



**MEDICINA**

**ISAAC RÊGO PURIFICAÇÃO**

**DISFAGIA PÓS AVE EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO  
TROMBOLÍTICO: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

**SALVADOR - BA**

**2022**

**Isaac Rêgo Purificação**

**DISFAGIA PÓS AVE EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO  
TROMBOLÍTICO: UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação do 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Felipe Oliveira Costa

**Salvador BA**

**2022**

## RESUMO

**Introdução:** Para o tratamento do AVE isquêmico em sua fase aguda, se preconiza atualmente o uso da trombólise intravenosa com alteplase (rt-PA), sendo ela capaz de reduzir os déficits funcionais e a severidade da lesão. Entretanto, apesar dos avanços no cuidado e redução dos déficits funcionais nos pacientes com AVE, a disfagia é uma disfunção comum, atingindo cerca de 45% dos pacientes. Contudo, existem poucos trabalhos relacionados ao tratamento trombolítico e seus efeitos na disfagia, com resultados divergentes em relação aos benefícios desse medicamento na gravidade e incidência da disfagia. **Objetivo:** Analisar a disfagia na alta hospitalar pós AVE em pacientes submetidos e não submetidos ao tratamento trombolítico. **Metodologia:** Foi proposta uma coorte retrospectiva realizada no Hospital do Subúrbio, Salvador - BA, na qual os pacientes foram divididos em dois grupos: submetidos e não submetidos ao tratamento trombolítico. Essa pesquisa foi submetida e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. As características sociodemográficas e clínicas dos pacientes foram analisadas, e a incidência e a gravidade da disfagia entre os grupos comparadas. Para análise da disfagia foi utilizada a *Dysphagia Outcome and Severity Scale* (DOSS). Foram considerados pacientes com algum grau de disfagia ( $DOSS \leq 5$ ) ou ausência de disfagia ( $DOSS > 5$ ). Os dados foram analisados através da estatística descritiva e comparadas por testes paramétricos ou não paramétricos, quando adequados. Além do mais, foi feita uma análise univariada para o desfecho disfagia na alta hospitalar e as variáveis que obtiveram significância ( $p < 0,05$ ), foram levadas para regressão logística para avaliar se o trombolítico é fator de proteção independente. **Resultados:** Foram incluídos 120 pacientes trombolisados e 117 não trombolisados na análise final. Os pacientes trombolisados foram mais graves e tiveram menor tempo de ictus, enquanto os não trombolisados tiveram mais AVEs de fossa posterior. Disfagia na alta hospitalar atingiu 23 (19,2%) pacientes trombolisados e 41 (35%) não trombolisados ( $p=0,006$ ). Não houve diferença quanto a gravidade da disfagia entre os grupos ( $p=0,158$ ). Para análise multivariada, a trombólise foi fator de proteção independente para disfagia na alta hospitalar [OR: 0,29 (IC: 0,08 - 0,95);  $p=0,042$ ]. **Conclusão:** A incidência de disfagia na alta hospitalar foi significativamente maior nos pacientes não trombolisados, sem efeito na gravidade da disfagia. Além do mais, a trombólise foi fator de proteção independente para disfagia na alta hospitalar.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Encefálico. Trombólise. Alteplase. Disfagia.

## ABSTRACT

**Introduction:** For the treatment of ischemic stroke in its acute phase, the use of intravenous thrombolysis with Alteplase (rt-PA) is currently recommended, as it is capable of reducing the functional deficits and the severity of the lesion. However, despite the advances in care and reduction of functional deficits in stroke patients, dysphagia is a common dysfunction. Nevertheless, there are few studies related to thrombolytic treatment and its effects on dysphagia, with divergent results regarding the benefits of this drug on the severity and incidence of dysphagia. **Objective:** To analyze dysphagia at hospital discharge after stroke in patients undergoing and not undergoing thrombolytic treatment. **Methods:** A retrospective cohort was carried out in a stroke referral hospital in Salvador - BA, in which patients were divided into two groups: submitted and not submitted to thrombolytic treatment. This research was submitted to and approved by the Research Ethics Committee. The patients' sociodemographic and clinical characteristics were analyzed, and the incidence and severity of dysphagia between the groups were compared. The Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS) was used to analyze dysphagia. Patients with some degree of dysphagia ( $DOSS \leq 5$ ) or no dysphagia ( $DOSS > 5$ ) were considered. Data were analyzed using descriptive statistics and compared by parametric or nonparametric tests, when appropriate. Moreover, a univariate analysis was performed for the outcome dysphagia at hospital discharge and the variables that were significant ( $p < 0.05$ ), were taken to logistic regression to assess whether the thrombolytic is an independent protective factor. **Results:** A total of 120 thrombolized and 117 nonthrombolized patients were included in the final analysis. Dysphagia at hospital discharge affected 23(19.2%) thrombolized and 41(35%) nonthrombolized patients ( $p=0.006$ ). There was no difference regarding the severity of dysphagia between the groups ( $p=0.158$ ). For multivariate analysis, thrombolysis was an independent protective factor for dysphagia at hospital discharge [OR:0.29 (CI:0.08-0.95);  $p=0.042$ ]. **Conclusion:** The incidence of dysphagia at hospital discharge was significantly higher in nonthrombolized patients, with no effect on dysphagia severity. Furthermore, thrombolysis was an independent protective factor for dysphagia at hospital discharge.

**Keywords:** Stroke. Thrombolysis. Alteplase. Dysphagia.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral</b>	<b>5</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>12</b>
<b>5.2</b>	<b>Local e período do estudo</b>	<b>12</b>
<b>5.3</b>	<b>Amostra a ser estudada</b>	<b>12</b>
<b>5.4</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>12</b>
<b>5.5</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>12</b>
<b>5.6</b>	<b>Coleta/Fonte de dados</b>	<b>12</b>
<b>5.7</b>	<b>Participantes</b>	<b>13</b>
<b>5.8</b>	<b>Variáveis de interesse</b>	<b>13</b>
<b>5.9</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>14</b>
<b>5.10</b>	<b>Considerações éticas</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>6.1</b>	<b>Seleção dos pacientes e variáveis perdidas</b>	<b>16</b>
<b>6.2</b>	<b>Perfil clínico-epidemiológico</b>	<b>16</b>
<b>6.3</b>	<b>Desfecho Primário</b>	<b>18</b>
<b>6.4</b>	<b>Análise Multivariada</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>23</b>
	<b>ANEXO I</b>	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é a segunda principal causa de morte e a maior causa de incapacidade no mundo, sendo um importante problema de saúde pública, atingindo mundialmente cerca de 3 a 6 milhões de pessoas ao ano<sup>1-3</sup>. Para o tratamento do AVE isquêmico em sua fase aguda, se preconiza atualmente o uso da trombólise intravenosa com o Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante (rt-PA), dentro das primeiras 4.5 horas após o ictus, para os pacientes que atendem aos critérios de uso da droga, sendo ela capaz de reduzir os déficits funcionais e a severidade da lesão<sup>4</sup>.

