



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

REVISÃO SISTEMÁTICA: TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Sofia Sequeira Tomé Bettencourt Ribeiro

Julho'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

REVISÃO SISTEMÁTICA: TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NA ENDOCARDITE INFECCIOSA

Sofia Sequeira Tomé Bettencourt Ribeiro

Orientado por:

Prof. Doutor José Ferro

Julho'2018

RESUMO

Introdução – O Acidente Vascular cerebral (AVC) é a principal complicação neurológica da endocardite infecciosa, ocorrendo em cerca de 20-40% dos casos. O rápido diagnóstico e tratamento são a chave para o sucesso da recuperação destes doentes. Contudo, os tratamentos actuais apresentam resultados controversos no que respeita à sua eficácia e segurança.

Objectivo – Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento por trombectomia comparativamente aos trombolíticos no AVC isquémico no contexto de endocardite.

Métodos – Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, recorrendo às bases de dados electrónicas da Scielo, b-on, Pubmed e Cochrane. Outros estudos obtiveram-se através da consulta das referências dos artigos seleccionados. As expressões de busca utilizadas foram “stroke endocarditis thrombolysis”, “stroke endocarditis thrombectomy”, “stroke AND endocarditis AND thrombolysis”, “endocarditis AND thrombolysis”, “stroke AND endocarditis AND thrombectomy”, “endocarditis AND thrombectomy”, “endocarditis AND stroke AND recombinant tissue plasminogen activator”, “endocarditis AND stroke AND urokinase” e “endocarditis AND stroke AND streptokinase”.

Resultados – A pesquisa inicial levou à obtenção de uma amostra de 262 artigos, dos quais 30 foram seleccionados através da leitura do título e resumo. Destes, depois de lido o texto integral, foram escolhidos 25 artigos, sendo 24 séries de casos clínicos e 1 estudo retrospectivo de séries de casos. Para a análise estatística recorreu-se a tabelas 2x2 comparando os resultados da trombectomia em relação à trombólise intravenosa (IV), trombectomia relativamente ao tratamento combinado e trombólise IV comparativamente ao tratamento combinado. O risco de hemorragia intracraniana foi 4,25 vezes maior nos doentes expostos a trombólise IV relativamente aos que faziam trombectomia ($p=0,00046$), diferença de risco de 76,47%. Observou-se também tendência para maior independência ($mRS \leq 2$) nos tratados por trombectomia (p -value entre 0,05 e 0,1) relativamente aos tratados com trombólise IV.

Conclusões – A trombectomia mecânica pode ser uma alternativa nos doentes com endocardite infecciosa, nos quais a utilização de trombolíticos poderá estar contraindicada.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Endocardite; Trombólise; Trombectomia; Embolia Cerebral.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Background – Ischemic stroke is a serious neurologic complication of infective endocarditis, with an incidence of 20-40% in these patients. However, the safety and efficacy of its treatment is not well established.

Objective – This systematic review’s aim was to evaluate the efficacy and safety of thrombectomy in comparison to thrombolysis in infective endocarditis associated stroke.

Methods – This systematic review included articles searched in electronic databases such as Scielo, b-on, Pubmed and Cochrane and through the references of the articles selected to this review. The keywords used were “stroke endocarditis thrombolysis”, “stroke endocarditis thrombectomy”, “stroke AND endocarditis AND thrombolysis”, “endocarditis AND thrombolysis”, “stroke AND endocarditis AND thrombectomy”, “endocarditis AND thrombectomy”, “endocarditis AND stroke AND recombinant tissue plasminogen activator”, “endocarditis AND stroke AND urokinase” e “endocarditis AND stroke AND streptokinase”.

Results – There were 262 articles identified, from which 30 were selected after reading their abstracts. After reading the complete article 25 were selected, 24 case reports and 1 single-center, retrospective, descriptive case series. To the statistical analysis were used 2x2 tables to compare the results of treatment with thrombolysis, trombectomy and combination therapy. The risk of intracranial hemorrhage was 4,25 times higher in the trombolysis group comparing to the thrombectomy group ($p=0,00046$), with a risk difference of 76,47%. There was also a tendency to greater independence ($mRS \leq 2$) in the first group. (p-value between 0,05 and 0,1).

Conclusion – Favorable outcomes related to the use of mechanical thrombectomy in infective endocarditis associated stroke may be used to guide clinical decision making in selected patients.

Keywords: Ischemic stroke; Infective endocarditis; Thrombolysis; Thrombectomy; Cerebral Embolism

This paper expresses the author’s opinion and not FML’s one.

INDICE

Introdução.....	6
Enquadramento Teórico.....	8
Métodos.....	12
Critérios de Selecção de Estudos.....	12
Métodos de Pesquisa.....	12
Seleção dos Estudos.....	13
Procedimento de Recolha de Dados.....	13
Avaliação do Risco de Viés dos Estudos.....	13
Apresentação dos resultados.....	14
Seleção e Características dos Estudos.....	14
Resultados dos Estudos Individuais.....	23
Síntese dos Resultados.....	40
Análise da Qualidade dos Artigos.....	47
Discussão.....	51
Discussão dos Resultados.....	51
Limitações.....	53
Pontos Fortes do Artigo.....	53
Implicações para a Prática Clínica.....	54
Implicações para a Investigação.....	54
Conclusões.....	54
Agradecimentos.....	56
Referências.....	57
Anexos.....	61

INTRODUÇÃO

Das complicações extra-cardíacas da endocardite infecciosa, as neurológicas são das mais frequentes, ocorrendo em cerca de 25 a 70% dos pacientes (Morris et al, 2014). Entre estas temos o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, a hemorragia intracraniana, os aneurismas infecciosos intracranianos, os abscessos cerebrais e a meningite. O AVC isquémico é a mais frequente, ocorrendo em cerca de 20 a 40% dos doentes com endocardite (Morris et al, 2014; Sonnevile et al, 2011), e estando associado a maior mortalidade do que nos doentes sem estas complicações.

Ainda que o diagnóstico precoce e consequente tratamento sejam a chave para um melhor prognóstico muitos aspectos da terapêutica desta entidade são ainda controversos. As recomendações seguidas para este fim são em muitos dos casos baseadas em evidências contraditórias sobre a utilidade e eficácia de determinadas intervenções, bem como o seu tempo de implementação.

Ao contrário do que acontece nos AVCs isquémicos de origem não infecciosa, quando a sua etiologia tem como base êmbolos provenientes da endocardite a trombólise tem sido mencionada como contra-indicada (Morris et al, 2014; Sonnevile et al, 2011). Por outro lado, a trombectomia parece ter resultados encorajadores em casos recentes (Dababneh et al, 2012; Kim et al, 2014; Sukumaran, 2012).

A maior parte das recomendações no âmbito das complicações neurológicas da endocardite infecciosa são baseadas em opiniões divergentes, que se devem sobretudo a estudos com número de doentes não representativo, diferentes características dos doentes observados, diferentes tempos de tratamento e de seguimento, estando, de momento, apenas descritas em séries de casos clínicos com poucos doentes, o que dificulta a generalização das suas conclusões.

Desta forma, seria importante fazer uma revisão sistemática que analisasse um maior número de pacientes de forma a poderem ser retiradas algumas conclusões no que se refere à utilidade, segurança e eficácia da realização de trombectomia no caso de AVCs isquémicos, em comparação com a utilização de trombolíticos.

É neste contexto, e pela necessidade de reunir os dados presentes na literatura para o melhor tratamento destes doentes, que tenham como base evidências científicas, que surgiu a presente revisão sistemática. Assim, pretende-se contribuir através da

recolha, tratamento e síntese dos resultados para o esclarecimento da melhor estratégia terapêutica a utilizar nestes casos.

A questão de investigação definida a que se pretende responder é a de qual a estratégia de tratamento de AVC isquémico, no contexto de endocardite infecciosa, mais eficaz e segura.

Ao longo do trabalho são revistas as principais estratégias actualmente utilizadas no tratamento destes doentes, nomeadamente, a trombólise intravenosa, trombólise intra-arterial e trombectomia mecânica e são identificadas aquelas ou a combinação das quais apresenta melhores resultados, atentando na recuperação do doente a longo prazo.

Pretende ainda analisar-se a relação entre a utilização de trombolíticos intravenosos, intra-arteriais ou trombectomia e hemorragia intracraniana apresentando para cada estudo se ocorreu ou não hemorragia pós tratamento e a presença ou não de aneurismas micóticos de modo a esclarecer se o mau prognóstico do doente estará somente associado à estratégia terapêutica utilizada ou também a uma apresentação de base desde logo menos favorável.

Esta revisão sistemática segue a recomendação PRISMA estando dividida segundo o tópico dos métodos onde são referidos os critérios de selecção, as fontes de informação, os métodos de pesquisa, a selecção dos estudos, o processo de recolha dos dados e os critérios usados na avaliação da qualidade dos estudos abordados. O tópico dos resultados, que aborda as características dos estudos e os seus resultados, organizados de acordo com a estratégia terapêutica seleccionada e ainda uma análise estatística dos resultados finais. Na discussão é feito um sumário da evidência recolhida e uma interpretação geral dos resultados, bem como as suas implicações para o futuro.

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Existem duas formas principais de endocardite, nomeadamente a endocardite infecciosa e a endocardite trombótica não bacteriana, onde se incluem a endocardite marântica e a endocardite de Libman-Sacks, sendo a endocardite infecciosa a mais frequente.

O endocárdio tende a ser resistente à colonização bacteriana, pelo que, para que ocorra endocardite é necessária uma lesão deste, que, ao promover a interacção entre o tecido conjuntivo subendotelial e as plaquetas e fibrina em circulação, facilite a formação de trombos, os quais, subseqüentemente, e na presença de uma bacteriemia, levarão à formação de uma vegetação. (Grecu et al, 2014; Ferro et al, 2014; Silver et al, 2016)

A endocardite infecciosa tem uma incidência de cerca de 3 a 9 casos por cada 100000 indivíduos por ano, sendo os homens os mais afectados. (Morris et al, 2014) O maior risco está associado aos indivíduos com válvulas protésicas, regurgitação mitral, estenose aórtica ou outras alterações valvulares e dano endocárdico causado por partículas circulantes provenientes, por exemplo, do consumo de drogas intravenosas. Outros factores de risco conhecidos são a diabetes mellitus, a hemodiálise e as doenças cardíacas congénitas. Os microorganismos causadores desta patologia têm a particularidade de promover a agregação plaquetária, e conseqüentemente a formação de vegetações, sendo os microorganismos mais frequentemente associados o *Streptococcus* e o *Staphylococcus*, com uma actual maior prevalência do segundo. Contudo, em 10 % dos casos as culturas são negativas devido ao tratamento prévio do doente com antibióticos ou por se tratarem de organismos fastidiosos como as espécies da *Bartonella* e *Brucella*. (Silver et al, 2016; Sonnevile et al, 2011)

Em cerca de 25 a 70% dos casos existem complicações neurológicas decorrentes da endocardite, sendo causa de pior prognóstico, maior morbidade e mortalidade. A possibilidade de ocorrência destas complicações depende das características das vegetações, sendo as maiores (>10 mm) e com maior mobilidade as mais propícias a complicações, do microorganismo envolvido, sendo o *Staphylococcus aureus* aquele que está associado a um pior prognóstico, da idade do doente, tanto pior quanto mais avançada a idade, e do início do tratamento antibiótico, que reduzirá tanto mais a

probabilidade de complicações quanto mais cedo for introduzido. (Grecu et al, 2014; Morris et al, 2014; Silver et al, 2016)

Quanto ao tipo de complicações neurológicas estas podem ser AVCs isquémicos, que se manifestam sintomaticamente em cerca de 20 a 40% dos doentes com endocardite infecciosa. A sua sintomatologia depende do seu local de ocorrência consistindo essencialmente em défices focais. As hemorragias cerebrais, que se manifestam em cerca de 4 a 27% dos doentes, podem resultar da conversão hemorrágica de um AVC isquémico, o que acontece em um terço dos casos, resultar de vasculite ou da ruptura de um aneurisma infeccioso. Deve suspeitar-se desta última entidade no caso do paciente se encontrar febril e ter um défice neurológico súbito. Os aneurismas micóticos estão presentes em 2 a 4% dos doentes com endocardite infecciosa. Pensa-se que sejam o resultado da destruição do vaso por parte do microorganismo invasor quando este atinge os vasos sanguíneos cerebrais através de cardioembolização para o lúmen destes vasos ou para os seus vasa vasorum. Quando a endocardite é bacteriana, os vasos mais afectados tendem a ser os distais, como a artéria cerebral média, ao contrário do que acontece quando o microorganismo se trata de um fungo, sendo que nestes casos vasos como as artérias basilares e carótidas internas são mais frequentemente afectados. Também a meningite, que ocorre em cerca de 1 a 20% destes doentes e os abscessos cerebrais, em 1 a 7%, se apresentam como potenciais complicações neurológicas desta entidade. (Morris et al, 2014; Sonnevile et al, 2011)

A aplicação de exames imagiológicos demonstrou que estas complicações são em muitos dos casos assintomáticas, tendo sido detectadas lesões cerebrais em 80% dos doentes com endocardite infecciosa, após a aplicação de ressonâncias magnéticas (RM) sistemáticas, a maior parte dos quais não apresentava qualquer sintomatologia neurológica. (Morris et al, 2014)

O AVC isquémico é a complicação mais frequente, sendo responsável por 40 a 50% das complicações neurológicas nestes doentes (Sonneville et al, 2011). Este ocorre devido à fragmentação da vegetação cardíaca, com conseqüente embolização cerebral, o que tende a ocorrer cerca de uma a duas semanas após o início da doença (Silver et al, 2016). A artéria mais frequentemente afectada tende a ser a artéria cerebral média, pela grande percentagem de sangue que chega a esta região.

O risco de ocorrência de um AVC isquémico diminui, independentemente da válvula afectada ou do microorganismo envolvido, após a implementação de terapêutica antimicrobiana, durante uma semana, para cerca de 3%. (Dickerman et al, 2007; Ferro et al, 2014; Silver et al, 2016).

Nos AVCs isquémicos agudos, fora do contexto de endocardite, o tratamento preconizado é de trombólise intravenosa até 4 horas e meia após a instalação dos sintomas, devendo ser realizada o mais depressa possível, preferencialmente até uma hora depois do início da sintomatologia.

Já a trombólise intra-arterial e a trombectomia mecânica são utilizadas nos casos de AVC com início há menos de 6 horas, que tenham ocorrido na artérias proximais e que não sejam candidatos a trombólise intravenosa, necessitando por isso de ser realizada uma angiografia prévia. O tratamento com trombolíticos tem como racional o facto de a trombólise promover a resolução do trombo pela sua acção na fibrina presente na vegetação e também na fibrina que se pode desenvolver posteriormente nos êmbolos provenientes desta vegetação. Actualmente a utilização da trombólise intra-arterial é muito restrita, ao contrário do que se passa com a trombectomia mecânica. (Jauch et al, 2013)

Não obstante, ao contrário do que acontece nos AVCs isquémicos de origem não infecciosa, quando a sua etiologia tem como base êmbolos provenientes da endocardite a trombólise estará, para alguns autores, contra-indicada (Morris et al, 2014). Tal, deve-se ao maior risco de transformação hemorrágica da zona de enfarte, sendo parte destas transformações devido à ruptura de aneurismas micóticos, e em menor proporção à presença de arterite piogénica, de microabcessos, arterite mediada pelos complexos auto-ímmunes ou pela infiltração da vasculatura (Novya et al, 2013; Asaithambi et al, 2013). Ainda assim, têm sido encontrados resultados controversos em diversos estudos.

