

AVC Isquêmico – terapêutica na fase aguda

Ischaemic stroke – acute phase therapy

Mariano J G Velez*

Resumo

O autor faz referência à terapêutica do acidente vascular cerebral isquêmico em fase aguda, nomeadamente aos antiagregantes plaquetários (AAP), anticoagulantes e fibrinolíticos. Menciona a importância de diversos elementos a ter em conta nessa fase. Refere os meios imagiológicos fundamentais ao diagnóstico, correlacionando-os com a terapêutica fibrinolítica e reflecte sobre o papel dos Internistas na aplicação desta complexa abordagem terapêutica.

Palavras chave: AVC, fibrinolíticos, antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, unidades de AVC, terapêutica em fase aguda

Abstract

The author describes the current therapy of acute ischaemic stroke, highlighting anti-platelet aggregation, anticoagulants and fibrinolytics. The importance of a Stroke Unit is emphasised as well as the relevance of temperature, glucose and blood pressure control. Finally, the imaging methods necessary for diagnosis and the relationship between imaging and fibrinolytic therapy is described. The role of the Internist in the application of this complex therapeutic approach is discussed.

Key words: stroke, fibrinolytics, anti-platelet aggregants, anticoagulants, stroke unit, acute therapy

Introdução

Os doentes com acidente vascular cerebral (AVC) em fase aguda – déficit neurológico mantido, de origem vascular, nas primeiras 48h de evolução – ao recorrer aos hospitais são, na grande maioria dos casos, observados

por Internistas. Diariamente, estes Especialistas observam, diagnosticam e tratam doentes com esta patologia.

Pela elevada incidência, alta taxa de mortalidade e baixa capacidade de intervenção terapêutica na fase aguda, com consequências nos défices neurológicos sequelares, nunca houve um grande investimento no estudo e tratamento hospitalar destes doentes. No início dos anos 90 esta situação alterou-se.

Numa elevada percentagem de doentes, com a utilização liberal da tomografia axial computadorizada (TAC), diferenciou-se os AVC's em hemorrágicos e isquêmicos, Por outro lado, a utilização de determinados fármacos – antiagregantes plaquetários (AAP), anticoagulantes (AC) e fibrinolíticos – com resultados positivos surpreendentes na diminuição da mortalidade e morbidade da doença coronária, induziu os Investigadores a tentar extrapolar estes resultados para o AVC, já que o mecanismo etiopatogénico, em determinados Doentes, é semelhante. Tendo por base estas premissas, realizaram-se estudos que permitiram, interferindo na fase aguda da doença, modificar a mortalidade e morbidade desta patologia.

Terapêutica

Os AAP provaram desde há muito a sua eficácia na prevenção secundária do AVC. No entanto, os benefícios da aspirina, em fase aguda, confirmaram-se desde o International Stroke Trial¹ e foram reforçados por outros trabalhos. Assim, em Julho de 2002, a American Academy of Neurology recomendou que todos os doentes com AVC isquêmico, nas 48h após o início dos sintomas, devem ser medicados com aspirina (160-325mg), salvo se houver contra-indicação clínica ou o doente tenha sido tratado previamente com rT-PA – recomendação de grau A².

No que diz respeito aos anticoagulantes em fase aguda, apesar dos resultados animadores da nadroparina na fase aguda³, estudos posteriores não os confirmaram. Actualmente, as heparinas de baixo peso molecular apenas têm indicação, no AVC em fase aguda, na prevenção da trombose venosa profunda – recomendação de grau A². Tendo por objectivo a redução da mortalidade e/ou a diminuição da recorrência precoce do AVC, quer a heparina não fracionada, quer as heparinas de baixo peso molecular, não devem ser administradas na fase aguda – recomendação de grau A².

O recombinant Tissue Plasminogen Activator (rT-PA), mostrou, no estudo NINDS⁴, em doses de 0,9mg/kg, que, administrado até às 3 horas do início dos sintomas, melhora, embora sem atingir significância estatística, os défices neurológicos, avaliados pelo Escala NIHSS, às 24horas. Aos três meses, no entanto, estes benefícios foram demonstrados estatisticamente, tendo por base uma avaliação funcional medida pela escala acima referida e, também, pela escala de Rankin (ER), pelo índice de Barthel (IB) e pelo score de Glasgow (SG). No grupo dos doentes trata-

*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna
Serviço de Medicina do Hospital de Torres Novas
Recebido para publicação a 21/11/02

dos com rT-PA, na avaliação aos 3 meses, a mortalidade total foi menor do que no grupo placebo, apesar do aumento da mortalidade por hemorragia cerebral sintomática neste grupo. Este trabalho, além dos aspectos terapêuticos, reforça a importância da utilização das escalas de avaliação dos défices.