Apesar dos avanços no cuidado e redução dos déficits funcionais nos pacientes com AVE, a disfagia é uma disfunção comum, atingindo cerca de 45% dos pacientes<sup>5</sup>. Isso porque, a deglutição é um mecanismo que envolve diversas vias e áreas do sistema nervoso, corticais e subcorticais, sendo que lesões nesses locais frequentemente podem desencadear déficits na deglutição em pacientes que sofrem o AVE<sup>6</sup>. Além do mais, os pacientes disfágicos pós AVE possuem um maior risco de aspiração alimentar e pneumonia, maior tempo de internação hospitalar, aumento das despesas, impacto negativo na qualidade de vida e maior risco de óbito<sup>7-10</sup>. Sendo assim, é de grande importância prevenir, identificar e tratar adequadamente a disfagia a fim de reduzir os seus danos<sup>11</sup>.

Entretanto, embora a trombólise seja o tratamento indicado no AVE isquêmico agudo, existem poucos trabalhos relacionados ao tratamento trombolítico e seus efeitos na disfagia, com resultados divergentes em relação aos benefícios desse medicamento na gravidade e incidência da disfagia. Alguns estudos demonstram benefício da terapia trombolítica na disfagia, na medida que outros demonstraram maior incidência nos pacientes trombolisados<sup>12-14</sup>. Nesse sentido, foi proposta uma coorte retrospectiva com o objetivo de analisar a disfagia pós AVC em pacientes submetidos e não submetidos ao tratamento trombolítico. A hipótese alternativa considerada é que o tratamento trombolítico reduz a incidência e gravidade da disfagia nos pacientes na alta hospitalar.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Gerar melhor entendimento acerca do uso do alteplase (rt-PA) no AVE e seu efeito na disfagia.

### **2.2 Específicos**

- Correlacionar as características sociodemográficas, funcionais e clínicas dos pacientes pós AVC submetidos e não submetidos a trombólise.
- Comparar a incidência e a gravidade da disfagia entre os pacientes submetidos e não submetidos a trombólise.

## **3 HIPÓTESE**

Pacientes submetidos ao tratamento trombolítico tem uma menor incidência e gravidade da disfagia na alta hospitalar.

#### 4 REVISÃO DE LITERATURA

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) pode ser definido classicamente por um déficit neurológico com duração maior que 24 horas – ou evidência de infarto ou hemorragia em exame de imagem ou necrópsia independente do tempo decorrido – resultado de um insulto focal agudo ao sistema nervoso central, secundário a uma causa vascular<sup>15</sup>. Isso inclui o infarto cerebral, a hemorragia intracerebral e a hemorragia subaracnóidea que diferem quanto aos aspectos fisiopatológicos e tratamento utilizado e correspondem em média a 87 %, 10% e 3% do total, respectivamente<sup>16</sup>.

O AVE tem importante visibilidade mundial, visto que o risco global de desenvolver um AVE ao longo da vida é de 25%, ou seja, 1 a 4 pessoas terão um AVE<sup>17</sup>. Além disso, cerca de 3 a 6 milhões de pessoas são atingidas por essa condição anualmente, o que repercute como a segunda principal causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo<sup>1,2</sup>. Ainda que a mortalidade do AVE venha diminuindo nos países de baixa e alta renda, a carga global da doença vem aumentando e em 2030, estima-se que decorrente dessa patologia existirão quase 12 milhões de mortes, 70 milhões de sobreviventes ao ano e 200 milhões de anos perdidos<sup>18</sup>. Dentre os sexos, a incidência do AVE é maior no masculino, nas idades mais jovens, mas não à medida que a idade avança, invertendo a maior incidência para as mulheres, aos 85 anos<sup>19</sup>. Somado a isso, aproximadamente três quartos dos AVEs ocorrem em pessoas acima dos 65 anos, sendo que esse risco dobra a cada década a partir dos 45 anos<sup>16,20</sup>. O AVE é uma doença que pode ser precipitada por diversos fatores de risco sendo os principais o tabagismo, uso excessivo de álcool, hipertensão arterial, resistência insulínica, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia, sedentarismo, estresse psicossocial e depressão, histórico familiar e genética<sup>21</sup>.

A apresentação clínica do AVE é diversa, mas tipicamente pode incluir fraqueza unilateral, perda sensorial unilateral, amaurose monocular, hemianopsias, diplopia, afasias, disfunções visuespaciais, tontura ou ataxia e vertigem. Menos comumente pode se apresentar por cefaleia, redução do nível de consciência, confusão, epilepsia, hemibalismo, síndrome do membro alienígena, paralisia de nervo craniano, amnesia, anosognosia, disfagia, entre outros<sup>22</sup>. Independente da apresentação clínica, todos os pacientes com suspeita de AVE agudo, devem passar por exame de imagem na chegada dos centros médicos antes de receber qualquer tipo de tratamento<sup>23</sup>. A tomografia computadorizada (TC) de crânio sem Contraste, por ser amplamente disponível, de fácil realização e possuir um menor custo é a modalidade de imagem mais comum como triagem no AVE agudo, mundialmente, já sendo suficiente para iniciar as medidas terapêuticas<sup>23,24</sup>. Seu uso se dá principalmente com objetivo de excluir causas

vasculares hemorrágicas, uma vez que o exame possui uma boa sensibilidade para demonstrar sangue dentro e fora do parênquima cerebral, contudo, para detectar isquemias cerebrais agudas, pequenas ou de fossa posterior, possui uma baixa sensibilidade<sup>24</sup>. No entanto, alguns sinais precoces como apagamento dos sulcos, perda da diferenciação do córtex, hipoatenuação dos núcleos da base e sinal da artéria hiperdensa podem ser visualizados em até 60% dos AVEs nas primeiras horas<sup>25</sup>. A ressonância magnética do crânio também é uma modalidade que pode ser utilizada, possuindo maior acurácia se comparada a TC de Crânio, identificando 90% das isquemias cerebrais agudas na ponderação *diffusion weighted imaging* (DWI, do inglês “imagem ponderada em difusão”), sendo proveitosa na identificação de isquemias pequenas e na diferenciação de mímicos do AVE (hipoglicemia, epilepsia, síncope, entre outros), mas ainda é uma modalidade de difícil acesso nos centros médicos e com maior duração até ser realizada<sup>24,26,27</sup>.

