

DOUTORAMENTO

MEDICINA

Atendimento no Serviço de Urgência e (Re) Internamentos hospitalares no período de doze meses, após o primeiro acidente vascular cerebral, no estudo de base populacional:

“Tendência na incidência e prognóstico dos acidentes neurológicos”, o segundo estudo de base populacional no norte de Portugal (ACIN2)

Pedro Miguel Paredes de Abreu

D

2023



**Atendimento no Serviço de Urgência e (Re) Internamentos
hospitalares no período de doze meses após o primeiro acidente
vascular cerebral, no estudo de base populacional: "Tendência na
incidência e prognóstico dos acidentes neurológicos" - o segundo
estudo de base populacional no norte de Portugal (ACIN2).**

Pedro Miguel Paredes de Abreu

Orientador: Professor Doutor Manuel Jorge Maia Pereira Correia

Coorientadores: Professor Doutor Rui Manuel Cerqueira Magalhães

Professora Doutora Elsa Irene Peixoto Azevedo Silva

Tese de candidatura ao grau de Doutor em Medicina, submetida à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP) e elaborada de acordo com os Critérios Curriculares desta Faculdade para Recrutamento na Carreira Académica e Admissão e Classificação a Provas Académicas, em vigor a partir de 21 de julho de 2021, nomeadamente no vertido no ponto III.2. a respeito dos Critérios de Exigência Mínima para Submissão de Pedido de Admissão a Provas de Tese de Doutoramento.

Decorrendo do predito enquadramento, apresenta-se uma tese estruturada pela compilação de trabalhos de investigação, na forma de artigos originais, em que o candidato é 1^a autor e que foram publicados, ou submetidos para publicação, em revistas indexadas com fator de impacto.

Para a Guida, a Constança e Madalena, com amor

Aos meus Pais, com admiração

À minha família

***“Podemos avaliar o nosso progresso pela coragem
das nossas perguntas e pela profundidade das nossas
respostas, pela nossa vontade de abraçar o que é
verdadeiro e não o que nos faz sentir bem.”***

Carl Sagan

Agradecimentos

Foi com expectativa e entusiasmo que abracei este projeto tendo percebido, desde cedo, que durante este longo percurso nada seria realizado sem o apoio indispensável de várias pessoas. Durante este árduo trajeto, preenchido por dificuldades e alguns sucessos, tudo se tornou tangível com o importante apoio que tive da minha família, dos colegas e outros profissionais de saúde.

Desde logo gostaria de agradecer ao meu orientador Professor Manuel Correia e aos meus coorientadores Professor Rui Magalhães e Professora Elsa Azevedo pelas suas inestimáveis opiniões críticas e discussões profícuas e, ainda, pela sua motivação, que permitiram que concluísse este trabalho. Sem a sua ajuda, disponibilidade e amizade, nada do que realizei, durante este caminho, teria sido possível. As mesmas palavras endereço à Professora Doutora Carolina Silva, uma das minhas coorientadoras na fase inicial desta tese. Não esquecendo, ainda, a ajuda preciosa que me foi prestada pela Dra. Diana Baptista, coautora das publicações deste trabalho e minha companheira na recolha de dados.

Um obrigado especial à Professora Doutora Carolina Garrett que me acolheu na vida académica e desafiou a encetar esta demanda.

A todos os elementos do Serviço de Neurologia e à Associação para o Estudo de Doenças Neurovasculares do Grupo de Doença Vascular Cerebral, pelo seu apoio e incentivo, em particular, à Marta Carvalho, pela sua amizade, sinceridade e suporte que me deu ao longo destes anos.

À Amélia Mendes, Joana Meireles, Andreia Costa, e Ana Luísa, pela amizade e entreajuda, pouco vos ensinei, mas muito convosco aprendi.

Ao meu Pai, à Tia Teresa e ao meu cunhado Zé, em representação de todos os doentes e suas famílias o *primum movens* deste trabalho, pela inspiração que me transmitiram através da sua coragem e determinação no enfrentar das mais duras das adversidades.

Por último, à minha família e aos meus amigos pelo seu suporte, incentivo e especial compreensão pelos momentos em que estive ausente. Em especial, à minha

esposa Guida, meu porto de abrigo, pelo seu apoio incondicional durante este percurso, e às minhas filhas Constança e Madalena que me enchem a alma de música, amor e alegria.

À minha mãe, exemplo de abnegação e resiliência, pelo seu amparo e amor incondicional. Aos meus irmãos Adelino, Jorge e Ana, pela partilha, cumplicidade e ajuda, desde sempre. Aos meus sogros, cunhadas e sobrinhos pela amizade que nos une.

A todos, mesmo àqueles que por oblvio não tenha mencionado, um meu sincero obrigado!

Resumo

Apesar do avanço notável que se verificou em Portugal na última década, no tratamento e nas medidas de prevenção do acidente vascular cerebral (AVC), é ainda considerada escassa a informação no que diz respeito às diferenças entre sexos, ao padrão de hospitalizações e às readmissões no AVC, não existindo estudos com base populacional sobre estes diferentes aspetos. As readmissões, frequentes, para além de serem nefastas para os doentes, são também dispendiosas. Porém, não existe ainda na literatura até ao momento, um trabalho que sistematize o conhecimento sobre os custos das readmissões no AVC.

O objetivo geral desta tese consistiu em estudar as (re)admissões que ocorreram durante o primeiro ano nos doentes sobreviventes a um primeiro AVC no estudo de base populacional “Acidentes Neurológicos – registo prospetivo na comunidade 2 (ACIN2)”. e perceber quais os custos económicos reportados na literatura das readmissões após um AVC.

Na coorte populacional do estudo ACIN2 (n=720), região urbana verificámos que o AVC foi mais frequente nas mulheres (54,7%), o que será explicado por estas apresentarem uma maior esperança de vida. Neste estudo, o estado funcional pré-AVC, a diabetes *mellitus*, a fibrilação auricular, a gravidade e a hemorragia intracraniana foram identificados como fatores preditores de mortalidade. Não encontrámos diferenças entre sexos no prognóstico a curto prazo, o que pode indiciar que as mulheres e os homens foram tratados de igual forma na fase aguda do AVC.

Estudámos, na mesma coorte, o padrão de hospitalização, e comparámos, entre os doentes internados e não internados na fase aguda do AVC, as causas das readmissões, e a taxa global de readmissões/morte durante o primeiro ano; determinamos também os fatores de risco para estas readmissões. Constatámos que mais de um terço dos doentes não foi internado na fase aguda do AVC e que a taxa de readmissão/morte foi mais elevada nos doentes que foram internados nessa fase. Identificámos a idade, a diabetes *mellitus*, o estado funcional pré ou pós-AVC, como fatores preditores de readmissão/morte no primeiro ano após o AVC.

No grupo dos doentes internados na fase aguda do AVC (admissão índice), estudámos as readmissões em intervalos de tempo ao longo do ano seguinte, por tipo de AVC e por idade; caracterizámos as readmissões relacionadas com o AVC inicial e as potencialmente evitáveis. Apurámos não existirem diferenças significativas na taxa de readmissão/morte entre doentes com AVC isquémico ou hemorrágico. As infeções foram a principal causa de readmissão nesse período; ao longo do ano as readmissões por AVC foram diminuindo, enquanto aquelas por doenças cardíacas foram aumentando. Observámos que mais de metade das readmissões se deveram a efeitos do AVC inicial, ou foram consideradas potencialmente evitáveis. Nesta coorte a idade, o sexo masculino, o estado funcional pré e pós-AVC e o tempo de internamento da admissão índice foram identificados como fatores preditores de readmissão/morte.

Uma rápida revisão sistemática permitiu, pela primeira vez, ter uma visão geral dos custos das readmissões após um AVC. Observámos, neste trabalho, uma grande variabilidade nos estudos, relativamente ao tipo de avaliação e abordagem económica, à metodologia, aos períodos de seguimento, ao tipo de AVC e à definição de readmissão. Por estes motivos, como seria expectável, verificamos uma grande variabilidade de custos de readmissão reportados entre os diferentes países. O Reino Unido e os Estados Unidos da América foram os países que, com maior frequência, reportaram os custos anuais de readmissão mais elevados. No primeiro ano de seguimento, os custos de readmissão representaram 2,1% a 23,4% dos custos diretos e 3,3% a 21% dos custos totais do AVC. Entre os estudos incluídos, apenas um identificou preditores de custos de readmissão.

Em conclusão, os resultados desta investigação, ao terem revelado várias realidades e dimensões até agora desconhecidas, permitirão ser utilizados pelos profissionais e decisores de saúde, contribuindo para a adoção de medidas que visem a redução das readmissões e uma melhor alocação dos recursos económicos.

Abstract

Despite the notable progress that has been made in the last decade in the treatment and prevention measures for stroke, in Portugal, information is still considered scarce regarding differences between genders, the pattern of hospitalizations and readmissions in stroke, and there are still no studies on these different aspects, based on the population. Readmissions, which are frequent, in addition to being disastrous for patients, are also costly. However, there is still no work in the literature that systematizes the knowledge about the costs of readmissions in stroke.

The general objective of this thesis was to study the (re)admissions that occurred during the first year in patients who survived a first-ever-in-a-lifetime-stroke (FELS), in the population-based study “Neurological Accidents – prospective registry in the community 2 (ACIN2)” and to understand the costs reported in the literature of readmissions after stroke.

In the population of the ACIN2 study (n=720) we found that stroke was more frequent in women (54.7%), which can be explained by their higher life expectancy. In this study, pre-stroke functional status, diabetes mellitus, atrial fibrillation, stroke severity and intracranial hemorrhage were identified as predictors of mortality. We found no differences in short-term prognosis between genders, which may indicate that women and men were treated equally in the acute phase of stroke.

We studied, in the ACIN2 population, the pattern of hospitalization, and compared, between hospitalized and non-hospitalized patients in the acute phase of the stroke, the causes of readmissions and the global rate of readmissions/death during the first year, also determining the risk factors for these readmissions. We found that more than a third of patients were not hospitalized in the acute phase of the stroke and that the readmission/death rate was higher in patients who were hospitalized in that phase. We identified age, diabetes mellitus, pre- or post-stroke functional status as predictors of readmission/death in the first year after a stroke.

In the group of patients hospitalized in the acute phase of the stroke (index admission), we studied the readmissions by time intervals over the following year, by type of stroke and by age, and we characterized the readmissions related to the initial stroke and the potentially avoidable ones. We found that there were no significant

differences in the readmission/death rate between patients with ischemic or hemorrhagic stroke. We noticed that, although infections were the main cause of readmissions in that period, throughout the year readmissions due to stroke decreased, while readmissions due to heart disease increased. We also observed that more than half of the readmissions were due to the effects of the initial stroke or were considered potentially preventable. In this cohort, age, male gender, pre- and post-stroke functional status, and length of stay at index admission were identified as predictors of readmission/death.

A rapid systematic review provided, for the first time, an overview of the costs of readmissions after stroke. We observed, in this work, a great variability, in the included studies, regarding the type of evaluation and economic approach, the methodology, the follow-up periods, the type of stroke and the definition of readmission. For these reasons, as would be expected, we recorded, between different countries, a great variability in reported readmission costs. The United Kingdom and the United States of America were those countries that most frequently reported the highest annual readmission costs. In the first year of follow-up, stroke readmission costs accounted for 2.1% to 23.4% of direct costs and 3.3% to 21% of total costs. Among the included studies, only one identified predictors of readmission costs.

In conclusion, the results of this investigation, having revealed various realities and dimensions hitherto unknown, will allow them to be used by health professionals and decision-makers, contributing to the adoption of measures aimed at reducing readmissions and a better allocation of economic resources.

Lista de Publicações

Ao abrigo do Art.º 8º do Decreto de Lei nº388/70, fazem parte desta dissertação as seguintes publicações (pela ordem apresentada na dissertação):

- Diana Baptista*, **Pedro Abreu***, Elsa Azevedo, Rui Magalhães, Manuel Correia. Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3115-3123.
doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.005
* os autores contribuíram de igual forma para este artigo
- **Pedro Abreu**, Rui Magalhães, Diana Baptista, Elsa Azevedo, Manuel Correia. Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study. *Front Neurol.* 2021 Sep 8; 12: 685821.
doi: 10.3389/fneur.2021.685821.
- **Pedro Abreu**, Rui Magalhães, Diana Baptista, Elsa Azevedo, Maria Carolina Silva, Manuel Correia. Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke-Data from a Population-Based Incidence Study. *Front Neurol.* 2020 Jul 24; 11: 636. doi: 10.3389/fneur.2020.00636.
- **Pedro Abreu**, Manuel Correia, Elsa Azevedo, Bernardo Sousa Pinto, Rui Magalhães. Rapid Systematic Review of Readmissions Costs After Stroke.
(Artigo submetido a publicação segundo as normas da revista “*Cost Effectiveness and Resource Allocation*”).

Declaro, sob minha honra, que participei na conceção e na execução do trabalho empírico, nomeadamente no planeamento de cada um dos quatro estudos aqui apresentados, recolha de dados, análise e interpretação de resultados, redação dos artigos resultantes, bem como na sua revisão, aprovação final e submissão.

Abreviaturas

ACIN2	Acidentes neurológicos – registo prospetivo na comunidade 2
AIT	Acidente isquémico transitório
ApoA1	Apolipoproteína A1
ApoB	Apolipoproteína B
ASCO	<i>Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac source, Other cause</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCh	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCi	Acidente vascular cerebral isquémico
CADASIL	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>
CCS	<i>Causative classification system</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DVC	Doença vascular cerebral
ECG	Eletrcardiograma
FRV	Fator de risco vascular
GDH	Grupos de diagnóstico homogéneos
HIC	Hemorragia intracerebral
HSA	Hemorragia subaracnoídea
HTA	Hipertensão arterial
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
LACI	Enfarte lacunar (<i>Lacunar Circulation Infarct</i>)
mRS	Escala de Rankin modificada (<i>Modified Rankin Scale</i>)
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
PACI	Enfarte parcial da circulação anterior (<i>Partial Anterior Circulation Infarct</i>)
PIB	Produto interno bruto
POCI	Enfarte da circulação posterior (<i>Posterior Circulation Infarct</i>)
ReadPv	Readmissão potencialmente evitável
RM	Ressonância magnética
RNCCI	Rede nacional de cuidados continuados integrados
SNS	Sistema nacional de saúde
TACI	Enfarte total da circulação anterior (<i>Total Anterior Circulation Infarct</i>)

TC	Tomografia computadorizada
TOAST	<i>Trial of Org10172 in Stroke</i>
TVC	Trombose venosa cerebral
TxRead	Taxa de readmissão
TxRead/Mort	Taxa de readmissão/morte
UAVC	Unidade de acidente vascular cerebral

Índice Geral

Agradecimentos	ix
Resumo	xi
Abstract	xiii
Lista de Publicações	xv
Abreviaturas	xvii
Índice Geral	xix
Índice de Figuras	xxi
Índice de Tabelas	xxiii
Estrutura da Tese	1
Introdução	5
Objetivos	9
<i>Capítulo I</i>	13
Enquadramento Teórico e Métodos	
Doença vascular cerebral	15
Epidemiologia	16
Fisiopatologia, Etiologia e Classificação	17
Fatores de Risco	22
Fatores de risco modificáveis	23
Fatores de risco e alterações ambientais	25
Cuidados e Tratamento	26
Prevenção primordial e primária	26
Fase pré-hospitalar do tratamento do AVC agudo	27
Tratamento do AVC agudo	27
Prevenção secundária	29
Prevenção terciária	31
Prognóstico e Complicações	31
Readmissões Hospitalares	35
Enquadramento das Readmissões Hospitalares	35
Qualidade em Saúde	36
Indicadores de Qualidade em Saúde	38
Readmissões Hospitalares como Indicador de Qualidade em Saúde	40
Como utilizar a taxa de readmissão?	43
Fatores de Risco de Readmissão Hospitalar após o AVC	44
Custos das readmissões	47
Enquadramento dos Custos das Readmissões Hospitalares	47
Definições e Metodologias dos Custos em Saúde	49
Caracterização dos estudos de avaliação económica completa	49
Caracterização dos estudos de avaliação económica parcial	51
Estudo “Acidentes Neurológicos – registo prospetivo na comunidade 2 (ACIN2)”	55
Definições e Metodologias Relacionadas com as Readmissões	59

Capítulo II	61
<i>Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study.</i>	
Capítulo III	73
<i>Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study.</i>	
Capítulo IV	85
<i>Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke - Data from a Population-Based Incidence Study.</i>	
Capítulo V	99
<i>Rapid Systematic Review of Readmissions Costs After Stroke.</i>	
Capítulo VI	135
Discussão Geral	
Capítulo VII	147
Conclusões	
Capítulo VIII	153
Perspetivas Futuras	
Bibliografia	161
Anexos	177
Anexos do Capítulo V	

Índice de Figuras

[Capítulo I - Enquadramento Teórico e Métodos.]

Figura 1. Percurso do doente com AVC e principais complicações.	32
Figura 2. Caracterização das readmissões como indicador de qualidade de saúde.	43
Figura 3. Mapa da região Norte de Portugal, mostrando as áreas rurais e urbanas incluídas no estudo.	55

[Capítulo II- Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study.]

Figura 1. “Stroke Survival/case fatality.”	67
---	-----------

[Capítulo III - Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study.]

Figura 1. “Study design for cohort follow-up.”	78
Figura 2. “Kaplan-Meyer survival curve showing a stroke patient’s probability of remaining free of readmission/detah after discharge.”	79

[Capítulo IV - Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke-Data from a Population-Based Incidence Study.]

Figura 1. “Study design for cohort follow-up.”	89
Figura 2. “Kaplan-Meyer survival curve showing the probability of a stroke patient will remain free of readmission/detah after discharge: (A) of stroke patients; (B) stroke patients stratified by pahtological type.”	91
Figura 3. “Kaplan-Meyer survival curve showing the probability of a stroke patient remaining free of non-avoidable readmission after discharge.”	95

[Capítulo V - Rapid Systematic Review of Readmissions Costs After Stroke.]

Figura 1. “PRISMA flow chart of studies’ identification and selection process.”	107
Figura 2. “Proportion of readmission costs in relation to direct stroke costs (12-month follow-up period).”	113
Figura 3. “Proportion of readmission costs in relation to total stroke costs (12-month follow-up period).”	114

Índice de Tabelas

[Capítulo I - Enquadramento Teórico e Métodos]

Tabela 1. Principais etiologias do AVC isquémico.	20
Tabela 2. Principais fatores de risco de readmissão identificados na literatura.	45

[Capítulo II- Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study.]

Tabela 1. "Patients' characteristics at baseline."	65
Tabela 2. "Clinical stroke features."	66
Tabela 3. "Bivariate and multiple variate analysis"	67
Tabela 4. "Bivariate and multiple variate analysis stratified by sex"	69

[Capítulo III - Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study.]

Tabela 1. "Reasons for non-hospitalization of stroke patients"	77
Tabela 2. "Baseline characteristics of first-ever-in-a-lifetime stroke patients in risk of readmission."	78
Tabela 3. "Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year."	80
Tabela 4. "Univariate and multivariate readmissions/death analysis."	81

[Capítulo IV - Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke-Data from a Population-Based Incidence Study.]

Tabela 1. "Patients' characteristics at baseline (non-readmitted/ readmitted/death)."	90
Tabela 2. "Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year."	92
Tabela 3. "Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year by subgroups: stroke type and age."	93
Tabela 4. "Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year by subgroups: avoidable and non-avoidable."	94
Tabela 5. "Univariate and multivariate readmissions analysis."	95

[Capítulo V - Rapid Systematic Review of Readmissions Costs After Stroke.]

Tabela 1. "Readmission cost categories definitions."	106
Tabela 2. "Summary of the characteristics of the 44 studies included in this rapid review."	108
Tabela 3. "Stroke readmission costs by geographic region."	111
Tabela 4. "Stroke readmission costs based on readmission subtypes and length of follow-up."	111
Tabela 5. "Ischemic stroke readmission costs based on readmission subtypes and length of follow-up."	115
Tabela 6. "Hemorrhagic stroke readmission costs based on readmission subtypes and length of follow-up."	117
Tabela 7. "Overview of methodological aspects of stroke readmission cost and improvement suggestions."	122

[Capítulo VIII - Perspetivas Futuras]

Tabela 1. Principais intervenções que visam reduzir as readmissões	156
---	------------

[Anexos - Anexos do Capítulo V]

Tabela 1. <i>"Search strategies for the included databases."</i>	179
---	------------

Tabela 2. <i>"Readmission cost and study approach classifications and definitions."</i>	181
--	------------

Tabela 3. <i>"Study description of the time of follow-up, population characteristics and study approach."</i>	183
--	------------

Tabela 4. <i>"Summary of the Reporting Quality (CHEERS checklist)."</i>	187
--	------------

Tabela 5. <i>"Overall stroke readmission costs."</i>	189
---	------------

Tabela 6. <i>"Transient Ischemic attack readmission costs."</i>	207
--	------------

Tabela 7. <i>"Ischemic stroke readmission costs."</i>	209
--	------------

Tabela 8. <i>"Hemorrhagic stroke readmission costs."</i>	215
---	------------

Tabela 9. <i>"Subarachnoid hemorrhage readmission costs."</i>	219
--	------------

Estrutura da Tese

Nesta dissertação, inicialmente, introduz-se de forma breve, o tema principal da investigação e, de seguida, elencam-se os seus objetivos.

No **capítulo I** procede-se a um enquadramento teórico da doença vascular cerebral (DVC), das readmissões e dos seus custos. Descreve-se também a metodologia do estudo ACIN2, bem como os métodos/definições utilizados na realização dos quatro estudos incluídos nesta tese.

No **capítulo II**, apresenta-se o artigo onde se pretende compreender se existem diferenças entre os dois sexos no que concerne à DVC nos doentes com um primeiro AVC. Com este trabalho caracterizou-se a população do estudo ACIN2, determinou-se por sexo a taxa de mortalidade aos 28 e 90 dias e identificaram-se preditores independentes de mortalidade.

No **capítulo III** apresenta-se o estudo nos doentes sobreviventes a um primeiro AVC, onde se caracteriza o padrão de hospitalização inicial. Comparam-se as causas das readmissões entre os doentes internados e não internados no evento índice, a taxa global de readmissões/morte durante o primeiro ano, e identificam-se os fatores preditores de risco de readmissão.

No **capítulo IV**, o artigo versa a comparação das características demográficas e clínicas entre readmitidos e não readmitidos dos doentes que sobreviveram ao internamento índice, pelo primeiro AVC. Neste trabalho foi possível: caracterizar as causas de readmissão em diferentes intervalos de tempo; caracterizar as readmissões de acordo com a idade e os vários tipos de AVC, assim como estudar as readmissões relacionadas com os efeitos do primeiro AVC e as potencialmente evitáveis, calcular a taxa readmissão/morte global, por tipo de AVC, e identificar os fatores preditores de risco de readmissão.

No **capítulo V**, encontra-se uma revisão sistemática rápida que permite determinar e caracterizar os custos económicos, reportados na literatura, das readmissões após um AVC.

No *capítulo VI* é efetuada uma análise e discussão geral dos principais resultados dos trabalhos apresentados nos *capítulos II a V*.

Nos *capítulos VII e VIII* aborda-se, resumidamente, as principais conclusões desta investigação, apontam-se perspectivas futuras nas readmissões e levantam-se novas questões que poderão levar à realização de novos projetos.

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é um acontecimento inesperado que em poucos minutos transforma, de forma dramática e por vezes devastadora, a vida de quem o sofreu e dos seus familiares/cuidadores. Para muitos doentes o AVC, para além de poder ameaçar a vida, tem um forte impacto negativo na saúde física e mental, na qualidade de vida e nas condições socioeconómicas.

Nos últimos anos assistimos a importantes desenvolvimentos na prevenção e tratamento das doenças cerebrovasculares que permitiram melhorar o prognóstico e a sobrevivência dos doentes acometidos por estas doenças.¹ Ainda assim, o AVC é considerado, a nível mundial, um dos principais problemas de saúde pública.¹ De facto, no mundo, em 2019, esta patologia foi a segunda principal causa de morte, projetando-se que assim se mantenha até 2030.^{1,2} Acresce que metade dos doentes que sobrevivem a um AVC podem ficar com algum grau de incapacidade ou alteração cognitiva e que, pelo menos um quarto, necessitem de ser permanentemente institucionalizados.^{3,4} Não é, por estes motivos, de estranhar que o AVC tenha sido considerado, na atualidade, a terceira razão de anos perdidos devidos à morte ou incapacidade precoce.¹ Esta doença tem, ainda, um enorme impacto nas despesas relacionadas com a saúde, tendo sido estimados os seus custos económicos diretos e indiretos na União Europeia no ano de 2017 em 55 mil milhões de euros.⁵ Nesse ano, em Portugal, este custo foi calculado em 783 milhões de euros, o correspondente a 0,4% do produto interno bruto (PIB).⁵

Nos primeiros anos após um AVC, o risco de readmissão é particularmente elevado, devido ao AVC *per se* e às suas sequelas, às características individuais de cada doente, ao potencial agravamento de doenças prévias, e às complicações relacionadas com o AVC, como são exemplo, as quedas, as infeções do trato respiratório e urinário, a ocorrência de outros eventos cardio ou cerebrovasculares.^{3,6,7} Com efeito, entre 13% a 62% dos doentes com AVC são readmitidos um ano após o evento índice.⁸⁻¹¹ Este elevado número de readmissões, para além de aumentar a mortalidade e morbilidade, exerce uma pressão acrescida sobre os sistemas de saúde.¹²⁻¹⁴ As readmissões são, além do mais, consideradas dispendiosas e um fator de aumento dos custos globais de saúde, sendo por isso vistas, pelas autoridades de saúde e pelos decisores desta área, como um indicador da qualidade dos cuidados prestados aos doentes.^{15,16} Assim é em Portugal, onde também as readmissões são consideradas um indicador de qualidade de desempenho assistencial, constando, por essa razão, do processo que compara a *performance* dos diferentes

Hospitais do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e, ainda, da lista de objetivos a cumprir da componente de incentivos institucionais de desempenho assistencial e de eficiência previstos no Contrato-Programa de 2022.^{17,18}

Apesar da importância deste problema, no nosso país é escassa a informação sobre as readmissões após um AVC, sendo esta baseada, sobretudo, em trabalhos unicêntricos hospitalares,^{19,20} não existindo, até à data, um estudo baseado na população. Além disso, ainda que a informação sobre os custos das readmissões pós-AVC seja considerada relevante para melhorar a alocação de recursos e as estratégias de gestão, não existe na literatura um trabalho que sistematize o conhecimento disponível sobre este assunto.

Nos próximos anos, devido ao envelhecimento da população e ao aumento do número de pessoas que sobrevivem a um AVC,²¹ é expectável que a problemática relacionada com readmissões após um AVC se agudize, o que irá levantar vários desafios aos sistemas nacionais de saúde, e à sociedade em geral.

Objetivos

Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho consiste em estudar as readmissões que ocorreram durante o primeiro ano nos doentes sobreviventes a um primeiro AVC, na coorte do estudo de base populacional “Acidentes Neurológicos – registo prospetivo na comunidade” (ACIN2)”, e quais os custos económicos reportados na literatura das readmissões após um AVC, por forma a aumentar o conhecimento nesta área.

Objetivos Específicos

O projeto de investigação teve os seguintes objetivos específicos:

- Caracterizar a coorte do estudo ACIN2 por forma a determinar as características demográficas e clínicas, a mortalidade aos 30 e 90 dias dos doentes por um primeiro AVC e determinar se existem diferenças entre os dois sexos;
- Nos doentes sobreviventes ao primeiro AVC
 - Determinar a taxa de hospitalização e as características demográficas e clínicas comparando os doentes internados, com os não internados, no episódio índice,
 - Identificar e comparar as causas de readmissão/morte nos dois grupos,
 - Determinar a taxa de readmissão/morte aos 30, 180 e 365 dias nos dois grupos,
 - Identificar os fatores de risco de readmissão;
- Nos doentes internados no evento índice e que sobreviveram
 - Comparar as características demográficas e clínicas entre readmitidos e não readmitidos,
 - Identificar as causas de readmissão em diferentes intervalos de tempo, por idade e subtipo de AVC (AVC isquémico vs. AVC hemorrágico),
 - Identificar e caracterizar as readmissões potencialmente preveníveis e as diretamente relacionadas com o AVC,

- Comparar as características das readmissões potencialmente preveníveis com as não preveníveis,
 - Determinar a taxa de readmissão/morte global e por subtipo de AVC aos 30, 180 e 365 dias,
 - Identificar os fatores de risco de readmissão;
- Determinar e caracterizar os custos económicos, reportados na literatura, das readmissões após um AVC.

Capítulo I

Enquadramento Teórico e Métodos

Doença vascular cerebral

As doenças vasculares cerebrais são um conjunto de doenças heterogêneas caracterizadas, sob o ponto de vista fisiopatológico, por uma disfunção neurológica cerebral ou retiniana, definitiva ou transitória, de origem vascular.²² A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu clinicamente o AVC como uma doença “que cursa com um comprometimento neurológico focal (ou global), de instalação súbita, que dura mais de 24 horas ou que ocasiona a morte, sem outra causa aparente que a de origem vascular”.²³ O AVC pode ser a consequência de um enfarte/isquemia ou de uma hemorragia cerebral.²⁴ O AVC isquêmico (AVCi) ocorre quando existe uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral devida a uma oclusão arterial ou inadequada perfusão de um território cerebral ocasionando uma lesão isquêmica sintomática aguda do parênquima cerebral.²² Este processo isquêmico pode, ainda, manifestar-se clinicamente como um acidente isquêmico transitório (AIT), distinguindo-se do AVCi, por ser um episódio de disfunção neurológica transitória (com duração inferior a 24 horas) causada por uma isquemia cerebral ou retiana.^{22,25} Entretanto, devido ao desenvolvimento tecnológico e do aumento do conhecimento, nesta área, surgiram novas propostas de definição de AIT. Uma delas, foi avançada por Albers et al,²⁶ em 2002, que define AIT como um episódio breve de disfunção neurológica causada por uma isquemia cerebral ou retiana, cujos sintomas clínicos duram menos de uma hora. Em 2009, a *American Heart Association* propõem que se defina AIT como um episódio transitório de disfunção neurológica causada por uma isquemia cerebral ou retiana, mas sem evidência de enfarte.²⁵ Esta última definição de AIT foi adotada, em 2019, pela classificação *International Classification of Diseases 11th Revision* (ICD-11) da OMS, no entanto, com a ressalva de que os sintomas desta entidade devem durar menos de 24h.²⁷

O AVC hemorrágico (AVCh) surge por uma rotura, não traumática, de um vaso arterial cerebral causando uma hemorragia cerebral.²² Esta hemorragia, se ocorrer no parênquima cerebral ou no sistema ventricular cerebral, designa-se por hemorragia intracerebral (HIC), e se ocorrer no espaço subaracnoideu designa-se por hemorragia subaracnoideia (HSA).²²

De notar que as DVC, para além de se poderem manifestar de forma aguda como AIT/AVC, podem, ainda, assumir um carácter crónico ou progressivo, como na demência

vascular ou apresentar-se de forma atípica, como são exemplo a enxaqueca e as alterações cognitivas como primeira manifestação da arteriopatía cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), e/ou silenciosa, como as lesões vasculares “assintomáticas” detetadas em estudos imagiológicos que foram pedidos por outras razões.²⁸⁻³¹

Epidemiologia

Nos últimos anos assistimos a importantes desenvolvimentos no que concerne à terapêutica do AVC, sobretudo na sua fase aguda, e ainda, à implementação e consolidação de unidades médicas especializadas no seu tratamento, as Unidades de AVC (UAVC). Apesar, destes avanços recentes, que permitiram melhorar o prognóstico e a sobrevivência dos doentes acometidos por estas doenças³²⁻³⁴, o AVC é ainda considerado, mundialmente, um dos principais problemas de saúde pública¹. De facto, em 2019, o AVC foi considerado, a nível global, a segunda causa de mortalidade e a terceira de morbi/mortalidade.¹

A incidência do AVC, no mundo, no ano de 2019, foi estimada em 156/100 000 pessoas.³⁵ Estima-se que, em 2022, esta taxa tenha variado entre 41 e 297/100 000 pessoas.³⁶ Dentro dos AVC, o AVCi foi considerado a patologia incidente mais frequente, representando 62,4% dos AVC de novo, sendo seguido pela HIC (27,9%) e a HSA (9,7%).¹ Nos últimos anos, a incidência do AVC parece estar a diminuir em alguns países Ocidentais, provavelmente, refletindo uma melhoria na sua prevenção.^{1,21,37,38} Não obstante, de uma forma preocupante, na última década tem-se assistido a um aumento da incidência do AVC naqueles com idade inferior a 70 anos.¹ De facto, em 2019, 62% dos AVC ocorreram neste estrato etário, o que contradiz a ideia desta ser uma doença que apenas afeta as pessoas mais idosas.³⁵ No norte de Portugal, entre os anos de 2000 e 2011, observou-se uma diminuição de 23% da taxa de incidência de AVC, passando, respetivamente, de 261 para 203/100 000 pessoas.³⁸ Esta taxa era, ainda assim, considerada alta no contexto da Europa Ocidental.³⁹

A prevalência desta doença, no ano de 2019, foi calculada em 1002 a 1168/100 000 pessoas, estimando-se, que nesse ano, 101 milhões de pessoas, a nível

mundial, tenham sobrevivido a um AVC.³⁵ Será, ainda, espectável que a proporção de pessoas que sobrevivam a um AVC aumente, uma vez que, na maioria dos países, a taxa de mortalidade diminuiu em maior proporção que a taxa de incidência por AVC.¹ No nosso país, em 2013, o estudo “Em Casa Observamos Saúde” estimou em 1,9% a prevalência bruta de AVC para a população residente em Portugal Continental.⁴⁰ Posteriormente, em 2017, ainda no nosso país, *Wafa et al* estimaram a prevalência de AVC ajustada ao sexo e idade em 170/10 000 pessoas.²¹

Muitas das pessoas que sobreviveram a um AVC, acabam por apresentar algum grau de incapacidade.⁴¹ Com efeito, na atualidade, esta doença foi considerada a terceira razão de anos perdidos devidos à morte ou incapacidade precoces (medida pelos anos de vida ajustado pela incapacidade).¹ Num estudo de base populacional, efetuado em Portugal, 66,8% dos doentes apresentaram um grau de incapacidade ligeira a grave aos 30 dias após um AVC, sendo que, ao fim de 7 anos apenas 20% se encontravam independentes nas suas atividades de vida diária.⁴¹

Do total de óbitos ocorridos a nível mundial, 12% das causas de morte foram atribuídas ao AVC, tendo 34% dessas mortes ocorrido em pessoas com menos de 70 anos de idade.³⁵ No nosso país, em 2018, apesar da taxa de mortalidade estar a diminuir, em relação a anos prévios, o AVC foi considerado a principal causa de morte, tendo sido responsável por 11 235 óbitos, o que equivaleu a 9,9% do total dos óbitos ocorridos nesse ano.⁴²

Fisiopatologia, Etiologia e Classificação

O AVC (e o AIT) é uma síndrome clínica que apresenta várias etiologias possíveis, associadas a diferentes fatores de risco vascular e/ou processos fisiopatológicos.⁴³ São, deste modo, várias as patologias que podem ser a causa direta ou indireta de um AVC, como são exemplo, as doenças arteriais ateroscleróticas e não ateroscleróticas dos grandes e/ou pequenos vasos, as doenças cardíacas e as doenças hematológicas, que podem promover trombose, formação de êmbolos ou hemorragia.^{7,44} Acresce-se que muitas destas doenças atuam de forma sinérgica entre si, realçando-se a

ideia que, na maior parte das vezes, o AVC não é o resultado de um processo patológico único.⁷

O AVCi pode ocorrer devido a um processo trombótico, embólico, ou por hipoperfusão. As causas de AIT são similares a estas, embora os défices neurológicos sejam transitórios.²⁴

O AVCi trombótico surge quando existe um processo estenótico grave, na maioria das vezes aterosclerótico, nas pequenas ou grandes artérias que irrigam o cérebro.⁴⁵ Esta alteração da parede arterial pode ocasionar a oclusão total do vaso afetado por uma trombose *in situ* ou provocar uma significativa redução do fluxo sanguíneo distal ou, ainda, originar um êmbolo resultante da rutura da placa aterosclerótica que vai ocluir um vaso mais distal.⁴³

O AVCi embólico é originado por uma oclusão de um vaso arterial por um êmbolo (geralmente trombótico) formado numa estrutura a montante deste vaso. O êmbolo pode formar-se no coração, arco aórtico, artérias cervicais que suprem o cérebro ou, ainda, nas artérias intracerebrais.⁴⁵ Este êmbolo pode, também, formar-se numa veia e atingir o parênquima cerebral através de uma comunicação anormal entre a circulação direita-esquerda (*e.g.* malformação arteriovenosa ou *forâmen ovale* patente).⁴⁵ Este processo designa-se de embolização paradoxal.⁴⁵

A hipoperfusão refere-se a uma diminuição do fluxo ou da perfusão sanguínea em determinada região cerebral provocada por um processo hemodinâmico focal ou difuso. Esta alteração hemodinâmica pode ocasionar um AVC em áreas cerebrais arteriais de fronteira (pobres em vasos colaterais).^{43,45} A hipoperfusão pode ser originada por diversos mecanismos, como são exemplo, as alterações cardíacas estruturais ou do seu ritmo. associadas a diminuição marcada do débito cardíaco, a hipotensão sistémica grave e sustentada resultante de uma diminuição dos fluidos no compartimento intravascular ou mais frequentemente por estenose crítica das artérias pré-cerebrais ou intracerebrais a montante.⁴⁵

O AVCh (HIC e HSA), não traumático, ocorre quando uma estrutura vascular envelhecida, danificada ou anormal por vários processos fisiopatológicos sofre uma rutura.^{43,46} As HIC podem ser categorizadas em hemorragias profundas ou hemorragias lobares (córtico-subcorticais).⁴³ As HIC profundas ocorrem, na maior parte das situações por uma rutura de pequenos vasos arteriais que é motivada por uma microvasculopatia cerebral associada à hipertensão arterial (HTA), também conhecida como lipohialinose ou arteriolesclerose.^{44,47} A HTA sustentada sobre estes vasos vai alterar os mecanismos

de autorregulação, promovendo a necrose fibrinoide e, em sua consequência, provocar a sua rutura.^{47,48} Este processo afeta sobretudo os pequenos vasos perfurantes que irrigam os núcleos da base, a cápsula interna, o diencéfalo e ainda as estruturas da fossa posterior.^{44,47} A HIC lobar, sobretudo no idoso, é também provocada pela rutura da parede de pequenos vasos, motivada neste caso, na maior parte das vezes, pela angiopatia amiloide.⁴³ A angiopatia amiloide cerebral, é uma doença de pequenos vasos cerebrais caracterizada pela deposição da proteína beta-amiloide na parede das arteríolas corticais e leptomenígeas, promovendo alterações da sua autorregulação e, desta forma, a sua rutura.^{43,47} A HSA ocorre, na maioria das vezes, por uma rutura de um vaso arterial localizado no espaço subaracnoideu. A rutura aneurismática é considerada a etiologia mais comum da HSA. O aneurisma cerebral resulta de uma fraqueza da parede de um vaso arterial cerebral, motivada por várias causas, que promove uma dilatação focal anormal desse vaso e a sua posterior rutura.^{24,45}

A trombose venosa cerebral (TVC) ocorre devido a um processo que motiva a oclusão trombótica parcial ou completa do seios venosos cerebrais ou das suas veias tributárias corticais.⁴⁹ A oclusão das veias cerebrais provoca um aumento da pressão venosa cerebral e por vários mecanismos poderá causar, entre outras complicações, um AVCi ou AVCh.^{49,50}

A identificação da etiologia(s) do AVC é considerada fundamental, pois disso depende o seu tratamento, o prognóstico e a adoção de medidas específicas de prevenção secundária, requerendo, muitas vezes, o reconhecimento de vários mecanismos fisiopatológicos e das suas interações complexas.^{7,24,44,45,51} Por forma, a efetuar um diagnóstico etiológico o mais assertivo possível, desenvolveram-se várias classificações etiológicas para o AVC.^{51,52}

O AVCi é uma doença heterogénea apresentando várias possíveis etiologias que se encontram resumidas na tabela 1.⁵³⁻⁵⁶

Tabela 1. Principais etiologias do AVC isquêmico.

Etiologias do AVC isquêmico	
Causas arteriais	Aterosclerose médios grandes vasos - Arco aórtico - Vasos do pescoço e/ou intracranianos Doença de pequenos vasos - HTA (lipohialinose) - Genéticas (CADASIL) Dissecção arterial vasos do pescoço e/ou intracranianos - Espontânea (trauma, doenças do colagénio) - Secundária Vasculite secundária ou primária do SNC Vasculopatias/colagenoses - Displasia fibromuscular/síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos - Doença/síndrome de MoyaMoya Síndrome de vasoconstricção reversível
Causas cardíacas	Fibrilação auricular/Flutter Enfarte agudo do miocárdio - Acinesia do ventrículo esquerdo <i>Foramen ovale</i> patente Doença valvular cardíaca Tumores cardíacos - Mixoma Endocardites infecciosas Endocardite não infecciosa (marfântica) Cardiomiopatias Doenças cardíacas congénitas
Outras causas	Doenças metabólicas - Doença de Fabry - Hiper-homocisteinemia Doenças/estados protrombóticos(o)s - Neoplasias/gravidez - Síndrome antifosfolipídico - Doenças adquiridas ou hereditárias protrombóticas Doenças hematológicas - Policitemia Vera - Drepanocitose - Trombocitose essencial Infeções - Herpes Zóster - Sífilis - Tuberculose - Fungos (aspergilose) Citopatias mitocondriais

Abreviaturas: AVC, acidente vascular cerebral, SNC, sistema nervoso central; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; HTA, Hipertensão arterial
Tabela adaptada das referências 53-56

A classificação do “Trial of Org10172 in Stroke” (TOAST)⁵⁷ é a classificação etiológica mais utilizada no AVCi, seja na prática clínica ou nos mais variados estudos efetuados nesta área.^{43,51} A TOAST é uma escala que se baseia na apresentação clínica dos AVCi e nos resultados dos meios complementares de diagnóstico efetuados para o estudo da sua etiologia (estudos de imagem cerebral (tomografia computadorizada

(TC)/ressonância magnética (RM)), estudos cardíacos (ecocardiograma), estudo das artérias cervicais e cerebrais (ecoDoppler, arteriografia), estudos laboratoriais para o rastreio de estados protrombóticos).⁵⁷ Esta escala classifica os AVCi, nas seguintes causas/categorias: cardioembólica, aterosclerose de grandes vasos, doença de pequenos vasos, de outra causa etiológica determinada e de causa indeterminada.⁵⁷ Nesta classificação, a causa indeterminada de AVCi é considerada quando se encontra mais do que uma causa etiológica para o AVCi (e.g. doença aterosclerótica de grandes vasos e uma fonte cardioembólica), se não se encontra uma causa plausível para o AVCi, apesar de se ter efetuado um estudo etiológico exaustivo, ou se o estudo da etiologia foi efetuado de forma incompleta.⁵⁷ Com o desenvolvimento do conhecimento sobre os mecanismos do AVC e ainda o acesso a novas técnicas de diagnóstico, foi possível desenvolver outros tipos de classificação etiológica, como são exemplo o sistema de classificação causal de AVC (CCS), uma versão automatizada da escala TOAST modificada (*Stop Stroke Study* – TOAST), e o sistema de classificação etiológica ASCO.^{51,58-61} A ASCO, reflete as quatro categorias etiológicas utilizadas na classificação fenotípica de AVC.^{51,59} Posteriormente, este sistema classificativo foi atualizado, por forma a considerar a dissecação arterial como mais uma das suas possíveis categorias etiológicas, passando a designar-se ASCOD.⁶² A ASCO apresenta algumas vantagens em comparação com a TOAST, nomeadamente no que diz respeito à classificação dos AVC de etiologia indeterminada.⁵¹ Porém, devido à sua complexidade, a ASCO ainda não é utilizada de forma regular na prática clínica.^{43,51} O AVCi pode, ainda, ser classificado em termos do território vascular afetado e da sua apresentação clínica, pela classificação OSCP (do projeto Oxfordshire Stroke Community Project), em enfarte total da circulação anterior (TACI), enfarte parcial da circulação anterior (PACI), enfarte lacunar (LACI) e enfarte da circulação posterior (POCI).⁶³ De notar que a distinção entre AVCi e HIC necessita de ser efetuada através de estudos imagiológicos cerebrais (TC/RM), uma vez que a sua apresentação clínica pode ser semelhante.⁶³

A etiologia do AVCh correlaciona-se, frequentemente, com o local anatómico onde ocorre.^{43,45} A etiologia principal das HIC profundas é a HTA, no entanto, a diabetes *mellitus* (DM) e a idade são fatores que também podem contribuir para esta condição.⁴⁴ Como já referido, a angiopatia amiloide cerebral é uma das principais etiologias das HIC lobares, que tem como principais fatores de risco a idade e a presença dos genótipos que contêm os alelos *épsilon* 2 e 4 da apolipoproteína E.^{43,44} Outras causas frequentes de HIC, são as coagulopatias hereditárias ou as adquiridas iatrogénicas (hipocoagulação), as

lesões estruturais cerebrais (tumores ou malformações vasculares) e a utilização de drogas (*e.g.* cocaína).^{45,47} Já a TVC, as vasculites primárias ou secundárias do sistema nervoso central, a endocardite, o síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, são consideradas causas mais raras de HIC.^{43,45,47}

A *SMASH-U* é um sistema de classificação etiológica dos AVCh com as seguintes categorias: lesões vasculares estruturais, medicação (iatrogenia medicamentosa), angiopatia amiloide, doenças sistêmicas/outras doenças, HTA e indeterminada.⁵² Todavia, esta classificação, que mistura fatores de risco com mecanismos fisiopatológicos, não é considerada, na literatura, como sendo consensual.⁴³

No que diz respeito às HSA não traumáticas, para além da patologia aneurismática, outras causas deste tipo de hemorragia são as malformações vasculares, a TVC, a dissecação arterial intracraniana, os aneurismas micóticos, as coagulopatias e, ainda, o uso de drogas.^{24,45}

São vários os fatores considerados como predisponentes ou precipitantes das TVC, destacando-se, de entre eles, os anticoncepcionais orais, a gravidez, o puerpério, as condições protrombóticas genéticas ou adquiridas (*e.g.* infeções, doenças autoimunes, neoplasias).^{49,50}

Fatores de Risco

Atualmente, define-se fator de risco de um acontecimento como um elemento ou uma característica de um indivíduo ou população que os coloca com maior probabilidade de ocorrência desse acontecimento.⁶⁴ Os fatores de risco, embora apresentem um efeito individual *per se*, podem, além do mais, quando vários deles estão presentes, interagir entre si de uma forma complexa e potenciar o seu efeito.⁶⁵ Os fatores de risco de AVC podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis e, ainda, ser considerados como de curto prazo (*e.g.* infeções (*sepsis*) e *stress*), de médio prazo (*e.g.* HTA e dislipidemia) ou de longo prazo (*e.g.* raça e sexo).^{55,56,66} A idade, sexo, baixo peso ao nascimento, raça/etnicidade e fatores genéticos são considerados fatores de risco de AVC não modificáveis.^{43,56,67} Os fatores de risco modificáveis são definidos como sendo aqueles que podem ser prevenidos ou modificados através de mudanças dos hábitos/estilos de

vida, de fatores ambientais ou de determinadas condições médicas.^{55,56,66} São classificados como fatores de risco modificáveis: a HTA, a fibrilação auricular (FA)/outras condições cardíacas, a DM, o tabagismo, a dislipidemia (aumento do rácio ApoB/ApoA1), o consumo de álcool/substâncias ilícitas, a obesidade (índice de massa corporal aumentada, relação cintura/anca) e o sedentarismo.^{43,56,67} Outras condições como a enxaqueca, as alterações do sono (sobretudo, a síndrome de apneia de sono), os estados de hipercoagulabilidade, a síndrome metabólica, a hiperhomocisteinémia e a infeção/inflamação, são também considerados como potenciais, menos documentados, fatores de risco de AVC. Outros fatores de risco a que se tem atualmente dado ênfase são os psicossociais, a exposição ao chumbo e a poluição ambiental ou domiciliária e, ainda, devido às alterações climáticas, aos extremos de temperatura.^{1,68} Ressalve-se, ainda, o facto de os fatores genéticos serem cada vez mais reconhecidos como potencialmente modificáveis, seja diretamente, seja através da modificação das interações gene-ambiente, para além, de poderem ser responsáveis por alguns dos fatores de risco modificáveis (*e.g.* HTA, DM ou dislipidemia).⁵⁵ O perfil dos fatores de risco varia consoante a idade e o sexo dos indivíduos.^{55,69,70} É reconhecido que as mulheres apresentam fatores de risco bastante específicos, como são exemplo, a gravidez, a utilização de anticoncetivos orais e de terapêuticas hormonais de substituição.⁶⁷

Fatores de risco modificáveis

No estudo INTERSTROKE, 82% a 90% do risco populacional para o AVC foi atribuído a dez fatores de risco modificáveis.^{68,71} Estes fatores foram considerados responsáveis por 87% do impacto negativo que o AVC apresenta a nível global.³⁵ Desta forma, o reconhecimento antecipado destes fatores de risco é fundamental, pois a adoção de estratégias precoces que os visem alterar vão permitir reduzir o risco dum primeiro AVC ou da sua recorrência.^{55,56,66} Porém, pese a importância da prevenção do AVC, as estratégias utilizadas para esse efeito são subutilizadas na prática clínica, mesmo naqueles que já sofreram um AVC.^{55,56,65,66}

A HTA é considerada o fator de risco mais importante para AVC, sobretudo para o AVCh.⁷² Porém, a HTA também contribui para a doença aterosclerótica de pequenos ou grandes vasos arteriais e desta maneira para a ocorrência de AVCi.⁵⁵ A proporção de AVC na população atribuídos à HTA rondou os 54% no estudo INTERSTROKE, podendo esta proporção ser superior nos melanodérmicos.^{56,71} Para além do risco de AVC, a HTA crónica, assim como a DM, estão envolvidas, sob ponto de vista

fisiopatológico, na génese do défice cognitivo e da demência vascular.^{4,30,70} A pressão arterial aumenta com a idade, calculando-se que mais de dois terços das pessoas com idade superior a 65 anos sejam hipertensos.^{55,69} Em 2015, em Portugal, a prevalência de HTA neste estrato etário, foi estimada em 71,3%, sendo mais frequente no Norte e no Alentejo.⁷³

As doenças cardíacas são a segunda causa mais importante de AVCi, sendo diagnosticadas em um terço dos doentes que sofreram um AVC.⁷⁰ A FA, o enfarte do miocárdio (EAM), a cardiomiopatia, a doença valvular, o *forâmen ovale* patente, o aneurismas do septo cardíaco e os tumores cardíacos são as patologias cardíacas que aumentam o risco de AVC.²⁴ Porém, destas doenças, a FA e o flutter auricular são consideradas como o fator de risco mais importante para AVC cardioembólico.^{56,65,70} A FA é uma doença cuja incidência aumenta com a idade, pelo que, com o aumento da longevidade, a incidência de AVC relacionado com esta patologia triplicou nas últimas três décadas.^{24,43,55} O estudo SAFIRA, em Portugal, que decorreu entre 2013 e 2015, calculou a prevalência da FA em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos em 9%.⁷⁴ O AVC cardioembólico num estudo unicêntrico, decorrido, em 2011, no Centro de Portugal, representou 37,3% do total dos AVCi.⁷⁵

Os doentes diabéticos apresentam uma maior suscetibilidade à aterosclerose e uma prevalência aumentada de outros fatores de risco aterogénicos, como a HTA e a dislipidemia.⁶⁵ A DM é um fator de risco independente para AVC, aumentando em duas vezes esse risco.⁵⁵ Esta patologia, a seguir à HTA, é o fator de risco mais importante para o AVC dos pequenos vasos ou AVC lacunar.⁷⁰ No mundo, em 2019, foram diagnosticados 22,3 milhões de novos casos de DM.³⁵ Na população Portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, a prevalência de DM era de 13,6%, em 2018.⁷⁶

A dislipidemia é considerada um importante fator de risco de AVC dado promover a aterosclerose dos vasos arteriais extra e intracranianos, assim como das artérias coronárias.⁵⁵ No entanto a relação de dislipidemia com o AVC é complexa.⁴³ Existe um risco aumentado de AVCi com níveis elevados de colesterol total, porém, o risco desse tipo de AVC diminui com níveis elevados da fração de colesterol ligada a lipoproteínas de alta densidade.⁴³ Por outro lado, vários estudos epidemiológicos encontram uma relação inversa entre níveis elevados de colesterol e o risco de AVCh.⁶⁵ A prevalência de colesterol >240mg/dl em Portugal Continental, entre 2012-2014, foi de 33,3%, nos indivíduos entre os 18 e 79 anos.⁷⁷

Virtualmente, todos os estudos epidemiológicos sobre fatores de risco apontam o tabagismo ativo ou passado como sendo um significativo fator de risco para AVC.⁶⁵ Esses estudos sugerem que o tabagismo duplica o risco de AVCi e aumenta em duas a quatro vezes o risco de HSA.⁶⁵ Quanto maior for o tempo de exposição e a carga de consumo tabágica mais elevado será o risco de AVC.⁶⁶ O tabagismo interage, ainda, de forma sinérgica com outros fatores de risco, como a HTA, a dislipidemia ou a DM, aumentando o risco de AVC e de outras doenças cardiovasculares.^{66,72} Apesar do risco de AVC diminuir consideravelmente nos indivíduos que cessaram de fumar⁷², ainda são muitos os que sobrevivem a um AVC e que continuam a consumir tabaco.^{55,66} De destacar, também, que os indivíduos que foram expostos ambientalmente ao tabaco têm também um risco aumentando de AVC e de excesso de mortalidade.^{56,66}

Existem, ainda, outros fatores de risco para AVC ligados ao estilo de vida que poderão ser modificados de forma apropriada, como a obesidade, o sedentarismo, uma alimentação desadequada e o consumo excessivo de álcool ou outras drogas de abuso.⁵⁶

As razões da associação da inflamação com o risco de AVC ainda se encontram pouco esclarecidas.⁵⁵ Não obstante, a elevação dos biomarcadores inflamatórios apresentam uma associação modesta com o aumento do risco da aterosclerose e do AVC.⁴³ Uma outra forma através da qual a inflamação pode contribuir para o desencadear do AVC será através da infecção.^{43,55} Além da inflamação *per se*, é reconhecido que a exposição crônica a infecções comuns pode aumentar o risco de AVC e que as infecções agudas podem, também, ser um fator desencadeante de AVC.^{43,55}

Fatores de risco e alterações ambientais

As alterações climáticas, que expõem as populações a extremos de temperatura induzidos por verões cada vez mais quentes e a invernos mais frios, produzem alterações na fisiologia humana e podem ser consideradas um fator de risco de AVC.⁷⁸ Atualmente, é sabido que a temperatura ambiental apresenta um efeito não linear neste risco. As temperaturas ambientais altas conferem um aumento, de forma imediata, do risco AVCi, enquanto as baixas temperaturas conferem um aumento, de forma deferida, do risco de AVCh.^{79,80} A noção de que existe uma associação entre a poluição atmosférica, em particular por partículas finas/ultrafinas ou gases tóxicos, e a incidência de AVC, é atualmente aceite. A poluição deste tipo tem aumentado nas últimas décadas, sendo estimado que seja responsável por 14% das mortes relacionadas com o AVC. O efeito deletério da poluição atmosférica, parece ser mais acentuado, não só nos doentes com

AVCi por doença arterial de grandes ou pequenos vasos, mas também em doentes com outros fatores de risco vascular.⁸¹

Cuidados e Tratamento

Os cuidados preconizados na DVC têm como objetivo a redução da sua incidência, morbi/mortalidade e recorrência, devendo ser efetuados de uma forma contínua ao longo da vida, integrada, multidisciplinar, holística e centrada na pessoa.⁷ De uma forma geral, o continuum de cuidados na DVC vai desde a prevenção primordial e primária, ao seu diagnóstico e tratamento na fase aguda e, por fim, à prevenção secundária e terciária.⁷

Prevenção primordial e primária

A prevenção primordial baseia-se na promoção de hábitos de vida saudável, tendo como objetivo mudar comportamentos do público em geral, por forma a diminuir a incidência na população dos fatores de risco para a DVC.⁵⁵ Este tipo de prevenção visa modificar comportamentos da população através de campanhas públicas nacionais que promovam a abstenção do consumo de tabaco, a adoção de uma dieta saudável (*i.e.* dieta mediterrânica, diminuição do consumo de sal e açúcares simples/calorias) e a promoção da prática regular de exercício físico (*i.e.* exercício moderado a intenso 3 a 4 vezes/semana).^{7,55}

