

Trombólise Intravenosa no Acidente Vascular Cerebral Isquémico Agudo Depois dos 80 Anos

Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke After the 80 Years of Age

Carla Eira, Ângela Mota, Rachel Silvério, Mafalda Miranda, Pedro Ribeiro, Ana Gomes, António Monteiro

Resumo

Introdução: A incidência do acidente vascular cerebral (AVC) aumenta exponencialmente com a idade, representando a principal causa de morte acima dos 80 anos. A trombólise intravenosa com ativador do plasminogénio tecidual recombinante (IV-rtPA) representa um avanço no tratamento do AVC isquémico e o seu uso no idoso >80 anos foi alvo recente de discussão.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo no período de 2010-2015 que incluiu doentes >80 anos com AVC isquémico submetidos a IV-rtPA. Foram analisadas variáveis demográficas, clínicas, ocorrência de transformação hemorrágica e prognóstico. A análise estatística foi realizada com o software SPSS.

Resultados: Incluídos 45 doentes, idade média 84,4 anos e predomínio do sexo feminino (62,2%). Os principais fatores de risco foram a hipertensão arterial (68,9%) e o cardioembolismo (62,2%). Na maioria dos casos, a IV-rtPA foi realizada até às 3 horas (82,2%). Verificou-se transformação hemorrágica em 22,2%, com pior prognóstico aos 3 meses ($p = 0,000$). A gravidade do AVC e duração de internamento inferiores associaram-se a melhor prognóstico aos 3 meses ($p = 0,025$ e $p = 0,005$, respetivamente).

Discussão: Alguns dos resultados obtidos estão de acordo com dados de outros estudos. O aumento da idade está associado a pior prognóstico. A transformação hemorrágica é uma das preocupações da IV-rtPA. A incidência de hipertensão arterial e fibrilhação auricular aumenta com a idade, ambas associadas a maior risco de AVC.

Conclusão: A segurança da IV-rtPA foi demonstrada em vários estudos. A idade não deve ser um critério de exclusão, uma vez que doentes devidamente selecionados podem beneficiar dessa terapêutica.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Ativador do Plasminogénio Tecidual; Idoso de 80 anos ou mais; Terapia Trombolítica.

Abstract

Introduction: The incidence of stroke increases exponentially with age, representing the leading cause of death after the 80 years of age. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (IV-rtPA) represents an advance in the treatment of ischemic stroke and its use in the elderly > 80 years old was a recent target of discussion.

Material and Methods: A retrospective study was performed in the 2010-2015 period that included patients >80 years old with ischemic stroke who underwent IV-rtPA. The study evaluated demographic and clinical variables, occurrence of hemorrhagic transformation and prognosis. Statistical analysis was performed using SPSS software.

Results: We included 45 patients, mean age 84.4 years old and female predominance (62.2%). The main risk factors were arterial hypertension (68.9%) and cardioembolism (62.2%). In most cases, IV-rtPA was performed until 3 hours (82.2%). Hemorrhagic transformation occurred in 22.2%, with worse prognosis at 3 months ($p = 0.000$). Lower severity of stroke and length of hospital stay were associated with better prognosis at 3 months ($p = 0.025$ and $p = 0.005$, respectively).

Discussion: Some of these results are in agreement with data from other studies. The increase in age is associated with a worse prognosis. Hemorrhagic transformation is one of IV-rtPA concerns. The incidence of arterial hypertension and atrial fibrillation increases with age, both associated with an increased risk of stroke.

Conclusion: The safety of IV-rtPA has been demonstrated in several studies. Age should not be an exclusion criterion, since properly selected patients may benefit from such therapy.

Keywords: Aged, 80 and over; Stroke; Thrombolytic Therapy; Tissue Plasminogen Activator.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença debilitante, importante causa de morbimortalidade no adulto.¹ Durante muito tempo foi considerado uma fatalidade sem qualquer tipo de tratamento, em que a abordagem do doente se limitava à prevenção das complicações decorrentes da imobilização prolongada e perda de funções específicas.

Anualmente, cerca de 22 milhões de pessoas no mundo sofrem um AVC, quatro milhões dos quais em países desenvolvidos; desses, cerca de um milhão ocorre em pessoas com mais de 80 anos.²

A idade é o principal fator de risco (FR) não modificável para a ocorrência de AVC.³ A sua incidência aumenta exponencialmente com a longevidade, duplicando por cada década acima dos 55 anos.^{1,4,5} O aumento da esperança média de vida faz com que os idosos representem uma grande proporção nos doentes vítimas de AVC.⁶ Cerca de metade de todos os AVC ocorrem acima dos 70 anos,^{7,8} um terço acima dos 80 anos^{9,10} e aproximadamente um quarto acima dos 85 anos.^{7,8}

O AVC representa a principal causa de morte acima dos 80 anos^{9,10} e é um motivo de preocupação não só pela sua maior incidência nessa faixa etária, mas também pela incapacidade funcional habitualmente associada.⁷ A idade avançada está também associada a maior risco de recorrência e o risco de demência é cinco vezes superior.⁹ A mortalidade aos três meses aumenta até 72% e a probabilidade de obter um prognóstico favorável diminui 25% a cada dez anos.¹⁰

A trombólise intravenosa com ativador do plasminogénio tecidual recombinante (IV-rtPA) representa um avanço importante na terapêutica do AVC isquémico.¹¹ Apesar de ser o único tratamento farmacológico aprovado para a revascularização,^{3,6} apenas 2% - 3% dos doentes o recebem.¹² O seu uso no idoso permanecia controverso,¹ uma vez que os dados sobre a segurança e eficácia eram limitados.^{11,13}