A fim de universalizar a classificação e tratamento, a utilização de escalas para categorizar o AVE quando a sua etiologia, gravidade e tipo são amplamente difundidas no meio médico. Para o AVE isquêmico, responsável pela maioria dos AVEs, existem escalas mundialmente utilizadas. A classificação etiológica por meio da escala TOAST, classifica o mecanismo fisiopatológico causador do AVE isquêmico com base na avaliação clínica, laboratorial e exames complementares onde ele é dividido em: aterosclerose de grandes artérias; cardioembólico; oclusão de pequenos vasos; AVC de outra etiologia determinada e AVE de etiologia indeterminada<sup>28</sup>. Além dela, a *Oxford Community Stroke Project* (OCSP) é uma classificação simples, rápida e confiável dos tipos de AVE baseada na avaliação clínica dos pacientes a partir dos seus sinais e sintomas na apresentação do quadro. A OCSP dividi o AVE em 4 síndromes clínicas: infartos de circulação anterior total, infartos de circulação anterior parcial, infartos lacunares e infartos de circulação posterior<sup>29</sup>. Essa classificação é útil também na predição de desfechos clínicos e da eficácia do tratamento trombolítico<sup>30</sup>. Em relação a gravidade e desfecho funcional tem-se a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) que é uma escala capaz de avaliar a gravidade do AVE, recomendada pela *American Heart Association*. Ela consiste em 11 itens avaliativos do exame neurológico, sendo eles: nível de consciência, campos visuais, motricidade ocular, paresia facial, membros superiores, membros inferiores, ataxia de membros, sensibilidade, linguagem, disartria e extinção-desatenção. Esses 11 componentes são somados e a pontuação se correlaciona com a gravidade do AVE, sendo que: 0 = sem sintomas de AVE; 1-4 = AVE menor; 5-15 = AVE moderado; 16-20 = AVE moderado a grave e 21-42 = AVE grave<sup>31</sup>. E, por fim, a *modified Rankin Scale* (mRS) que é

uma escala de fácil aplicação e de uso comum utilizada para mensurar o desfecho funcional pós AVC. Ela inclui limitações na atividade diária e mudanças do estilo de vida classificando os pacientes em 6 níveis: 1 – nenhum sintoma; 2 -nenhuma deficiência significativa, apesar dos sintomas; 3 – ligeira deficiência; 4 – deficiência moderada; 5 – incapacidade moderadamente grave e 6 – incapacidade grave<sup>32</sup>.

Por se tratar de uma emergência neurológica, o tratamento do AVE isquêmico é de fundamental importância, em razão de que, por minuto 1,9 milhões de neurônios são perdidos após início do quadro<sup>33</sup>. Sendo, então, essencial estabelecer um tratamento rápido e eficaz com o objetivo de reperfundir as regiões cerebrais isquêmicas, mas ainda não infartadas, visando melhorar o desfecho funcional e reduzir a mortalidade relacionada ao AVE. Nas últimas três décadas o tratamento para o AVE isquêmico mudou profundamente, passando de terapias voltadas apenas para as complicações e reabilitação dos déficits, para tratamentos capazes de recanalizar o vaso ocluído e modificar de modo impactante o prognóstico dos pacientes<sup>34</sup>.

Atualmente, a principal terapia utilizada no AVE agudo é a trombólise endovenosa com o Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante – também conhecido como Alteplase (rt-PA), que atua na cascata de coagulação ligando-se a fibrina em um trombo (coágulo) convertendo o plasminogênio aprisionado em plasmina, fazendo então a fibrinólise local, rompendo o trombo<sup>35</sup>. O primeiro ensaio clínico de grande impacto, utilizando a droga trombolítica Alteplase (rt-PA) para o AVE agudo, foi o NINDS, que mostrou melhor desfecho funcional nos pacientes que usaram a droga no AVE isquêmico dentro das primeiras 3 horas decorrida do ictos, o que proporcionou novas concepções e perspectivas para o tratamento do AVE agudo<sup>36</sup>. A partir do NINDS, outros estudos propuseram a possibilidade de aumentar a janela terapêutica do Alteplase, tais como o ECASS I e II e o ATLANTIS B, porém sem diferença significativa entre os grupos<sup>37-39</sup>. Após, ouve-se a corroboração que o efeito do trombolítico era tempo dependente, com benefício suposto até 4,5 hrs do ictos. Essa percepção foi comprovada pelo estudo ECASS 3, que demonstrou melhor desfecho funcional nos pacientes que utilizaram o Alteplase até 4,5 o do ictos, ampliando a janela de tratamento<sup>40</sup>. É perceptível que o benefício do medicamento é tempo dependente, com aumento dos riscos sobre benefício após 4,5 do ictos, sendo ele capaz de reduzir os déficits funcionais do paciente. Uma metanálise, dos principais ensaios clínicos utilizando o Alteplase observou que o Número Necessário para Tratar (NNT) (Rankin 1-2 em 3 meses) aumenta conforme o tempo após o ictus, com tratamento dentro de 3 horas com NNT de 10, entre 3 e 4,5 horas com NNT de 20, a além de 4,5 horas com NNT de 50, sendo que o benefício foi similar independentemente da

idade do paciente e severidade do AVE<sup>41</sup>. A principal complicação do uso do trombolítico, é o aumento das chances de transformação hemorrágica, o que ocorre em 2 a 7% dos casos<sup>4,42</sup>. Nesse sentido, existem diversas contraindicações absolutas e relativas ao uso do trombolítico que devem ser atentadas a fim de diminuir os riscos de sangramento, como pressão arterial maior que 185x110, glicemia capilar <50, sangramento no exame de imagem, entre outros<sup>23</sup>. Tendo em vista esses fatores, o Alteplase é utilizado em 0,9 mg/kg, na dose máxima de 90 mg ao longo de 60 minutos com 10% da dose inicial administrada em bolus ao longo de 1 minuto<sup>23</sup>.

As taxas de mortalidade considerando todos os tipos de AVE são de cerca de 15% em 1 mês, 25% em 1 ano e 50% em 5 anos<sup>43</sup>. O AVE isquêmico é responsável pelo maior número de mortes, porém o AVE hemorrágico possui uma maior letalidade. No isquêmico a taxa de mortalidade em 30 dias é de cerca de 20%, variando de acordo com a região<sup>44,45</sup>. Ademais, o risco de novo déficit após o primeiro evento isquêmico é de 44% em 10 anos<sup>45</sup>. Diversos fatores estão associados ao prognóstico do AVE isquêmico. Os principais são: a severidade da lesão, a idade do paciente e a localização e tamanho da área isquemiada; quanto maior a severidade, assim como, maior for a idade e tamanho da área isquemiada, maiores a chance de o paciente vir a óbito ou ter incapacidade importante<sup>46-48</sup>. Outros fatores relacionados a presença de comorbidades dos pacientes – evento isquêmico prévio, demência, câncer, fibrilação atrial, nefropatias, cardiopatias, entre outras – assim como o tratamento ofertado, também influenciam no desfecho<sup>49,50</sup>. No entanto, metade dos pacientes com AVE incapacitante se recuperam em 18 meses após o evento, sendo que a recuperação é mais importante nos primeiros 3 a 6 meses<sup>51</sup>. Além do mais, o tempo e o grau de melhora podem variar de acordo com a região lesada e os déficits adquiridos, porém, de modo geral, os déficits mais leves melhoram mais rápido e completamente do que os déficits mais graves<sup>51,52</sup>. No que diz respeito aos déficits neurológicos específicos, em 6 meses foi observado a seguinte distribuição de déficits neurológicos nos pacientes: 50% - Hemiparesia, 46% - Déficit cognitivos, 20% - Hemianopsia, 19% - Afasia, 15% - Déficit sensoriais; Além do mais, outras incapacidades também foram mensuradas nos pacientes, sendo elas: 35% - Sintomas depressivos, 31% - Incapacidade de andar sem assistência, 30% - Incapacidade social, 26% - Institucionalização, 22% - Incontinência urinária<sup>53</sup>.