A prevenção primária visa melhorar o perfil dos fatores de risco vasculares modificáveis num determinado indivíduo sem história de DVC.⁵⁵ Este tipo de prevenção é considerada um dos pilares fundamentais na DVC, estimando-se que, se fosse efetuada de uma maneira rigorosa, poderia evitar 90% dos AVC.⁸² Para além das medidas que já foram referidas no parágrafo anterior, por forma a diminuir o risco de DVC, a cessação tabágica, o controlo do excesso de peso e o tratamento da HTA, da DM e da dislipidemia, são algumas das medidas preconizadas neste tipo prevenção individualizada.^{7,55}

Fase pré-hospitalar do tratamento do AVC agudo

O diagnóstico e o tratamento do AVC agudo passa, numa primeira fase, pelos cuidados pré-hospitalares e pela avaliação e tratamento emergentes no âmbito do Serviço de Urgência ou da Unidade de AVC (UAVC).^{44,83} Os cuidados pré-hospitalares visam o reconhecimento precoce dos sinais/sintomas de AVC, a ativação e notificação dos serviços de emergência pré-hospitalar, para que o doente seja assistido e rapidamente transportado para o estabelecimento de saúde considerado mais adequado, e a pré-notificação das instituições hospitalares que o vão receber, de modo a que à sua chegada a avaliação e tratamento sejam o mais expedito possível.^{44,83} Porém a população tem dificuldades, de uma forma geral, em reconhecer os sinais precoces de AVC. Por este motivo são importantes e necessárias as campanhas de educação públicas que permitam a identificação dos sinais de alerta do AVC.^{44,83} Exemplo, deste tipo de informação, é a campanha pública “Seja mais rápido que o AVC”, desenvolvida em Portugal, que dá ênfase a três sinais/sintomas de AVC – Face (boca ao lado), Fala (dificuldade em falar), Força (falta de força num membro), e que permitiu ao público em geral o fácil reconhecimento dos sinais/sintomas precoces desta doença.⁸⁴ Apesar de ser reconhecida a importância da fase pré-hospitalar no tratamento do AVC agudo, é também considerado determinante que se efetue a organização, de uma forma integrada, dos sistemas de emergência pré, intra e inter-hospitalar, para permitir uma resposta rápida e eficaz ao AVC agudo, como é efetuada no nosso país através do programa “Via Verde de AVC”.^{44,83,84}

Tratamento do AVC agudo

Salvar o máximo de parênquima cerebral em risco de isquemia, ou seja aquele tecido cerebral hipoperfundido que se encontra na chamada área de penumbra, é o principal objetivo do tratamento do AVCi.⁸⁵ Por área de penumbra entende-se uma porção de tecido cerebral eletricamente disfuncional, hipoperfundida e potencialmente viável mas em risco de isquemia irreversível se, entretanto, não for devidamente restabelecido o fluxo sanguíneo nessa região.⁸⁵ Esta área pode encontrar-se à volta de uma área de enfarte já estabelecido, também chamada área isquémica central.⁸⁵ Desta forma, será fácil de entender que os tratamentos que permitem a atempada recanalização de um vaso cerebral ocluído, com a subsequente reperusão das áreas cerebrais por ele supridas, são cruciais para melhorar o prognóstico dos doentes acometidos por um AVCi.^{7,83,86} Até há cerca de 20 anos o tratamento do AVC agudo era de certa forma expectante e baseado,

sobretudo, em cuidados de suporte e de reabilitação.⁸⁷ No entanto, surgiram terapêuticas que visam a desobstrução de um vaso arterial ocluído por um trombo/êmbolo, como são exemplo a trombólise intravenosa, em Portugal no início do século XXI, e desde 2015 os procedimentos de recanalização endovascular (trombectomia), que permitiram a redução da morbi/mortalidade do AVCi.^{7,85,86} Estas terapêuticas, se oferecidas a doentes cuidadosamente selecionados, apresentam o potencial de uma recuperação completa daquilo que poderia ser um evento catastrófico.⁸⁷ No entanto, a efetividade destes tratamentos é dependente do tempo, dado que apenas têm indicação e eficácia numa janela de tempo limitada (*janela terapêutica*) após o início dos primeiros sintomas de AVC.⁸⁸ Por estes motivos, os doentes com AVC devem ser, rapidamente, orientados para as instituições mais habilitadas para o seu tratamento.^{44,83}

A trombólise intravenosa, deve ser efetuada num local que possua infraestruturas e capacidade de suporte adequadas.^{87,89} A existência de uma TC e o apoio, local ou via telemedicina, de um médico com treino e conhecimentos adequados no tratamento do AVC agudo, são os recursos mínimos indispensáveis para se poder realizar este tratamento.^{87,89} O ativador de plasminogénio recombinante tecidular, como o alteplase, é o fármaco mais utilizado, na trombólise intravenosa.^{87,89} Dados os riscos de potencial transformação hemorrágica do enfarte cerebral, os doentes beneficiam da sua utilização se for empregue até às 4,5h após o início dos sintomas de AVC.^{87,89} Outro medicamento utilizado na trombólise intravenosa é o tenecteplase, sobretudo utilizado naqueles doentes em que se prevê poderem ser submetidos a trombectomia.^{83,87,89} A trombólise intravenosa, porém, apresenta uma capacidade limitada na recanalização dos vasos de médio ou grande calibre (*i.e.* porção proximal da artéria cerebral média, ou as artérias carótida ou basilar), estimando-se taxas de sucesso entre os 25% a 30%. Nestes casos, surge a trombectomia como alternativa terapêutica.^{83,87,89} A trombectomia pode ser efetuada nos doentes com AVCi incapacitante (definido como pontuando na escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) >5) por oclusão de médio ou grande vaso até às 6h, se este vaso for da circulação anterior, e até às 24h, se este vaso for da circulação posterior.^{83,85,86} Esta terapêutica pode ainda ser considerada nos doentes com AVCi, devido ao tipo de oclusão arterial já descrita, que cause uma repercussão funcional mas que pontuem <6 na NIHSS, sendo que a janela terapêutica, em alguns doentes com AVCi da circulação anterior, criteriosamente selecionados por técnicas avançadas de imagem, poderá ser alargada até às 24h.^{83,85,86}

A HIC provoca dano no tecido cerebral circundante por um efeito de pressão direta, ocasionada pelo seu volume e/ou pela sua expansão.⁴⁴ Este tipo de lesão cerebral, segundo *Greenberg et al*,⁴⁴ pode ainda ser ocasionada de uma forma indireta através de vias fisiopatológicas e celulares secundárias, espoletadas pelo hematoma e os produtos da sua metabolização. Assim sendo, os tratamentos efetuados na fase (hiper)aguda das HIC, como são exemplo a diminuição da tensão arterial, a reversão da hipocoagulação ou a evacuação cirúrgica do hematoma (através de craniotomia ou procedimentos minimamente invasivos), têm como objetivo primordial limitar a expansão do hematoma cerebral. Por estes motivos, estes doentes também beneficiam de um diagnóstico precoce e tratamento expedito em serviços hospitalares adequados.⁴⁴

Dada a complexidade e a especificidade deste tipo de patologias e dos seus tratamentos, os doentes com AVC beneficiam de internamento em unidades médicas diferenciadas que forneçam cuidados especializados multidisciplinares, como as UAVC. Este tipo de unidades estão especialmente vocacionadas para, através de uma abordagem holística, integrada e centrada no doente, diagnosticar e tratar as várias potenciais complicações que podem surgir na fase aguda dos AVC.⁷ As UAVC estão ainda habilitadas para simultaneamente encetarem, de uma forma célere e diligente, todo o processo de diagnóstico da etiologia do AVC e as várias medidas de prevenção secundária e de reabilitação.^{3,85,87,88} De facto, vários estudos randomizados e controlados e metanálises demonstram que as UAVC multidisciplinares reduzem a morbi/mortalidade e a necessidade de institucionalização dos doentes com AVC, em comparação com outro tipo de enfermarias médicas menos diferenciadas.⁸⁸ De realçar que muitos destes trabalhos foram efetuados antes da existência dos tratamentos de recanalização e que foram observados benefícios independentemente, da idade, sexo, tipo ou gravidade do AVC.⁸⁸

Prevenção secundária

A prevenção secundária tem como objetivo, através da adoção de medidas específicas e individualizadas, evitar a recorrência do AVC naqueles indivíduos que já sofreram um AIT/AVC.⁵⁵ Sendo de referir que, para além de evitarem um novo AVC, estas medidas previnem, ainda, a doença cardíaca isquémica, a doença arterial periférica e até alguns síndromas demenciais (*e.g.* demência vascular).^{7,30,56} Neste tipo de prevenção e na generalidade dos AVC, mantém-se como fundamental o controlo dos fatores de risco vascular e a alteração de estilos/hábitos de vida e de comportamentos. Estas intervenções

devem ser efetuadas de uma forma intensiva e personalizada.⁵⁶ Naturalmente, algumas medidas de prevenção vão diferir consoante o tipo de AVC.

No AVCi estima-se que o risco de recorrência aos 90 dias, dependendo do seu mecanismo etiológico, seja de aproximadamente 5%. Por este motivo, assim como noutros tipos de AVC, para se otimizar a prevenção secundária será necessário avaliar de uma forma rigorosa e sistemática a etiologia do AVCi/AIT, de modo, a melhor identificar os fatores de risco modificáveis. A identificação da sua etiologia deve ser efetuada de uma forma atempada, pois dela pode depender a eficácia de algumas medidas secundárias, como por exemplo, a endarterectomia.⁵⁶ Uma das medidas preventivas mais importantes, será o início de uma trombopprofilaxia eficaz, antiagregação ou hipocoagulação, em doentes que sofreram um AVCi/AIT e que não apresentem contraindicações para este tipo de medicação. O tipo de trombopprofilaxia, do momento do seu início e da sua duração e intensidade deve depender do tipo, da extensão e da etiologia do AVCi/AIT.^{56,90} As medidas de revascularização, como a endarterectomia ou o *stenting* carotídeo, devem ser realizadas nos doentes que sofreram um AIT ou um AVCi não incapacitante e que apresentem uma estenose carotídea extracraniana grave ipsilateral (70-99%). A escolha por cada uma das técnicas deve depender da etiologia da estenose, comorbilidades do doente e acessibilidade anatómica. Já nos doentes que sofreram um AIT ou um AVC não incapacitante e que apresentem uma estenose carotídea extracraniana moderada (50-69%) a decisão de realizar endarterectomia deve depender das características da placa aterosclerótica (sinais de instabilidade), da idade, sexo e comorbilidades do doente e da taxa de morbi/mortalidade do centro cirúrgico que realize estas técnicas. Estas intervenções cirúrgicas ou endovasculares devem ser realizadas, preferencialmente, nos primeiros 15 dias após o evento índice.^{56,91} Os doentes que apresentem uma disseção arterial extracraniana, devem efetuar tratamento trombopprofilático durante, pelo menos 3 meses. Se, após o início destes tratamentos, os doentes apresentarem eventos recorrentes pode ponderar-se o tratamento endovascular. Por último, pode ser considerado o encerramento do *forâmen ovale* patente, em doentes entre os 18 e os 60 anos de idade, que sofreram um AVC não lacunar, e para o qual não se encontrou outra etiologia.⁹²

A HIC apresenta um risco global de recorrência entre 1,2% e 3% ao ano. No entanto, este risco varia consideravelmente com a etiologia da HIC (sendo maior na angiopatia amiloide), com fatores demográficos e o contexto clínico. Desta maneira, está recomendado que se efetue uma avaliação clínica cuidadosa dos fatores que podem

aumentar o risco individual de recorrência de HIC, atendendo ao facto que muitos destes doentes apresentam também um risco aumentado de AVCi ou de outras patologias vasculares. Na prevenção secundária, neste tipo de AVC, para além do controlo dos restantes fatores de risco vasculares e da modificação dos estilos, preconiza-se o controlo rigoroso da HTA, a responsável pela maioria da HIC.^{44,93}

Prevenção terciária

A prevenção terciária pretende minimizar os impactos negativos que o AVC pode gerar na vida do doente e dos seus familiares.⁷ As medidas efetuadas neste tipo de prevenção pretendem promover a independência funcional, a qualidade de vida e a reintegração na comunidade do doente. Neste âmbito será importante o tratamento das sequelas do AVC, como por exemplo, as alterações da fala, a disfagia, a espasticidade e a desnutrição. Deste modo, apesar do acompanhamento do doente dever ser efetuado de forma multidisciplinar, é reconhecido o papel importante desempenhado pela Medicina Física e Reabilitação no minorar destes problemas. Outro aspeto relevante, a ter em conta neste tipo de prevenção, será o impacto deletério que o AVC apresenta sob o ponto de vista psicológico e socioeconómico. Esta situação, em particular, poderá interferir na motivação e capacidade do doente implementar mudanças no estilo de vida e comportamentais necessárias para promover a sua recuperação e reduzir a recorrência do AVC.⁷ Pelo exposto, depreende-se a relevância de se iniciarem este tipo de medidas adequadas às necessidades do doente o mais precocemente possível, não só ao longo do seu percurso no hospital, mas também após alta.⁷

Prognóstico e Complicações

O prognóstico do doente que sofreu um AVC pode dividir-se em três aspetos diferentes, mas complementares: o vital, o neurológico e o funcional.³ O AVC, como já foi referido, é uma das principais causas de morbi/mortalidade a nível mundial. Por estes motivos foram, nos últimos anos, desenvolvidos vários modelos que visam prever a mortalidade e a incapacidade funcional dos doentes após um AVC.⁷ A escala de Rankin modificada (mRS) é, provavelmente, a escala que caracteriza a incapacidade funcional

mais empregue na clínica ou na investigação da DVC.^{3,7,94} Esta escala é composta por sete itens, que vão de 0 (independente nas atividades de vida diária) até 6 (morte), sendo frequentemente dicotomizada: $mRS \leq 2$ - independente e $mRS > 2$ – dependente de terceiras pessoas para as atividades de vida diária.^{3,94} Atualmente, tem crescido em importância e significado as medidas baseadas nos resultados reportados pelos doentes como forma de avaliar o seu prognóstico funcional. Estes resultados reportados pelos doentes são questionários que medem os pontos de vista sobre o estado de saúde da perspetiva do doente e não do médico. Estes questionários pretendem medir domínios funcionais específicos de uma forma que seja significativa para o doente.⁹⁵ O prognóstico funcional, no curto e no longo prazo, é altamente dependente da interação entre os fatores próprios dos doentes como a idade, sexo e a gravidade do AVC.^{3,41} No entanto, este prognóstico, também depende de outras circunstâncias, como por exemplo, as complicações associadas a esta patologia que ocorrem em, pelos menos, 50% dos doentes que sofreram um AVC.^{3,96}

As complicações decorrentes do AVC podem surgir em várias fases do trajeto do doente, isto é, nas primeiras 4,5 a 8 horas após a ocorrência do AVC (fase hiperaguda), entre as 24-72h (fase aguda/subaguda), após as 72h (fase subaguda) e após a alta (fase crónica) (ver Figura 1).³

Figura 1. Percurso do doente com AVC e principais complicações.

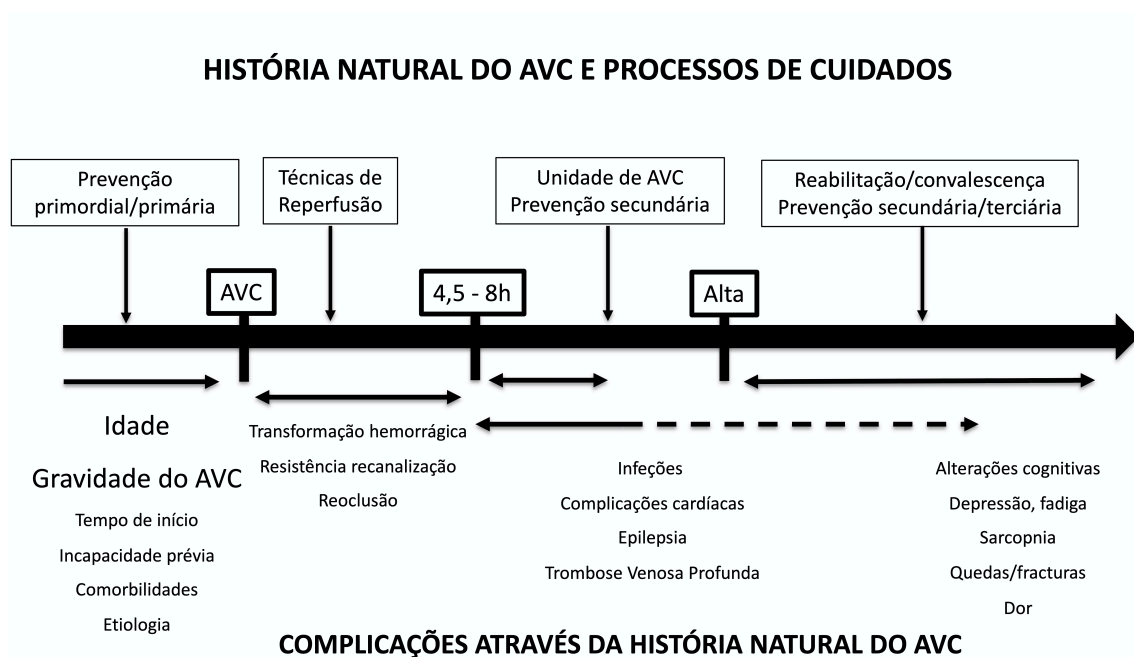


Figura adaptada da referência 3 e reproduzida com autorização do editor.

As complicações relacionadas com as terapêuticas de recanalização (como a transformação hemorrágica), ou a expansão do hematoma cerebral, são algumas das complicações que podem surgir na fase hiperaguda do AVC. Já a isquemia recorrente, as complicações cardíacas, as infecções do trato respiratório ou urinário, a expansão do hematoma e o aumento do edema cerebral, a transformação hemorrágica, a hidrocefalia, o tromboembolismo venoso, o delírio ou as crises epiléticas são, algumas das complicações neurológicas e/ou médicas que podem ocorrer na fase aguda/subaguda do AVC.^{3,96,97} As complicações mais comuns que surgem durante a fase crónica desta doença são a depressão/ansiedade, as alterações cognitivas, a dor, a fadiga, as alterações de foro nutricional, a sarcopenia e as fraturas ósseas, embora seja reconhecido que algumas das complicações anteriormente citadas também possam ocorrer nesta altura.^{3,4,7} Por último, é de referir que as complicações pós-AVC, além de influenciarem o prognóstico funcional e vital, podem também gerar atrasos no início da reabilitação e aumentar as readmissões e os custos relacionados com esta patologia.^{9,61,97}

Readmissões Hospitalares

Enquadramento das Readmissões Hospitalares

A readmissão hospitalar é um internamento que ocorre num hospital durante um intervalo de tempo específico, tendo sido precedido por uma admissão (*e.g.* admissão no serviço de urgência) ou internamento inicial (internamento índice), que fora motivado por uma determinada doença (evento índice). As readmissões poderão refletir, entre outros problemas/condições, a forma como foi efetuada a prestação dos cuidados durante o internamento, o planeamento da alta hospitalar e, após a alta, o seguimento médico e a coordenação entre as equipas de saúde hospitalares e extra-hospitalares (*e.g.* cuidados de saúde primários, unidades de cuidados continuados), uma população mais envelhecida e afetada por várias doenças crónicas e/ou uma combinação de todos estes fatores.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Dado serem consideradas frequentes e por aumentarem a morbi/mortalidade, as readmissões hospitalares representam um desafio para os sistemas de saúde.^{12-16,92,101} Com efeito, *Jencks SF et al.*¹⁵ nos EUA, em 2009, reportou que 19,6% e 34,0% dos doentes sob o programa *Medicare* foram readmitidos, respetivamente, aos 30 e 90 dias após a alta. Mais recentemente, em 2021, nesse país, foi reportada uma taxa de readmissão (TxRead) de 10,5%, aos 30 dias.⁹² Já em Inglaterra e na Dinamarca tem-se verificado um aumento desta taxa nos últimos anos, que foi estimada em 11,5%.^{16,102} Em Portugal, entre 2000 e 2008, a TxRead média, aos 30 dias, foi calculada em 4,1%,¹⁰³ tendo aumentado de 3,0% para 4,7% entre os anos de 2000 e 2008.¹⁰³

No que diz respeito ao AVC as TxRead, também são consideradas elevadas, estimando-se que aos 30 dias e ao um ano sejam readmitidos entre 6,5% a 24,3% e 13% a 64% dos doentes, respetivamente.⁸⁻¹¹ No nosso país, pese não existir um trabalho baseado na população, neste âmbito, em dois estudos unicêntricos hospitalares a TxRead a um ano foi calculada respetivamente em 34% nos AVCi e 33% nas HIC.^{19,20} A TxRead de AVC foi, ainda, calculada em 13% aos 3 meses e 49% a um ano, num trabalho exploratório que apenas considera os doentes internados numa unidade de AVC num hospital central português.¹⁰⁴

As readmissões para além de serem consideradas uma ameaça ao bem-estar dos doentes e das suas famílias podem, também, agravar o seu estado de saúde e inclusive ser uma ameaça para a sua vida.^{14,101} Com efeito, os doentes com AVC veem a sua taxa de

sobrevivência diminuir em relação ao número de readmissões, isto é, de 83% se não tiverem readmissões para 67% se tiverem uma readmissão e 55% se tiverem mais do que uma readmissão.¹⁴ Da mesma forma, no nosso país, verificou-se que as taxas de mortalidade, aos 30 dias, foram maiores nos doentes readmitidos (9,5% vs. 5,6%).¹⁰³

Qualidade em Saúde

A qualidade dos cuidados de saúde é dos princípios mais citados nas políticas de saúde, estando atualmente no topo das preocupações dos decisores políticos, não só a nível nacional, mas, também, internacional. Atualmente, a União Europeia reconhece a qualidade dos serviços de saúde como sendo um elemento importante no desempenho dos sistemas de saúde (ou seja, em que medida os sistemas de saúde atingem os seus objetivos). Porém, apesar da existência de uma vasta quantidade de estudos neste âmbito em específico, ainda não existe uma definição do termo “qualidade de saúde” que seja universalmente aceite.^{105,106} Uma das definições mais importantes foi efetuada em 1980, por Donabedian,¹⁰⁷ que caracterizou a qualidade de saúde como o tipo de cuidados que maximiza um tratamento inclusivo na medida do bem-estar do doente, depois de se ter em conta o equilíbrio entre os ganhos e as perdas expectáveis em todas as fases dos cuidados prestados. Atualmente a OMS enfatiza que o conceito de qualidade de saúde deveria assentar nas seguintes dimensões: a efetividade, a segurança e a resposta centrada no doente.^{105,108} Isto é, para esta organização os serviços com qualidade de saúde deveriam ser eficazes (fornecendo serviços de saúde baseados na evidência a quem deles necessita), seguros (evitando causar danos às pessoas a quem os cuidados se destinam) e centrado nas pessoas (prestando cuidados que atendam as suas preferências, necessidades e valores individuais).^{105,109} Além destas dimensões fundamentais, a OMS considerada ainda ser importante incluir, no que concerne à qualidade de saúde, a acessibilidade, a eficiência e a equidade. Conceptualmente também será importante perceber que a definição de qualidade de saúde será diferente consoante estejamos a nível dos serviços ou dos sistemas de saúde. No contexto, dos serviços de saúde, que englobam várias dimensões na prestação de cuidados de saúde, como a prevenção nas suas diversas formas, tratamentos tanto em fases agudas quanto crónicas e a prestação de cuidados

paliativos, a qualidade de saúde “é a medida em que os serviços de saúde, para os indivíduos e as populações, são eficazes, seguros e centrados nas pessoas”.^{105,109} Já, no âmbito dos sistemas de saúde, estes são considerados de qualidade quando atingem os seguintes objetivos: melhoria da saúde, aumento da capacidade de resposta às necessidades dos utentes, garantia da proteção financeira para os indivíduos e promoção da eficiência do sistema como um todo.¹⁰⁵

Na ausência de uma avaliação robusta do desempenho dos diferentes sistemas e organizações de saúde, é impossível perceber se a qualidade da prestação dos cuidados de saúde que eles fornecem vai de encontro ao que é pretendido ou expectável, sendo também difícil determinar se as intervenções que visam melhorar o seu desempenho funcionam como esperado.^{110,111} Por estes motivos, a avaliação da qualidade dos cuidados de saúde é considerada fundamental, uma vez que permite creditar, auditar e certificar os serviços de saúde, publicitar os resultados das instituições e promover políticas que visam a sua melhoria. Assim sendo, nos últimos anos, os decisores políticos e investigadores desta área têm procurado desenvolver formas sistemáticas de medir e avaliar a qualidade de saúde de diferentes prestadores. Será, porém, útil distinguir dois propósitos fundamentais no que concerne a avaliação da qualidade em saúde. O primeiro propósito será utilizar a avaliação da qualidade de saúde como um *mecanismo sumativo* que deve servir para a responsabilização (*accountability*) e a verificação externa. O segundo propósito será utilizar esta métrica como um *mecanismo formativo* que permita melhorar a qualidade de saúde. Dito de outra forma, os mecanismos sumativos utilizam os indicadores de saúde para orientar políticas que garantam a melhoria da qualidade de saúde, enquanto os mecanismos formativos utilizam esses indicadores para promover o debate sobre a melhoria da qualidade de saúde.

Os governos e as entidades reguladores da saúde são, por maioria de razões, os mais interessados nos mecanismos sumativos de responsabilização e verificação externa, visto que esses mecanismos possibilitam identificar e resolver os problemas associados à qualidade de saúde, assegurando a sua prestação de forma equitativa por parte dos diferentes prestadores. Porém, para atingir este fim, será importante que os indicadores que se utilizam para efetuar a medição de qualidade de saúde, sejam precisos, garantindo que as diferenças entre os prestadores de saúde sejam reais e possam ser atribuídas ao seu desempenho. Se assim não acontecer, a utilização destes indicadores podem não ser aceites por parte dos interessados, uma vez que poderão perder utentes de uma forma injusta para outras instituições ou, de diversas formas, serem penalizados

financeiramente.¹¹⁰ Para garantir comparações adequadas entre instituições ou serviços de saúde será, ainda, necessário ajustar os respetivos modelos de avaliação por forma a terem em conta diversos fatores confundidores que podem influenciar os resultados, como são exemplo: os fatores demográficos, as características psicossociais (e.g. idade, sexo, estado funcional, escolaridade), os estilos de vida (e.g. tabagismo, consumo de álcool ou outros tóxicos, nutrição), a gravidade da doença, as comorbilidades, as atitudes e perceções dos doentes e, por fim, os fatores socioeconómicos (e.g. rendimento económico, estado civil).^{110,112} Noutra vertente, os mecanismos formativos, como mencionado anteriormente, são utilizados para promover melhorias de desempenho dos prestadores de saúde com base nas informações sobre a qualidade de saúde. Neste contexto, os indicadores de qualidade não precisam necessariamente ser perfeitos, pois servem principalmente como fonte informativa. Os resultados da avaliação da qualidade, neste cenário em específico, permitem iniciar e estimular discussões sobre as diferenças de desempenho identificadas entre várias organizações de saúde promovendo, desta forma, alterações nos comportamentos ou práticas e a melhoria na prestação dos cuidados de saúde. A importância destes indicadores é especialmente reconhecida pelos prestadores e os profissionais de saúde pois permite-lhes identificar áreas em que poderão melhorar. Além disso os utentes e os cidadãos, interessados na garantia e adequação dos cuidados de saúde que lhe são prestados, também demonstram especial atenção a este tipo de indicadores uma vez que estes fornecem informações sobre qualidade de saúde que os capacitam a escolher as organizações de saúde que melhor atendam às suas necessidades.¹¹⁰

Indicadores de Qualidade em Saúde

Um indicador, nas ciências sociais, é definido, por *Calhoun C*,¹¹³ como “uma medida que fornece informação sobre uma variável que é dificilmente mensurável de forma direta”. Desta forma, por ser um conceito teórico e dificilmente mensurável de uma forma direta, a qualidade de saúde tem sido avaliada através de vários indicadores.¹¹⁰ Apesar de existirem várias definições para indicadores de qualidade, de acordo com os conceitos já mencionados anteriormente, no concerne a qualidade de saúde, podemos

definir um indicador de qualidade como uma medida quantitativa que fornece informação sobre a efetividade, a segurança e os cuidados de saúde centrados no doente.¹¹⁰ Além disso um indicador de qualidade deve preencher determinados critérios no que diz respeito à sua fiabilidade e validade. O indicador deve demonstrar ser relevante, com base no seu impacto na saúde e na importância que apresenta para as políticas de saúde, e ainda deve ser suscetível a ser influenciado ou modificado pelos sistemas de saúde. Para além destas características, o indicador deverá ter significado, isto é, deve permitir comparações entre prestadores de serviços ou entre regiões ou países e ser percecionado e compreendido de uma forma fácil. Ele deve, também, apresentar um bom poder discriminatório e ser cientificamente sólido e plausível. Por último, o processo que permite a sua recolha e avaliação deve ser viável e os dados que possibilitam o seu cálculo devem estar disponíveis e ser auditáveis.^{99,112,114}

Apesar de existirem várias classificações para os diversos indicadores de qualidade, a classificação atualmente mais utilizada é a que foi proposta por Donabedian.¹⁰⁷ Este autor baseia-se no pressuposto que as *estruturas* onde são prestados os cuidados de saúde influenciam os *processos* de cuidados e/ou tratamentos efetuados aos doentes, o que por sua vez influenciará o seu *prognóstico*, a também chamada de tríade de Donabedian.¹⁰⁷ Desta forma, e segundo este autor, os indicadores de qualidade de saúde podem ser classificados: em estruturais (avaliam as estruturas de saúde, como por exemplo, a adequação das instalações e equipamentos, as qualificações dos prestadores de cuidados de saúde e as estruturas administrativa); processuais (avaliam a qualidade dos cuidados prestados durante o processo de tratamento, por exemplo, se todos os doentes com AVCi, que tinham indicação para isso, iniciaram um antiagregante plaquetário); e de resultado/prognóstico (fornecem informações sobre se os serviços de saúde contribuíram para que as pessoas se tenham mantido vivas e com saúde, nomeadamente, informações sobre os cuidados hospitalares/ambulatório e ainda sobre segurança).^{107,110,114} Os indicadores de resultado/prognóstico, pelos motivos anteriormente referidos, são compreensivelmente os mais valorizados pelos doentes, e os que com maior frequência são utilizados, pelas autoridades de saúde, em estudos de avaliação da qualidade dos serviços e sistemas de saúde.¹¹⁰ O nosso país não foge a esta regra, sendo a mortalidade, as complicações e as readmissões hospitalares indicadores de resultado/prognóstico utilizados para avaliar a efetividade da prestação de cuidados de saúde.^{115,116}

Readmissões Hospitalares como Indicador de Qualidade em Saúde

O estudo das readmissões pode focar-se de forma individual nos doentes, ou de uma forma mais abrangente na TxRead (figura 2). No primeiro caso, a vantagem desse tipo de estudos será responder à questão de como evitar as readmissões de um doente ou de um grupo de doentes em particular. Já no segundo caso, a TxRead poderá gerar informação de referência ou padrão, potencialmente comparável, sobre as readmissões nos serviços ou sistemas de saúde, dependendo do objetivo ou da audiência (i.e. doentes, população em geral, instituições governamentais), de âmbito internacional, nacional, regional, hospitalar ou departamental/serviço hospitalar.¹⁶ Dentro do modelo Donebediano, a TxRead é considerada como um indicador de resultado/prognóstico intermédio, uma vez que é utilizada como um substituto para a taxa de eventos adversos (e.g. mortalidade) ou de resultados positivos, tais como aumento da esperança de vida ou redução da morbilidade.¹¹⁷ Este tipo de indicadores refletem mudanças no status biológico que afetam os resultados/prognóstico de saúde subsequentes, pelo que, devem ser baseados na evidência e refletir o prognóstico/resultado (e.g. os valores da tensão arterial para os doentes com HTA).¹¹² A premissa segundo *Ashton et al*, no que diz respeito à TxRead como indicador de qualidade, será a seguinte: se um doente tiver cuidados hospitalares adequados, se na altura da alta se encontrar clinicamente estável e se tiver acesso a cuidados/recursos de saúde extra-hospitalares (ambulatório), então a readmissão não deveria ocorrer.^{118,119} Por cumprir os critérios, já anteriormente referidos, nas últimas décadas, a TxRead tem sido considerada, de uma forma geral, um indicador da qualidade dos cuidados de saúde prestados aos doentes. Segundo vários autores este indicador possibilita a alteração das políticas e o desempenho dos serviços ou dos sistemas de saúde uma vez que permite avaliar a qualidade, a transição e a coordenação na prestação de cuidados, bem como estimar e controlar os custos a ela associados.^{16,98,99,117,118,120}

Porém, para alguns autores, devido a problemas conceptuais e metodológicos, é ainda controverso e a merecer um debate alargado o facto de se considerar as readmissões como um indicador de qualidade de saúde.^{106,121-131} Alguns destes autores põem em causa, entre outros aspetos, a validade da TxRead como um indicador que se relacione, apenas, com uma prestação de cuidados hospitalares sub-óptimos.^{119,123,132-134} Outros reconhecem, ainda, que existem fatores confundidores, variáveis intervenientes, fatores

clínicos e demográficos que representam uma ameaça para a validade desta taxa como indicador de qualidade.^{118,121} Como exemplo de fatores confundidores que podem influenciar os resultados destacam-se a circunstância de algumas das readmissões poderem não ser contabilizadas por ocorrerem noutro hospital, o problema das altas contra parecer médico e o facto de alguns doentes apresentarem progressão ou agravamento inexorável da sua doença ou das suas comorbilidades apesar dos melhores cuidados a que é sujeito.^{118,121} Uma variável interveniente ou mediadora está interposta no tempo e na sequência causal entre a variável independente e a dependente. Ao contrário dos fatores confundidores estas variáveis fazem parte da sequência do nexos de causalidade. Se a variável interveniente se mantiver constante a associação estatística entre a variável independente e a dependente será enfraquecida.¹²¹ No caso da TxRead a variável interveniente será a morte do doente após a alta, o que pode influenciar de uma forma óbvia a probabilidade de este ser readmitido.^{121,135,136} Por este motivo, será recomendável que o indicador da equação da TxRead inclua as readmissões ou mortes ocorridas durante um período específico de tempo.^{99,121,135-137} Outra importante questão, no que concerne às readmissões, ainda não abordada até ao momento, diz respeito aos falsos negativos, isto é, aqueles doentes que receberam piores cuidados de saúde e que por não terem sido admitidos no serviço de urgência, internados e/ou falecido ou recuperado não foram readmitidos. A abordagem deste problema é considerada complexa pois dificilmente se conseguem obter dados sobre estes doentes nos sistemas hospitalares ou na comunidade, existindo poucos trabalhos que versem este assunto.^{118,126,138-140}

A TxRead é calculada, em termos genéricos, como o número de readmissões (internamentos subsequentes) relacionadas de forma plausível com o evento índice, sobre o número total de internamentos índice, dentro de um intervalo de tempo considerado.^{16,98} Os termos da TxRead, internamento índice, readmissão e o período de tempo relevante entre as duas admissões, obedecem a critérios definidos consoante o objetivo do estudo em causa. O internamento índice e a readmissão podem ser definidos em termos das características clínicas dos doentes (*e.g.* o diagnóstico), as características demográficas (*e.g.* sexo, idade), a especialidade médica ou o local onde os doentes foram tratados (*e.g.* neurologia, UAVC), ou o tipo de admissão (*e.g.* admissão programada) (figura 2).¹⁶ A este propósito, se a finalidade for utilizar a TxRead como indicador de qualidade dos serviços de saúde, devem distinguir-se as readmissões não planeadas (*e.g.* recorrência do AVC) das planeadas ou programadas (*e.g.* para efetuar um tratamento médico/cirúrgico), uma vez que estas, na maior parte dos casos, não se correlacionam com este

parâmetro.^{99,118,141} Ainda assim, esta categorização pode não ser suficiente, pois uma readmissão não planeada pode ser motivada por uma complicação relacionada com o internamento índex mas que pode não ser evitável. Por este motivo, argumenta-se que o foco deste tipo de investigação deva residir nas readmissões potencialmente evitáveis ou preveníveis (ReadPv) já que são eventos passíveis de serem alterados/modificados por políticas ou reformas de saúde adequadas.^{117,120,125,133,142} Contudo, também neste caso não existe ainda um consenso quanto à melhor definição operacional de ReadPv, reconhecendo-se que pode ser subjetiva a maneira como se define e se classifica este tipo de readmissões.^{99,125,142-144} Vários autores, para obviar este problema, desenvolveram instrumentos que com clareza permitem definir, classificar, rastrear e categorizar as readmissões.^{98,118,141,145-147} Como exemplo, *Goldfield et al*,⁹⁸ esclareceu as condições em que as readmissões ocorrem e definiu, através da adoção de critérios clínicos, uma forma de estabelecer o nexo de plausibilidade de uma ReadPv relacionada com o internamento índex.

O intervalo de tempo a considerar e durante o qual os internamentos subsequentes, após o internamento índex, devam ser considerados relevantes como readmissões, deve depender das características da doença que motivou o internamento, dos objetivos da investigação que se pretende efetuar e, ainda, do tipo de audiência a que se destina a TxRead (figura 2).^{16,99,144} São vários os períodos de tempo considerados na literatura, sendo reportados intervalos que vão desde as 24 horas até mais de um ano após a alta.^{99,117,144,148} Considera-se que os intervalos de tempo mais pequenos, nomeadamente até aos 30 dias, são uteis para estudar as readmissões que melhor se relacionam com a fase aguda das doenças e com a qualidade dos serviços de saúde prestados durante o internamento índex e/ou no período de transição para o domicílio.^{141,148-150} Por outro lado, intervalos de tempo superiores a 30 dias, parecem ser importantes para estudar as readmissões que melhor se correlacionam com a fase crónica das doenças, com os cuidados após a alta, com os fatores do próprio doente e/ou outros fatores socioeconómicos.^{148,151,152} Desta forma, é perceptível que a escolha deste intervalo de tempo não é consensual. No entanto, os 30 dias após a alta é geralmente o período temporal adotado na maioria dos estudos efetuados nesta área.^{99,142,147}

Figura 2. Caracterização das readmissões como indicador de qualidade de saúde.

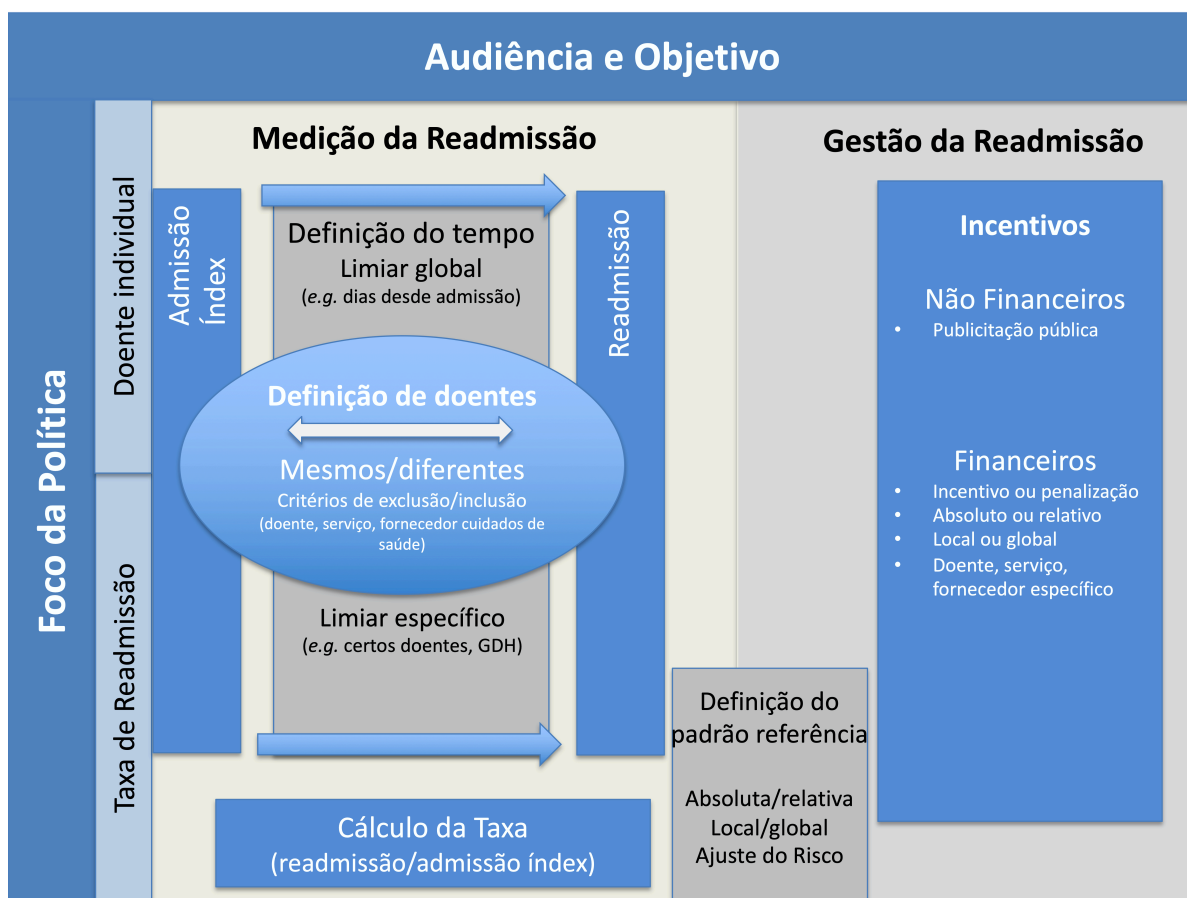


Figura adaptada da referência 17 e reproduzida com autorização do editor.

Como utilizar a taxa de readmissão?

Apesar da TxRead ser, para alguns autores, imperfeita para medir a qualidade dos cuidados de saúde durante o internamento, ela é considerada um indicador que poderá melhorar as políticas de saúde, de maneira a serem justas, responsáveis e sobretudo, relevantes para os doentes.^{134,153} As políticas a adotar a nível dos sistemas de saúde devem gerar incentivos e estratégias por forma a reduzirem as readmissões a nível das organizações de saúde locais. Estes incentivos podem ser de ordem não financeira, como por exemplo a publicitação das TxRead dos diversos hospitais.¹⁶ Desta forma, através dos já citados mecanismos formativos, a TxRead de determinada instituição poderá ser reduzida porque a estrutura e os profissionais de saúde ao serem informados desse indicador conseguirão tomar medidas para o alterar/melhorar ou, ainda, pelo resultado de uma escolha informada dos utentes.^{16,110} Por outro lado, os serviços de saúde ao terem acesso a este tipo de informação poderão promover mudanças não só nos cuidados

prestados durante o internamento mas, também, no momento da transição, e após a alta, a nível da comunidade. De outra forma, os incentivos podem, também, ser de ordem financeira. Nas políticas de foro económico, neste âmbito, utilizando mecanismos sumativos, é possível incluir prémios ou penalizações financeiras consoante o desempenho dos diversos hospitais no que diz respeito às TxRead. Neste caso, deve ser estabelecida um parâmetro de referência contra o qual a TxRead de um hospital possa ser comparada. Porém, como mencionado anteriormente, esta taxa deve ser ajustada aos vários fatores de risco, a fim de garantir que a comparação possa ser considerada imparcial.^{16,110}

Fatores de Risco de Readmissão Hospitalar após o AVC

A identificação das causas ou dos fatores de risco das readmissões tem ganho uma considerável importância nos últimos anos, uma vez que permite identificar vários aspetos potencialmente modificáveis ao longo do percurso dos doentes pelo sistema de saúde e que os permitirão reduzir ou evitar.¹³³ Adicionalmente, estes fatores de risco também permitem identificar precocemente, a nível hospitalar, os doentes em maior risco de readmissão e que serão potenciais candidatos a intervenções precoces por parte das equipas de saúde, para que a possam prevenir.^{154,155} Por estes motivos tem sido renovado o interesse por modelos que providenciam uma estratificação clinicamente relevante do risco de readmissão. O índice LACE, a escala HOSPITAL ou o projeto BOOST são alguns dos exemplos dos 26 modelos, identificados numa meta-análise realizada em 2011, que predizem o risco de readmissão.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ São vários os fatores de risco de readmissão que foram identificados em vários tipos de doenças, inclusive no AVC (tabela 2).^{8-10,155,159-164}

Os fatores de risco de readmissão no AVC, assim como noutro tipo de patologias, podem ser agrupados, como *Kilkenny et al*¹⁰⁰ propôs, em cinco categorias principais: características do doente, processos clínicos de cuidados, circunstâncias sociais, resultados clínicos e sistema de saúde. Estes fatores não são considerados estanques uma vez que se interrelacionam, ou por vezes se sobrepõem, entre si.^{100,133} Os fatores de

Tabela 2. Principais fatores de risco de readmissão identificados na literatura.

Categorias de fatores	Fatores de risco identificados
Características do doente	- Idade (indivíduos mais velhos) - Sexo - Etnicidade - Presença de comorbidades ou fatores de risco vasculares - Presença de comorbidade psiquiátrica - Abuso de álcool ou outros tóxicos - Estado funcional prévio - Gravidade da doença (gravidade do AVC) - Tipo de doença (tipo de AVC) - Hospitalizações prévias
Processos clínicos de cuidados	- Acesso ao hospital - Acesso a tratamento/terapêuticas (tratamentos de recanalização) - Acesso a TC/RM durante o internamento - Acesso a unidades de internamento especializadas (UAVC, UCIs) - Complicações graves (disfagia, infecções, trombose embolia pulmonar)
Circunstâncias sociais	- Ausência de suporte social (ausência de cuidador/família) - Estado civil e de empregabilidade - Isolamento social - Nível socioeconómico baixo - Habitação em zona rural/urbana
Resultados clínicos	- Tempo de internamento - Estrutura para a qual o doente foi orientado após a alta (domicílio, cuidados domiciliários) - Estado funcional após o internamento (estado funcional após o AVC) - Alteração cognitiva/mobilidade - Qualidade de vida
Sistemas de saúde	- localização e tipo de hospital (central, universitário, outro tipo) - Ausência de acompanhamento após alta

Abreviaturas. AVC, Acidente Vascular Cerebral; RM, Ressonância Magnética; UAVC, Unidade de Acidente Vascular Cerebral, UCI, Unidade de Cuidados Intensivos; TC, Tomografia Computadorizada. Tabela adaptada das referências 8-10, 155, 159-164

risco de readmissão relacionados com o doente, como a idade, a gravidade do AVC ou o estado funcional prévio, podem não ser modificáveis, mas poderão servir para sinalizar um doente em risco de maior fragilidade e/ou de readmissão, enquanto que outros fatores modificáveis, como os fatores de risco vascular, se não identificados, podem potenciar/agravar a ocorrência de outros eventos cardio ou cerebrovasculares.^{10,61,100} Os processos clínicos de cuidados, como são exemplo o acesso às unidades de AVC ou a terapêuticas de recanalização e a ocorrência e o tratamento de complicações graves, refletem a qualidade dos serviços prestados durante o internamento e estão relacionados, por sua vez com os resultados clínicos.^{10,61,100} Os resultados clínicos, como o estado funcional do doente após o AVC, são fatores que podem aumentar a taxa de complicações pós-AVC e elevar o risco de readmissão. Os fatores relacionados com os sistemas de saúde, como a ausência ou um atraso na marcação de consulta de

seguimento/acompanhamento após a alta, ou a falta de preparação dos cuidados primários de saúde para acompanharem as necessidades do doente, podem influenciar os esforços de prevenção secundária e desta forma aumentar, no longo prazo, a probabilidade de readmissão.^{10,61,100} Já as circunstâncias sociais, como o suporte social e a situação socioeconómica, não só influenciam a maneira como o doente tem acesso aos cuidados de saúde, como se interrelacionam e influenciam as restantes categorias já citadas.^{10,61}

Custos das readmissões

Enquadramento dos Custos das Readmissões Hospitalares

Atualmente os custos da saúde são cada vez mais elevados e considerados um desafio para os governos e a sociedade em geral, uma vez que os recursos económicos se consideram limitados de uma forma consensual. Por estes motivos, têm sido desenvolvidos e utilizados vários instrumentos de análise económica que visam apoiar uma decisão racional no que diz respeito à escolha de alternativas e à definição de prioridades.^{165,166}

Em Portugal também assim é; apesar de termos atravessado uma situação pandémica, a despesa em saúde em 2020 foi calculada em 20,10 mil milhões de euros, o que correspondeu a 10,5% do seu PIB. Nesse ano, os custos afetos aos hospitais corresponderam a 43,2% do total de despesa, o que revela o importante impacto financeiro que estas entidades apresentam para o sector da saúde.¹⁶⁷ Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento progressivo nos gastos com a saúde no nosso país, destacando-se os aumentos significativos ocorridos em 2020 e 2021, devido às razões já mencionadas anteriormente.¹⁶⁷

No caso particular do AVC, o custo económico que lhe é imputado é, de igual forma, considerado extremamente gravoso, tendo sido estimado, a nível global, em 891 mil milhões de dólares (1,12% do PIB mundial). Nos Estados Unidos da América (EUA) os custos económicos do AVC, em 2010, ascenderam a 73,7 mil milhões dólares,¹⁶⁸ sendo previsto que, entre os anos de 2012 e 2030, se atinjam valores de 184,1 mil milhões de dólares.¹⁶⁹ Refira-se, ainda, que em 2017, na Comunidade Europeia calculou-se em 55 mil milhões de euros os custos económicos, diretos e indiretos, associados ao AVC.⁵ Nesse ano, em 2017, em Portugal, estes custos foram calculados em 783 milhões de euros, o que será equivalente a 0,4% do PIB.⁵ A inovação tecnológica, o desenvolvimento de novas terapêuticas e a existência de unidades especializadas para o seu tratamento, com consequente aumento do consumo de medicamentos e outros recursos clínicos, o aumento da sobrevivência e a incapacidade resultante do AVC, o aumento da esperança de vida da população geral e consequentemente aumento de doenças crónicas e outras comorbilidades, e por último as expectativas que os doentes apresentam no que concerne

os seus tratamentos, são alguns dos fatores apontados para o aumento dos custos em saúde na DVC.^{165,170,171}

As readmissões são também considerados onerosas, representando um encargo económico substancial, não só para as organizações de saúde mas também, para a sociedade, em geral.¹⁷² Nos EUA, os custos hospitalares das readmissões, entre 2006-2007, ascenderam aos 44 mil milhões de dólares.¹³² Como resultado desta situação, desde 2012, vigora neste país um programa que visa a redução dos custos com este tipo de admissões hospitalares, o chamado *Patient Protection and Affordable Care Act*, que penaliza economicamente os hospitais com excesso de readmissões. Na Inglaterra, o SNS, desde Abril de 2012 iniciou também um programa que visa penalizar as readmissões. O sistema de saúde inglês, baseando-se na taxa de readmissão específica do hospital, não reembolsa as instituições quando a TxRead ultrapassa um determinado valor de referência estabelecido localmente.¹⁶ Outros países, como a Austrália e a Dinamarca, passaram a monitorizar as TxRead.^{16,99} Em Portugal, as readmissões são um dos indicadores incluídos no processo que monitoriza e compara a *performance* dos diferentes Hospitais do SNS. Este processo de *benchmarking* tem como objetivo melhorar a prestação económico-financeira e em simultâneo a prestação de cuidados de saúde, nomeadamente, ao nível da qualidade e do acesso.¹⁸ A TxRead consta, ainda, da lista de objetivos a cumprir da componente de incentivos institucionais de desempenho assistencial e de eficiência do Contrato-Programa do Ministério da Saúde Português previsto para 2022.¹⁷ Apesar disso, no nosso país são escassos os trabalhos sobre os custos das readmissões. Em 2010, *Costa et al* calculou o custo médio das readmissões em €2919, valor que é cerca de 9% superior ao custo médio de episódio de internamento index.¹⁷³ Ainda em Portugal, no ano de 2018, o custo médio de uma readmissão na área da psiquiatria e saúde mental foi calculado em €1805,53.¹¹⁶ Não obstante, não existe, na nossa realidade, estudos que estimem com precisão os custos das readmissões pós-AVC. Do mesmo modo, apesar de se reconhecer que a sistematização da informação disponível sobre os custos das readmissões pós-AVC possa revelar conhecimentos adicionais e insuficiências a corrigir pelos gestores em saúde e decisores políticos, não existe, que se saiba, na literatura um trabalho neste âmbito. Porém, a título exemplificativo, na Finlândia, em 2007, foi estimado um custo anual de 6501 dólares por readmissão pós-AVC, o que correspondeu, neste caso, a quase um quarto do total dos custos diretos relacionados com a DVC.¹⁷⁴

Definições e Metodologias dos Custos em Saúde

A eficiência económica e a sustentabilidade dos sistemas de saúde, dada a escassez de recursos, têm sido consideradas cada vez mais relevantes. Por este motivo, foram desenvolvidos vários instrumentos de avaliação económica que visam a análise económica comparativa de duas alternativas, não só em termos de custos, mas também das suas consequências ou efeitos. Este tipo de análises económicas, também apelidadas de avaliações económicas completas, têm sido utilizadas neste âmbito e de uma forma genérica para o apoio à decisão clínica, política (orçamental) e da sociedade em geral. Todavia, na literatura podemos, também, encontrar estudos que são considerados avaliações económicas limitadas ou parciais, pois não comparam com uma determinada alternativa ou apenas consideram custos e não outro tipo de consequências ou efeitos.^{165,166,175}

Caracterização dos estudos de avaliação económica completa

As avaliações económicas completas, dependendo do tipo das consequências estudadas, podem ser categorizadas, respetivamente, em: análise custo-efetividade, na qual os resultados são medidos em unidades naturais (*i.e.*, anos de vida ganhos, casos de doença evitados); análise custo-benefício, em que os custos assim como os resultados são expressos em termos pecuniários (*i.e.*, a disponibilidade dos indivíduos para pagar); análise custo-utilidade, onde os resultados são expressos através de uma medida genérica de utilidade que considera tanto o efeito sobre a mortalidade como sobre a morbilidade (*i.e.*, anos de vida ajustados pela qualidade, anos de vida ajustados pela incapacidade); e análise custo-minimização, na qual se compara os custos de duas alternativas que se presume terem efeitos equivalentes na saúde.^{165,166}

Nos estudos de avaliação económica a escolha da perspetiva da análise a efetuar é considerada fundamental, pois determina os efeitos e os custos que serão analisados nesses trabalhos e, por consequência, as conclusões que serão daí retiradas.^{165,176} A perspetiva do estudo pode ser a do doente, da entidade (pública ou privada) que paga ou fornece os serviços de saúde, o sector da saúde ou, de uma forma mais geral da sociedade, também chamada de perspetiva da sociedade ou social.^{165,166,176} A escolha da perspetiva a utilizar deve depender da população em nome da qual se tomam as decisões, seja da

audiência e do objetivo do estudo a efetuar.^{166,176} No entanto, idealmente, a perspectiva a escolher será a da sociedade, uma vez que são considerados todos os indivíduos afetados pelas intervenções em estudo, independentemente se são prejudicados ou beneficiados, considerando os custos e os benefícios. Nesta perspectiva todos os recursos (relacionados ou não com a saúde) associados com a intervenção são identificados, medidos e avaliados.^{166,176} Acresce que esta abordagem contabiliza, ainda, os custos que afetam pelo menos um destes setores: o ambiente, a educação e o sistema de justiça.¹⁷⁶ No entanto, é reconhecida a dificuldade da implementação prática desta perspectiva neste tipo de estudos, assumindo-se que em alternativa pode ser adotada uma perspectiva social limitada. Ao contrário da anterior, esta perspectiva, não tem em conta os encargos dos já referidos três setores, apurando apenas os encargos relacionados ou não com a saúde (*i.e.*, os custos dos cuidados de saúde suportados pelo doente/família, o tempo despendido pelo doente ou o seu cuidador, os custos relacionados com o transporte do doente e as perdas de produtividade).¹⁷⁶

Os encargos que se incluem, nestas avaliações económicas, podem ser categorizados em custos diretos, indiretos e intangíveis. Os custos diretos incluem todos os custos económicos na utilização de recursos devidos a determinada doença. Neles, integram-se os custos médicos (*e.g.* custos hospitalares e com profissionais de saúde, medicação, meios complementares de diagnóstico) e não médicos (custo dos cuidados informais, custos de transporte). Os custos indiretos, na maior parte destes trabalhos, referem-se à redução da produtividade devidas à morbilidade e/ou mortalidade. A aferição desta categoria de custos pode ser efetuada de diversas formas, porém, com maior frequência, os métodos mais utilizados para o seu cálculo são aqueles baseados no capital humano, nos custos de fricção ou na disponibilidade para pagar.^{165,177} Os custos intangíveis tentam medir a dor ou as alterações nas relações sociais ou da vida diária, assim sendo, dificilmente podem ser expressos em termos monetários. Todavia, apesar das definições das diversas classes de custos estarem bem estabelecidas, a sua categorização e aplicação nem sempre é fácil de efetuar.^{165,166,176} Desta forma, autores como *Kim et al*, propõem categorizar os custos, anteriormente referidos, em relacionados ou não com os cuidados de saúde.¹⁷⁶ Acresce, que os custos nestes estudos económicos podem, ainda, ser estimados em termos de custos de oportunidade, como, aliás, é recomendado por vários autores.^{165,166}

O horizonte temporal, nestas avaliações económicas, é considerado uma questão metodológica importante. Argumentando-se que, na maioria dos casos, este período deve

ser longo o suficiente para capturar as consequências económicas e de saúde e ainda os seus efeitos secundários (previsíveis ou não).¹⁶⁶

Caracterização dos estudos de avaliação económica parcial

Um dos exemplos de trabalhos considerados avaliações económicas parciais ou limitadas, mais frequentemente encontrados na literatura, são os estudos que descrevem o custo de determinada doença para a sociedade, também chamados de estudos de custo de doença ou encargo de doença. Existem ainda, nesta área, avaliações que apesar de compararem várias alternativas apenas consideram os seus custos, também chamadas de análises de custo.^{165,166} Os estudos de custo de doença, no caso particular da DVC, para além das estimativas epidemiológicas da morbi/mortalidade, fornecem também informações sobre os seus custos económicos diretos e indiretos.^{165,178} Dito de outra forma, implicitamente, estes estudos representam o benefício económico que uma intervenção de saúde apresenta se fosse possível erradicar essa doença.¹⁷⁸ Apesar de várias críticas e objeções, este tipo de avaliações também podem fornecer informações úteis para as análises económicas, para os processos de decisão política ou de gestão das organizações de saúde e, ainda, encorajar a realização de outras análises clínico/económicas e a criação de orientações/normas clínicas.^{166,178} Estas análises económicas podem ser caracterizadas de acordo com: 1) os dados epidemiológicos utilizados (prevalência *vs* incidência); 2) os métodos usados para estimar os custos económicos (*top down vs bottom-up*) e 3) a relação temporal que mediou o início do estudo e a recolha dos dados (retrospectivo *vs* prospectivo).¹⁷⁸

Os estudos que utilizam a prevalência na sua abordagem estimam os custos de um determinado fenómeno (hospitalizações, readmissões, entre outros) ou uma doença ou determinado grupo de doenças atribuídos a todos os casos que ocorrem num determinado ano, independentemente da data de início da doença. Neste caso os custos da doença devem ser imputados ao ano em que são suportados ou a que lhe estão diretamente associados. A perda de anos de vida ou rendimentos esperados resultantes da mortalidade são atribuídos ao ano da morte. Os estudos baseados na incidência estimam os custos, ao longo da vida, dos indivíduos com novos casos de doença ou grupo de doenças que se iniciaram num determinado período. Neste caso todos os custos são atribuídos ao ano em que a doença surge pela primeira vez.^{165,177,178}

Como já referido, a estimativa dos custos económicos, na maior parte destas avaliações, é efetuada através dos métodos *top-down* ou *bottom-up*. O método de cálculo

top-down utiliza as bases de dados nacionais que contêm o custo total das diversas doenças para o cálculo dos custos, sendo, depois, esse custo dividido pelas diferentes doenças, de acordo com sua frequência.^{177,178} Em Portugal, muitos dos custos económicos das organizações de saúde são realizadas por este método, utilizando-se para isso os Grupos de Diagnóstico Homogêneos (GDH).¹⁷⁹ O GDH é um sistema de classificação de doentes internados em hospitais de agudos que agrupa doentes em grupos clinicamente coerentes e similares do ponto de vista do consumo de recursos permitindo definir operacionalmente os produtos de um hospital, uma vez que relaciona o custo incorrido pelo hospital com os doentes que trata, baseado no tipo da doença, a sua gravidade e a intensidade dos seu tratamento.¹⁸⁰ O GDH serve, desta forma, como uma unidade básica de pagamento para determinada patologia. Este sistema de preços por GDH é utilizado para o cálculo dos custos e o financiamento do internamento, ambulatório cirúrgico e parte do ambulatório médico, no nosso país.¹⁸⁰ Outro tipo de estudo *top-down* que começou de forma experimental a ser utilizado em Portugal, em alguns hospitais, é o Custo Baseado na Atividade, que permitirá calcular o preço real dos serviços prestados, o custo por patologia e identificar as atividades que concorrem em maior proporção para os custos globais do hospital.^{116,171,179} A abordagem *bottom-up* para o cálculo dos custos pode ser dividida em dois passos: 1) estimativa da quantidade de recursos empregues para produzir ou conferir determinados serviços de saúde; 2) cálculo do custo unitário de cada um destes recursos. Os custos totais são, depois, calculados multiplicando a quantidade dos recursos utilizados pelo seu custo unitário. Neste caso os investigadores apoiam-se em técnicas de microcusteio utilizando, para isso, bases de dados nacionais onde consta a informação sobre o preço e a utilização dos cuidados de saúde e, ainda, inquéritos efetuados a uma amostra de doentes/familiares sobre os recursos utilizados. Os encargos calculados, desta forma, podem depois ser extrapolados para população em geral.^{165,178,179}

Dependendo da relação temporal entre o início do estudo e a recolha de dados os estudos de custo de doença podem ser classificados em retrospectivos ou prospetivos. Nos estudos retrospectivos todos os eventos relevantes já ocorreram quando se iniciou o estudo, sendo as informações consideradas relevantes obtidas através de dados já registados. Enquanto, nos estudos prospetivos os eventos relevantes ainda não ocorreram sendo os dados recolhidos ao longo do tempo de seguimento dos doentes.^{177,178}

Por último, será importante referir que no campo da ciência respeitante à investigação da economia em saúde foram efetuadas várias tentativas de padronização

dos estudos que avaliam os custos em saúde. No entanto, a sua completa uniformização, adivinha-se difícil, dado que, dentro de determinado contexto, todas as avaliações económicas apresentam determinadas vantagens e desvantagens. Desta maneira, a escolha do tipo de avaliação económica a empreender em determinado estudo deve depender sobretudo do seu propósito, mas também dos recursos disponíveis e da acessibilidade e fiabilidade dos dados necessários à sua realização.^{165,166}

Estudo “Acidentes Neurológicos – registo prospetivo na comunidade 2 (ACIN2)”

O estudo ACIN2 teve, entre outros objetivos, fornecer dados sobre a incidência de AVC e dos sinais/sintomas neurológicos transitórios, a prevalência dos fatores de risco vasculares mais importantes, o prognóstico a curto/médio prazo. Este estudo serviu, ainda, para avaliar as tendências temporais dos parâmetros epidemiológicos e inferir sobre a adequação das medidas de saúde pública no que respeita à redução da incidência da DVC.³⁸ O ACIN2 decorreu entre 2009 e 2011, tendo incluído todos os doentes com um primeiro AVC na população inscrita no Agrupamento de Centros de Saúde do Porto Ocidental (102 213 pessoas) e em dois centros de saúde (Mirandela e Vila Pouca de Aguiar) localizados em zonas rurais do Norte de Portugal (38 269 utentes inscritos) (ver figura 3).³⁸

Figura 3. Mapa da região Norte de Portugal, mostrando as áreas rurais e urbanas incluídas no estudo (a sombreado).