Quando a IV-rtPA foi aprovada na Europa, ficou restrita aos doentes ≤ 80 anos tratados nas primeiras três horas após início dos sintomas, o que levou a uma subrepresentação da população idosa nos ensaios clínicos.² A maioria dos estudos excluíram doentes com idades superiores a 80 anos,^{1,10} apesar destes serem frequentemente tratados com sucesso com base na toma individual de decisões. Nas recomendações de 2008, a European Stroke Organization referia que a IV-rtPA podia também ser benéfica após as três horas e podia ser usada em doentes selecionados com idade > 80 anos, apesar dessa possibilidade se encontrar fora da aprovação europeia.¹⁴ Já nas recomendações da American Heart Association/American Stroke Association de 2013, a idade > 80 anos constituía apenas um critério de exclusão relativo para a IV-rtPA entre as 3-4,5 horas de evolução.¹⁵ Nas recomendações de 2016, com base nos

resultados de três ensaios randomizados e 12 estudos observacionais, a mesma associação americana refere que nos doentes > 80 anos que se apresentem entre as 3-4,5 horas de evolução, a IV-rtPA é segura e pode ser tão eficaz como nos doentes mais jovens.⁵

Nesta faixa etária, o prognóstico não é só influenciado pela idade, mas também pelo elevado número de comorbilidades, maior gravidade do AVC,⁶ pior estado funcional prévio e complicações pós-AVC mais frequentes.¹⁰ Até metade dos doentes com idade >70 anos morrem nos primeiros 3 meses e grande parte fica com grave incapacidade funcional.⁶

O efeito benéfico obtido pela recanalização pode ser contrariado por um risco aumentado de transformação hemorrágica (TH).¹⁶ A idade avançada tem sido apontada como um dos principais fatores para a ocorrência de hemorragia intracraniana após IV-rtPA.^{5,13,17,18} Vários outros fatores estão também implicados: gravidade dos sintomas, fibrilhação auricular (FA), sinais de isquemia precoce na tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE)^{17,19}; hiperglicémia^{14,19}; enfartes de grandes dimensões, níveis baixos de lipoproteínas de baixa densidade, trombocitopenia¹⁹; insuficiência cardíaca, terapêutica com antiagregante plaquetar (AAP), maior tempo até ao início da IV-rtPA¹⁴; angiopatia amilóide, angiopatia hipertensiva, fragilidade da parede vascular e diminuição da clearance sistémica da alteplase.¹⁶ Radiologicamente, a extensão da TH varia desde a hemorragia petequial (HI) sem efeito de massa até ao hematoma parenquimatoso (PH) com efeito de massa, este último associado a deterioração neurológica precoce e morte.¹⁶

A hemorragia intracraniana sintomática (HICS) é a complicação mais temida da IV-rtPA e está associada a pior prognóstico.¹

O papel da IV-rtPA no AVC do idoso tem sido um tema em constante debate nos últimos anos. Nesse sentido, os autores têm como objetivos caracterizar a população de doentes > 80 anos submetidos a IV-rtPA e identificar os fatores que influenciam o prognóstico.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 que incluiu doentes com idade > 80 anos admitidos numa unidade de acidentes vasculares cerebrais por AVC isquémico e submetidos a IV-rtPA (0,9 mg alteplase/kg peso (máximo 90 mg), com 10% administrados em bólus, seguido por perfusão contínua durante 60 minutos¹⁴).

A recolha de dados foi realizada através da consulta do processo clínico e entrevista telefónica com o doente ou cuidador. Não foi excluído nenhum doente. Foram analisadas variáveis demográficas e clínicas: idade, sexo, raça, FR para doença cerebrovascular, terapêutica prévia com AAP, glicémia e tensão arterial (TA) na admissão hospitalar,

gravidade do AVC de acordo com a *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) na admissão (NIHSS_i) e após realização de IV-rtPA (NIHSS_f), classificação clínica do *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP), tempo de evolução dos sintomas (≤ 3 horas ou 3-4,5 horas), presença de sinais de isquemia precoce na TC-CE, TH na TC-CE realizada às 24 horas (ou antes se deterioração neurológica), classificação etiológica do *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), intercorrências não neurológicas, dias de internamento, realização de reabilitação, grau de incapacidade pré e pós-AVC (alta hospitalar e aos três meses) de acordo com a escala de Rankin modificada (mRS) e destino à alta hospitalar. A evolução neurológica após IV-rtPA foi definida como favorável se a diferença entre o NIHSS_i e NIHSS_f (Δ NIHSS) foi ≥ 4 pontos e desfavorável se Δ NIHSS ≤ -2 . Correlacionou-se o NIHSS_i, NIHSS_f e o mRS aos três meses com as diversas variáveis analisadas.

O principal indicador de prognóstico foi o mRS aos três meses. Considerou-se um prognóstico favorável se mRS ≤ 2 (subdividido em recuperação completa de mRS 0-1 e independência funcional se mRS 0-2) e desfavorável se mRS 5-6 (elevado grau de dependência e morte).

A TH foi classificada de acordo com as definições do *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS): HI1 (hemorragia petequial não confluyente sem efeito de massa), HI2 (hemorragia petequial confluyente sem efeito de massa), PH1 (hematoma parenquimatoso ocupando $< 30\%$ da área de enfarte, associada a ligeiro efeito de massa) e PH2 (hematoma parenquimatoso ocupando $> 30\%$ da área de enfarte, associada a significativo efeito de massa).¹⁶ Comparou-se o grupo de doentes que sofreu TH com os restantes.

A HICS foi classificada de acordo com as seguintes definições: (1) National Institutes of Neurological Disorders (NINDS) (qualquer hemorragia que leve a qualquer aumento no NIHSS basal ou morte nos primeiros 7 dias);^{1,11} (2) ECASS II (qualquer hemorragia associada a deterioração neurológica [aumento ≥ 4 pontos no NIHSS basal ou no menor valor nos primeiros 7 dias] ou morte)²⁰ e (3) versão modificada do *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study* (mSITS-MOST) (qualquer hemorragia parenquimatososa (PH1 ou PH2) nas primeiras 36 horas associada a deterioração neurológica [aumento ≥ 4 pontos no NIHSS basal ou no menor valor] ou morte).²¹

A análise estatística dos dados foi efetuada com o *software* SPSS versão 22.0. Foram usados os seguintes testes paramétricos: coeficiente de correlação de Pearson para correlacionar duas variáveis numéricas; teste *t* de *Student* para comparação de duas amostras independentes; análise de variância (ANOVA) para comparação de mais de duas amostras independentes. Foi usado o teste do qui-quadrado para cruzamentos de variáveis nominais. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$ (intervalo de confiança de 95%).