Um importante e comum sequela do AVE é a disfagia, definido como a dificuldade de deglutição. A deglutição é um mecanismo complexo que envolve diversas vias e áreas encefálicas, bilaterais, corticais e subcorticais, sendo que lesões nesses locais frequentemente podem desencadear déficits na deglutição em pacientes que sofrem o AVE<sup>6</sup>. A prevalência de

disfagia pós AVE varia de 28 a 65%, de acordo com o método de avaliação e classificação da disfagia<sup>5,54,55</sup>. Os déficits da deglutição comumente melhoram ao longo do tempo, sendo que 36% dos pacientes recuperam a deglutição em 7 dias e 70% recuperam em 30 dias<sup>56</sup>. Além de que 87% dos pacientes voltam a ter sua dieta habitual em 6 meses<sup>7</sup>. Isso porque o córtex cerebral e a plasticidade neuronal têm boa capacidade de compensar as áreas isquemiada, recuperando o déficit na deglutição adquirido agudamente<sup>57</sup>. Ainda assim, a disfagia tem grande impacto no prognóstico pós AVE, em razão de que, os pacientes que à desenvolve possui um maior risco de aspiração alimentar e pneumonia, maior tempo de internação hospitalar, aumento das despesas, impacto negativo na qualidade de vida e maior risco de óbito<sup>7-10</sup>. Diferentes fatores influenciam na incidência de disfagia pós AVE, como idade avançada, NIHSS elevado, mRS elevada, baixo índice de massa corporal e mal nutrição, lesões grandes, lesões bilaterais, envolvimento subcortical e de tronco encefálico, presença de disartria e demência ou déficit cognitivo<sup>58</sup>. Sendo assim, é de grande importância prevenir, identificar e tratar adequadamente a disfagia a fim de reduzir os seus danos, tendo indicação formal de triagem pós AVE para disfagia, seja por avaliação clínica fonoaudiológica ou através de exames complementares como fluoroscopia, padrão ouro na avaliação da disfagia<sup>11,23</sup>.

Como citado, os trabalhos que avaliaram a trombólise endovenoso para o tratamento do AVE, estavam voltados na descrição dos aspectos de segurança e eficácia mensurados por meio de escalas gerais de desfecho, como a Rankin e o NIHSS. Contudo, em relação a déficits específicos carecem estudos relacionados ao efeito do tratamento trombolítico<sup>59</sup>. Para deglutição existem poucos trabalhos relacionados ao tratamento trombolítico e seus efeitos na disfagia, com resultados divergentes em relação aos benefícios desse medicamento na gravidade e incidência da disfagia. Em 2014, um estudo buscou avaliar o efeito do Alteplase (rt-PA) no grau de disfagia, em 70 pacientes, 35 trombolisados e 35 não trombolisadas, através da avaliação com a videofluoroscopia e a escala *Functional Oral Intake Scale* (FOIS), havendo significativa relação entre o tratamento trombolítico recebido e o menor número de paciente com disfagia severa avaliado pela videofluoroscopia ( $p=0.013$ ). Porém, apesar de ambos os grupos apresentarem melhora avaliado pela FOIS, não houve diferença significativa entre eles ( $p=0,716$ )<sup>13</sup>. Um outro estudo, com 87 pacientes, 39 trombolisados e 48 não trombolisados, também utilizando a escala FOIS, demonstrou haver diferença entre os grupos com aumento de 1 ponto na FOIS, medida nas primeiras 24h e na alta hospitalar nos pacientes trombolisados ( $p=0,002$ ). Porém, não houve diferença significativa entre os grupos, ao analisar diretamente a pontuação da FOIS inicial ( $p=0,87$ ) e FOIS na alta ( $p=0,55$ )<sup>12</sup>. Além do mais, em 2019, um

estudo com 94 participantes, 52 trombolisados e 42 não trombolisados, utilizou a *Gugging Swallowing Screen* (GUSS) e a FOIS para avaliar o efeito do trombolítico na disfagia. O resultado encontrado foi que a disfagia foi mais frequente em pacientes trombolisados ( $p=0,001$ ), considerando uma pontuação na GUSS  $< 20$  pacientes disfágicos, mas a gravidade da disfagia não foi associada à trombólise ( $p=0,925$ ). Contudo os pacientes do grupo trombolisados apresentaram uma maior gravidade do AVE, mensurada pela NIHHS e uma maior dependência funcional, o que se configura um importante fator de confusão, uma vez que houve heterogeneidade importante entre os grupos<sup>14</sup>. Nesse sentido, se justifica a importância de um estudo com um maior tamanho amostral e metodologia mais robusta a fim de avaliar com mais precisão o efeito do tratamento trombolítico na disfagia, dado a importância do Alteplase (rt-PA) no tratamento do AVE e a grande incidência da disfagia nos pacientes pós AVE.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo observacional e analítico tipo coorte retrospectiva.

### **5.2 Local e período do estudo**

O estudo foi realizado no Hospital do Subúrbio da cidade de Salvador, Bahia, Brasil, referência no tratamento e cuidado do AVE, o qual recebe pacientes de todo o estado da Bahia, sobretudo da região metropolitana de Salvador a qual possui 3 957 123 habitantes segundo estimativas para 2020 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A população estudada são os pacientes admitidos e acompanhados na Linha de Cuidado de AVE do Hospital Subúrbio, entre o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

### **5.3 Amostra a ser estudada**

A população do estudo foi composta por amostragem do tipo conveniência. Dessa forma, não foi realizado cálculo do tamanho amostral, no entanto, com base na média de 50 pacientes trombolisados por ano no Hospital do Subúrbio, considerando que serão 3 anos, foi estimado 150 pacientes trombolisados. Para o grupo de não trombolisados, por ser demasiado grande em relação aos trombolisados, foi feita uma seleção randomizada, dentro do período do estudo, para uma comparação 1:1. Nesse sentido, a amostra total estimada foi de 300 pacientes.

### **5.4 Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de AVE isquêmico clínico e/ou por exame de imagem (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética) e com avaliação fonoaudiológica feita durante o internamento.

### **5.5 Critérios de exclusão**

Os pacientes foram excluídos se apresentassem lesões associadas como traumatismo craniano e neoplasias, deglutição comprometida antes do AVE, histórico de demência e incapacidade de determinar presença ou ausência de disfagia ao longo do internamento.