Os resultados que demonstram o maior risco de hemorragia intracerebral nestes doentes, corroboram a necessidade de análise caso a caso dos riscos relativamente aos benefícios desta intervenção. Para além disto, torna-se urgente um diagnóstico precoce de endocardite infecciosa neste subgrupo de doentes com AVC, uma vez que tal condicionará todo o prognóstico. (Asaithambi et al, 2013)

Em contrapartida, a utilização de trombectomia mecânica, dado que parece não se apresentar como uma fonte de risco para a ocorrência de hemorragia intracraniana, tem-se apresentado como uma hipótese a ser considerada. (Kim et al, 2014).

Alguns autores defendem que, na presença de suspeição clínica de endocardite infecciosa, pela apresentação febril, presença de um sopro cardíaco, presença de estigmas de endocardite como as lesões de Janeway, os nódulos de Osler ou as manchas de Roth, leucocitose e anemia, têm de ser pesadas desde logo as consequências do risco da aplicação de trombolíticos nestes doentes face aos que não têm suspeita de endocardite, uma vez que o seu diagnóstico definitivo só poderá ser feito na presença de hemoculturas positivas e de ecocardiografias demonstrando a presença de vegetações, o que muitas vezes não consegue ser feito em tempo útil. (Walker et al, 2012)

No tratamento agudo do AVC isquémico está ainda recomendada a administração de aspirina dentro de 24 a 48h após o início dos sintomas. (Jauch et al, 2013) No caso de endocardite, a utilização de antitrombóticos apresenta resultados controversos, isto porque, se por um lado a utilização de antiagregantes plaquetários diminui o risco de formação de trombos diminuindo a possibilidade da ocorrência de AVC isquémico, esta também aumenta o risco de hemorragia (Morris et al, 2014). Assim, actualmente e de acordo com as orientações da Sociedade Europeia de Cardiologia o tratamento antitrombótico não está indicado para os doentes com endocardite. Os indivíduos sob antiplaquetários aquando do diagnóstico não devem interromper a terapia a não ser que exista uma hemorragia intracraniana. A administração de anticoagulantes como forma de prevenir a ocorrência ou melhorar o prognóstico de AVC não é recomendada. No caso de estarem sob anticoagulação, os antagonistas da vitamina K devem ser substituídos por heparina não fraccionada durante duas semanas, a não ser no caso de hemorragia intracraniana em que a anticoagulação deve ser totalmente interrompida. Contudo, se o doente tiver uma prótese valvular a heparina não fraccionada ou de baixo peso molecular deve ser reiniciada logo que possível. Ainda assim novos estudos continuam a ter resultados contraditórios. (Habib et al, 2015)

MÉTODOS

1. Critérios de Seleção de Estudos

Para a elaboração da questão de investigação, definição dos critérios de inclusão e de exclusão foram definidas as características do estudo usando a estratégia PICOS:

P: Participantes – indivíduos com 18 anos ou mais e que tenham sofrido um AVC isquémico no contexto de uma endocardite;

I: Intervenção – tratamento do AVC isquémico no contexto de endocardite com trombectomia;

C: Comparador – tratamento do AVC isquémico no contexto de endocardite com trombólise, IV ou IA

O: Resultados – hemorragia intracraniana, melhoria neurológica na NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), mortalidade e dependência avaliada pela Escala modificada de Rankin (mRS)

S: Estudos – descrição de casos, séries de casos, estudos transversais, estudos caso-controlo, estudos experimentais controlados, aleatorizados ou não.

De acordo com esta questão foram definidos como critérios de inclusão estudos onde fosse avaliada a influência da estratégia de tratamento usada no AVC, com discriminação dos métodos utilizados nessa avaliação e com uma amostra que se restringisse à população adulta (18 anos ou mais) vítima de AVC isquémico no contexto de endocardite. Foi ainda critério de inclusão a disponibilidade dos textos na sua versão integral.

2. Métodos de Pesquisa

Os artigos procurados não tiveram qualquer restrição temporal de forma a abranger a maior quantidade de resultados possível neste assunto, onde as fontes de informação são, já por si, escassas.

Realizou-se a pesquisa nos idiomas português, inglês, francês e espanhol nas seguintes bases de dados: Scielo, b-on, Pubmed e Cochrane.

As combinações de palavras-chave utilizadas foram “stroke endocarditis thrombolysis”, “stroke AND endocarditis AND thrombolysis”, “endocarditis AND thrombolysis”, “stroke endocarditis thrombectomy”, “stroke AND endocarditis AND thrombectomy”, “endocarditis AND thrombectomy”, “endocarditis AND stroke AND recombinant tissue plasminogen activator”, “endocarditis AND stroke AND urokinase” e “endocarditis AND stroke AND streptokinase”.

3. Selecção dos Estudos

Os títulos e resumos foram avaliados, relativamente à sua relevância e tipo de estudo, de acordo com os critérios de selecção previamente estabelecidos. Foram obtidos os textos integrais destes artigos somente após a sua avaliação inicial e se estes satisfizessem os critérios de selecção. Por último, os artigos foram analisados na íntegra de modo a identificar aqueles que realmente cumpriam os critérios de inclusão.

4. Procedimento de Recolha de Dados

A extracção de dados dos estudos que integram esta revisão foi realizada evidenciando o título do estudo, as características da amostra (dimensão e idade média dos participantes), o tempo desde o início do AVC até ao seu tratamento, o tempo de seguimento, os resultados medidos e as conclusões do estudo.

5. Avaliação da qualidade dos Estudos Incluídos

Para cada estudo a sua qualidade foi avaliada segundo os seguintes critérios: se o objectivo do artigo estava claramente exposto, nomeadamente se tinha as palavras “descrição de caso” no título, bem como se era referido o que o artigo acrescentava à literatura médica; se a amostra tratada foi descrita relativamente à informação demográfica, sintomatologia, exame objectivo, histórico médico relevante e métodos de diagnóstico a que se recorreu; se a intervenção utilizada foi explicitada, quanto ao tipo de intervenção e de administração; se foi reportada a descrição da recuperação, aguda e tardia, segundo as escalas do NIHSS e mRS; se houve ocultação dos avaliadores, o que neste caso não foi explicitado em nenhum dos artigos e tratando-se de casos de séries foi assumido nesta avaliação que não teria existido ocultação dos avaliadores em nenhum caso. Foi ainda avaliado se o tempo de seguimento dos doentes foi adequado, tendo sido definido um tempo mínimo de seguimento de 3 meses desde o dia do AVC; se nos resultados de cada artigo foi descrita a ocorrência ou não de

recanalização, hemorragia intra-craniana e hemorragia sistémica. Por fim, foi avaliado se os artigos apresentavam uma revisão da literatura, justificações para os resultados obtidos e conclusões retiradas do caso.

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

1. Selecção e características dos estudos

A amostra potencial era constituída por 262 artigos: b-on (131), Cochrane (19); Pubmed (111) e SciElo (1). A leitura e análise dos títulos e abstracts permitiram excluir parte destes artigos por não cumprirem os critérios de inclusão. Assim, seleccionaram-se 30 artigos, b-on (9), Pubmed (20) e Scielo (1) que pareciam poder incluir-se nos critérios previamente definidos. A sua análise integral levou à exclusão de 5 artigos. Um dos artigos foi excluído por não referir o tratamento realizado para as embolias cerebrais, centrando-se apenas na intervenção cardiotorácica. Outro dos estudos foi excluído por não referir separadamente os doentes tratados com trombectomia e com trombolíticos. O terceiro artigo foi excluído por se tratar de um editorial e o quarto estudo foi excluído por não terem sido utilizados trombolíticos ou trombectomia no tratamento do doente. O quinto estudo foi excluído por apresentar os resultados agregados e não individualizados.

A amostra final daí resultante foi de 25 artigos que se apresentam na seguinte tabela:

Número e Título	Tipo estudo	Duração Semanas	Dimensão amostra	Idade	Género	Endocardite suspeita	Estratégia	NIHSS inicial	Resultados agudos	Resultados tardios	Oclusão arterial	Mortalidade	Aneurisma micótico	Hemorragia Intracerebral	Recanalização
1. Intravenous thrombolysis is unsafe in stroke due to infective endocarditis	Caso clínico	24	1	27	F	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV 0,9mg/kg 2:35h após sintomas	15	NIHSS de 20, 1h após tratamento	NIHSS de 1, 6 meses depois.	Ramos M2/M3 da ACM esquerda	Não	Não refere	Não	Não refere
2. Effectiveness of Thrombolytic Therapy in Acute Embolic Stroke due to Infective Endocarditis	Caso clínico	6	1	70	M	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV 0,9mg/kg 2:30h após sintomas	13	Não refere	NIHSS passou a 5, em 6 semanas	Não refere	Não	Não	Não	Sim
3. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature	Caso clínico	28	1	68	M	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV (0,9mg/kg) 2:15 h após sintomas	12	NIHSS de 22 após 24h do tratamento	NIHSS de 1, 7 meses depois. mRS de 2.	Ramo M2 da ACM esquerda	Não	Sim	Sim	Sim
4. Successful intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis	Caso clínico	36	1	56	M	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV 2:36h após sintomas	15	NIHSS de 4, 48h após tratamento	Funcionalmente independente	Não refere.	Não	Não especificado	Não	Não refere
5. Fatal outcome following thrombolysis for stroke secondary to infectious endocarditis	Caso clínico	1	1	49	M	Depois do tratamento do AVC	Bólus rtPA IV (0,9 mg/Kg) 2:05h depois do início dos sintomas seguida de infusão de 81 mg.	17	NIHSS de 14, quinze minutos após tratamento. Contudo, trinta minutos depois do tratamento houve deterioração do estado de consciência, com entrada em coma.	Não aplicável	Oclusão distal do ramo M1 da ACM esquerda	O doente apresentou choque séptico com falha multiorgânica tendo entrado em hipotensão com enfarte do miocárdio ao fim do quinto dia de internamento	Não refere	Sim	Não refere

6. Intracranial Hemorrhage Following Thrombolytic Use for Stroke Caused by Infective Endocarditis	Casos clínicos	Não refere	3	46	M	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV(0,9mg/kg) 1:50h após início dos sintomas	15	Alterações neurológicas 1h depois do tratamento, com melhoria nos dias seguintes.	Não aplicável	Oclusão proximal da ACM direita.	Declínio do estado de consciência e morte ao fim de 7 dias.	Não	Sim	Não refere
				65	F	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV (0,9mg/kg) 2h após início dos sintomas	21	Exame neurológico inalterado 24 horas após tratamento, mas melhoria gradual posterior.	Não refere	Oclusão da ACM esquerda	Não	Não	Sim	Não
				Ver tabela 4											
7. Clinical Characteristics and Thrombolytic Outcomes of Infective Endocarditis-Associated Stroke	Estudo retrospectivo de séries de casos	Não refere	11 doentes com AVC isquémico puro	Não específica	Não específica	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV	15	mRS 5	Não refere	Não refere	Não	Apenas um dos doentes apresentava, e foi um dos que sofreu hemorragia intracraniana	Sim	Não refere
						Depois do tratamento do AVC	rtPA iv	8	mRS 6	Não aplicável		Sim			

						Depois do tratamento do AVC	2 pacientes com tratamento combinado, ver tabela 4.	VER TABELA 4			VAR TABELA 4		VER TABELA 4		
						Suspeita	7 tratados sem trombolíticos	16	mRS: 4	Não refere		Não	Não		
						Conhecida		13	mRS 6			Sim			
						Suspeita		1	mRS 0			Não			
						Desconhecida inicialmente		2	mRS 1			Não			
						Desconhecida inicialmente		19	mRS 4			Não			
						Suspeita		14	mRS 6			Sim			
						Desconhecida inicialmente		9	mRS 4			Não			
8.Safety of intravenous thrombolysis in embolic stroke by infective endocarditis	Caso Clínico	24	1	62	M	Depois do tratamento do AVC	tPA IV 40 minutos após início sintomas	18	NIHSS de 18 após 24 h do tratamento	Capaz de andar com ajuda ao fim de 6 meses	Oclusão do segmento supraclinoide u da ACI	Não	Não refere	Não	Não
9. Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain	Caso clínico	Não refere	1	57	M	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV(0,9 mg/kg) 3h após início sintomas	14	Agravamento com letargia e hemiplegia direita	Não refere	Oclusão do segmento M1 da ACM esquerda	Não	Não refere	Sim	Não refere
10. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis: a dangerous combination	Caso clínico	9	1	72	M	Depois do tratamento do AVC	72 mg rtPA IV 90 min após início sintomas	10	NIHSS de 8 inicialmente, passou para 12 ao fim de 6h	mRS de 4, 9 semanas depois	Não refere	Não	Não refere	Sim	Não refere

11.Neurologica I complications of infective endocarditis: controversies	Casos clínicos	Não refere	3	25	F	Depois do tratamento do AVC	rtPA IV 1h após início sintomas	16	NIHSS de 14 logo após trombólise	Não aplicável	Não refere	Ao 12º dia após tratamento, por coagulação intravascular disseminada	Não refere	Sim	Não refere
---	-------------------	---------------	---	----	---	-----------------------------------	---------------------------------------	----	--	---------------	------------	--	------------	-----	---------------

Tabela 1: Casos clínicos em que foi realizada trombólise intravenosa

Número e Título	Tipo Estudo	Duração Semanas	Dimensão amostra	Idade	Gênero	Endocardite suspeita	Estratégia	NIHSS inicial	Resultados agudos	Resultados tardios	Oclusão arterial	Mortalidade	Aneurisma micótico	Hemorragia Intracerebral	Recana- lização
12.Successful Intra-Arterial Thrombolysis in Basilar Thrombosis Secondary to Infectious Endocarditis	Caso clínico	3	1	31	F	Suspeita antes do tratamento	Trombólise e IA 5h após início sintomas	13	NIHSS de 5 e mRS de 2 após 3 semanas	Não refere	Oclusão da junção vertebrobasilar e da metade proximal da artéria basilar	Não	Não	Não	Sim