Resultados

Realizaram-se 45 IV-rtPA em doentes com idade > 80 anos, correspondendo a 18,2% do número total de IV-rtPA realizadas nesse período. Verificou-se uma tendência crescente ao longo dos anos: 2010 ($n = 1$), 2011 ($n = 2$), 2012 ($n = 3$), 2013 ($n = 9$), 2014 ($n = 16$) e 2015 ($n = 14$).

A média de idade foi $84,4 \pm 3,1$ anos [81-92], semelhante em ambos os sexos ($84,4 \pm 3,0$ no sexo masculino e $84,5 \pm 3,2$ no sexo feminino). A maioria dos doentes ($n = 32$, 71,1%) tinha idades compreendidas entre os 81 e 85 anos (mediana 84 anos) (Tabela 1). Apenas quatro doentes (8,9%) tinham idade ≥ 90 anos.

Verificou-se uma predominância do sexo feminino ($n = 28$, 62,2%). Todos os doentes eram de raça caucasiana.

O mRS na admissão foi $0,5 \pm 0,8$ [0-2], dos quais 84,4% mRS 0-1.

Os principais FR foram a hipertensão arterial (HTA) (68,9%) e FA (66,7%) e os menos frequentes a obesidade (4,4%), doença coronária (4,4%) e tabagismo (2,2%). A maioria dos doentes (60%) tinha pelo menos 3 FR ($3,0 \pm 1,2$ [1-6]).

A terapêutica com AAP estava presente em 21 doentes (46,7%).

Na admissão, a média de TA sistólica (TAS) foi $157,7 \pm 26,4$ mmHg [95-210], TA diastólica (TAD) $80,1 \pm 14,5$ mmHg [46-110] e glicémia $125,2 \pm 30,0$ mg/dL [78-210]. Apenas três doentes (6,7%) necessitaram de anti-hipertensor endovenoso (labetalol).

O NIHSS_i foi $15,1 \pm 5,5$ pontos [5-24].

A TC-CE mostrava sinais de isquemia precoce em 23 doentes (51,1%).

Todos os AVC envolveram a circulação cerebral anterior. Pela classificação do OCSP, 24 (53,3%) correspondiam a enfartes totais da circulação anterior (TACI), 19 (42,2%) enfartes parciais da circulação anterior (PACI) e dois (4,4%) enfartes lacunares (LACI).

A IV-rtPA foi realizada até às três horas em 82,2% dos doentes ($n = 37$). O NIHSS_f foi inferior ao da admissão e o Δ NIHSS foi $3,8 \pm 4,7$ [-6 a 14].

A IV-rtPA foi interrompida em dois doentes (4,4%): um por cefaleia e outro por HTA não controlada, mas não se verificou TH em nenhum dos casos.

Nenhum doente foi submetido a trombectomia mecânica.

Na classificação TOAST, a principal etiologia foi o cardioembolismo (62,2%).

Verificaram-se intercorrências infecciosas em 15 doentes (33,3%), das quais 73,3% eram infeções respiratórias e 26,7% eram infeções urinárias.

A duração do internamento foi $14,0 \pm 12,3$ dias [1-57], superior no grupo de doentes que sofreram intercorrências infecciosas ($24,4 \pm 13,9$ dias) em relação aos restantes ($8,9 \pm 7,3$ dias) (test-*t* = -4,058 e $p = 0,001$).