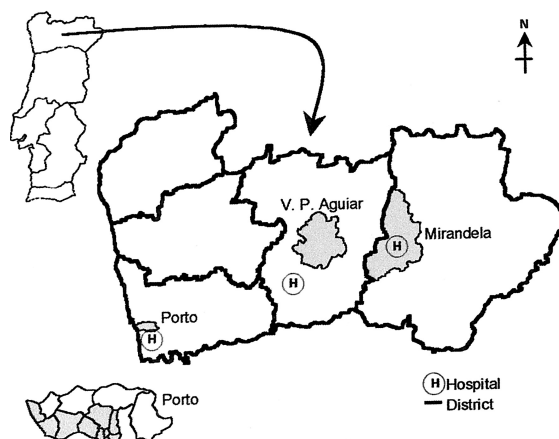


Figura reproduzida da referência 181 com autorização do editor

Para a identificação dos doentes com um primeiro AVC foram utilizadas diferentes fontes de informação direta (“*hot-pursuit*”) e indireta (“*cold-pursuit*”). A *hot-pursuit* incluiu uma revisão diária das admissões nos Serviços de Urgência e, ainda, dos doentes referenciados para a consulta de ambulatório do projeto no Hospital Santo António-

Centro Hospitalar Universitário do Porto, para além da notificação direta dos casos pelos clínicos ou enfermeiros. A *cold-pursuit* foi utilizada como método suplementar para a deteção dos casos. Os doentes incluídos foram observados o mais rapidamente possível após o início dos sintomas (durante o internamento hospitalar ou na consulta do estudo) e foram seguidos durante três meses. Em caso de falecimento do doente logo após o AVC ou caso não fosse possível comunicar com o doente, a informação foi obtida através dos familiares ou de outras fontes consideradas fidedignas. Um neurologista do estudo reviu o processo clínico de cada doente para confirmar o diagnóstico de primeiro AVC.^{38,181}

As definições utilizadas no estudo ACIN2 descrevem-se de seguida.

Foi utilizada a definição de “AVC” da OMS - doença clinicamente definida “que cursa com um comprometimento neurológico focal (ou global), de instalação súbita, que dura mais de 24 horas ou que ocasiona a morte, sem outra causa aparente que a de origem vascular”.^{182,183}

Os conceitos e definições dos diferentes tipos patológicos de AVC - AIT, AVCi, HIC ou HSA – foram considerados segundo Sudlow e Warlow. Tendo todos os doentes do estudo ACIN2, incluídos nos trabalhos do projeto de investigação, realizado TC ou RM cerebral para confirmar os tipos patológicos de AVC.^{182,183}

Os subtipos de AVCi foram definidos de acordo com a classificação clínica de Bamford/Oxfordshire em TACI, PACI, POCI e LACI.⁶³ A classificação etiológica e da síndrome clínica do AVCi foi definida de acordo com a classificação TOAST em cardioembólica, aterosclerose de grandes vasos, doença de pequenos vasos, de outra causa etiológica determinada e de causa indeterminada.⁵⁷

A gravidade do AVC, com exceção das HSA, foi estabelecida na primeira avaliação médica do doente através do NIHSS. Sempre que o NIHSS não estivesse disponível, a pontuação foi estimada retrospectivamente a partir dos registos clínicos dos doentes, uma vez que esta metodologia já demonstrou ser válida para este efeito.¹⁸⁴ A gravidade do AVC foi ainda categorizada em ligeira (NIHSS<8), moderada (NIHSS: 8-16) ou grave (NIHSS>16).

No que diz respeito ao percurso clínico do doente foi registada a seguinte informação: tempo decorrido entre o início dos sintomas e a admissão no SU, realização de tratamento trombolítico, internamento e tempo de internamento, internamentos hospitalares ocorridos nos 12 meses após a alta do primeiro evento.

Para avaliar o estado funcional pré e pós-AVC (aos 28 dias após AVC) foi utilizada a mRS. Tendo sido considerado que o doente apresentava incapacidade pré-

AVC se pontuação de mRS >1 e incapacidade pós-AVC se mRS fosse maior que mRS pré-AVC ou se mRS >1 .⁹⁴

Para definir os fatores de risco vascular pré-AVC foram considerados os seguintes critérios: diagnóstico/tratamento prévio de hipertensão arterial; diagnóstico/tratamento prévio de DM ou glicemia em jejum de $>126\text{mg/dl}$, glicemia pós-prandial $\geq 200\text{mg/dl}$ e/ou glicemia $\geq 200\text{mg/dl}$ 2h após ingestão de glucose; fibrilação auricular no electrocardiograma (ECG) ou documentada no processo clínico; diagnóstico/tratamento prévio de hipercolesterolemia; história de enfarte agudo do miocárdio e história presente/passada de consumo de tabaco (nos últimos 12 meses).³⁸

Com base no processo clínico do doente e utilizando a ICD-9, foram, também, identificadas as seguintes comorbilidades pré-AVC: insuficiência cardíaca, alteração cognitiva (demência), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e neoplasia.

Definições e Metodologias Relacionadas com as Readmissões

Numa primeira fase, no que concerne ao estudo das readmissões, foram estabelecidas as definições de admissão índice e dos diferentes tipos de readmissões hospitalares:

- admissão índice: internamento hospitalar ou o episódio que motivou o recurso ao SU por um primeiro AVC;
- readmissão: internamento hospitalar ou o episódio que motivou o recurso ao SU e culminou na morte do doente, ocorridos após a alta do evento índice,
- readmissão planeada: internamento para realizar um procedimento planeado ou programado (*e.g.* endarterectomia ou *stenting* carotídeo, encerramento de *forâmen ovale* patente/outras procedimentos cardíacos e cranioplastia) ou um internamento planeado por outros motivos (*e.g.* fisioterapia, tratamentos adjuvantes (quimio/radioterapia), transplante de órgão ou parto),
- readmissão não planeada: internamento devido a uma causa/etiologia inesperada que não cumpre os critérios de readmissão planeada,
- readmissão relacionada com o AVC: readmissões não planeadas por complicações relacionadas com o AVC e/ou todos os tipos de eventos vasculares recorrentes nas quais se incluem: AVC recorrente, doença coronária ou arterial periférica, pneumonia, infeção do trato urinário, fratura da anca e tromboembolia pulmonar,^{185,186}
- readmissões potencialmente evitáveis: readmissões por motivos que poderiam ser modificados ou evitados durante a admissão índice, tendo sido a sua plausibilidade definida pelos critérios de *Goldfield et al*⁹⁸: a) readmissão por problemas médicos devido à continuação ou recorrência do evento índice, ou por uma condição intimamente relacionada a esse evento, b) readmissão por problemas médicos devidos a uma descompensação aguda de uma doença crónica que não motivou a admissão índice mas que está plausivelmente relacionado com os cuidados durante ou imediatamente após essa admissão, c) readmissão por problemas médicos por uma complicação médica plausivelmente relacionada com os cuidados prestados durante a admissão índice, d) uma readmissão por problemas cirúrgicos devido à continuação

ou recorrência do evento índice, e) uma readmissão para procedimento cirúrgico de um problema resultante dos cuidados prestados durante a admissão índice.

Numa segunda fase e utilizando os códigos do ICD-9, dois neurologistas reviram os processos clínicos de todos os doentes da população do Porto do estudo ACIN2, por forma a identificar, validar e classificar os episódios de readmissão não planeada que ocorreram um ano após a alta do episódio índice. A informação sobre as readmissões foi obtida de forma retrospectiva a partir dos três meses, tendo sido excluídos desta revisão todos os doentes que tinham falecido na admissão índice. Sempre que existissem dúvidas quanto à classificação das readmissões, esta foi estabelecida por consenso dos investigadores. Embora tenham sido identificadas todas as readmissões, apenas foi analisado o primeiro episódio de readmissão não planeada que ocorreu nos 12 meses após alta pelo primeiro AVC. A informação recolhida permitiu obter a seguinte informação: tempo até à readmissão, motivo/causa da readmissão, duração da readmissão e estado vital.

No que diz respeito aos custos das readmissões, estes foram categorizados por país, por tipo de AVC e de readmissão e, como também explicitado na Tabela 1 do capítulo V, em custos de readmissão por sobrevivente à admissão índice, custos de readmissão por doente, custos de readmissão por sobrevivente no final do estudo, custos por doente readmitido e custos por readmissão.

Capítulo II

***Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese
Community-Based Study***

Diana Baptista, **Pedro Abreu**, Elsa Azevedo, Rui Magalhães, Manuel Correia

***Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018 Nov; 27(11): 3115-3123**

DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.005

Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study

Diana Baptista, MD, MSc,^{*,1} Pedro Abreu, MD,^{*,†,1} Elsa Azevedo, MD, PhD,^{*,†}
Rui Magalhães, PhD,[‡] and Manuel Correia, MD, PhD^{‡,§}

Background and Aim: Stroke is a major health problem. Several studies reported sex differences regarding stroke. We aim to study this issue in an incidence stroke study. **Methods:** Data were retrieved from a community-based prospective register of patients that had a first ever stroke in a life time between October 2009 and September 2011. We studied sex differences regarding demographic data, vascular risk factors, stroke type, stroke severity (NIHSS), disability at 28 days (modified Rankin scale (mRS)), and case fatality at 30 and 90 days. **Results:** From 720 stroke patients, 45.3% were men. Women were older (75.0 ± 13.6 versus 67.2 ± 14.9 years), had a worse premorbid mRS (39.3% versus 25.5%, $P < .001$), and a higher prevalence of hypertension ($P = .004$) and atrial fibrillation ($P < .001$). Previous myocardial infarction was more frequent in men ($P = .001$), as well as smoking habits ($P < .001$). Ischemic stroke was more common in women than men (87.6% versus 81.3%, $P = .038$). The 28 days' outcome was worse in women (mRS ≥ 2 , 77.2% versus 70.6%, $P = .044$). No differences were found in initial stroke severity (median NIHSS = 4) and case fatality at 30 and 90 days, after adjusting for age and premorbid mRS. **Conclusion:** No differences were found in stroke initial severity and mortality at 30 and 90 days between men and women, despite the sex differences pertaining to the stroke profile—age, vascular risk factors, stroke type, and outcome. Our results are somewhat discrepant from those described in the literature; more research is needed to understand if this may be due to changes in stroke standard of care.

Key Words: Stroke—sex differences—epidemiology—stroke survival.

© 2018 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Stroke is one of the leading causes of disability and death worldwide.¹ In Portugal, the scenario is even worse, as stroke is the first cause of death.² Although stroke mortality rates have been decreasing throughout the years,² it is still an important health concern, namely in the north of the country.³

Sex may play a role in stroke.⁴ Although there are some inconsistencies, the literature has shown that stroke risk factors, as well etiology and type of stroke, may differ between sexes. Numerous reasons may contribute to these

findings, such as genetic differences in immunity, coagulation, and hormonal factors.¹ Asymmetries between sexes have been reported concerning to stroke prevention.⁵ Also, it has been previously stated that probably women are not being offered the same acute stroke care opportunities as men.⁴ Different stroke outcomes between sexes might reflect the promptness of diagnosis and treatment.⁵

The main goal of this project, based on a community registry, is to study the sex differences in stroke.

From the *Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; †Neurology Department, São João Hospital Centre (CHSJ), Porto, Portugal; ‡Abel Salazar Institute of Biomedical Sciences, University of Porto, Porto, Portugal; and §Neurology Department, Santo António Hospital (CHP), Porto, Portugal.

Received April 25, 2018; revision received June 10, 2018; accepted July 1, 2018.

Declarations of interest: None.

Address correspondence to Diana Baptista Martins da Mata, Alameda Jardins d'Arrábida, 998 r/c C 4400-478 Vila Nova de Gaia, Portugal. E-mail: dianabaptista.m@gmail.com

¹Both authors contributed equally to this work, sharing first authorship.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2018 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.005>

Methods

The information used in this study was retrieved from a database of the second population-based register undertaken in Northern Portugal (ACIN2).³ It comprised all first-ever-in-a-lifetime stroke events occurring between October 2009 and September 2011 in the population registered at three health centers in Porto. Detailed information about ascertainment methods is described elsewhere.³

The population-based register was approved by the Ethics Committee of the Porto Hospital Centre, where the study was conducted, and by the National Commission for Data Protection.

The World Health Organisation defines stroke as “rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, with symptoms lasting 24 hours or longer or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin.”⁶ Stroke types were classified according to Sudlow and Warlow as ischemic stroke, primary intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage.⁷

The Bamford Oxfordshire classification⁸ was used for ischemic stroke subtypes: total anterior circulation infarcts, partial anterior circulation infarcts, posterior circulation infarcts, and lacunar infarcts. The ischemic stroke etiology was defined according to the TOAST criteria⁹: large-artery atherosclerosis, cardioembolism, and small-artery occlusion — lacunes, acute stroke of other determined etiology, and stroke of undetermined etiology.

Stroke severity was assessed based on the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁰ score at the first medical evaluation, with the exception of subarachnoid hemorrhage. Whenever the NIHSS score was unavailable, it was estimated from the patients' clinical records,¹¹ as such retrospective evaluation has been reported to be valid.¹¹ Furthermore, the NIHSS score was categorized into mild (NIHSS ≤ 7), moderate (NIHSS 8–16), and severe (NIHSS ≥ 17).⁸

For the process of care of the patients the following factors were registered: time from symptom onset to emergency room (ER) admission, recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) treatment, inpatient admission, and length of stay.

Pre- and poststroke (28 days after stroke) modified Rankin scale (mRS) scores were recorded for every patient to evaluate the functional outcome. Prestroke disability was considered whenever a patient had an mRS score greater than 1, and stroke was considered as disabling whenever the poststroke mRS score was higher than the prestroke mRS and >1 .

The criteria used for prestroke risk factors was as follows: (1) history of known hypertension or antihypertensive treatment; (2) previous diagnosis/treatment of diabetes mellitus with oral antidiabetic/insulin or fasting glycemia >126 mg/dl, postprandial glycemia ≥ 200 mg/dl, and/or ≥ 200 mg/dl in the 2-hour glucose

tolerance test; (3) evidence of atrial fibrillation in electrocardiogram or documented in the patient's records; (4) previous diagnosis/treatment of hypercholesterolemia; (5) history of previous myocardial infarction episode; and (6) classification of patients as current smokers if they had smoked at any time in the preceding 12 months.

Descriptive statistics were used to summarize the socio-demographic characteristics stratified by sex. Chi-square tests, median test, and *t* tests were used to compare the baseline and clinical characteristics between sexes. The Kaplan–Meyer method was used to estimate the overall cumulative survival over 3 months after stroke; the log-rank test was used to compare survival between sexes. Cox proportional hazard models were used to evaluate independent risk factors for survival. A *P* value of .05 was considered the limit for incorrectly rejecting the null hypothesis. Data analysis was performed using SPSS Statistics v24.

Results

From the initial sample of 721 patients, we excluded 1 patient whose final diagnosis was deep venous thrombosis. From this population, 326 were men and 394 were women.

Women were approximately 8 years older than men (mean age of 75.0 ± 13.6 versus 67.2 ± 14.9 , $P < .001$), accounting for 62.5% of the stroke patients aged >65 years (Table 1). Also, women had a higher previous functional dependency level, showing an mRS ≥ 2 more frequently (39.3% versus 25.5%, $P < .001$) (Table 1). Additionally, when comparing the whole mRS between sexes, we can state that women tend to have a generally higher score.

Concerning vascular risk factors, women were more likely to suffer from arterial hypertension (81.0% versus 71.8%, $P = .004$) and atrial fibrillation (27.2% versus 14.1%, $P < .001$). Regarding atrial fibrillation diagnosed at the time of the event (de novo), no differences were found between male and female sexes ($P = .44$). Men had more frequently history of previous myocardial infarction (12.9% versus 5.8%, $P = .001$) and smoking habits (67.2% versus 9.1%, $P < .001$). No statistically significant differences were found between sexes for diabetes mellitus ($P = .23$) and hypercholesterolemia ($P = .22$; Table 1).

Clinical stroke features in both sexes are presented in Table 2. Differences were found in stroke type ($P = .038$), ischemic stroke was more common in the female population (87.6% versus 81.3%), while men had a higher incidence of intracranial hemorrhage (15.6% versus 9.4%). Subarachnoid hemorrhage accounted for 3.1% of all cases, with a similar incidence in both groups (3.1% in men versus 3.0% in women).

Regarding ischemic stroke etiology, there were no statistically significant differences between men and women ($P = .60$); however, there is a trend for a more frequent

Table 1. Patients' characteristics at baseline

	Men(n = 326)		Women(n = 394)		P value
	N	%	N	%	
Mean age (SD), years	67.2	(14.9)	75.0	(13.6)	<0.001
<45	26	8.0	13	3.3	
45-64	112	34.4	67	17.0	
65-84	152	46.6	207	52.0	
≥85	36	11.0	107	27.2	
Prestroke mRS ≥ 2	83	25.5	155	39.3	<0.001
0	217	66.6	189	48.0	<0.001
1	26	8.0	50	12.7	
2	31	9.5	68	17.3	
3	37	11.3	62	15.7	
4	13	4.0	19	4.8	
5	2	0.6	6	1.5	
Risk factors					
Hypertension	234	71.8	319	81.0	0.004
Diabetes mellitus	94	28.8	98	24.9	0.23
Atrial fibrillation	46	14.1	107	27.2	<0.001
De novo	13	28.3	24	22.4	0.44
Myocardial infarction	42	12.9	23	5.8	0.001
Hypercholesterolemia	144	44.2	192	48.7	0.22
Smoking	219	67.2	36	9.1	<0.001
Number of risk factors*					0.033
0	72	22.1	58	14.7	
1	129	39.6	163	41.4	
2+	125	38.3	173	43.9	

Abbreviations: mRS, modified Rankin scale; SD, standard deviation.

*Includes hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, and myocardial infarction.

cardioembolic cause in women than men (28.1% versus 23.8%).

No significant differences were found between men and women in relation to the clinical subtype of cerebral infarction (Bamford Oxfordshire classification) ($P = .054$). Despite this fact, women tend to present with total anterior circulation infarcts (22.0% versus 14.3%) more often, while posterior circulation infarcts are more common in men (27.9% versus 22.0%).

Patients were observed in the emergency department; 64.3% were admitted as inpatients and no differences were found between men and women ($P = .057$). In addition, both sexes had a similar median hospital stay (8 days). Of all patients, 306 (42.5%) arrived at the hospital with an arrival delay inferior to 3 hours from the symptom onset. Of these, only 51 (8.4%) of ischemic strokes were submitted to thrombolysis; no differences were found between men and women.

Concerning the nonadmitted patients, about 70% (75% of men and 66% of women) had NIHSS ≤ 3 . Also, from this subgroup, about 36% (37% of men and 36% of women) arrived more than 24 hours from symptom onset.

Regarding stroke initial severity, women and men did not differ in the admission NIHSS score ($P = .332$). The

modified Rankin scale score 28 days after the index episode was significantly worse in women as they had more often an mRS ≥ 2 than men (77.2% versus 70.6%, $P = .044$). Nevertheless, the disabling stroke was not significantly different between sexes ($P = .43$).

Cumulative survival after stroke was similar for both sexes (Figure 1) although men tend to have a slightly worse outcome at 90 days after the first-stroke episode (11.9% versus 9.6% in women, $P = .3$ at 28 days; 15.6% in men versus 13.7% in women, $P = .5$ at 90 days).

Table 3 shows the univariate and multivariate analyses for short-term stroke survival, adjusted for sex. Age, previous functional status (mRS), diabetes, atrial fibrillation, initial stroke severity scale, and hemorrhagic stroke (when compared to the ischemic subtype) were predictors of a worse outcome at 90 days in the univariate model analysis. Also, hypercholesterolemia and an arrival delay inferior to 3 hours were considered relevant factors as they appeared to be outcome predictors. In this analysis, all factors were adjusted for sex. In the multivariate regression model, only previous mRS, diabetes, atrial fibrillation, stroke severity, and hemorrhagic stroke remained as case-fatality predictors of greater significance. In addition, we found that the previous functional status was a stronger mortality predictor factor for men

Table 2. Clinical stroke features

	Men(n = 326)		Women(n = 394)		P value
	N	%	N	%	
Stroke type					0.038
Ischemic stroke	265	81.3	345	87.6	
Intracerebral hemorrhage	51	15.6	37	9.4	
Subarachnoid hemorrhage	10	3.1	12	3.0	
Ischemic stroke subtype					0.054
Total anterior circulation infarct	38	14.3	76	22.0	
Partial anterior circulation infarct	83	31.3	96	27.8	
Posterior circulation infarct	74	27.9	76	22.0	
Lacunar Infarct	70	26.4	97	28.1	
Ischemic stroke etiology					0.60
Large-artery atherosclerosis	34	12.8	38	11.0	
Cardioembolism	63	23.8	97	28.1	
Small-artery occlusion	53	20.0	77	22.3	
Other determined	14	5.3	17	4.9	
Undetermined	101	38.1	116	33.6	
Stroke severity (NIHSS)*					0.33
≤7	222	70.7	250	65.6	
8-16	48	15.3	72	18.9	
≥17	44	14.0	59	15.5	
Management					
Delay less than 3 h	143	43.9	163	41.4	0.50
Inpatient admission	222	67.9	240	61.1	0.057
Median hospital stay (IQR), days	8	(3-18)	8	(4-18)	0.73
Outcome at 28 days					
mRS ≥ 2	230	70.6	304	77.2	0.044
Disabling stroke	200	61.3	253	64.2	0.43

Abbreviations: mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

*Excluding subarachnoid hemorrhages.

than for women (Table 4). It is imperative to state that sex did not appear to be an important predictor of the case-fatality rate.

Discussion

Evidences of stroke occurring at older ages in women are consistent with other studies in the literature.¹²⁻¹⁶ This occurrence can be explained by the fact that women have a longer life expectancy and stroke's incidence increases at older ages.^{5,14} Besides, estrogen is known to play a protective role in stroke: when women enter menopause, this effect is lost, increasing stroke risk.¹⁷ Conversely, a different age association was found by Wang et al.¹⁸ A higher premorbid mRS in women was also reported by Renoux et al.¹² and Forster et al.¹⁹, and it may be due to women's longer life expectancy.

A higher prevalence of hypertension and atrial fibrillation in women is consistent with other results described in the literature.^{12-14,20-24} Also, according to other studies, men have more commonly a previous history of myocardial infarction^{12,21,25} and other lifestyle stroke risk factors, such as smoking habits.^{13,20,21,24,25} Regarding other stroke risk factors, results are quite more inconsistent. Diabetes prevalence is usually

similar in both sexes,^{12,19,20,22,24} but some studies revealed a higher trend in women¹³, while others revealed a higher prevalence in men.^{14,21} Similarly to our study, no differences were found in the prevalence of hypercholesterolemia between sexes in other studies.^{14,20,22,24}

As previously stated, we found a higher incidence of ischemic stroke in women than in men. However, this result was found only in the older subgroups, corroborating the Oxford Vascular Study,²⁶ which also reports an inversion pattern of ischemic stroke incidence as women get older. However, this finding was not found in other studies that revealed a higher incidence of ischemic stroke in men.²¹ As in the present study, Rothwell et al.²⁶ also found intracranial hemorrhage to be more frequent in men. This finding is considerably surprising, as hypertension was more prevalent among women in this study population, despite being a known risk factor for primary intracerebral hemorrhage.²⁷ As the criteria for hypertension was a previous diagnosis or treatment with antihypertensive medication, the lower trend of hypertension in men might be explained by the lack of diagnosis as they might not have been seen by a doctor. In addition, we stated that subarachnoid hemorrhage was quite similar in both groups but this is contradictory to most results that

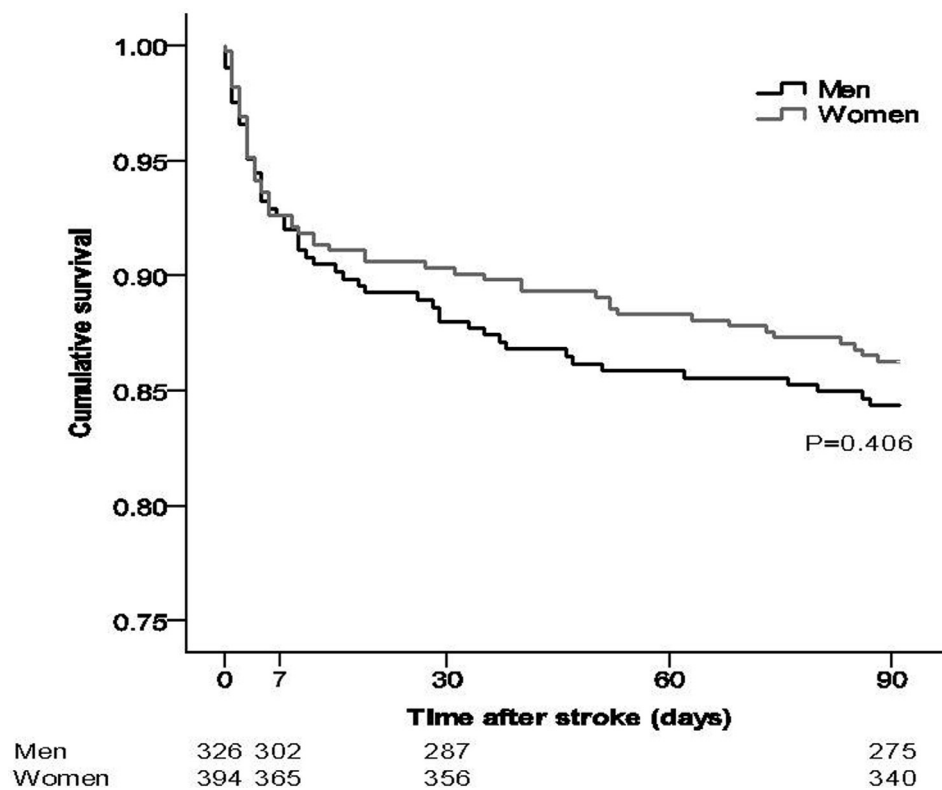


Figure 1. Stroke survival/case fatality.

Table 3. Bivariate and multivariate analysis

	Bivariate*		Multivariate	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Sex (men versus women)			1.63	0.97-2.74
Age (years)	1.04	1.02-1.05	1.01	0.99-1.03
Previous mRS (2-5 versus 0-1)	3.07	2.07-4.54	1.77	1.14-2.75
Risk factors (yes versus no)				
Hypertension	1.10	0.69-1.75	0.91	0.53-1.59
Diabetes mellitus	1.67	1.13-2.49	1.97	1.26-3.07
Atrial fibrillation	2.92	1.96-4.35	1.77	1.09-2.87
Myocardial infarction	1.05	0.54-2.03	0.79	0.39-1.62
Hypercholesterolemia	0.56	0.37-0.84	0.67	0.42-1.07
Smoking	0.51	0.31-0.84	0.69	0.38-1.25
NIHSS	1.11	1.09-1.13	1.09	1.08-1.11
Delay onset (≥ 3 h versus < 3 h)	0.52	0.35-0.76	0.91	0.59-1.39
Stroke type (HS versus IS)	3.01	2.00-4.54	2.51	1.53-4.09

Abbreviations: HS, hemorrhagic stroke; IS, ischemic stroke; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Bold values were to highlight the statistically significant results we obtained.

*Adjusted for sex.

report a higher incidence of subarachnoid hemorrhage in women,^{21,25,26} which may be due to hormonal factors.²⁸

Regarding the ischemic stroke subtype, some studies found significant differences: anterior circulation infarcts occurred more frequently in women, while men suffered more often from posterior circulation infarctions.^{15,29,30} Also, anterior circulation infarctions are thought to be associated with atrial fibrillation, which

may partially explain this stroke subtype distribution.³¹ Nonetheless, it should be taken into account that not finding differences in stroke patterns can be expected as various etiologies may predispose to similar ischemic stroke subtypes.¹⁹

Differences in stroke etiology have been reported throughout the years. These are particularly consistent in stroke associated with cardioembolism, which generally

has a higher prevalence in women.^{14,19,23,24} Also, large-artery atherosclerosis has been more frequently related to men^{13,19,24} as they tend to have more atherosclerotic risk factors, including smoking.¹⁹ Our study, as others,³²⁻³⁴ did not find significant differences in stroke etiology between sexes. However, it is important to keep in mind the trend for cardioembolic etiology in women. Cardioembolic stroke has been reported to lead to a more severe outcome.^{35,36} Also, a greater number of studies in the literature have generally revealed a worse stroke severity in women.^{12,13,16,22,33} As women had atrial fibrillation more commonly and we found no differences in the NIHSS admission score between sexes, this factor may not fully explain our stroke severity results. Nevertheless, it has been regarded that a potential worse severity in women may be caused by age as women are generally older.^{16,37} Other studies found similar stroke severity in both sexes.^{20,38}

Regarding inpatient admission, we found a low rate of admissions in both sexes. This may be due to the fact that some patients may have been transferred to other hospitals (and therefore were not counted as admissions). Besides, as previously stated, many of the nonadmitted patients had a minor stroke or arrived more than 24 hours after symptom onset, which might have led to a vascular study in the emergency room and a decision of an additional outpatient management, as was the practice in other patients' series.³⁹

Kapral et al.²¹ found no evidence of differences in pre-hospital delay between men and women. Some other studies have revealed that women who arrive later probably live alone and this factor is associated with an increased prehospital delay.⁴⁰ This "surviving spouse disadvantage" is one of the many factors that are considered to have an important role in determining sex differences in clinical outcomes of stroke.⁴¹ Nevertheless, of all patients who arrived with a delay inferior to 3 hours, women and men were submitted to thrombolysis in the same proportion.

The literature shows a tendency for a higher prevalence of prolonged hospital stay or a longer mean of hospitalization days in women.^{14,21-24,29} This tendency might be explained by the fact that women belong mainly to the elderly group and, so, tend to live alone more frequently and are probably more severely ill at baseline.¹⁵ Thus, an interesting fact of our study is that it found a similar length of stay in the hospital between men and women after the index stroke episode.

The higher functional score in women found in this study is consistent with other previously reported results.^{12,14,24} This finding may be explained by an already worse previous mRS in women. Also, because of women's greater life expectancy, if a stroke occurs at an older age, they are already more disabled and more functionally compromised, and this

condition compounds the disability perceived in stroke survivors.³⁸ Moreover, a higher rate of in-hospital complications could predispose to this situation.²⁴ Nevertheless, when we focus on the disabling stroke, we realize that women do not differ from men — this is in agreement with the fact that stroke morbidity is similar in both sexes.

Furthermore, we found relevant independent risk factors for lethality in the multivariate analysis. Initial stroke severity is probably one of the most consistently agreed death predictors, as found in this study but also in others.^{19,42-46} The previous mRS as a functional status measurement is similarly considered to have an important impact on a stroke patient's outcome.^{45,47}

Our study corroborates reports that diabetes and atrial fibrillation may affect stroke risk lethality.^{42,44,46,48} Atrial fibrillation is related to a more acute stroke event with a lower hypoperfusion rate that results mostly from poorer collateral irrigation with a worse cerebral hypoperfusion and an increased risk for hemorrhagic transformation which explains why atrial fibrillation is considered to be a mortality predictor in stroke.⁴⁹ Last but not least, the hemorrhagic stroke type has been described to have a worse outcome than the ischemic stroke type.^{50,51} Hemorrhagic stroke is commonly associated with more severe clinical outcomes. This study found a link between stroke subtype and case fatality, as described by Andersen et al.⁵⁰

Although hypercholesterolemia is a well-known risk factor for stroke, it has been related to a protective predictor for stroke mortality.^{42,45} Investigators are still searching for a substantiated explanation for this, but the underlying mechanisms are not yet fully understood.⁵² Furthermore, smoking habits are surprisingly reported in another study as protective in stroke mortality,⁴⁸ but we cannot refuse a misreporting of smoking status as a possible source of errors. Also, many studies have considered smoking a predictor of a poor outcome.^{53,54} Additionally, other stroke risk factors, as age and hypertension, showed more unpredictable results. In this study, age and hypertension were not relevant mortality predictors. However, age was considered to have a significant effect, as reported in the literature.^{42,44,45} Similar results were found for hypertension, and its burden is described in many studies (Table 4).^{19,42}

Concerning stroke survival, we reported no significant statistical differences between men and women, as already found by other reports in the literature.^{38,55} Thus, it is important to highlight that, recently, several studies emphasized a better poststroke survival in women^{46,56,57} Throughout the years, a better survival from infectious and malignant diseases has been reported in women and explained by a lower ability of men to resist to infection, injury, and stress.⁵⁸ Thus, we conclude that women generally have a better overall survival when compared to men, with no exception for cerebrovascular diseases.⁵⁹

Table 4. Bivariate and multivariate analysis stratified by sex

	Men				Women			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Age (years)	1.04	1.02-1.07	1.01	0.98-1.04	1.02	1.00-1.05	1.01	0.98-1.04
Previous mRS (2-5 versus 0-1)	4.06	2.04-6.95	2.03	1.03-3.98	2.34	1.36-4.02	1.63	0.87-3.08
Risk factors (yes versus no)								
Hypertension	0.93	0.51-1.70	0.89	0.42-1.87	1.38	0.65-2.93	1.03	0.43-2.47
Diabetes mellitus	1.14	0.63-2.06	1.26	0.62-2.57	2.38	1.39-4.08	2.83	1.55-5.16
Atrial fibrillation	3.55	2.00-6.30	2.68	1.24-5.78	2.47	1.45-4.22	1.46	0.77-2.76
Myocardial infarction	0.73	0.29-1.83	0.85	0.31-2.32	1.78	0.71-4.46	0.84	0.27-2.61
Hypercholesterolemia	0.56	0.31-1.01	0.75	0.36-1.59	0.56	0.32-0.97	0.61	0.32-1.15
Smoking	0.39	0.23-0.68	0.60	0.31-1.14	1.24	0.53-2.89	2.38	0.66-8.59
NIHSS	1.11	1.09-1.13	1.10	1.07-1.13	1.11	1.08-1.13	1.09	1.06-1.12
Delay onset (≥ 3 h versus < 3 h)	0.51	0.29-0.88	1.01	0.51-2.00	0.53	0.31-0.91	0.89	0.49-1.60
Stroke type (HS versus IS)	3.33	1.90-5.85	2.37	1.14-4.91	2.69	1.46-4.94	3.10	1.52-6.32

Abbreviations: HS, hemorrhagic stroke; IS, ischemic stroke; mRS, modified Rankin scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

However, it is important to keep in mind that the female population is mainly older and suffers from more different cardiovascular risk factors than men and, therefore, case-fatality is not directly comparable between sexes.⁴⁶

As it has been already referred, this study has limitations. Some are due to the fact that certain data were collected from hospital records, including risk factors, which may have led to a lower notification of these factors. Also, the definitions we used for some risk factors may have lowered the accuracy of some results. For instance, the diagnosis of hypertension does not predict people who were not seen by a doctor and were not under treatment for this risk factor and, so, it may not reflect the real prevalence of hypertension in both sexes. Also, there may have been a misreporting of smoking habits, as when there was no information about this topic, we considered the patient as a nonsmoker.

The main advantage of this study is the fact of being a population-based study, reducing the bias related to studies based on clinical records. Also, the patients were observed in the hospital, which allowed an etiologic investigation.

Conclusion

Stroke was more frequent in women, which might be explained by women's longer life expectancy. No differences in stroke severity were found between sexes. Furthermore, the admission NIHSS score, previous functional status, diabetes, and atrial fibrillation accounted for the most relevant mortality predictors. It should be highlighted that there were no differences in the short-term prognosis between sexes, which may indicate that

the Portuguese men and women are probably being offered similar opportunities for stroke acute care. Nevertheless, sex differences in stroke remain a question of major relevance, still without definite answers.

References

1. Bushnell C, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-1588.
2. Programa Nacional Para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017.
3. Correia M, et al. Changes in stroke incidence, outcome, and associated factors in Porto between 1998 and 2011. *Int J Stroke* 2017;12:169-179.
4. Reeves MJ, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7:915-926.
5. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2008;26:462-474.
6. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996;27:550-558.
7. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke* 1997;28:491-499.
8. Bamford J, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
9. Adams HP Jr., Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke — definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
10. Brott T, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870.

11. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000;31:858-862.
12. Renoux C, et al. Confounding by pre-morbid functional status in studies of apparent sex differences in severity and outcome of stroke. *Stroke* 2017;48:2731-2738.
13. Ong CT, et al. Sex-related differences in the risk factors for in-hospital mortality and outcomes of ischemic stroke patients in rural areas of Taiwan. *PLoS One* 2017;12:e0185361.
14. Arboix A, et al. Gender differences and woman-specific trends in acute stroke: results from a hospital-based registry (1986-2009). *Clin Neurol Neurosurg* 2014;127:19-24.
15. Niewada M, et al. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology* 2005;24:123-128.
16. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc* 2015;4.
17. Haast RA, Gustafson DR, Kilian AJ. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:2100-2107.
18. Wang J, et al. Sex differences in trends of incidence and mortality of first-ever stroke in rural Tianjin, China, from 1992 to 2012. *Stroke* 2014;45:1626-1631.
19. Forster A, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 2009;40:2428-2432.
20. Lee SJ, et al. Factors mediating outcome after stroke: gender, thrombolysis, and their interaction. *Translational Stroke Research* 2017;9:267-273.
21. Kapral MK, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2005;36:809-814.
22. Santalucia P, et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med* 2013;24:167-171.
23. Arboix A, et al. Acute cerebrovascular disease in women. *Eur Neurol* 2001;45:199-205.
24. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34:1581-1585.
25. Gall SL, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology* 2010;74:975-981.
26. Rothwell PM, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
27. Ariesen MJ, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2060-2065.
28. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-1090.
29. Reid JM, et al. Gender differences in stroke examined in a 10-year cohort of patients admitted to a Canadian teaching hospital. *Stroke* 2008;39:1090-1095.
30. Irie F, et al. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the Fukuoka stroke registry. *Stroke* 2015;46:471-476.
31. Hajat C, et al. Cerebrovascular risk factors and stroke subtypes: differences between ethnic groups. *Stroke* 2001;32:37-42.
32. Smith MA, et al. Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients. *Neurology* 2005;65:855-858.
33. Yu C, et al. Sex differences in stroke subtypes, severity, risk factors, and outcomes among elderly patients with acute ischemic stroke. *Front Aging Neurosci* 2015;7:174.
34. Barrett KM, et al. Sex differences in stroke severity, symptoms, and deficits after first-ever ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:34-39.
35. Lin HJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-1764.
36. Marini C, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
37. Reeves MJ, Lisabeth LD. The confounding issue of sex and stroke. *Neurology* 2010;74:947-948.
38. Petrea RE, et al. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40:1032-1037.
39. Paul NL, et al. Feasibility, safety and cost of outpatient management of acute minor ischaemic stroke: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:356-361.
40. Lisabeth LD, Brown DL, Morgenstern LB. Barriers to intravenous tissue plasminogen activator for acute stroke therapy in women. *Gend Med* 2006;3:270-278.
41. Foerch C, et al. Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2123-2126.
42. Caso V, et al. Gender differences in patients with acute ischemic stroke. *Womens Health (Lond)* 2010;6:51-57.
43. Adams Jr. HP, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-131.
44. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2806-2812.
45. Ois A, et al. Early arterial study in the prediction of mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2085-2089.
46. Olsen TS, Dehlendorff C, Andersen KK. Sex-related time-dependent variations in post-stroke survival — evidence of a female stroke survival advantage. *Neuroepidemiology* 2007;29:218-225.
47. Counsell C, et al. Predicting outcome after acute and sub-acute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002;33:1041-1047.
48. Carter AM, et al. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1873-1880.
49. Tu HT, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 2015;10:534-540.
50. Andersen KK, et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009;40:2068-2072.
51. Bamford J, et al. The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
52. Yeramane S, et al. Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: a population-based study. *Int J Stroke* 2017;12:152-160.
53. Levine DA, et al. Smoking and mortality in stroke survivors: can we eliminate the paradox? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1282-1290.

54. Xu L, et al. Smoking and hemorrhagic stroke mortality in a prospective cohort study of older Chinese. *Stroke* 2013;44:2144-2149.
55. Di Carlo A, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003;34:1114-1119.
56. Palnum KD, et al. Sex-related differences in quality of care and short-term mortality among patients with acute stroke in Denmark: a nationwide follow-up study. *Stroke* 2009;40:1134-1139.
57. Vaartjes I, et al. Gender differences in mortality after hospital admission for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:564-571.
58. Owens IP. Ecology and evolution. Sex differences in mortality rate. *Science* 2002;297:2008-2009.
59. Kruger DJ, Nesse RM. Sexual selection and the male: female mortality ratio. *Evol Psychol*, 2004;2. 147470490400200112.

Capítulo III

Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study

Pedro Abreu, Rui Magalhães, Diana Baptista, Elsa Azevedo, Manuel Correia

Frontiers in Neurology, 2021 Sep 8; 12: 685821

DOI: 10.3389/fneur.2021.685821



Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study

Pedro Abreu^{1,2*}, Rui Magalhães³, Diana Baptista², Elsa Azevedo^{1,2} and Manuel Correia^{3,4}

¹ Department of Neurology, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal, ² Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ³ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ⁴ Department of Neurology, Hospital Santo António – Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

OPEN ACCESS

Edited by:

Phyo Kyaw Myint,
University of Aberdeen,
United Kingdom

Reviewed by:

Aparna Saha,
Icahn School of Medicine at Mount
Sinai, United States
Julian Nicolas Acosta,
Yale University, United States

*Correspondence:

Pedro Abreu
pmabreu@netcabo.pt

Specialty section:

This article was submitted to
Stroke,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 25 March 2021

Accepted: 30 July 2021

Published: 08 September 2021

Citation:

Abreu P, Magalhães R, Baptista D,
Azevedo E and Correia M (2021)
Admission and Readmission/Death
Patterns in Hospitalized and
Non-hospitalized
First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients
During the First Year: A
Population-Based Incidence Study.
Front. Neurol. 12:685821.
doi: 10.3389/fneur.2021.685821

Background: Hospitalization and readmission rates after a first-ever-in-a-lifetime stroke (FELS) are considered measures of quality of care and, importantly, may give valuable information to better allocate health-related resources. We aimed to investigate the hospitalization pattern and the unplanned readmissions or death of hospitalized (HospS) and non-hospitalized stroke (NHospS) patients 1 year after a FELS, based on a community register.

Methods: Data about hospitalization and unplanned readmissions and case fatality 1 year after a FELS were retrieved from the population-based register undertaken in Northern Portugal (ACIN2), comprising all FELS in 2009–2011. We used the Kaplan–Meier method to estimate 1-year readmission/death-free survival and Cox proportional hazard models to identify independent factors for readmission/death.

Results: Of the 720 FELS, 35.7% were not hospitalized. Unplanned readmission/death within 1 year occurred in 33.0 and 24.9% of HospS and NHospS patients, respectively. The leading causes of readmission were infections, recurrent stroke, and cardiovascular events. Stroke-related readmissions were observed in more than half of the patients in both groups. Male sex, age, pre- and post-stroke functional status, and diabetes were independent factors of readmission/death within 1 year.

Conclusion: About one-third of stroke patients were not hospitalized, and the readmission/death rate was higher in HospS patients. Still, that readmission/death rate difference was likely due to other factors than hospitalization itself. Our research provides novel information that may help implement targeted health-related policies to reduce the burden of stroke and its complications.

Keywords: stroke, epidemiology, community-based study, patient admission, stroke readmissions, mortality, outcome

INTRODUCTION

Nowadays, there is a general consensus that most stroke patients should be hospitalized to have access to specialized, high-quality, evidence-based stroke interventions, thus increasing their chances of survival, improving their functional outcome, and preventing stroke recurrence (1–4). Despite this evidence, 12–20% of stroke patients are not hospitalized (4).

Readmissions are currently a measure of the hospital's performance and quality of care (5), despite some well-characterized limitations (6). Readmissions after stroke are common, particularly in the first 30 days, ranging from 6 to 21% (7).

The literature has vast information on readmission and mortality after an initial stroke hospitalization. Nonetheless, except for some particular types of stroke, such as transient ischemic attack and minor ischemic stroke (IS), few studies use population-based data to study how non-hospitalized stroke (NHospS) patients compare to hospitalized stroke (HospS) patients in terms of readmission after stroke (4, 8, 9). Studying such differences may uncover important data that may help implement novel health policies regarding the allocation of stroke-related resources and public research funding.

We aimed to investigate the hospitalization pattern and its relevance, the overall 1-year readmission/death rate, and the incidence, causes, and risk factors of unplanned readmission or death of HospS and NHospS patients, based on a Portuguese community register of first-ever-in-a-lifetime stroke (FELS) patients presenting to the emergency department (ED).

METHODS

Data were obtained from the second population-based register undertaken in Northern Portugal (ACIN2), comprising all FELS recorded between October 2009 and September 2011 in the population registered in the Western Porto Health Centers Group (about 190,000 persons) and two health centers in rural regions in Northern Portugal (Mirandela and Vila Pouca de Aguiar, involving about 46,000 persons) (10). We used the unique National Health Service (NHS) number to identify the study population. We only analyzed data of patients from Porto, and the Ethics Committee of the Centro Hospitalar Universitário de São João and the Centro Hospitalar Universitário do Porto approved this study.

Multiple sources of information were used to identify all patients with a FELS. Hot-pursuit and cold-pursuit ascertainment involving community-based and hospital-based information sources were considered (10). Hot pursuit encompassed a daily review of emergency admissions and referrals to the project outpatient clinic at Hospital Santo António—Centro Hospitalar Universitário do Porto. Cold

pursuit was used to check for completeness of hot-pursuit identification (11). Patients were examined as soon as possible after symptom onset at the ED during their hospital stay or at the project outpatient clinic within 1 month and were then followed up until 3 months after stroke. More detailed information is described elsewhere (10). Information about readmissions after the 3-month follow-up period was collected retrospectively. For readmission and death identification, a record-linkage methodology was used, and all clinical information was retrieved from clinical records.

The World Health Organization “stroke” definition and Sudlow's and Warlow's stroke pathological types—IS, intracerebral hemorrhage (ICH), and subarachnoid hemorrhage (SAH)—were considered for the corresponding concepts (12, 13). All patients performed a brain computerized tomography and/or magnetic resonance imaging to confirm and define pathological stroke types. TOAST criteria and Bamford Oxfordshire classification were used to define IS etiology and clinical syndromes (14, 15). Stroke severity at the first medical evaluation was characterized as mild, moderate, or severe based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (12) (NIHSS ≤ 7 , 8–16, or ≥ 17 , respectively), except for SAH. Whenever NIHSS was unavailable, the score was estimated retrospectively from the patients' clinical records, if valid for that purpose (16).

Regarding the patients' care, the following factors were registered: time from symptom onset to ED, inpatient admission, and length of stay. Stroke patients were identified as “hospitalized” when they were hospitalized due to a FELS or when a FELS occurred while already in the hospital. Stroke patients were identified as “non-hospitalized” when they were not hospitalized after a FELS, including patients that were managed at the NHS ED only, primary care outpatient clinics, private outpatient clinics, or EDs.

Pre- and post-stroke (at hospital admission) functional status was assessed with the modified Rankin Scale (mRS) (17). Pre-stroke disability was defined as having an mRS score > 1 .

The following criteria were considered as pre-stroke risk factors: (a) previous diagnosis/treatment of hypertension; (b) previous diagnosis/treatment of diabetes mellitus or fasting glycemia > 126 mg/dl, post-prandial glycemia ≥ 200 mg/dl, and/or ≥ 200 mg/dl in the 2-h glucose tolerance test; (c) atrial fibrillation in electrocardiogram or documented in the patient's records; (d) previous diagnosis/treatment of hypercholesterolemia; (e) history of myocardial infarction; and (f) current smoking habits (in the preceding 12 months) (10). Other pre-stroke comorbidities such as congestive heart failure, dementia, HIV infection, and malignant neoplasm were included after reviewing patients' medical records using the International Classification of Diseases 9th Revision (ICD-9) diagnosis code.

Planned readmissions were defined as readmissions to perform a scheduled procedure (e.g., cranioplasty) and planned hospitalizations (e.g., rehabilitation) (18). Unplanned readmissions were defined as > 24 -h hospitalizations due to unexpected causes and emergency episodes leading to death that did not fulfill any planned readmission criterion (18). Unplanned readmissions after a planned admission were also

Abbreviations: FELS, first-ever-in-a-lifetime stroke; NHospS, non-hospitalized stroke; HospS, hospitalized stroke; ED, emergency department; NHS, National Health Service; IS, ischemic stroke; ICH, intracerebral hemorrhage; SAH, subarachnoid hemorrhage; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, modified Rankin Scale; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction.

acknowledged. Only unplanned readmissions within 1 year of the index hospitalization or index ED episode were considered. Patients who died during their evaluation in the ED or index hospitalization were excluded since they could not be readmitted.

Two neurology investigators reviewed the patients' medical records using the ICD-9 diagnosis code to obtain and validate the unplanned readmission causes. The main diagnosis-related unplanned readmission group code was identified for statistical data and subgroup analyses. Stroke-related readmissions were defined as recurrent vascular events and complications that warranted readmission, including stroke, pneumonia, urinary tract infection, peripheral and coronary artery disease, hip fracture, and pulmonary embolism (19, 20). A composite outcome event of unplanned first-ever readmission or death without readmission within 1 year after stroke was considered to capture all negative health outcomes (5).