Tabela 2: Casos clínicos em que foi realizada trombólise intra-arterial

Número e Título	Tipo estudo	Duração semanas	Dimensão amostra	Idade	Gênero	Endocardite suspeita	Estratégia	NIHSS inicial	Resultados agudos	Resultados tardios	Oclusão arterial	Mortalidade	Aneurisma micótico	Hemorragia Intracerebral	Recanalização
13. Endovascular intervention for acute stroke due to infective endocarditis	Caso clínico	2	1	67	F	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica 24h após início sintomas.	Não refere	mRS de 6	Não aplicável	Oclusão entre os ramos M1 e M2 da ACM esquerda	Faleceu uma semana depois por embolia pulmonar.	Não refere	Não	Sim
14. Forced Arterial Suction Thrombectomy of Septic Embolic Middle Cerebral Artery Occlusion Due to Infective Endocarditis: an Illustrative Case and Review of the Literature	Caso clínico	12	1	40	F	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica 5h após início sintomas	15	NIHSS de 3 48h após tratamento	mRS de 2 ao fim de três meses.	Oclusão do ramo M1 da ACM esquerda	Não	Não refere	Não	Sim
15. Successful mechanical thrombectomy of acute middle cerebral artery occlusion due to vegetation from infective endocarditis	Caso clínico	Não refere	1	33	M	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica 2:30h após início sintomas	14	NIHSS de 4, 24h após tratamento, e de 0 após quatro dias.	Não refere	Oclusão do ramo M1 da ACM esquerda.	Não	Não refere	Não	Sim
16. First Reported Use of Retrievable Stent Technology for Removal of a Large Septic Embolus in the Middle Cerebral Artery	Caso clínico	Não refere	1	78	F	Previamente ao tratamento	Trombólise mecânica com embolectomia menos de 3h após sintomas	16	NIHSS de 12, 24h após tratamento	Não refere	Oclusão do segmento M2 da ACM direita.	Não	Não refere	Não	Sim
17. Abiotrophia defectiva endocarditis presenting with hemiplegia	Caso clínico	6	1	23	F	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica	Não refere	Não refere	Manteve sintomas neurológicos	Oclusão do segmento M1 da ACM direita	Não	Não refere	Não	Não refere
18. Complex decision-making in stroke: preoperative	Caso clínico	2	1	40	?	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica	3	NIHSS e mRS de 0 ao fim de 13 dias	Não refere	Oclusão distal do segmento M1 da	Não	Não refere	Não	Sim

mechanical thrombectomy of septic embolus for emergency cardiac valve surgery											ACM direita				
19. Intra-arterial mechanical thrombectomy: na effective treatment for ischemic stroke caused by endocarditis	Casos clínicos	12	3	33	M	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica	14	NIHSS de 1 aquando da alta	mRS de 1, 3 meses após o tratamento	Oclusão distal do segmento M1 da ACM esquerda	Não	Não refere	Não	Sim
		Não refere		67	M	Depois do tratamento	Trombectomia mecânica	13	NIHSS de 3 à data da alta	NIHSS de 0 e mRS de 1 meses após o tratamento	Oclusão do segmento M1 da ACM direita	Não	Não refere	Não	Sim
		12		39	F	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica	15	NIHSS de 4 à data da alta	mRS de 2 ao fim de 3 meses	Oclusão do segmento M2 da ACM esquerda	Não	Não refere	Não	Sim
20. Endovascular management of cerebral septic embolism: three recent cases and review of the literature	Casos clínicos	Não refere	3	Não refere	Não refere	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica	12	NIHSS de 1	Não refere	Oclusão do segmento M1 da ACM direita	Não	Não refere	Não	Sim
				Não refere	Não refere	Não refere	Trombectomia mecânica	18	NIHSS de 5	Não refere	Oclusão do segmento M2 da ACM	Não	Não refere	Não	Sim
Tabela 4															
21. Severe Vasospasm of the Middle Cerebral Artery after Mechanical Thrombectomy Due to Infective Endocarditis: An Autopsy Case	Caso clínico	Não refere	1	72	M	Após tratamento AVC	Trombectomia mecânica	Não refere	mRS de 6	Não aplicável	Oclusão segmento M2 ACM esquerda	Faleceu por TEP ao fim de 9 dias	Não refere	Não	Não

22. Infective Endocarditis Complicated by Acute Ischemic Stroke from Septic Embolus: Successful Solitaire FR Thrombectomy	Caso clínico	4 dias	1	70	F	Previamente ao tratamento	Trombectomia mecânica	24	Melhoria completa ao 4º dia	Não refere	Oclusão do segmento M2 ACM esquerda	Não	Não	Não	Sim
---	--------------	--------	---	----	---	---------------------------	-----------------------	----	-----------------------------	------------	-------------------------------------	-----	-----	-----	-----

Tabela 3: Casos clínicos em que foi realizada trombectomia

Número e Título	Tipo estudo	Duração semanas	Dimensão amostra	Idade	Gênero	Endocardite conhecida	Estratégia	NIHSS inicial	Resultados agudos	Resultados tardios	Oclusão arterial	Mortalidade	Aneurisma micótico	Hemorragia Intracerebral	Recanalização
23. Endovascular Treatment for Cerebral Septic Embolic Stroke	Caso clínico	32	1	73	M	Antes do tratamento	Trombectomia + rtPA IA(10mg)	20	NIHSS de 2	Após 8 meses NIHSS era de 0.	Oclusão distal da ACI direita, com extensão para M1 e A1	Não	Não	Não	Sim
24. Successful Recanalization of a Septic Embolus with a Balloon Mounted Stent after Failed Mechanical Thrombectomy	Caso clínico	8	1	24	F	Antes do tratamento	rtPA IA (4 mg) + trombectomia mecânica + trombectomia aspirativa + angioplastia balão	18	NIHSS de 7, 24h após tratamento	Ao fim de dois meses, o NIHSS era de 2.	Oclusão do segmento terminal da ACI esquerda e do segmento M1 da ACM	Não	Não refere	Não	Recanalização parcial com trombectomia mecânica. Reocclusão do vaso seguida de trombectomia aspirativa sem sucesso. Após a angioplastia houve recanalização total.
25. Effectiveness of Mechanical Embolectomy for Septic Embolus in the Cerebral Artery Complicated with Infective Endocarditis	Caso clínico	4	1	39	F	Depois do tratamento	Trombólise intra-arterial + trombectomia mecânica	16	NIHSS de 7 ao fim de 3 dias depois do tratamento.	Um mês depois NIHSS era de 3	Oclusão proximal do segmento M1 da ACM	Não	Não refere	Não	Recanalização depois da trombectomia
6. Intracranial Hemorrhage Following Thrombolytic Use for Stroke Caused by Infective	Casos clínicos	Não refere	3	61	M	Depois do tratamento	rtPA IV (0,9mg/kg) 1:30h após início dos sintomas. Pela ausência de melhoria	17	Nível de consciência diminuiu 24 horas depois, tendo recuperado	Não refere	Não presente	Não	Não	Sim	Não aplicável

Endocarditis							recorreram a intervenção IA		nos dias seguintes.						
7.Clinical Characteristics and Thrombolytic Outcomes of Infective Endocarditis-Associated Stroke	Estudo retrospectivo	Não refere	11 doentes com AVC isquémico puro	Não específica	Não específica	Depois do tratamento	rtPA IA + trombectomia	14	mRS de 6	Não aplicável	Tabela 1	Sim	Tabela 1	Sim	Não refere
							rtPA IV + trombectomia	14	mRS de 6	Não aplicável		Sim		Sim	
20. Endovascular management of cerebral septic embolism: three recent cases and review of the literature	Casos clínicos	Não refere	3	Tabela 3											
				Não refere	Não refere	Não refere	rtPA IA	19	NIHSS de 17	Não refere	Oclusão do segmento M1 da ACM	Não	Não refere	Não	Sim

Tabela 4: Casos clínicos com tratamento misto

Legenda:

F- feminino

M-masculino

2. Resultados dos estudos individuais

Todos os estudos utilizados nesta revisão sistemática estão publicados em inglês ou espanhol, sendo todos artigos do tipo caso clínico à exceção de um deles que é um estudo retrospectivo de séries de casos. Cumprindo um dos critérios de inclusão todos eles descrevem casos de doentes com mais de 18 anos. O estado inicial dos doentes foi reportado em quase todos os casos através da escala de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Esta escala é utilizada para quantificar objectivamente as alterações provocadas pelo AVC, avaliando o nível de consciência dos doentes, os movimentos oculares, o campo visual, a presença ou não de paralisia facial, a força dos membros superiores e inferiores, a presença ou não de ataxia, a sensibilidade, a linguagem, a disartria e o neglect. (Jr et al, 2003) O resultado do tratamento dos doentes também foi em alguns casos reportado usando a mesma escala, contudo noutros casos foi ainda utilizada a escala de Rankin modificada, para avaliar a sua funcionalidade pós-AVC. (Wilson et al, 2002) Por fim, existiram alguns artigos que não objectivaram as alterações neurológicas através de nenhuma escala, tendo estas sido transmitidas em forma de descrição, sendo por isso apresentadas nesta parte da revisão da mesma forma. Foi ainda, em alguns casos, mas não em todos, reportada a recanalização ou não após o tratamento, bem como a presença ou ausência de aneurismas micóticos aquando da avaliação imagiológica inicial.

Os vários estudos apresentados pretendem analisar o resultado do tratamento de embolias cerebrais com diferentes estratégias, sendo a utilização de trombolíticos essencialmente realizada previamente ao conhecimento da presença de endocardite nestes doentes, uma vez que esta condição é considerada por muitos como uma contra-indicação à sua utilização.

A coluna referente à duração das tabelas 1-4 apresenta em semanas o tempo de seguimento, descrito no artigo, durante o qual o doente foi acompanhado pela equipa médica ou que apresentou alterações registadas por esta equipa. Os resultados apresentados nas tabelas como agudos foram os que ocorreram até um mês após o tratamento e os tardios aqueles que ocorreram mais de um mês após o tratamento. Quando no artigo as pontuações das escalas NIHSS ou mRS eram referidos como os resultados à data da alta, estes foram assumidos como resultados agudos. No caso da mortalidade, quando esta não era referida assumiu-se como não tendo ocorrido.

Doentes sujeitos a trombólise intravenosa

1. (Brownlee et al, 2013) É descrito o caso de uma mulher de 27 anos cuja apresentação inicial era de afasia e hemiparesia direita com um NIHSS de 15 e sem alterações ao exame objectivo cardíaco compatíveis com endocardite. Apresentava, ainda, alterações nos parâmetros inflamatórios e hiperdensidade na Tomografia computadorizada (TC), nos ramos M2 e M3 da artéria cerebral média (ACM) esquerda que se mostrou ocluída na realização de uma angiografia. Foi então tratada com 0,9 mg/kg de activador do plasminogénio tecidual (rtPA) intravenoso (IV), 2h35min após o início da sintomatologia. Cerca de uma hora após a infusão piorou significativamente, apresentando um NIHSS de 20 e novas áreas de enfarte observadas na Ressonância Magnética (RM) ao fim de 7h35min. Ficou febril no final desse dia, tendo sido demonstrada a presença de vegetações cardíacas através de um ecocardiograma. As culturas revelaram-se positivas para *Streptococcus sanguis* pelo que foi realizado um tratamento com antibióticos durante 4 semanas, com recurso a gentamicina e penicilina. Cerca de seis meses depois o seu exame neurológico era praticamente normal, com um NIHSS de 1.

2. (Sontineni et al, 2010) No artigo seguinte, a utilização de trombolíticos num doente de 70 anos com uma endocardite previamente desconhecida resultou numa diminuição do NIHSS, que inicialmente era de 13. Neste caso, a infusão de rtPA IV foi realizada 2h30min após o início dos sintomas, depois da TC cerebral ter revelado uma área parietal esquerda hipodensa, sem hemorragia. Ao exame objectivo, realizado posteriormente, foi detectada a presença de sinais de endocardite, nomeadamente febre e um sopro holossistólico de grau III/VI no apéx, pelo que se realizou um ecocardiograma transtorácico que revelou uma fracção de ejeção ventricular esquerda de 60 a 65%, com moderada regurgitação mitral, e a presença de uma vegetação nesta mesma válvula. As hemoculturas foram positivas para *Streptococcus pneumoniae*, pelo que foi iniciada antibioterapia com penicilina. A RM de difusão posteriormente realizada evidenciou a presença de áreas de isquemia aguda bilaterais, consistentes com a sua origem embólica, sendo a angiografia normal. Aquando da alta hospitalar, cerca de 6 semanas depois, o paciente apresentava um NIHSS de 5.

3. (Ong et al, 2013) Neste artigo é descrito o caso de um doente com 68 anos que se apresentou no hospital com afasia e hemiparesia direita com um NIHSS de 12, a RM

detectou uma área isquémica ao longo da distribuição da artéria cerebral média esquerda, sem evidência de hemorragias, e foi detectada oclusão do segmento M2 desta artéria através de angiografia. Sem suspeita prévia de endocardite, foi feita uma infusão de rtPA IV cerca de 135 min após a instalação dos sintomas. Em menos de 24h o estado neurológico do doente deteriorou-se passando para um NIHSS de 22, com múltiplas hemorragias lobares detectadas através de uma TC de controlo. Com a detecção de parâmetros inflamatórios aumentados suspeitou-se de uma endocardite, que foi confirmada por um ecocardiograma transtorácico, tendo então iniciado o tratamento com antibióticos, nomeadamente amoxicilina e gentamicina. No segundo dia após o tratamento trombolítico realizou-se uma angiografia que detectou dois aneurismas micóticos, bem como uma recanalização total da artéria ocluída previamente. Foi então decidido manter apenas a terapêutica antibiótica após uma avaliação multidisciplinar. Sete meses depois o NIHSS era de 1 e na escala de Rankin de 2, já a angio-RM não detectou qualquer aneurisma micótico.

4. (Junna et al, 2007) O uso de trombolíticos teve resultado positivo num paciente do sexo masculino, de 56 anos, com um AVC no contexto de endocardite previamente desconhecida. Neste caso clínico, o doente apresentou-se no hospital com um NIHSS de 15. Foi realizada uma TC que mostrou perda do córtex insular direito com um núcleo lentiforme pouco distinto, mas sem áreas focais de hipodensidade, tendo sido então administrada uma infusão de rtPA IV cerca de 2h e 36min após o início da sintomatologia. A realização de uma RM duas horas após a trombólise revelou múltiplas áreas de enfarte o que levou a suspeitar de embolias cardíacas. Foi realizada nova TC que revelou área de hipodensidade sem sinais de conversão hemorrágica. Dois dias após a trombólise o NIHSS era de 4. Com a detecção de culturas positivas e de vegetações cardíacas foi iniciado um tratamento antibiótico. Ao fim de 8 dias o ecocardiograma transesofágico já revelava uma vegetação de tamanho reduzido e às 10 semanas após o tratamento o doente efectuou uma substituição valvular sem complicações. Nove meses depois apresentava somente algumas dificuldades cognitivas e comportamentais.

5. (Fuentes et al, 2016) Um doente de 49 anos com febre há cerca de 4 dias apresentou-se no hospital por uma pré-síncope e hemiparesia direita com um NIHSS de 17. A angiografia confirmou a oclusão arterial distal do ramo M1 da artéria cerebral média esquerda. Este recebeu rtPA intravenoso cerca de 2h após o início dos sintomas

tendo o seu NIHSS passado para 14 ao fim de quinze minutos. Não obstante, durante a infusão o doente apresentou um pico febril de 39,6°C e cerca de 30 minutos depois o seu nível de consciência diminuiu. Foi realizada uma TC que mostrou vários hematomas infra e supratentoriais. Depois disto, o doente entrou em coma, com instabilidade respiratória e hemodinâmica, pelo que foi admitido na unidade de cuidados intensivos para uma entubação orotraqueal e ventilação mecânica. Foi então realizada uma ecocardiografia transtorácica onde foi detectado um abscesso peri aórtico, afectando esta válvula, e as hemoculturas revelaram-se positivas para *Staphylococcus aureus*. O doente apresentou um choque séptico com falência multiorgânica, tendo iniciado quadro de hipotensão refractária e teve um enfarte agudo do miocárdio ao fim do quinto dia de internamento.

6. (Bhuva et al, 2010) Numa série de casos, 3 doentes com endocardite infecciosa receberam trombolíticos intravenosos no contexto de um trombo intracerebral. O terceiro caso é descrito na secção do tratamento combinado, uma vez que após a trombólise intravenosa foi sujeito a uma intervenção intra-arterial.

No primeiro caso, um homem de 46 anos que se apresentou no serviço de urgência com um NIHSS de 15, apirético, sem alterações dos parâmetros inflamatórios, sem alterações à auscultação cardíaca ou evidências de embolias distais. Recebeu rtPA IV cerca de 110 minutos após o início da sintomatologia neurológica. Uma hora depois o doente apresentava anisocoria, desvio do olhar e vômitos, acompanhados por febre. Foi realizada uma TC que demonstrou a presença de uma hemorragia extensa de novo e as áreas de enfarte que não haviam aparecido na primeira TC realizada à entrada no hospital. Iniciou antibioterapia e foram colhidas hemoculturas que se revelaram positivas para *Corynebacterium* e um exame toxicológico da urina tendo este revelado a presença de metabolitos de cocaína. Sem alterações no ecocardiograma transesofágico. O estado mental e hemiparesia do doente melhoraram nos dias seguintes, contudo ao sétimo dia observou-se uma transformação hemorrágica da área de enfarte prévio e herniação do uncus numa TC realizada, com obnubilação do doente, dilatação da pupila direita e extensão dos quatro membros, tendo o doente falecido no sétimo dia de internamento. Na autópsia foi então encontrada uma vegetação intra-cardíaca que não havia sido detectada no ecocardiograma realizado durante o internamento.