A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi 15,5% ($n = 7$) e

Tabela 1: Relação entre as variáveis analisadas, o NIHSS e o mRS aos 3 meses

		National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)				Escala de Rankin Modificada (mRS) aos 3 meses						
Variáveis		n (%)	NIHSS _i	p	NIHSS _f	p	0-1 n (%)	0-2 n (%)	5-6 n (%)	6 n (%)	0-6 média	p
Idade	81 - 85 anos	32 (71,1%)	15,1 ± 5,9	0,895	11,9 ± 7,1	0,366	5 (15,6%)	9 (28,1%)	18 (56,3%)	12 (37,5%)	4,1 ± 2,2	0,370
	> 85 anos	13 (28,9%)	15,3 ± 4,7		9,9 ± 6,1		5 (38,5%)	6 (46,2%)	6 (46,2%)	5 (38,5%)	3,4 ± 2,6	
Sexo	Feminino	28 (62,2%)	13,6 ± 5,4	0,018	9,6 ± 6,3	0,027	8 (28,6%)	11 (39,3%)	12 (42,9%)	9 (32,1%)	3,5 ± 2,3	0,167
	Masculino	17 (37,8%)	17,6 ± 4,9		14,2 ± 6,8		2 (11,8%)	4 (23,5%)	12 (70,6%)	8 (47,1%)	4,5 ± 2,1	
Início dos sintomas	≤ 3 horas	37 (82,2%)	14,8 ± 5,4	0,332	10,9 ± 7,0	0,414	9 (24,3%)	13 (35,1%)	20 (54,1%)	15 (40,5%)	3,8 ± 2,4	0,727
	3-4,5 horas	8 (17,8%)	16,9 ± 6,1		13,1 ± 6,0		1 (12,5%)	2 (25,0%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	4,1 ± 1,8	
TA (mmHg)	TAS ≥ 140 e/ou TAD ≥ 90	33 (73,3%)	14,8 ± 5,5	0,532	11,2 ± 7,3	0,874	9 (27,3%)	12 (36,4%)	17 (51,5%)	13 (39,4%)	3,7 ± 2,4	0,501
	TAS < 140 e/ou TAD < 90	12 (26,7%)	16,0 ± 5,6		11,5 ± 5,4		1 (8,3%)	3 (25,0%)	7 (58,3%)	4 (33,3%)	4,3 ± 1,8	
Glicémia (mg/dL)	≥ 140	11 (24,4%)	15,5 ± 4,7	0,780	12,7 ± 7,7	0,436	1 (9,1%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)	3 (27,3%)	4,4 ± 1,6	0,318
	< 140	34 (75,6%)	15,0 ± 5,8		10,9 ± 6,6		9 (26,5%)	13 (38,2%)	18 (52,9%)	14 (41,2%)	3,7 ± 2,4	
Isquémia precoce na TC-CE	Sim	23 (51,1%)	17,7 ± 4,6	0,001	13,9 ± 6,9	0,009	2 (8,7%)	5 (21,7%)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	4,4 ± 1,8	0,090
	Não	22 (48,9%)	12,5 ± 5,2		8,6 ± 5,8		8 (36,4%)	10 (45,5%)	10 (45,5%)	8 (36,4%)	3,3 ± 2,6	
Classificação TOAST	Cardio-embolismo	28 (62,2%)	15,7 ± 5,5	0,379	12,2 ± 6,0	0,472	7 (25,0%)	11 (39,3%)	15 (53,6%)	12 (42,9%)	3,8 ± 2,4	0,782
	Oclusão pequenas artérias	10 (22,2%)	12,5 ± 5,6		8,4 ± 7,3		2 (20,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	3,5 ± 2,2	
	Aterosc. grandes artérias	4 (8,9%)	16,0 ± 4,5		10,8 ± 12,1		1 (25,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	2 (50,0%)	4,2 ± 2,9	
	Indeterminada (≥ 2 causas)	3 (6,7%)	17,3 ± 6,4		13,3 ± 3,1		0	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	5,0 ± 1,0	

			National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)				Escala de Rankin Modificada (mRS) aos 3 meses					
Variáveis		n (%)	NIHSS _i	p	NIHSS _f	p	0-1 n (%)	0-2 n (%)	5-6 n (%)	6 n (%)	0-6 média	p
Principais fatores de risco	HTA	Sim	31 (68,9%)	14,5 ± 5,8	0,296	0,770	6 (19,4%)	10 (32,3%)	15 (48,4%)	11 (35,5%)	3,8 ± 2,2	0,904
		Não	14 (31,1%)	16,4 ± 4,7			10,9 ± 4,8	4 (28,6%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	6 (42,9%)	
	DL	Sim	19 (42,2%)	13,6 ± 5,3	0,121	0,104	4 (21,1%)	6 (31,6%)	10 (52,6%)	7 (36,8%)	3,9 ± 2,2	0,944
		Não	26 (57,8%)	16,2 ± 5,5			12,7 ± 7,4	6 (23,1%)	9 (34,6%)	14 (53,8%)	10 (38,5%)	
	DM	Sim	12 (26,7%)	16,1 ± 6,5	0,493	0,182	2 (16,7%)	2 (16,7%)	6 (50,0%)	3 (25,0%)	4,0 ± 2,1	0,815
		Não	33 (73,3%)	14,8 ± 5,2			10,5 ± 6,0	8 (24,2%)	13 (39,4%)	18 (54,5%)	14 (42,4%)	
	FA	Sim	30 (66,7%)	15,8 ± 5,1	0,257	0,714	7 (23,3%)	11 (36,7%)	16 (53,3%)	12 (40,0%)	3,9 ± 2,3	1,000
		Não	15 (33,3%)	13,8 ± 6,3			10,7 ± 9,3	3 (20,0%)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	5 (33,3%)	
	IC	Sim	21 (46,7%)	14,1 ± 6,0	0,266	0,353	5 (23,8%)	7 (33,3%)	11 (52,4%)	8 (38,1%)	3,86 ± 2,3	0,979
		Não	24 (53,3%)	16,0 ± 5,0			12,2 ± 7,6	5 (20,8%)	8 (33,3%)	13 (54,2%)	9 (37,5%)	
	AVC / AIT	Sim	14 (31,1%)	12,6 ± 5,2	0,041	0,170	4 (28,6%)	5 (35,7%)	7 (50,0%)	4 (28,6%)	3,6 ± 2,3	0,564
		Não	31 (68,9%)	16,3 ± 5,4			12,3 ± 6,6	6 (19,4%)	10 (32,3%)	17 (54,8%)	13 (41,9%)	
	Nº de fatores de risco	1 - 2	18 (40,0%)	16,0 ± 5,6	0,397	0,347	5 (27,8%)	7 (38,9%)	10 (55,6%)	7 (38,9%)	3,7 ± 2,5	0,635
		≥ 3	27 (60,0%)	14,6 ± 5,5			10,5 ± 6,3	5 (18,5%)	8 (29,6%)	14 (51,9%)	10 (37,0%)	
Evolução neurológica (Δ NIHSS)	≥ 4 pontos	19 (42,2%)	15,6 ± 4,9	0,659	0,000*	7 (36,8%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	5 (26,3%)	3,2 ± 2,5	0,135	
	≤ -2 pontos	5 (11,1%)	16,6 ± 8,8			20,2 ± 7,6	-	-	4 (80,0%)	2 (40,0%)		5,2 ± 0,8
	Restantes (-1 a 3)	21 (46,7%)	14,4 ± 5,4			12,6 ± 5,5	3 (14,3%)	6 (28,6%)	12 (57,1%)	10 (47,6%)		4,2 ± 2,2