### **5.6 Coleta/Fonte de dados**

A coleta foi iniciada após aprovação pelo Conselho de Ética e Pesquisa pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo, a partir do banco de dados agregados BI (*Business Intelligence*) do Hospital do Subúrbio, bem como pelos prontuários eletrônicos. Os dados, referentes às

variáveis de interesse foram coletados e armazenados em planilha utilizada como formulário, através no software *Microsoft Excel* para Microsoft 365. Foram selecionados todos os pacientes que cumpriram os critérios de elegibilidade do estudo, dentro do período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019.

### **5.7 Participantes**

Os pacientes da Linha de Cuidado do AVE do Hospital do Subúrbio têm o diagnóstico estabelecido de AVC isquêmico com base na avaliação clínica e no exame de imagem (Tomografia Computadorizada de crânio sem contraste ou Ressonância Magnética de crânio). Quando apropriado, o tratamento trombolítico com o Alteplase (rt-PA) é administrado conforme o protocolo padrão de acordo com os critérios de uso do medicamento (0,9 mg/kg com dose máxima de 90 mg, prescrito até 4,5 h do ictos)<sup>23</sup>. Além do mais, o local do estudo fornece cuidados de AVE conforme recomendações internacionais para o tratamento do AVE isquêmico agudo<sup>23</sup>. Durante o internamento, após diagnóstico do AVE, todos os pacientes passam por avaliação fonoaudiológica, caso tenham condições clínicas, para exame da deglutição. Os pacientes incluídos, serão distribuídos em dois grupos: trombolisados e não trombolisados.

### **5.8 Variáveis de interesse**

Dados clínicos e demográficos dos participantes foram coletados incluindo sexo, idade, comorbidades (hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, dislipidemia, nefropatias, histórico de AVE, arritmias e cardiopatias) localização da lesão por meio do exame de imagem (hemisfério direito, hemisfério esquerdo, bilateral, tronco encefálico e desconhecida), tempo de início dos sintomas (ictus), tempo de internamento, presença de afasia na avaliação neurológica admissional, classificação etiológica do AVE isquêmico (TOAST), a gravidade do AVE utilizando a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) na admissão e na alta hospitalar. Foi coletado também a *Oxford Community Stroke Project* (OCSP) que é uma classificação simples, rápida e confiável dos tipos de AVC baseada na avaliação clínica dos pacientes a partir dos seus sinais e sintomas. A OCSP dividi o AVE em 4 síndromes clínicas: infartos de circulação anterior total, infartos de circulação anterior parcial, infartos lacunares e infartos de circulação posterior<sup>29</sup>.

Para análise da disfagia foi utilizada a *Dysphagia Outcome and Severity Scale* (DOSS) que é uma escala sistematicamente desenvolvida e validada que tem como objetivo avaliar déficits da deglutição, baseado em uma avaliação objetiva, classificando a sua gravidade funcional com

base em medidas na videofluoroscopia, sendo capaz de indicar o nível de independência, tipo de dieta e nutrição. A DOSS varia de 7 a 1, sendo: 7 – deglutição normal; 6 – dentro dos limites funcionais/com independência modificada; 5 – disfagia leve; 4 – disfagia leve a moderada; 3 – disfagia moderada; 2 – disfagia moderada a severa; 1 – disfagia severa. É uma boa escala para determina o desfecho funcional, a história natural e a eficácia de tratamentos sobre a disfagia<sup>60</sup>. Serão considerados pacientes com algum grau de disfagia ( $DOSS \leq 5$ ) ou ausência de disfagia ( $DOSS > 5$ ). A DOSS foi coletada na primeira avaliação fonoaudiológica e na última (alta hospitalar ou melhora da disfagia).

### **5.9 Análise estatística**

Na estatística descritiva, para variáveis categóricas foi avaliada a frequência absoluta (n) e relativa (%), e o teste do qui quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar a relevância estatística das associações. Nas variáveis quantitativas, foram realizadas medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (intervalo de confiança e intervalo interquartil). Em distribuições normais foi utilizado como medida de tendência central a média e de dispersão o intervalo de confiança, enquanto distribuições não normais foram representadas por mediana e intervalo interquartil. Para variáveis numéricas o teste T de Student foi utilizado nas variáveis com distribuição normal e o Teste de Mann Whitney nas variáveis que tiverem distribuição não normal, para avaliar a relevância estatística das associações entre os dois grupos. Para checar a normalidade das variáveis quantitativas, foi considerado distribuição normal um valor de Skewness (assimetria) e Kurtosis (curtose) entre -2 a +2. Os dados foram avaliados entre os pacientes trombolisados e não trombolisados para a hipótese testada. Para avaliar a relação entre a gravidade da disfagia entre os grupos e o tratamento recebido, foi utilizado o teste qui-quadrado. Além do mais, foi realizado uma regressão logística para avaliar a relação entre a presença de disfagia e o tratamento recebido com os possíveis confundidores, onde foram incluídas as variáveis com significância na análise estatística univariada para esse desfecho. Foi considerado estatisticamente significativo um  $p < 0.05$  e estabelecido um nível de confiança (NC) de 95% no cálculo do intervalo de confiança (IC). Para as perdas de dados maior que 10% para variável coletada, foi feito imputação múltipla dos dados, caso a variável influencie no desfecho, especificado pela literatura<sup>58</sup>, e abaixo desse valor, foram considerados dados perdidos. Para análise dos dados foi utilizado o software gratuito *JAMOVI*, versão 2.2.5.

### **5.10 Considerações éticas**

O Projeto de Pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fiocruz Bahia, vinculado ao Hospital do Subúrbio CAAE: 51391221.8.0000.0040 (ANEXO I).

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Seleção dos pacientes e variáveis perdidas

Um total de 2699 pacientes foram admitidos na linha de cuidado do AVEi entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019, dos quais 147 foram trombolisados e 2552 não foram trombolisados. Dentre os não trombolisados, 147 foram selecionados randomicamente para serem avaliados quanto a elegibilidade. O principal motivo de exclusão dos pacientes trombolisados, foi a incapacidade de determinar ausência ou presença de disfagia, por rebaixamento do nível de consciência, intubação ou óbito. No grupo de não trombolisados, o principal motivo de exclusão foi um diagnóstico não firmado de AVE até a alta hospitalar, seguido pela incapacidade de determinar disfagia (Figura 1). Do total, 120 (82%) pacientes trombolisados e 117 (79%) não trombolisados, foram incluídos na análise final (Figura 1). Para as variáveis perdidas, houve 14% de perda no NIHSS de admissão no grupo dos não trombolisados, sendo esses dados imputados por imputação múltipla para adequação do risco basal da população. Ademais, houve 22% de perda do TOAST dos trombolisados e 9,4 % para os não trombolisados. Para as demais variáveis as perdas foram desprezíveis (< 2%).