No segundo caso, é descrita uma doente de 65 anos com múltiplas alterações neurológicas, com NIHSS de 21, e uma TC com hipodensidade da região do putamen à esquerda, sem evidência de hemorragia. Esta doente foi tratada com recurso a rtPA IV cerca de 120 minutos após o início dos sintomas, permanecendo o exame neurológico inalterado nas 24 horas seguintes. Um dia depois deste tratamento realizou-se nova TC que mostrou uma hemorragia subaracnoideia sobre o lobo frontal esquerdo e hemorragias intracranianas no giro pré-central e ainda no cerebelo. A angiografia cerebral demonstrou uma oclusão da artéria cerebral média esquerda, sem evidência de aneurismas micóticos. Nesta altura o doente apresentava-se febril tendo sido colhidas hemoculturas, que se revelaram positivas, e realizado um ecocardiograma transtorácico que demonstrou a presença de vegetações, o que levou à implementação de antibioterapia, tendo a doente mostrado melhoria sintomática posteriormente.

Nos dois casos a terapêutica intravenosa com trombolíticos levou a hemorragia intracraniana, tendo sido a terapêutica conservadora com antibióticos que permitiu a melhoria no caso do doente que sobreviveu.

7. (Walker et al, 2012) Num estudo retrospectivo de séries de casos foram estudados os doentes com AVC isquémico associado a endocardite entre 2001 e 2007 detectados através da base de dados do Hospital e Clínica da Universidade de Utah, tendo sido detectados 18 casos em que eram cumpridos os critérios de Duke para endocardite. Neste artigo foram apresentadas as classificações de NIHSS prévia ao tratamento e o estado neurológico, aquando da alta hospitalar, segundo a mRS.

Dos 18 casos descritos, 11 apresentaram um AVC isquémico puro, sendo estes os que interessam no contexto da presente revisão. Em cinco destes 11 casos os sintomas de AVC começaram em menos de 6 horas da sua apresentação no hospital, sendo que um destes doentes não recebeu trombolíticos pela suspeita prévia de endocardite. Os outros quatro doentes receberam trombolíticos intra-arteriais ou intravenosos, associados ou não a uma remoção mecânica do trombo. Todos estes sofreram hemorragia intracraniana na sequência da estratégia utilizada. Três dos quatro pacientes faleceram em menos de duas semanas, tendo o quarto apresentado um grau de 5 na escala de mRS aquando da alta. A mortalidade foi assim de 75%, com a morte de três em quatro, nos doentes tratados com trombolíticos e de 29%, morte de dois em sete, nos doentes que não receberam trombolíticos. Em ambos os grupos o NIHSS inicial era

semelhante, sendo a média no grupo de doentes tratados com trombolíticos de 14 e 13 nos não tratados com trombolíticos.

Discriminadamente foi reportada a informação de que dos dois doentes tratados apenas com rtPA IV um deles passou de um NIHSS de 15 para um mRS final de 5 e o outro de NIHSS de 8 para mRS de 6 (morte). Mais à frente nos resultados estão descritos os doentes que receberam tratamento misto abordados neste artigo.

Como potenciais confundentes os autores sublinham o facto dos doentes tratados com trombolíticos se terem apresentado mais cedo no hospital do que os restantes. Não obstante, este viés deveria ter colocado estes doentes no subgrupo com melhores resultados, o que não aconteceu.

8. (Jung et al, 2013) Um paciente de 62 anos sofreu uma hemiparesia direita e afasia súbitas tendo-se dirigido ao hospital onde detectaram ainda hipoestesia direita e desvio conjugado do olhar para a esquerda. Não apresentava antecedentes pessoais que sugerissem uma possível endocardite, como a história de doença valvular, consumo de drogas intravenosas, infecções da pele recentes ou procedimentos dentários, nem sinais clínicos como a febre. Apesar disso, apresentava parâmetros inflamatórios aumentados. O seu NIHSS era de 18 nesta altura. A angiografia por RM demonstrou a presença de uma oclusão no segmento supra-clinoideu da artéria carótida interna (ACI). Foi realizada uma trombólise com rtPA IV cerca de 40 minutos após o início da sintomatologia. Cerca de duas horas depois, o doente tornou-se febril, tendo sido realizado um ecocardiograma transtorácico e outro transesofágico que demonstraram a presença de uma vegetação na válvula aórtica e regurgitação desta mesma válvula. Foi então iniciado tratamento antibiótico. Cerca de 24 horas depois do tratamento, a RM e a angio-RM demonstraram extensão da lesão isquémica, sem transformação hemorrágica e sem recanalização arterial. O NIHSS apresentava-se inalterado. O ecocardiograma transesofágico realizado demonstrou uma diminuição do tamanho da vegetação, mas agravamento da regurgitação. Os sintomas neurológicos foram diminuindo ao longo dos seis meses seguintes conseguindo, ao fim deste tempo, caminhar com ajuda.

9. (Tversky et al, 2016) Neste artigo é descrito o caso de um doente de 57 anos que se apresentava com hemiparesia direita e afasia de Broca, com um NIHSS de 14, com início nas 3 horas anteriores. Referia ainda febre e dor lombar desde há 6 semanas. Foi realizada uma TC que não apresentava alterações, tendo sido feito o diagnóstico de

AVC isquémico e realizada trombólise IV com rtPA. Seguidamente, o doente ficou mais letárgico, com desvio do olhar conjugado para a esquerda, hemianopsia homónima direita, hemiplegia direita e hipoestesia. Foi realizada uma angio TC que mostrava oclusão do segmento M1 da ACM esquerda. Mais tarde, o doente teve uma convulsão tónico-clónica, tendo sido repetida a TC que evidenciou múltiplos focos de hemorragia em ambos os hemisférios, no cerebelo e no tronco cerebral, fora do local de isquémia inicial.

Com base no quadro clínico apresentado surge a suspeita de infecção sistémica, pelo que é realizada uma RM da coluna lombar, tendo em conta a dor lombar referida pelo doente, que mostrava uma discite, e um ecocardiograma transtorácico que revelou a presença de vegetações na válvula aórtica. As hemoculturas realizadas eram positivas para o *Streptococcus viridan* e foi ainda realizada uma RM sem contraste que revelou isquémia da ACM esquerda. Foi então admitido que o doente teria uma endocardite infecciosa, tendo o AVC isquémico sido o resultado de uma embolização séptica secundária a esta.

10. (Vales et al, 2016) Neste artigo é descrito o caso de um doente de 72 anos hipertenso, diabético, com dislipidemia, fibrilação auricular paroxística, portador de válvula protésica biológica aórtica, medicado com ácido acetilsalicílico, e transplantado renal medicado com imunossuppressores.

Apresenta-se com hemiparesia direita, afasia motora, sem febre e com um NIHSS de 10. O hemograma e a TC craniana não apresentavam alterações, tendo sido realizada uma trombólise IV com 72mg de rtPA, 90 minutos após o início da sintomatologia. Houve melhoria imediata com um NIHSS de 8, contudo após 3 horas iniciou calafrios, febrícula de 37,5 °C e taquicardia. À auscultação cardíaca apresentava um sopro sistólico de grau II/VI, mais audível no foco aórtico. Foi repetido o hemograma que apresentava neutrofilia e colhidas hemoculturas. Ao fim de 6 horas, a febre subiu para 39,5°C e o estado neurológico agravou, passando para um NIHSS de 12. É realizada nova TC craniana que revelou área hipodensa no centro semioval esquerdo e uma hemorragia de localização predominantemente intraventricular esquerda. Perante a suspeita de endocardite foi iniciada antibioterapia empírica. Dois dias depois, foi realizado um ecocardiograma transtorácico que não revelava alterações e um ecocardiograma transesofágico que revelou a presença de uma vegetação na

prótese biológica aórtica. Após os resultados das hemoculturas, positivas para *Enterococcus faecium*, foi iniciada antibioterapia dirigida. Ao fim de 6 semanas, as hemoculturas tornaram-se negativas e o ecocardiograma apresentava-se normal. Ao fim de 9 semanas, o doente foi transferido de hospital, apresentando-se ainda com afasia motora e hemiparesia direita, com um mRS de 4.

11. (Silva et al, 2011) Neste artigo são abordados três casos clínicos de AVC associado a endocardite detectados na Fundação Cardiovascular da Colombia durante o ano de 2009. Só será abordado um dos casos, já que nos outros dois os doentes foram tratados com recurso a antibioterapia isolada.

Uma jovem de 25 anos, com antecedentes de endocardite infecciosa da válvula aórtica nativa por *Streptococcus viridans* e substituição por uma válvula protésica biológica há 3 meses, apresenta-se no hospital com défice neurológico súbito com 1 hora de evolução. Ao exame objectivo apresentava um sopro à auscultação cardíaca, afasia mista, paralisia facial central direita e hemiparesia direita. Na TC não apresentava alterações. O NIHSS nesta altura era de 16. Foi realizada trombólise com rtPA intravenoso e o NIHSS desceu de imediato para 14. Um dia depois apresentava febre, sinais de resposta inflamatória sistémica e diminuição do nível de consciência. Foi realizada nova TC que revelou área hiperdensa com drenagem ventricular que ocluía o quarto ventrículo e escassa hemorragia subaracnoideia. Observa-se ainda uma imagem hipodensa dos núcleos da base à esquerda. O ecocardiograma mostrava uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo de 48% e uma vegetação mitral. Foi, por isso, iniciada terapêutica antibiótica, na suspeita de uma endocardite infecciosa. Ao oitavo dia, a doente inicia convulsões focais à direita e deterioração neurológica. Na TC observa-se uma hemorragia intraparenquimatosa parieto-occipital esquerda com drenagem aos ventrículos laterais e dilatação destes, tendo sido realizada uma ventriculostomia. No pós-cirúrgico, a doente apresentava hipertensão intracraniana e hipotensão sistémica. Foi realizado um ecocardiograma de controlo que mostrou regurgitação mitral moderada a severa, com ruptura da valva anterior, e uma imagem suspeita de abscesso perianular na prótese aórtica. As hemoculturas e uroculturas eram negativas. No quarto dia após a cirurgia a doente apresentou nova deterioração do estado neurológico e hemodinâmico. A nova TC mostrava uma progressão do edema cerebral e, apesar do suporte inotrópico, a doente apresentava hipotensão refractária, bem como coagulação intravascular disseminada, pelo que acabou por falecer.

Doentes sujeitos a trombólise intra-arterial

12. (Siccoli et al, 2003) Neste artigo é descrito o caso de uma mulher de 31 anos que foi admitida no hospital com tonturas, hemiparesia direita com resposta extensora plantar, diplopia, com síndrome do um e meio à esquerda, nistagmo horizontal para a direita, síndrome de Horner à esquerda, disartria e disfagia. O seu NIHSS era de 13. Era audível um sopro sistólico no foco aórtico acessório e no ápex, e o hemograma apresentava parâmetros inflamatórios elevados. Perante este quadro a equipa médica suspeitou de uma endocardite infecciosa. A angiografia demonstrou a presença de uma oclusão na junção vertebrobasilar e na região proximal da artéria basilar, sem a presença de aneurismas micóticos. Foi realizada trombólise intra-arterial 5 horas após o início dos sintomas, que permitiu a completa recanalização desta artéria. O ecocardiograma transtorácico confirmou a presença de um abscesso perivalvular que se estendia à válvula mitral e as culturas sanguíneas apresentaram-se positivas para o *Streptococcus mitis* pelo que foi iniciada antibioterapia. Foi ainda adicionado ácido acetilsalicílico 24 horas após a trombólise. A melhoria da sintomatologia neurológica foi evidente logo na primeira hora. Na RM realizada dez dias depois foram detectados múltiplos enfartes isquémicos focais. Cerca de três semanas depois o NIHSS do doente era de 5 e o mRS de 2.

Doentes sujeitos a trombectomia

13. (Dababneh et al, 2012) O tempo entre o início dos sintomas neurológicos e o diagnóstico, para além da contra-indicação introduzida pela endocardite, foram as causas da realização de uma trombectomia mecânica numa doente de 67 anos num outro caso clínico.

Neste caso, a doente tinha uma história de colocação de uma válvula mitral bovina, na sequência da qual tinha tido uma infecção por *Staphylococcus aureus* no período pós-operatório, cerca de 6 meses antes, tendo sido tratada com antibioterapia. Aquando da sua chegada ao serviço de urgência apresentava disartria, paralisia facial central à direita e hemiparesia direita, bem como febre (38,8°C), trombocitopenia, fibrilhação auricular e insuficiência renal. A RM mostrou várias zonas de enfarte, contudo a angio-TC não demonstrou qualquer oclusão dos vasos. O ecocardiograma

transtorácico revelou a presença de vegetações e as culturas sanguíneas demonstraram a presença de gram negativos. Houve ligeira melhoria da hemiparesia direita, contudo ao fim de uma semana o seu estado neurológico piorou subitamente. A angio-TC revelou, desta vez, uma oclusão entre os ramos M1 e M2 da artéria cerebral média esquerda. Uma vez que a utilização de trombolíticos era considerada contra-indicada e tendo em conta a degradação do estado neurológico da doente foi realizada uma trombectomia.

Esta permitiu a recanalização arterial e uma diminuição da área afectada pelo enfarte, bem como a melhoria das alterações neurológicas. Contudo, neste artigo a doente faleceu cerca de uma semana depois na sequência de uma embolia pulmonar.

14. (Kim et al, 2014) No caso clínico descrito, uma mulher de 40 anos apresentava-se com febre e mal-estar há alguns dias tendo sido internada. Verificou-se aumento dos parâmetros inflamatórios e um sopro sistólico, mais audível no apex, à auscultação cardíaca. Neste caso, o acidente vascular cerebral ocorreu durante o internamento, sendo o seu NIHSS inicial de 15. A RM revelou áreas de isquémia na área junto à insula e a angiografia por RM revelou oclusão do ramo M1 da artéria cerebral média esquerda. A doente foi submetida a uma trombectomia intra-arterial cerca de 5 horas após o início da sintomatologia, tendo o resultado sido a recanalização arterial completa. Os êmbolos retirados eram positivos para a presença de cocos gram positivos. Foi realizado um ecocardiograma transtorácico que revelou uma vegetação na válvula mitral e as hemoculturas revelaram-se positivas para *Streptococcus mitis*, pelo que se iniciou antibioterapia. Cerca de dois dias depois da instalação do quadro o NIHSS desta paciente era de 3. Ao fim de 3 meses estava no grau 2 segundo a escala de Rankin, sendo um caso de sucesso desta técnica.

15. (Sukumaran et al, 2012) Num outro paciente, de 33 anos, a endocardite infecciosa foi o diagnóstico inicial, ficando o doente internado sob antibioterapia. As alterações neurológicas, com um NIHSS de 14, iniciaram-se no terceiro dia de internamento. O doente foi sujeito a uma TC craniana que revelou isquémia na área de irrigação da ACM do núcleo lentiforme esquerdo e a angiografia por TC demonstrou a presença de uma oclusão do segmento M1 desta artéria. O doente foi tratado com recurso a trombectomia mecânica, tendo este procedimento sido realizado 2h e 30 min após o início da sintomatologia, com recanalização arterial completa da divisão anterior

e parcial da divisão posterior desta artéria. O NIHSS diminuiu para 4 ao fim de um dia após o tratamento e para 0 ao fim de quatro dias.