		National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)				Escala de Rankin Modificada (mRS) aos 3 meses							
Variáveis		n (%)	NIHSS _i	p	NIHSS _f	p	0-1 n (%)	0-2 n (%)	5-6 n (%)	6 n (%)	0-6 média	p	
Transformação hemorrágica	Sim	10 (22,2%)	17,2 ± 7,2	0,297	16,7 ± 7,2	0,004	0	0	9 (90,0%)	8 (80,0%)	5,7 ± 0,7	0,000	
	Não	35 (77,8%)	14,5 ± 4,9		9,8 ± 6,0		10 (28,6%)	15 (42,9%)	15 (42,9%)	9 (25,7%)	3,3 ± 2,3		
		NINDS	7 (15,6%)	16,6 ± 7,4		16,6 ± 6,7		0	0	7 (100%)	6 (85,7%)	5,9 ± 0,4	
		HICS	6 (13,3%)	15,7 ± 7,7	-	16,2 ± 7,3	-	0	0	6 (100%)	5 (83,3%)	5,8 ± 0,4	-
		mSITS-MOST	5 (11,1%)	17,8 ± 6,3		17,6 ± 7,1		0	0	5 (100%)	4 (80,0%)	5,8 ± 0,4	
Terapêutica com AAP	Sim	21 (46,7%)	14,9 ± 6,0	0,758	11,0 ± 7,7	0,779	5 (23,8%)	7 (33,3%)	12 (57,1%)	7 (33,3%)	3,9 ± 2,3	0,979	
	Não	24 (53,3%)	15,4 ± 5,2		11,6 ± 6,2		5 (20,8%)	8 (33,3%)	12 (50,0%)	10 (41,7%)	3,9 ± 2,3		
Ocorrência de infecções	Sim	15 (33,3%)	17,8 ± 4,8	0,020	13,1 ± 6,8	0,210	0	1 (6,7%)	11 (73,3%)	9 (60,0%)	5,2 ± 1,2	0,001	
	Não	30 (66,7%)	13,8 ± 5,5		10,4 ± 6,8		10 (33,3%)	14 (46,7%)	13 (43,3%)	8 (26,7%)	3,2 ± 2,4		
Reabilitação	Sim	18 (40,0%)	15,1 ± 5,2	0,983	11,1 ± 6,2	0,875	3 (16,7%)	6 (33,3%)	8 (44,4%)	5 (27,8%)	3,8 ± 2,1	0,833	
	Não	27 (60,0%)	15,2 ± 5,9		11,4 ± 7,3		7 (25,9%)	9 (33,3%)	16 (59,3%)	12 (44,4%)	3,9 ± 2,4		
Destino à alta hospitalar	Domicílio	26 (57,8%)	13,7 ± 5,3	0,040	8,5 ± 5,2	0,001	9 (34,6%)	13 (50,0%)	9 (34,6%)	6 (23,1%)	3,0 ± 2,4	0,020	
	RNCCI	12 (26,7%)	17,4 ± 4,4		15,8 ± 6,6		1 (8,3%)	2 (16,7%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	4,6 ± 1,6		
	Falecidos	7 (15,5%)	16,7 ± 6,4	-	13,6 ± 7,5	-	-	-	-	-	-	-	
Total		45 (100%)	15,1 ± 5,5	-	11,3 ± 6,8	-	10 (22,2%)	15 (33,3%)	24 (53,4%)	17 (37,8%)	3,9 ± 2,3	-	

*Teste de Tukey para comparações múltiplas: Δ NIHSS [-1 a 3] e ≤ -2 ($p=0,028$); Δ NIHSS ≥ 4 e ≤ -2 ($p=0,000$); Δ NIHSS ≥ 4 e [-1 a 3] ($p=0,019$).

Abreviaturas: AAP, antiagregante plaquetar; AIT, acidente isquêmico transitório; Aterosc., aterosclerose; AVC, acidente vascular cerebral; DL, dislipidemia; DM, diabetes mellitus; ECASS II, *European Cooperative Acute Stroke Study II*; FA, fibrilhação auricular; HICS, hemorragia intracraniana sintomática; HTA, hipertensão arterial; IC, insuficiência cardíaca; mRS, escala de Rankin modificada; mSITS-MOST, versão modificada do *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study*; NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*; NIHSS_i, NIHSS na admissão; NIHSS_f, NIHSS após IV-rtPA; NINDS, *National Institutes of Neurological Disorders*; RNCCI, Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados; TA, tensão arterial; TC-CE, tomografia computadorizada crânio-encefálica; TOAST, *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*; Δ NIHSS, diferença entre NIHSS_i e NIHSS_f.

Tabela 2: Correlação entre o tempo de evolução dos sintomas e a presença de sinais de isquemia precoce na TC-CE com o NIHSS e o mRS

		National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)				Escala de Rankin Modificada (mRS)							
		n	NIHSS _i	p	NIHSS _f	p	Prévio	p	Alta			p	3 Meses
Início dos sintomas	≤ 3 horas	21	12,8 ± 5,1	0,004*	8,6 ± 5,9	0,081	0,6 ± 0,7	0,341	2,7 ± 2,0	0,314	3,1 ± 2,6	0,164	Não
		16	17,3 ± 4,9		13,9 ± 7,3		0,3 ± 0,7		3,5 ± 2,1		4,7 ± 1,9		Sim
	3-4,5 horas	1	5		9		0		6		6		Não
		7	18,6 ± 4,0		13,7 ± 6,3		0,9 ± 0,9		3,6 ± 2,0		3,9 ± 1,8		Sim
Total		45	15,1 ± 5,5		11,3 ± 6,8		0,5 ± 0,8		3,2 ± 2,1		3,9 ± 2,3		

* Teste de Turkey para comparações múltiplas não realizado porque pelo menos um grupo possui menos de dois casos.