**Figura 1.** Triagem, avaliação e inclusão.



### 6.2 Perfil clínico-epidemiológico

Os dados clínicos e demográficos estão apresentados na Tabela 1. O NIHSS de admissão foi maior nos pacientes trombolisados quando comparado aos pacientes não trombolisados ( $12,5 \pm 5,72$  vs.  $9,6 \pm 7,37$ ;  $p < 0,0001$ ). Além do mais, os pacientes trombolisados apresentaram maior tempo de internação [ $8,96$  ( $6,12-12,6$ ) vs  $7,64$  ( $4,04-13,2$ );  $p$  0,025]. Para o tempo do início de sintomas até a chegada ao hospital o grupo de não trombolisados apresentou maior tempo [ $2$  ( $1,0-2,45$ ) vs  $17,9$  ( $5,0-24,0$ );  $p < 0,001$ ]. Em relação a apresentação sindrômica do AVE, houve mais pacientes com AVE de circulação posterior e lacunar no grupo de pacientes não trombolisados. Também, para a topografia de lesão, os pacientes não trombolisados

apresentaram maior número de AVE em fossa posterior. Para as outras variáveis não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 1)

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos pacientes. Salvador-BA, 2022.

<b>Características</b>	<b>Trombolisados (n=120)</b>	<b>Não-Trombolisados (n=117)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade, anos, média ± DP</b>	64 ± 12,1	66,9 ± 12,7	0,072
<b>Sexo feminino, n (%)</b>	56 (46,7)	61 (52,2)	0,400
<b>Internação, dias, mediana (IQR)</b>	8,96 (6,12-12,6)	7,64 (4,04-13,2)	0,025*
<b>NIHSS admissão, média ± DP</b>	12,5 ± 5,72	9,6 ± 7,37	<0,001*
<b>NIHSS alta, média ± DP</b>	8,52 ± 6,87	9,13 ± 7,42	0,524
<b>Afasia, n (%)</b>	40 (34,5)	42 (35,9)	0,821
<b>Ictus, horas, mediana (IQR)</b>	2 (1,0-2,45)	17,9 (5,0-24,0)	<0,001*
<b>Óbito, n (%)</b>	9 (7,5)	12 (10,3)	0,455
<b>Transformação hemorrágica, n (%)</b>	12 (10)	6 (5,1)	0,157
<b>Cirurgia de descompressão, n (%)</b>	5 (4,2)	2 (1,7)	0,446
<b>Comorbidades, n (%)</b>			
<b>Hipertensão</b>	89 (74,2)	88 (75,2)	0,853
<b>Diabete mellitus</b>	38 (31,7)	38 (32,5)	0,893
<b>Fibrilação atrial</b>	25 (20,8)	18 (15,4)	0,276
<b>Insuficiência cardíaca</b>	22 (18,3)	11 (9,4)	0,047*
<b>Doença renal crônica</b>	4 (3,3)	4 (3,4)	1,000
<b>AVE prévio</b>	18 (15)	18 (15,5)	0,912
<b>Tabagismo</b>	10 (8,3)	14 (12)	0,354
<b>Outras</b>	13 (10,3)	11 (9,4)	0,714
<b>TOAST, n (%)</b>			0,633
<b>Aterosclerose de grandes artérias</b>	4 (4,3)	5 (4,7)	
<b>Aterosclerose de pequenas artérias</b>	10 (10,8)	14 (13,2)	
<b>Cardioembólico</b>	39 (41,9)	35 (33)	
<b>Indeterminado</b>	40 (43)	52 (49,1)	
<b>OSCS, n (%)</b>			0,002*
<b>Anterior total</b>	20 (16,9)	10 (8,7)	
<b>Anterior parcial</b>	77 (65,7)	61 (53,0)	
<b>Posterior</b>	6 (5,1)	19 (16,5)	
<b>Lacunar</b>	15 (12,7)	25 (21,7)	
<b>Topografia, n (%)</b>			0,001*
<b>Esquerda</b>	50 (41,7)	35 (29,9)	
<b>Direita</b>	37 (30,8)	43 (36,8)	
<b>Bilateral</b>	6 (5,0)	11 (9,4)	
<b>Fossa Posterior</b>	1 (0,8)	13 (11,1)	
<b>Indeterminada</b>	26 (21,7)	15 (12,8)	

Legenda: \*Valor de p significativo estatisticamente.

### 6.3 Desfecho Primário

Disfagia na entrada hospitalar esteve presente em 61,7% dos pacientes trombolisados e 59,8% dos pacientes não trombolisados ( $p=0,772$ ). Na alta a incidência foi de 19,2% nos trombolisados e 35% nos não trombolisados, sendo a diferença encontrada significativa ( $p=0,006$ ) (Tabela 2). Houve maior número de pacientes não trombolisados com disfagia moderada e moderada-severa, porém esse resultado não foi significativo ( $p=0,158$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Disfagia na entrada e na alta hospitalar. Salvador -BA, 2022.

	Trombolisados (n=120)	Não-Trombolisados (n=117)	Valor p
<b>Disfagia entrada, n (%)</b>	74 (61,7)	70 (59,8)	0,772
<b>Disfagia alta, n (%)</b>	23 (19,2)	41 (35,0)	0,006*
<b>GOSS alta, n (%)</b>			0,158
<b>Leve</b>	8 (34,8)	10 (24,4)	
<b>Leve-Moderada</b>	5 (21,7)	3 (7,3)	
<b>Moderada</b>	2 (8,7)	10 (24,4)	
<b>Moderada-Severa</b>	1 (4,3)	7 (17,7)	
<b>Severa</b>	7 (30,4)	11 (26,8)	

Legenda: \*Valor de p significativo estatisticamente.

### 6.4 Análise Multivariada

Na análise univariada com disfagia na alta como variável dependente, houve significância em relação a idade, afasia, trombólise, NIHSS na admissão, ictus, tempo de internação, OSCS, TOAST e topografia da lesão, sendo essas incluídas na análise multivariada. Nesse modelo, a trombólise foi fator de proteção independente para disfagia na alta hospitalar [Odds Ratio (OR): 0,29 (IC: 0,08 – 0,95);  $p=0,042$ ] (Tabela 3).