Statistics

Sociodemographic characteristics were summarized using descriptive statistics. The baseline and clinical characteristics of HospS and NHospS were compared using the chi-square test or the Fisher exact test for categorical variables and the *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test for continuous variables. The normality of distributions was assessed using the Shapiro Wilk test. The overall cumulative readmission/death-free survival over 12 months was estimated using the Kaplan-Meier method. Independent factors for readmission were evaluated using Cox proportional hazard models. A two-sided *p*-value of <0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Data analysis was performed using SPSS Statistics v24.

RESULTS

Study Cohort

Of an initial cohort of 720 FELS patients in the ACIN2 database, 35.7% were not hospitalized and were managed in the community. Reasons for non-hospitalization are depicted in **Table 1**. Since two patients died in the ED and 73 patients died during their index hospitalization, 645 FELS patients were at risk of an unplanned readmission/death (**Figure 1**). Patients had a mean age of 71 years, and 359 (55.7%) were women. All patients performed brain imaging at acute phase.

Comparing the baseline characteristics of HospS and NHospS patients at risk of readmission/death (**Table 2**), HospS patients were younger (70.2 vs. 72.7, *p* = 0.033); had more cases of cardiac disease (39.3 vs. 30.1%, *p* = 0.016), particularly atrial fibrillation (23.9 vs. 12.5%, *p* < 0.001); and had more hemorrhagic strokes (*p* < 0.001). The HospS patients group also had more total anterior circulation infarcts and fewer lacunar infarcts (*p* < 0.001), more large-artery atherosclerosis and cardioembolic strokes, and fewer small vessels or undetermined/not investigated strokes (*p* < 0.001).

The NIHSS median score was higher in HospS patients (5 vs. 2, *p* < 0.001), as was post-stroke disability (mRS $\geq$ 2, 87.1 vs. 68.0%, *p* < 0.001). Hospitalized stroke patients also had a higher likelihood of having had a previous admission (11.8% vs. 5.1, *p* = 0.012).

TABLE 1 | Reasons for non-hospitalization of stroke patients (*n* = 258).

	<i>n</i>	%
Dead while in ED	2	0.8
Patient hospitalization refusal/ED abandonment	7	2.7
Community managed/did not attend to ED	10	3.9
Patient already institutionalized in care facilities	7	2.7
Medical/family decision	11	4.3
Time to ED medical assistance >48 h*	35	13.6
NIHSS <5 [†]	168	65.1
NIHSS 0–2	119	46.1
NIHSS 3–4	49	19.0
NIHSS 5–9	10	3.9
Other diagnosis [‡]	8	3.1

ED, emergency department; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

*Includes 26 with an NIHSS < 5.

[†]Includes 59 other diagnoses later confirmed as stroke.

[‡]Later confirmed as stroke.

Overall, 500 (77.1%) patients sought medical assistance within 24 h of stroke symptoms onset. Of those seeking medical attention in this time interval, HospS patients were more likely to arrive in the first 3 h after stroke (*p* < 0.001). We found no differences between HospS and NHospS patients regarding other baseline characteristics. The median hospital length of stay was 9 days (interquartile range: 4–19).

Overall Unplanned Readmission and Mortality Without Readmission

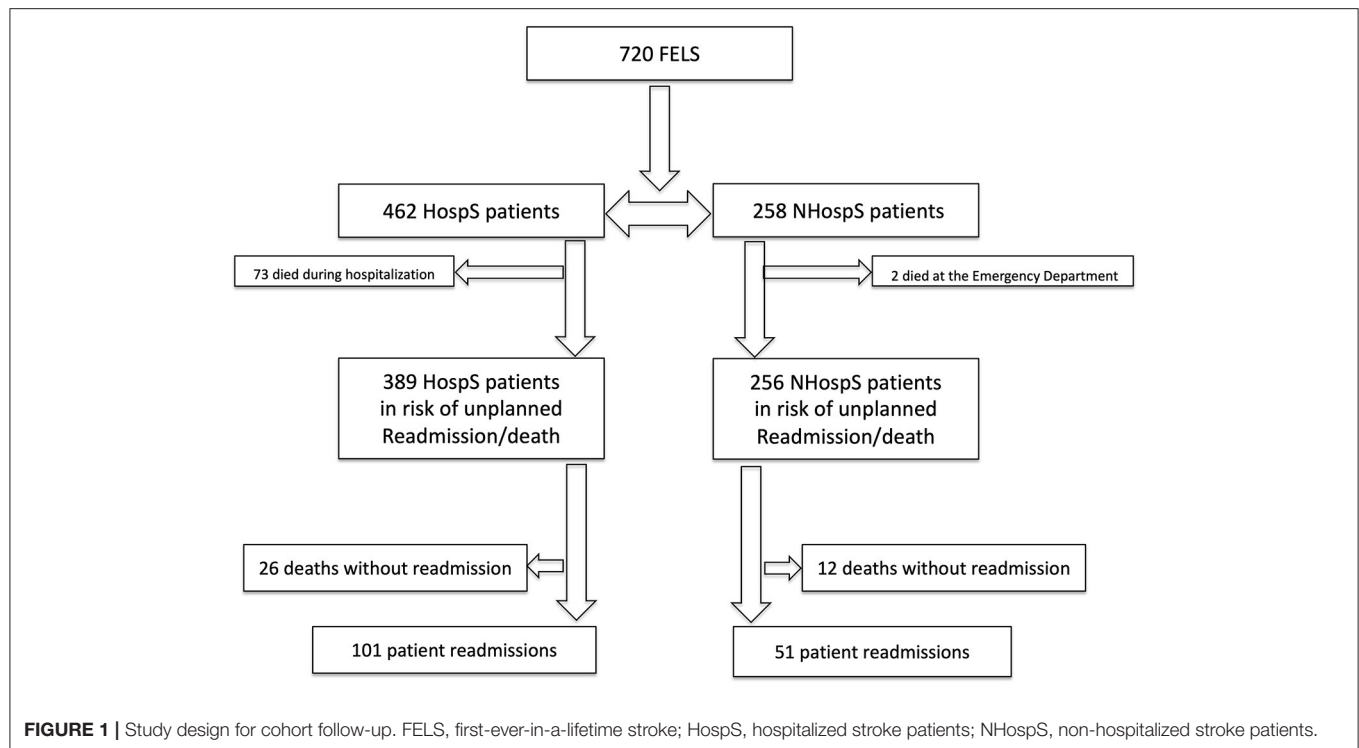
Overall, 127 HospS patients and 63 NHospS patients were readmitted/deceased within 1 year: 101 (79.5%) unplanned readmissions and 26 (20.5%) deaths without readmission in the HospS patient's cohort, and 51 (80.9%) unplanned readmissions and 12 (19.0%) deaths without readmission in the NHospS patient's cohort (**Figure 1**).

Readmission or Death Rates

Figure 2 shows the cumulative readmission/death-free survival. Hospitalized stroke patients were more likely to be readmitted or deceased within 1 year than NHospS patients (*p* = 0.028). The all-cause readmission/death rate at 30, 180, and 1 year in the HospS patients was 10.3, 24.1, and 33.0%, respectively, and in the NHospS patients, it was 7.0, 18.1, and 24.9%, respectively.

Readmission Causes and Characterization

Table 3 summarizes patient characteristics and the reasons for hospital readmissions within the first year. Although not significant, the readmission rate was higher in HospS than in NHospS (26.0 vs. 19.9%, *p* = 0.077). The median time for readmission was 64 days (interquartile range: 22–184 days) in HospS patients and 78 days (24–211 days) in NHospS patients. The main reasons for unplanned readmission were similar for both HospS and NHospS patients, and the three main reasons were infectious diseases (36.2%),

**TABLE 2 |** Baseline characteristics of first-ever-in-a-lifetime stroke patients in risk of readmission.

	Overall		Hospitalized				p-Value
			Yes		No		
	(n = 645)		(n = 389)		(n = 256)		
	n	%	n	%	n	%	
Women	359	55.7	208	53.5	151	59.0	0.168
Mean age (SD), years	71.2	(14.7)	70.2	(15.1)	72.7	(13.9)	0.033
<45	37	5.7	29	7.5	8	3.1	0.080
45–64	163	25.3	100	25.7	63	24.6	
65–84	326	50.5	195	50.1	131	51.2	
≥85	119	18.4	65	16.7	54	21.1	
Pre-existing comorbidities							
Hypertension	495	76.7	297	76.3	198	77.3	0.770
Diabetes mellitus	167	25.9	102	26.2	65	25.4	0.814
Cardiac disease*	230	35.7	153	39.3	77	30.1	0.016
Atrial fibrillation	125	19.4	93	23.9	32	12.5	<0.001
Myocardial infarction	59	9.1	39	10.0	20	7.8	0.340
Congestive heart failure	123	19.1	74	19.0	49	19.1	0.970
Hypercholesterolemia	309	47.9	182	46.8	127	49.6	0.483
Smoking	229	35.5	144	37.0	85	33.2	0.322
Dementia	79	12.2	45	11.6	34	13.3	0.516
Neoplasm	89	13.8	60	15.4	29	11.3	0.140
HIV	8	1.2	6	1.5	2	0.8	0.143
Pre-stroke mRS≥2	201	31.2	130	33.4	71	27.7	0.127
Stroke pathological type							<0.001
Ischemic stroke	563	81.5	317	81.5	246	96.1	

(Continued)

TABLE 2 | Continued

	Overall		Hospitalized				p-Value
			Yes		No		
	(n = 645)		(n = 389)		(n = 256)		
	n	%	n	%	n	%	
Intracerebral hemorrhage	65	10.1	58	14.9	7	2.7	<0.001
Subarachnoid hemorrhage	17	2.6	14	3.6	3	1.2	
Ischemic stroke subtype							
Total anterior circulation infarct	87	15.5	77	24.3	10	4.1	
Partial anterior circulation infarct	171	30.4	104	32.8	67	27.2	
Lacunar infarct	166	29.5	62	19.6	104	42.3	<0.001
Posterior circulation infarct	139	24.7	74	23.3	65	26.4	
Ischemic stroke etiology							
Large-artery atherosclerosis	70	12.4	49	15.5	21	8.5	
Cardioembolism	135	24.0	103	32.5	32	13.0	
Small-artery occlusion	130	23.1	51	16.1	79	32.1	<0.001
Other determined/more than one cause	23	4.1	14	4.4	9	3.7	
Undetermined/not investigated	205	31.8	100	25.7	106	41.4	
Median NIHSS (IQR) [†]	4	(1-8)	5	(2-13)	2	(1-4)	
Post-stroke mRS≥2 (at hospital admission)	513	79.5	339	87.1	174	68.0	
Medical attention							<0.001
<3 h	257	39.8	198	50.9	59	23.0	0.012
3–24 h	243	37.3	142	36.5	101	39.5	
>24 h	145	22.5	49	12.6	96	37.5	
Previous admissions	59	9.1	46	11.8	13	5.1	

SD, standard deviation; mRS, modified Rankin Scale; IQR, interquartile range.

*Includes atrial fibrillation, myocardial infarction, arrhythmia, and congestive heart failure.

[†]Excluding subarachnoid hemorrhages.

Bold entries indicate statistical significance ($p < 0.05$).

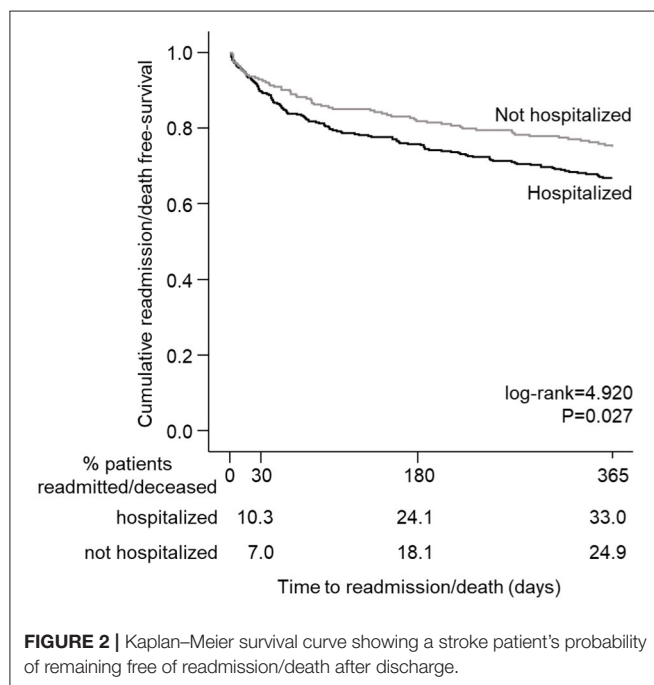


FIGURE 2 | Kaplan–Meier survival curve showing a stroke patient's probability of remaining free of readmission/death after discharge.

cerebrovascular diseases (16.4%)—particularly IS recurrence (10.5%), and cardiovascular diseases (10.5%). The median in-hospital length of stay of readmissions was 9 days (interquartile range: 4–20 days), and 27 (17.6%) patients died during readmission.

Stroke-Related Readmissions

Stroke-related readmissions represented 53.9% of the total, with similar proportions in both HospS and NHospS patients (Table 3).

Factors Associated With Readmission or Death

Table 4 shows the univariable and multivariable analyses for all-cause readmission or death within 1 year. In the multivariable regression analysis, male sex, age, pre- and post-stroke functional status, and diabetes were independent factors of readmission/death within 1 year. Having had a lacunar stroke (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.31–0.87) and getting medical attention in <24 h after stroke symptoms (hazard ratio 0.61; 95% CI, 0.42–0.87) improved the odds of not being readmitted or death within 1 year, in this analysis.

TABLE 3 | Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year ($n = 152$).

	Overall		HospS		NHospS		p-Value
	n	%	n	%	n	%	
One-year all-cause readmissions	152	23.7	101	26.0	51	19.9	0.077
0–30 days	46	30.3	32	31.7	14	24.5	
31–180 days	65	42.8	43	42.6	22	43.1	
181–365 days	41	26.9	26	25.7	15	26.4	
Median hospital readmission stays (IQR), days	9	(4–20)	7	(3–17)	9	(5–16)	0.490
Readmission case fatality*	27	17.6	19	18.8	8	15.7	0.634
Causes of unplanned readmissions							
Infectious diseases	55	36.2	40	39.6	15	29.4	0.217
Respiratory tract	23	41.8	17	42.5	6	40.0	
Urinary tract	15	44.4	12	50.0	3	20.0	
Sepsis	11	27.3	7	6.9	4	26.7	
Other	6	10.9	4	25.0	2	13.3	
Cerebrovascular disease (IS)	25 (16)	16.4 (10.5)	16 (10)	15.8 (9.9)	9 (6)	17.6 (11.5)	0.777
Cardiovascular disease [†] (MI)	16 (8)	10.5 (5.3)	9 (3)	8.9 (3.0)	7 (5)	13.7 (9.8)	0.361
Neoplasm	9	5.9	8	7.9	1	2.0	0.142
Gastrointestinal diseases	11	7.2	5	4.9	6	11.7	0.126
Chronic respiratory diseases	6	3.9	4	4.0	2	3.9	0.678 ^a
Other	30	19.7	19	18.8	11	21.6	0.687
Stroke-related readmission [‡]	82	53.9	54	53.5	28	54.9	0.867
0–30 days	25	30.5	17	31.5	8	28.6	
31–180 days	37	45.1	26	48.1	11	39.3	
181–365 days	20	24.4	11	20.4	9	32.1	

HospS, hospitalized stroke patients; NHospS, non-hospitalized stroke patients; IS, ischemic stroke; MI, myocardial infarction.

*Readmission case.

[†]Includes myocardial infarction, arrhythmia, congestive heart failure, and valvular disease.

[‡]Includes recurrent vascular events and complications that warranted readmission, including stroke, pneumonia, urinary tract infection, peripheral and coronary artery disease, hip fracture, and pulmonary embolism.

^a Fisher exact test.

DISCUSSION

This research provides novel information about hospitalization patterns and readmissions/death in HospS and NHospS patients in Portugal, reinforcing the current knowledge on this issue. In our population-based study, we found that 35.7% of stroke patients were not hospitalized at stroke presentation and that 33.0% of HospS patients and 24.9% of NHospS patients were readmitted/deceased within 1 year. The leading causes of readmission in both cohorts were infections, recurrent stroke, and cardiovascular diseases. Stroke-related readmissions were observed in more than half of the patients in both groups. Male sex, age, pre- and post-stroke mRS ≥ 2 , and diabetes were independent factors of readmission/death within 1 year. In contrast, having a lacunar stroke and getting medical assistance in <24 h improved the chances of not being readmitted/deceased within 1 year.

Hospitalization Rate

Our estimates of non-hospitalizations (35.7%) at stroke presentation are in the upper range to what was previously reported in similar studies (4, 21); this may reflect different study methodologies but also differences between regions and

countries regarding stroke referral patterns and care pathways (21). Moreover, patients' characteristics could explain the differences since, for instance, the NHospS patients were older, had fewer cases of hemorrhagic stroke and more of lacunar stroke, had a lower post-stroke disability, had a lower median NIHSS, and were more prone to seeking medical attention later than 24 h than the HospS cohort. As we have stated elsewhere (22), these patient characteristics might have led to a vascular study in the ED and a decision for additional and prompt outpatient management. Also, a few other patients may have been transferred to other hospitals and, therefore, not counted as admissions.

We understand that other factors may have affected the hospitalization decision, including the patient's or their caregiver's choice, policies of local stroke services, and resource availability (4). Also, hospitalization of all stroke patients is not practical or feasible. Since stroke is a rather heterogeneous disease that includes distinct types, having different prevalence and incidence rates, risk factors, and management guidelines that may lead to different outcomes and disease burdens, it is important to select the most appropriate stroke care setting in order to improve prognosis and limit costs (8, 23).

TABLE 4 | Univariable and multivariable readmission/death analyses.

	Univariable		p-Value	Multivariable		p-Value
	HR	95%CI		HR	95%CI	
Men vs. women	0.86	0.64–1.14	0.287	1.54	1.02–2.32	0.039
Age, years	1.05	1.03–1.06	<0.001	1.04	1.02–1.05	<0.001
Hospitalized (Yes vs. No)	1.41	1.04–1.90	0.027	1.39	0.98–1.96	0.062
Lacunar stroke vs. others	0.35	0.21–0.57	<0.001	0.52	0.31–0.87	0.012
Pre-stroke mRS ≥ 2 vs. mRS < 2	2.73	2.05–3.63	<0.001	1.61	1.17–2.21	0.003
Pre-existing comorbidities (Yes vs. No)						
Hypertension	1.68	1.14–2.47	0.008	1.17	0.78–1.76	0.450
Diabetes mellitus	1.61	1.19–2.17	0.002	1.52	1.11–2.09	0.010
Atrial fibrillation	2.09	1.53–2.85	<0.001	1.16	0.81–1.65	0.418
Congestive heart failure	1.87	1.36–2.56	<0.001	1.20	0.85–1.68	0.302
Myocardial infarction	0.98	0.57–1.61	0.937	0.68	0.40–1.14	0.141
Hypercholesterolemia	0.93	0.68–1.20	0.484	0.98	0.72–1.33	0.890
Smoking	0.61	0.44–0.84	0.002	0.68	0.44–1.06	0.085
Dementia	1.90	1.32–2.74	0.001	1.02	0.68–1.52	0.931
Neoplasm	1.91	1.35–2.07	<0.001	1.36	0.95–1.95	0.094
Post-stroke mRS ≥ 2 vs. mRS < 2	4.91	2.67–9.03	<0.001	2.72	1.44–5.13	0.002
Previous admissions (Yes vs. No)	2.02	1.35–3.02	0.001	1.35	0.88–2.08	0.163
Medical attention <24 h vs. ≥ 24 h	0.77	0.56–1.11	0.174	0.61	0.42–0.87	0.007

mRS, modified Rankin Scale.

Bold entries indicate statistical significance ($p < 0.05$).

Readmission/Death Rates

We found that 33.0% of HospS and 24.9% of NHospS patients were readmitted/deceased within 1 year. Comparable studies showed similar results in hospitalized patients, reporting readmission/death rates between 13 and 62% (24–27), but few address this outcome in both ischemic and hemorrhagic strokes (25–27). To our knowledge, no studies in the literature have addressed the 1-year readmission/death rates in NHospS patients with all stroke types. Still, one study that only includes minor IS reported a readmission/death rate at 30 days in NHospS (8) similar to ours.

Our data showed that HospS patients were more likely to be readmitted or deceased within 1 year than NHospS patients, even though HospS patients could have had early access to secondary prevention measures and rehabilitation. The poorer outcome in the HospS group might be explained by important differences in clinical characteristics, namely, HospS patients had more cardiac comorbidities (namely, atrial fibrillation), worse post-stroke functional status, and different stroke subtype/etiology (less lacunar/small artery occlusion strokes) than NHospS patients, and previously published studies have associated those factors with in-hospital worse stroke outcome/morbidity and readmission risk factors (7, 28–30). Furthermore, hospitalization has associated inherent hazards and heightened risks (4) that may have contributed to a worse functional status at discharge in HospS patients, a net effect of pre-existing comorbidities, stroke severity, and in-hospital complications, known to be linked to a higher risk of readmission (28).

On the other hand, NHospS patients may have benefited from a prompt follow-up since they were reassessed within 1 month in the outpatient stroke clinic, thus mitigating the lack

of a timely intervention due to possible delays in appointment times (10, 31). However, contrary to other studies (4, 32), being hospitalized, *per se*, was not found to be a detrimental factor for readmission/death after adjusting for many of the case-mix variables, such as age, sex, pre-stroke disability, comorbidities, stroke subtype (dichotomized in lacunar vs. non-lacunar), and post-stroke disability (post-stroke mRS at hospital admission), as suggested by Davenport et al. (33).

Furthermore, these results may be attributable to patient selection and referral patterns and do not support stroke hospitalization eviction (4, 34). We agree, according to the best evidence (35), that as many acute stroke patients as possible should be hospitalized and treated within a stroke unit; nevertheless, our study questions the feasibility of a prompt stroke outpatient management for certain types of stroke, as it is elsewhere considered (4, 8, 9). In these cases, expedited access to a stroke specialized outpatient clinic should be warranted (4, 31).

Readmission Causes and Stroke-Related Readmissions

During the first year after stroke, infections, recurrent stroke, and cardiovascular events were the leading causes of readmission in both HospS and NHospS cohorts. Disability, age, sex, and vascular risk factors are recognized predictors of post-stroke infections (7, 36), yet, we did not find differences in the incidence of infections in both groups. Our proportion of readmissions due to cerebro-cardiovascular causes confirms that the vascular risk remains elevated in the long-term and that stroke may be a sentinel event that confers the longstanding risk of adverse outcomes, stressing the need for long-term

risk reduction management strategies in both cohorts (37). Apart from the aforementioned readmission causes, our study found that other non-vascular diseases are also prevalent causes of stroke readmission. This information may help healthcare providers determine the risk of new diseases after a stroke that may lead to re-hospitalization (7).

Stroke-related readmission incidence, temporal pattern, and causes were similar in both cohorts, emphasizing the importance of stroke secondary prevention measures and the need for a better understanding of the causes and reasons that mediate this type of readmissions (38, 39).

Factors Associated With Readmission or Death

Several well-recognized and potentially preventable stroke risk factors, such as hypertension, diabetes, atrial fibrillation, and congestive heart failure, are associated with readmission/death and considered risk factors (25–27). This finding stresses the need for a careful follow-up and coordinated, well-structured multifaceted interventions, such as those depicted in the STROKE-CARD care and INSPiRE-TMS studies, increasing the stroke patients' adherence to the recommended secondary stroke preventive measures (40, 41).

Our study's multivariable analyses substantiate that age, male sex, comorbidities (such as diabetes), and pre- and post-stroke worse functional status are risk factors for readmission (25–27). Identifying these explicit risk factors, which can also contribute to a patient's frailty and consequently increase the risk of death/institutionalization (42), may help implement targeted interventions to reduce readmissions/death at a population level.

In our study, lacunar strokes had a decreased risk of readmission/death, as found by others (7, 28, 43). Common risk factors between post-stroke readmission and death could explain these results (44). Furthermore, lacunar stroke may be related to fewer post-stroke complications, such as dysphagia or sphincter dysfunction, which are well-known risk factors for infections (28)—the more prevalent cause of readmission found.

Seeking medical attention within 24 h after a stroke improved the odds of not being readmitted/deceased within 1 year. Indeed, the most beneficial effect on a stroke patient's disability comes from early hospital arrival, highlighting the impact of stroke management during the acute phase, including the implementation of Stroke Code pathways and stroke units, where IS and ICH may equally benefit from early intervention by trained staff (23). This finding reinforces the importance of stroke awareness campaigns to educate the population on the recognition and surveillance of stroke warning signs and the importance of an early arrival to the hospital after a stroke (8, 45).

LIMITATIONS

This study has some limitations. Firstly, the data between 3 months and 1 year after stroke were collected retrospectively; however, we tried to temper this issue by acquiring information from medical records instead of only from administrative data.

Secondly, the accuracy of our results may have been impaired by our definition of vascular risk factors; for instance, patients were considered non-smokers if no information about their smoking habits was known.

In a small subset of patients of the study at the Centro Hospitalar Universitário do Porto, the hospitalization decision may have been influenced by clinical staff knowing that including patients in the stroke incidence study would lead to fast assessment in the project specialized outpatient clinic. After the years 2009–2012, when our data were collected, significant changes were observed in clinical stroke guidelines, particularly endovascular stroke treatment, and our results do not account for that. Nonetheless, few reports address readmissions of all stroke subtypes in non-hospitalized patients, and to our knowledge, this is the first time that these data are described in Portugal.

We did not include data about hospitalization complications or, in both cohorts, information about stroke secondary prevention patterns of care (i.e., anticoagulation, antihypertensive, or lipid-lowering therapy), known factors of stroke quality of care (34) that may have contributed to some of the observed differences in both groups. Lastly, our proportion of readmission may have been underestimated by not collecting data directly from private hospitals, although this information was mostly posteriorly registered in the patient's NHS medical records to which we have had access.

CONCLUSION

We have found that one-third of stroke patients were not hospitalized, and the readmission/death rate was higher in the HospS patients. Still, the readmission/death incidence difference was likely due to other factors than hospitalization itself. Our stroke patients had had different clinical processes of care, but we have not encountered a different pattern of readmission causes in both cohorts, emphasizing the need for tailored individual interventions in stroke patients to prevent readmissions. Our results provide important information about patient-level characteristics and readmissions in HospS and NHospS patients, which may help implement targeted health-related policies to reduce the burden of stroke and its complications.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data analyzed in this study was obtained from the second population-based register undertaken in Northern Portugal (ACIN2), the following licenses/restrictions apply: permission to access the data must be granted by the main ACIN2 investigators. Requests to access these datasets should be directed to Pedro Abreu, pmabreu@netcabo.pt.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Centro Hospitalar Universitário de São João and the Centro Hospitalar Universitário do Porto. The patients/participants provided

their written informed consent to participate in this study. This study was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PA was responsible for the study conceptualization, data acquisition, part of the statistical analysis and table elaboration, and drafting of the main manuscript. RM was the main responsible for the statistical analyses and table and figures elaboration, and contributed to the study

conceptualization/methodology, data acquisition, and article draft/review. DB contributed to the data acquisition and study conceptualization. EA and MC critically reviewed this article and contributed to the study conceptualization/methodology and article draft. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Prof. Maria Carolina Silva for her support and counseling.

REFERENCES

- European Stroke Organisation Executive C, Committee ESOW. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* (2008) 25:457–507. doi: 10.1159/000131083
- Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* (2014) 9:840–55. doi: 10.1111/ijss.12309
- Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke.* (2019) 50:3331–2. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027708
- Bhalla A, Wang Y, Rudd A, Wolfe CD. Does admission to hospital affect trends in survival and dependency after stroke using the south london stroke register? *Stroke.* (2016) 47:2269–77. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014136
- Rumball-Smith J, Hider P. The validity of readmission rate as a marker of the quality of hospital care, and a recommendation for its definition. *N Z Med J.* (2009) 122:63–70.
- Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, Kringos DS, Klazinga NS, Steyerberg EW. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS ONE.* (2014) 9:e112282. doi: 10.1371/journal.pone.0112282
- Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, Selvik HA, Waje-Andreassen U, Naess H, et al. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci.* (2019) 403:31–7. doi: 10.1016/j.jns.2019.06.007
- Paul NL, Koton S, Simoni M, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, Rothwell PM. Feasibility, safety and cost of outpatient management of acute minor ischaemic stroke: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2013) 84:356–61. doi: 10.1136/jnnp-2012-303585
- Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol.* (2009) 8:235–43. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70019-5
- Correia M, Magalhaes R, Felgueiras R, Quintas C, Guimaraes L, Silva MC. Changes in stroke incidence, outcome, and associated factors in Porto between 1998 and 2011. *Int J Stroke.* (2017) 12:169–79. doi: 10.1177/1747493016669846
- Correia M, Silva MR, Matos I, Magalhaes R, Lopes JC, Ferro JM, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke.* (2004) 35:2048–53. doi: 10.1161/01.STR.0000137606.34301.13
- Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke.* (1996) 27:550–8. doi: 10.1161/01.STR.27.3.550
- Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke.* (1997) 28:491–9. doi: 10.1161/01.STR.28.3.491
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* (1991) 337:1521–6. doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-O
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke.* (1993) 24:35–41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35
- Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke.* (2000) 31:858–62. doi: 10.1161/01.STR.31.4.858
- UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Brit Med J (Clin Res Ed).* (1988) 296:316–20.
- Horwitz LI, Grady JN, Cohen DB, Lin Z, Volpe M, Ngo CK, et al. Development and validation of an algorithm to identify planned readmissions from claims data. *J Hosp Med.* (2015) 10:670–7. doi: 10.1002/jhm.2416
- Lichtman JH, Allen NB, Wang Y, Watanabe E, Jones SB, Goldstein LB. Stroke patient outcomes in US hospitals before the start of the Joint Commission Primary Stroke Center certification program. *Stroke.* (2009) 40:3574–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561472
- Lakshminarayan K, Schissel C, Anderson DC, Vazquez G, Jacobs DR Jr, Ezzeddine M, et al. Five-year rehospitalization outcomes in a cohort of patients with acute ischemic stroke: medicare linkage study. *Stroke.* (2011) 42:1556–62. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605600
- Hallstrom B, Jonsson AC, Nerbrand C, Petersen B, Norrving B, Lindgren A. Lund Stroke Register: hospitalization pattern and yield of different screening methods for first-ever stroke. *Acta Neurol Scand.* (2007) 115:49–54. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00738.x
- Baptista D, Abreu P, Azevedo E, Magalhaes R, Correia M. Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* (2018) 27:3115–23. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.005
- Correia M, Magalhaes R, Silva MR, Matos I, Silva MC. Stroke types in rural and urban northern Portugal: incidence and 7-year survival in a community-based study. *Cerebrovasc Dis Extra.* (2013) 3:137–49. doi: 10.1159/000354851
- Kilkenny MF, Dewey HM, Sundararajan V, Andrew NE, Lannin N, Anderson CS, et al. Readmissions after stroke: linked data from the Australian Stroke Clinical Registry and hospital databases. *Med J Aust.* (2015) 203:102–6. doi: 10.5694/mja15.00021
- Rao A, Barrow E, Vuik S, Darzi A, Aylin P. Systematic review of hospital readmissions in stroke patients. *Stroke Res Treat.* (2016) 2016:9325368. doi: 10.1155/2016/9325368
- Zhong W, Geng N, Wang P, Li Z, Cao L. Prevalence, causes and risk factors of hospital readmissions after acute stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* (2016) 37:1195–202. doi: 10.1007/s10072-016-2570-5
- Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Watanabe E, Bernheim SM, Phipps MS, et al. Predictors of hospital readmission after stroke: a systematic review. *Stroke.* (2010) 41:2525–33. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.599159
- Hsieh CY, Lin HJ, Hu YH, Sung SF. Stroke severity may predict causes of readmission within one year in patients with first ischemic stroke event. *J Neurol Sci.* (2017) 372:21–7. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.026
- Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and

- morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. (2011) 77:965–72. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795
30. Abreu P, Magalhaes R, Baptista D, Azevedo E, Silva MC, Correia M. Readmissions and mortality during the first year after stroke-data from a population-based incidence study. *Front Neurol*. (2020) 11:636. doi: 10.3389/fneur.2020.00636
 31. Leppert MH, Sillau S, Lindrooth RC, Poisson SN, Campbell JD, Simpson JR. Relationship between early follow-up and readmission within 30 and 90 days after ischemic stroke. *Neurology*. (2020) 94:e1249–e58.
 32. Emmett ES, Douiri A, Marshall IJ, Wolfe CDA, Rudd AG, Bhalla A. A comparison of trends in stroke care and outcomes between in-hospital and community-onset stroke - The South London Stroke Register. *PLoS ONE*. (2019) 14:e0212396. doi: 10.1371/journal.pone.0212396
 33. Davenport RJ, Dennis MS, Warlow CP. Effect of correcting outcome data for case mix: an example from stroke medicine. *BMJ*. (1996) 312:1503–5. doi: 10.1136/bmj.312.7045.1503
 34. Kapral MK, Hall R, Fang J, Austin PC, Silver FL, Casaubon LK, et al. Predictors of hospitalization in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Can J Neurol Sci*. (2016) 43:523–8. doi: 10.1017/cjn.2016.12
 35. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. (2019) 50:e344–418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
 36. Wastfelt M, Cao Y, Strom JO. Predictors of post-stroke fever and infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. (2018) 18:49. doi: 10.1186/s12883-018-1046-z
 37. Edwards JD, Kapral MK, Fang J, Swartz RH. Long-term morbidity and mortality in patients without early complications after stroke or transient ischemic attack. *CMAJ*. (2017) 189:E954–61. doi: 10.1503/cmaj.161142
 38. Bambhroliya AB, Donnelly JP, Thomas EJ, Tyson JE, Miller CC, McCullough LD, et al. Estimates and temporal trend for US nationwide 30-day hospital readmission among patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *JAMA Netw Open*. (2018) 1:e181190. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1190
 39. Kapral MK, Hall R, Fang J, Austin PC, Silver FL, Gladstone DJ, et al. Association between hospitalization and care after transient ischemic attack or minor stroke. *Neurology*. (2016) 86:1582–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002614
 40. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, Steinicke M, Ferse C, Endres M, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. (2020) 19:49–60. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30369-2
 41. Toell T, Boehme C, Mayer L, Krebs S, Lang C, Willeit K, et al. Pragmatic trial of multifaceted intervention (STROKE-CARD care) to reduce cardiovascular risk and improve quality-of-life after ischaemic stroke and transient ischaemic attack -study protocol. *BMC Neurol*. (2018) 18:187. doi: 10.1186/s12883-018-1185-2
 42. Palmer K, Vetrano DL, Padua L, Romano V, Rivoiro C, Scelfo B, et al. Frailty syndromes in persons with cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. (2019) 10:1255. doi: 10.3389/fneur.2019.01255
 43. Jones SB, Sen S, Lakshminarayan K, Rosamond WD. Poststroke outcomes vary by pathogenic stroke subtype in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. (2013) 44:2307–10. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000830
 44. Kind AJ, Smith MA, Liou JI, Pandhi N, Frytak JR, Finch MD. The price of bouncing back: one-year mortality and payments for acute stroke patients with 30-day bounce-backs. *J Am Geriatr Soc*. (2008) 56:999–1005. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01693.x
 45. Moreira E, Correia M, Magalhaes R, Silva MC. Stroke awareness in urban and rural populations from northern Portugal: knowledge and action are independent. *Neuroepidemiology*. (2011) 36:265–73. doi: 10.1159/000328867

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Abreu, Magalhães, Baptista, Azevedo and Correia. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Capítulo IV

Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke - Data from a Population-Based Incidence Study

Pedro Abreu, Rui Magalhães, Diana Baptista, Elsa Azevedo e Manuel Correia

Frontiers in Neurology, 2020 Jul 24; 11: 636

DOI: 10.3389/fneur.2020.00636



Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke—Data From a Population-Based Incidence Study

Pedro Abreu^{1,2*}, Rui Magalhães³, Diana Baptista², Elsa Azevedo^{1,2}, Maria Carolina Silva³ and Manuel Correia^{3,4}

¹ Department of Neurology, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal, ² Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculdade de Medicina, Universidade Do Porto, Porto, Portugal, ³ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade Do Porto, Porto, Portugal, ⁴ Department of Neurology, Hospital Santo António—Centro Hospitalar Universitário Do Porto, Porto, Portugal

OPEN ACCESS

Edited by:

Antonio Arauz,
Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía Manuel Velasco
Suárez, Mexico

Reviewed by:

Maurice Giroud,
Centre Hospitalier Regional
Universitaire De Dijon, France
Christian H. Nolte,
Charité—Universitätsmedizin
Berlin, Germany

*Correspondence:

Pedro Abreu
pmaabreu@netcabo.pt

Specialty section:

This article was submitted to
Stroke,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 10 April 2020

Accepted: 28 May 2020

Published: 24 July 2020

Citation:

Abreu P, Magalhães R, Baptista D,
Azevedo E, Silva MC and Correia M
(2020) Readmissions and Mortality
During the First Year After
Stroke—Data From a
Population-Based Incidence Study.
Front. Neurol. 11:636.
doi: 10.3389/fneur.2020.00636

Background: After a first-ever-in-a-lifetime stroke (FELS), hospital readmissions are common and associated with increased mortality and morbidity of stroke survivors, thus, raising the overall health burden of stroke. Population-based stroke studies on hospital readmissions are scarce despite it being an important healthcare service quality indicator. We evaluated unplanned readmissions or death during the first year after a FELS and their potential factors, based on a Portuguese community register.

Methods: Data were retrieved from a population-based prospective register undertaken in Northern Portugal (ACIN2) in 2009–2011. Retrospective information about unplanned hospital readmissions and case fatality within 1 year after FELS index hospitalization (FELS-IH) was evaluated. Readmission/death-free survival 1 year after discharge was estimated using the Kaplan–Meyer method. Independent risk factors for readmission/death were identified using Cox proportional hazard models.

Results: Unplanned readmission/death within 1 year occurred in 120 (31.6%) of the 389 hospitalized FELS survivors. In 31.2% and 33.5% of the cases, it occurred after ischemic stroke or intracerebral hemorrhage, respectively. Infections and cerebrovascular and cardiovascular diseases were the main causes of readmission. Of the readmissions, 65.3% and 52.5% were potentially avoidable or stroke related, respectively. The main cause of potentially avoidable readmissions was the continuation/recurrence of the event responsible for the initial admission or a closely related condition (71.2%). Male sex, age, previous and post-stroke functional status, and FELS-IH length of stay were independent factors of readmission/death within 1 year.

Conclusions: Almost one-third of FELS survivors were readmitted/dead 1 year after their FELS-IH. This outcome persisted after the first months after stroke hospitalization in all stroke subtypes. More than half of readmissions were considered potentially avoidable or stroke related.

Keywords: stroke readmissions, epidemiology, outcome, mortality, community-based study

INTRODUCTION

After a first-ever-in-a-lifetime stroke (FELS) or transient ischemic attack (TIA), the use of hospital emergency services or hospital readmissions is common and associated with increased stroke mortality and morbidity, thus, raising the overall health burden of stroke (1). Also, despite some well-characterized limitations (2), readmissions are currently a measure of the hospital's performance and quality of care (3).

Several risk factors for stroke readmissions have been described. However, many meaningful clinical associations may have been ignored since most studies only rely on large administrative or single-hospital databases, particular subtypes of stroke, or readmissions in the first 3 months after stroke (1, 4, 5). This assertion is especially true in Portugal, where, to our knowledge, there are no population-based stroke readmission studies, and therefore, the corresponding information is scarce.

We aimed to study unplanned readmissions or death during the first year after a FELS and to identify their potential factors, based on a Portuguese community register.

MATERIALS AND METHODS

The sample was obtained from the second population-based register undertaken in Northern Portugal (ACIN2), comprising all FELS recorded between October 2009 and September 2011 in the population registered in the Health Centers Group of Western Porto main city (190,000 persons) and two health centers in rural regions in Northern Portugal (Mirandela and Vila Pouca de Aguiar, involving about 46,000 persons) (6). Multiple sources of information were used to identify all patients with a FELS using a record-linkage methodology based on the National Health Number, a unique identifier for residents in Portugal to contact the National Health Service (NHS). Hot-pursuit and cold-pursuit ascertainment involving community-based and hospital-based information sources were used (6). Hot-pursuit encompassed a daily review of emergency admissions and referrals to the project out-patient clinic at Hospital de Santo António. Cold pursuit was used to check for completeness of hot-pursuit identification (7). Patients were examined as soon as possible after symptoms' onset at the emergency room, during their hospital stay or at the project out-patient clinic, within 1 month and then were followed-up until 3 months after a stroke. More detailed information is described elsewhere (6). This study includes all patients from Porto admitted to the hospital after a FELS. The information about readmissions after the 3-months follow-up period was collected retrospectively. The ethics committee of the Centro Hospitalar Universitário de São

João and the Centro Hospitalar Universitário do Porto approved this study.

The World Health Organization's "stroke" definition and Sudlow's and Warlow's stroke pathological types—ischemic stroke (IS), intracerebral hemorrhage (ICH), and subarachnoid hemorrhage (SAH)—were considered for the corresponding concepts (8, 9). Brain image (computerized tomography scan/magnetic resonance imaging) was used to confirm stroke types. The TOAST criteria were used to define IS etiology and the Bamford Oxfordshire classification to define clinical IS syndromes (10, 11).

Stroke severity at the first medical evaluation was characterized as mild, moderate, or severe based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (12) (NIHSS ≤ 7 , 8–16, or ≥ 17 , respectively), except for SAH. Whenever the NIHSS was unavailable, the score was estimated retrospectively from the patients' clinical records, if valid for that purpose (13). The pre and post-stroke (~ 28 days after stroke) functional outcome was assessed with the modified Rankin Scale (mRS) (14).

The following criteria were considered as pre-stroke risk factors: (a) history of hypertension or antihypertensive treatment; (b) previous diagnosis/treatment of diabetes mellitus with oral antidiabetic agent/insulin or fasting glycemia >126 mg/dl, postprandial glycemia ≥ 200 mg/dl, and/or ≥ 200 mg/dl in the 2-h glucose tolerance test; (c) evidence of atrial fibrillation in electrocardiogram or documented in the patient's records; (d) previous diagnosis/treatment of hypercholesterolemia; (e) history of myocardial infarction; (f) current smoking habits (if patients had smoked at all in the preceding 12 months) (6). Other pre-stroke comorbidities such as congestive heart failure, dementia, HIV infection, and malignant neoplasm were included after reviewing patients' medical records using the International Classification of Diseases 9th Revision (ICD-9) diagnosis code.

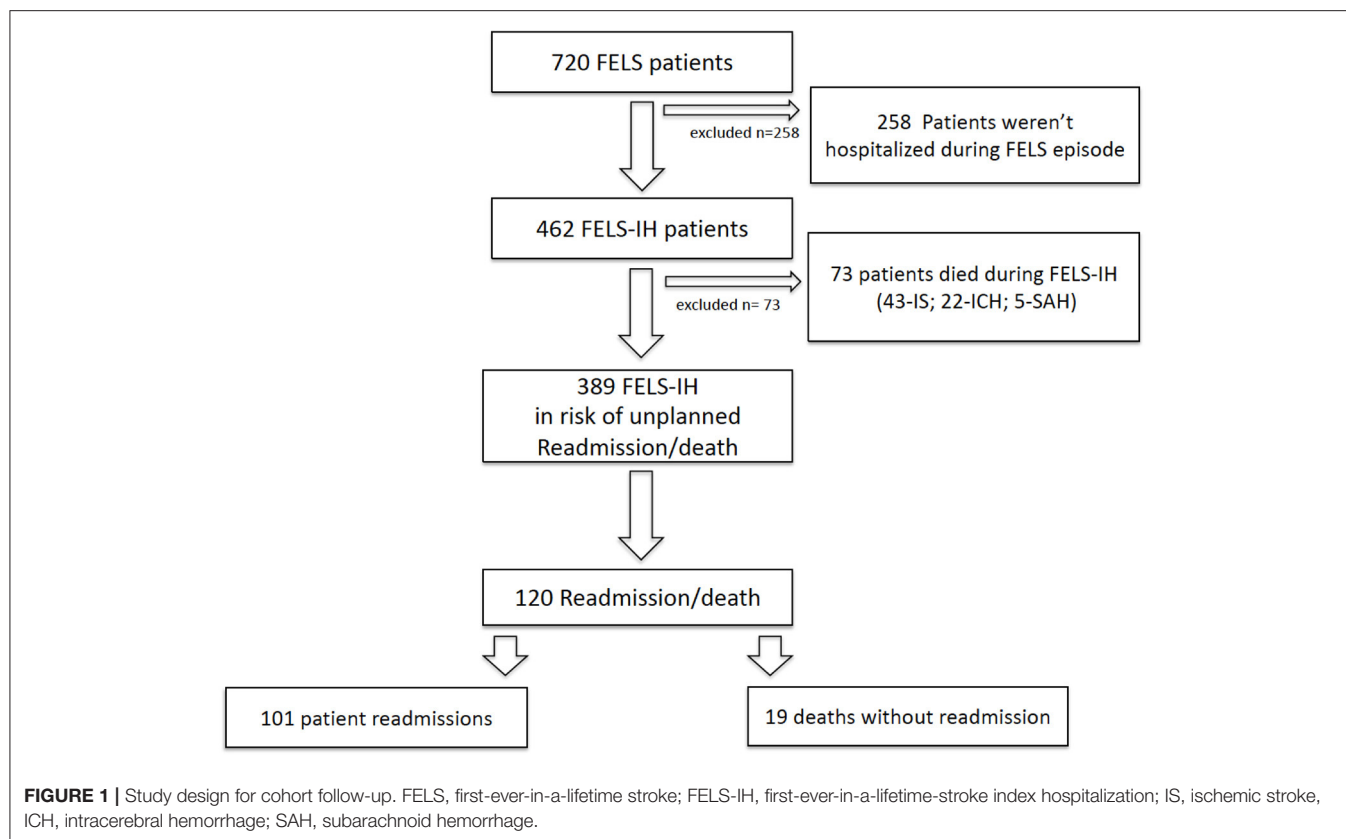
Planned readmissions were defined as readmissions to perform a scheduled procedure (e.g., carotid endarterectomy or stenting, patent *foramen ovale* closure, cardiac planned procedures, and cranioplasty) and planned hospitalizations (rehabilitation, chemo- or radiotherapy treatment, major organ transplant, or obstetrical delivery) (15).

Unplanned readmissions were defined as >24 -h hospitalizations due to unexpected causes and emergency episodes leading to death that did not fulfill any planned readmission criterion that had occurred within 1 year of the FELS index hospitalization (FELS-IH) (15). Unplanned readmissions after a planned admission were also acknowledged.

Patients who died during their FELS-IH were excluded. Two neurology study investigators (including a stroke neurologist) reviewed the patients' medical records using the ICD-9 diagnosis code to obtain and validate the unplanned readmission causes. The main unplanned readmission diagnosis-related group code was identified for statistical data and subgroup analyses. A composite outcome event of unplanned first-ever readmission or death without readmission within 1 year after FELS was considered to capture all negative health outcomes (3).

Potentially avoidable readmissions (PAR) were defined as causes that could have been prevented or modified during the FELS-IH, and their clinical plausibility was defined using

Abbreviations: FELS, first-ever-in-a-lifetime stroke; FELS-IH, first-ever-in-a-lifetime stroke index hospitalization; NHS, National Health Service; TIA, transient ischemic attack; IS, ischemic stroke; ICH, intracerebral hemorrhage; SAH, subarachnoid hemorrhage; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRS, Modified Rankin Scale; ICD-9, International Classification of Diseases 9th Revision; PAR, potentially avoidable readmissions; HS, hemorrhagic stroke; LoS, length of stay; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction; SD, standard deviation.



Goldfield et al.'s criteria (16): (a) medical readmission for a continuation or recurrence of the reason for the initial admission, or for a closely related condition; (b) medical readmission for an acute decompensation of a chronic problem that was not the reason for the initial admission, but was plausibly related to care either during or immediately after the initial admission; (c) medical readmission for an acute medical complication plausibly related to care during the initial admission; (d) readmission for a surgical procedure to address a continuation or a recurrence of the problem causing the initial admission; (e) readmission for a surgical procedure to address a complication resulting from care during the initial admission. In case of disagreement, the study investigators reached a consensus for the readmission classification.

Stroke-related readmissions were defined as recurrent vascular events and complications that warranted readmission, including stroke, pneumonia, urinary tract infection, peripheral and coronary artery disease, hip fracture, and pulmonary embolism (17, 18).

Statistics

Sociodemographic characteristics were summarized using descriptive statistics. The baseline and clinical characteristics of readmitted vs. non-readmitted patients were compared using the Chi-square or the Fisher exact test when adequate for categorical variables and the *t*-test or the Mann–Whitney *U* test for continuous variables (normality of distributions was

assessed using the Shapiro–Wilk test). The overall cumulative readmission/death-free survival and PAR-free survival over 12 months was estimated using the Kaplan–Meyer method. Independent risk factors for readmission were evaluated using Cox proportional hazard models. ICH and SAH were combined as hemorrhagic stroke (HS) for the Kaplan–Meyer survival estimation (Figure 2) and the description of characteristics and reasons for all-cause readmissions by sub-groups (Table 3). A value of $p = 0.05$ was considered as the limit to wrongly reject the null hypothesis. Data analysis was performed using SPSS Statistics v24.

RESULTS

Study Cohort

Figure 1 shows the study design for the cohort follow-up. From the initial cohort of 720 FELS patients in the ACIN2 database, we excluded 258 not hospitalized in the index event and 73 that died during the FELS-IH; 389 FELS patients at risk of an unplanned readmission/death were included. This cohort had a mean age of 70 years and 208 (53.5%) women; 317 (81.5%) had an IS in the index event, 58 (14.9%) an ICH, and 14 (3.6%) an SAH. All patients had a brain image performed.

Table 1 shows the baseline characteristics of non-readmitted and readmitted/deceased patients. Readmitted/deceased patients were older (77.1 vs. 67.1, $p < 0.001$), had higher pre-stroke dependency (mRS ≥ 2 , 50.8% vs. 25.7%, $p < 0.001$), and had

TABLE 1 | Patients' characteristics at baseline (non-readmitted and readmitted/death).

	Overall (n = 389)		Non-readmitted (n = 269)		Readmitted/death (n = 120)		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Women	208	53.5	142	52.8	66	55.0	0.686
Mean age (SD), years	70.2	(15.1)	67.1	(15.3)	77.1	(12.2)	<0.001^b
<45	29	7.5	27	10.0	2	1.7	<0.001
45–64	100	25.7	79	29.4	21	17.5	
65–84	195	50.1	140	52.0	55	45.8	
≥85	65	16.7	23	8.6	42	35.0	
Pre-stroke mRS _{≥2}	130	33.4	69	25.7	61	50.8	<0.001
Pre-existing comorbidities							
Hypertension	297	76.3	197	73.2	100	83.3	0.030
Diabetes mellitus	102	26.2	68	25.3	34	28.3	0.527
Atrial fibrillation	93	23.9	54	20.1	39	32.5	0.008
Myocardial infarction	39	10.0	28	10.4	11	9.2	0.706
Hypercholesterolemia	182	46.8	134	49.8	48	40.0	0.073
Smoking	144	37.0	108	40.1	36	30.0	0.056
Congestive heart failure	74	19.0	44	16.4	30	25.0	0.045
Dementia	45	11.6	28	10.4	17	14.2	0.285
Neoplasm	60	15.4	36	13.4	24	20.0	0.095
HIV	6	1.5	5	1.9	1	0.8	0.448
Stroke pathological type							0.802
Ischemic stroke	317	81.5	221	82.2	96	80.0	
Intracerebral hemorrhage	58	14.9	38	14.1	20	16.7	
Subarachnoid hemorrhage	14	3.6	10	3.7	4	3.3	
Ischemic stroke subtype							0.008
Total anterior circulation infarct	79	24.9	44	19.9	35	36.5	
Partial anterior circulation infarct	102	32.2	71	32.1	31	32.3	
Lacunar infarct	62	19.6	48	21.7	14	14.6	
Posterior circulation infarct	74	23.3	58	26.2	16	16.7	
Ischemic stroke etiology							0.019
Large-artery atherosclerosis	49	15.5	34	15.4	15	15.6	
Cardioembolism	103	32.5	64	29.9	39	40.6	
Small-artery occlusion	51	16.1	41	18.6	10	10.4	
Other determined	14	4.4	14	6.3	0	0.0	
Undetermined	100	31.5	68	30.8	32	33.3	
Median NIHSS (IQR) ^a	5	(2–13)	4	(2–11)	9	(4–14)	<0.001^c
Stroke severity (NIHSS) ^a							<0.001
≤7	229	61.1	175	67.6	54	46.6	
8–16	92	24.5	49	18.9	43	37.1	
≥17	54	14.4	35	13.5	19	16.4	
Post-stroke mRS _{≥2}	306	78.7	192	71.4	114	95.0	<0.001
Management							
Delay less than 3 h	199	51.2	144	53.5	55	45.8	0.161
Thrombolysis	48	15.1	33	14.9	15	15.6	0.874
Stroke occurred while in hospital	29	7.5	20	7.4	9	7.5	0.982
Median hospital length of stay (IQR), days	9	(4–19)	8	(4–18)	11	(5–27)	0.022^c
Previous admissions	46	11.8	24	8.9	22	18.3	0.008

SD, standard deviation; mRS, modified Rankin Scale; IQR, interquartile range.

^aNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) excluding subarachnoid hemorrhages.^bt-test.^cMann–Whitney U test.Bold entries indicate statistical significance ($p < 0.05$).

more often hypertension (83.3% vs. 73.2%, $p = 0.03$), atrial fibrillation (AF; 32.5% vs. 20.1%, $p = 0.008$), and congestive heart failure (25.0% vs. 16.4%, $p = 0.045$). They also had had more total anterior circulation infarcts and less lacunar and posterior circulation infarcts ($p = 0.008$), more cardioembolic strokes and less small vessels or other determined infarcts ($p = 0.019$). Moreover, readmitted/deceased patients had a higher NIHSS score (9 vs. 4, $p < 0.001$), more moderate or severe strokes ($p < 0.001$), higher post-stroke dependency levels (mRS ≥ 2 , 95.0% vs. 71.4%, $p < 0.001$), higher likelihood of having had a previous hospital admission (18.3% vs. 8.9%, $p = 0.008$), and a higher median in-hospital length of stay (LoS) (11 vs. 8 days, $p = 0.008$). We found no differences between non-readmitted and readmitted/deceased patients regarding other baseline characteristics.

Readmission or Death Rates

Figure 2 shows the cumulative readmission or death rates. The all-cause readmission/death rate was 9.8, 23.2, and 31.6% at 30 days, 180 days, and 1 year, respectively. In cases of IS and HS, the rate was, respectively, 9.5 and 11.1% at 30 days, 22.2% and 27.8% at 180 days, and 31.2% and 33.5% at 1 year.

Overall Unplanned Readmission Rates and Mortality Without Readmission

Overall, 120 patients were readmitted/deceased within 1 year: 101 (84.2%) unplanned readmissions and 19 (15.8%) deaths without readmission (**Figure 1**). Cumulative rates of readmission were similar to the readmission/death rates (data not shown). Of the 19 patients who had deceased without readmission at 1 year, 1/19 died within 30 days, 12/19 within 30–180 days, and 6/19 within 180–365 days.

Readmissions Causes and Characterization

Tables 2–4 summarize the patients' characteristics and the reasons for the hospital readmissions within the first year. The three most common reasons for readmission were infectious diseases (39.6%), cerebrovascular diseases (15.8%)—particularly IS (9.9%), and cardiovascular diseases (8.9%). The median time for readmission after FELS-IH was 59 days (interquartile range (IQR): 23–183 days). Of the unplanned readmissions, 32.7% occurred within 30 days, 41.6% within 30–180 days, and 25.7% within 180–365 days. The median in-hospital LoS of readmissions was 7 days (IQR: 3–17 days). Nineteen patients (18.8%) died during readmission: 7/19 within 30 days, 9/19 within 30–180 days, and 3/19 within 180–365 days.