Abreviaturas: mRS, escala de Rankin modificada; NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*; NIHSS_i, NIHSS na admissão; NIHSS_f, NIHSS após IV-rtPA; TC-CE, tomografia computadorizada crânio-encefálica.

aos 3 meses 37,8% (n = 17), ambas superiores no sexo feminino (11,1 (n = 5) e 20,0% (n = 9), respetivamente). Durante o internamento, a TH foi a causa de morte em três doentes (6,7%) e as infeções em dois (4,4%).

Apenas 40,0% (n = 18) dos doentes realizaram programa de reabilitação; dos restantes, 37,8% (n = 17) tinham sequelas graves e 22,2% (n = 10) recuperaram para o estado funcional prévio após a IV-rtPA.

O mRS à data de alta foi 3,2 ± 2,1, dos quais 31,1% (n = 14) apresentavam mRS 0-1, 42,2% (n = 19) mRS 0-2 e 35,6% (n = 16) mRS 5-6. Aos três meses, o mRS foi 3,9 ± 2,3, dos quais 22,2% (n = 10) mRS 0-1, 33,3% (n = 15) mRS 0-2 e 53,4% (n = 24) mRS 5-6. Excluindo os doentes que faleceram, à data de alta (n = 38) o mRS foi 2,7 ± 1,8 e aos três meses (n = 28) 2,6 ± 2,0. A maioria teve alta para o domicílio (68,4%, n = 38), correspondendo aos doentes com melhor prognóstico.

Os doentes do sexo masculino, os que apresentavam sinais de isquemia precoce na tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) e aqueles com história prévia de AVC/acidente isquémico transitório (AIT) apresentavam NIHSS_i mais altos na admissão (*test-t* = 2,449 e *p* = 0,018, *test-t* = -3,580 e *p* = 0,001, *test-t* = -3,615 *p* = 0,041, respetivamente), embora sem diferença estatisticamente significativa no prognóstico aos três meses (Tabela 1). Os doentes que sofreram intercorrências infecciosas também apresentavam NIHSS_i mais elevados (*test-t* = -2,409 e *p* = 0,020).

Os doentes com sinais de isquemia precoce na TC-CE e submetidos a IV-rtPA na janela das 3-4,5 horas apresentavam NIHSS mais altos na admissão (fator de ANOVA = 5,279 e *p* = 0,004), embora sem diferença estatisticamente significativa

no mRS aos três meses (fator de ANOVA = 1,792 e *p* = 0,164) quando comparados com os restantes grupos (Tabela 2).

Verificou-se TH em dez doentes (22,2%): dois HI1 (4,4%), três HI2 (6,7%), dois PH1 (4,4%) e três PH2 (6,7%); a HICS pela definição de NINDS foi a mais frequente (n = 7, 15,6%). Comparando os doentes que sofreram TH com os restantes, verificamos diferenças estatisticamente significativas no NIHSS_f, ΔNIHSS e no tempo de evolução dos sintomas (*test-t* = -3,087 e *p* = 0,004, *test-t* = 2,685 e *p* = 0,010, qui-quadrado de Pearson = 4,344 e *p* = 0,037, respetivamente) (Tabela 3). Não houve diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de infeções e duração de internamento nos doentes que sofreram TH (Qui-quadrado de Pearson = 1,607 e *p* = 0,205, *test-t* = -0,362 e *p* = 0,719, respetivamente). A TH correlacionou-se com pior prognóstico à data de alta (*test-t* = -4,496 e *p* = 0,000) e aos 3 meses (*test-t* = -2,357 e *p* = 0,000).

Verificaram-se correlações negativas (ou inversamente proporcionais) entre o NIHSS_i e as seguintes variáveis: número de comorbilidades, TAS, TAD e glicémia (correlação de Pearson = -0,158 e *p* = 0,301, correlação de Pearson = -0,064 e *p* = 0,675, correlação de Pearson = -0,061 e *p* = 0,688, correlação de Pearson = -0,022 e *p* = 0,976, respetivamente); entre o mRS aos três meses e as variáveis idade e TAS (*test-t* = 0,905 e *p* = 0,373, correlação de Pearson = -0,172 e *p* = 0,257, respetivamente). Verificaram-se correlações positivas (ou diretamente proporcionais) entre o mRS aos três meses e as seguintes variáveis: número de comorbilidades, TAD, glicémia e duração do internamento (correlação de Pearson = 0,069 e *p* = 0,652, correlação de Pearson = 0,091 e *p* = 0,554,

Tabela 3: Comparação dos doentes que sofreram transformação hemorrágica com os restantes

Variáveis	Transformação hemorrágica		p
	Sim (n=10)	Não (n=35)	
Idade (anos), média	84,4 ± 2,2	84,6 ± 3,6	0,960
Sexo feminino, n (%)	4 (40%)	24 (68,6%)	0,100
Tensão arterial na admissão (mmHg), média			
Sistólica	161,4 ± 20,6	156,7 ± 28,0	0,624
Diastólica	86,1 ± 13,6	78,7 ± 14,5	0,159
Glicémia na admissão (mg/dL), média	124,6 ± 36,2	125,31 ± 27,2	0,946
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensão arterial	9 (90,0%)	22 (62,8%)	0,102
Dislipidemia	5 (50,0%)	14 (40,0%)	0,572
Diabetes <i>mellitus</i>	3 (30,0%)	9 (25,7%)	0,787
Fibrilhação auricular	5 (50,0%)	25 (71,4%)	0,205
Insuficiência cardíaca	5 (50,0%)	16 (45,7%)	0,811
História prévia AVC/AIT	3 (30,0%)	11 (31,4%)	0,931
Número de comorbilidades, média	3,3 ± 1,6	2,9 ± 1,1	0,404
NIHSS, media			
NIHSS _i	17,2 ± 7,2	14,5 ± 4,9	0,297
NIHSS _f	16,7 ± 7,2	9,8 ± 6,0	0,004
Δ NIHSS	0,5 ± 3,1	4,8 ± 4,7	0,010
Síndromes clínicas, n (%)			
TACI	7 (70,0%)	17 (48,6%)	0,428
PACI	3 (30,0%)	16 (45,7%)	
LACI	0	-	
Início dos sintomas, n (%)			0,037
≤ 3 horas	6 (60,0%)	31 (88,6%)	
3-4,5 horas	4 (40,0%)	4 (11,4%)	
Presença de isquémia precoce na TC-CE, n (%)	6 (60,0%)	17 (48,6%)	0,524
Terapêutica com antiagregante plaquetar, n (%)	4 (40,0%)	17 (48,6%)	0,632
Principal etiologia, n (%)			
Cardioembulismo	6 (60,0%)	22 (62,9%)	0,411
Ocorrência de infeções, n (%)	5 (50,0%)	10 (28,6%)	0,205
Duração do internamento (dias), média	15,3 ± 8,1	13,7 ± 13,3	0,719
mRS, média			
Prévio	0,8 ± 0,8	0,5 ± 0,7	0,210
Alta hospitalar	4,9 ± 1,1	2,7 ± 2,0	0,000
3 meses	5,7 ± 0,7	3,3 ± 2,3	0,000