**Tabela 3** – Relação entre dados clínicos e demográficos para disfagia na alta hospitalar. Salvador -BA, 2022

Variáveis	B	Wald	P	OR (95% IC)
<b>Trombólise</b>	-1,228	4,152	0,042	0,29 (0,08 – 0,95)
<b>Idade</b>	0,022	0,020	0,269	-
<b>Afasia</b>	-0,264	0,605	0,663	-
<b>NIHSS admissão</b>	0,144	12,094	0,001	0,86 (0,78 – 0,93)
<b>Disfagia Entrada</b>	-3,591	10,919	0,001	36,2 (4,3 – 305,2)
<b>Ictus</b>	-0,17	1,262	0,261	-
<b>Tempo de internamento</b>	-0,001	0,003	0,953	-

**Tabela 3** – Relação entre dados clínicos e demográficos para disfagia na alta hospitalar. Salvador -BA, 2022 (Continuação)

<b>Variáveis</b>	<b>B</b>	<b>Wald</b>	<b>P</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>Topografia</b>	-	4,173	0,383	-
<b>OSCS</b>	-	0,135	0,987	-
<b>TOAST</b>	-	5.124	0,122	-

## 7 DISCUSSÃO

Esse estudo, avaliou a correlação entre a incidência de disfagia nos pacientes com AVCi trombolisados e não trombolisados na alta hospitalar. Pode-se observar que os pacientes com AVCi trombolisados tiveram uma menor incidência de disfagia na alta hospitalar, porém sem diferença significativa na gravidade da disfagia. O resultado encontrado é consistente com a capacidade de reperfusão sanguínea com o uso do trombolítico (capaz de atuar na cascata de coagulação, rompendo o trombo) melhorando a perfusão na área afetada, reduzindo os déficits neurológicos<sup>35,36,38</sup>.

As diferenças dos grupos encontradas em relação ao ictus nos grupos já eram previamente esperadas, em razão de um protocolo pré especificado e com indicações bem definidas para o uso do alteplase em até 4,5 horas no Ictus<sup>23</sup>. Além do mais, os pacientes não trombolisados apresentaram mais AVEs de circulação posterior (fator de risco para disfagia) provavelmente pelos sintomas clássicos, como perda de força, serem mais raros nesses casos, os quais apresentam sintomas mais gerais, como desmaios, tonturas, confusão mental e déficits de nervos cranianos, dificultando o reconhecimento do AVE e acionamento do serviço médico, e consequente contraindicação do uso do trombolítico<sup>22</sup>. Ademais, os pacientes com AVEs de circulação posterior são mais prováveis de não receber o tratamento trombolítico, bem como de apresentarem um NIHSS subestimado<sup>61,62</sup>. Tal explicação, também é plausível para o NIHSS de admissão menor nos pacientes não trombolisados. Devido aos confundidores, foi realizado uma análise multivariada complementar considerando disfagia na alta hospitalar como varável dependente e constatado que a trombólise permanece como fator de proteção independente. Para verificar o poder estatístico do estudo, foi feito um cálculo amostral pós-hoc e considerando a diferença encontrada e uma população de 237 pacientes, erro  $\alpha$  de 0,05 %, com duas caudas o poder estatístico foi de 78,6%.

Já existem estudos com esse tema na literatura. Em 2014, um estudo buscou avaliar o efeito da trombólise na incidência e grau de disfagia, através da avaliação com a videofluoroscopia e a escala *Functional Oral Intake Scale* (FOIS), havendo significante relação entre o tratamento trombolítico recebido e o menor número de paciente com disfagia severa avaliado pela videofluoroscopia ( $p=0.013$ ). Porém, apesar de ambos os grupos apresentarem melhora avaliado pela FOIS, não houve diferença significativa entre eles ( $p=0,716$ )<sup>13</sup>. Um outro estudo, também utilizando a escala FOIS para avaliação da disfagia, demonstrou haver diferença entre os grupos com aumento de 1 ponto na FOIS, medida nas primeiras 24h e na alta hospitalar nos pacientes trombolisados ( $p=0,002$ ). Porém, não houve diferença significativa entre os grupos para disfagia na entrada ( $p=0,87$ ) e na alta ( $p=0,55$ )<sup>12</sup>. Além desses estudos, em 2019, outro estudo utilizou a *Gugging Swallowing Screen* (GUSS) e a FOIS para avaliar o efeito do trombolítico na disfagia, e observou que a disfagia foi mais frequente em pacientes

trombolisados ( $p=0,001$ ), considerando uma pontuação na GUSS  $< 20$  pacientes disfágicos, mas a gravidade da disfagia não foi associada à trombólise ( $p=0,925$ ). Contudo, os pacientes do grupo trombolisados apresentaram uma maior gravidade do AVE, mensurada pela NIHSS e uma maior dependência funcional, o que se configura um importante fator de confusão, uma vez que houve heterogeneidade importante entre os grupos<sup>14</sup>.

Em contrapartida dos demais estudo, conflitantes em relação ao efeito do trombolítico na disfagia, esse foi feito com uma amostra maior que os respectivos estudos e teve como desfecho principal a incidência de disfagia na alta hospitalar, em razão de que os déficits da deglutição comumente melhoram ao longo do tempo: 36% dos pacientes recuperam a deglutição em 7 dias e 70% recuperam em 30 dias<sup>56</sup>. Além de que 87% dos pacientes voltam a ter sua dieta habitual em 6 meses<sup>7</sup>. Se esperando então, que fosse possível evidenciar uma maior diferença entre os grupos na alta hospitalar. Considerando, também, a melhora com o trombolítico a longo prazo<sup>63,64</sup>.

São limitações desse estudo seu caráter retrospectivo, o que dificulta um pareamento homogêneo entre os grupos, bem como a perda de alguns dados não encontrados nos prontuários. Além do mais, o seguimento dos pacientes só foi realizado até a alta hospitalar, não podendo-se verificar o efeito do trombolítico a longo prazo na disfagia.

Esse estudo, assim como os já existentes na literatura, demonstra que a disfagia é uma importante sequela do AVE e fortalece a hipótese da ação terapêutica da trombólise para deglutição na alta hospitalar. Nesse sentido, favorece a investigação mais criteriosa de estudos prospectivos, com maior tempo de seguimento e com amostras controladas.

## **8 CONCLUSÃO**

A incidência de disfagia na alta hospitalar foi significativamente maior nos pacientes não trombolisados, sem efeito na gravidade da disfagia, sendo provável o impacto positivo da terapia trombolítica nesse sintoma. Além do mais, a trombólise foi fator de proteção independente para disfagia na alta hospitalar

## REFERÊNCIAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
2. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
3. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007;6(12):1106–14.
4. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695–703.
5. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson’s Disease, Alzheimer’s Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia*. 2016;31(3):434–41.
6. Wilmskoetter J, Daniels SK, Miller AJ. Cortical and Subcortical Control of Swallowing—Can We Use Information From Lesion Locations to Improve Diagnosis and Treatment for Patients With Stroke? *Am J Speech-Language Pathol* [Internet]. 2020;29(July):1030–43. Available from: [https://pubs.asha.org/doi/10.1044/2019\\_AJSLP-19-00068?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub](https://pubs.asha.org/doi/10.1044/2019_AJSLP-19-00068?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub) Opubmed
7. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing Function After Stroke. *Stroke*. 1999;30(4):744–8.
8. Feng MC, Lin YC, Chang YH, Chen CH, Chiang HC, Huang LC, et al. The Mortality and the Risk of Aspiration Pneumonia Related with Dysphagia in Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019;28(5):1381–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.011>
9. Helldén J, Bergström L, Karlsson S. Experiences of living with persisting post-stroke dysphagia and of dysphagia management—a qualitative study. *Int J Qual Stud Health Well-being* [Internet]. 2018;13(sup1). Available from: <https://doi.org/10.1080/17482631.2018.1522194>
10. Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, Meisterernst J, Schlager M, Mono ML, et al. Dysphagia in acute stroke: Incidence, burden and impact on clinical outcome. *PLoS One*. 2016;11(2):1–11.
11. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and Outcomes of Dysphagia Screening after Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48(4):900–6.
12. Avelino MR, Montibeller CG, Luchesi KF, Mituuti CT, Ribeiro PW, Fagundes DA, et al. Oral dietary intake level in thrombolysed and non-thrombolysed patients after ischemic stroke. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(1):49–55.