Potentially Avoidable Readmissions

PAR occurred in 66 (65.3%) of the readmitted patients: 47 (71.2%) due to medical readmission for a continuation or recurrence of the reason for the initial admission, or for a closely related condition; 6 (9.1%) due to medical readmission for an acute decompensation of a chronic problem that was not the reason for the initial admission but was plausibly related to care either during or immediately after the initial admission; and 13 (19.7%) due to a medical readmission for an acute

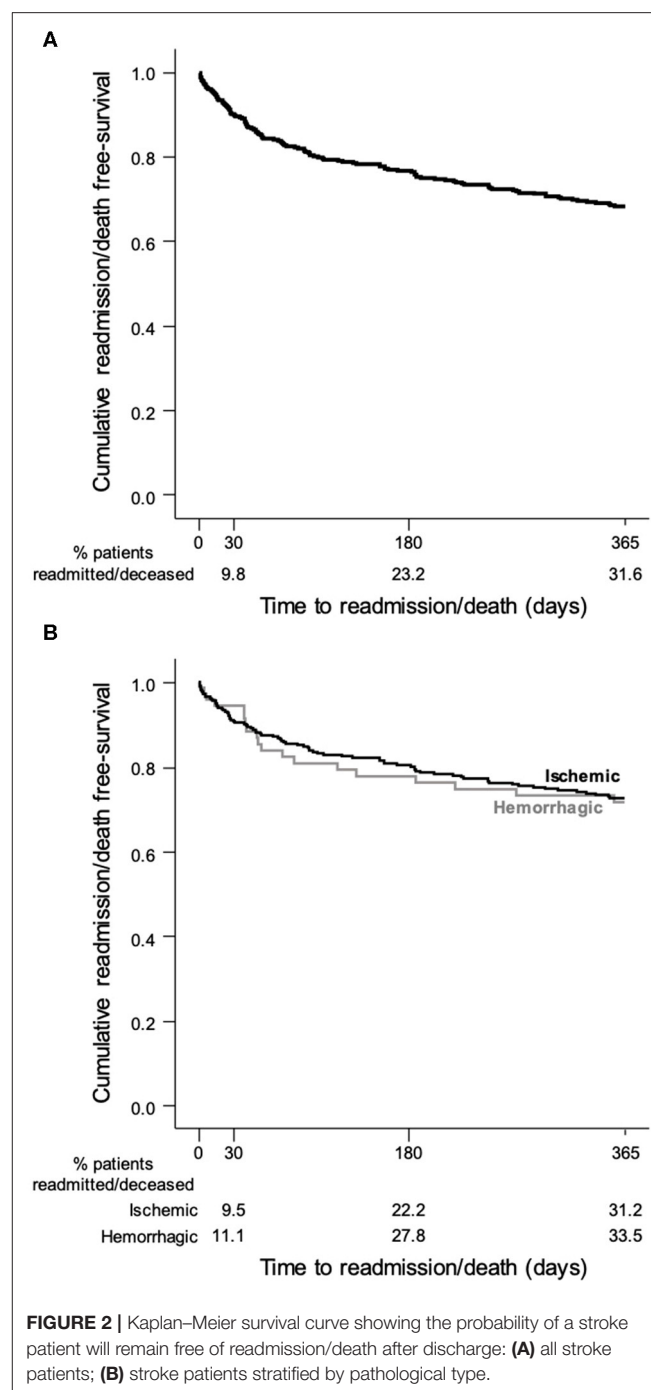


FIGURE 2 | Kaplan–Meier survival curve showing the probability of a stroke patient will remain free of readmission/death after discharge: (A) all stroke patients; (B) stroke patients stratified by pathological type.

medical complication plausibly related to care during the initial admission; and no readmissions for a surgical procedure were observed. The PAR rate was 6.0, 15.1, and 18.5% at 30 days, 180 days, and 1 year, respectively (**Figure 3**). Compared to non-avoidable readmissions (**Table 4**), PAR patients were older (78.7 vs. 73.3 years old, $p = 0.035$), had less neoplasms (31.4% vs. 12.1%, $p = 0.018$), a higher NIHSS score (10 vs. 6, $p = 0.008$), more moderate or severe strokes ($p = 0.008$), and a higher median in-hospital LoS (13 vs. 8 days, $p = 0.030$).

TABLE 2 | Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year.

	Days from the first-ever readmission							
	Overall <i>n</i> = 101		<30 days <i>n</i> = 33		30–180 days <i>n</i> = 42		180–365 days <i>n</i> = 26	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Median hospital stays (IQR), days	7	(3–17)	9	(3–23)	7	(3–17)	8	(3–14)
Readmission case fatality ^a	19	18.8	7	21.2	9	20.1	3	11.5
Causes of unplanned readmissions								
Infectious diseases	40	39.6	13	39.4	19	45.2	8	30.8
Respiratory tract	17	42.5	4	30.7	8	42.1	5	62.5
Urinary tract	12	30.0	6	46.2	6	31.6	0	0.0
Sepsis	7	17.5	2	15.4	3	15.7	2	25
Other	4	10.0	1	7.7	2	10.5	1	12.5
Cerebrovascular disease (IS)	16 (10)	15.8 (9.9)	6 (5)	18.2 (15.2)	7 (4)	16.7 (9.5)	3 (1)	11.5 (3.8)
Cardiovascular disease ^b (MI)	9 (3)	8.9 (3.0)	2 (0)	6.1 (0.0)	4 (1)	9.5 (2.4)	3 (2)	11.5 (7.7)
Neoplasm	8	7.9	3	9.1	1	2.4	4	15.4
Gastrointestinal diseases (esophagitis/gastritis)	5 (3)	5.0 (3.0)	1 (1)	3.0 (3.0)	2 (1)	4.8 (2.4)	2 (1)	7.7 (3.8)
Chronic respiratory diseases	4	4.0	0	0.0	2	4.8	2	7.7
Other	19	18.8	8	24.2	7	16.7	4	15.4
Potentially avoidable readmission ^c	66	65.3	23	69.7	32	76.2	11	42.3
Stroke-related readmission ^d	53	52.5	16	48.5	26	61.9	11	42.3

IS, ischemic stroke; MI, myocardial infarction; IQR, interquartile range.

^aReadmission cases.

^bCardiovascular disease includes myocardial infarction, arrhythmia, congestive heart failure, and valvular disease.

^cPotentially avoidable readmissions include medical readmission for a continuation or recurrence of the reason for the initial admission, or a closely related condition; medical readmission for an acute decompensation of a chronic problem that was not the reason for the initial admission, but was plausibly related to care either during or immediately after the initial admission; medical readmission for an acute medical complication plausibly related to care during the initial admission.

^dStroke-related readmissions include recurrent vascular events and complications that warranted readmission, including stroke, pneumonia, urinary tract infection, peripheral and coronary artery disease, hip fracture, and pulmonary embolism.

Stroke-Related Readmissions

Stroke-related readmissions represented 52.5% of readmissions and occurred in 48.5, 61.9, and 42.3% of the patients readmitted within 30 days, 30–180 days, and 180–365 days, respectively (Table 2).

Factors Associated With Readmission or Death

Table 5 shows the univariate and multivariate analyses for all-cause readmission or death within 1 year. Age, previous functional status, hypertension, AF, congestive heart failure, initial NIHSS score, post-stroke functional status, disabling stroke, FELS-IH LoS, and previous admissions were significantly associated with readmission or death within 1 year, in the univariate model analysis. Conversely, being a current smoker was negatively associated with this outcome. In the multivariate regression analysis, only the male gender, age, previous and post-stroke functional status, and FELS-IH LoS remained independent factors of readmission/death within 1 year.

DISCUSSION

Our study showed that 31.6% of FELS-IH survivors were readmitted/dead within 1 year. Infections, stroke recurrence, and cardiovascular diseases were the most common causes.

More than half of the readmissions were PAR or stroke-related. Only the male gender, age, previous and post-stroke functional status, and FELS-IH LoS were independent factors of readmission/death.

In literature, the 1-year stroke readmission/death rate varies between 13 and 62% (4, 5, 19). Such a wide variation reflects different study methodologies and national health realities. Our results are within this range. Likewise, our readmission/death rate by stroke type confirms the lower-end range of previously reported readmission/death rates regarding IS (31 to 49%) (20, 21) and ICH (33 to 44.7%) (22–24), particularly in two Portuguese single-data center studies (IS, 34%; ICH, 33%) (22, 25).

The main differences between non-readmitted and readmitted/deceased patients (e.g., age, stroke comorbidities, stroke type/etiology, pre- and post-stroke disability, LoS, and previous admissions) fit the pattern of other readmission studies' cohorts, such as those identified by Koennecke et al., of in-hospital worse stroke outcome/morbidity (26). Hence, these factors may help recognize individuals who are more vulnerable to readmission and must be considered in the clinical setting (1, 4, 26, 27). One-third of readmissions/deaths in our cohort occurred within 30 days after discharge. Nevertheless, the readmission/death risk endured after this period, as reported in other studies (18). Also, readmission case fatality at 30 days

TABLE 3 | Characteristics and causes of patients' all-cause readmissions within 1 year, by sub-groups: stroke type and age.

	Ischemic stroke (<i>n</i> = 82)				Hemorrhagic stroke (<i>n</i> = 19) ^a			
	<65 years old		≥65 years old		<65 years old		≥65 years old	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Unplanned readmissions—all causes	14	17.1	68	82.9	5	26.3	14	73.7
Infectious diseases	-	-	31	45.6	2	40.0	7	50.0
Respiratory tract	-	-	16	51.6	-	-	1	14.3
Urinary tract	-	-	9	29	1	50.0	2	28.6
Sepsis	-	-	3	9.7	-	-	4	57.1
Other	-	-	3	9.7	1	50.0	-	-
Cerebrovascular disease (ischemic stroke)	4 (3)	4.9 (3.7)	8 (6)	11.7(8.8)	-	-	4 (1)	28.6 (7.1)
Cardiovascular disease ^b (myocardial infarction)	2 (0)	2.4 (0.0)	5 (2)	6.1 (2.9)	1 (1)	20.0 (20.0)	1 (0)	7.1 (0.0)
Neoplasm	2	14.3	5	7.4	-	-	-	-
Gastrointestinal diseases (esophagitis/gastritis)	1 (1)	7.1 (7.1)	3 (1)	4.4 (1.5)	-	-	-	-
Chronic respiratory diseases	2	14.3	1	1.5	-	-	1	7.1
Other	3	2.1	15	22.1	2	40.0	1	7.1
Potentially avoidable readmissions ^c	7	50.0	43	63.2	2	40.0	14	100.0
Stroke-related readmissions ^d	4	28.6	40	58.8	2	40.0	7	50.0
Readmission case-fatality	1	7.1	16	23.5	-	-	2	14.3

^aIncludes intracerebral and subarachnoid hemorrhage.

^bCardiovascular disease includes myocardial infarction, arrhythmia, congestive heart failure and valvular disease.

^cPotentially avoidable readmissions include medical readmission for a continuation or recurrence of the reason for the initial admission or a closely related condition; medical readmission for an acute decompensation of a chronic problem that was not the reason for the initial admission but was plausibly related to care either during or immediately after the initial admission; medical readmission for an acute medical complication plausibly related to care during the initial admission.

^dStroke-related readmissions include recurrent vascular events and complications that warranted readmission, including stroke, pneumonia, urinary tract infection, peripheral and coronary artery disease, hip fracture, and pulmonary embolism.

was higher than that reported for the general all-hospital in a Portuguese readmission administrative database study (21 vs. 9.5%) (28). As in the French Dijon Stroke registry cohort, this finding shows that readmission negatively affected survival (29).

In our study, the main causes of readmission were infections, stroke recurrence, and cardiovascular diseases, as in other cohorts (1). While infectious diseases dominated the 1-year readmission causes, over the year, readmissions due to cerebrovascular diseases decreased, and those due to cardiovascular diseases increased; this suggests an increasing importance of cardiac disease overtime after stroke (21, 30).

More than half of our readmissions were PAR, and these were highest within 180 days after FELS-IH. The few reports addressing this issue in stroke cohorts study PAR only within a 30-days period, and comparatively, PAR at 30 days were higher in our study (31–34). Nonetheless, this difference may reflect a different methodology for PAR report more than a contrasting stroke treatment reality (34). Moreover, we identified differences in the characteristics of PAR patients compared to non-avoidable readmission patients that may explain their proneness to this type of readmission; e.g., they were older, had higher NIHSS scores, more severe strokes, and higher median in-hospital LoS.

Theoretically, most of our readmissions were preventable since their causes rely on the transitional and outpatient quality of care after the initial hospitalization, including secondary prevention measures (24). On the other hand, as

explained by Bjerkreim et al. (20), severe stroke patients, even when appropriately treated, are prone to infections due to repeated pulmonary aspiration and urinary catheterizations, and because strokes may affect the immunological status (20, 35). Furthermore, the natural disease history and the stroke early phase prothrombotic state may explain some readmissions due to vascular events, despite proper secondary prevention measures (20, 27).

Most stroke-related readmissions also occurred shortly after FELS-IH and persisted over the year. This finding is coherent with the aforementioned temporal pattern of readmission causes and highlights the need for more targeted specific interventions (34).

Hypertension, AF, and congestive heart failure are well-recognized stroke risk factors (27, 29) and were identified in our cohort univariate analysis as independent readmission/death risk factors. Thus, in order to prevent subsequent readmissions/deaths, besides the constant monitoring of stroke secondary prevention treatments, patients must also be aware of stroke warning signs and educated about the importance of controlling stroke risk factors and adhering to the recommended medication and behavioral changes in the long term (29, 36–39). This last goal may be achieved in the aftercare of stroke with well-designed and targeted multifactorial intervention programs of support, as described in the INSPiRE-TMS study (38).

TABLE 4 | Baseline characteristics of patients' readmitted within 1 year, by sub-groups: avoidable and non-avoidable.

	Overall (n = 101)		Non-avoidable (n = 35)		Avoidable (n = 66)		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Women	55	54.5	17	48.6	38	57.6	0.387
Mean age (SD), years	76.9	(11.9)	73.3	(13.3)	78.7	(10.7)	0.035^b
<45	2	7.5	2	5.7	0	0.0	
45–64	17	25.7	8	22.9	9	13.6	
65–84	49	50.1	18	51.4	31	47	
≥85	33	16.7	7	20.0	26	39.4	
Pre-stroke mRS ≥ 2	51	50.5	16	45.7	35	53	0.484
Pre-existing comorbidities							
Hypertension	84	83.2	29	82.9	55	83.3	0.951
Diabetes mellitus	27	26.7	11	31.4	16	24.2	0.437
Atrial fibrillation	32	31.7	9	25.7	23	34.8	0.348
Myocardial infarction	9	8.9	1	2.9	8	12.1	0.120
Hypercholesterolemia	43	42.6	16	45.7	27	40.9	0.642
Smoking	32	31.7	12	34.3	20	30.3	0.682
Congestive heart failure	25	24.8	6	17.1	19	28.8	0.197
Dementia	12	11.9	2	5.7	10	15.2	0.290
Neoplasm	19	18.8	11	31.4	8	12.1	0.018
HIV	1	1.0	1	2.9	0	0.0	0.347
Stroke pathological type							0.216
Ischemic stroke	82	81.2	32	91.4	50	75.8	
Intracerebral hemorrhage	15	14.9	3	8.6	12	18.2	
Subarachnoid hemorrhage	4	3.9	0	0.0	4	6.1	
Ischemic stroke subtype							0.129
Total anterior circulation infarct	30	36.6	7	21.9	23	46.0	
Partial anterior circulation infarct	24	29.3	10	31.3	14	28.0	
Lacunar infarct	13	15.9	7	21.9	6	12.0	
Posterior circulation infarct	15	18.3	8	25.0	7	14.0	
Ischemic stroke etiology							0.702
Large-artery atherosclerosis	12	14.6	7	21.9	5	10.0	
Cardioembolism	36	43.9	11	34.4	25	50.0	
Small-artery occlusion	10	12.2	5	15.6	5	10.0	
Other determined	5	6.1	3	9.4	2	4.0	
Undetermined	19	23.2	8	25.0	11	22.0	
Median NIHSS (IQR) ^a	8	(4–14)	6	(3–9)	10	(5–15)	0.008^c
Stroke severity (NIHSS) ^a							0.005
≤7	48	49.5	25	71.4	23	37.1	
8–16	35	36.1	7	20.0	28	45.2	
≥17	14	14.4	3	8.6	11	17.7	
Post-stroke mRS ≥ 2	95	94.1	33	94.3	62	93.9	0.657
Management							
Delay less than 3 h	46	45.5	15	42.9	31	47.0	0.693
Thrombolysis	14	13.9	4	11.4	10	15.2	0.606
Stroke occurred while in hospital	7	6.9	3	8.6	4	6.1	0.636
Median hospital length of stay (IQR), days	10	(5–22)	8	(3–18)	12.5	(7–26)	0.030^c
Previous admissions	18	17.8	9	25.7	9	13.6	0.257

SD, standard deviation; mRS, modified Rankin Scale; IQR, interquartile range.

^aNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) excluding subarachnoid hemorrhages.^bt-test.^cMann–Whitney U test.Bold entries indicate statistical significance ($p < 0.05$).

Although smoking habits are considered a deleterious stroke risk factor (40), the univariate analysis showed that being a current smoker may be a protective factor of readmission/death.

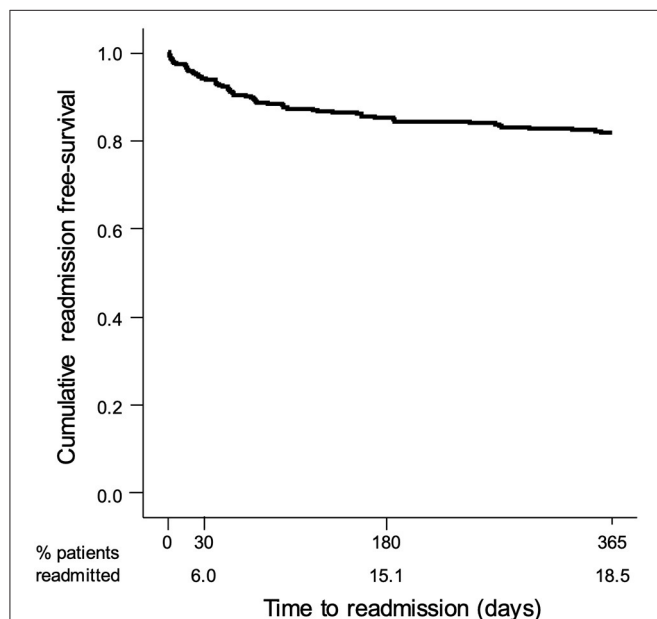


FIGURE 3 | Kaplan–Meier survival curve showing the probability of a stroke patient remaining free of non-avoidable readmissions after discharge.

As explained elsewhere (41), this may be due to potential misreporting of patients' smoking status, or a bias since the sickest individuals (most prone to readmission/death) might have already stopped smoking because of their morbidity status.

Our study's multivariate analysis reinforced the evidence that age, previous and post-stroke functional status, and FELS-IH LoS are important independent factors of readmission/death (1, 5).

Although seldom referred in the literature (1, 4), the male sex was also an independent predictor of readmission/death in our study; this might be due to their proneness to recurrent IS (42); nevertheless, this hypothesis is not consensual in the literature (43).

Our study has some limitations. Since information about readmissions/death was collected retrospectively 3 months after FELS, there is an inherent data collection bias, which we mitigated using information from the medical records instead of only from administrative data. Also, our definitions for the vascular risk factors may have led to a decreased report rate, e.g., patients with no information regarding their smoking habits were considered non-smokers. We might have underestimated the true proportion of readmissions by not collecting data from private hospitals, but this information was probably registered posteriorly in the patients' NHS medical records, which we analyzed. Last, we did not include some complications in the FELS-IH or the type of discharge destination, which in other studies were linked to the readmission risk (1).

TABLE 5 | Univariate and multivariate readmission analyses.

	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Men vs. women	0.88	0.61–1.26	0.478	2.09	1.21–3.60	0.008
Age, years	1.05	1.04–1.07	<0.001	1.04	1.02–1.07	<0.001
Pre-stroke mRS ≥ 2 vs. mRS < 2	2.59	1.81–3.70	<0.001	1.77	1.20–2.63	0.004
Pre-existing comorbidities (yes vs. no)						
Hypertension	1.73	1.07–2.80	0.025	1.25	0.74–2.11	0.398
Diabetes mellitus	1.14	0.77–1.70	0.506	1.03	0.67–1.59	0.906
Atrial fibrillation	1.76	1.20–2.58	0.004	1.06	0.69–1.62	0.807
Myocardial infarction	0.88	0.47–1.64	0.689	0.61	0.31–1.19	0.146
Hypercholesterolemia	0.73	0.51–1.06	0.094	0.81	0.55–1.19	0.809
Smoking	0.64	0.43–0.94	0.023	0.58	0.33–1.00	0.051
Congestive heart failure	1.60	1.06–2.41	0.027	1.00	0.64–1.57	0.992
Dementia	1.41	0.85–2.36	0.186	0.80	0.46–1.37	0.412
Neoplasm	1.43	0.92–2.24	0.114	1.36	0.85–2.18	0.196
HIV	0.45	0.06–3.21	0.425	0.94	0.12–7.18	0.948
Ischemic stroke vs. others	0.88	0.57–1.38	0.589	0.81	0.51–1.29	0.372
NIHSS*	1.04	1.01–1.06	0.002			
Post-stroke mRS ≥ 2	6.38	2.81–14.5	<0.001	3.17	1.34–7.49	0.009
Hospital stay, days	1.01	1.00–1.01	0.003	1.01	1.00–1.01	0.046
Previous admissions	1.96	1.23–3.11	0.004	1.32	0.80–2.19	0.273

mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

*NIHSS was calculated only for ischemic and hemorrhagic strokes.

Bold entries indicate statistical significance ($p < 0.05$).

CONCLUSION

Almost one-third of FELS survivors were readmitted/dead 1 year after their FELS-IH. This outcome persisted after the first months after stroke hospitalization in all stroke subtypes. More than half of readmissions were considered potentially avoidable or stroke related, and the main cause of potentially avoidable readmissions was continuation/recurrence of the event responsible for the initial admission or a closely related condition. Identifying potentially modifiable causes of readmissions and stroke survivors more prone to readmissions, as we have done in this study, may help organizations allocate resources and implement targeted readmission reduction policies.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study is available from the population-based register (ACIN2) which is managed by its main investigators. The dataset used and analyzed in this study are available from the corresponding author on reasonable request and with permission of the ACIN2 investigators.

REFERENCES

- Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Watanabe E, Bernheim SM, Phipps MS, et al. Predictors of hospital readmission after stroke: a systematic review. *Stroke*. (2010) 41:2525–33. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.599159
- Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, Kringos DS, Klazinga NS, Steyerberg EW. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS ONE*. (2014) 9:e112282. doi: 10.1371/journal.pone.0112282
- Rumball-Smith J, Hider P. The validity of readmission rate as a marker of the quality of hospital care, and a recommendation for its definition. *N Z Med J*. (2009) 122 (1289):63–70.
- Zhong W, Geng N, Wang P, Li Z, Cao L. Prevalence, causes and risk factors of hospital readmissions after acute stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. (2016) 37:1195–202. doi: 10.1007/s10072-016-2570-5
- Rao A, Barrow E, Vuik S, Darzi A, Aylin P. Systematic review of hospital readmissions in stroke patients. *Stroke Res Treat*. (2016) 2016:9325368. doi: 10.1155/2016/9325368
- Correia M, Magalhaes R, Felgueiras R, Quintas C, Guimaraes L, Silva MC. Changes in stroke incidence, outcome, and associated factors in porto between 1998 and 2011. *Int J Stroke*. (2017) 12:169–79. doi: 10.1177/1747493016669846
- Correia M, Silva MR, Matos I, Magalhaes R, Lopes JC, Ferro JM, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*. (2004) 35:2048–53. doi: 10.1161/01.STR.0000137606.34301.13
- Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. (1997) 28:491–9. doi: 10.1161/01.STR.28.3.491
- Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*. (1996) 27:550–8. doi: 10.1161/01.STR.27.3.550
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. (1991) 337:1521–6. doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-O
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a

ETHICS STATEMENT

This study was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki and with the approval of the Ethics Committee of the Centro Hospitalar Universitário de São João and the Centro Hospitalar Universitário do Porto where it was performed.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PA was responsible for the study conceptualization, data acquisition, part of the statistical analysis and table elaboration, and drafting of the main manuscript. RM was the main responsible for the statistical analyses and table and figures elaboration, contributed to the study conceptualization/methodology, data acquisition, and article draft/review. DB contributed to the data acquisition and study conceptualization. EA, MS, and MC critically reviewed this article and contributed to the study conceptualization/methodology and article draft.

- multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. (1993) 24:35–41. doi: 10.1161/01.STR.24.1.35
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. (1989) 20:864–70. doi: 10.1161/01.STR.20.7.864
- Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH stroke scale. *Stroke*. (2000) 31:858–62. doi: 10.1161/01.STR.31.4.858
- UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Br Med J*. (1988). 296:316–20. doi: 10.1136/bmj.296.6618.316
- Horwitz LI, Grady JN, Cohen DB, Lin Z, Volpe M, Ngo CK, et al. Development and validation of an algorithm to identify planned readmissions from claims data. *J Hosp Med*. (2015) 10:670–7. doi: 10.1002/jhm.2416
- Goldfield NI, McCullough EC, Hughes JS, Tang AM, Eastman B, Rawlins LK, et al. Identifying potentially preventable readmissions. *Health Care Financ Rev*. (2008) 30:75–91.
- Lichtman JH, Allen NB, Wang Y, Watanabe E, Jones SB, Goldstein LB. Stroke patient outcomes in US hospitals before the start of the joint commission primary stroke center certification program. *Stroke*. (2009) 40:3574–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561472
- Lakshminarayan K, Schissel C, Anderson DC, Vazquez G, Jacobs DR Jr, Ezzeddine M, et al. Five-year rehospitalization outcomes in a cohort of patients with acute ischemic stroke: medicare linkage study. *Stroke*. (2011) 42:1556–62. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605600
- Kilkenny MF, Dewey HM, Sundararajan V, Andrew NE, Lannin N, Anderson CS, et al. Readmissions after stroke: linked data from the Australian stroke clinical registry and hospital databases. *Med J Aust*. (2015) 203:102–6. doi: 10.5694/mja15.00021
- Bjerkreim AT, Thomassen L, Brogger J, Waje-Andreassen U, Naess H. Causes and predictors for hospital readmission after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. (2015) 24:2095–101. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.019
- Bravata DM, Ho SY, Meehan TP, Brass LM, Concato J. Readmission and death after hospitalization for acute ischemic stroke: 5-year follow-up in the medicare population. *Stroke*. (2007) 38:1899–904. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.481465
- Nzwalo H, Nogueira J, Guilherme P, Abreu P, Felix C, Ferreira F, et al. Hospital readmissions after spontaneous intracerebral hemorrhage in Southern Portugal. *Clin Neurol Neurosurg*. (2018) 169:144–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.04.015

23. Bjerkreim AT, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Selvik HA, Naess H. Hospital readmission after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* (2016) 25:157–62. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.009
24. Lee HC, Chang KC, Huang YC, Hung JW, Chiu HH, Chen JJ, et al. Readmission, mortality, and first-year medical costs after stroke. *J Chin Med Assoc.* (2013) 76:703–14. doi: 10.1016/j.jcma.2013.08.003
25. Leitaó A, Brito A, Pinho J, Alves JN, Costa R, Amorim JM, et al. Predictors of hospital readmission 1 year after ischemic stroke. *Intern Emerg Med.* (2017) 12:63–8. doi: 10.1007/s11739-016-1519-2
26. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology.* (2011) 77:965–72. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822dc795
27. Lin HJ, Chang WL, Tseng MC. Readmission after stroke in a hospital-based registry: risk, etiologies, and risk factors. *Neurology.* (2011) 76:438–43. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820a0cd8
28. Sousa-Pinto B, Gomes AR, Oliveira A, Ivo C, Costa G, Ramos J, et al. Hospital readmissions in Portugal over the last decade. *Acta Med Port.* (2013) 26:711–20.
29. Lainay C, Benzenine E, Durier J, Daubail B, Giroud M, Quantin C, et al. Hospitalization within the first year after stroke: the dijon stroke registry. *Stroke.* (2015) 46:190–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007429
30. Christensen MC, Munro V. Ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: the latest evidence on mortality, readmissions and hospital costs from Scotland. *Neuroepidemiology.* (2008) 30:239–46. doi: 10.1159/000128323
31. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Wang Y, Goldstein LB. Preventable readmissions within 30 days of ischemic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke.* (2013) 44:3429–35. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003165
32. Liang JW, Cifrese L, Ostojic LV, Shah SO, Dhamoon MS. Preventable readmissions and predictors of readmission after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* (2018) 29:336–43. doi: 10.1007/s12028-018-0557-1
33. Vahidy FS, Donnelly JP, McCullough LD, Tyson JE, Miller CC, Boehme AK, et al. Nationwide estimates of 30-day readmission in patients with ischemic stroke. *Stroke.* (2017) 48:1386–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016085
34. Bambhroliya AB, Donnelly JP, Thomas EJ, Tyson JE, Miller CC, McCullough LD, et al. Estimates and temporal trend for us nationwide 30-day hospital readmission among patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *JAMA Network Open.* (2018) 1:e181190. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1190
35. Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, et al. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience.* (2009) 158:1184–93. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.044
36. Stroebel N, Muller-Riemenschneider F, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Willich SN. Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: a systematic review from a gender perspective. *Int J Stroke.* (2011) 6:60–6. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00540.x
37. Nolte CH, Jungehulsing GJ, Rossnagel K, Roll S, Haeusler KG, Reich A, et al. Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. *Eur J Neurol.* (2009) 16:678–83. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02562.x
38. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, Steinicke M, Ferse C, Endres M, et al. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* (2020) 19:49–60. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30369-2
39. Moreira E, Correia M, Magalhaes R, Silva MC. Stroke awareness in urban and rural populations from northern Portugal: knowledge and action are independent. *Neuroepidemiology.* (2011) 36:265–73. doi: 10.1159/000328867
40. Levine DA, Walter JM, Karve SJ, Skolarus LE, Levine SR, Mulhorn KA. Smoking and mortality in stroke survivors: can we eliminate the paradox? *Cerebrovasc Dis.* (2014) 23:1282–90. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.026
41. Baptista D, Abreu P, Azevedo E, Magalhaes R, Correia M. Sex differences in stroke incidence in a portuguese community-based study. *Cerebrovasc Dis.* (2018) 27:3115–23. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.005
42. Hsieh CY, Lin HJ, Hu YH, Sung SF. Stroke severity may predict causes of readmission within one year in patients with first ischemic stroke event. *J Neurol Sci.* (2017) 372:21–7. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.026
43. Kauw F, Takx RAP, de Jong H, Velthuis BK, Kappelle LJ, Dankbaar JW. Clinical and imaging predictors of recurrent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* (2018) 45:279–87. doi: 10.1159/000490422

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Abreu, Magalhães, Baptista, Azevedo, Silva and Correia. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Capítulo V

Rapid Systematic Review of Readmissions Costs After Stroke

Pedro Abreu, Manuel Correia, Elsa Azevedo, Bernardo Sousa Pinto, Rui Magalhães

(Artigo submetido a publicação segundo as normas da revista

Cost Effectiveness and Resource Allocation)

Rapid systematic review of readmissions costs after stroke

Pedro Abreu^{1,2}, Manuel Correia,^{3,4} Elsa Azevedo,^{1,2} Bernardo Sousa-Pinto⁵, Rui Magalhães⁴

1. Department of Neurology, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal.
2. Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
3. Department of Neurology, Hospital Santo António – Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal.
4. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
5. MEDCIDS-Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Corresponding Author: Pedro Abreu (email: pmabreu@netcabo.pt)

Abstract

Background. Stroke readmissions are considered a marker of health quality and may pose a burden to healthcare systems. However, information on the costs of post-stroke readmissions has not been systematically reviewed.

Objectives. To systematically review information about the costs of hospital readmissions of patients whose primary diagnosis in the index admission was a stroke.

Methods. A rapid systematic review was performed on studies reporting post-stroke readmission costs in EMBASE, MEDLINE, and Web of Science up to June 2021. Relevant data were extracted and presented by readmission and stroke type. The original study's currency values were converted to 2021 US dollars based on the purchasing power parity for gross domestic product. The reporting quality of each of the included studies was assessed using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist.

Results. Forty-four studies were identified. Considerable variability in readmission costs was observed among countries, readmissions, stroke types, and durations of the follow-up period. The UK and the USA were the countries reporting the highest readmission costs. In the first year of follow-up, stroke readmission costs accounted for 2.1% to 23.4% of direct costs and 3.3% to 21% of total costs. Among the included studies, only one identified predictors of readmission costs.

Conclusion. Our review showed great variability in readmission costs, mainly due to differences in study design, countries and health services, follow-up duration, and reported readmission data. The results of this study can be used to inform policymakers and healthcare providers about the burden of stroke readmissions. Future studies should not solely focus on improving data standardization but should also prioritize the identification of stroke readmission cost predictors.

Keywords: Stroke; Readmissions; Costs; Rapid Review

Background

Stroke is a major worldwide health problem, with high mortality rates and a negative impact on the survivors' quality of life.[1, 2] Stroke also incurs substantial health-related expenditures. In the European Union, its direct and indirect economic costs were estimated to reach \$50 billion in 2015.[3] In the United States of America (USA), these costs amounted to \$73.7 billion in 2010.[4] In the coming years, due to population aging and an increasing number of stroke survivors, the burden of this disease is expected to continue to rise.[3] In fact, the cost of stroke in the USA is estimated to reach up to \$184.1 billion by 2030.[5]

Readmissions are one of the factors contributing to stroke-related costs. Hospital readmissions and frequent emergency service utilization following a first-ever stroke or transient ischemic attack (TIA) are common and increase stroke mortality and morbidity, thereby raising overall health costs.[6, 7] Readmissions may be associated, among others, with hospital quality of care, post-discharge transition services, and medical, social, and rehabilitation follow-up.[6] Despite some well-characterized limitations,[8] readmissions are currently considered a measure of hospital performance and quality of care.[4, 9, 10] Given their impact on national health services' expenditures[11], several countries (e.g., USA, United Kingdom (UK), and Germany) have implemented financial policies to reduce hospitalizations.[12-14] Nevertheless, the economic impact of stroke readmissions has not been systematically assessed. There is limited knowledge about the costs of post-stroke care, with the available systematic reviews not providing specific data on the costs of hospital readmissions.[15]

Our rapid systematic review aims to provide information on the costs of hospital readmissions in patients with stroke as the primary diagnosis at index admission. We focused on readmission costs within the first year after stroke and its subtypes. Additional outcomes included readmission cost predictors, when stated.

Methods

This rapid systematic review followed the recommendations of PRISMA Checklist.[16]

Search strategy and eligibility criteria

On June 26, 2021, we conducted a systematic literature search on the following bibliographic databases without applying time limits: EMBASE, MEDLINE (via Ovid and PubMed), and Web of Science. Appendix Supplemental Table 1 shows the full search strategy. We also manually screened the reference lists of included studies for additional citations.

We included primary studies that addressed readmission costs in patients aged 18 years and older with stroke as the primary diagnosis at index admission. The studies were longitudinal observational (retrospective and prospective) and experimental of any type, including articles with partial (e.g., cost-of-illness studies) or full economic evaluations (e.g., cost-effectiveness analysis).

We excluded studies that did not report readmission costs within the initial months or the first year following stroke (e.g., studies exclusively reporting costs between 4-12 months after stroke or focusing solely on costs during the second or third year after the index admission) and studies that exclusively examined particular stroke subtypes or specific stroke treatments/interventions (e.g., studies only addressing readmission costs in aneurismatic subarachnoid hemorrhage, atherosclerotic stroke, or thrombectomy). We also excluded studies in non-English or non-Romance languages.

Study selection and data extraction

One of the authors conducted an initial eligibility screening based on titles/abstracts according to predetermined selection criteria. Three authors reviewed and discussed all studies that raised inclusion doubts, and disagreements were resolved by consensus. Then, one author reviewed the selected studies' full text and included the ones that met the inclusion criteria in the final analysis. For articles excluded after full-text reading, reasons for exclusion were documented according to pre-specified criteria. One reviewer extracted all data relevant to our study: information on the author, country, publication year, stroke type, economic perspective, data sources on costs, healthcare and study setting, study design, period of study, follow-up period,

control group (if applicable), population characteristics, sample size, type of estimation procedures, reported readmission costs (including currency reference year, cost data sources, cost estimation, overall costs, costs per readmission type, direct and indirect costs), readmission type (e.g., planned, unplanned, all-cause, stroke-recurrence or stroke-related complications), frequency of readmissions within the study period, readmission percentage of direct and total stroke costs and predictors of readmission costs.

Appendix Supplementary Table 2 describes the study approach classifications and definitions. Countries were divided into economic groups using the World Bank classification.[17-22]

In cases where information regarding the average readmission cost or the percentage of direct or total stroke costs was not totally explicit, we made estimations by leveraging the data provided in the paper, whenever feasible (e.g., if a study only presented readmission costs for ischemic and hemorrhagic stroke, the weighted average of readmission stroke cost was calculated). The readmission costs were categorized as per index-hospitalization surviving patient, per patient, per patient alive at the end of study, per readmitted patient, and per readmission (Table 1). To standardize the included studies' results, we converted their original currency values to 2021 US dollars (USD) using a web-based tool (CCEMG-EPPI-Centre cost converter v1.6).[23] This tool converts reported costs into current-year costs of that country using the Gross Domestic Product Deflator Index (GDPI) followed by a conversion into USD using conversion rates based on the purchasing power parity for the gross domestic product (GDP).[23] When the reported cost reference year was unavailable for estimating readmission costs, we considered the last year of the study period for this estimate.

Table 1. Readmission cost categories definitions.

Readmissions cost categories	
Readmission cost per index-hospitalization surviving patient	Total cost of readmissions divided by the number of patients alive at the end of index-hospitalization.
Readmission cost per patient	Total cost of readmissions divided by the number of study patients.
Readmission cost per-patient alive at the end of study	Total cost of readmissions divided by the number of patients alive at the end of study.
Readmission cost per readmitted patient	Total cost of readmissions divided by the number of readmitted patients.
Cost per readmission	Total cost of readmissions divided by the number of readmissions.

Data synthesis

We described the included studies' results based on the total readmission costs and the costs per component and type of stroke. Given the variability of the included studies and the lack of comparability of readmission costs among different healthcare contexts and settings, we did not synthesize our findings using meta-analysis.

Quality assessment of publications

One author assessed the reporting quality of the included studies using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist.[24] Whenever the author was uncertain on how to assess the quality of a study in a certain item, such item was discussed and reviewed among three authors. Any disagreements were resolved through consensus.

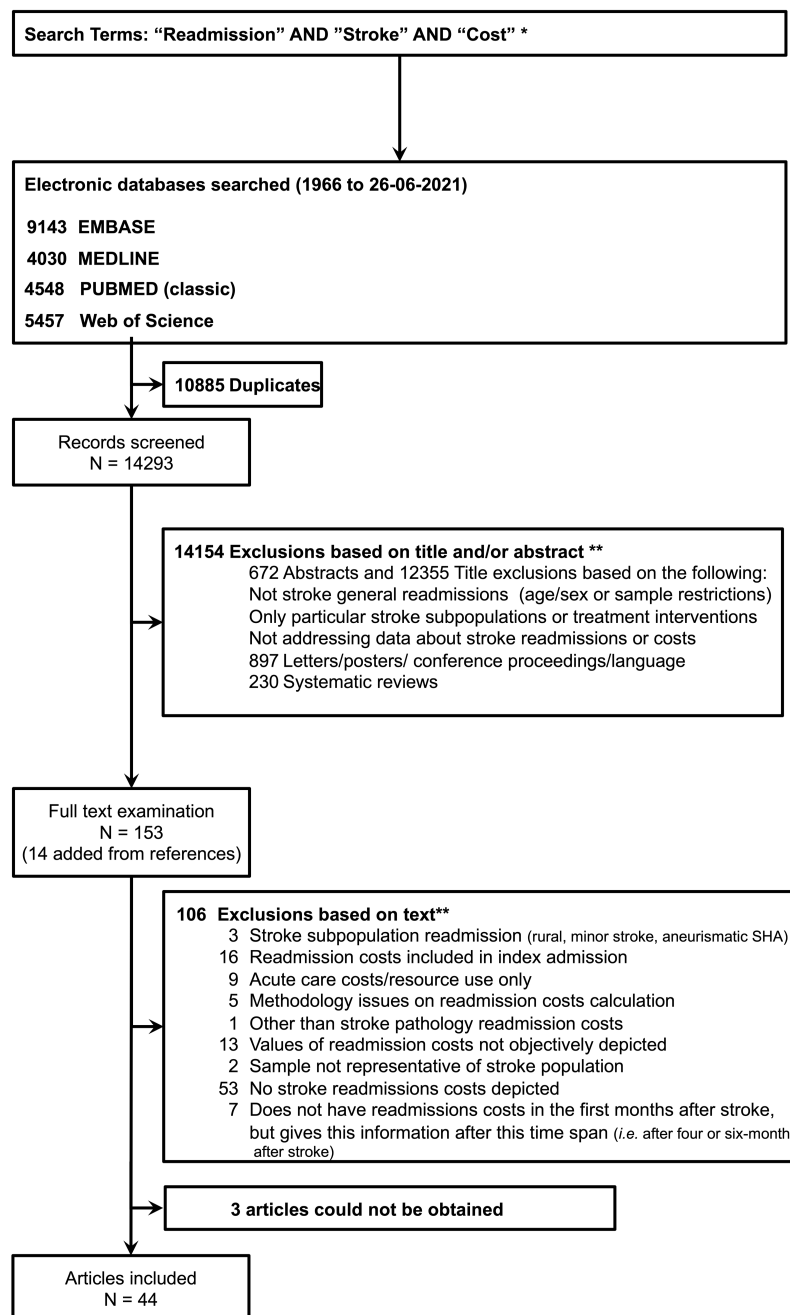
Results

Search results and study description

The systematic literature search yielded 9143 references in EMBASE, 4030 in MEDLINE via Ovid, 4548 in MEDLINE via PubMed, and 5457 in Web of Science. After

excluding 10,885 duplicates, 14,293 records were selected for title and abstract screening. This screening excluded 14,154 records. A total of 153 studies were selected for full evaluation, of which 14 were added after a manual review of the selected papers' references. Three articles from the final list could not be obtained, and 106 studies were excluded. Thus, 44 articles were deemed suitable for inclusion in our systematic review (Figure 1).

Figure 1. Flowchart of the studies' identification and selection processes.



*See Appendix Supplemental Table 1

** Studies exclusion may have more than one reason

SHA- subarachnoid hemorrhage

The included studies are described in Table 2 and Appendix Supplemental Table 3. All studies were from high-income countries. The studies were conducted between 1975[25] and 2015,[26] and the sample sizes ranged from 58[27] to 985,851 participants.[28] The follow-up period ranged from seven days to 11 years and was most commonly between 6 and 12 months (26 studies). Most of the studies (34) reported readmission costs on all stroke subtypes, while others only addressed TIA ($N=2$), ischemic stroke (IS) ($N=6$), or intracerebral hemorrhage (ICH) ($N=1$). One study that examined stroke readmission costs did not provide clear information regarding the specific stroke types included in their analysis. Most studies ($N=24$) were prospective cohorts. Twenty publications assessed health expenditure (20 of 44) and cost of illness (20 of 44), while the remaining three encompassed one cost-minimization, one cost-benefit, and two cost-effectiveness analyses. Twenty-one studies adopted the limited-societal economic perspective, 20 addressed the healthcare payer and/or provider perspective, and three the healthcare sector perspective. Costs were estimated using a bottom-up approach in 26 studies, a top-down approach in 14 studies, and components of both types in four studies. The overall study costs were primarily obtained from questionnaires and/or hospital records (24 of 44), insurance administrative records (3 of 44), and regional (3 of 44) or national registers (14 of 44).

Table 2. Summary of the characteristics of the 44 studies included in this rapid review.

Study characteristics	Number of studies	Reference(s)
Research setting		
United States of America	8	[25, 28, 30, 35, 49, 51, 67, 68]
Sweden	8	[27, 41, 42, 50, 54, 59-61]
Australia	5	[52, 55, 57, 58, 62]
Canada	4	[29, 37, 46, 53]
France, Germany, Italy, and United Kingdom	3	[26, 31, 32, 34, 36, 38, 43, 45, 56, 63, 65, 66]
Denmark and Taiwan	2	[33, 40, 47, 64]
Finland, Norway, and Spain	1	[39, 44, 48]
Follow-up period		

Up to 3 months	5	[28, 29, 53, 67, 68]
6 – 12 months	26	[25-27, 30-34, 38-47, 49, 51, 52, 54, 56-58, 64]
> 12 months	13	[35-37, 48, 50, 55, 59-63, 65, 66]
Stroke type		
All-stroke types	34	[25-27, 29, 31, 32, 34-36, 38-48, 50-63]
Ischemic	6	[30, 37, 64-67]
Intracerebral hemorrhage	1	[68]
Transient ischemic attack	2	[28, 33]
All-stroke types included not clear	1	[49]
First-ever	30	[25, 27-30, 33-36, 40, 45-53, 55-64, 68]
First-ever and recurrent	11	[26, 31, 32, 37-39, 43, 54, 65-67]
Not reported if first-ever or recurrent	3	[41, 42, 44]
Study design		
Prospective	24	[25, 26, 31-34, 38, 39, 43, 45, 46, 49, 50, 54, 55, 57-62, 64-66]
Retrospective	13	[28-30, 35-37, 40, 47, 51, 56, 63, 67, 68]
Both prospective and retrospective	1	[63]
Randomized trials	6	[27, 41, 42, 44, 52, 53]
Calculation method		
Health expenditures	20	[26, 28-30, 35-37, 39, 44, 47, 49, 51, 54, 56, 59, 63, 65-68]
Cost of illness	20	[25, 27, 31-34, 38, 42, 43, 45, 46, 48, 50, 55, 57, 58, 60-62, 64]
Cost minimization	1	[41]
Cost benefit	1	[53]
Cost effectiveness	2	[40, 52]
Economic perspective		
Limited societal	21	[25, 27, 31-34, 38, 41-43, 45, 46, 50, 52, 55, 57, 58, 60-62, 64]
Healthcare payer and/or provider	20	[26, 28-30, 35-37, 39, 40, 44, 47, 49, 51, 53, 54, 56, 60, 63, 67, 68]
Healthcare sector perspective	3	[48, 65, 66]
Economic estimation		
Bottom-up	26	[26, 27, 32-34, 38-43, 45-50, 52, 54, 55, 57, 58, 60-62, 64]
Top-down	14	[25, 28-30, 35-37, 44, 51, 56, 59, 63, 67, 68]
Both bottom-up and top-down	4	[31, 53, 65, 66]
Economic data sources		
Questionnaires and/or hospital records	24	[27, 32-34, 38, 39, 41-46, 49, 50, 52-55, 57, 58, 64-66]

Based only in insurance administrative data	3	[25, 26, 30]
Regional registries	3	[29, 37, 63]
National registries	14	[28, 31, 35, 36, 40, 47, 48, 51, 56, 59-61, 68]

Quality appraisal

Appendix Supplemental Table 4 shows a summary of the reporting quality appraisal. Most studies provided sufficient information on 23 of the 24 items listed in the CHEERS checklist.[24] However, only 12 of 44 studies included the study discount rate or a conflict-of-interest statement, and 18 of 44 studies informed about the effects of uncertainty.

Stroke readmission rates characterization

Readmission rates varied across studies, stroke types, and readmission types and were measured at different time points (Appendix Supplemental Table 5). The 30-day all-cause readmission rate ranged from 8.6%[29] to 39.0%;[30] the 1-year all-cause readmission rate ranged from 9.0%[31] to 50.5%;[26] the 30-day stroke-related readmission rate ranged from 3.2%[32] to 28.0%;[30] and the 1-year stroke-related readmission rate ranged from 7.8%[33] to 18.0%.[34] Two studies[35, 36] reported all-cause mean readmission rates of 56.4% and 60.7% at 11 years and 4 years of follow-up, respectively, while one study[37] reported a mean stroke-related readmission rate of 72.7% at 5 years.

Readmission cost characterization

Appendix Supplemental Table 5 shows a global description of stroke readmission costs. Out of the 44 studies, 35 addressed stroke readmission costs of all-subtypes (Table 2). Of these 35 studies, 23 addressed the costs of readmissions due to all causes,[26, 27, 29, 31, 35, 36, 38-54] and 13 due to stroke recurrence or its complications,[25, 32, 34, 39, 55-63] Eight of these studies (8/35) also included TIA readmission costs.[26, 31, 34, 38, 40, 46, 47, 63]

Table 3 presents the readmission costs by geographic region for all-cause readmissions and readmissions related to stroke recurrence and/or complications irrespective of the follow-up

period. The UK (\$11,651) and the USA (\$9722) exhibited the highest mean readmission costs, while Australia (\$905) had the lowest mean readmission costs.

Table 3. Stroke readmission costs by geographic region. *

Geographic Region	n	Mean, \$	Median, \$	Range	References
Sweden	7	3639	1860	400-12,081	[41, 42, 50, 54, 59-61]
UK	3	11,651	5604	1203-28,417	[36, 56, 63]
Rest of Europe	9	1892	1274	104-6099	[31, 32, 34, 38, 39, 43-45, 48]
Australia	4	905	828	120-1404	[55, 57, 58, 62]
Taiwan	2	3545	3545	-	[40, 47]
Canada	3	3630	1649	650-10,574	[29, 46, 53]
USA	4	9722	8836	4017-17,198	[25, 35, 49, 51]

UK, United Kingdom; USA, United States of America

*Includes readmission costs for all-cause readmissions and readmissions related to stroke recurrence and/or complications, encompassing different readmission categories such as per surviving patient, per patient, or per surviving patient at the end of the study, irrespective of the follow-up duration. Also, whenever the same study gave various readmission costs categories only the per surviving patient readmission cost was accounted for.

Table 4 presents the stroke readmission costs based on readmission subtypes and the length of follow-up. Most studies ($N=24$)[26, 27, 31, 34, 38-44, 46, 47, 49, 50, 52, 54, 56-62] reported costs within the 12-month follow-up period. In addition, 21 studies[29, 31, 32, 36, 38, 39, 41-45, 49, 51, 53-58, 62] presented costs per index-hospitalization surviving patient and ten studies[35, 36, 40, 46-48, 50, 56, 59, 61] per patient.

Table 4. Stroke readmission costs based on readmission subtypes and length of follow-up.

All-cause readmissions^a					
Per-index hospitalization surviving patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	2	1316	1372	650-1925	[29, 53]
> 3 - ≤ 6-month	2	2274	2274	531-4017	[45, 51]
12-month	9	3677	2127	755-13,538	[31, 38, 39, 41-44, 49, 54]
> 12-month	1	28,417	28,417	-	[36]
Per-patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	5	4965	3545	1063-10,574	[40, 46-48, 50]
> 12-month	2	18,393	18,393	17,198-19,588	[35, 36]
Per-readmitted patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	6019	6109	-	[52]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	6664	6664	-	[52]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmission					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	10,472	10,472	8083-12,861	[29]
> 3 - ≤ 6-month ⁺⁺	1	-	983	0-4375	[26]

12-month	2	10,464	10,464	2956-17,971	[27, 49]
> 12-month	1	7316	7316	-	[36]
Per-patient alive at the end of study					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month ⁺⁺	-	-	-	-	-
12-month	1	3035	3035	-	[41]
> 12-month	-	-	-	-	-
Stroke-recurrence and/or related/complications readmissions*					
Per-index hospitalization surviving patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	2	720	720	236-1203	[32, 63]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	4	1842	993	104-6962	[39, 56-58]
> 12-month	2	784	828	120-1404	[55, 62]
Per-patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	3	4920	3599	400-12,081	[56, 59, 61]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmitted patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	15,183	15,183	-	[56]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmission					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	2	17,592	17,592	8396-26,788	[56, 62]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per first-stroke survivor					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	4143	4143	-	[25]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-patient alive at the end of study					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	2	1515	1515	1399-1630	[34, 61]
> 12-month	-	-	-	-	-

^a Some study author's calculated different costs for all-cause readmissions

^{**}Some study author's calculated different costs for stroke-recurrence and/or stroke complications

⁺⁺Deutschbein et al only calculated the 6-month median per readmission (standard care group \$983 (range: \$0-\$4,375) and intervention group \$0 (range: \$0-\$2,726)).

The mean all-cause readmission cost per index-hospitalization surviving patient and per patient in the 12-month follow-up period was \$3677 and \$4965, respectively. In these readmission categories, during this follow-up period, the lowest mean readmission costs were observed in Italy[43] (\$755) and Spain[39] (\$969), while the highest were reported in the USA[49] (\$13,538). Overall, the highest annual all-cause readmission costs per index-hospitalization surviving patient

and per patient were reported in studies with longer follow-up periods, respectively, in Scotland by McGuire et al.[36](\$21,417) and in the USA by Lee et al.[35] (\$17,198).

In the 12-month follow-up period, the mean annual costs of readmission due to stroke recurrence and/or complications per index-hospitalization surviving patient and per patient were, respectively, \$1842 and \$4962. In these readmission types and period, the lowest mean readmission costs were observed in Spain (\$104)[39] and the highest in Sweden (\$12,081)[59]. Only two studies (from Australia) registered costs of readmission due to stroke recurrence and/or stroke-related complications per index-hospitalization surviving patient in a follow-up period >12 months, reporting mean costs of \$828.[55, 62]

In the first year of follow-up, the readmissions represented 0.78%[39] to 29.0%[40, 47] of direct and 1.5%[60] to 23.0%[46] of total stroke costs (Figures 2 and 3), and these proportions tended to increase in more recent years.

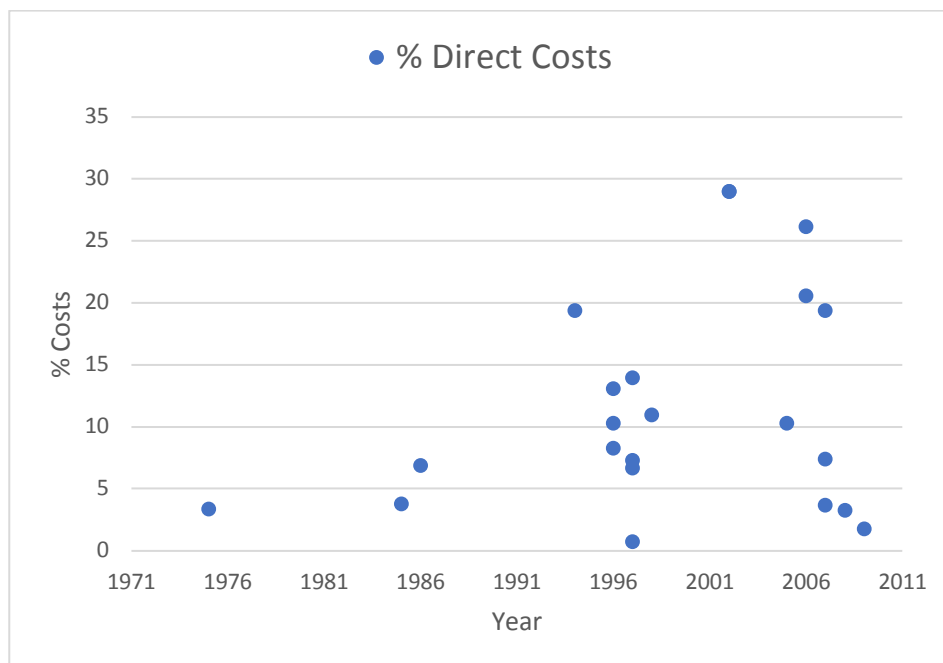


Figure 2. Proportion of readmission costs in relation to direct stroke costs (12-month follow-up period).