Abreviaturas: AIT, acidente isquémico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; LACI, enfarte lacunar da circulação anterior; mRS, escala de Rankin modificada; NIHSS, *National Institute of Health Stroke Scale*; NIHSS_i, NIHSS na admissão; NIHSS_f, NIHSS após IV-rtPA; PACI, enfarte parcial da circulação anterior; TACI, enfarte total da circulação anterior; TC-CE, tomografia computadorizada crânio-encefálica; ΔNIHSS, diferença entre NIHSS_i e NIHSS_f.

correlação de Pearson = 0,124 e $p = 0,419$, correlação de Pearson 0,413 e $p = 0,005$, respetivamente); também entre o número de comorbilidades e a idade (correlação de Pearson = 0,146 e $p = 0,339$); duração do internamento e o NIHSS_f (correlação de Pearson = 0,210 e $p = 0,165$).

Discussão

Em 2010, Alsheklee A *et al*⁷ e Ford GA *et al*¹¹ publicaram os maiores estudos prospetivos observacionais sobre os resultados da IV-rtPA em doentes > 80 anos, pelo que é inevitável uma comparação com estes resultados. Estes estudos

compararam grupos com idade ≤ 80 e > 80 anos no que diz respeito à mortalidade e ocorrência de TH, e mortalidade e independência funcional, respetivamente.

No primeiro estudo, a idade média (85,38 ± 3,67), sexo feminino (64,56%), proporção de IV-rtPA em doentes > 80 anos (20,9%) e taxa de mortalidade hospitalar (16,9%) foram semelhantes aos nossos resultados, embora com menos TH (5,73%) e complicações infecciosas (1,02%).⁷

No segundo estudo, cujos doentes > 80 anos representavam 8,6% da amostra, também a idade média (83 anos), sexo feminino (59,3%), HTA como principal FR (75,7%), doentes

com mRS 0-1 prévio (82,1%) e gravidade do AVC (NIHSS 14) foram semelhantes, com menos TH (15,1%) e menor mortalidade (30,2%), ainda que com taxas de recuperação completa (24,7%) e independência funcional (35,2%) semelhantes.¹¹

Os nossos resultados estão também de acordo com outros estudos de menor escala: idade média^{6,9,22,23}; predominância do sexo feminino^{6,9,22-24}; gravidade do AVC de acordo com o NIHSS^{9,24,25}; HTA como principal FR^{6,8,9,13,22,24}; predomínio de AVC da circulação anterior^{9,13}; cardioembolismo como principal etiologia^{9,24}; ocorrência de TH^{9,24}; mRS prévio²³; taxas de recuperação completa,¹³ independência funcional²³ e mortalidade^{6,13,24,26} aos 3 meses.

Importa também destacar um estudo português³ com algumas diferenças em relação à nossa amostra: idade média inferior (82,9 ± 2,4 anos), predominância do sexo masculino (53,7%) e maior proporção de mRS 0-1 prévio (92,5%); no entanto, a gravidade do AVC foi semelhante (NIHSS 15), a HTA foi o principal FR encontrado (80,6%) e o cardioembolismo a principal etiologia (37,3%). O prognóstico foi melhor e a taxa da HICS inferior: mRS 0-1 43,3%, mRS 0-2 52,2%, mRS 5-6 22,4%; taxa de mortalidade 11,9%, HICS pelo NINDS 7,5% e ECASS II 6,0%.

Em geral, os doentes mais velhos têm piores resultados, com maior taxa de mortalidade na fase aguda e a longo prazo, influenciadas pela gravidade do AVC, perfil cardiovascular e sociodemográfico e incapacidade funcional prévia.¹ A TH é um dos riscos da IV-rtPA e motivo de grande preocupação para os profissionais de saúde. No entanto, doentes devidamente selecionados podem ter taxas de HICS semelhantes a doentes mais jovens.¹¹

A HTA, FR modificável mais importante para o AVC, é altamente dependente da idade¹ e de fato é o principal fator de risco encontrado na nossa amostra e na maioria dos estudos. A FA é também mais comum entre os idosos e está associada a um risco de AVC 3-4 vezes superior,¹ daí que o cardioembolismo seja a principal etiologia encontrada nesta faixa etária.

Apesar da elevada taxa de mortalidade encontrada, verificamos que os doentes que sobreviveram têm mRS médio < 3, o que certamente não seria possível na ausência de tratamento. Como tal, a idade avançada, só por si, não deve ser um fator de exclusão para IV-rtPA.^{3,9}

A elevada proporção de mRS prévio 0-1 reflete uma cuidadosa seleção dos doentes para tratamento. Contrariamente a outros estudos,¹¹ verificamos que à medida que a idade aumenta o mRS aos 3 meses diminui (ainda que sem significância estatística), o que acreditamos ser o reflexo dessa seleção perante doentes muito idosos.