16. (Kan et al, 2012) Num outro artigo seleccionado, uma mulher com 78 anos, com um prolapso da válvula mitral, apresentou-se no hospital com um quadro de mialgia, fadiga, febre, dispneia e confusão com 3 semanas de evolução. Ao exame neurológico não apresentava quaisquer défices. Foi realizada uma RM que revelou múltiplas áreas de enfarte, o que era sugestivo de uma origem embólica, pelo que foi feito um ecocardiograma transtorácico que mostrou uma vegetação na válvula aórtica. Desta forma foi iniciada uma terapêutica conservadora com recurso a antibioterapia, nomeadamente vancomicina e gentamicina, pela suspeita de endocardite infecciosa. Ainda no serviço de urgência, a doente apresentou hemiparesia à esquerda e afasia (doente com hemisfério dominante à direita) de novo, com um NIHSS de 16. O estudo tomográfico da doente mostrou uma oclusão do segmento M2 da artéria cerebral média direita, com uma extensa zona de penumbra. Tendo em conta a contra-indicação para a realização de rtPA IV neste tipo de doente, o facto do êmbolo ter uma localização proximal, do tempo de aparecimento dos sintomas ter sido de cerca de uma hora, a severidade dos sintomas e a presença de uma extensa região de potencial recuperação foi proposta a realização de uma trombectomia mecânica. A intervenção foi bem sucedida com a passagem do NIHSS para 12 em cerca de 24h. A revascularização arterial foi completa e a TC não demonstrou novas áreas de enfarte ou hemorragia.

17. (Akkoyunlu et al, 2013) Num caso raro de endocardite causada por *Abiotrophia defectiva*, uma doente de 23 anos apresentou-se no hospital com hemiparesia esquerda com algumas horas de evolução. A doente tinha uma história de dor no membro inferior esquerdo com três meses de duração, precedida por uma extracção dentária e quadro de febre intermitente e rash maculopapular aos longo dos membros inferiores, tendo sido diagnosticada com artrite reumatóide e mediada em conformidade. Ao exame objectivo na admissão apresentava petéquias palmares e plantares e na avaliação analítica observou-se elevação dos parâmetros inflamatórios. A RM realizada demonstrou a presença de uma área de enfarte na região estriado capsular e a angiografia por RM demonstrou uma oclusão no segmento M1 da artéria cerebral média direita. Foi realizada trombectomia de urgência e um ecocardiograma que demonstrou a presença de uma vegetação na válvula mitral, tendo sido feito o diagnóstico da endocardite de acordo com os critérios de Duke. Iniciou-se então o

tratamento antibiótico empírico. Ao terceiro dia detectou-se a presença de um trombo femoral pelo desaparecimento do pulso a este nível, com consequente realização de doppler destes vasos. Também para este trombo foi utilizada a trombectomia como estratégia terapêutica, tendo ainda sido realizada uma substituição valvular pelos êmbolos sépticos recorrentes. Após as culturas sanguíneas revelarem a presença de *Abiotrophia defectiva* foi alterada a antibioterapia inicial tendo esta sido realizada durante 6 semanas. Ao fim deste tempo a paciente melhorou da endocardite apesar de ter permanecido com hemiplegia.

18. (Ladner et al, 2015) Um doente de 40 anos com endocardite infecciosa apresentou durante o primeiro dia de internamento, no contexto de uma dispneia por insuficiência aórtica, três episódios de hemiparesia esquerda e disartria, que também haviam ocorrido nos três dias anteriores. O seu NIHSS era de 3 nesta altura. A angiografia por TC demonstrou oclusão parcial da porção distal do segmento M1 da artéria cerebral média direita. A RM demonstrou ainda a presença de múltiplos focos de enfarte de pequena dimensão, o que foi associado aos eventos embólicos da endocardite e também à hipoperfusão resultante da combinação da obstrução parcial da artéria à hipotensão resultante da insuficiência aórtica. Uma vez que o NIHSS do doente era baixo e tendo havido subsequente melhoria dos sintomas do doente, não foi considerada, nesta fase, a realização de trombólise ou trombectomia. Foi então recomendada a realização de uma cirurgia cardíaca para substituição de válvula aórtica e reparação da válvula mitral. Contudo, pelo risco de hipotensão durante a cirurgia foi decidida a realização de trombectomia mecânica previamente à substituição valvular. Após o procedimento houve uma recanalização arterial completa, sem qualquer hemorragia. De seguida, foi realizada a cirurgia cardíaca. Logo após as cirurgias, observou-se uma recuperação neurológica do doente. Houve ainda um episódio de trombose venosa do membro inferior durante o internamento, tendo o doente recebido alta clínica apenas ao décimo terceiro dia de internamento, quando o seu NIHSS era de 0 e o mRS de 0 também.

19. (Sveinsson et al, 2016) Neste artigo são descritos três casos clínicos de doentes com AVC isquémico no contexto da endocardite tratados com recurso a trombectomia mecânica.

No primeiro caso, um doente com 33 anos portador de uma válvula mitral protésica, medicado com varfarina, apresentava febre. Foram realizadas hemoculturas que revelaram a presença de *Serratia marcescens* em circulação e um ecocardiograma transesofágico que mostrou uma vegetação na válvula mitral. O doente foi tratado com recurso a antibioterapia e ao quinto dia iniciou quadro de afasia e hemiparesia direita, com um NIHSS de 14. A TC mostrou uma oclusão do segmento M1 da artéria cerebral média esquerda, com enfarte dos gânglios da base esquerda, bem como uma área de aumento do tempo de trânsito médio à esquerda. O facto de o doente estar sob tratamento com anticoagulantes, bem como o conhecimento prévio da endocardite levaram à realização de trombectomia mecânica em vez de trombólise, que foi bem sucedida. Um dia depois do tratamento, a TC demonstrava área de enfarte limitada aos gânglios da base esquerda. À data da alta o doente apresentava um NIHSS de 1 e ao fim de três meses o seu mRS era de 1.

No segundo caso descrito, um doente com 67 anos hipertenso, com um flutter auricular, cardiopatia isquémica e uma válvula mitral protésica, medicado com varfarina e aspirina, que se apresentava febril desde há uns dias. Acorda com uma hemiparesia esquerda, disartria e uma hemianopsia homónima esquerda, com um NIHSS de 13. A TC inicial não mostrava áreas de enfarte ou hemorragia, tendo sido realizada uma angiografia por TC que revelou uma oclusão do segmento M1 da ACM direita. Foi repetida a TC que revelou uma pequena zona de enfarte nos gânglios da base direitos, mas a TC de perfusão revelou uma grande zona de penumbra no território da ACM direita. Foi realizada trombectomia mecânica tendo o NIHSS passado para 3 aquando da data de alta. Nesta altura o doente ficou febril e houve um aumento da PCR pelo que foram realizadas hemoculturas que se revelaram positivas para o *Enterococcus faecalis* e foi medicado com antibióticos. Realizou ainda um ecocardiograma transesofágico que mostrou uma vegetação na válvula mitral protésica. A antibioterapia foi então continuada durante 6 semanas. Ao fim de alguns meses, não especificados no artigo, o NIHSS era de 0 e o mRS de 1.

No terceiro e último caso, uma doente de 39 anos com anorexia nervosa e sépsis estafilocócica teve um AVC do cerebelo alguns dias antes de se dirigir ao hospital. Na apresentação tinha uma vegetação na válvula mitral nativa que foi tratada com antibioterapia. Apresentava afasia e hemiparesia direita, com um NIHSS de 15. Na TC observou-se enfarte do opérculo frontal, com uma grande zona de penumbra. Na

angiografia por TC detectou-se uma oclusão do segmento M2 da ACM esquerda. Como a realização de trombólise nestes casos tem resultados controversos realizou-se uma trombectomia mecânica, tendo o NIHSS passado a 4, aquando da alta, e o mRS a 2 ao fim de três meses.

20. (Scharf et al, 2017) Neste artigo são apresentados três casos de AVC isquémico no contexto de endocardite infecciosa tratados através trombectomia. Apenas um dos casos foi totalmente descrito apresentando-se dos outros dois apenas os dados essenciais.

No caso descrito o doente de meia idade com história de prótese da válvula mitral sob anticoagulação apresenta-se sob antibioterapia por endocardite infecciosa recentemente diagnosticada. É encontrado em casa no chão com alteração do estado de consciência duas semanas após o diagnóstico da endocardite. Apresenta febre e o hemograma revela leucocitose e neutrofilia. É realizada uma TC que mostra um enfarte subagudo da região inferior do lobo frontal direito, com transformação hemorrágica, mas sem edema ou desvio das estruturas da linha média. É realizado tratamento empírico para a suspeita de sépsis. No ecocardiograma transesofágico observam-se vegetações em ambas as válvulas mitrais, protésica e nativa. O doente é então medicado com antibioterapia e heparina de baixo peso molecular. Duas semanas depois apresenta disartria, hemiparesia e neglect à esquerda com um NIHSS de 12. A TC evidencia uma pontuação no Albert Stroke Program Early CT Score, método que permite avaliar a área de irrigação da ACM afectada no contexto de um AVC, de 9. Esta pontuação prediz um bom prognóstico ao fim de 3 meses. Um score inferior a 7 seria uma contra-indicação para trombólise pelo maior risco de transformação hemorrágica.

A angiografia por TC realizada mostrou uma oclusão do ramo M1 da ACM direita, tendo sido realizada uma trombectomia, menos de três horas após o início dos sintomas, que obteve uma recanalização arterial completa. A recuperação sintomática foi imediata apresentando o doente uma paralisia facial residual 24 horas após o tratamento. Na TC realizada nesta altura não se observaram novas áreas de isquémia ou hemorragia. Antes da alta foi ainda realizada uma reparação da válvula mitral protésica do paciente.

No segundo doente temos endocardite infecciosa com afecção de uma válvula nativa, num doente medicado com varfarina com história de AVC prévio. Apresentava

um NIHSS de 18 e uma oclusão do segmento M2 da ACM. Foi realizada uma trombectomia que levou a uma recanalização completa com um NIHSS de 5 e sem hemorragia intracraniana.

O terceiro caso é descrito no tratamento combinado.

No artigo não foi especificada a data de avaliação do NIHSS de cada doente, pelo que foi assumido na tabela como um resultado agudo.

21. (Nishino et al, 2017) Neste artigo é descrito o caso de um paciente com 72 anos medicado com dabigatrano no contexto de uma fibrilhação auricular. O doente tinha uma hemiparesia direita e afasia. A RM de difusão mostrou uma lesão hiperintensa na junção temporoparietal esquerda e a angiografia por RM expôs uma oclusão do segmento M2 da ACM esquerda. A estratégia trombolítica estava contraindicada devido à terapêutica com anticoagulantes, pelo que foi realizada uma trombectomia. Logo após a sua realização ocorreu um vasoespasma da artéria e no dia seguinte verificou-se uma reoclusão arterial. Foi realizado um ecocardiograma transtorácico que evidenciou a presença de uma vegetação na válvula mitral e as hemoculturas foram positivas para *Streptococcus salivarius*. O doente faleceu ao fim de nove dias com um tromboembolismo pulmonar (TEP).

22. (Liang et al, 2012) Uma doente de 70 anos, com história de um AVC isquémico prévio da artéria cerebral posterior, diabetes mellitus e fibrilhação auricular crónica, medicada com varfarina, apresenta-se no hospital com alteração do estado de consciência, febre, hipotensão, taquicardia e taquipneia. Foi realizada fluidoterapia e antibioterapia empírica. As hemoculturas foram positivas para *Streptococcus agalactiae* e o ecocardiograma transesofágico mostrou uma vegetação na válvula mitral compatível com endocardite infecciosa. A doente foi transferida para outro hospital e à chegada a este apresentava-se já com uma hemiparesia direita e afasia expressiva e receptiva. O seu NIHSS era de 24. A TC não demonstrou qualquer processo agudo, no entanto, a angio TC mostrou uma oclusão do segmento M2 da ACM esquerda e a TC de perfusão evidenciou uma extensa área de diminuição do fluxo sanguíneo desta artéria na região dos lobos frontal e parietal. Assim, foi realizada trombectomia que permitiu a revascularização completa deste segmento arterial. Foi posteriormente realizada nova TC que não mostrou qualquer hemorragia. A melhoria da sintomatologia iniciou-se

poucas horas após o tratamento. No quarto dia após o tratamento já não apresentava sequelas do AVC.

Resultados dos doentes sujeitos a tratamento combinado

23. (Toeg et al, 2014) Um paciente de 73 anos, com endocardite infecciosa já conhecida, apresenta-se no hospital com hemiplegia esquerda e disartria. Foi realizada uma angiografia por TC que demonstrou a presença de uma oclusão distal da artéria carótida interna (ACI) direita que se estendia para os ramos M1 e A1. Tendo em conta o rápido declínio neurológico, com passagem de um NIHSS de 11 para 20 e a grande extensão do trombo foi decidido realizar-se uma trombólise intra-arterial com rtPA e uma trombectomia. Deste modo, foi obtida uma recanalização arterial total com passagem imediata para um NIHSS de 2, sem a presença de hemorragia intra-craniana demonstrada por TC. Realizou posteriormente uma substituição da válvula aórtica, pela presença de um abscesso para-aórtico. Efectuou antibioterapia para a endocardite durante 6 semanas e antiagregação plaquetária pós-operatória. Ao fim de 8 meses o NIHSS era de 0.

24. (Bain et al, 2011) É descrito o caso de uma paciente de 24 anos, com história de colocação de um dispositivo de assistência ventricular esquerda cerca de um ano e meio antes. Nessa altura, tinham sido detectados múltiplos eventos tromboembólicos a nível abdominal e dos membros inferiores e estava ainda a ser tratada com antibióticos no contexto de infecções sistemáticas do dispositivo. Apresentou-se no serviço de urgência cerca de 90 minutos após o início da sintomatologia neurológica, com hemiparesia direita e alterações do discurso. Neste contexto, foi realizada uma TC e uma angiografia por TC, que revelaram a oclusão do ramo terminal da artéria carótida interna esquerda e do segmento M1 da artéria cerebral média. O seu NIHSS era de 18 nesta altura. Contudo, devido ao uso de varfarina pela presença de um dispositivo intracardíaco o seu INR era de 1,8 o que impossibilitava a utilização de trombolíticos intravenosos. Desta forma, foi preconizada a utilização de rtPA intra-arterial que não permitiu a recanalização arterial completa. Foi então realizada uma trombectomia mecânica com recanalização parcial da ACM seguida de trombectomia aspirativa sem sucesso e subsequente reoclusão do ramo terminal da ACI demonstrado pela angiografia. Seguidamente, realizou-se uma nova trombectomia mecânica novamente sem sucesso, tendo-se recorrido posteriormente a uma angioplastia de balão que foi bem

sucedida, levando a uma recanalização arterial completa. Ao fim do primeiro dia após o procedimento o seu NIHSS era de 7 e ao fim de dois meses de 2.