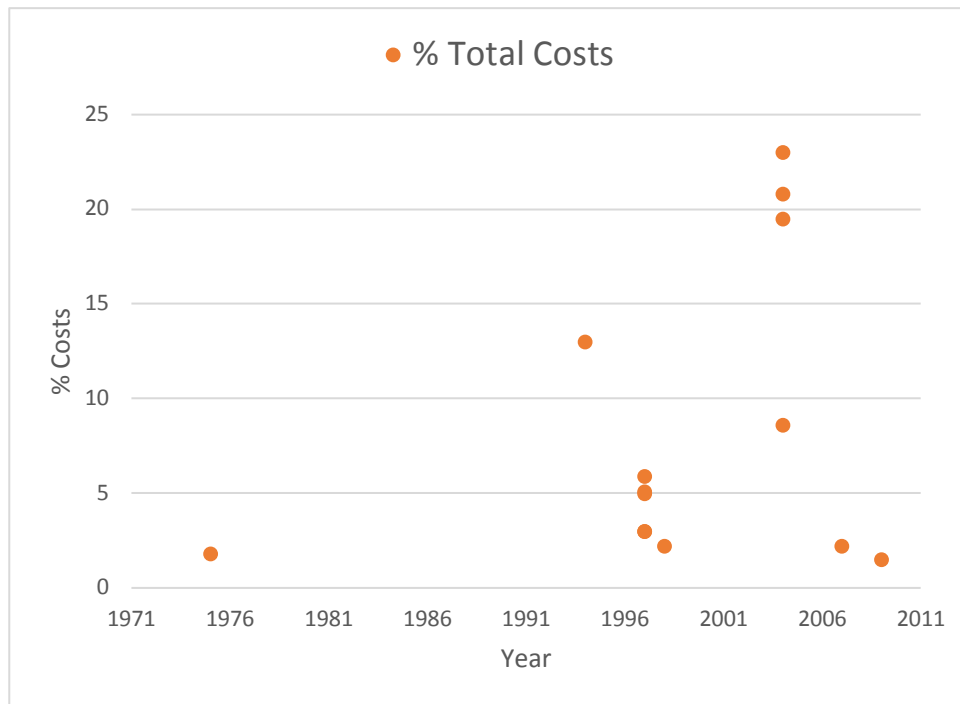


Figure 3. Proportion of readmission costs in relation to total stroke costs (12-month follow-up period).

Readmission cost by stroke type

Transient ischemic accident

Five of the reviewed studies provided data on readmission costs in TIA (Appendix Supplemental Table 6).[28, 33, 46, 47, 63] In a 12-month follow-up, the mean annual all-cause readmission cost was reported per index-hospitalization surviving patient in one study from Denmark[33] (\$360) and per patient in two studies, from Canada[46] (\$9161) and Taiwan[47] (\$3037). Across the studies, TIA readmission costs represented 6.2%[47] to 29.8%[63] of TIA direct costs and 46%[46] of TIA total costs.

Ischemic stroke

We identified data on IS readmission costs in 16 studies (Appendix Supplemental Table 7).[29, 30, 35-37, 40, 46-48, 55, 56, 62, 64-67] Table 5 depicts the stroke readmission costs by readmission subtypes and length of follow-up.

Table 5. Ischemic stroke readmission costs based on readmission subtypes and length of follow-up.

All-cause readmissions					
Per-index hospitalization surviving patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range	References
≤ 3-month	1	1284	1284	642-1925	[29]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	1010	1010	-	[66]
> 12-month	2	14,903	14,903	1166-28,640	[36, 65]
Per-patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	54,212	54,212	-	[67]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	3	7629	6486	3768-12,632	[46-48]
> 12-month	2	18,736	18,736	17,453-20,019	[35, 36]
Per-readmission					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	10,065	10,065	7729-12,401	[29]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	-	-	-	-	-
> 12-month	1	7308	7308	-	[36]
Stroke-recurrence and/or related/complications readmissions**					
Per-index hospitalization surviving patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	2	4530	4530	2043-7016	[56, 64]
> 12-month	2	844	857	132-1542	[55, 62]
Per-patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	5926	5926	-	[56]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmitted patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	15,672	15,672	-	[56]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmission					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	13,807	13,807	-	[30]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	17,646	17,646	8504-26,788	[56, 62]
> 12-month	-	-	-	-	-

**Some study author's calculated different costs for stroke-recurrence and/or stroke complications.

At 12 months of follow-up, the mean annual all-cause readmission costs per index-hospitalization surviving patient and per patient were, respectively, \$1010 and \$7629. The lowest mean readmission costs were observed in France (\$1010)[66] and the highest in Canada (\$12,632)[46]. In this period, the mean annual costs of readmission due to stroke recurrence and/or stroke-related complications per index-hospitalization surviving patient and per patient

were, respectively, \$4350 and \$5926. In this readmission category, the lowest mean readmission costs were observed in Denmark[33] (\$2043) and the highest in Scotland[56] (\$7016).

We observed that the highest annual readmission costs tended to occur in studies with longer follow-up periods, with a notable exception of the study conducted by Stein et al. (USA),[67] which registered a 30-day all-cause readmission cost per patient of \$54,212. Moreover, in the first year of follow-up, readmission costs accounted for 2.1%[62] to 23.4%, [48] of direct costs and 3.3%[66] to 21.0%[46] of total costs.

Intracerebral hemorrhage

Data on readmission costs of ICH were identified in 11 studies (Table 6 and Appendix Supplemental Table 8), [29, 35, 36, 40, 46-48, 55, 56, 62, 68] although one of these studies provided readmission costs only for both intracerebral and subarachnoid hemorrhage (SAH). [47] In a 12-month follow-up period, the all-cause intracerebral hemorrhage readmission costs per patient were reported by Lee et al. [47] in Taiwan (\$4102), Meretoja et al. [48] in Finland (\$5009), and Goere et al. [46] in Canada (\$5905). Only one study, conducted by Christensen et al. [56] (Scotland), described the 12-month stroke-recurrence readmission costs per patient surviving an ICH index hospitalization (\$6624) and per patient (\$3635). In the aforementioned readmission categories, the 12-month readmission ICH percent of direct costs ranged from 2.8% [29] to 35.6% [47], and the readmission percent of total ICH costs was of 9.0% [46].

Table 6. Hemorrhagic stroke readmission costs based on readmission subtypes and length of follow-up.

All-cause readmissions					
Per-index hospitalization surviving patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range	References
≤ 3-month	1	1240	1240	679-1801	[29]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	-	-	-	-	-
> 12-month	1	26,041	26,041	-	[36]
Per-patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	54,212	54,212	-	[67]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	3	4609	4102	3821-5905	[46-48]
> 12-month	2	15,585	15,585	14,147-17,022	[35, 36]
Per-readmission					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	2	11,677	10,777	679-14,732	[29, 68]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	-	-	-	-	-
> 12-month	1	6321	6321	-	[36]
Stroke-recurrence and/or related/complications readmissions**					
Per-index hospitalization surviving patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	6624	6624	-	[56]
> 12-month**	2	347	492	32-516	[55, 62]
Per-patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	3635	3635	-	[56]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmitted patient					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	-	-	-	-	-
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	1	15,183	15,183	-	[56]
> 12-month	-	-	-	-	-
Per-readmission					
Follow-up	n	Mean, \$	Median, \$	Range, \$	References
≤ 3-month	1	13,807	13,807	-	[30]
> 3 - ≤ 6-month	-	-	-	-	-
12-month	2	17,206	17,206	7623-26,788	[56, 62]
> 12-month	-	-	-	-	-

**Some study author's calculated different costs for stroke-recurrence and/or stroke complications.

Subarachnoid hemorrhage

The readmission costs of SAH were reported in three of the 44 studies (Appendix Supplemental Table 9).[35, 47, 48] These studies were conducted in Taiwan[47], Finland,[48] and the USA,[35] estimating all-cause mean annual per-patient readmission costs of \$945, \$5009, and \$21,342, respectively. Readmission costs accounted from 12.5[48] to 31.9%[35] of direct readmission costs.

Readmission cost predictors

Of the 44 reviewed studies, six focused on readmission costs as their primary study objective, while the remaining studies provided a global assessment of stroke or post-stroke care costs.[28, 37, 47, 56, 67, 68] Stein et al.[67] was the only one that identified readmission after IS in another hospital as a predictor of increased readmission charges.

Discussion

To the best of our knowledge, this study is the first systematic attempt to analyze readmission costs in stroke patients. We provide detailed data on stroke readmission costs from 44 publications, adjusted to 2021 US dollars. We observed considerable variability across studies regarding study design, follow-up period, and reported readmission data. Moreover, differences in readmission costs were observed both across different countries and within the same country, with the UK and the USA reporting the highest annual readmission costs. We also found that the impact of readmissions on direct and total stroke costs varied across studies. Only one study identified predictors of readmission costs.

The readmissions occurring up to one year after a stroke hospitalization are important as they are associated with both preventable and non-preventable factors that can predict readmissions.[69, 70] Most of the included studies reported readmission rates and costs within this follow-up period. We observed a substantial variation in readmission rates, not only at the one-year mark but also within the 30-day period. Such a substantial disparity can be attributed to the diverse study methodologies employed and the distinct characteristics of national healthcare systems.[71] Also, and as anticipated, studies with longer follow-up times showed a higher percentage of patients with readmissions.[35-37] However, even in studies assessing patients for several years, readmissions were more likely to occur in the first years after the index stroke, especially within the first year.[35-37] This suggests a relatively acute effect of the index stroke hospitalization in the readmission rates.[37] Consequently, readmission costs would be expected to be higher in the first months or years after the index stroke, as observed by Ghatnekar et al

[59, 60] and Caro et al[37]. Nevertheless, caution should be exercised in attributing all readmissions, and consequently, all associated costs, to the index stroke, as many would occur because of the patient's age and comorbidities.[37]

All readmission costs were presented in 2021 USD,[23] adjusted for variations in relative prices between economies, as recommended for cross-country cost comparisons.[15, 72, 73] However, even after accounting for these adjustments, significant discrepancies in readmission costs were identified across different countries and - within the same country - across readmission categories..[36, 41, 50, 54, 56] In the analysis of stroke readmission costs higher costs were frequently observed in the UK, namely Scotland, and the USA. Notably, these countries were also the ones where studies with longer follow-up periods were conducted, thus reporting the highest readmission costs. Conversely, Spain and Australia exhibited the lowest costs in our analysis. Besides methodological differences, these variations in readmission costs may reflect disparities in stroke care organization and the studies' temporal context (potentially reflecting rising healthcare expenditures over time in developed countries or diverse healthcare models.

We perceived that most of the studies provided readmission cost data considering all-cause readmission, and fewer had information about stroke recurrence or stroke-related/complications readmission costs. On one hand, to better account for the impact of stroke on readmission costs it would be preferable to use a stroke-specific cause of readmission[74], on the other hand, it could be argued that studies only including the costs that were directly attributable to the event might not include all the costs associated with the disease[75]. In forthcoming works, if the objective is to capture the global costs of readmission after a stroke index hospitalization, it would be important, in theory, that both types of readmissions are registered.

The different reported categories of readmission costs as per index-hospitalization surviving patient, per patient, per surviving patient, per patient readmitted and per readmission were another important source of heterogeneity identified. This aspect may also explain the rationale behind encountering relatively low readmission costs in some cases. Most of the studies captured readmission costs only as part of their total stroke or post-stroke costs estimates.

Consequently, the method of calculating readmission costs in these studies diverged based on their primary objectives. For instance, those studies focusing on the post-stroke costs or randomized studies tended to calculate their costs as per index-hospitalization surviving patient.[37, 44, 52] Nonetheless, to better address this matter, it would be advisable that future studies would consider presenting calculations of stroke readmission costs covering all the aforementioned categories, as exemplified by the approach taken by Christensen et al[56].

Regarding readmission costs per stroke subtype, most studies focused on IS and ICH. The highest mean costs of all-cause readmissions per patient and per index-stroke-surviving patient in the 12-months follow-up were observed in SAH and IS, respectively. Additionally, the highest stroke-recurrence or stroke-related readmission costs were generally observed in IS (Table 5 and Appendix Supplemental Table 7. These findings may result from a relative scarcity of studies examining readmission costs specifically related to SAH. Additionally, this might reflect a survivorship bias, as IS is associated with higher survival rates following an index stroke, and patients who died during the index admission are not eligible for readmission analysis.[48, 66, 68]

Overall, readmissions accounted for a wide range of direct (0.78%[39] to 53.5%[36] and total stroke costs (1.5%[60] to 46%[46]. This variation may reflect differences in follow-up periods across studies. However, even when considering the 12-month period, a significant disparity in estimates persisted. Another potential factor contributing to this disparity is the inclusion of different cost data. For example, some studies[62][46] incorporated costs related to informal care, out-of-pocket expenses, and productivity loss in their resource categories, while others[36] only considered hospitalization costs. Additionally, few studies provided information on non-medical costs associated with readmissions, possibly because many studies were not specifically designed to examine readmission costs, often considering them as a sub-category within the broader context of total stroke costs. Furthermore, distinguishing between direct and indirect consequences of disease and treatment costs can be challenging, as different consequences may be classified as "direct" costs depending on the analysis perspective.[19] To address these gaps in the existing literature, we suggest that future studies investigating

readmission costs thoroughly examine the specific impact of readmissions considering both medical and non-medical cost. Moreover, our study observed that, in the more recent years, readmissions tended to be responsible for a higher proportion of stroke direct costs, which could be attributed to rising healthcare costs over time. Changes in healthcare policies and reimbursement systems may also impact the financial aspects of readmissions. Further research should consider these factors for a comprehensive understanding of the underlying reasons for the observed increase in direct readmission costs.

Stein et al.[67] demonstrated an association between readmission to a different hospital and increased total readmission charges, emphasizing the need for a good transition of care and follow-up after a stroke. Although none of the remaining studies assessed predictors of readmission costs, several of them identified predictors associated with increased readmission rates in stroke survivors and potentially indirectly associated with higher readmission costs. The recognition of these potentially modifiable predictors is important since it may help healthcare organizations better allocate resources and implement targeted readmission reduction policies.[71, 76]

The strength of this rapid systematic review is that we conducted a thorough search and considered not only overall stroke readmissions costs but also costs per component and per type of stroke. Moreover, it assessed the impact of readmission costs on direct and total stroke costs. As in another studies[8, 77] our work also identifies several knowledge gaps about post-stroke readmission costs and suggests several aspects that can be improved in future works (Table 7).

Table 7. Overview of methodological aspects of stroke readmission cost and improvement suggestions.

	Methodological aspects	Problem	Improvement suggestions
Time window	Different time windows for readmission cost calculation.	Discrepancies in readmission costs were identified among different time frames.	Evaluate and give readmission cost in different time windows (≤ 3 -month, 6 month, 12-month, >12 month) whenever possible or give a readmission cost weighted average per month[15]
Readmission Type	Different readmission types were used for readmission cost calculations.	This variability makes it difficult to determine the true impact of stroke in readmission costs.	Report data on costs associated with both types of readmissions (all-cause and cause-specific).
Effect of competing variables	Diverse readmission categories with or without competing variables exclusion, such as mortality, were observed.	Not excluding the patients who died during their index stroke hospitalization, may underestimate the readmission cost.	To understand the diversity of stroke readmission costs it would be advisable to report readmission cost data using all the readmission categories (e.g., per patient, per surviving patient, per surviving patient at the study end).
Different cost data	Inclusion of diverse cost data.	Readmissions accounted for a wide range of direct and total stroke costs. Few studies provided information on non-medical costs.	Studies investigating readmission costs should thoroughly examine the specific impact of readmissions considering both medical and non-medical cost.
Clinical setting and healthcare policies	Readmission may reflect the clinical setting where stroke patients are treated and different healthcare policies.	Specialized stroke unities and care after discharge may influence readmissions.[8]	Readmission costs should be linked to the diverse clinical setting and the countries healthcare policies. [8, 15]
Readmission cost predictors	Paucity of readmission cost predictors data.	The readmission cost predictors are underreported.	To better allocate healthcare resources future research should include readmission cost predictors.

Our review has some limitations. Firstly, the studies were retrieved and assessed by a single reviewer. Secondly, publication bias may have occurred since we limited our search to studies published in English or Romance languages. Thirdly, the wide variations in the studies' definitions of perspectives and types of readmission costs may have caused information biases.

Furthermore, all of the included studies were conducted in countries classified as high-income by the World Bank.[20] This means that our findings may not be generalizable to low and middle-income countries, where post-stroke care costs may be lower.[15]

As in similar works,[15, 75, 78] our review's comparison of costs data was hampered by considerable methodological and clinical variability among studies. This variation made it difficult to compare readmission costs across different countries and within the same country. Furthermore, the included studies reported costs on different economic units, and discount rates were not always reported. Likewise, the definition of direct or indirect readmission costs may

have varied across the studies, potentially leading to an inaccurate representation of their true financial burden. However, we used a web-based tool[23] to adjust for relative price differences between economies and to better compare costs across countries.

We did not study acute stroke care supply and practice patterns in each country, which may have influenced readmission costs. For instance, some of the included studies were carried out before the implementation of stroke units and the more recent recanalization therapies, which may further explain the observed variability of readmission rates and their costs.

Our study did not utilize the annual GDP to compare stroke readmission costs across countries. Including GDP data in cost comparisons would have allowed for a deeper understanding of the economic context and relative affordability of readmission costs in different nations. Consequently, further research in this field is warranted to address this knowledge gap.

The methodological limitations of this review have also been identified in other studies that performed international comparisons and faced difficulties in comparing studies based on different countries and costs.[15, 72, 78] We agree with Rajsic et al[15] that there is a need to create a methodological and clinically standardized supported list of segments of services that should be considered when reporting the cost of care.

Conclusion

Our rapid systematic review represents the first comprehensive assessment of stroke readmission costs. We synthesized the readmission cost data from 44 studies conducted in 13 countries. Our findings emphasize the substantial financial burden of readmissions on the health care institutions and on patients, their families, and caregivers. Future research should focus on improving data standardization and expand efforts to include not only health-related expenditures but also the predictors and non-health consequences of stroke readmissions.

List of Abbreviations

ICH - intracerebral hemorrhage

IS - ischemic stroke

GDP - gross domestic product

SHA- subarachnoid hemorrhage

TIA- transient ischemic attack

USA - United States of America

USD - US dollars

UK - United Kingdom

References

1. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
2. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
3. Europe SSaF. BURDEN OF STROKE REPORT LAUNCHED IN EU PARLIAMENT 2018
[Available from:
http://www.strokeeurope.eu/downloads/Burden%20of%20Stroke%20Report%20in%20Europe%20Launched_Media%20Release.pdf.
4. Stone J HG. Medicare Hospital Readmissions: Issues, Policy Options and PPACA. Congressional Research Service (2010). [Available from:
https://www.hhnmag.com/ext/resources/inc-hhn/pdfs/resources/opencrs-R40972_20100921.pdf.
5. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(8):2361-75.
6. Friebel R, Hauck K, Aylin P, Steventon A. National trends in emergency readmission rates: a longitudinal analysis of administrative data for England between 2006 and 2016. *BMJ open*. 2018;8(3):e020325.
7. Kind AJ, Smith MA, Liou JI, Pandhi N, Frytak JR, Finch MD. The price of bouncing back: one-year mortality and payments for acute stroke patients with 30-day bounce-backs. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(6):999-1005.
8. Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, Kringos DS, Klazinga NS, Steyerberg EW. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS One*. 2014;9(11):e112282.

9. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1418-28.
10. Rumball-Smith J, Hider P. The validity of readmission rate as a marker of the quality of hospital care, and a recommendation for its definition. *N Z Med J*. 2009;122(1289):63-70.
11. Center for Medicare and Medicaid Services. Community-Based Care Transitions Program Fact Sheet. [Available from: <https://innovation.cms.gov/files/fact-sheet/cctp-fact-sheet.pdf>.
12. National Strategy for Quality Improvement in Health Care. 42 U.S.C. 2011. p. 280j.
13. NHS. Equity and excellence: Liberating the NHS. 2010 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213823/dh_117794.pdf.
14. Kristensen SR, Bech M, Quentin W. A roadmap for comparing readmission policies with application to Denmark, England, Germany and the United States. *Health Policy*. 2015;119(3):264-73.
15. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019;20(1):107-34.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
17. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):327-37.
18. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*. 2006;77(1):51-63.
19. Kim DD, Silver MC, Kunst N, Cohen JT, Ollendorf DA, Neumann PJ. Perspective and Costing in Cost-Effectiveness Analysis, 1974-2018. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(10):1135-45.
20. World bank database. [Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.

21. Turner HC, Archer RA, Downey LE, Isaranuwachai W, Chalkidou K, Jit M, et al. An Introduction to the Main Types of Economic Evaluations Used for Informing Priority Setting and Resource Allocation in Healthcare: Key Features, Uses, and Limitations. *Front Public Health*. 2021;9:722927.
22. Evers SM, Goossens ME, Ament AJ, Maarse JA. Economic evaluation in stroke research. An introduction. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(2):82-91.
23. CCEMG and EPPI-Centre. CCEMG—EPPI-Centre Cost Converter v.1.6. 2019. [Available from: <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.
24. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022;25(1):10-31.
25. Mills E, Thompson M. The economic costs of stroke in Massachusetts. *The New England journal of medicine*. 1978;299(8):415-8.
26. Deutschbein J, Grittner U, Schneider A, Schenk L. Community care coordination for stroke survivors: results of a complex intervention study. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1143.
27. Bjorkdahl A, Sunnerhagen KS. Process skill rather than motor skill seems to be a predictor of costs for rehabilitation after a stroke in working age; a longitudinal study with a 1 year follow up post discharge. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:209.
28. Stowers JA, Brown T, Birnbaum LA, Seifi A. Transient Ischemic Attack: The Trend and Readmissions in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104915.
29. Hellsten E, Chu S, Crump RT, Yu K, Sutherland JM. New pricing approaches for bundled payments: Leveraging clinical standards and regional variations to target avoidable utilization. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2016;120(3):316-26.
30. Johnson BH, Bonafede MM, Watson C. Short- and longer-term health-care resource utilization and costs associated with acute ischemic stroke. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:53-61.

31. Chevreul K, Durand-Zaleski I, Gouepo A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F. Cost of stroke in France. *Eur J Neurol*. 2013;20(7):1094-100.
32. Torbica A, Calciolari S, Fattore G. Does informal care impact utilization of healthcare services? Evidence from a longitudinal study of stroke patients. *Soc Sci Med*. 2015;124:29-38.
33. Porsdal V, Boysen G. Direct costs of transient ischemic attacks: a hospital-based study of resource use during the first year after transient ischemic attacks in Denmark. *Stroke*. 1998;29(11):2321-4.
34. Rossnagel K, Nolte CH, Muller-Nordhorn J, Jungehulsing GJ, Selim D, Bruggenjurgan B, et al. Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur J Neurol*. 2005;12(11):862-8.
35. Lee WC, Christensen MC, Joshi AV, Pashos CL. Long-term cost of stroke subtypes among Medicare beneficiaries. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):57-65.
36. McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, Christensen MC. Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):221-8.
37. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I, O'Brien JA. The time course of subsequent hospitalizations and associated costs in survivors of an ischemic stroke in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:99.
38. Bruggenjurgan B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Muller-Nordhorn J, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health*. 2007;10(2):137-43.
39. Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, Gonzalez-Gutierrez JL, Varela de Seijas E. [Direct cost of cerebrovascular disease during the first year of follow-up]. *Rev Neurol*. 1999;28(12):1123-30.
40. Chang KC, Lee HC, Huang YC, Hung JW, Chiu HE, Chen JJ, et al. Cost-effectiveness analysis of stroke management under a universal health insurance system. *J Neurol Sci*. 2012;323(1-2):205-15.

41. Claesson L, Gosman-Hedstrom G, Johannesson M, Fagerberg B, Blomstrand C. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: A 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients: the Goteborg 70+ Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(11):2569-77.
42. Claesson L, Linden T, Skoog I, Blomstrand C. Cognitive impairment after stroke - impact on activities of daily living and costs of care for elderly people. The Goteborg 70+ Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(2):102-9.
43. Fattore G, Torbica A, Susi A, Giovanni A, Benelli G, Gozzo M, et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurol*. 2012;12:137.
44. Fjaertoft H, Indredavik B, Magnussen J, Johnsen R. Early supported discharge for stroke patients improves clinical outcome. Does it also reduce use of health services and costs? One-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(6):376-83.
45. Gerzeli S, Tarricone R, Zolo P, Colangelo I, Busca MR, Gandolfo C. The economic burden of stroke in Italy. The EcLIPSE Study: Economic Longitudinal Incidence-based Project for Stroke Evaluation. *Neurol Sci*. 2005;26(2):72-80.
46. Goeree R, Blackhouse G, Petrovic R, Salama S. Cost of stroke in Canada: a 1-year prospective study. *Journal of Medical Economics* 2005;8:1-4.
47. Lee HC, Chang KC, Huang YC, Hung JW, Chiu HH, Chen JJ, et al. Readmission, mortality, and first-year medical costs after stroke. *J Chin Med Assoc*. 2013;76(12):703-14.
48. Meretoja A, Kaste M, Roine RO, Juntunen M, Linna M, Hillbom M, et al. Direct costs of patients with stroke can be continuously monitored on a national level: performance, effectiveness, and Costs of Treatment episodes in Stroke (PERFECT Stroke) Database in Finland. *Stroke*. 2011;42(7):2007-12.
49. Osberg JS, McGinnis GE, DeJong G, Seward ML, Germaine J. Long-term utilization and charges among post-rehabilitation stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 1988;67(2):66-72.
50. Persson U, Silverberg R, Lindgren B, Norrving B, Jadback G, Johansson B, et al. Direct costs of stroke for a Swedish population. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990;6(1):125-37.

51. Taylor DH, Jr., Whellan DJ, Sloan FA. Effects of admission to a teaching hospital on the cost and quality of care for Medicare beneficiaries. *The New England journal of medicine*. 1999;340(4):293-9.
52. Tay-Teo K, Moodie M, Bernhardt J, Thrift AG, Collier J, Donnan G, et al. Economic evaluation alongside a phase II, multi-centre, randomised controlled trial of very early rehabilitation after stroke (AVERT). *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(5):475-81.
53. Teng J, Mayo NE, Latimer E, Hanley J, Wood-Dauphinee S, Cote R, et al. Costs and caregiver consequences of early supported discharge for stroke patients. *Stroke*. 2003;34(2):528-36.
54. Thorngren M, Westling B. Utilization of health care resources after stroke. A population-based study of 258 hospitalized cases followed during the first year. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(4):303-10.
55. Cadilhac DA, Carter R, Thrift AG, Dewey HM. Estimating the long-term costs of ischemic and hemorrhagic stroke for Australia: new evidence derived from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2009;40(3):915-21.
56. Christensen MC, Munro V. Ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: the latest evidence on mortality, readmissions and hospital costs from Scotland. *Neuroepidemiology*. 2008;30(4):239-46.
57. Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, Carter R, Macdonell RA, McNeil JJ, et al. Cost of stroke in Australia from a societal perspective: results from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2001;32(10):2409-16.
58. Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, Carter R, Macdonell RA, McNeil JJ, et al. Lifetime cost of stroke subtypes in Australia: findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2003;34(10):2502-7.
59. Ghatnekar O, Glader EL. The effect of atrial fibrillation on stroke-related inpatient costs in Sweden: a 3-year analysis of registry incidence data from 2001. *Value Health*. 2008;11(5):862-8.

60. Ghatnekar O, Persson U, Asplund K, Glader EL. Costs for stroke in Sweden 2009 and developments since 1997. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(2):203-9.
61. Ghatnekar O, Persson U, Glader EL, Terent A. Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004;20(3):375-80.
62. Gloede TD, Halbach SM, Thrift AG, Dewey HM, Pfaff H, Cadilhac DA. Long-term costs of stroke using 10-year longitudinal data from the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke*. 2014;45(11):3389-94.
63. Luengo-Fernandez R, Silver LE, Gutnikov SA, Gray AM, Rothwell PM. Hospitalization resource use and costs before and after TIA and stroke: results from a population-based cohort study (OXVASC). *Value Health*. 2013;16(2):280-7.
64. Porsdal V, Boysen G. Costs of health care and social services during the first year after ischemic stroke. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15(3):573-84.
65. Spieler JF, De Pouvourville G, Amarenco P. Cost of a recurrent vs. cost of first-ever stroke over an 18-month period. *Eur J Neurol*. 2003;10(6):621-4.
66. Spieler JF, Lanoe JL, Amarenco P. Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(2-3):134-42.
67. Stein LK, Agarwal P, Thaler A, Kwon CS, Jette N, Dhamoon MS. Readmission to a different hospital following acute stroke is associated with worse outcomes. *Neurology*. 2019;93(20):e1844-e51.
68. Hoffman H, Furst T, Jalal MS, Chin LS. Annual incidences and predictors of 30-day readmissions following spontaneous intracerebral hemorrhage from 2010 to 2014 in the United States: A retrospective Nationwide analysis. *Heliyon*. 2020;6(1):e03109.
69. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, Watanabe E, Bernheim SM, Phipps MS, et al. Predictors of hospital readmission after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2010;41(11):2525-33.
70. Chiou LJ, Lang HC. Potentially preventable hospital readmissions after patients' first stroke in Taiwan. *Sci Rep*. 2022;12(1):3743.

71. Abreu P, Magalhaes R, Baptista D, Azevedo E, Silva MC, Correia M. Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke-Data From a Population-Based Incidence Study. *Front Neurol.* 2020;11:636.
72. Grieve R, Hutton J, Bhalla A, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. A comparison of the costs and survival of hospital-admitted stroke patients across Europe. *Stroke.* 2001;32(7):1684-91.
73. Schreyer P, Koechlin F. Purchasing Power Parities—Measurement and Uses. OECD Statistics Brief. OECD Statistics Brief,. 2002(3).
74. Rao A, Barrow E, Vuik S, Darzi A, Aylin P. Systematic Review of Hospital Readmissions in Stroke Patients. *Stroke Res Treat.* 2016;2016:9325368.
75. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Costs of stroke using patient-level data: a critical review of the literature. *Stroke.* 2009;40(2):e18-23.
76. Abreu P, Magalhaes R, Baptista D, Azevedo E, Correia M. Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study. *Front Neurol.* 2021;12:685821.
77. Kneepkens EL, Brouwers C, Singotani RG, de Bruijne MC, Karapinar-Carkit F. How do studies assess the preventability of readmissions? A systematic review with narrative synthesis. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):128.
78. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *Pharmacoeconomics.* 2020;38(11):1219-36.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

The authors declare that this study received no funding.

Authors' contributions

PA, RM, MC, and BSP were responsible for the study conceptualization, research, and methodology. PA conducted the research and the data extraction from the included studies and drafted the main manuscript. PA, RM, and MC analyzed the data. PA, EA, RM, BSP, and MC critically reviewed this article, contributed to the article draft, and ensured its final contents. All authors read and approved the final version of this work.

Capítulo VI

Discussão Geral

Este projeto de investigação baseou-se no estudo de base populacional ACIN2; estudaram-se, após o primeiro AVC, as diferenças entre sexos, o atendimento no serviço de urgência e as readmissões no período de doze meses. Numa segunda fase, dada a relevância do tema, o moto da investigação focou-se no custo das readmissões pós-AVC.

Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study.

É reconhecido que, no AVC, a incidência, o prognóstico funcional e a sobrevivência são influenciados pelo sexo através de mecanismos biológicos e não biológicos.^{187,188} Apesar de, na literatura, existirem vários trabalhos sobre as diferenças entre os dois sexos no AVC,¹⁸⁹ em Portugal, esta é ainda uma problemática pouco estudada. Desta forma o estudo que efetuamos, neste âmbito, permitiu compreender se existem diferenças entre os dois sexos, no que concerne à DVC, nos doentes com um primeiro AVC.

Nesta população de doentes, do Norte de Portugal, o AVC foi mais frequente nas mulheres em idade mais avançada, o que poderá ser explicado por apresentarem uma maior esperança de vida e por a incidência do AVC aumentar com a idade.^{187,190}

Foi maior a proporção de mulheres que apresentaram uma pontuação de mRS >1 pré e pós-AVC (medida aos 28 dias); pode ser devido ao AVC ocorrer numa idade mais avançada encontrando-se, nesta fase da vida, a funcionalidade mais comprometida, sendo assim expectável que apresentem uma maior incapacidade pré-AVC.¹⁹¹ Embora a gravidade do AVC seja citada como potencial explicação para as diferenças observadas entre sexos na incapacidade funcional pós-AVC, na maioria dos estudos a diferença da gravidade do AVC entre os sexos é pequena ou inexistente.^{187,192} Outros fatores individuais, como comorbilidades, menor suporte social e uma maior probabilidade de ser viúva, são referidos como potenciais fatores relacionados com as diferenças no prognóstico funcional entre sexos, porém, considera-se que estes, também, não explicam completamente essas diferenças.¹⁹³ Existem, pois, outros, como o acesso aos cuidados clínicos e de reabilitação, assim como fatores sociais, de saúde mental e socioeconómicos que melhor explicarão as diferenças que se observam no prognóstico funcional e que necessitam de ser mais bem estudados, por forma a melhor individualizar os cuidados pós-AVC.^{187,193} No que diz respeito à taxa de sobrevivência a curto prazo, não encontramos diferenças entre os dois sexos. Este último aspeto é dissonante com a

metanálise realizada por *Phan et al*¹⁹² que, reforçando a evidência de outro trabalho similar, demonstra existirem diferenças na taxa de mortalidade entre sexos, sobretudo nos primeiros seis meses após um AVC, verificando-se que esta taxa é mais elevada nas mulheres.^{189,192} Esta autora demonstrou que a diferença poderia ser atribuída, sobretudo à idade mais avançada das mulheres, mas também a uma maior incapacidade funcional pré-AVC, à gravidade do AVC e à presença de FA.¹⁹² No entanto, as diferenças substanciais, nesse estudo e entre sexos, que haviam sido observadas na taxa de mortalidade, foram esbatidas ou revertidas quando se ajustou para estas variáveis.¹⁹² Não deixa, porém, de ser interessante referir que os fatores encontrados por estes autores são idênticos a alguns dos que identificámos na análise multivariada como fatores de risco de mortalidade.

Constatámos, ainda, que no Norte de Portugal, e ao contrário do que se observa noutras realidades,¹⁸⁷ os dados sugerem não existirem diferenças no tratamento e nos cuidados hospitalares na fase aguda que são oferecidos às mulheres e aos homens com um primeiro AVC.

Admission and Readmission/Death Patterns in Hospitalized and Non-hospitalized First-Ever-in-a-Lifetime Stroke Patients During the First Year: A Population-Based Incidence Study.

As readmissões, a partir do momento em que foram consideradas como um marcador de qualidade de saúde geraram um grande interesse na comunidade científica, o que se refletiu num grande número de publicações sobre esta matéria. Nos últimos anos a importância das readmissões foi renovada quando foram estabelecidos em alguns países penalizações/incentivos ligados à TxRead hospitalar.¹⁶ Atualmente, é consensual que a maior parte dos doentes com AVC devem ser internados. Desta forma, os doentes, durante a hospitalização, podem usufruir de cuidados de alta qualidade e baseados na evidência que aumentam a probabilidade de sobrevivência, diminuem a incapacidade funcional e evitam a recorrência do AVC.^{7,44,83} Apesar de existirem vários trabalhos na literatura sobre readmissões no AVC, são poucas as publicações semelhantes ao nosso trabalho, que caracterizam o padrão de hospitalização do doente com AVC e as readmissões/mortalidade nos internados e não internados.^{138,140}

Na coorte populacional de doentes estudada, observámos que cerca de um terço dos doentes com um primeiro AVC não tinham sido internados, e que a taxa readmissão/morte (TxRead/Mort) foi mais elevada nos doentes internados. Em face das

práticas e da evidência científica atual é de suma importância estudar as causas de um não internamento neste tipo de doentes. Identificámos vários fatores de índole individual e levantamos outras hipóteses que podem explicar a taxa de não internamento, como são exemplo, a preferência do doente ou dos familiares/cuidadores, a disponibilidade de recursos e as diferentes políticas dos serviços no que concerne à orientação destes doentes. Como a incidência do AVC é maior nos indivíduos com idade mais avançada, existem também fatores relacionados com a idade, como o isolamento social, a capacidade de acesso a cuidados médicos diferenciados e os fatores socioeconómicos (*p.e.* os rendimentos e o apoio social), que poderão explicar a decisão de hospitalização. Contudo, estes fatores, em particular, ainda se encontram pouco explorados na literatura merecendo, por isso, ser estudados em investigações futuras.^{154,192,194,195} Ao caracterizar o padrão de hospitalizações levantamos a possibilidade de ser efetuada uma expedita orientação de doentes com certos tipos de AIT/AVC numa consulta de ambulatório especializada em DVC como é, aliás, prática noutros centros.^{138,196-198} É de realçar que o estudo *EXPRESS* demonstrou a efetividade deste tipo de abordagem, no longo prazo, nos AITs e AVC minor.¹⁹⁷

A TxRead/Mort foi mais elevada nos doentes internados o que poderia indiciar que o internamento teria um efeito deletério, *per se*, neste indicador. Mas ao contrário do verificado noutros trabalhos,^{138,199} tal não se verificou quando procedemos ao ajustamento do risco para as variáveis confundidoras. Porém, é de realçar que os doentes que são internados não só estão a recuperar da sua doença aguda, como apresentam, durante um período transitório, um risco elevado de outros eventos adversos - uma condição também chamada síndrome “pós-hospitalar” ou de vulnerabilidade adquirida.²⁰⁰ Segundo esta teoria os doentes durante o internamento estão expostos a fatores de *stress* ambientais (*e.g.* alterações no ambiente que promovem a disrupção do ciclo circadiário), físicos (*e.g.* descondicionamento físico, desconforto/dor, alteração do sono) e psicológicos (*e.g.* ansiedade/depressão, *delirium*, alterações cognitivas) que por vários mecanismos fisiopatológicos debilitam a sua saúde física e mental. Por estes motivos, durante esse período, os doentes ficarão mais vulneráveis e incapacitados para responder adequadamente, sob ponto de vista fisiológico, ao possível agravamento da doença que os levou a ser internados, assim como ao recrudescimento de comorbilidades ou a novas doenças que entretanto adquiram.²⁰⁰ Sabe-se que estes aspetos podem contribuir para um pior prognóstico funcional e, por isso, aumentar o risco de readmissão/morte.^{138,201,202}

Importa pois, na prática clínica identificar estes fatores e promover intervenções que promovam a sua modificação/melhoria.

Apesar dos doentes terem apresentado diferentes percursos nos cuidados de saúde, não foram encontradas diferenças, entre os dois grupos estudados, no que concerne à etiologia das readmissões, sua incidência ou padrão temporal. As infeções, a recorrência do AVC e as doenças cardiovasculares foram as principais causas de readmissão nos dois grupos estudados. Estes achados podem significar que, embora os cuidados prestados aos doentes sejam indubitavelmente importantes, o AVC pode, por si mesmo, funcionar como um evento sentinela, que pode predispor ou espoletar este tipo de complicações, realçando a importância da prevenção secundária e da identificação de fatores de risco de readmissão hospitalar.²⁰³

Identificámos a idade, a DM, o estado funcional pré ou pós-AVC, como fatores de risco de readmissão/morte, consubstanciando a informação existente nesta área.⁸⁻¹⁰ O reconhecimento destes fatores, que também podem contribuir para a vulnerabilidade do doente e, consequentemente, aumentar o risco de morte/institucionalização,²⁰⁴ ajudarão, com certeza, a implementar intervenções direcionadas para reduzir a sua readmissão/morte.

Assim como no nosso estudo, a idade é dos fatores de risco de readmissão mais vezes identificado na literatura, sendo-o independentemente, da metodologia dos estudos ou do tipo de AVC.^{8-10,163} Esta associação entre a idade e o aumento risco de readmissão pode ser explicada pelo facto de os idosos, em comparação com os indivíduos mais novos, apresentarem um maior número de comorbilidades, uma pior condição vascular, um aumento da viscosidade sanguínea e uma diminuição da função cardíaca.^{163,205} Poderá ainda acontecer que os indivíduos mais idosos sejam mais suscetíveis ao síndrome “pós-hospitalar” ou que apresentem diferentes condições socioeconómicas que aumentem o risco de serem readmitidos.²⁰⁵ No entanto, existem, provavelmente, outras causas que explicam esta situação, como fatores biopsicossociais ou a presença de outras condições crónicas que poderão agravar os restantes fatores já citados.

Constatámos, assim como noutros trabalhos, que a DM é um dos fatores de risco vascular implicados no risco de readmissão.^{10,163} Com efeito, duas meta-análises revelaram que a DM aumenta em 1,45 vezes o risco de recorrência de DVC e, respetivamente, em 1,53 e 1,63 o risco de recorrência do AVCi e do AVC lacunar.^{206,207} Outro estudo demonstrou que este fator de risco, nos doentes mais velhos que haviam sofrido um AVCi, se associou a um risco aumentado de mortalidade, de internamentos

cardiovasculares e não cardiovasculares, de insuficiência cardíaca e de recorrência de AVCi.²⁰⁸ A DM pode aumentar o risco de recorrência de AVC ao causar dano vascular via sistema endógeno vasodilatador dependente do óxido nítrico.²⁰⁶ A DM relaciona-se, ainda, com um pior prognóstico funcional pós-AVC, por dois motivos: 1) promove o aumento do lactato e da acidose intracelular no AVC agudo e, desta forma, o incremento da área de isquémica, 2) fomenta a disrupção da barreira hematoencefálica propiciando a transformação hemorrágica do AVCi.²⁰⁶ Além disso, sabe-se que a hiperglicemia induzida pelo stress ocasionado pelo AVC agudo, também se relaciona com um pior prognóstico nos AVCh.²⁰⁷ Será, pois de suma importância que se efetue um correto tratamento e seguimento dos doentes com DM.

A incapacidade funcional foi outros dos fatores de risco de readmissão que identificámos no nosso trabalho. A associação deste fator com o risco de readmissão, independentemente dos outros fatores clínicos (inclusive da gravidade e/ou comorbilidades) ou demográficos, é suportada por vários estudos.²⁰⁹⁻²¹² De facto, *Hoyer et al*, observou que o risco de readmissão, em comparação com os doentes não incapacitados, era três vezes superior nos doentes que se encontravam mais incapacitados à data da alta.²¹¹ A incapacidade funcional parece refletir uma menor reserva fisiológica e, por consequência, uma maior vulnerabilidade às complicações que surgem não só na fase aguda do AVC, mas também no longo prazo.^{61,209,211} A importância do reconhecimento deste fator de risco advém do facto de ele ser potencialmente modificável, e, substancialmente, melhorado, através da intervenção da Medicina Física e Reabilitação. Esta intervenção deverá ter como objetivos o início precoce da fisioterapia e da terapia ocupacional e que após a alta, na fase subaguda/crónica do AVC, não se perca a continuidade desses cuidados.^{209,210} Daí a importância da avaliação e do registo da incapacidade pré e pós-AVC.²¹¹ Realça-se ainda, a relevância do rastreio de alterações cognitivas nos doentes com AVC, pois estas alterações também contribuem para uma maior incapacidade funcional e risco de readmissão.²¹²

Observámos que os doentes que obtiveram ou recorreram a cuidados médicos nas primeiras 24h após o AVC, viram o seu risco de readmissão/morte ser diminuído. Com efeito, uma das razões que mais contribui para melhorar o prognóstico funcional é o recurso atempado ao hospital por parte dos doentes com os primeiros sinais/sintomas de AVC. Este facto sublinha a relevância das campanhas de sensibilização e educação da população em geral para o reconhecimento e a vigilância dos sinais de alarme de AVC e

da importância, no caso de sofrerem um AVC, de recorrerem rapidamente ao hospital.^{140,213}

Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke - Data From a Population-Based Incidence Study.

A DVC não é uma só doença mas um conjunto de diversas e distintas doenças com perfis epidemiológicos diferentes.¹⁶⁵ Por este motivo, como a DVC agrega os diferentes subtipos de AVC numa só entidade, no caso em particular das readmissões, pode-se diluir a informação e não capturar importantes associações clínicas.^{214,215} No entanto, a maior parte dos estudos sobre readmissões, ou não diferencia o AVC por tipos ou subtipos, ou baseia-se apenas em bases de dados administrativas ou de um só hospital, o que no primeiro caso dificulta a validação de alguns eventos e, no segundo caso a generalização de resultados.²¹⁴ Por outro lado, a maior parte dos estudos sobre readmissões incide, sobretudo, no período de 30 dias após a alta, não tendo por isso caracterizado os fatores de risco das readmissões que acontecem no longo prazo e que poderiam revelar falhas no contínuo de cuidados após um AVC.²¹⁵ Em Portugal, até ao momento, não existiam estudos sobre as readmissões no AVC baseados na população, sendo, por isso, a informação sobre este assunto, em particular, considerada escassa.

Encontrámos que cerca de 31,2% dos doentes internados por AVCi e 33,5% dos doentes com AVCh tinham sido readmitidos ou falecido ao longo do primeiro ano. Foram encontradas várias diferenças no perfil sociodemográfico e clínico entre os dois grupos de doentes que poderão permitir a identificação daqueles clinicamente mais propensos a serem readmitidos.

As readmissões no curto prazo refletem, na maioria das vezes, problemas ocorridos na fase aguda do AVC ou na transição dos cuidados, já as readmissões no longo prazo podem espelhar problemas relacionados com a fase crónica do AVC ou com a continuidade dos cuidados do doente após o internamento e/ou falhas na prevenção secundária ou terciária.^{3,10,152} As infeções, a recorrência do AVC, e as doenças cardiovasculares foram as principais causas de readmissão na fase aguda e crónica do AVC. Pudemos observar que a maior parte das readmissões (74,2%) ocorreram desde a alta até aos 180 dias, tendo ocorrido as restantes entre os 180-365 dias. Este número elevado de readmissões nos primeiros meses pós-AVC, sendo seguida por um decréscimo paulatino nos meses seguintes, tem sido descrito nesta como noutras patologias (e.g. enfarte agudo do miocárdio).¹² Embora não se exclua que este motivo se

possa dever à ação de uma variável interveniente, neste caso a mortalidade, ou à melhoria dos défices neurológicos, este achado pode reforçar a noção que os doentes apresentam uma especial vulnerabilidade nos primeiros 6 meses após o AVC e, ainda, que poderá existir espaço para melhorar de uma forma personalizada as medidas de transição de cuidados e de prevenção secundária e/ou terciária (*e.g.* prevenção das complicações) após o internamento.^{152,172,186} De forma expetável foi possível constatar que, tanto nos AVCi como nos AVCh, a maior proporção de readmissões ocorreu nos doentes com idade ≥ 65 anos.

As infeções e as doenças cérebro-cardiovasculares são as causas de readmissão pós-AVC mais frequentemente citadas, não tendo os nossos resultados sido diferentes no que diz respeito a este aspeto.^{10,12,215} A taxa de ReadPv, que observamos, foi de 6% aos 30 dias, o que fica no limite inferior do intervalo do que tem sido reportado na literatura.^{133,142} No entanto esta comparação deve ser efetuado com cautela, uma vez que a proporção deste tipo de readmissões varia, na literatura, entre os 5% aos 79% (mediana 27,1%) refletindo diferentes tipos de populações, tempos de seguimento e/ou metodologias.^{133,142} Além disso, foi possível verificar que tanto as ReadPv, como as readmissões relacionadas com o AVC perduraram ao longo do tempo, reforçando o que foi anteriormente referido, no que concerne às medidas de transição de cuidados e de prevenção secundária ou terciária.

Verificamos, neste estudo, que a mortalidade ocorrida durante os episódios de readmissão foi elevada, quando comparada com a que ocorre em Portugal aos 30 dias nas readmissões por outro tipo de patologias, o que comprova o efeito negativo que as readmissões pós-AVC podem ter no prognóstico vital dos doentes.^{61,103} Este aspeto também foi corroborado pelo estudo efetuado por *Nzwalo et al*,²¹⁶ em Portugal, nos doentes com HIC. Alguns dos fatores de risco de readmissão (*e.g.* gravidade do AVC, idade, comorbilidades) também o são para a mortalidade, não se podendo, por isso, excluir que também possam ter contribuído para esse resultado.²¹⁵ Porém, as readmissões mantêm-se, *per se*, fortemente associadas à mortalidade, mesmo após se ter efetuado o ajuste para esses fatores.^{14,215} Estes factos demonstram que esta problemática é complexa e multifacetada, reconhecendo-se, ainda, existirem outras causas, como por exemplo, as culturais ou sociais, que são dificilmente mensuráveis, mas que também influenciam o risco de mortalidade nas readmissões.¹⁴

Dado os doentes com AVC serem mais frequentemente readmitidos que outros tipos de doentes,¹⁸⁶ é indispensável perceber se existem fatores de risco que possam ser

modificáveis. Porém, apenas observámos a mRS pós-AVC como sendo potencialmente modificável, uma vez que, os restantes fatores que identificámos como o estado funcional pré-AVC, o sexo masculino, a duração do tempo de internamento, ou não são modificáveis ou dificilmente o serão (*e.g.* tempo de internamento).

Conceptualmente considera-se que um menor tempo de internamento poderá aumentar os riscos de readmissão.¹⁶³ No entanto, o nosso trabalho demonstrou o seu contrário, isto é, que os doentes com um maior tempo de internamento apresentaram um maior risco de readmissão. A explicação pode residir em várias circunstâncias que poderão estar relacionadas com as características do doente, com a estrutura onde foi tratado e a forma como foram prestados os cuidados de saúde.¹²¹ Porém, admite-se que as causas que os levaram, com maior probabilidade, a ficar mais tempo internados, como por exemplo, a idade, a gravidade do AVC e as complicações a ele associadas, contribuíram para uma maior incapacidade funcional, e, por esta via, aumentaram o risco de readmissão. Contudo, também se reconhece que o internamento, por si mesmo, pode agravar a condição física e mental dos doentes. Assim, um tempo de internamento mais prolongado poderá ter proporcionado um agravamento da condição geral dos doentes, tornando-os mais vulneráveis, o que terá contribuído para o incremento do seu risco de readmissão.^{212,217} Estes achados espelham a complexidade clínica, psicológica e social deste tipo de doentes que, apesar de terem usufruído de um maior tempo de internamento e de cuidados especializados, apresentaram um aumento do seu risco de readmissão.²¹⁸

Rapid Systematic Review of Readmissions Costs After Stroke.

O AVC é considerado especialmente, relevante para a saúde pública, não só pelo pelas danosas consequências que ocasiona sob ponto de vista individual e familiar, mas também pelos importantes encargos socioeconómicos que acarreta para a sociedade em geral.²¹⁹ Os reinternamentos hospitalares e a utilização frequente dos serviços de urgência após um primeiro AVC ou AIT são comuns contribuindo, desta forma, para um aumento dos custos relacionados com a DVC.^{15,16} Por estes motivos, os custos das readmissões têm gerado interesse na comunidade científica, como é demonstrado pelas várias publicações que se podem encontrar sobre este assunto. Todavia, até ao momento, ainda não existe na literatura um trabalho que sistematize o conhecimento sobre os custos das readmissões no AVC.

A revisão sistemática rápida que efetuámos, é, segundo o nosso conhecimento, a primeira tentativa de sistematizar os custos das readmissões, tendo determinado e caracterizado os custos de readmissão de 44 estudos, de 13 países.

Como seria de esperar, a TxRead apresentou uma grande variabilidade refletindo as diferentes realidades e metodologias dos estudos incluídos nesta revisão sistemática rápida. No entanto, foi possível observar que a maior parte das readmissões ocorreram no primeiro ano após o AVC, mesmo naqueles estudos cujo tempo de seguimento foi mais prolongado. Este facto reforça a noção de um efeito relativamente agudo da hospitalização index na TxRead e da existência de uma especial vulnerabilidade dos doentes nos primeiros meses após o AVC.^{152,172,186} Dito isto, seria de esperar que o custo das readmissões fosse mais elevado nos primeiros meses ou anos após a admissão index, o que de facto é observado nos trabalhos publicados por *Ghatnekar et al*^{220,221} e *Caro et al*,¹⁷² com períodos de seguimento longos.

Identificámos, neste trabalho, diversos custos de readmissão por país, por tipo de readmissão e por subtipos de AVC, o que pode ser explicado pela considerável heterogeneidade verificada na conceção dos estudos e pelas diferentes formas como estes efetuaram as análises dos custos. Para além das diferenças metodológicas no que diz respeito aos custos das readmissões e variabilidade que encontrámos pode, ainda, refletir diferentes maneiras de organizar os cuidados de saúde, nomeadamente, no que diz respeito ao momento da transição após a alta, à gestão do doente em ambulatório ou à alocação de outros recursos. Esta tão grande disparidade, apesar de se terem padronizado os custos originais, dificultou de sobremaneira a comparação dos custos das readmissões entre os diversos trabalhos.

Apesar de 21 dos estudos incluídos terem adotado a perspetiva social limitada, nem sempre foi perceptível perceber que impacto as readmissões tiveram nos custos de transporte, produtividade, reforma antecipada e absentismo. Seria importante, por isso, que os estudos padronizassem a maneira como contabilizam os custos de saúde e que, no futuro, para além da perspetiva dos serviços/sector da saúde, fornecessem a perspetiva do doente e/ou seus familiares/cuidadores informais.⁷

Dos estudos observados apenas *Stein et al*²²² identificou a readmissão dos doentes com AVCi num hospital diferente do hospital onde tinha ocorrido a readmissão index, como fator preditor do custo de readmissão. Dos restantes estudos, apenas, quatro reportaram fatores de risco de readmissão, e que não foram diferentes aos que já estão descritos na literatura. Esta circunstância, de tão poucos estudos apresentarem este tipo

de informação, pode explicar-se pela particularidade da maior parte deles terem como objetivo o cálculo dos custos totais do AVC e não o das readmissões em particular.

Devido à, já mencionada, heterogeneidade não foi possível efetuar um agrupamento de dados ou uma meta-análise. Denotando, como Rajsic et al identificou,²¹⁹ a necessidade de padronizar as metodologias e de estabelecer categorias de serviços de saúde clinicamente relevantes, que devem ser tidos em conta na realização de estudos que reportem custos em saúde.

Apesar das várias dificuldades encontradas na síntese dos diversos dados sobre os custos das readmissões, os resultados encontrados nesta revisão sistemática rápida possibilitaram a identificação de várias áreas onde o conhecimento sobre os custos de readmissão após um AVC ainda é insuficiente. Além disso, evidenciou o considerável impacto financeiro que essas readmissões podem representar não apenas para as instituições de saúde, mas também para os doentes e seus familiares/cuidadores.

Capítulo VII

Conclusões

Apesar de as readmissões serem um tema complexo e disputado na literatura, são consideradas um marcador de qualidade de saúde, acessível e mensurável, das várias etapas do contínuo de cuidados ao doente com DVC. Nos últimos anos as readmissões, por serem consideradas frequentes e dispendiosas, têm atraído a atenção dos decisores em saúde, para assim se adotarem medidas visando a sua redução, como forma de melhorar a qualidade dos cuidados, reduzindo simultaneamente os custos.

Este projeto de investigação, que incidiu sobre as (re)admissões hospitalares e os custos associados às readmissões dos doentes que sofreram um acidente vascular cerebral, aumentou o conhecimento nesta área, que poderá ser utilizado, pelos decisores de saúde, para adotar medidas que visem a sua redução.

Resumidamente, as principais conclusões desta investigação foram as seguintes:

- Apesar do AVC ter sido mais frequente nas mulheres, não existiram diferenças entre sexos, na gravidade do AVC ou na mortalidade aos 30 e 90 dias.
- A gravidade do AVC, o estado funcional pré-AVC, a diabetes, e a fibrilação auricular foram fatores de risco de mortalidade.
- No Norte de Portugal, e ao contrário do que se observa noutras realidades, não existem diferenças no tratamento e nos cuidados hospitalares que são oferecidos às mulheres e aos homens com um primeiro AVC.
- Nos doentes com um primeiro AVC, mais de um terço dos sobreviventes ao AVC index não foram internados, sendo que estes apresentavam determinadas características clínicas e demográficas que poderão, em parte, explicar esta circunstância. Os doentes internados recorreram precocemente ao SU, eram mais novos e apresentaram uma maior incidência de patologias cardíacas, hemorragias intracranianas e AVC mais graves.
- Em comparação com os doentes não internados, a taxa de readmissão/morte foi mais elevada nos doentes internados, no entanto, esta diferença foi devida a outros fatores que não só a hospitalização *per se*.

- No geral, um terço dos doentes foram readmitidos/morreram durante o primeiro ano após terem sofrido um primeiro AVC, tendo a maior parte destes eventos ocorrido nos primeiros seis meses.
- Não existiram diferenças na taxa de readmissão/morte entre os AVCi e AVCh, tendo as readmissões neste tipo de AVC ocorrido nos doentes com idade ≥ 65 anos de idade.
- Identificámos como principais causas de readmissão: as infeções, as readmissões relacionadas com o AVC (sobretudo a recorrência do AVC) e as doenças cardiovasculares.
- As readmissões relacionadas com o AVC e as potencialmente preveníveis perduram ao longo do tempo, embora tivessem ocorrido, sobretudo, nos primeiros meses pós-AVC. Este achado sugere eventuais dificuldades nos cuidados de transição e na prevenção secundária.
- A mortalidade ocorrida durante os episódios de readmissão foi elevada, comprovando o efeito nocivo que as readmissões pós-AVC podem ter no prognóstico vital dos doentes.
- Identificámos como principais fatores de risco de readmissão: a idade, o estado funcional pré e pós-AVC, a diabetes, a duração do tempo de internamento e o sexo masculino. Será importante atuar nos fatores que poderão ser modificáveis para reduzir as readmissões.
- Identificámos e sintetizámos numa revisão sistemática rápida, pela primeira vez, os custos das readmissões, tendo demonstrado que os seus custos, no primeiro ano de seguimento, podem representar até um quarto dos custos do AVC.
- Registámos uma elevada heterogeneidade nos estudos incluídos nesta revisão sistemática rápida, pelo que não foi possível efetuar um agrupamento de dados ou uma meta-análise. No futuro os estudos a realizar nesta área deverão padronizar as metodologias na contabilização dos custos das readmissões no AVC.