De acordo com os nossos resultados, podemos concluir que uma grande parte dos doentes beneficiam a curto e longo prazo da IV-rtPA, ainda que essa proporção seja inferior àqueles que evoluem com prognóstico desfavorável. O prognóstico já por si é desfavorável no idoso, no entanto, a

IV-rtPA permite recuperar a autonomia a alguns doentes que, de outra forma, teriam uma evolução inexorável até ao elevado grau de dependência ou morte.

O nosso estudo teve várias limitações: sendo um estudo retrospectivo, não podemos excluir o viés de seleção, uma vez que a decisão para IV-rtPA é tomada individualmente em cada caso; o tamanho da amostra limita as conclusões do estudo, impedindo que se detetem diferenças nos resultados infrequentes (tal como na ocorrência de HICS); a falta de um grupo de controlo impede que se tirem conclusões definitivas sobre a eficácia e segurança da IV-rtPA. No entanto, o fato de vários resultados serem concordantes com outros estudos já publicados, sugere que a nossa amostra é representativa.

Conclusão

O perfil de segurança e benefício da IV-rtPA no idoso foi alvo de controvérsia nos últimos anos, levando a uma criteriosa seleção dos doentes > 80 anos. Na prática clínica, a pequena proporção de doentes que tem um prognóstico favorável leva a que se subestimem os benefícios da IV-rtPA nesta faixa etária. No entanto, a maior mortalidade e pior resultado funcional relacionam-se com o pior prognóstico inerente à história natural nesta faixa etária.

À luz dos potenciais benefícios esperados e pior prognóstico na ausência de tratamento, a idade não deve ser um critério de exclusão para avaliar a possibilidade de IV-rtPA, nomeadamente naqueles com bom estado geral e sem disfunção de órgãos.

A terapêutica de reperfusão no AVC isquémico é uma área em constante debate, havendo vários estudos com fármacos trombolíticos e trombectomia mecânica em curso. Contrariamente aos dados obtidos nos últimos anos, o uso crescente da IV-rtPA nos indivíduos > 80 anos e a sua inclusão em ensaios clínicos e estudos randomizados permitiu obter conclusões acerca dos benefícios dessas estratégias terapêuticas nesta faixa etária.

Cabe ao médico tomar a decisão final de acordo com o perfil do doente e com as orientações, experiência e resultados de cada centro. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Direito a Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Correspondence/Correspondência:

Carla Eira - carla_eira@hotmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-3007-7397>

Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal, Av. Rei D. Duarte, 3504-509 - Viseu

Recebido/Received: 06/11/2017

Aceite/Accepted: 15/12/2017

REFERÊNCIAS

- Asdaghi N, Butcher KS, Hill MD. Risks and benefits of thrombolysis in the elderly. *Int J Stroke*. 2012;7:142-9. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00744.x.
- IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352-63. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
- Pego PM, Nunes AP, Ferreira P, Sousa C, Amaral-Silva A. Thrombolysis in patients aged over 80 years is equally effective and safe. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1532-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.007.
- Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, Kirchner HL, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:266-72. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.003.
- Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:581-641. doi: 10.1161/STR.0000000000000086.
- Toni D, Lorenzano S, Agnelli G, Guidetti D, Orlandi G, Semplicini A, et al. Intravenous thrombolysis with rt-PA in acute ischemic stroke patients aged older than 80 years in Italy. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:129-35. doi: 10.1159/000112323.
- Alshekhlee A, Mohammadi A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, et al. Is thrombolysis safe in the elderly? Analysis of a national database. *Stroke*. 2010;41:2259-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588632.
- Chen Y, Li CH, Wang YX, Zhang CH, Dong Z, Zhang FF, et al. Safety and effectiveness of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in eighty years and older acute ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1852-8.
- Mione G, Ducrocq X, Thilly N, Lacour JC, Vespignani H, Richard S. Outcome of intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged over 80 years. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:843-9. doi: 10.1111/ggi.12565.
- Sagnier S, Galli P, Poli M, Debruxelles S, Renou P, Olindo S, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr*. 2016;16:156. doi: 10.1186/s12877-016-0331-1.
- Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke*. 2010;41:2568-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581884.
- Liu Y, Zhao H, Zhou J, Wang Q, Chen Z, Luo N. Mild stroke and advanced age are the major reasons for exclusion from thrombolysis in stroke patients admitted within 4.5 hours. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1571-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.041.
- Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:826-9. doi: 10.1136/jnnp.2005.086595.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Coscojuela P, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2002;33:1551-6.
- Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke*. 1997;28:957-60.
- Miller DJ, Simpson JR, Silver B. Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complications, risk factors, and newer technologies. *Neurohospitalist*. 2011;1:138-47. doi: 10.1177/1941875211408731.
- Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med*. 2014;2:81. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.08.
- Mazyra M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43:1524-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644815.
- Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, Saver JL. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke*. 2014;45:2728-33. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005135.
- Zhu W, Xiao L, Lin M, Liu X, Yan B. Large-vessel occlusion is associated with poor outcome in stroke patients aged 80 years or older who underwent intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2712-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.021.
- Sobolewski P, Broła W, Stoiński J, Szczuchniak W, Fudala M, Hatałska-Zerebiec R, et al. Intravenous thrombolysis in patients aged more than 80 years in the three rural hospitals in southeast Poland: an observational study. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:689-94. doi: 10.1111/ggi.12135.
- Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenant M, Leys D, Hénon H. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients ≥ 80 years of age. *J Neurol*. 2012;259:1461-7. doi: 10.1007/s00415-011-6359-4.
- Uyttenboogaart M, Schrijvers EM, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Routine thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke patients aged 80 years or older: a single centre experience. *Age Ageing*. 2007;36:577-9. doi: 10.1093/ageing/afm022.
- Perren F, Eriksson A, Jönsson AC, Kremer C. Older women benefit from thrombolysis as much as older men. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1882-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.001.