25. (Kang et al, 2013) Numa outra situação, uma doente de 39 anos apresentou-se no hospital com um NIHSS de 16. A oclusão arterial do segmento proximal, M1, da artéria cerebral média esquerda foi confirmada por uma angiografia por RM, contudo a realização de trombólise intravenosa não era recomendada pelo desconhecimento do tempo exacto de início dos sintomas neurológicos, pelo que foi realizada uma trombólise intra-arterial com uroquinase. Ainda assim, não houve recanalização arterial, tendo-se recorrido a uma trombectomia mecânica cerca de 4h após o início da sintomatologia, que levou a uma reperfusão de mais de metade do vaso previamente ocluído. A TC ao fim de 24h não apresentava sinais de enfarte ou hemorragia, sendo que cerca de 36h após o procedimento já tinha uma recuperação quase completa da hemiparesia direita. Posteriormente, no exame objectivo cardíaco foi detectado um sopro pansistólico no ápex que levou à realização de um ecocardiograma transtorácico, tendo este revelado uma massa no folheto anterior da válvula mitral. Desta forma foi iniciado o tratamento para a endocardite infecciosa. Cerca de três dias depois o seu NIHSS era apenas de 7, melhorando para 3 ao fim de quatro semanas.

6. (Bhuva et al, 2010) Doente com 61 anos apresentou-se no hospital com uma afasia global e hemiparesia direita, com um NIHSS de 17. O doente não apresentava febre e o hemograma era normal, bem como o exame objectivo cardíaco. A TC realizada apenas revelou um enfarte cerebral antigo, sem a presença de hemorragias. Foi feita uma infusão de rtPA IV cerca de 90 minutos após o início da sintomatologia. Como esta não levou à melhoria dos sintomas neurológicos recorreu-se a uma intervenção intra-arterial. No dia seguinte, o doente apresentava-se febril com nível de consciência diminuído e a TC revelou múltiplas hemorragias intracranianas. Apenas após a detecção de culturas sanguíneas positivas e realização de um ecocardiograma transtorácico que revelou vegetações, foi diagnosticada a endocardite e iniciou-se antibioterapia. Nos dias seguintes o doente apresentou uma melhoria da sintomatologia neurológica.

7. (Walker et al, 2012) Dos doentes com tratamento combinado neste estudo, previamente abordado, os dois doentes tratado com rtPA IV e IA associados a

trombectomia passaram ambos de um NIHSS de 14 para um mRS de 6 (morte), tendo ocorrido hemorragia intracraniana em ambos os casos.

20. (Scharf et al, 2017) No terceiro caso, descrito no artigo já discutido acima, o doente apresenta uma prótese da válvula aórtica, estando medicado com varfarina. Apresenta um NIHSS inicial de 19, com uma oclusão do segmento M1 da ACM. Foi tratado com trombólise IA e trombectomia com recanalização de mais de 50% do território da artéria previamente ocluída. O NIHSS final foi de 17, não apresentando o paciente hemorragia intracraniana.

3. Síntese dos resultados

Nos casos clínicos em que foi realizada trombólise intravenosa, tabela 1, a endocardite apenas foi descoberta após o tratamento do AVC em concordância com o facto de existirem controvérsias quanto à sua utilização. O tempo até à intervenção, desde o início dos sintomas, cumpria as indicações de ser realizado em menos de 4:30h, tendo sido o tempo máximo entre o início dos sintomas e a aplicação da terapêutica de pouco mais de 3h.

Em resultado da sua aplicação verificou-se uma melhoria neurológica (descida de pelo menos um ponto na escala de NIHSS ou a descrição de melhoria da sintomatologia neurológica no artigo) em seis dos treze doentes. Nos restantes sete não se verificou melhoria. (Tabela 5)

Relativamente à mortalidade dos doentes em que foi realizada esta estratégia terapêutica registaram-se quatro mortes.

A ocorrência de hemorragias intracranianas foi detectada por métodos imagiológicos em nove dos treze doentes tratados com trombolíticos intravenosos.

Segundo a avaliação pela escala modificada de Rankin apenas quatro dos doentes ficaram funcionalmente independentes ($mRS \leq 2$) após o tratamento.

Número e Título	Intervenção	NIHSS inicial	NIHSS final	Melhoria Neurológica	mRS	Hemorragia intracraniana	Mortalidade
1. Intravenous thrombolysis is unsafe in stroke due to infective endocarditis	Trombólise IV	15	1	Sim	2	Não	Não
2. Effectiveness	Trombólise	13	5	Sim	2	Não	Não

of Thrombolytic Therapy in Acute Embolic Stroke due to Infective Endocarditis	IV						
3.Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature	Trombólise IV	12	1	Sim	2	Sim	Nao
4.Successful intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis	Trombólise IV	15	4	Sim	2	Não	Não
5.Fatal outcome following thrombolysis for stroke secondary to infectious endocarditis	Trombólise IV	17	Morte	Não	6	Sim	Sim(choque séptico)
6.Intracranial Hemorrhage Following Thrombolytic Use for Stroke Caused by Infective Endocarditis	Trombólise IV	15	Morte	Não	6	Sim	Sim (herniação cerebral)
		21	-	Sim	4	Sim	Não
7.Clinical Characteristics and Thrombolytic Outcomes of Infective Endocarditis-Associated Stroke	Trombólise IV	15	-	Não	5	Sim	Não
		8	Morte	Não	6	Sim	Sim
8.Safety of intravenous thrombolysis in embolic stroke by infective endocarditis	Trombólise IV	18	-	Sim	3	Não	Não
9.Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain	Trombólise IV	14	-	Não	5	Sim	Nao
10.Intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis: a dangerous	Trombólise IV	10	12	Não	4	Sim	Não

combination							
11. Neurological complications of infective endocarditis: controversies	Trombólise IV	16	Morte	Não	6	Sim	Ao 12º dia após o tratamento por CID

Tabela 5: Resumo dos resultados da trombólise IV

No caso do doente tratado com trombólise intra-arterial a suspeita clínica de endocardite infecciosa foi o racional da realização deste tratamento.

Neste observou-se uma melhoria neurológica, na ausência de hemorragia intracraniana.

Número e Título	Intervenção	NIHSS inicial	NIHSS final	Melhoria Neurológica	mRS	Hemorragia intracraniana	Mortalidade
12. Successful Intra-Arterial Thrombolysis in Basilar Thrombosis Secondary to Infectious Endocarditis	Trombólise IA	13	5	Sim	2	Não	Não

Tabela 6: Resumo dos resultados da trombólise IA

No caso dos treze doentes apresentados, em que foi realizada trombectomia, a endocardite infecciosa era já previamente conhecida, ou existiam dados clínicos que faziam suspeitar desta etiologia, em dez dos casos. Num dos casos não houve referência temporal a este diagnóstico e, nos outros dois casos, o racional para a utilização desta estratégia terapêutica foi o facto de os doentes estarem medicados com anticoagulantes o que constitui uma contra-indicação para a utilização de trombolíticos. Assim, nestes dois casos a endocardite só foi diagnosticada após o tratamento do AVC.

A recuperação neurológica após a realização de trombectomia, apenas foi objectivada, através da escala NIHSS, em seis dos artigos. Nos restantes não houve uma classificação objectiva do défice neurológico na sua instalação ou após a terapêutica, sendo este apenas descrito. Assim, dos treze doentes que constituem a amostra dos submetidos a trombectomia isolada houve melhoria neurológica em onze doentes. Quanto ao grau de dependência após o tratamento verificou-se que nove dos pacientes se encontravam funcionalmente independentes após o tratamento ($mRS \leq 2$).

Destes treze doentes em nenhum foi detectada uma hemorragia intracraniana e apenas dois faleceram, no contexto de embolia pulmonar.

Número e Título	Intervenção	NIHSS inicial	NIHSS final	Melhoria Neurológica	mRS	Hemorragia intracraniana	Mortalidade
13.Endovascular intervention for acute stroke due to infective endocarditis	Trombectomia	-	Morte	Não	6	Não	Sim (embolia pulmonar)
14.Forced Arterial Suction Thrombectomy of Septic Embolic Middle Cerebral Artery Occlusion Due to Infective Endocarditis: an Illustrative Case and Review of the Literature	Trombectomia	15	3	Sim	2	Não	Não
15.Successful mechanical thrombectomy of acute middle cerebral artery occlusion due to vegetation from infective endocarditis	Trombectomia	14	0	Sim	1	Não	Não
16.First Reported Use of Retrievable Stent Technology for Removal of a Large Septic Embolus in the Middle Cerebral Artery	Trombectomia	16	12	Sim	4	Não	Não
17.Abiotrophia defectiva endocarditis presenting with hemiplegia	Trombectomia	-	-	Não	3	Não	Não
18Complex decision-making in stroke: preoperative mechanical thrombectomy of septic embolus for emergency cardiac valve surgery	Trombectomia	3	0	Sim	0	Não	Não
19.Intra-arterial mechanical thrombectomy: na effective treatment for ischemic stroke caused by	Trombectomia	14	1	Sim	1	Não	Não
		13	3	Sim	1	Não	Não

endocarditis		15	4	Sim	2	Não	Não
20.Endovascular management of cerebral septic embolism: three recent cases and review of the literature	Trombectomia	12	1	Sim	2	Não	Não
	Trombectomia	18	5	Sim	2	Não	Não
21.Severe Vasospasm of the Middle Cerebral Artery after Mechanical Thrombectomy Due to Infective Endocarditis: An Autopsy Case	Trombectomia	-	Morte	Não	6	Não	Sim (TEP ao 9º dia)
22.Infective Endocarditis Complicated by Acute Ischemic Stroke from Septic Embolus: Successful Solitaire FR Thrombectomy	Trombectomia	24	-	Sim	1	Não	Não

Tabela 7: Resumo dos resultados da trombectomia

Em três dos seis casos em que se recorreu a tratamento combinado com trombólise intravenosa ou intra-arterial e trombectomia observou-se uma melhoria na escala neurológica em quatro dos seis doentes, tendo os outros dois falecido. Nestes doentes a hemorragia intracraniana só ocorreu nos dois pacientes, que acabaram por falecer.

O terceiro caso do artigo 6 é apresentado na tabela, contudo os seus resultados não foram utilizados na análise estatística subsequente uma vez que a intervenção arterial indicada no artigo não foi especificada como se tratando de trombólise IA ou trombectomia.

Número e Título	Intervenção	NIHSS inicial	NIHSS final	Melhoria Neurológica	mRS	Hemorragia intracraniana	Mortalidade
23.Endovascular Treatment for Cerebral Septic Embolic Stroke	Trombectomia+Trombólise IA	20	0	Sim	0	Não	Não
24.Successful Recanalization of a Septic Embolus with a Balloon	Trombectomia(mecânica e aspirativa)+Trombólise IA+angioplastia balão	18	2	Sim	2	Não	Não

Mounted Stent after Failed Mechanical Thrombectomy							
25.Effectiveness of Mechanical Embolectomy for Septic Embolus in the Cerebral Artery Complicated with Infective Endocarditis	Trombectomia+Trombólise IA	16	3	Sim	2	Não	Não
6.Intracranial Hemorrhage Following Thrombolytic Use for Stroke Caused by Infective Endocarditis	Trombólise IV+ intervenção intra-arterial	17	-	Sim	4	Sim	Não
7.Clinical Characteristics and Thrombolytic Outcomes of Infective Endocarditis-Associated Stroke	Trombectomia+Trombólise IA	14	Morte	Não	6	Sim	Sim
	Trombectomia+Trombólise IV	14	Morte	Não	6	Sim	Sim
20.Endovascular management of cerebral septic embolism: three recente cases and review of the literature	Trombectomia+Trombólise IA	19	17	Sim	5	Não	Não

Tabela 8: Resumo dos resultados do tratamento combinado

Resultado Tipo tratamento	Melhoria neurológica	HIC	mRS final ≤2	Morte	Nº de doentes total
Trombólise IV	6	9	4	4	13
Trombectomia	10	0	9	2	13
Tratamento combinado	4	2	3	2	6

Tabela 9: Resultados comparativos dos três tratamentos

Para a análise estatística dos resultados recorreu-se a tabelas 2x2 em que foram comparados os resultados da trombectomia em relação à trombólise intravenosa, trombectomia relativamente ao tratamento combinado e trombólise intravenosa comparativamente ao tratamento combinado. Os resultados da análise apresentam-se nas tabelas em anexo.

Esta análise permitiu verificar que não existe diferença estatisticamente significativa entre as idades dos doentes expostos a trombectomia e a trombólise intravenosa, nem entre o NIHSS inicial dos doentes de ambos os grupos, o que poderia tornar os resultados pós tratamento enviesados.

Na comparação entre os tratamentos verificou-se que a hemorragia intracraniana ocorria mais frequentemente nos doentes expostos à trombólise intravenosa, relativamente aos que faziam trombectomia ($p=0,00046$). O risco de uma hemorragia intracraniana apresentou-se 4,25 vezes superior nos doentes expostos a trombólise IV (razão de risco), com uma diferença de risco de 76,47%.

Esta diferença já não foi estatisticamente significativa, para um intervalo de confiança de 95%, quando se comparou a trombólise IV com o tratamento combinado ($p=0,3313$), nem na comparação da trombectomia com o tratamento combinado ($p=0,1754$).

A melhoria neurológica também não foi significativa em nenhuma comparação de subgrupos.

Relativamente ao mRS após o tratamento os doentes foram divididos em dois grupos, os que ficaram funcionalmente dependentes ($mRS > 2$) e independentes ($mRS \leq 2$), tendo sido verificada uma tendência para resultados após o tratamento de maior independência ($mRS \leq 2$) no grupo dos doentes tratados através de trombectomia, para um p-value entre 0,05 e 0,1.

No que respeita à mortalidade, os resultados entre os grupos também não foram estatisticamente significativos, pelo que a sobrevivência não parece ser afectada pelo tratamento realizado.

ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ARTIGOS

Artigo		Descrição do item de verificação																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1. Was the study question or objective clearly stated?	Tem palavras “descrição de caso” no título	N	S(1)	S(1)	N	N	N	NA	S(1)	S(1)	N	S(1)	N	S(1)	S(1)	N	N	N	S(1)	N	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	N	S(1)
	Descreve o que pretende adicionar de novo à literatura médica	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	N	N	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Informação demográfica (como idade, sexo, etnia)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(3)	S(1)	S(1)	S(1)	S(2)	S(1)	S(1)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	N	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)
	Principais sintomas	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	N	S(1)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(1)	N	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)
	Histórico médico relevante	S(1)	S(1)	N	S(1)	S(1)	N	N	S(1)	S(1)	S(1)	S(2)	S(1)	S(2)	N	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(1)	N	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)
	Descrição dos achados relevantes exame físico	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(3)	S(1)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(1)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)
	Descrição métodos diagnóstico utilizados	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(3)	S(1)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)

3. Were the cases consecutive?	NA																										
4. Were the subjects comparable?	NA																										
5. Was the intervention clearly described?	Tipo de intervenção utilizada	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	S(4)	S(1)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(2)	S(2)	S(2)	S(2)	S(v)	S(2)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	
	Administração da intervenção (como dose, concentração, duração)	S(1)	S(2)	S(1)	S(1)	S(1)	S(v)	N	N	S(1)	S(2)	N	S(1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	S(1)	S(1)	S(1)	
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Descrição da recuperação em termos NIHSS agudo	S(1)	N	S(1)	S(2)	S(1)	N	N	S(8)	N	S(2)	N	S(2)	N	S(4)	S(1)	S(2)	N	S(3)	S(V)	S(3)	N	N	S(2)	S(2)	S(2)	
	Descrição da recuperação em termos NIHSS tardio	S(1)	S(2)	S(2)	N	NA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S(2)	S(2)	S(2)	
	Descrição da recuperação em termos mRS agudo	N	N	N	N	N	N	S(4)	N	N	N	N	S(2)	N	N	N	N	N	N	S(3)	N	N	N	N	N	N	
	Descrição da recuperação em termos mRS tardio	N	N	S(2)	N	NA	N	N	N	N	N	S(2)	N	N	N	S(4)	N	N	N	N	S(v)	N	N	N	N	N	

	Ocultação dos avaliadores	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7. Was the length of follow-up adequate?		S(1)	N(2)	S(2)	S(2)	NA	NR	NA	S	NA	N(2)	NA	N(2)	NA	S(4)	NR	NR	N(2)	N(3)	N(2)	N	NA	N(2)	S(2)	N(2)	N(2)	
8. Were the statistical methods well-described?		NA																									
9. Were the results well-described?	Descrição da ocorrência ou não de recanalização	N	S(2)	S(2)	N	N	N	N	S(1)	N	N	N	S(1)	S(2)	S(2)	S(1)	S(4)	N	S(3)	N	S(3)	S(2)	S(4)	S(2)	S(2)	S(4)	
	Descrição da ocorrência ou não de hemorragia intra-craniana	S(1)	S(2)	S(2)	S(2)	S(2)	S(V)	S(4)	S(1)	S(1)	S(2)	S(V)	S(2)	S(2)	S(2)	N	S(5)	N	S(3)	N	N	N	S(3)	S(2)	S(2)	S(2)	
	Descrição da ocorrência ou não de hemorragia sistêmica	N	N	S(2)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S(2)	N	N	N
Discussão da literatura médica relevante		S(2)	S(v)	S(3)	S(3)	S(2)	S(3)	S(3)	S(2)	N	S(2)	S(v)	S(3)	S(3)	S(4)	S(1)	S(3)	S(2)	S(3)	S(3)	S(v)	S(v)	S(3)	S(2)	S(2)	S(3)	
Justificação para a conclusão do caso		S(3)	N	S(3)	S(3)	S(2)	S(3)	S(3)	S(2)	N	N	S(5)	N	S(3)	N	S(2)	S(3)	N	S(4)	N	S(2)	S(2)	N	N	N	N	

DISCUSSÃO

1. Discussão dos resultados

Foram incluídos 25 artigos nesta revisão sistemática, que respeitavam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos inicialmente. Os resultados permitiram a comparação entre os doentes em que foi realizada trombectomia, os doentes que foram submetidos a trombolíticos IV e aqueles em que a estratégia utilizada contemplou um tratamento combinado. Relativamente à trombólise intra-arterial, apesar de esta poder constituir uma alternativa de tratamento nos doentes com endocardite infecciosa, apenas foi encontrado um estudo em que era aplicada isoladamente, pelo que não podem ser retiradas conclusões acerca desta estratégia.

