital Municipal São Jose, Joinville, Brazil), Camila Carneiro (University of the Region of Joinville, Post- Graduation Health and Environment Program), Julia da Silva (University of the Region of Joinville), Vivian Nagel (Federal university of Parana), Ms. Vanessa Guesser (University of Joinville Region), Ms. Juliana Safanelli (University of Joinville Region), Dr. Henrique Diegoli (Hospital São José), Rafaela Liberato (Joinville Stroke Registry), Paulo de França (University of the Region of Joinville, Post- Graduation Health and Environment Program), Dr. Cristianne Lopes (University of the Region of Joinville, Post- Graduation Health and Environment Program), Aline de Souza (University of the Region of Joinville, Post- Graduation Health and Environment Program), Prof. Adriana Conforto (Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo), Prof. Norberto Cabral (Universidade da Região de Joinville)
Contributing Authors	
Group Authorship	None of the authors are group authors or consortia.
Clinical Trial Registration	NA Background and Purpose - It is not known if improvements in ischemic stroke (IS) outcomes reported after cerebral reperfusion therapies (CRT) in developed countries also apply in the "real world" scenario of low-and-middle income countries. We aimed to measure the long-term outcomes of severe IS treated or not with CRT in Joinville, Brazil. Methods - We included only patients from a single stroke center from a state-run hospital. We compared the probability of survival and functional status at 3 and 12 months in patients with severe IS treated or not with CRT. From 2010 and 2011, we performed intravenous reperfusion when patients arrived within 4.5 h time-window (IVT group) and after 2011, mechanical thrombectomy (MT) combined or not with intravenous alteplase (IAT group). Throughout the study, those who arrived > 4.5 h in 2010-2011 and > 6 h in 2012-2017 did not undergo CRT (NCRT group).
Abstract	Results - From 2010 to 2017, we registered 917 patients: 74% (677/917) in the NCRT group, 19% (178/917) in the IVT group and 7% (62/917), in the IAT group. Compared to the NCRT group, IVT patients had a 3-month adjusted probability of survival 28% higher (HR:0.72; 95% CI, 0.53-0.96) and a risk of functional dependence 19 % lower (adj. RR: 0.81; 95% CI, 0.73-0.91); For those who underwent MT, the adjusted probability of survival was 59 % higher (HR: 0.41; 95% CI, 0.21-0.77) and the risk of functional dependence, 21 % lower (adj. RR: 0.79; 95% CI, 0.66-0.94). These outcomes remained significantly better throughout the first year. The proportions of symptomatic intracerebral hemorrhage were 1.7 % (3/178) in IVT group and 8.1% (5/62) in IAT group. Conclusions - CRT led to better outcomes in patients with severe IS in a state-run hospital in Brazil. A cost-effectiveness study is needed.
Handling Editor	Not Assigned
Keywords	stroke; reperfusion; thrombolysis; thrombectomy
Authors' Electronic License Form	N/A
Clinical Trial Preprint Server Classification	No
	No
	Clinical
Manuscript Items	

1. ✓ Author Cover Letter (last updated: 07/11/2019 22:59:35) [PDF \(104KB\)](#) [Source File \(DOCX\) 14KB](#) [Replace](#) [Delete](#)

https://stroke-submit.aha-journals.org/cgi-bin/main.plex?form_type=view_ms&j_id=403&ms_id=350176&ms_rev_no=0&ms_id_key=ftdwjps0jngG... 1/2

AUTORIZAÇÃO

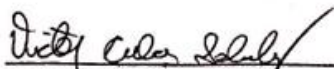
Nome do autor: Victor Cubas Schulz

RG: 46016090

Título da Dissertação: Impacto da terapia de reperfusão cerebral na letalidade e funcionalidade após acidente vascular cerebral isquêmico: uma coorte histórica de longo prazo de um município do sul do Brasil.

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 30 de julho de 2018.


Assinatura do aluno