Em suma, esta investigação revelou importantes informações, que poderão ser utilizadas como ponto de partida para adoção de estratégias que visem a redução das readmissões e desta forma diminuir as consequências nefastas que impõem aos doentes e aos seus familiares, assim como ao erário público.

Capítulo VIII
Perspectivas Futuras

A redução das readmissões é uma tarefa exigente e multifacetada que impõe uma intervenção multidisciplinar nas diversas etapas dos cuidados do doente com AVC, e o envolvimento dos profissionais de saúde dos cuidados de saúde secundários e primários.

São várias as intervenções descritas na literatura que visam a melhoria dos cuidados de saúde com vista à redução das readmissões. No âmbito dessas intervenções, destacam-se, pela sua reconhecida importância e conforme o plano de ação Europeu para o AVC (previsto para os anos 2018-2030), aquelas que melhoram a transição nos cuidados de saúde.²²³⁻²²⁶

Transição de cuidados define-se como um conjunto de ações destinadas a assegurar a coordenação e continuidade dos cuidados de saúde entre diferentes locais ou diferentes níveis de cuidados.²²⁴ Estas intervenções são especialmente importantes nos primeiros dias logo após a alta, podendo, segundo *Hansen et al*,²²⁵ ser categorizadas em: intervenções antes da alta hospitalar, intervenções depois da alta hospitalar e intervenções no processo de transição de cuidados. *Blanc et al*¹⁶⁴ baseada em duas meta-análises, resumiu, baseada nesta taxonomia, as medidas que com maior frequências têm sido propostas e estudadas, nesta área e que se resumem na tabela 1.^{225,227} Uma das medidas que permitirá assegurar a continuidade de cuidados de saúde após um internamento, e ainda não referida explicitamente nessa tabela, será a fusão dos prestadores de saúde de diferentes níveis numa única entidade, a também chamada integração vertical. Esta medida visa, desta forma, reduzir a fragmentação dos cuidados e as suas consequências negativas, em particular, para os doentes com maior fragilidade.²²⁸ Em Portugal, no trabalho efetuado por *Silvia et al*²²⁸, a integração vertical dos cuidados de saúde foi associada a uma redução dos reinternamentos, embora não se tenham registado melhorias em todas as instituições ou grupos específicos de patologias. Outra medida que poderá, em teoria, influenciar a TxRead no contexto da transição dos cuidados de saúde é a implementação da alta precoce com apoio domiciliário. Este tipo específico de alta envolve cuidados de saúde domiciliários, nos quais se incluem a reabilitação, que são assegurados por equipas multidisciplinares bem organizadas.²²⁶ Para alguns autores esta modalidade de alta parece ser capaz de melhorar o prognóstico a longo prazo e ao mesmo tempo reduzir os custos para os serviços de saúde, em comparação com os cuidados intra-hospitalares.^{226,229} Os resultados do ensaio HOMECARE, realizado por *Santana et al*²²⁹, demonstrou ser possível implementar os procedimentos de alta precoce no nosso país,

pese não ter demonstrado diferenças nos resultados da incapacidade aos 6 meses entre os dois grupos estudados. Os resultados deste estudo estão em consonância com alguns dos trabalhos incluídos uma meta-análise realizada neste âmbito, a qual demonstrou com um grau de evidência baixo a moderado, que esta modalidade de alta, em comparação com os cuidados hospitalares, embora reduza a duração do internamento e a possibilidade do doente ser institucionalizado num lar, não influencia, no caso da DVC, o risco de readmissão hospitalar.²³⁰ Os resultados deste, e de outros estudos, permitem concluir que

Tabela 1. Principais intervenções que visam reduzir as readmissões

Intervenções testadas para reduzir as readmissões	
Intervenções antes da alta	Intervenções após a alta
Educação para a saúde do doente Ensinaamentos de autogestão Planificação da alta Intervenção sobre a farmacoterapia: - Reconciliação da medicação - Educação na utilização de medicação específica (insulina, hipocoagulantes) - Informações que visam aumentar a adesão e a compreensão ao plano terapêutico Planificação das consultas após a alta Contacto oportuno com o médico de família do doente Planificação dos tratamentos de reabilitação	Seguimento do doente em tempo oportuno Seguimento/contacto com o doente via telefone Ter uma linha de contacto disponível para o doente (telefone, email) Visita domiciliária após a alta Telemonitorização (transmissão eletrónica de diferentes parâmetros clínicos) Assegurar a continuidade, sem hiatos, dos tratamentos de reabilitação
Intervenções no período de transição de cuidados	
Criar um gestor de transição de cuidados Instruções para alta centrada no doente (materiais/documentos específicos para o doente) Assegurar a continuidade de cuidados (aumento da presença dos prestadores de cuidados) Reforçar o recurso aos serviços disponíveis Reforçar recurso aos serviços de reabilitação (reforçar a capacidade funcional)	

Tabela adaptada das referências 164, 223-227

apesar de algumas das ações preconizadas na Tabela 1 serem simples e fáceis de adotar, aquelas intervenções com maior efetividade são complexas e difíceis de implementar na vida real.^{225,227,228,231} Neste âmbito as tecnologias de informação, nomeadamente a telemedicina, parecem ser bastante apelativas para facilitar e monitorizar as medidas de transição de cuidados, podendo contribuir, dessa maneira, para reduzir o número de readmissões.²³²

A utilização de modelos preditores de risco de readmissão, pelo já exposto, ganha especial relevância, uma vez que podem identificar aqueles doentes em maior risco de readmissão, e desta forma, melhor direcionar as intervenções que visam melhorar a transição de cuidados.¹⁵⁵ No entanto, até ao momento, ainda não foi validado um modelo preditor ajustado ao risco que prediga o risco de readmissão após um AVC.¹⁵⁵ Por outro lado, muitos dos estudos sobre readmissões no AVC incide, sobretudo, nos 30 dias após a alta. Desta forma, estes modelos poderão não considerar alguns dos preditores das readmissões que ocorrem no médio/longo prazo e que, provavelmente, revelariam outro tipo de problemas (*p.e.* lacunas na prevenção secundária).¹⁰ Porém, será previsível, que num futuro próximo, com o desenvolvimento de novas ferramentas se consiga validar um modelo preditor de risco de readmissão no AVC mais completo. Como exemplo, *Romero-Brufau et al*²³³ e mais recentemente *Michailidis et al*,²³⁴ começaram a desenvolver modelos preditores de risco de readmissão de uma forma experimental utilizando, para isso, a inteligência artificial.

Na prevenção das readmissões é fundamental a participação e o envolvimento dos doentes e dos seus familiares, em todas as fases dos cuidados do AVC.⁷ Desta forma, assumem especial relevância os trabalhos sobre readmissões que se centram na perspetiva do doente.^{235,236} Apesar disso, a maior parte dos estudos sobre readmissões centram-se, sobretudo, na perspetiva do hospital ou dos sistemas de saúde, sendo escassos os trabalhos que, dentro de um determinado contexto, clínico, demográfico e social, incorporam ou examinam a perspetiva do doente e suas famílias sobre as razões da sua readmissão.²³⁵ Alguns dos estudos, centrados no doente, revelaram várias áreas que poderão ser alvo de futuras intervenções. Como, são exemplo, a melhoria da gestão de sintomas, o planeamento de autocuidados, a clarificação das instruções sobre as medidas a cumprir no pós-alta e a consciencialização do doente e suas famílias dos recursos disponíveis no ambulatório.²³⁶ Outro aspeto importante será melhorar a literacia para a saúde sobre o AVC dos doentes e dos seus cuidadores. Na população portuguesa *Andrade et al*,²³⁷ verificou existirem importantes lacunas no conhecimento específico sobre as doenças cérebro-cardiovasculares, a título de exemplo, menos de metade dos inquiridos, no seu estudo, respondeu que ativar os serviços de emergência (linha 112) era a atitude mais adequada a tomar na presença de sinais/sintomas de AVC ou de EAM. No mesmo sentido, *Moreira et al*,²¹³ observaram que apenas 39,7% dos inquiridos conseguiram identificar os três sinais de AVC da campanha pública “Seja mais rápido que o AVC”.

No nosso país, em 2004, num trabalho efetuado num centro terciário 17,8% das pessoas internadas por AVC foram encaminhadas para uma instituição e a maioria das restantes tiveram alta para o domicílio. Este estudo revelava o pouco suporte social e a paucidade de cuidados continuados que, nessa altura, estes indivíduos, sobretudo os com alguma dependência, disponham após a alta hospitalar. Desta situação resultava, entre outros aspetos, uma sobrecarga emocional e financeira acrescida sobre os doentes e seus familiares.²³⁸ Numa tentativa de alterar esta situação foi criada, em 2006, a Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI), cujos principais objetivos são a melhoria das condições de vida e de bem-estar das pessoas em situação de dependência, incluído o apoio aos familiares e cuidadores informais, na respetiva qualificação e na prestação de cuidados.²³⁹ A existência da RNCCI ou outro tipo de apoio, como são exemplo as altas precoces com apoio domiciliário, poderá ter influenciado, em Portugal e nos últimos anos, as readmissões.²⁴⁰ A melhoria do suporte multidisciplinar prestado ao doente com AVC após a alta e uma melhor continuidade nos seus cuidados terá diminuído nos anos mais recentes, em teoria, o número de readmissões.²³⁹ Porém, ainda que a RNCCI estivesse nessa altura em fase de implementação, nos anos de 2010 e 2011, num hospital terciário do centro do país, apenas tinham sido referenciados para esta rede 21,4% e 23,5%, respetivamente, dos doentes internados por AVC.²³⁹ Seria importante, por este motivos, clarificar como, nas últimas décadas, a existência da RNCCI influenciou as TxRead e os seus custos.

Os procedimentos de recanalização arterial, como a trombólise e a trombectomia, são considerados fundamentais no tratamento do AVCi, uma vez que permitem a recanalização do vaso afetado e o restabelecimento da circulação cerebral.²⁴¹ Desta forma, este tipo de terapêuticas possibilitam uma melhor recuperação funcional (menor incapacidade) e uma diminuição da mortalidade.^{85,86,242} Porém, ainda são exíguos os trabalhos que estudam, a nível populacional, o impacto deste tipo de tratamentos nas readmissões pós-AVC.^{243,244} Em Portugal, um estudo retrospectivo revelou que a taxa nacional de tratamento endovascular do AVCi é uma das mais altas entre os países europeus, existindo, contudo, assimetrias regionais no seu acesso.²⁴² Desta forma, por maioria de razões, como previsto pela Organização Mundial do AVC e pelo, já citado plano de ação Europeu para o AVC, será relevante estudar, no nosso país, as causas, a frequência e a distribuição regional das readmissões após as terapêuticas de recanalização.^{226,245,246}

Algumas das readmissões podem ser devidas à história natural da doença e ao agravamento de outras doenças crónicas ou comorbilidades, outras, porém, ocorrem pela dificuldade na gestão dos cuidados de final de vida do doente com AVC.^{15,61,247} Com efeito, *Asplund et al.*²⁴⁷ observou, na Suécia, que 37% das mortes de doentes com AVC em final de vida ocorreram durante uma readmissão hospitalar. Por estas razões, as medidas paliativas e as decisões de fim de vida são cada vez mais reconhecidas como sendo importantes no AVC. Estes aspetos realçam, pois, a importância da existência de diretivas antecipadas e a necessidade de uma abordagem precoce por parte dos cuidados paliativos.²⁴⁸ No entanto, o processo de tomada de decisão neste tipo de cuidados é extremamente complexo, sendo fundamental o envolvimento dos familiares, por forma a formular um plano de cuidados de acordo com os desejos do doente.²⁴⁸ Este assunto parece estar ainda pouco estudado em Portugal, sendo pertinente, em futuros trabalhos, clarificar qual a frequência deste tipo de readmissões, por forma a minorar o seu impacto nos cuidados de saúde do doente com AVC e em fim de vida.

Por fim, no nosso país, apesar de existirem algumas publicações sobre os custos das readmissões, é ainda grande o vazio de informação sobre os custos de readmissão no contexto das DVC. Um trabalho desta natureza poderia ser útil não só no contexto de gestão hospitalar, mas também no geral para o SNS, uma vez que permitiria uma melhor alocação de recursos e a implementar políticas de saúde para reduzir o ónus das readmissões.

Na ciência sempre que se responde a uma pergunta muitas outras questões surgem de seguida, que no futuro seriam de interesse responder:

- A nível nacional, qual a dimensão e as características das readmissões após um primeiro AVC? E que influencia teve a RNCCI neste tipo de readmissões?
- No nosso país, quais são as causas, a frequência e a distribuição regional das readmissões após as terapias de recanalização para o AVC?
- Qual será, em Portugal, a perspetiva do doente com AVC que foi readmitido e/ou dos familiares e cuidadores?

- Baseado nos dados obtidos nesta investigação, será possível efetuar e validar em Portugal um modelo preditor das readmissões após um AVC?
- Qual o impacto das tecnologias de informação nas taxas de readmissão?
- Como desenvolver e aplicar os processos de inteligência artificial no estudo das readmissões após um AVC em Portugal?
- Quais os custos, em Portugal, na perspetiva social limitada, das readmissões após um AVC?

Bibliografia

1. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.
2. Avan A, Digaleh H, Di Napoli M, et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMC Med.* 2019;17(1):191.
3. Bustamante A, Garcia-Berrocso T, Rodriguez N, et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med.* 2016;29:9-21.
4. Ruano L, Araujo N, Branco M, et al. Prevalence and Causes of Cognitive Impairment and Dementia in a Population-Based Cohort From Northern Portugal. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2019;34(1):49-56.
5. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J.* 2020;5(1):17-25.
6. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):105-118.
7. Lip GYH, Lane DA, Lenarczyk R, et al. Integrated care for optimizing the management of stroke and associated heart disease: a position paper of the European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J.* 2022;43(26):2442-2460.
8. Zhong W, Geng N, Wang P, Li Z, Cao L. Prevalence, causes and risk factors of hospital readmissions after acute stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2016;37(8):1195-1202.
9. Rao A, Barrow E, Vuik S, Darzi A, Aylin P. Systematic Review of Hospital Readmissions in Stroke Patients. *Stroke Res Treat.* 2016;2016:9325368.
10. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Jones SB, et al. Predictors of hospital readmission after stroke: a systematic review. *Stroke.* 2010;41(11):2525-2533.
11. Kilkenny MF, Dewey HM, Sundararajan V, et al. Readmissions after stroke: linked data from the Australian Stroke Clinical Registry and hospital databases. *Med J Aust.* 2015;203(2):102-106.
12. Sennfalt S, Petersson J, Ullberg T, Norrving B. Patterns in hospital readmissions after ischaemic stroke - An observational study from the Swedish stroke register (Riksstroke). *Eur Stroke J.* 2020;5(3):286-296.
13. Friebe R, Hauck K, Aylin P, Steventon A. National trends in emergency readmission rates: a longitudinal analysis of administrative data for England between 2006 and 2016. *BMJ open.* 2018;8(3):e020325.
14. Kind AJ, Smith MA, Liou JI, Pandhi N, Frytak JR, Finch MD. The price of bouncing back: one-year mortality and payments for acute stroke patients with 30-day bounce-backs. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(6):999-1005.
15. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1418-1428.
16. Kristensen SR, Bech M, Quentin W. A roadmap for comparing readmission policies with application to Denmark, England, Germany and the United States. *Health Policy.* 2015;119(3):264-273.
17. ACSS. Termos de referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2022. https://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/02/TR-Contratualizacao_2022_VF.pdf. Published 2021. Accessed 30/10/2022.
18. ACSS. Enquadramento e objetivos dos relatórios benchmarking. https://benchmarking-acss.min-saude.pt/BH_Enquadramento/Objetivos. Published 2017. Accessed 30/10/2022.

19. Leitaó A, Brito A, Pinho J, et al. Predictors of hospital readmission 1 year after ischemic stroke. *Intern Emerg Med*. 2017;12(1):63-68.
20. Nzwalo H, Nogueira J, Guilherme P, et al. Hospital readmissions after spontaneous intracerebral hemorrhage in Southern Portugal. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;169:144-148.
21. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418-2427.
22. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
23. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113-130.
24. Portegies MLP, Koudstaal PJ, Ikram MA. Chapter 14 - Cerebrovascular disease. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 138. Elsevier; 2016:239-261.
25. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-2293.
26. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack--proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1713-1716.
27. Feigin V, Norrving B, Sudlow CLM, Sacco RL. Updated Criteria for Population-Based Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Studies for the 21st Century. *Stroke*. 2018;49(9):2248-2255.
28. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):934-943.
29. Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, et al. Incidence of Brain Infarcts, Cognitive Change, and Risk of Dementia in the General Population: The AGES-Reykjavik Study (Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study). *Stroke*. 2017;48(9):2353-2360.
30. Hachinski V, Einhaupl K, Ganten D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement*. 2019;15(7):961-984.
31. Jolly AA, Nannoni S, Edwards H, Morris RG, Markus HS. Prevalence and Predictors of Vascular Cognitive Impairment in Patients With CADASIL. *Neurology*. 2022.
32. Langhorne P, Ramachandra S, Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD000197.
33. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD000213.
34. Roaldsen MB, Jusufovic M, Berge E, Lindekleiv H. Endovascular thrombectomy and intra-arterial interventions for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6:CD007574.
35. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18-29.
36. Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, et al. Global stroke statistics 2022. *Int J Stroke*. 2022;17474930221123175.
37. Li L, Scott CA, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2020;51(5):1372-1380.

38. Correia M, Magalhaes R, Felgueiras R, Quintas C, Guimaraes L, Silva MC. Changes in stroke incidence, outcome, and associated factors in Porto between 1998 and 2011. *Int J Stroke*. 2017;12(2):169-179.
39. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-254.
40. Uva M, Dias CM. Prevalência de Acidente Vascular Cerebral na população portuguesa. *Boletim Epidemiológico Observações*. 2014;2(9):12-14.
41. Magalhaes R, Abreu P, Correia M, Whiteley W, Silva MC, Sandercock P. Functional status three months after the first ischemic stroke is associated with long-term outcome: data from a community-based cohort. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):46-54.
42. INE. Mortes por doenças do aparelho respiratório aumentaram 3,8% - 2018. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=399595079&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt. Accessed 23-10-2022.
43. Murphy SJX, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*. 2020;48(9):561-566.
44. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53(7):e282-e361.
45. Caplan LR. *Stroke*. Springer Publishing Company; 2005.
46. Broderick JP, Grotta JC, Naidech AM, et al. The Story of Intracerebral Hemorrhage: From Recalcitrant to Treatable Disease. *Stroke*. 2021;52(5):1905-1914.
47. Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(15):1819-1831.
48. Guo Z-N, Xing Y, Wang S, Ma H, Liu J, Yang Y. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: Diffuse and sustained. *Scientific Reports*. 2015;5(1):15269.
49. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Practical Neurology*. 2020;20(5):356-367.
50. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(10):74.
51. Wolf ME, Sauer T, Alonso A, Hennerici MG. Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. *Journal of Neurology*. 2012;259(7):1284-1289.
52. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(10):2592-2597.
53. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):70.
54. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med*. 2021;134(12):1457-1464.
55. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495.
56. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
57. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
58. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-2984.

59. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(5):502-508.
60. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005;58(5):688-697.
61. Bjerkreim AT. *Hospital readmission after ischemic stroke or TIA* [Doctoral Thesis]: Bergen Stroke Research Group, University of Bergen; 2019.
62. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(1):1-5.
63. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet.* 1991;337(8756):1521-1526.
64. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310.
65. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754-3832.
66. Hill VA, Towfighi A. Modifiable Risk Factors for Stroke and Strategies for Stroke Prevention. *Semin Neurol.* 2017;37(3):237-258.
67. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(5):1545-1588.
68. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761-775.
69. Hauer AJ, Ruigrok YM, Algra A, et al. Age-Specific Vascular Risk Factor Profiles According to Stroke Subtype. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
70. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases.* 2015;3(5):418-429.
71. Langhorne P, O'Donnell MJ, Chin SL, et al. Practice patterns and outcomes after stroke across countries at different economic levels (INTERSTROKE): an international observational study. *Lancet.* 2018;391(10134):2019-2027.
72. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.
73. Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, et al. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). *Observações_ Boletim Epidemiológico.* 2017;9:11-14.
74. Monteiro P. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2018;37(4):307-313.
75. Cunha L. [Non valvular atrial fibrillation: the neurologist's perspective]. *Rev Port Cardiol.* 2012;31 Suppl 1:27-31.
76. Raposo JL. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2020;15:19-27.
77. Bourbon M, Alves AC, Rato Q. *Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa.* 2019.
78. Azevedo E, Ribeiro JA, Lopes F, Martins R, Barros H. Cold: a risk factor for stroke? *J Neurol.* 1995;242(4):217-221.

79. Lavados PM, Olavarria VV, Hoffmeister L. Ambient Temperature and Stroke Risk: Evidence Supporting a Short-Term Effect at a Population Level From Acute Environmental Exposures. *Stroke*. 2018;49(1):255-261.
80. Magalhaes R, Silva MC, Correia M, Bailey T. Are stroke occurrence and outcome related to weather parameters? Results from a population-based study in northern Portugal. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):542-551.
81. Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planet Health*. 2021;5(8):e542-e552.
82. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol*. 2022;85(5):349-366.
83. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
84. Moutinho M, Magalhães R, Correia M, Silva MC. [A community-based study of stroke code users in northern Portugal]. *Acta Med Port*. 2013;26(2):113-122.
85. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;20(4):304-316.
86. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12.
87. Davies L, Delcourt C. Current approach to acute stroke management. *Intern Med J*. 2021;51(4):481-487.
88. Rodgers H, Price C. Stroke unit care, inpatient rehabilitation and early supported discharge. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(2):173-177.
89. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII.
90. Dawson J, Bejot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):I-II.
91. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804-1818.
92. Amritphale A, Fonarow GC, Amritphale N, Omar B, Crook ED. All-cause unplanned readmissions in the United States: insights from the Nationwide Readmission Database. *Intern Med J*. 2021.
93. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7):840-855.
94. Uk-Tia Study G. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6618):316-320.
95. Corrigan AE, Carter B, Smith A, Pennington A, Hewitt J. MORE PREClSE: a multicentre prospective study of patient reported outcome measures in stroke morbidity: a cross sectional study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):145.
96. Behrouz R, Birnbaum L. *Complications of Acute Stroke: A Concise Guide to Prevention, Recognition, and Management*. Springer Publishing Company; 2019.
97. Balamis JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):357-371.
98. Goldfield NI, McCullough EC, Hughes JS, et al. Identifying potentially preventable readmissions. *Health Care Financ Rev*. 2008;30(1):75-91.

99. Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, Kringos DS, Klazinga NS, Steyerberg EW. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS One*. 2014;9(11):e112282.
100. Kilkenny MF, Longworth M, Pollack M, et al. Factors associated with 28-day hospital readmission after stroke in Australia. *Stroke*. 2013;44(8):2260-2268.
101. Shuster C, Hurlburt A, Tam P, Staples J. Unplanned hospital readmissions in British Columbia. 2018.
102. Bogh SB, Flojstrup M, Moller S, et al. Readmission trends before and after a national reconfiguration of emergency departments in Denmark. *J Health Serv Res Policy*. 2022;13558196221108894.
103. Sousa-Pinto B, Gomes AR, Oliveira A, et al. [Hospital readmissions in Portugal over the last decade]. *Acta Med Port*. 2013;26(6):711-720.
104. Meireles J, Oliveira A, Silva A, Abreu P, Azevedo E. Readmission after stroke – a preliminary study of a Portuguese stroke unit. Paper presented at: Cerebrovasc Dis 2012.
105. Busse R, Panteli D, Quentin W. An introduction to healthcare quality: defining and explaining its role in health systems. In: Busse R, Klazinga N, Panteli D, Quentin W, eds. *Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies*. Copenhagen (Denmark)2019.
106. Jimenez-Puente A, Garcia-Alegria J, Gomez-Aracena J, et al. Readmission rate as an indicator of hospital performance: the case of Spain. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004;20(3):385-391.
107. Donabedian A. *Explorations in Quality Assessment and Monitoring: The Definition of Quality and Approaches to its Assessment*. Ache Management; 1980.
108. Carinci F, Van Gool K, Mainz J, et al. Towards actionable international comparisons of health system performance: expert revision of the OECD framework and quality indicators. *Int J Qual Health Care*. 2015;27(2):137-146.
109. WHO. *Manual de políticas e estratégias para a qualidade dos cuidados de saúde: uma abordagem prática para formular políticas e estratégias destinadas a melhorar a qualidade dos cuidados de saúde [Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care]*. Genebra: World Health Organization; 2018.
110. Quentin W, Partanen V-M, Klazinga N. Measuring healthcare quality. In: Busse R, Klazinga N, Panteli D, Quentin W, eds. *Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies*. Copenhagen (Denmark)2019.
111. Donabedian A. *An introduction to quality assurance in health care*. Oxford University Press; 2002.
112. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(6):523-530.
113. Calhoun C. *Oxford Dictionary of Social Sciences*. New York: Oxford University Press; 2002.
114. Kelley E, Hurst J. Health care quality indicators project: conceptual framework paper. 2006.
115. Costa C, Lopes S. *Avaliação do desempenho dos hospitais públicos (Internamento) em Portugal Continental: 2013*. Lisboa: Grupo de Disciplinas de Gestão em Organizações de Saúde. ENSP. Universidade Nova de Lisboa.; 2015.
116. Costa HVS. *Readmissões em psiquiatria e saúde mental: custos diretos e caracterização*. [Tese de Mestrado.]. Escola Nacional de Saúde Pública.: ENSP - Dissertações de Mestrado em Gestão da Saúde., Universidade de Lisboa; 2021.

117. Fischer C, Anema HA, Klazinga NS. The validity of indicators for assessing quality of care: a review of the European literature on hospital readmission rate. *Eur J Public Health*. 2012;22(4):484-491.
118. Rumball-Smith J, Hider P. The validity of readmission rate as a marker of the quality of hospital care, and a recommendation for its definition. *N Z Med J*. 2009;122(1289):63-70.
119. Ashton CM, Kuykendall DH, Johnson ML, Wray NP, Wu L. The association between the quality of inpatient care and early readmission. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):415-421.
120. Stone JL, Hoffman G. *Medicare hospital readmissions: Issues, policy options and PPACA*. Congressional Research Service Washington, DC; 2010.
121. Ashton CM, Wray NP. A conceptual framework for the study of early readmission as an indicator of quality of care. *Soc Sci Med*. 1996;43(11):1533-1541.
122. Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1074-1081.
123. Weissman JS, Ayanian JZ, Chasan-Taber S, Sherwood MJ, Roth C, Epstein AM. Hospital readmissions and quality of care. *Med Care*. 1999;37(5):490-501.
124. Clarke A. Readmission to hospital: a measure of quality or outcome? *Qual Saf Health Care*. 2004;13(1):10-11.
125. Vest JR, Gamm LD, Oxford BA, Gonzalez MI, Slawson KM. Determinants of preventable readmissions in the United States: a systematic review. *Implement Sci*. 2010;5:88.
126. Milne R, Clarke A. Can readmission rates be used as an outcome indicator? *BMJ*. 1990;301(6761):1139-1140.
127. Alverson BK, O'Callaghan J. Hospital readmission: quality indicator or statistical inevitability? *Pediatrics*. 2013;132(3):569-570.
128. Nasir K, Lin Z, Bueno H, et al. Is same-hospital readmission rate a good surrogate for all-hospital readmission rate? *Med Care*. 2010;48(5):477-481.
129. Taylor K, Davidson PM. Readmission to the hospital: common, complex and time for a re-think. *J Clin Nurs*. 2021;30(17-18):e56-e59.
130. Kangovi S, Grande D. Hospital readmissions--not just a measure of quality. *JAMA*. 2011;306(16):1796-1797.
131. van Walraven C. The Utility of Unplanned Early Hospital Readmissions as a Health Care Quality Indicator. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1812-1814.
132. Jencks SF. Defragmenting care. *Ann Intern Med*. 2010;153(11):757-758.
133. Yam CH, Wong EL, Chan FW, et al. Avoidable readmission in Hong Kong--system, clinician, patient or social factor? *BMC Health Serv Res*. 2010;10:311.
134. Axon RN, Williams MV. Hospital readmission as an accountability measure. *JAMA*. 2011;305(5):504-505.
135. Papanicolas I, Orav EJ, Jha AK. Is mortality readmissions bias a concern for readmission rates under the Hospital Readmissions Reduction Program? *Health Serv Res*. 2020;55(2):249-258.
136. Laudicella M, Li Donni P, Smith PC. Hospital readmission rates: signal of failure or success? *J Health Econ*. 2013;32(5):909-921.
137. Psotka MA, Fonarow GC, Allen LA, et al. The Hospital Readmissions Reduction Program: Nationwide Perspectives and Recommendations: A JACC: Heart Failure Position Paper. *JACC Heart Fail*. 2020;8(1):1-11.
138. Bhalla A, Wang Y, Rudd A, Wolfe CD. Does Admission to Hospital Affect Trends in Survival and Dependency After Stroke Using the South London Stroke Register? *Stroke*. 2016;47(9):2269-2277.
139. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):235-243.

140. Paul NL, Koton S, Simoni M, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, Rothwell PM. Feasibility, safety and cost of outpatient management of acute minor ischaemic stroke: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(3):356-361.
141. Halfon P, Eggli Y, van Melle G, Chevalier J, Wasserfallen JB, Burnand B. Measuring potentially avoidable hospital readmissions. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(6):573-587.
142. van Walraven C, Bennett C, Jennings A, Austin PC, Forster AJ. Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review. *CMAJ*. 2011;183(7):E391-402.
143. Kneepkens EL, Brouwers C, Singotani RG, de Bruijne MC, Karapinar-Carkit F. How do studies assess the preventability of readmissions? A systematic review with narrative synthesis. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):128.
144. Landrum L, Weinrich S. Readmission data for outcomes measurement: identifying and strengthening the empirical base. *Qual Manag Health Care*. 2006;15(2):83-95.
145. Clarke A. Are readmissions avoidable? *BMJ*. 1990;301(6761):1136-1138.
146. Oddone EZ, Weinberger M, Horner M, et al. Classifying general medicine readmissions. Are they preventable? Veterans Affairs Cooperative Studies in Health Services Group on Primary Care and Hospital Readmissions. *J Gen Intern Med*. 1996;11(10):597-607.
147. Singotani RG, Karapinar F, Brouwers C, Wagner C, de Bruijne MC. Towards a patient journey perspective on causes of unplanned readmissions using a classification framework: results of a systematic review with narrative synthesis. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):189.
148. Graham KL, Wilker EH, Howell MD, Davis RB, Marcantonio ER. Differences between early and late readmissions among patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):741-749.
149. Heggstad T, Lilleeng SE. Measuring readmissions: focus on the time factor. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(2):147-154.
150. Chin DL, Bang H, Manickam RN, Romano PS. Rethinking Thirty-Day Hospital Readmissions: Shorter Intervals Might Be Better Indicators Of Quality Of Care. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(10):1867-1875.
151. Graham KL, Dike O, Doctoroff L, et al. Preventability of early vs. late readmissions in an academic medical center. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178718.
152. Rohweder G, Salvesen O, Ellekjaer H, Indredavik B. Hospital readmission within 10 years post stroke: frequency, type and timing. *BMC Neurol*. 2017;17(1):116.
153. Marks C, Loehrer S, McCarthy D. Hospital Readmissions: Measuring for Improvement, Accountability, and Patients. *Institute for Healthcare Improvement - Commonwealth Fund*. 2013;24:1-8.
154. Nagasako EM, Reidhead M, Waterman B, Dunagan WC. Adding socioeconomic data to hospital readmissions calculations may produce more useful results. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(5):786-791.
155. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA*. 2011;306(15):1688-1698.
156. Donze J, Aujesky D, Williams D, Schnipper JL. Potentially avoidable 30-day hospital readmissions in medical patients: derivation and validation of a prediction model. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):632-638.
157. Labrosciano C, Tavella R, Air T, Zeitz CJ, Worthley M, Beltrame JF. The LACE Index: A Predictor of Mortality and Readmission in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Healthc Qual*. 2021;43(5):292-303.
158. Hansen LO, Greenwald JL, Budnitz T, et al. Project BOOST: effectiveness of a multihospital effort to reduce rehospitalization. *J Hosp Med*. 2013;8(8):421-427.
159. Pedersen MK, Meyer G, Uhrenfeldt L. Risk factors for acute care hospital readmission in older persons in Western countries: a systematic review. *JBIM Database System Rev Implement Rep*. 2017;15(2):454-485.

160. Garcia-Perez L, Linertova R, Lorenzo-Riera A, Vazquez-Diaz JR, Duque-Gonzalez B, Sarria-Santamera A. Risk factors for hospital readmissions in elderly patients: a systematic review. *QJM*. 2011;104(8):639-651.
161. Feigenbaum P, Neuwirth E, Trowbridge L, et al. Factors contributing to all-cause 30-day readmissions: a structured case series across 18 hospitals. *Med Care*. 2012;50(7):599-605.
162. Conner KO, Meng H, Marino V, Boaz TL. Individual and Organizational Factors Associated With Hospital Readmission Rates: Evidence From a U.S. National Sample. *J Appl Gerontol*. 2020;39(10):1153-1158.
163. Deng Z, Wu X, Hu L, et al. Risk factors for 30-day readmission in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):11083-11105.
164. Blanc AL, Fumeaux T, Stirneman J, Bonnabry P, Schaad N. [Hospital readmissions: current problems and perspectives]. *Rev Med Suisse*. 2017;13(544-545):117-120.
165. Evers SM, Goossens ME, Ament AJ, Maarse JA. Economic evaluation in stroke research. An introduction. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(2):82-91.
166. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press; 2015.
167. INE, PORDATA. Despesa corrente em cuidados de saúde. <https://www.pordata.pt/Portugal/Despesa+corrente+em+cuidados+de+saúde-3010>. Published 2022. Updated 01-07-2022. Accessed 26-12-2022.
168. Stone JH. Medicare Hospital Readmissions: Issues, Policy Options and PPACA. Congressional Research Service (2010).
169. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(8):2361-2375.
170. Strilciuc S, Grad DA, Radu C, et al. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies. *J Med Life*. 2021;14(5):606-619.
171. Borges CM, Ramalho R, Bajanca M, et al. Implementação de um sistema de custeio por actividades nos hospitais do SNS. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2010;9.
172. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I, O'Brien JA. The time course of subsequent hospitalizations and associated costs in survivors of an ischemic stroke in Canada. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:99.
173. Costa C, Santana R, Lopes S. *Custos e Preços na Saúde: Passado, presente e futuro*. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos; 2013.
174. Meretoja A, Kaste M, Roine RO, et al. Direct costs of patients with stroke can be continuously monitored on a national level: performance, effectiveness, and Costs of Treatment episodes in Stroke (PERFECT Stroke) Database in Finland. *Stroke*. 2011;42(7):2007-2012.
175. Barros PP. [Health costs: basic issues]. *Acta Med Port*. 2013;26(5):496-498.
176. Kim DD, Silver MC, Kunst N, Cohen JT, Ollendorf DA, Neumann PJ. Perspective and Costing in Cost-Effectiveness Analysis, 1974-2018. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(10):1135-1145.
177. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(4):327-337.
178. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*. 2006;77(1):51-63.
179. Costa C, Santana R, Lopes S, Barriga N. A importância do apuramento de custos por doente: metodologias de estimação aplicadas ao internamento português. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2008;7:131-146.

180. ACSS. Grupos de Diagnóstico Homogêneos. Administração Central dos Sistemas de Saúde. <https://www2.acss.min-saude.pt/Default.aspx?TabId=460&language=pt-PT>. Published 2022. Accessed 26/12/2022.
181. Correia M, Silva MR, Matos I, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*. 2004;35(9):2048-2053.
182. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke*. 1996;27(3):550-558.
183. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke*. 1997;28(3):491-499.
184. Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 2000;31(4):858-862.
185. Lichtman JH, Allen NB, Wang Y, Watanabe E, Jones SB, Goldstein LB. Stroke patient outcomes in US hospitals before the start of the Joint Commission Primary Stroke Center certification program. *Stroke*. 2009;40(11):3574-3579.
186. Lakshminarayan K, Schissel C, Anderson DC, et al. Five-year rehospitalization outcomes in a cohort of patients with acute ischemic stroke: Medicare linkage study. *Stroke*. 2011;42(6):1556-1562.
187. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):915-926.
188. Teles J, Martinez J, Mouzinho M, Guilherme P, Marreiros A, Nzwalo H. Gender differences in long-term mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage in southern Portugal. *Porto Biomed J*. 2021;6(4):e137.
189. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-1090.
190. Arboix A, Cartanya A, Lowak M, et al. Gender differences and woman-specific trends in acute stroke: results from a hospital-based registry (1986-2009). *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;127:19-24.
191. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1032-1037.
192. Phan HT, Reeves MJ, Blizzard CL, et al. Sex Differences in Severity of Stroke in the INSTRUCT Study: a Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010235.
193. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AXY, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circ Res*. 2022;130(4):512-528.
194. Ribeiro S, Furtado C, Pereira J. Association between cardiovascular disease and socioeconomic level in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(11):847-854.
195. Navathe AS, Zhong F, Lei VJ, et al. Hospital Readmission and Social Risk Factors Identified from Physician Notes. *Health Serv Res*. 2018;53(2):1110-1136.
196. Leppert MH, Sillau S, Lindrooth RC, Poisson SN, Campbell JD, Simpson JR. Relationship between early follow-up and readmission within 30 and 90 days after ischemic stroke. *Neurology*. 2020;94(12):e1249-e1258.
197. Luengo-Fernandez R, Li L, Silver L, Gutnikov S, Beddows NC, Rothwell PM. Long-Term Impact of Urgent Secondary Prevention After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: Ten-Year Follow-Up of the EXPRESS Study. *Stroke*. 2022;53(2):488-496.
198. Teles de Araujo M, Canhao P. [Cost study of transient ischemic attack patients in a transient ischemic attack clinic]. *Acta Med Port*. 2011;24(5):681-686.
199. Emmett ES, Douiri A, Marshall IJ, Wolfe CDA, Rudd AG, Bhalla A. A comparison of trends in stroke care and outcomes between in-hospital and community-onset stroke - The South London Stroke Register. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212396.

200. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368(2):100-102.
201. Hsieh CY, Lin HJ, Hu YH, Sung SF. Stroke severity may predict causes of readmission within one year in patients with first ischemic stroke event. *J Neurol Sci*. 2017;372:21-27.
202. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965-972.
203. Edwards JD, Kapral MK, Fang J, Swartz RH. Long-term morbidity and mortality in patients without early complications after stroke or transient ischemic attack. *CMAJ*. 2017;189(29):E954-E961.
204. Palmer K, Vetrano DL, Padua L, et al. Frailty Syndromes in Persons With Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:1255.
205. Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA, Jr., Hasegawa K. Age-related differences in the rate and diagnosis of 30-day readmission after hospitalization for acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(7):717-724.
206. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):1961-1968.
207. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, O'Connell MDL, Wang Y. Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):427-435.
208. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2376-2386.
209. Li CY, Haas A, Pritchard KT, et al. Functional Status Across Post-Acute Settings is Associated With 30-Day and 90-Day Hospital Readmissions. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(12):2447-2453 e2445.
210. Shih SL, Gerrard P, Goldstein R, et al. Functional Status Outperforms Comorbidities in Predicting Acute Care Readmissions in Medically Complex Patients. *J Gen Intern Med*. 2015;30(11):1688-1695.
211. Hoyer EH, Needham DM, Atanelov L, Knox B, Friedman M, Brotman DJ. Association of impaired functional status at hospital discharge and subsequent rehospitalization. *J Hosp Med*. 2014;9(5):277-282.
212. Hoyer EH, Needham DM, Miller J, Deutschendorf A, Friedman M, Brotman DJ. Functional status impairment is associated with unplanned readmissions. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1951-1958.
213. Moreira E, Correia M, Magalhaes R, Silva MC. Stroke awareness in urban and rural populations from northern Portugal: knowledge and action are independent. *Neuroepidemiology*. 2011;36(4):265-273.
214. Jones SB, Sen S, Lakshminarayan K, Rosamond WD. Poststroke outcomes vary by pathogenic stroke subtype in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013;44(8):2307-2310.
215. Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, et al. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype. *J Neurol Sci*. 2019;403:31-37.
216. Nzwalo H, Felix C, Nogueira J, et al. Predictors of long-term survival after spontaneous intracerebral hemorrhage in southern Portugal: A retrospective study of a community representative population. *J Neurol Sci*. 2018;394:122-126.
217. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):219-223.
218. Shalchi Z, Saso S, Li HK, Rowlandson E, Tennant RC. Factors influencing hospital readmission rates after acute medical treatment. *Clin Med (Lond)*. 2009;9(5):426-430.

219. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019;20(1):107-134.
220. Ghatnekar O, Persson U, Asplund K, Glader EL. Costs for stroke in Sweden 2009 and developments since 1997. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(2):203-209.
221. Ghatnekar O, Persson U, Glader EL, Terent A. Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004;20(3):375-380.
222. Stein LK, Agarwal P, Thaler A, Kwon CS, Jette N, Dhamoon MS. Readmission to a different hospital following acute stroke is associated with worse outcomes. *Neurology*. 2019;93(20):e1844-e1851.
223. Sousa M, Cabrita R, Mamadhussen S, Ferrito C, Figueiredo A. Intervenções de enfermagem na transição de cuidados em adultos com acidente vascular cerebral: uma scoping review. *Cadernos de Saúde*. 2019;11(2):5-11.
224. Coleman EA, Boult C, American Geriatrics Society Health Care Systems C. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(4):556-557.
225. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):520-528.
226. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309-336.
227. Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, et al. Preventing 30-day hospital readmissions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1095-1107.
228. Lopes S, Fernandes OB, Marques AP, Moita B, Sarmento J, Santana R. Can Vertical Integration Reduce Hospital Readmissions? A Difference-in-Differences Approach. *Med Care*. 2017;55(5):506-513.
229. Santana S, Rente J, Neves C, et al. Early home-supported discharge for patients with stroke in Portugal: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil*. 2017;31(2):197-206.
230. Goncalves-Bradley DC, Iliffe S, Doll HA, et al. Early discharge hospital at home. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD000356.
231. Ahmad FS, Metlay JP, Barg FK, Henderson RR, Werner RM. Identifying hospital organizational strategies to reduce readmissions. *Am J Med Qual*. 2013;28(4):278-285.
232. Kripalani S, Theobald CN, Anctil B, Vasilevskis EE. Reducing hospital readmission rates: current strategies and future directions. *Annu Rev Med*. 2014;65:471-485.
233. Romero-Brufau S, Wyatt KD, Boyum P, Mickelson M, Moore M, Cognetta-Rieke C. Implementation of Artificial Intelligence-Based Clinical Decision Support to Reduce Hospital Readmissions at a Regional Hospital. *Appl Clin Inform*. 2020;11(4):570-577.
234. Michailidis P, Dimitriadou A, Papadimitriou T, Gogas P. Forecasting Hospital Readmissions with Machine Learning. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(6).
235. Carter J, Ward C, Thorndike A, Donelan K, Wexler DJ. Social Factors and Patient Perceptions Associated With Preventable Hospital Readmissions. *J Patient Exp*. 2020;7(1):19-26.
236. Howard-Anderson J, Busuttill A, Lonowski S, Vangala S, Afsar-Manesh N. From discharge to readmission: Understanding the process from the patient perspective. *J Hosp Med*. 2016;11(6):407-412.
237. Andrade N, Alves E, Costa AR, Moura-Ferreira P, Azevedo A, Lunet N. Knowledge about cardiovascular disease in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(8):669-677.
238. Pereira S, Coelho FB, Barros H. Acidente vascular cerebral. Hospitalização, mortalidade e prognóstico. *Acta Médica Portuguesa*. 2004;17(3):187-192.
239. Canha C, Massano A, Esperto H, Rato J, Ferreira T, Geraldo A. Rede Nacional de Cuidados Continuados e Tempo de Internamento dos Doentes com Acidente Vascular Cerebral 2010-2011. *Acta Médica Portuguesa*. 2013;26(6):683-688.

240. Santana S, Szczygiel N, Redondo P. Integration of care systems in Portugal: anatomy of recent reforms. *Int J Integr Care*. 2014;14:e014.
241. Shkirkova K, Saver JL, Starkman S, et al. Frequency, Predictors, and Outcomes of Prehospital and Early Postarrival Neurological Deterioration in Acute Stroke: Exploratory Analysis of the FAST-MAG Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1364-1374.
242. Dias MC, Dos Reis RS, Santos JV, et al. Nationwide Access to Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Portugal. *Acta Med Port*. 2022;35(2):127-134.
243. Ramchand P, Thibault DP, Crispo JA, et al. Readmissions After Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in the United States: A Nationwide Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(10):2632-2640.
244. Golnari P, Nazari P, Ansari SA, et al. Endovascular Thrombectomy after Large-Vessel Ischemic Stroke: Utilization, Outcomes, and Readmissions across the United States. *Radiology*. 2021;299(1):179-189.
245. Lindsay P, Furie KL, Davis SM, Donnan GA, Norrving B. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan. *Int J Stroke*. 2014;9 Suppl A100:4-13.
246. Aguiar de Sousa D, Wilkie A, Norrving B, et al. Delivery of acute ischaemic stroke treatments in the European region in 2019 and 2020. *Eur Stroke J*. 2023;8(3):618-628.
247. Asplund K, Lundstrom S, Stegmayr B. End of life after stroke: A nationwide study of 42,502 deaths occurring within a year after stroke. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):74-81.
248. Cipriano P, Monteiro NF, Alves J, Mirra J, Santos M, Freire E. Cuidados Paliativos em Doentes com Acidente Vascular Cerebral: Um Estudo Retrospectivo de 5 Anos de uma Equipa Intra-Hospitalar de Suporte em Cuidados Paliativos. *Medicina Interna*. 2018;25(3):185-186.

Anexos

Anexos do Capítulo V

Supplemental table 1 - Search strategies for the included databases

Embase®

Embase Session Results

No.	Query	Results
#28	#27 AND 'human'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)	9,143
#27	#5 AND #18 AND #26	16,534
#26	(#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25) AND [1966-2021]/py AND [1-1-1966]/sd NOT [27-6-2021]/sd	2,736,519
#25	(value NEAR/5 (money OR monetary)):ti,ab	4,002
#24	((resource OR healthcare OR health*care) NEAR/5 (use OR utilization OR cost*)):ti,ab	95,439
#23	'health utilit*':ti,ab OR 'economic evaluation*':ti,ab OR 'economic review*':ti,ab OR 'economic model*':ti,ab OR 'budget* impact analys*':ti,ab OR 'burden':ti,ab	393,879
#22	(charge* NEAR/5 hospital):ti,ab	8,108
#21	(cost* NEAR/2 (effective* OR utilit* OR benefit* OR minimi* OR analy* OR effective* OR outcome OR outcomes OR illness OR measure OR comparison OR estimate* OR hospital OR 'long term')):ti,ab	299,767
#20	economic*:ti,ab OR cost*:ti,ab OR price*:ti,ab OR pricing:ti,ab OR pharmaco*economic*:ti,ab OR expend*:ti,ab OR expens*:ti,ab OR financ*:ti,ab OR resource*:ti,ab OR reimburs*:ti,ab OR budget*:ti,ab	1,917,882
#19	'economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'economics, nursing'/exp OR 'economics, medical'/exp OR 'economics, pharmaceutical'/exp OR 'economics, hospital'/exp OR 'fees and charges'/exp OR 'budgets'/exp OR 'hospital costs'/exp OR 'health care costs'/exp OR 'health expenditures'/exp OR 'health resources'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'models, economic'/exp OR 'fee'/exp OR 'cost'/exp	1,220,471
#18	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) AND [1966-2021]/py AND [1-1-1966]/sd NOT [27-6-2021]/sd	953,388
#17	hemiplegia:ti,ab OR hemiparesis:ti,ab OR aphasia:ti,ab OR dysphasia:ti,ab OR hemianopia:ti,ab	56,044
#16	((brain* OR cerebr* OR cerebell* OR intracran* OR intracerebral OR supratentorial OR infratentorial) NEAR/5 ('venous malformation' OR 'arteriovenous malformation')):ti,ab	2,826
#15	((('transient isch*mic*' OR 'isch*mic* reversible') NEAR/5 ('attack*' OR 'episode*' OR 'deficit*' OR 'stroke*' OR 'neurologic*' OR 'accident*')):ti,ab	24,745
#14	(thrombos* NEAR/5 (intracranial OR 'venous sinus' OR 'sagittal sinus' OR 'sagittal vein')):ti,ab	4,943
#13	((brain* OR cerebr* OR cerebell* OR intracran* OR intracerebral OR supratentorial OR infratentorial OR vertebrobasilar OR brainstem OR subarachnoid OR aneurism) NEAR/5 (haemorrhage* OR hemorrhage* OR hematoma* OR haematoma* OR bleed*)):ti,ab	112,713
#12	((carotid OR brain* OR cerebr* OR cerebell* OR intracran* OR intracerebral OR supratentorial OR infratentorial OR vertebrobasilar OR vertebrovascular) NEAR/5 (isch*emi* OR infarct* OR thrombo* OR emboli* OR occlus*)):ti,ab	186,630
#11	stroke*:ti,ab OR poststroke:ti,ab OR 'post stroke':ti,ab OR cerebrovasc*:ti,ab OR 'brain vasc*':ti,ab OR 'cerebral vasc*':ti,ab OR apoplex*:ti,ab OR sah:ti,ab	538,420
#10	'cerebro vascular*':ti,ab	1,886
#9	cerebrovascular*:ti,ab	90,333
#8	'cerebrovascular accident':ti,ab	7,918
#7	'stroke'/exp	369,803
#6	'cerebrovascular disorders'/exp	817,315
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND [1966-2021]/py AND [1-1-1966]/sd NOT [27-6-2021]/sd	2,702,927
#4	((('admission*' OR 're*admission*' OR 'stay*') NEAR/5 ('multiple' OR 'repeat*' OR 'hospital*')):ti,ab	319,741

#3	((hospital OR patient) NEAR/5 readm*):ti,ab	27,575
#2	(re*adm*:ti,ab OR re*hospital*:ti,ab OR re*attend*:ti,ab OR re*admittan*:ti,ab OR re*presentation:ti,ab OR admission*:ti,ab OR hospitalization:ti,ab OR hospitalisation:ti,ab OR treatment:ti,ab) AND outcome:ti,ab OR revisit*:ti,ab OR represent*:ti,ab OR unplanned:ti,ab OR return:ti,ab	2,569,355
#1	'patient readmission'/exp OR 'patient readmission'	78,141

Supplemental Table 2 - Readmission cost and study approach classifications and definitions

Readmissions cost	
Readmission cost per index-hospitalization surviving patient	Total cost of readmissions / number of index-hospitalization patients
Readmission cost per patient	Total cost of readmissions / number of study patients
Readmission cost per readmitted patient	Total cost of readmissions / number of readmitted patients
Cost per readmission	Total cost of readmissions / number readmissions
Study analytic economic perspectives*	
Healthcare payer and/or provider	Includes only monetary costs incurred by a (typically third party) healthcare payer (e.g., Medicare/ Medicaid, British national health service, a health maintenance organization).
Healthcare sector	Includes all monetary costs of healthcare, regardless of who bears the cost. This perspective also includes patients' out-of-pocket costs.
Limited societal	Accounts for cost components beyond those captured by the healthcare sector perspective, including patient time, patient transportation, unpaid caregiver time, and productivity loss.
Societal	Accounts all resources that could be used for other purposes, including the cost impacts affecting at least one of these other sectors: environment, education, or the justice system.
Cost-of-illness studies epidemiological approach**	
Incidence-based	This approach estimates the present and future cost-of-illness in a given year.
Prevalence-based	This approach generally measures of cost-of-illness in the present and the past in a given year.
Estimation procedure approach**	
Bottom-up	In this approach the estimation of costs can be divided into two steps: the first step is to estimate the quantity of health inputs used and the second step is to estimate the unit costs of the inputs used in medical our health care services. The costs are then estimated by multiplying unit costs by the quantities used.
Top-down	This estimation measures the proportion of a disease that is due to exposure to the disease or the risk factors. This kind of approach allocates portions of a known total expenditure to each of several broad disease category.
Calculation Methods***	
<i>Partial economic evaluations</i>	<i>These economic studies are a form of analysis that only examines the cost of an intervention or disease.</i>
Health expenditure study	A health expenditure focuses specifically on the costs related to healthcare services and products (such as hospitalization and medication expenses).

Calculation Methods* (cont.)**

Cost-of-illness study	A cost-of-illness (COI) studies, estimates, and evaluates the direct and indirect costs of stroke. A COI study is limited as it only takes into account the cost and does not relate the costs of a certain intervention to the effects.
<i>Full-economic evaluation</i>	<i>These studies are a form of comparative economic analysis that evaluates two or more policy alternatives in terms of their relative costs and outcomes.</i>
Cost-effectiveness study	This study is a form of comparative economic analysis where the outcomes are measured in natural units (e.g. life-years gained, disease case averted).
Cost-utility study	This analysis evaluates two or more policy alternatives, and the outcomes are expressed by a generic measure of utilities that considers both the effect on mortality and morbidity (e.g., quality-adjusted life-years (QALYs) and disability-adjusted life-years (DALYs)).
Cost-benefit study	This study is a comparative economic analysis where both the costs and outcomes are expressed in pecuniary terms (it should value the interventions relevant costs and outcomes based on the preferences of those affected (e.g., the individuals' willingness to pay)).
Cost-minimization study	This study is a form of analysis that compares the costs of two alternatives which are all assumed to have equivalent health effects.
Cost-consequence study	This analysis a comparative economic analysis in terms of relative costs and outcomes, where the outcomes are not summarized in a single measure, and multiple outcomes of interest are reported.

Cost definitions****

Direct costs	Costs incurred by the health system, society, family and individual patient, the direct costs consist of direct healthcare costs and non-healthcare costs.
Direct health-care costs	Costs related to medical care expenditures (e.g., costs of diagnosis, treatment/medications, or rehabilitation).
Non-health-care costs	This defines costs related to the consumption of non-healthcare resources (e.g., transportation, household expenditures, informal cares of any kinds).
Indirect costs	This cost refers to productivity losses due to morbidity and mortality, borne by the individual, family, society, or the employer.
Non-health consequences (costs)	This term captures both medical and non-medical resources consumed, including patient time, transportation costs, caregiver time, productivity, and other non-healthcare sector impacts on education, criminal justice, housing, and environment.

* Adapted from reference [19]

**Adapted from references: [17], [18]

*** Adapted from references: [18], [21], [22]

**** Adapted from reference [17], [22]

Supplemental Table 3 - Study description of the time of follow-up, population characteristics and study approach.