Na comparação entre os três tratamentos relativamente aos resultados que pretendíamos investigar, nomeadamente a melhoria neurológica, ocorrência de hemorragia intracraniana, resultado final na mRS e mortalidade verificou-se que, apenas a hemorragia intracraniana, ocorria mais frequentemente, de forma significativa, nos doentes expostos à trombólise intravenosa, relativamente aos que faziam trombectomia.

Ocorreu uma hemorragia intracraniana em, aproximadamente, 69% (9 em 13) dos doentes tratados com trombólise intravenosa face a nenhum caso reportado de hemorragia no contexto da trombectomia isolada, o que se parece apresentar como um benefício desta técnica face à utilização de trombolíticos e nos remete, assim, para uma alternativa com menos riscos para aplicar nos doentes com endocardite infecciosa, cuja principal preocupação na utilização de trombolíticos é exactamente a possibilidade de transformação hemorrágica do AVC.

Já no tratamento combinado foram ainda verificados 3 casos de hemorragia, um com recurso a trombectomia e trombólise IV, outro com trombectomia associada a trombólise IA e o terceiro no contexto de trombólise IV associada a uma intervenção intra-arterial, o que nos poderia indicar que o tratamento com trombolíticos em doentes com endocardite infecciosa aumentaria a probabilidade de ocorrência de hemorragia intracraniana, independentemente da via utilizada. (Walke et al, 2012) No entanto, tendo em conta a escassez de casos clínicos apresentados não podem ser retiradas conclusões.

Para além disto, no único estudo retrospectivo abordado que nos permite fazer uma comparação entre doentes tratados sem e com trombolíticos, relativamente à

ocorrência de hemorragia intracerebral, verificamos que esta afectou todos os doentes sujeitos a trombolíticos, tendo a mortalidade sido substancialmente superior neste subgrupo, 75%, relativamente ao subgrupo não tratado com trombolíticos, 29%.

Segundo os autores de *Intravenous thrombolysis is unsafe in stroke due to infective endocarditis*, poderá ser a constituição de fibrina da vegetação a responsável pelos resultados negativos da utilização de trombolíticos, dado que estes fármacos potenciariam a desintegração destas estruturas de fibrina e promoveriam a ocorrência de novos embolismos.

Foi em alguns artigos questionada a possibilidade da associação entre as hemorragias intracerebrais e a presença de aneurismas micóticos. No entanto, sabemos que os aneurismas micóticos são encontrados em menos de 3% dos casos em que ocorre uma hemorragia intracraniana, apesar destes serem tidos como uma das causas para a sua ocorrência no contexto do tratamento com trombolíticos. (Bhuva et al, 2010)

De acordo com estes dados, temos os resultados dos artigos abordados nesta revisão, em que apenas se detectou a presença de aneurismas micóticos em dois dos casos em que ocorreu uma hemorragia intracerebral, sendo contudo necessários mais estudos para verificar esta hipótese.

Apesar da existência de resultados positivos relativamente à trombectomia face aos trombolíticos, estes devem ser considerados com cautela, tendo em conta a existência de um viés para a publicação de resultados positivos.

Assim, na presença de febre, sopro cardíaco, leucocitose, fenómenos embólicos sistémicos e se possível com a realização de um ecocardiograma transesofágico dever-se-á excluir a presença de endocardite. Se a suspeita for elevada, então o tratamento do AVC com trombólise deve ser substituído por outra intervenção mais eficaz. (Fuentes et al, 2016; Bhuva et al, 2010; Walke et al, 2012)

A trombectomia poderá ainda constituir uma melhor opção relativamente aos trombolíticos pelo facto de a angiografia permitir excluir a presença de aneurismas micóticos, pela possibilidade dos trombos com origem em vegetações cardíacas serem susceptíveis à trombólise e pelo facto de nos permitir obter o trombo e realizar o seu diagnóstico patológico e conseqüentemente o da vegetação, confirmando desta forma a

endocardite infecciosa, bem como permitirá ajudar na compreensão dos mecanismos do AVC neste contexto. (Sukumaran et al, 2012; Kim et al, 2014)

2.Limitações

Como limitações desta revisão sistemática é importante referir o facto dos artigos abordados terem ou casos isolados ou amostras de pequena dimensão, quase todos sem controlos, o que acontece por se tratarem essencialmente de séries de casos, e que pode influenciar os resultados. Tal poderia ser ultrapassado pela realização de um estudo retrospectivo dos vários doentes com a patologia em causa e o seu tratamento. Outras limitações são a existência de poucos artigos publicados sobre este assunto, o possível viés de publicação que favorece os artigos com resultados positivos, a inexistência de estudos comparativos entre os vários tratamentos como, por exemplo, entre a trombectomia isolada e a utilização de um tratamento combinado e ainda o tempo inadequado de seguimento dos doentes na maior parte dos artigos, a não indicação de modo sistemáticos nos vários artigos do NIHSS e mRS agudos e tardios e a não ocultação da avaliação pós tratamento.

3.Pontos Fortes do Artigo

Como pontos fortes do artigo temos o facto das variáveis analisadas nos vários artigos serem as mesmas, o que nos permite comparar os resultados. Os pacientes destes artigos não apresentarem grande heterogeneidade, principalmente no que respeita à idade e NIHSS inicial, dos doentes sujeitos à aplicação de trombolíticos intravenosos e da trombectomia, o que os torna comparáveis.

A questão a ser respondida apresenta uma relevância actual importante pelo aumento considerável da incidência de endocardite infecciosa associada à introdução de próteses e outros aparelhos cardíacos, e da grande percentagem de AVCs isquémicos neste contexto, não existindo actualmente uma terapêutica eficaz para estes doentes.

O artigo foi realizado de acordo com o protocolo inicial, sendo que apesar dos dados encontrados não terem permitido responder de forma consistente à questão colocada relativamente a todos os resultados propostos, pelas limitações acima enumeradas, foi possível identificar as falhas na literatura existente e propor a realização de um outro tipo de estudos.

4. Implicações para a Prática Clínica

Os resultados combinados dos estudos incluídos parecem favorecer a trombectomia mecânica face à utilização de trombolíticos ou mesmo de terapêuticas combinadas. Esta abordagem parece poder ser apresentada como uma opção viável nos doentes em que a trombólise possa ser contra-indicada no contexto da endocardite. Estes estudos também corroboram o risco a que os doentes com AVC isquémico são expostos quando a endocardite não é diagnosticada previamente à realização do seu tratamento, nomeadamente a maior probabilidade de ocorrência de hemorragia intracraniana.

5. Implicações para a Investigação

Esta revisão permite-nos identificar a necessidade de coordenar recursos para a realização de estudos de maiores dimensões, com comparação entre a aplicação de técnicas como a trombectomia com os resultados de um tratamento conservador.

Nenhum estudo deste tipo foi identificado nesta revisão. Para que a resposta a esta questão fosse satisfatória seria necessário que o estudo realizado fosse do tipo ensaio clínico randomizado, com uma amostra de doentes alargadas, algo de que todos os artigos encontrados nesta revisão carecem. No entanto, perante a dificuldade em realizar este tipo de ensaio, uma alternativa exequível seria a realização de um registo multicêntrico prospectivo.

Seria também importante averiguar se a possibilidade de um tratamento combinado teria utilidade neste contexto, apesar das evidências recolhidas não terem apresentado resultados tão positivos como a trombectomia de modo isolado.

6. Conclusões

Esta revisão permitiu concluir que a trombectomia é a opção mais segura para tratar AVCs isquémicos no contexto de uma endocardite infecciosa.

Os riscos de hemorragia intracraniana aquando da utilização de trombolíticos intravenosos apresentam-se como a principal razão para a sua possível contra-indicação no contexto de endocardite conhecida. Nos casos apresentados ao longo da revisão verificou-se a ocorrência de tal desfecho numa parte considerável dos doentes submetidos a esta intervenção. No caso dos trombolíticos intra-arteriais as escassas

circunstâncias em que são utilizados parecem ter um desfecho semelhante aos intravenosos.

A trombectomia mecânica apresenta-se como uma alternativa a ser investigada em estudos mais alargados, sendo os resultados aqui reportados positivos para quase todos os artigos em que esta foi utilizada. Assim, esta pode constituir uma boa alternativa na medida em que parecem não existir dados que apontem para um risco de hemorragia intracraniana aumentada, como acontece no caso dos trombolíticos.

Por outro lado, em outros artigos a combinação de estratégias diferentes, trombectomia mecânica e trombólise, os resultados não foram tão positivos.

Assim, a trombectomia parece apresentar-se como a hipótese com melhores perspectivas para os nossos doentes.

Estas conclusões vão de encontro a algumas recomendações que contra-indicam a trombólise nos doentes com endocardite infecciosa, dado que, como era esperado, a hemorragia intracraniana deu-se na maior parte dos casos nestes doentes.

A importância destes resultados está directamente relacionada com a alta prevalência das complicações neurológicas, que ocorrem em cerca de 25 a 70% dos casos de endocardite. É urgente identificar os doentes vítimas de AVC que têm endocardite, uma vez que sem este diagnóstico expomos o doente a um elevado risco de hemorragia intracerebral e privamo-lo, possivelmente, de um melhor tratamento, com menos riscos, como a trombectomia. Esta possibilidade, exposta pelos resultados dos artigos seleccionados, deverá ser corroborada com a realização de estudos comparativos entre os resultados obtidos com trombectomia versus trombolíticos ou mesmo tratamento combinado, como registos prospectivos e ensaios clínicos aleatorizados.

AGRADECIMENTOS

Queria agradecer a todos aqueles que de forma directa ou indirecta possibilitaram a concretização desta tese.

Ao Prof. Doutor José Ferro por ter aceite ser meu orientador da tese, por ter sugerido este tema e por toda a disponibilidade, ajuda e incentivo ao longo da realização da mesma. À Clínica Universitária de Neurologia pela disponibilidade e apoio.

À minha família e aos amigos de sempre pelo apoio ao longo de todo este percurso.

REFERÊNCIAS

1. Akkoyunlu Y, Iraz M, Kocaman G, et al (2013). Abiotrophia defectiva endocarditis presenting with hemiplegia. *Jundishapur Journal of Microbiology* 6(6): e8907
2. Asaithambi G, Adil M, Qureshi A (2013), Thrombolysis for Ischemic Stroke Associated With Infective Endocarditis Results From the Nationwide Inpatient Sample. *Stroke* 44:2917-2919
3. Bain M, Hussain M, Gonugunta V, et al (2011), Successful Recanalization of a Septic Embolus with a Balloon Mounted Stent after Failed Mechanical Thrombectomy. *J Neuroimaging* 21:170-172.
4. Bhuvu P, Kuo S, Hemphill J, et al (2010), Intracranial Hemorrhage Following Thrombolytic Use for Stroke Caused by Infective Endocarditis. *Neurocrit Care* 12:79–82
5. Brownlee W, Anderson N, Barber P (2013), Intravenous thrombolysis is unsafe in stroke due to infective endocarditis. *Internal Medicine Journal*. 44(2):195-7
6. Chan L, Lai Y, Liu H, et al (2011). Autologous Heparinized Oxygenated Blood Reperfusion in Acute Ischemic Stroke Caused by Infective Endocarditis: A Case Report. *Acta Neurol Taiwan* 20: 267-271
7. Dababneh H, Hedna S, Ford J, et al (2012), Endovascular intervention for acute stroke due to infective endocarditis. *Neurosurg Focus* 32 (2)
8. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al (2007). The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 154: 1086-1094
9. Ferro J, Fonseca A (2014), Infective Endocarditis. *Handbook of Clinical Neurology* 119: 75-91
10. Fuentes Fernández I, Morales Ortíz A, Sanmartín Monzó J, Jara Rubio R(2016). Fatal outcome following thrombolysis for stroke secondary to infectious endocarditis *Neurología* 31:421—423.
11. Grecu N, Tiu C, Terecoasa E, et al (2014), Endocarditis and Stroke. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* 9(4): 375-381
12. Habib G, Lancellotti P, Antunes M et al (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European

- Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal* 36 (44): 3075–3128
13. Jauch E, Saver J, Adams H et al (2013). 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* 44:870-947
 14. Jr H, Adams R, Brott T, et al (2003) Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34: 1056-1083
 15. Jung J, Park M, Kwon D, et al (2013). Safety of intravenous thrombolysis in embolic stroke by infective endocarditis. *Neurology Asia* 18(2) : 209 – 211
 16. Junna M, Lin C, Espinosa R, et al (2007), Successful intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care* 6:117–120
 17. Kan P, Webb S, Siddiqui A, et al (2012), First Reported Use of Retrievable Stent Technology for Removal of a Large Septic Embolus in the Middle Cerebral Artery. *World Neurosurg.* 77(3-4):591
 18. Kang G, Yang T, Choi J, et al (2013), Effectiveness of Mechanical Embolectomy for Septic Embolus in the Cerebral Artery Complicated with Infective Endocarditis. *J Korean Med Sci* 28: 1244-1247
 19. Kim J, Jeon J, Kim Y, et al (2014) Forced Arterial Suction Thrombectomy of Septic Embolic Middle Cerebral Artery Occlusion Due to Infective Endocarditis: an Illustrative Case and Review of the Literature. *Neurointervention* 9:101-105
 20. Ladner T, Davis B, He L, et al (2015) Complex decision-making in stroke: preoperative mechanical thrombectomy of septic embolus for emergency cardiac valve surgery. *J NeuroIntervent Surg* 7:e41
 21. Liang J, Bishu K, Anavekar N (2012) Infective Endocarditis Complicated by Acute Ischemic Stroke from Septic Embolus: Successful Solitaire FR Thrombectomy. *Cardiology Research* 3(6): 277–280.
 22. Morris NA, Matiello M, Lyons JL, et al (2014) Neurologic Complications in Infective Endocarditis: Identification, Management, and Impact on Cardiac Surgery. *The Neurohospitalist* 4(4): 213-222
 23. Nishino W, Tajima Y, Inoue T, et al (2017) Severe Vasospasm of the Middle Cerebral Artery after Mechanical Thrombectomy Due to Infective Endocarditis: An Autopsy Case. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (17)30281-1