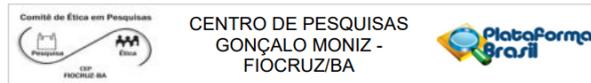
13. Ribeiro PW, Cola PC, Gatto AR, Da Silva RG, Luvizutto GJ, Braga GP, et al. The incidence of dysphagia in patients receiving cerebral reperfusion therapy poststroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014;23(6):1524–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.033>
14. de Fátima Pereira Pedra E, Pontes VL, Mourão AM, Braga MA, Vicente LCC. Post-stroke patients with and without thrombolysis: Analysis of deglutition in the acute phase of the disease. *Codas*. 2020;32(1):1–6.
15. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
16. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.
17. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 20;379(25):2429–37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804492>
18. Krishnamurthi R V., Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2013;1(5):e259–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5)
19. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032–7.
20. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: Lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(SUPPL. 2):325–8.
21. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–23.
22. Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ*. 2015;350(January 2015).
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. Vol. 50, *Stroke*. 2019. 344–418 p.
24. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10154):1247–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31874-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31874-9)
25. Wardlaw JM, Mielke O. Early signs of brain infarction at CT: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment - Systematic review. *Radiology*. 2005;235(2):444–53.

26. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293–8.
27. Brunser AM, Hoppe A, Illanes S, Díaz V, Munoz P, Cárcamo D, et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke*. 2013;44(4):1169–71.
28. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
29. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521–6.
30. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project Classification: Correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(1):1–7.
31. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):119–22.
32. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243–6.
33. Saver JL. Time is brain - Quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263–6.
34. Rabinstein AA. Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (N Y)*. 2017;(February):62–81.
35. Acheampong P, Ford GA. Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(2):271–81.
36. Chatterjee S. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Dec 14;333(24):1581–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199512143332401>
37. Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA J Am Med Assoc*. 1995;274(13):1017–25.
38. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
39. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS Trial. *Stroke* [Internet]. 2002 Feb;33(2):493–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hs0202.102599>
40. 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* [Internet]. 2008 Sep 25;359(13):1317–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804656>
41. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
  42. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 48, *Stroke*. 2017. p. e343–61.
  43. Luengo-Fernandez R, Paul NLM, Gray AM, Pendlebury ST, Bull LM, Welch SJV, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the oxford vascular study. *Stroke*. 2013;44(10):2854–61.
  44. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):43–53.
  45. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-Year Risk of First Recurrent Stroke and Disability after First-Ever Stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(3):731–5.
  46. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: An analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke*. 2012;43(5):1266–72.
  47. König IR, Ziegler A, Bluhmki E, Hacke W, Bath PMW, Sacco RL, et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: A simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke*. 2008;39(6):1821–6.
  48. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide danish study of 26 818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2806–12.
  49. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003;34(1):122–6.
  50. Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al. IScore: A risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation* [Internet]. 2011 Feb 22;123(7):739–49. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983353>
  51. Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Bego G, Carita P, Gabriel S. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(19):1583–7.
  52. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*. 2008;63(3):272–87.
  53. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The

- influence of gender and age on disability following ischemic stroke: The Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12(3):119–26.
54. Falsetti P, Acciai C, Palilla R, Bosi M, Carpinteri F, Zingarelli A, et al. Oropharyngeal Dysphagia after Stroke: Incidence, Diagnosis, and Clinical Predictors in Patients Admitted to a Neurorehabilitation Unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2009;18(5):329–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.009>
  55. Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing disorders following acute stroke: Prevalence and diagnostic accuracy. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(5):380–6.
  56. Galovic M, Stauber AJ, Leisi N, Krammer W, Brugger F, Vehoff J, et al. Development and Validation of a Prognostic Model of Swallowing Recovery and Enteral Tube Feeding after Ischemic Stroke. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):561–70.
  57. Barritt AW, Smithard DG. Role of cerebral cortex plasticity in the recovery of swallowing function following dysphagic stroke. *Dysphagia.* 2009;24(1):83–90.
  58. Jones CA, Colletti CM, Ding MC. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(12).
  59. Finch E, Hayward KS, Fleming J, Copland DA. Identifying implications of thrombolysis for stroke rehabilitation: Knowledge gaps in current research. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2013 Jun 15;35(11):924–30. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09638288.2012.726315>
  60. O’Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia.* 1999;14(3):139–45.
  61. Inoa V, Aron AW, Staff I, Fortunato G, Sansing LH. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):251–5.
  62. Libman RB, Kwiatkowski TG, Hansen MD, Clarke WR, Woolson RF, Adams HP. Differences between Anterior and Posterior Circulation Stroke in TOAST. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2001;11(4):311–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/47659>
  63. Blinzler C, Breuer L, Huttner HB, Schellinger PD, Schwab S, Köhrmann M. Characteristics and outcome of patients with early complete neurological recovery after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(2):185–90.
  64. Urra X, Ariño H, Llull L, Amaro S, Obach V, Cervera Á, et al. The Outcome of Patients with Mild Stroke Improves after Treatment with Systemic Thrombolysis. Meisel A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 19;8(3):e59420. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0059420>

## ANEXO I



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Disfagia pós acidente vascular encefálico em pacientes submetidos ao tratamento trombolítico: uma coorte retrospectiva

**Pesquisador:** Felipe Oliveira Costa

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 51391221.8.0000.0040

**Instituição Proponente:** PRODAL SAUDE S/A

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.315.207

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1795943.pdf	10/03/2022 11:03:12		Aceito
Outros	AnexoPendenciasMudancas3.docx	10/03/2022 10:56:19	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito
Cronograma	Cronograma.xlsx	10/03/2022 10:55:47	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.docx	10/03/2022 10:54:55	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	10/03/2022 10:54:32	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	31/01/2022 20:10:28	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto_Assinada.pdf	14/08/2021 15:50:36	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito
Orçamento	Orcamento.xlsx	14/08/2021 15:44:27	ISAAC REGO PURIFICACAO	Aceito

## Situação do Parecer:

Aprovado

**Endereço:** Rua Waldemar Falcão, 121 Edifício Garagem (1o Pavimento), sala „CEP“  
**Bairro:** Candeal **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.296-710  
**UF:** BA **Telefone:** (71)3176-2285 **Fax:** (71)3176-2285 **E-mail:** cep.igm@fiocruz.br