Study, Country, [Ref.]	Cohort Period	Time Follow-up	Population characteristics		Study Approach			
			Stroke Type		Study design	Calculation Method (epidemiological approach if COI)	Economic perspective	Estimation procedure
Bjorkdahl, Sweeden, [27]	2004	3 weeks, 3 and 12 months	IS/ICH	First-ever	Randomized Controlled Trial, longitudinal	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up
Brüggenjürgen, Germany, [38]	2000-2001	1 year	TIA/IS/ICH	First-ever/recurrent	Prospective	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up
Cadilhac, Australia, [55]	1999-2004	5 years	IS/ICH/Und	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Caro, Canada, [37]	1990-1995	5 years	IS	First-ever/recurrent	Retrospective	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Carod-Artal, Spain, [39]	1999-1997	1 year	IS/ICH	First-ever/recurrent	Prospective	Health expenditure	Health care payer	Bottom-up
Chang, Taiwan, [40]	1997-2002	1 year	TIA/IS/ICH/SAH	First-ever	Retrospective observational	Cost-effectiveness	Health care payer	Bottom-up
Chevreur, France, [31]	2007	1 year	TIA/IS/ICH/SAH	First-ever/recurrent	Prospective	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Both
Christensen, Scotland, [56]	2004-2005	1 year	IS/ICH	First ever	Retrospective cost study	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Claesson, Sweden, [41]	1993-1994	1 year	IS/ICH	Not reported	Randomized cost-minimization trial	Cost-minimization	Limited societal	Bottom-up
Claesson, Sweden, [42]	1993-1994	1 year	IS/ICH	Not reported	Randomized prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Deutschbein, Germany, [26]	2014-2015	1 year	TIA/IS/ICH/SAH	First-ever/recurrent	Non-randomized prospective	Health insurance expenditure	Health care payer	Bottom-up
Dewey, Australia, [57], [58]	1996-1997	1 year	IS/ICH/Und	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Fattore, Italy, [43]	2005-2007	1 year	IS/ICH	First-ever/recurrent	Observational, prospective, incidence-based multi-center	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Fjaertoft, Norway, [44]	1995-1997	1 year	IS/ICH/Other	Not reported	Randomized cost-minimization prospective trial	Health Expenditure	Health care provider	Top-down
Gerzeli, Italy [45]	NC (1998-1999)	3, 6 and 12 months	IS/ICH	First-ever	Observational, prospective, incidence-based multi-centre	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up

Study, Country, [Ref.]	Cohort Period	Time Follow-up	Population characteristics		Study Approach			
			Stroke Type		Study design	Calculation Method (epidemiological approach if COI)	Economic perspective	Estimation procedure
Ghatnekar, Sweden, [60]	1997-2000	4 years	IS/ICH	First-ever	Prospective, incidence-based	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Ghatnekar, Sweden, [59]	2001	2,5-3 year	IS/ICH	First-ever	Prospective, incidence-based	Health expenditure	Health care provider	Top-Down
Ghatnekar, Sweden, [61]	2009-2011	2,5-3 year	IS/ICH/Und	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Gloede, Australia, [62]	1997-1999	3, 5 and 10 years	IS/ICH/Und	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Goeree, Canada, [46]	2001-2002	1 year	TIA/IS/ICH	First-ever	Prospective, multicentre	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up
Hellsten, Canada, [29]	2008-2012	1 and 3 months	IS/ICH	First-ever	Retrospective observational	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Hoffmann, USA, [68]	2010-2014	1 month	ICH	First-ever	Retrospective observational	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Johnson, USA, [30]	2008-2013	1 year	IS	First-ever	Retrospective observational	Health medicare and insurance expenditure	Health care payer	Top-down
Lee, Taiwan, [47]	1997-2002	1 year	TIA/IS/ICH/SAH	First-ever	Retrospective observational	Health insurance expenditure	Health care payer	Bottom-up
Lee, USA, [35]	1997-2001	4 years	IS/ICH/SAH	First-ever	Retrospective observational	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Luengo-Fernandez, England, [63]	2003-2007	1, 6, 12, 24 and 60 months	TIA/IS/ICH/SAH/ Und	First-ever	Retrospective and prospective	Health expenditure	Health care payer	Top-down
McGuire, Scotland, [36]	1995-2005	11 years	IS/ICH	First-ever	Retrospective population-based inception cohort	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Meretoja, Finland, [48]	1999-2007	10 years	IS/ICH/SAH	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Health care sector	Bottom-up
Mills, USA, [25]	1975	1 year	IS/ICH	First-ever	Population-based studies incidence-based cohort	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Top-down
Osberg, USA, [49]	1984	1 year	Stroke (Not clear)	First-ever	Prospective longitudinal	Health expenditure	Health care provider	Bottom-up
Persson, Sweden, [50]	1983-1985	10 months and 2 years	IS/ICH	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (incidence-based)	Limited societal	Bottom-up
Porsdal, Denmark, [33], [64]	1994-1995	1 year	TIA/IS/Und	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up

Study, Country, [Ref.]	Cohort Period	Time Follow-up	Population characteristics		Study Approach			
			Stroke Type		Study design	Calculation Method (epidemiological approach if COI)	Economic perspective	Estimation procedure
Rossnagel, Germany, [34]	2000-2001	1 year	TIA/IS/ICH/SAH	First-ever	Prospective	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up
Spieler, France, [65], [66]	1994-1996	12 and 18 months	IS	First-ever/recurrent	Prospective	Health expenditure	Health care sector	Both
Stein, USA, [67]	2013	30 days	IS	First-ever/recurrent	Retrospective observational	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Stowers, USA, [28]	2009-2014	7 and 30 days	TIA	First-ever	Retrospective observational	Health expenditure	Health care payer	Top-down
Taylor, USA, [51]	1992-1995	1 year	IS/HS	First-ever	Retrospective observational	Health medicare expenditure	Health care payer	Top-down
Tay-Teo, Australia, [52]	2004	1 year	IS/ICH	First-ever	Phase II, cost-effectiveness randomized controlled trial	Cost-effectiveness	Limited societal	Bottom-up
Teng, Canada, [53]	1997-1998	1 and 3 months	IS/ICH	First-ever	Randomized controlled cost-benefit prospective trial	Cost-benefit	Health care payer/provider	Both
Thorngren, Sweden, [54]	1986-1987	3, 6 and 12 months	IS/ICH/Und	First-ever/recurrent	Prospective	Health expenditure	Health care payer/provider	Bottom-up
Torbica, Italy [32]	2007-2008	3, 6 and 12 months	IS/ICH	First-ever/recurrent	Observational, prospective, incidence-based multi-centre	Cost-of-illness (prevalence-based)	Limited societal	Bottom-up

TIA, Transient Ischemic Accident; IS, Ischemic Stroke; ICH, Intracerebral Hemorrhage; HS, Hemorrhagic Stroke; SAH, Subarachnoid Hemorrhage; Und, Undetermined stroke; NC, Not Clear; NR, Not Reported; NRead, Not Readmitted; Read, Readmitted; USA- United Sates of America

Supplemental Table 4 - Summary of the Reporting Quality (CHEERS checklist).

Study, country, reference			3. Background and objectives	4. health economic analysis	5. study population	6. Setting and location	7.comparator	8.perspective	9. Time horizon	10. Discount rate	11. Choice of health outcomes	12. measurmen t of outcomes	13. Valuation o outcomes	14. measureme nt and valuation of resources costs	15. Currency, price date, and conversion	16. Rational and description of model	17. Analytics and assumption s	18. Characteris ing heterogenit y	19. Characteris ing distribution al effects	20. Characterisi ng uncertainty	21. Approach to engagemen t with patients and others affected by the study	22. Study parameters	23. summary of main results	24. Effect of uncertainty	25. Effect of engagemen t with patients and others affect by study	26. Study findings, limitations, generalizabi lity, and current knowledge	27. Source of funding	28. Stated conflicts of interest		
	1. Title	2. Abstract																												
Bjorkdahl, Sweden, 27	1		1 to 2	2 3	2 3	2 3			2		2 to 3	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 NA	2 to 3	4 6		6 NA	4 to 5	4 to 5		NA	5 to 8		8			
Bruggen-Jürgen, Germany, 38	1		1 to 2	1 to 3	2 to 3	2 to 3		2	1	1	1 to 3	2 to 3	3 to 3	2 to 3		3 NA	1 to 3		5		3 to 4	NA	3 to 5	4 to 5		NA	5 to 6		6	
Cadilhac, Australia, 55	1	1	1 to 2	1 to 2		2	2	2	1	5	2	2	2	2	2	2 NA		2 5 to 6			6 NA	3 to 5		5 7 8	NA	5 to 7		7		
Caro, Canada, 37	1	1		2 to 3		2	2			2	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3	3 NA		3	3		4 NA	3 to 4	3 to 4		NA	5 to 6		7		
Carod - Artal, Spain, 39	1	1	1	1 to 2		1	1		1	1	1 to 2		2	2	2	NA		2	2		NA	3 to 4	3 to 4		NA	5 to 7				
Chang, Taiwan, 40	1	1	1 to 2		2	2	2	2	2	2		3	3	3 3 to 4		3 3 to 4	3 to 4	4 to 8	4 to 8	4 to 8	NA	4 to 8	4 to 8	6 to 7	NA	9 to 10		10	1	
Chevret, France, 31	1	1	1 to 2	1 to 3		2	1		2	3	1 to 3	1 to 3	1 to 3	2 to 3		2 NA		2	2	4	NA	3 to 5	3 to 5		NA	5 to 6		6		
Christensen, Scotland, 56	1	1	1 to 2		2	2	2 to 3		6			2	2	2	2	2 NA		2 3 to 5	3 to 5		NA	5 to 6		3 5 to 6	NA	5 to 6		7		
Classon, Sweden, 41	1	1		2 to 3		2	2	2				2	2	2 2 to 3		2 NA		3 6 to 8			NA	3 to 8	3 to 8	3 to 8	NA	4 to 7		7		
Classon, Sweden 42	1	1		2 to 3		2 3	2 3				2 to 3	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 NA		3 3 to 5	4 5		NA	3 to 6	3 to 6		NA	6 to 7		8		
Deutschlein, Germany, 26		1	1	2 to 5		3 2 3		3		3		3	3	3 4 to 5		NA	4 to 5		6 6 to 8	6 to 9		NA	5 to 7	6 to 8	6 to 9	NA	7 to 10		10	1
Dewey, Australia, 57	1	1	1 to 2	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3	2		2 2 to 3	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 NA	2 to 4		6		6 NA	3 to 6	4 to 5	5 to 7	NA	5 to 7		7		
Dewey, Australia, 58	1	1	1		2 1 to 2	1 to 2		2	1		2 2 to 3	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 NA		2	5	3	5 NA	2 to 5	2 to 5	5 to 6	NA		5			
Emore, Italy, 43	1	1		2 to 3	2 to 3	2 to 3			2			3 3 to 3	3 to 3		3	6 NA	3 to 4	8 7 8		8	NA	4 to 5	4 to 6	9 to 10	NA	9 to 10		10	1	
Fjærtoft, Norway, 44			1 1 to 2	2 to 3	2 to 3		2 2 to 3		6			2 2 to 3	2 to 3	2 to 3		5 NA	2 to 3		5	5	5 NA	4 to 5	4 to 5		7 NA	5 to 8		8		
Geraci, Italy, 45	1	1	1 to 2	2 to 3	2 to 3	2 to 3			1		2 to 3	2 to 3	2 to 3	2 to 3		5 NA		3	6 5 6		6 NA	4 to 5		4	6 NA	6 to 7	7 to 8			
Ghamkar, Sweden, 60	1	1	1	1 to 2	1 to 2	1 to 2			1		2 1 to 2	2 to 3	2 to 3	2 to 3		2 NA		2	5	5	NA	2 to 3	2 to 3	4 to 6	NA	4 to 7		6		
Ghamkar, Sweden, 59	1	1	1 to 2	2 to 3	2 to 3	2 to 3		5	2	2	2 2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 3 4	NA		2	4	4	NA	3 to 5	3 to 5		5 NA	5 to 6				
Ghamkar, Sweden, 61	1	1		1 2 to 3	1 to 2		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2 NA		2 2 to 3		4	NA	2 to 4	3 4	5 to 6	NA	5 to 6		5		
Glozier, Australia, 62	1	1	1		2	2	2		2	4	2	2	2	2	2	2	2	5	4		3 NA	2 to 3	3 to 5	3 to 5	NA	3 to 5		6		
Goeree, Canada, 46	1	1	1	2 4 to 5		3	3			5		5 to 8	5 to 8	5 to 8	6 to 7	4 NA	7 to 8		9 11 13		NA	8 to 14		10	14 to 15	NA	14 to 17		14	
Helsten, Canada, 29		1	1 to 3	3 to 4		3	3 4 5		3	3	3 to 5	3 to 5	3 to 5	6 to 8		4 to 5	3 to 5	6 to 8	6 to 7	6 to 8	NA	6 to 8	6 to 10		NA	8 to 9		9		
Hoffmann, USA, 68		1	1	1 to 2		2	1			2		2	2	2	2	2 NA		2	4 5 to 6		NA	6 to 8	6 to 8	3 to 7	NA	5 to 7		7		
Johnson, USA, 30	1	1	1 to 2		3	2	2	3	2	2	2 to 3	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 NA		3 5 to 6	5 to 7		NA		3 5 to 6	6 to 7	NA	5 to 7		7		
Lee, USA, 35	1	1	1 to 2		2	2	2		2	2		2	2	2	2	2 NA		2 3 4 5	4 to 6		NA		2 3 to 7	7 to 8	NA	7 to 8		8		
Lee, Taiwan, 47	1	1	1	2	2	2			2	2	3 to 4	3 to 4	3 to 4	3 to 4		10 NA		4	6 6 to 8		NA	3, 6 to 9	3 to 9	9 to 10	NA	9 to 10		10		
Lamengo-Fernandez, England, 63	1	1	1		2	1	1		1			2	2	2	2	NA	2 3	3 to 5	5 to 7		NA	3 to 5	3 to 5		8 NA	5 to 8				
McGuire, Scotland, 36		1	1 to 2		2	2				2	2	2	2	2	2	2 NA		2 2 to 3		4	NA		3		5 NA	4 to 7		7		
Meretoja, Finland, 48	1	1	1	2 1 2		1		2	2	2	2	2	2	2	2	2 NA	2 3	3 to 5	4 to 5		NA	3 to 4		4	5 NA	4 to 6		6		
Mills, USA, 25	1	1		2	3	2		2	2	2	2	2	2	2	2	2 NA			2 3 to 4		NA	2 to 4		3 4	NA	3 to 4				
Osberg, USA, 49	1	1	1		2	2	2					2	2	2	2	2 NA		4 to 6		5	NA	4 to 6	4 to 5		6 NA	5 to 7				
Persson, Sweden, 50	1	1	1 to 2	2 to 5		4	4		2	3	3 2 to 5	2 to 5	2 to 5	4 to 5		2 to 3	2 to 3		4 5 7 8 9 10		NA	5 to 10	5 7 8 9 10		NA	10 to 13				
Porsdal, Denmark, 33	1	1	1	1 2 to 3		1	1		1	1	1 to 2	1 to 2	1 to 2	1 to 2		2 NA		2	3		NA	3 to 4		3	NA	3 to 4				
Porsdal, Denmark, 64	1	1	1	2 1 to 4		2	2		3	2	2 to 4	2 to 4	2 to 4		3	3 NA		4 4 to 7	8 9		NA	4 to 9		9	NA	10 to 11				
Rossmagel, Germany, 34	1	1	1		2	1	1		1	1		2	2	2	2	2 NA	2 to 3		3		NA	3 4	3 4		6 NA	5 to 6		6		
Spicker, France, 65	1	1	1	2 2 to 3		2 2 to 3			3			3 2 to 3	2 to 3	2 to 3		3 NA		3	7 5 6		NA	3 to 4	5 to 8		NA	5 8 9		9		
Spicker, France, 66	1	1	1	1 2 to 3	1 to 2	1 to 2		2	2		1 to 2	1 to 2	1 to 2	1 to 2		2 NA		2	3	3	NA	2 to 3	2 to 3		NA	2 to 3	3 to 4			
Stein, USA, 67		1	1	2 2 to 3		2	2			2	2 to 3	2 to 3	2 to 3		3		3	3	4	6	6 NA	5 to 7	5 6 7		NA	3 to 7		7		
Stowers, USA, 28		1	1		2	2	2			2		2	2	2	2	NA		2	2 3 to 4		NA	2 to 5	2 to 5		NA	5 to 6				
Taylor, USA, 51	1	1	1	2 to 3	1 to 2	2	2	2	2	2		2 2 to 3	2 to 3	2 to 3		4 NA		3 3 to 4	3 to 4	3 to 5	NA	3 to 5	3 to 5		NA	5 to 6		6		
Tay-Tso, Australia, 52	1	1	1 to 3		3	3	3	3	3		4	3	3	3	3	3 NA		3	5	4 5 to 6	NA	4 to 6	4 5		NA	4 to 6				
Teng, Canada, 53	1	1	1 to 2		2	2	2		2		2	2	2	2	2	2 NA		2 3 4 5 6	3 4 5 6		5 NA	3 to 6	3 to 6		8 NA	7 to 9				
Thornsgren, Sweden, 54		1	1 to 2		2	2	2		2	2		2	2	2	2	2 NA		2 to 6		6	NA	2 to 6	3 to 6		NA	7 to 9		9		
Torbica, Italy, 32		1	1 to 3	3 to 5		3	3 4 5		3	3	3 to 5	3 to 5	3 to 5	3 to 5		4 5	3 to 5	4 5	4 5	6 7	NA	4 5 6	4 5 6	7 to 8	NA	7 to 9		9		
N=	35	43	44	44	44	44	21	33	30	12	44	44	44	44	36	6	41	44	36	18	44	44	42	27	44	44	33	1		

Supplemental Table 5 – Overall stroke readmission costs

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Bjorkdahl, Sweeden [27]	IS/ICH	58 (IS 38, ICH 20)	18 (31)	Planned and unplanned	(2004)		
				All-cause	Mean 12-month per readmission		
					2076 EUR	2956	-
Brüggenjürgen, Germany [43]	TIA/IS/ICH	367 (TIA 50, IS 139, ICH 11)	64 (17)	Planned and unplanned	(2005)		
				All-cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
					966 (3503)	1578 (5723)	10.3 / - *
Cadilhac, Australia, [55]	IS/ICH/Und	Estimated 31,951 (IS 27,660, ICH 4291)	Not reported	Planned and unplanned	(2004)		
				Stroke-complications	mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				IS/Und	1442 AUDS	1542	5.8 / -
				ICH	482 AUDS	516	1.6 / -
					Weighted mean 12-month per index-hospitalization surviving patient*		
					1313 AUDS	1404	5.2 / -
				Stroke-recurrence	mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				IS/Und	801 AUDS	857	3.2 / -
				ICH	460 AUDS	492	1.6 / -
					Weighted mean per index-hospitalization surviving patient *		

Study characterization			Readmission characterization		Costs description				
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total		
					(Year price)		(direct+indirect)		
					Reported cost (SD or IQR)		% of total costs		
Caro, Canada, [37]	IS	18,695	13,591 (72.7) (per 5-years)	Unplanned	774 AUD	828	2.9 / -		
					(2002)		Not clear		
					Cardiovascular disease	Total annual cost			
						24,000,000 CAD	28,959,889		
						Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient *			
				Bleeds	1284 CAD	1549			
					Total annual cost				
					5,000,000 CAD	6,033,310			
					Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient *				
					267 CAD	322			
Carod-Artal, Spain, [39]	IS/ICH	90 (IS 89, ICH 11)	24 (26.6)	Planned and unplanned	(1997)				
					All-cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient			
						65,193 PST	969	7.3 / - *	
				Stroke-recurrence	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient				
					6968 PST	104	0.78 / - *		
					(2002)				
Chang, Taiwan, [40]	TIA/IS/ICH/SAH/Und	2368 (TIA 686, IS 1180, ICH 424, SAH 78)	1207 (51) (death/readm.)	Planned and unplanned	Mean 12-month per patient				
						All-cause			
						All-stroke	50,152 NTD	3544	29.0 / -
						< 65 years-old	37,655 NTD	2661	-
						65-74 years-old	44,978 NTD	3178	-
						75-79 years-old	67,707 NTD	4785	-
						>79 years-old	80,302 NTD	5675	-

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
			IS 573 (48.6 of IS), TIA 321 (48.6 of TIA)	IS (and TIA)			
			411 (38.4)	Mild to moderate stroke	33,022 NTD	2263	31.4 / -
			483 (60.8)	Severe stroke	72,537 NTD	5126	34.1 / -
					Weighted mean 12 month per patient *		
					49,857 NTD	3523	29.1 / - *
			ICH 267 (63 of ICH), SAH 46 (59 of SHA)	HS			
			175 (57.2)	Mild to moderate stroke	40,396 NTD	2855	26.0 / -
			138 (70.4)	Severe stroke	68,360 NTD	4831	18.1 / -
					Weighted mean per patient *		
					51,514 NTD	3640	22.9 / - *
Chevreul, France, [31]	TIA/IS/ICH/SAH	524,753 (120,982 incident cases stroke 93,571, TIA 27,411)	9549 (9)*	Planned and unplanned	(2007)		
				All-cause	Total first-year cost Incident cases 12,600,000 EUR	18,605,896	
					Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
					1427 EUR	2107	7.4 / - *
Christensen, Scotland, [56]	IS/ICH	5311 (IS 4295, ICH 1016)	1867 (44.6)*	Planned and unplanned	(2006)		
				Stroke-recurrence/ cardiovascular disease	Mean 12-month per patient		
				IS 1624 (44.8)*	IS	3127 (8101) GBP	5926 (15,353)
				ICH 243 (43.6)*	ICH	1918 (7248) GBP	3635 (13,737)
					Weighted mean per patient*		
					2896 GBP	5604	20.6 / - *
				Stroke-recurrence/ cardiovascular disease	Mean 12-month per patient readmitted		

Study characterization			Readmission characterization		Costs description						
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs				
				IS	8269 (11,449) GBP	15,672 (21,699)	-				
				ICH	8011 (13,089) GBP	15,183 (26,171)	-				
					Weighted mean per patient readmitted*						
					8220 GBP	15,579	-				
				Stroke-recurrence/ cardiovascular disease	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient						
				IS	3702 (8693) GBP	7016 (16,475)	-				
				ICH	3495 (9507) GBP	6624 (18,018)	-				
					Weighted mean per index-hospitalization surviving patient *						
					3674	6962	26.2 / -*				
				Stroke-recurrence/ cardiovascular disease	Mean 12-month per readmission						
				IS	4487 (7669) GBP	8504 (14,535)	-				
				ICH	4022 (8442) GBP	7623 (15,600)	-				
					Weighted 12-month mean per readmission *						
					4425 GBP	8386	-				
				Claesson, Sweden, [41]	IS/ICH	245 (166 stroke unity, 83 general ward) (NR)	Not reported	Planned and unplanned	(1996)		
								All-Cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				Stroke-unity group	17,879 SEK	3084	10.5 / - *				
				General ward group	19,198 SEK	3311	10.0 / - *				
					Weighted mean 12-month per index- hospitalization surviving patient *						
					18,318 SEK	3160	10.3/ - *				
				All-cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient						
				Mild Stroke	20,842 SEK	3595	19.4 / - *				

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Claesson, Sweden [42]	IS/ICH	149 (No-Cognitive Impairment, 42 Cognitive Impairment 107) (IS 142, ICH 7)	Not reported	Moderate Stroke	23,283 SEK	4015	5.9 / - *
				Severe Stroke	11,656 SEK	2010	5.1 / - *
					Weighted mean per index-hospitalization surviving patient *		
					18,318 SEK	3160	10.3 / - *
				All-cause	Mean 12-month per surviving patient at the end of study		
				Mild Stroke	14,020 SEK	2418	13.9 / - *
				Moderate Stroke	23,088 SEK	3982	8.2 / - *
				Severe Stroke	20,022 SEK	3488	6.1 / - *
					Weighted mean per surviving patient *		
					17,595 SEK	3035	8.3 / - *
Deutschbein, Germany, [26]	TIA/IS/ICH/SAH	91 (31 IG, 60 SC)	46 (50.5)* (12-month)	Planned and unplanned	(1996)		
				All-cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				No-cognitive Impairment	7175 SEK	1237	9.7 / - *
				Cognitive Impairment	31,917 SEK	5505	13.5 / - *
					Weighted mean 12-month per index- hospitalization surviving patient *		
Dewey, Australia, [57]	IS/ICH/Und (first-ever)	263 (IS 199, ICH 40, Und 24)	Not reported		24,943 SEK	3953	13.1 / - *
				Planned and unplanned	(2015)		Not reported
				All-cause	Median 6-month per readmission		
				Intervention group	0 (0 -1910) EUR	0 (0 - 2726)	
				Standard care	983 (0 - 4375) EUR	1339 (0 - 6224)	

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Dewey, Australia, [58]	IS/ICH/Und (first-ever)	127 (NR)	Not reported	Stroke-related	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 973 AUD	1257	- / 5.1 *
				Stroke -recurrence	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 576 AUD	744	- / 3.0 *
				Planned and unplanned	(1997)		
				Stroke-related	Total annual readmission cost 28,000,000 AUD	36,183,587	
				Stroke-recurrence	Total annual readmission cost 17,000,000 AUD	21,968,606	
				Stroke-related	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient * 956 AUD	1235	- / 5.0
				Stroke-recurrence	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient * 580 AUD	750	- / 3.0
				Planned and unplanned	(2007)		
Fattore, Italy, [43]	IS/ICH	411 (IS 352, ICH 59)	43 (10.5)	All-cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 439 (1693) EUR	755 (279)	3.7 / 2.2 *
Fjaertoft, Norway, [44]	IS/ICH/other	320 (160 each group) (Not reported)	Not reported	Planned and unplanned	(1997)		
				All-cause	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				Intervention group	2532 (0-524,428) EUR	5301(0-109,810)	13.4 / - *
				Standard care	3188 (0-27,098) EUR	6775(0-56,735)	14.6 / - *

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total
					(Year price)		(direct+indirect)
					Reported cost (SD or IQR)		% of total costs
Gerzeli, Italy [45]	IS/ICH	386 (Not reported)	21 (5.4)	Planned and unplanned	Weighted mean 12-month per index-hospitalization surviving patient *		
					2860 EUR	4909	14.0 / - *
					(1998)		
Ghatnekar, Sweden, [60]	IS/ICH (first-ever)	4357 (2187 men, 2170 women) (Not reported)	Not reported	All-cause	Mean 6-month per index-hospitalization surviving patient		
					259 EUR	531	- / 2.2
					(2000)		
				Stroke-recurrence	Mean 12-month per patients surviving 4-years		
				Year 1			
				Male	8709 (35,006) SEK	1431 (5753)	6.1 / - *
				Female	8310 (32,776) SEK	1364 (5386)	5.8 / - *
					Weighted mean per year 1 survivors*		
					8514 SEK	1399	6.0 / - *
				Year 2			
				Male	4449 (22,162) SEK	731 (3642)	9.2 / - *
				Female	4467 (19,528) SEK	734 (3209)	7.4 / - *
					Weighted mean per year 2 survivors *		
					4458 SEK	723	8.9 / - *
				Year 3			
				Male	3279 (16,565) SEK	538 (2722)	6.2 / - *
Female	3921 (20,838) SEK	644 (3424)	6.4 / - *				
	Weighted mean per year 3 survivors*						
	3591 SEK	590	6.3 / - *				
	Year 4						
	Male	2131 (14,634) SEK	350 (2402)	4.4 / - *			

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Ghatnekar, Sweden, [59]	IS/ICH (first-ever)	6611 (Not reported)	529 (8) (12-month)	Female	1665 (1034) SEK	273 ()	3.1 / - *
					Weighted mean per year 4 survivors *		
					1895 SEK	170	3.7 / - *
				Unplanned	(2001)		Not reported
Ghatnekar, Sweden, [61]	IS/ICH/Und (first-ever)	13,545 (4481(year 1997), 9064 (year 2009)) (1997: IS 3652, ICH 515, Und 313; 2009: IS 7659 ICH 1179 Und 226)	Not reported	Stroke-recurrence	Mean 12-month per patient		
					8147 (4512) EUR	12,081 (6690)	-
				Planned and unplanned	(2009)		
				1997 Cohort			
				Stroke-readmission	Mean 12-month per patient		
				Year1			
				Male	1112 EUR	1630	7.0 / 5.8 *
				Female	1061 EUR	1555	6.5 / 6.0 *
					Weighted mean per patient*		
					1087 EUR	1593	6.7 / 5.9 *
				Year 2			
				Male	470 EUR	689	13.8 / 7.5 *
				Female	447 EUR	655	10.2 / 7.9 *
					Weighted mean per surviving patient*		
					459 EUR	673	11.8 / 7.7 *
				Year 3			
				Male	317 EUR	465	9.1 / 5.3 *
				Female	365 EUR	535	8.7 / 6.9 *
					Weighted mean surviving patient *		
					341 EUR	500	8.9 / 6.2 *
				2009 Cohort			

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Gloede, Australia, [62]	IS/ICH/Und	286 (IS 243, ICH 43)	Not reported	All-cause	Mean 12-month per patient		
				Year1			
				Male	300 EUR	440	2.0 / 1.6 *
				Female	245 EUR	359	1.6/ 1.4 *
					Weighted mean per patient *		
					273 EUR	400	1.8 / 1.5 *
				Year 2			
				Male	188 EUR	276	4.2 / 2.6 *
				Female	208 EUR	305	3.3 / 2.7 *
					Weighted mean per surviving patient *		
					198 EUR	290	3.7 / 2.7 *
				Year 3			
				Male	112 EUR	155	3.1 / 1.8 *
				Female	73 EUR	107	1.5 / 1.2 *
					Weighted mean per surviving patient*		
					94 EUR	138	2.2 / 1.5 *
				Planned and unplanned	(2010)		
				Stroke-recurrence	Mean 12-month per readmission (first-year)		
				IS	32,354 AUD	26,788	Not reported
				ICH	32,354 AUD	26,788	Not reported
				Stroke-complications	(3–5 years) 12-month mean per index-hospitalization surviving patient		
				IS	117 USD	150	2.2 / -
				ICH	183 USD	223	3.1 / -
					(3–5 years) weighted 12-month mean per index-hospitalization surviving patient *		
					127 USD	158	2.3 / - *

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Goeree, Canada, [46]	TIA/IS/ICH	365 (TIA 135, IS 188, ICH 42)	Not reported	Stroke-complications	(10 years)12-month mean per index-hospitalization surviving patient		
				IS	108 USD	132	2.1 / -
				ICH	26 USD	32	0.3 / -
					(10 years) weighted 12-month mean per index-hospitalization surviving patient *		
					96 USD	120	1.72 / -
				Planned and unplanned	(2004)		
				All-cause	Mean 12-month per patient		
				TIA	8095 CAD	9161	- / 46.0
				IS	11,162 CAD	12,632	- / 21.0
				ICH	5218 CAD	5905	- / 9.0
Hellsten, Canada, [29]	IS/ICH	37,028 (IS 29724 (30 days 28642, 90 days 27863), ICH 7304 (30 day 7014, 90 days 6845)	6522 (17.6) (90 day overall)		Weighted mean per patient*		
					9344 CAD	10,574	- / 23.0 *
				Planned and unplanned	(2012)		
				3189 (8.6) (30-day overall)	All-cause	Mean per (4 years) 30-day per index-hospitalization surviving patient	
				2635 (9.2)*,	IS	677 (451-872) CAD	642 (423-823)
				554 (7,9)*	ICH	715 (365-1410) CAD	679 (679-1338)
						Weighted mean per patient per patient surviving index-hospitalization*	
					685 CAD	650	2.8 / - *
					Mean per (4 years) 30-day per readmission		
				IS	8145 (5136-9107) CAD	7729 (4874-8642)	
				ICH	10,035 (6208-13,884) CAD	9523 (5891-13,175)	
					Weighted mean per (4 years) 30-day per readmission*		

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
			6522 (17.6) (90 day overall)	All-cause	8518 CAD	8083	
					Mean per (4 years) 90-day mean per patient surviving index-hospitalization		
					5461 (19.6)*,	1955 (1357-2775)	6.6 / -
					1061 (15,5)*	1801 (1357-2775)	6.1 / -
					Weighted mean per (4 years) 90-day per patient surving index-hospilization*		
					2028 CAD	1925	6.5 / - *
					Mean per (4 years) 90-day per readmission		
					IS	12401 (9782-15,318)	
					ICH	14732 (9163-19,775)	
					Weighted mean per (4 years) 90-day per readmission *		
Hoffmann, USA, [68]	ICH	64,609	8372 (12.9) (30 day rate/5 years)	Planned and unplanned	13,553 CAD	12,861	
					(2019)		Not reported
					All-cause		
					Five-year total readmission cost		
					160,320,059 USD	167,069,927	
			8372 (12.9)	All-cause	Median 30-day cost of individual readmissions (5 year)		
					10,342 (5641-19,584) USD	10,777 (5879-20,409)	
Johnson, USA, [30]	IS	51,251 (Medicare 31037)	12,042 (39.0) Medicare sample	Planned and unplanned	(2013)		
					Stroke-complications		
					30-day mean readmission cost		
					12,000 USD	13,807	Not clear
				Stroke-complications (medicare)	30-day total *		

Study characterization			Readmission characterization		Costs description				
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs		
Lee, USA, [35]	IS/ICH/SAH	11,430 (IS 9131, ICH 1757, SAH 342)	6936 (60.7)* (per four years) Medicare sample	Planned and unplanned	144,504,000 USD	1,666,260,192	15.1 / - *		
					(2001)				
					All-cause	Mean per year (four-years) per patient*			
					5743* (62.9)	IS	11,895 USD	17,453	30.1 / - *
					1009* (60.9)	ICH	11,601 USD	17,022	30.5 / - *
					184* (53.6)	SAH	14, 545 USD	21,342	30.1 / - *
					Weighted mean per year (4 years) per patient*				
Lee, Taiwan, [47]	TIA/IS/ICH/SAH/Und	2368 (TIA 686, IS 1180, ICH 424, SAH 78)	923 (43.3)	Planned and unplanned	11,721 USD	17,198	30.2 / - *		
					(2002)				
					All-cause	Mean 12-month per patient			
					All-stroke	50,164 NTD	3545	29.0 / - *	
					290 (43.7)	TIA	43,157 NTD	3037	6.2 / - *
					482 (43.5)	IS	53,541NTD	3768	23.7 / - *
					142 (44.7)	ICH	58,278 NTD	4102	35.6 / - *
Luengo-Fernandez, England, [63]	TIA/IS/ICH/SAH/Und	734 (Stroke 439, TIA 295)	NR (8)	Planned and unplanned	13,423 NTD	945	31.9 / - *		
					(2009)				
					Vascular complications (within 7 days of subsequent vascular events)	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient			
					0.18 per patient/ year	IS/ICH/SAH/Und	653 (4126) GBP	1155 (7297)	9.9 / - *
					0.17 per patient/year	TIA	720 (3252) GBP	1273 (5751)	29.8 / - *
					Weighted mean per index-hospitalization surviving patient *				
					680 GBP	1203	13.8 / - *		
McGuire, Scotland, [36]	IS/ICH	9568 (IS 8893, ICH 705)	5401 (56.4) per 11-years	Planned and unplanned	(2005)				

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
					Reported cost (SD or IQR)		
Meretoja, Finland, [48]	IS/ICH/SAH	94,316 (2007: 10,338 (IS 8204, ICH 1413, SAH 721)	Not clear	All-cause	Mean per year (eleven-years) per patient		
				IS	10,262 (19,046) GBP	20,019 (37,155)	50.8 / - *
				ICH	7252 (18,396) GBP	14,147 (35,887)	44.5 / - *
					Weighted mean per year (eleven-years), per patient *		
					10,041 GBP	19,588	50.2 / - *
					Mean readmission cost per index-hospitalization surviving patient		
				IS	14,681 (21,307) GBP	28,640 (41,566)	54 / -
				ICH	13,349 (23,382) GBP	26,041 (45,614)	45 / -
					Weighted mean per year (eleven-years), per index-hospitalization surviving patient *		
					14,567 GBP	28,417	53.5 / - *
					Mean readmission cost per readmission		
				IS	3783 (8057) GBP	7380 (15,718)	
				ICH	3240 (7349) GBP	6321 (14,336)	
					Weighted mean per readmission (eleven-years)*		
					3750 GBP	7316	-
Mills, USA, [25]	IS/ICH	13214 (7522 first-stroke survivors)	Not reported	Planned and unplanned	(2008)		
				All-cause	Mean 12-month per patient – year 2007		
				IS	6913 USD	6486	23.4 / - *
				ICH	4703 USD	3821	13.0 / - *
				SAH	5339 USD	5009	12.5 / - *
					Weighted mean 12-month per patient – year 2007*		
					6501 USD	6099	19.4 / - *

Study characterization			Readmission characterization		Costs description			
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total	
					(Year price)		(direct+indirect)	
					Reported cost (SD or IQR)		% of total costs	
Osberg, USA, [49]	Stroke (not clear)	89	29 (32.6)	Stroke recurrence	Total readmission cost per first stroke survivor ⁺			
					6,790,000 USD	31,148,987	3.3 / 1.8 *	
				Stroke recurrence	Mean 12-month per first stroke survivor*			
					903 USD	4143		
					(1984)			
Persson, Sweden, [50]	IS/ICH	125 (IS 118, ICH 7)	Not reported	Planned and unplanned				
				All-cause	Mean 12-month charges per index-hospitalization surviving patient			
					6117 (11,724) USD	13,538 (25,948)	- / 13.0	
					Mean 12-month charges per readmission			
					8120 USD	17,971	-	
					(1985)			
	All-cause	Mean 12-month per patient (first-year)						
	60 Male	Male	4769 SEK	1394	5.5 / - *			
	65 Female	Female	2590 SEK	757	2.8 / - *			
Porsdal, Denmark, [33]	TIA	73	5 (7.8)		Weighted mean per patient*			
					3636 SEK	1063	3.8 / - *	
				All-cause	Mean 12-month per surviving patient (second-year)			
				46 Male	Male	1164 SEK	340	2.8 / - *
				36 Female	Female	770 SEK	225	0.7 / - *
					Weighted mean per surviving patient*			
	991 SEK	290	-					
	</							

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Porsdal, Denmark, [64]	IS/Und	340	56 (16)	Planned and unplanned	1650 DKK (1995)	360	8.8 / - *
				Stroke-related	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient*		
Rossnagel, Germany, [34]	TIA/IS/ICH	383 (TIA 30, IS 65, ICH 5)	68 (18)	Planned and unplanned	9380 DKK (2004)	2043	- / 20.0
				Stroke-related	Mean 12-month per patient alive at the end of study (questionary responders)		
Spieler, France, [65]	IS	435	Not reported	Planned and unplanned	993 (3544) EUR (1997)	1630 (5816)	- / 8.6 *
				All-cause	Total expenditure		
				All-cause	2,541,44 EUR	446,459	
Spieler, France, [66]	IS	435 (first-ever 346, recurrent 89)	Not reported	Planned and unplanned	Mean 12-mont per index-hospitalization surviving patient		
				All-cause	584 (445-724) EUR (1997)	1010 (770-1252)	3.3 / - *
				First-ever	Total 18-month expenditure		
				Recurrent	227,779 EUR	397,692	
					63,119 EUR	110,203	
					Mean 18-month per index-hospitalization surviving patient		
					658 (479-837) EUR	1149 (836-1461)	3.3 / - *
Stein, USA, [67]	IS	192,594	24,545 (12.7)*	Planned and unplanned	709 (413-1005) EUR	1238 (721-1755)	3.8 / - *
				All-cause	Weighted mean per index-hospitalization surviving patient*		
					668 EUR	1166	3.4 / - *
					(2013)		
					Mean 30-day per patient readmitted (unadjusted)		Not reported

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type (Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Stowers, USA, [28]	TIA	985,851	17,271 (8.9)*	Same hospital	51,087 (49,878-52,296) USD	52,054 (50,822-53,285)	
			7274 (3.7)*	Different hospital	61,633 (not clear) USD	62,798	
					Weighted mean 30-day per patient readmitted*		
					54,212 USD	55,238	
				Planned and unplanned	(2014)		
			34,503 (3.7)*	All-cause	Mean 7-day per index-hospitalization surviving patient		Not reported
				Year 2009	9322 USD	10,526	
				Year 2010	Not clear		
				Year 2011	Not clear		
				Year 2012	Not clear		
				Year 2013	Not clear		
				Year 2014	10,961 USD	12,377	
			91,261 (9.8)		Mean 30-day per index-hospitalization surviving patient		
				Year 2009	9323 USD	10,528	
				Year 2010	9754 USD	11,014	
				Year 2011	10,735 USD	12,122	
				Year 2012	10,336 USD	11,671	
				Year 2013	10,822 USD	12,220	
				Year 2014	11,320 USD	12,783	
Taylor, USA, [51]	IS/HS	793	Not reported		Weighted mean per index-hospitalization surviving patient*		
					10,327 USD	11,661	
				Planned and unplanned	(1994)		
				All-cause	Mean 6-month (ten-years) per index-hospitalization surviving patient		
				For profit hospitals	2120 USD	3526	17.9 / - *
				Government hospitals	1719 USD	2859	18.9/ - *

Study characterization			Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total
					(Year price) Reported cost (SD or IQR)		(direct+indirect) % of total costs
Tay-Teo, Australia, [52]	IS/ICH	71 (SC 33, IG 38)	14 (19.7) *	Non-profit hospitals	2531 USD	4210	19.9/ - *
				Minor teaching hospitals	2538 USD	3922	17.8/ - *
				Major teaching hospitals	2849 USD	4733	20.5/ - *
				Planned and unplanned	Weighted 6-month (ten-years) mean per index-hospitalization surviving patient *		
					2415 USD	4017	19.4 / - *
					(2004)		
					Mean 3-month per index-hospitalization surviving patient readmitted		
					All-cause		
					8 (24)	5337 (5432) AUD	5337 (5809)
					Standard-Care		- / 12.3 *
					6 (16)	4952 (4836) AUD	4975 (5172)
					Intervention-Group		- / 36.5 *
					Weighted 3-month mean per index-hospitalization surviving patient readmitted*		
					5712 AUD	6109	- / 20.8 *
					Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient readmitted		
					28 (39.4)*	All-cause	
Teng, Canada, [53]	IS/ICH	114 (SC 56, IG58)	13 (11.4)*	Unplanned	16 (48)	7080 (8996) AUD	7571 (9621)
					Standard-Care		- / 14.5 *
					12 (32)	5493 (5342) AUD	5875 (5713)
					Intervention-Group		- / 31.3 *
					Weighted 12-month mean per index-hospitalization surviving patient readmitted*		
					6231 AUD	6664	- / 19.5 *
					(1998)		
					Mean 3-month per index-hospitalization surviving patient		
					All-cause		
					3 (5,2)	364 (1795) CAD	481(2367)
					Intervention-Group		4.7 / - *
					10 (17.9)	1739 (5505) CAD	2368 (7268)
					Standard-Care		15.7 / - *
					Weighted mean 3-month per index-hospitalization surviving patient *		
					1039 CAD	1372	11.0 / - *

Study characterization			Readmission characterization		Costs description			
Study, Country, [Ref.]	Stroke Type	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	Readmission cost type	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs	
					(Year price) Reported cost (SD or IQR)			
Thorngren, Sweden, [54]	IS/ICH/Und	258 (IS/Und 245, ICH 13)	43 (16.7)	Planned and unplanned	(1986)			
				All-cause	Weighted 12-month per index-hospitalization surviving patient *			
					7330 SEK	2127	6.9 /- *	
Torbica, Italy [32]	IS/ICH	476 (IS 407, ICH 69)	51 (10.7)*	Planned and unplanned	(2008)			
				Stroke-Related	Mean per index-hospitalization surviving patient			
				With caregiver				
				10 (0.04)	0-3 month	198 (1222) EUR	319 (1969)	3.3 /- *
						Mean per surviving patient		
				13 (0.06)	3-6 month	207 (922) EUR	334 (1486)	12.7 /- *
				9 (0.04)	6-12 month	182 (948) EUR	293 (1528)	15.5 /- *
				Without caregiver				
				Stroke-Related	Mean per index-hospitalization surviving patient			
				5(0.02)	0-3 month	43 (317) EUR	69 (511)	3.3/ - *
			Mean per surviving patient					
	3 (0.01)	3-6 month	33 (329) EUR	53 (530)	12.7 /- *			
	11 (0.05)	6-12 month	146 (768) EUR	235 (1238)	15.5 /- *			

IRF, Inpatient Rehabilitation Facility; SNF, Skille5 Nursing Facility; IG, Intervention Group; SC, Standard Care; Death/readm., death/readmission; TIA, Transient Ischemic Accident; IS, Ischemic Stroke; HS, Hemorrhagic stroke,; ICH, Intracerebral Hemorrhage; SAH, Subarachnoid Hemorrhage; Und, Undetermined stroke; NC, Not Clear; NR, Not Reported; USA, United Sates of America; AUSD, Australian Dollar; CAD, Canadian Dollar; DKK, Danish Krona; EUR, Euro; GBP, Great Britain Pound; NTD, New Taiwanese Dollars; PST, Pesetas; USD, US Dollar; SEK, Swedish Krona; PPP, Purchase Parity Prices

* Authors’ calculation based on articles data

**Purchase Parity Prices calculated with CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter (<https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>)

†After adjusting to 1980 prices (https://www.bls.gov/data/inflation_calculator.htm)

Supplemental Table 6 – Transient Ischemic attack readmission costs

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses TIA	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Goeree, Canada, [46]	135	Not reported	All-cause	(2004) Mean 12-month per patient 8095 CAD	9161	- / 46.0
Lee, Taiwan, [47]	686	290 (43.7)	All-cause	(2002) Mean 12-month per patient 43157 NTD	3037	6.2 / - *
Luengo-Fernandez, England, [63]	295	Not reported	Cerebrovascular complications	(2009) Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 720 (3252) GBP	1273 (5751)	NC 29.8 / - *
Porsdal, Denmark, [33]	73	5 (7.8)	Stroke-related	(1995) Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 1650 DKK	360	8.8 / - *
Stowers, USA, [28]	985,851	91,261 (9.8) (30 day) 34,503 (3.7)*	All-cause	(2014) Mean 7-day per index-hospitalization surviving patient		Not reported
			Year 2009	9322 USD	10,526	
			Year 2014	10961 USD	12,377	

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses TIA	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
		91,261 (9.8) (30 day)		Mean 30-day per index- hospitalization surviving patient		
			Year 2009	9323 USD	10,528	
			Year 2010	9754 USD	11,014	
			Year 2011	10,735 USD	12,122	
			Year 2012	10,336 USD	11,671	
			Year 2013	10,822 USD	12,220	
			Year 2014	11,320 USD	12,783	
				Weighted mean per index- hospitalization surviving patient*		
				10,327 USD	11,661	

TIA, Transient Ischemic Accident; USA, United States of America; CAD, Canadian Dollar; DKK, Danish Krona; GBP, Great Britain Pound; NTD, New Taiwanese Dollars; USD, US Dollar; PPP, Purchase Parity Prices; * Authors’ calculation based on articles data; **Purchase Parity Prices calculated with CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter (<https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>)

Supplemental table 7 – Ischemic stroke readmission costs

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Cadilhac, Australia, [55]	27,660	NR	Planned and unplanned	(2004)		
			Stroke-complications	mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
			IS/Und	1442 AUDS	1542	5.8 / -
			Stroke-recurrence	mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
Caro, Canada, [37]	18,695	13,591 (72.7) (per 5-years)	IS/Und	801 AUDS	857	3.2 / -
			Planned and unplanned	(2002)		Not clear
			Cardiovascular disease	Total annual cost		
				24,000,000 CAD	28,959,889	
				Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient *		
				1284 CAD	1549	-
Chang, Taiwan, [40]	1180 (TIA 686)	573 (48.6 of IS)	Bleeds	Total annual cost		
				5,000,000 CAD	6,033,310	
				Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient *		
				267 CAD	322	-
			Planned and unplanned	(2002)		
			All-cause	Weighted mean 12-month per patient *		
				49,857 NTD	3523	29.1 / - *

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Christensen, Scotland, [56]	4295	IS 1624 (44.8)	Planned and unplanned	(2006)		
			Stroke-recurrence/cardiovascular disease	Mean 12-month per patient		
				3127 (8101) GBP	5926 (15,353)	22.3 / -
				Mean 12-month per patient readmitted		
				8269 (11,449) GBP	15,672 (21,699)	-
				Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				3702 (8693) GBP	7016 (16,475)	-
Gloede, Australia, [62]	243	NR	Unplanned	(2010)		
			Stroke-recurrence	Mean 12-month per readmission		
			IS	32,354 AUD	26,788	Not reported
			Stroke-complications	(3–5 years) 12-month mean per index-hospitalization surviving patient		
				117 USD	150	2.2 / -
				(10 years)12-month mean per index-hospitalization surviving patient		
				108 USD	132	2.1 / -
Goeree, Canada, [46]	188	NR	Planned and unplanned	(2004)		
			All-cause	Mean 12-month per patient		
				11,162 CAD	12,632	- / 21.0
Hellsten, Canada, [29]	29724 (30 days 28642, 90 days 27863)	2635 (9.2) 30 days ^a 5461 (19.6) 90 days*	Planned and unplanned	(2012)		
			All-cause	Mean (4 years) 30-day per patient surviving index-hospitalization		

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Johnson, USA, [30]	51251 (Medicare 31037)	12,042 (39.0) Medicare sample	Planned and unplanned Stroke-complications Stroke-complications	677 (451-872) CAD Mean (4 years) 90-day mean per patient surviving index-hospitalization	642 (423-823)	2.8 / -
				2060 (1430-2924) CAD Mean (4 years) 30-day per readmission	1955 (1357-2775)	6.6 / -
				8145 (5136-9107) CAD Mean (4 years) 90-day per readmission	7729 (4874-8642)	-
				13068 (10308-16,142) CAD (2013)	12,401 (9782-15,318)	-
				30-day total (Medicare)* 144,504,000 USD	1,666,260,192	15.1 / - *
				Mean per 30-day readmission cost 12,000 USD	13,807	Not clear
				(2001)		
				Mean per year (four-year) per patient*		
				11,895 USD (2002)	17,453	30.1 / - *
				Mean 12-month per patient 53,541 NTD	3768	23.7 / - *
McGuire, Scotland, [36]	8893	5093 (57.2) per 11-years 20% per year	Planned and unplanned (2005)			
			All-cause	Mean per year (eleven-years), per patient 10,262 (19,046) GBP	20,019 (37,155)	50.8 / - *

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Meretoja, Finland, [48]	8204 (year 2007)	1985	All-cause	Mean per index-hospitalization surviving patient (eleven years)		
				14,681 (21,307) GBP	28,640 (41,566)	54 / -
		24,302	All-cause	Mean readmission cost per readmission		
				3783 (8057) GBP	7380 (15,718)	-
		Not reported	Planned and unplanned	(2008)		
			All-cause	Mean 12-month per patient – year 2007		
Porsdal, Denmark, [64]	340	56 (16)		6913 USD	6486	23.4 / - *
			Planned and unplanned	(1995)		
Spieler, France, [65]	435	NR	Stroke-related	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient*		
				9380 DKK	2043	- / 20.0
			Planned and unplanned	(1997)		
			All-cause	Total expenditure		
Spieler, France, [66]	435	NR		254,144 EUR	446,459	-
				Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient		
				584 (445-724) EUR	1010 (770-1252)	3.3 / - *
			Planned and unplanned	(1997)		
			All-cause	Total 18-month expenditure		
			First-ever	227,779 EUR	397,692	-
			Recurrent	63,119 EUR	110,203	-
			All-cause	Mean 18-month per index-hospitalization surviving patient		
	First-ever	658 (479-837) EUR	1149 (836-1461)	3.3 / - *		
	7274 (3.7)*	709 (413-1005) EUR	1238	3.8 / - *		

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Stein, USA, [67]	192,594	24,545 (12.7)*	Planned and unplanned	Weighted mean per index-hospitalization surviving patient *	(721-1755)	
				668 EUR (2013)	1166	3.4 / - *
		17,271 (8.9)*	All-cause	Mean 30-day per patient readmitted (unadjusted)		Not reported
			Same hospital	51,087 (49,878-52,296) USD	52,054 (50,822-53,285)	-
			Different hospital	61,633 (not clear) USD	62,798	-
		7274 (3.7)*		Weighted mean per patient readmitted *		
			54,212 USD	55,238	-	

TIA, Transient Ischemic Accident; IS, ischemic Stroke; USA- United Sates of America; USA- United Sates of America; AUD\$, Australian Dollar; CAD, Canadian Dollar; DKK, Danish Krona; EUR, Euro; GBP, Great Britain Pound; NTD, New Taiwanese Dollars; PST, Pesetas; USD, US Dollar; SEK, Swedish Krona; Purchase Parity Prices: * Authors’ calculation based on articles data; **Purchase Parity Prices calculated with CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter (<https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>)

Supplemental Table 8 – Hemorrhagic stroke readmission costs

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Readmission cost type Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Cadilhac, Australia, [55]	4291	Not reported	Planned and unplanned	(2004)		
			Stroke-complications	Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 482 AUD	516	1.6 / -
			Stroke-recurrence	460 AUD	492	1.6 / -
Chang, Taiwan, [40]	2368 HS (HS: ICH 424, SAH 78)	ICH 267 (11.3) SAH 46 (19.4) (death/readmission)	Planned and unplanned	(2002)	(2002)	
			All-cause (HS)	Weighted mean per patient* 51,514 NTD	3640	22.9 / - *
Christensen, Scotland, [56]	1016	243 (43.6)	Planned and unplanned	(2006)		
			Stroke-recurrence/cardiovascular disease	Mean 12-month per patient 1918 (7248) GBP	3635 (13,737)	13.7 / - *
				Mean 12-month per patient readmitted 8011 (13,089) GBP	15,183 (26,171)	-
				Mean 12-month per index-hospitalization surviving patient 3495 (9507) GBP	6624 (18,018)	-
				Mean 12-month per readmission 4022 (8442) GBP	7623 (15,600)	-

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Readmission cost type Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Gloede, Australia, [62]	43	Not reported	Planned and unplanned	(2010)		
			Stroke-recurrence	Mean 12-month per readmission (first-year)		
				32,354 AUD	26,788	Not reported
			Stroke-complications	(3–5 years) 12-month mean per index-hospitalization surviving patient		
				183 USD	223	3.1 / -
Goeree, Canada, [46]	42	Not reported	Planned and unplanned	(2004)		
			All-cause	Mean 12-month per patient		
				5218 CAD	5905	- / 9.0
Hellsten, Canada, [29]	7304 (30 days 7014; 90 days 6845)	554 (7,9) 30 days* 1061 (15,5) 90days*	Planned and unplanned	(2012)		
			All-cause	Mean (4 years) 30-day per patient surviving index hospitalization		
				715 (365-1410) CAD	679 (679-1338)	2.8 / -
			All-cause	Mean per (4 years) 90-day per patient surviving index hospitalization		
				1898 (1430-2924) CAD	1801 (1357-2775)	6.1 / -
				Mean per (4 years) 30-day per readmission		
				10,035 (6208-13,884) CAD	9523 (5891-13,175)	
Hoffmann, USA, [68]	64,609	8372 (12.9) 30 days rate/5 years	Planned and unplanned	(2019)		Not reported
			All-cause	Five-year total readmission cost		
				160,320,059 USD	167,069,927	
				Median 30-day cost of individual readmissions		

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Readmission cost type Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values**	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Lee, USA, [35]	1757	1009* (60.9)	Planned and unplanned	10,342 (5641-19,584) USD (2001)	10,777 (5879-20,409)	
			All-cause	Mean per year (four-year) per patient*		
Lee, Taiwan, [47]	424	142 (44.7)	Planned and unplanned	11,601 USD (2002)	17,022	30.5 / - *
			All-cause	Mean 12-month per patient		
McGuire, Scotland, [36]	705	308 (43.7) per 11-years	Planned and unplanned	58,278 NTD (2005)	4102	35.6 / - *
			All-cause	Mean per year (eleven-years), per patient		
				7252 (18,396) GBP	14,147 (35,887)	44.5 / - *
				Mean readmission cost per index-hospitalization surviving patient		
				13,349 (23,382) GBP	26,041 (45,614)	45 / -
				Mean readmission cost per readmission		
Meretoja, Finland, [48]	1413 (year 2007)	Not reported	Planned and unplanned	3240 (7349) GBP (2008)	6321 (14,336)	
			All-cause	Mean 12-month per patient – year 2007		
				4703 USD	3821	13 / - *

ICH, Intracerebral Hemorrhage; SAH, Subarachnoid Hemorrhage; USA, United States of America; AUD, Australian Dollar; CAD, Canadian Dollar; DKK, GBP, Great Britain Pound; NTD, New Taiwanese Dollars; PST, Pesetas; USD, US Dollar; PPP, Purchase Parity Prices; * Authors' calculation based on articles data; **Purchase Parity Prices calculated with CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter (<https://epi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>)

Supplemental Table 9 – Subarachnoid haemorrhage readmission costs

Study characterization		Readmission characterization		Costs description		
Study, Country, [Ref.]	Sample size for economic analyses	n (%) of readmissions	Readmission Type	(Year price) Readmission cost type Reported cost (SD or IQR)	2021 US\$ Cost PPP values	Direct / Total (direct+indirect) % of total costs
Lee, USA, [35]	342	184* (53.6)	Planned and unplanned	(2001)		
			All-cause	Mean per year (four-years) per patient		
				14, 545 USD	21,342	30.1 / - *
Lee, Taiwan, [47]	78	9 (22.0)	Planned and unplanned	(2002)		
			All-cause	Mean 12-month per patient		
				13,423 NTD	945	31.9 / - *
Meretoja, Finland, [48]	721	Not reported	Planned and unplanned	(2008)		
			All-cause	Mean 12-month per patient – year 2007		
				5339 USD	5009	12.5 / - *

SAH, Subarachnoid Haemorrhage; USA, United States of America; CAD, Canadian Dollar; DKK, Danish Krona; GBP, Great Britain Pound; NTD, New Taiwanese Dollars; USD, US Dollar; PPP, Purchase Parity Prices; * Authors' calculation based on articles data; **Purchase Parity Prices calculated with CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter (<https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>)