24. Novya E, Sonnevillae R, Mazighib M, et al (2013), Neurological complications of infective endocarditis: New breakthroughs in diagnosis and management. *Médecine et maladies infectieuses* 43: 443–450
25. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al (2013), Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol* 260:1339–1342
26. Scharf EL, Chakraborty T, Rabinstein A, et al (2017). Endovascular management of cerebral septic embolism: three recent cases and review of the literature. *J NeuroIntervent Surg* 9(5):463-465
27. Siccoli M, Benninger D, Schuknechtb B, et al (2003) Successful Intra-Arterial Thrombolysis in Basilar Thrombosis Secondary to Infectious Endocarditis. *Cerebrovasc Dis* 16:295–297
28. Silva F, Diaz G, Rodríguez V, et al (2011) Neurological complications of infective endocarditis: controversies. *Revista Colombiana de Cardiología* 18(4): 212-219
29. Silver B, Behrouz R, Silliman S (2016). Bacterial Endocarditis and Cerebrovascular Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 16(12):104
30. Sonnevillae R, Mourvillier B, Bouadma L, et al (2011), Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients. *Ann Intensive Care* 1: 10
31. Sontineni S, Mooss A, Andukuri V, et al (2010), Effectiveness of Thrombolytic Therapy in Acute Embolic Stroke due to Infective Endocarditis. *Stroke Res Treat.* 2010
32. Sukumaran S, Jayadevan ER, Mandilya A, et al (2012), Successful mechanical thrombectomy of acute middle cerebral artery occlusion due to vegetation from infective endocarditis. *Neurol India* 60(2):23
33. Sveinsson O, Herrman L, Holmin S (2016). Intra-arterial Mechanical Thrombectomy: An Effective Treatment for Ischemic Stroke Caused by Endocarditis. *Case Reports in Neurology* 8(3):229-233
34. Toeg H, Al-Atassi T, Kalidindi N, et al (2014), Endovascular Treatment for Cerebral Septic Embolic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23(5):e375-7
35. Tversky S, Libman R, Schloss E, et al (2016). Catastrophic Intracranial Hemorrhages after IV tPA in a Patient with Insidious Onset of Fever and Back Pain. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 25(5):e69-70

36. Vales M, García-Pastor A, Vázquez-Alén P, et al (2016) Intravenous thrombolysis in ischemic stroke caused by infective endocarditis: a dangerous combination. *Revista de Neurología* 62:426-428
37. Walker K, Sampson J, Skalabrin E, et al (2012), Clinical Characteristics and Thrombolytic Outcomes of Infective Endocarditis-Associated Stroke. *Neurohospitalist*. 2(3):87-91
38. Wilson L, Harendran A, Grant M, et al (2002). Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke* 33: 2243-2246

ANEXOS

ANÁLISE ESTATÍSTICA TROMBÓLISE INTRAVENOSA VS TROMBECTOMIA

1. Idade

Análise de tabela simples
Trombólise IV

	(+)	(-)
(+)	6	5 11
>57 anos (-)	6	6 12
	12	1123

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.04752	0.4137	0.8274
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.03993	0.4208	0.8416
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.04545	0.4156	0.8312
Exacto de Fisher		0.5789	>0.9999999
Exato Mid-P		0.4211	0.8421

Todos os valores esperados (total das linhas * total de colunas/total) são ≥ 5
Aceitar para uso do qui-quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança		
	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	54.55%	27.99, 78.75	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	50%	25.38, 74.62	Series de Taylor
Risco Total	52.17%	32.96, 70.76	Series de Taylor
Razão do Risco	1.091	0.4992, 2.384 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	4.545%	-36.27, 45.36 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)	4.167%	-33.33, 41.66	
Fração etiológica nos expostos (FEE)	8.333%	-100, 58.05	

2. NIHSS inicial

Análise de tabela simples

Trombólise IV		
	(+)	(-)
(+)	4	3 7
>15 (-)	9	7 16
	13	1023

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.00158	0.4841	0.9683
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.1742	0.3382	0.6764
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.001511	0.4845	0.9690
Exacto de Fisher		0.6632	>0.9999999
Exato Mid-P		0.4882	0.9764

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos		Limites de confiança	
Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	57.14%	24.98, 84.25	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	56.25%	33.15, 76.93	Series de Taylor
Risco Total	56.52%	36.79, 74.38	Series de Taylor
Razão do Risco	1.016	0.4687, 2.202 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	0.8929%	-43.09, 44.88 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)	0.4808%	-23.21, 24.17	
Fração etiológica nos expostos (FEE)	1.562%	-100, 54.58	

3. Melhoria neurológica

Análise de tabela simples

	Trombólise IV	
	(+)	(-)
Melhoria Neurológica (+)	6	1016
Melhoria Neurológica (-)	7	3 10
	13	1326

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	2.6	0.05345	0.1069
Qui-quadrado corrigido de Yates	1.463	0.1135	0.2271
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	2.5	0.05694	0.1139
Exacto de Fisher		0.1131(P)	0.2262
Exato Mid-P		0.06690(P)	0.1338

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%

Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos		Limites de confiança	
Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	37.5%	18.37, 61.47	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	70%	39.23, 89.67	Series de Taylor
Risco Total	50%	32.06, 67.94	Series de Taylor
Razão do Risco	0.5357	0.2527, 1.136 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	-32.5%	-69.5, 4.503 ^o	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)	28.57%	-12.93, 47.77	
Fração evitável nos expostos(pfe)	46.43%	-13.58, 74.73	

4. Hemorragia intracraniana

Análise de tabela simples
Trombólise IV

	(+)	(-)
(+)	9	0 9
HIC (-)	4	1317
	13	1326

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	13.76	0.0001036	0.0002072
Qui-quadrado corrigido de Yates	10.88	0.0004871	0.0009743
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	13.24	0.0001374	0.0002747
Exacto de Fisher		0.0002288	0.0004577
Exato Mid-P		0.0001144	0.0002288

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança		
	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	100%	65.54, 100	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	23.53%	9.048, 47.77	Series de Taylor
Risco Total	50%	32.06, 67.94	Series de Taylor
Razão do Risco	4.25	1.804, 10.01 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	76.47%	56.31, 96.63 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)	52.94%	22.08, 83.81	
Fração etiológica nos expostos (FEE)	76.47%	44.57, 90.01	

5. mRS final

Análise de tabela simples
Trombólise IV

	(+)	(-)
(+)	4	9 13
Menor ou igual a 2 (-)	9	4 13
	13	1326

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	3.846	0.02493	0.04986
Qui-quadrado corrigido de Yates	2.462	0.05835	0.1167
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	3.698	0.02724	0.05447
Exacto de Fisher		0.05762(P)	0.1152
Exato Mid-P		0.03304(P)	0.06609

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos		30.77%	12.35, 57.96	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos		69.23%	42.04, 87.65	Series de Taylor
Risco Total		50%	32.06, 67.94	Series de Taylor
Razão do Risco		0.4444	0.1821, 1.085 [†]	Series de Taylor
Diferença do Risco		-38.46%	-73.94, -2.982 ^o	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)		27.78%	-4.945, 44.94	
Fração evitável nos expostos(pfe)		55.56%	-8.471, 81.79	

6. Mortalidade

Análise de tabela simples
Trombólise IV

	(+)	(-)
(+)	4	2 6
Morte (-)	9	1120
	13	1326

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.8667	0.1759	0.3519
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.2167	0.3208	0.6416
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.8333	0.1807	0.3613
Exacto de Fisher		0.3224	0.6447
Exato Mid-P		0.2012	0.4025

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos		Limites de confiança	
Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	66.67%	29.58, 90.75	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	45%	25.81, 65.8	Series de Taylor
Risco Total	50%	32.06, 67.94	Series de Taylor
Razão do Risco	1.481	0.7034, 3.12 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	21.67%	-21.9, 65.23 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)	10%	-11.57, 31.57	
Fração etiológica nos expostos (FEE)	32.5%	-42.16, 67.95	

ANÁLISE ESTATÍSTICA TROMBÓLISE INTRAVENOSA VS TRATAMENTO COMBINADO

1. Hemorragia intracraniana

Análise de tabela simples

		Trombólise IV	
		(+)	(-)
(+)		9	2 11
HIC (-)		4	4 8
		13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	2.17	0.07040	0.1408
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.9474	0.1652	0.3304
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	2.056	0.07586	0.1517
Exacto de Fisher		0.1656	0.3313
Exato Mid-P		0.09469	0.1894

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
 Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%

Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança		
	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	81.82%	51.15, 96.01	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	50%	21.52, 78.48	Series de Taylor
Risco Total	68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco	1.636	0.7754, 3.453 [†]	Series de Taylor
Diferença do Risco	31.82%	-9.652, 73.29 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)	26.92%	-11.6, 65.45	
Fração etiológica nos expostos (FEE)	38.89%	-28.96, 71.04	

2. Melhoria neurológica

Análise de tabela simples

		Trombólise IV	
		(+)	(-)
Melhoria Neurológica	(+)	6	4 10
	(-)	7	2 9
		13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.6929	0.2026	0.4052
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.1144	0.3676	0.7352
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.6564	0.2089	0.4178
Exacto de Fisher		0.3700(P)	0.7399
Exato Mid-P		0.2307(P)	0.4613

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos		60%	31.16, 83.29	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos		77.78%	44.28, 94.66	Series de Taylor
Risco Total		68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco		0.7714	0.4171, 1.427 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco		-17.78%	-58.51, 22.96 ^o	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)		12.03%	-23.85, 31.79	
Fração evitável nos expostos(pfe)		22.86%	-42.66, 58.29	

3. mRS final

Análise de tabela simples

Trombólise IV

	(+)	(-)
(+)	4	3 7
Menor ou igual a 2 (-)	9	3 12
	13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.6525	0.2096	0.4192
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.08772	0.3835	0.7671
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.6181	0.2159	0.4317
Exacto de Fisher		0.3785(P)	0.7570
Exato Mid-P		0.2366(P)	0.4732

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança		
	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	57.14%	24.98, 84.25	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	75%	46.15, 91.72	Series de Taylor
Risco Total	68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco	0.7619	0.3709, 1.565 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	-17.86%	-61.95, 26.23 ^o	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)	8.772%	-18.27, 25.75	
Fração evitável nos expostos(pfe)	23.81%	-56.51, 62.91	

4. Mortalidade

Análise de tabela simples
TRombólise IV

	(+)	(-)
(+)	4	2 6
Morte (-)	9	4 13
	13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.01249	0.4555	0.9110
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.1757	0.3376	0.6751
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.01183	0.4567	0.9134
Exacto de Fisher		0.6521(P)	>0.9999999
Exato Mid-P		0.4545(P)	0.9090

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança		
	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	66.67%	29.58, 90.75	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	69.23%	42.04, 87.65	Series de Taylor
Risco Total	68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco	0.963	0.4918, 1.885 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	-2.564%	-47.86, 42.73 ^o	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)	1.17%	-24.61, 18.11	
Fração evitável nos expostos(pfe)	3.704%	-88.54, 50.82	

ANÁLISE ESTATÍSTICA TROMBECTOMIA VS TRATAMENTO COMBINADO

1. Hemorragia intracraniana

Análise de tabela simples

Trombectomia		
	(+)	(-)
(+)	0	2 2
HIC (-)	13	4 17
	13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	4.843	0.01388	0.02776
Qui-quadrado corrigido de Yates	1.951	0.08134	0.1627
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	4.588	0.01610	0.03219
Exacto de Fisher		0.08772(P)	0.1754
Exato Mid-P		0.04386(P)	0.08772

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%

Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos		0.0	0.0, 70.97	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos		76.47%	52.23, 90.95	Series de Taylor
Risco Total		68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco		0.0	0.0, '?' ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco		-76.47%	-96.63, -56.31°	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)		10.53%	-5.788, 22.48	
Fração evitável nos expostos(pfe)		100%	'?', 100	

2. Melhoria neurológica

Análise de tabela simples

	Trombectomia	
	(+)	(-)
Melhoria Neurológica (+)	10	4 14
Melhoria Neurológica (-)	3	2 5
	13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.2227	0.3185	0.6370
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.00783	0.4647	0.9295
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.211	0.3230	0.6460
Exacto de Fisher		0.5204	>0.9999999
Exato Mid-P		0.3359	0.6718

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%

Não válido para estudos de casos-controlé

Estimativas de pontos	Limites de confiança			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos		71.43%	44.97, 88.66	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos		60%	22.91, 88.4	Series de Taylor
Risco Total		68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco		1.19	0.5411, 2.619 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco		11.43%	-37.6, 60.46 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)		12.31%	-40.97, 65.58	
Fração etiológica nos expostos (FEE)		16%	-84.82, 61.82	

3. mRS final

Análise de tabela simples

		Trombectomia	
		(+)	(-)
(+)		9	3 12
Menor ou igual a 2 (-)		4	3 7
		13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.6525	0.2096	0.4192
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.08772	0.3835	0.7671
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.6181	0.2159	0.4317
Exacto de Fisher		0.3785	0.7570
Exato Mid-P		0.2366	0.4732

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
 Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%
 Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos	Limites de confiança			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos		75%	46.15, 91.72	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos		57.14%	24.98, 84.25	Series de Taylor
Risco Total		68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco		1.313	0.6389, 2.696 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco		17.86%	-26.23, 61.95 ^o	Series de Taylor
Fração etiológica na pop (FEP)		16.48%	-25.41, 58.37	
Fração etiológica nos expostos (FEE)		23.81%	-56.51, 62.91	

4. Mortalidade

Análise de tabela simples

		Trombectomia	
		(+)	(-)
(+)		2	2 4
Morte (-)		11	4 15
		13	6 19

Medidas de Associação exatas e qui-quadrado

Teste	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Qui-quadrado sem correção	0.7957	0.1862	0.3724
Qui-quadrado corrigido de Yates	0.08221	0.3872	0.7743
Qui-quadrado de Mantel-Haenszel	0.7538	0.1926	0.3853
Exacto de Fisher		0.3728(P)	0.7456
Exato Mid-P		0.2219(P)	0.4438

Pelo menos um valor esperado (total de linha * total coluna / total geral) é < 5
Testes Exatos de Fisher ou Mid-P são recomendados ao invés do qui quadrado.

Estimador baseado no risco* e Intervalos de confiança em 95%

Não válido para estudos de casos-controle

Estimativas de pontos		Limites de confiança	
Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Risco nos Expostos	50%	15, 85	Series de Taylor
Risco nos Não Expostos	73.33%	47.62, 89.54	Series de Taylor
Risco Total	68.42%	45.81, 84.84	Series de Taylor
Razão do Risco	0.6818	0.2443, 1.903 ¹	Series de Taylor
Diferença do Risco	-23.33%	-77.2, 30.53 ^o	Series de Taylor
Fração evitável na pop.(pfp)	6.699%	-12.39, 20.24	
Fração evitável nos expostos(pfe)	31.82%	-90.28, 75.57	