Outros estudos se seguiram, nomeadamente o ECASS⁵, que não conseguiu mostrar os mesmos benefícios. Este estudo utilizou doses de 1,1mg/kg e foi administrado até às 6 horas do início dos sintomas. No entanto, quando se avaliou o grupo de doentes tratados até às 3 horas, apurou-se que os resultados foram semelhantes aos do estudo NINDS⁶.

O ECASS II⁷, utilizando agora doses de 0,9mg/kg de rT-PA, voltou a não mostrar benefícios quando os doentes eram tratados até às 6 horas. Quando se utilizaram outros modelos estatísticos e se reformularam os end-points, conclui-se que havia benefícios no grupo tratado com rT-PA, sobretudo nos doentes tratados até às 3 horas⁷.

Utilizando os resultados do estudo ATLANTIS⁸, foram avaliados todos os doentes tratados até às 3 horas e conclui-se que neste grupo o prognóstico aos 3 meses, avaliado pela escala NIHSS, era mais favorável. Este benefício tinha significado estatístico e era corroborado, embora não estatisticamente, pela avaliação realizada pelo SG, IB e ER⁹.

Perante estes resultados, para que um doente possa beneficiar da terapêutica fibrinolítica necessita recorrer a um serviço hospitalar na janela temporal das 3 horas após início dos défices.

A janela terapêutica das 3 horas, mais as condições apertadas de inclusão, têm conduzido a uma diminuta percentagem de doentes (2-4%) que beneficiam desta terapêutica, quer nos Estados Unidos, quer na Europa.

O rT-PA já foi aprovado pela FDA para a terapêutica aguda do AVC, tendo como alvo os doentes que respeitem as indicações para a referida terapêutica, veiculadas pelo estudo NINDS. Na Europa está em preparação um 3º estudo, o SITS-MOST, admitindo-se, neste estudo, tratar os doentes até às 4 horas com as doses de 0,9mg/kg de rT-PA, tendo em vista, se as conclusões o permitirem, ser aprovada a sua utilização, agora de forma definitiva, na fase aguda do AVC.

Há, na fase aguda, além das terapêuticas acima referidas, diversos elementos a ter em conta, de forma a otimizar a terapêutica e melhorar os índices de mortalidade e morbidade.

Talvez o mais relevante seja a confirmação da importância das Unidades de AVC. O internamento dos doentes nestas unidades reduz a mortalidade intra-hospitalar, a taxa de mortalidade global, a mortalidade aos 6 meses e o índice de alta para cuidados de enfermagem e sobe a percentagem de altas para domicílio¹⁰.

Foi também estudada a importância da hipertermia, à data do internamento, constatando-se ser um factor de agrava-

mento da mortalidade¹¹. Conclui-se que a temperatura, à data de admissão, é um factor preditivo da mortalidade, defendendo-se a manutenção da hipotermia como medida neuroprotectora, havendo centros na Europa que praticam a hipotermia no tratamento dos doentes em fase aguda.

A hiperglicemia mostrou ser um factor de risco para AVC isquémico^{12,13}. Também é um factor preditivo para hemorragia cerebral e transformação hemorrágica em doentes tratados com fibrinolíticos¹⁴, e a sua existência na admissão diminui a probabilidade de um bom prognóstico final¹⁵. Há trabalhos a decorrer tentando mostrar que, quanto melhor o controlo metabólico da glicemia na fase aguda, menor a mortalidade.

Nos doentes em fase aguda o prognóstico está também relacionado com a terapêutica correcta das doenças não neurológicas acompanhantes e intercorrentes. Como factor individual, a TA, como é sabido, não deve ser tratada se a pressão sistólica não for além de 180-220 mmHg, conforme os estudos e orientações. A identificação e correcção, a tempo, de situações de hipertensão intracraniana, bem como a detecção precoce de transformação hemorrágica, também melhoram o prognóstico.

Se a janela das 3 horas é importante, cumprido esse requisito, o recurso ao hospital não deve defraudar o doente. É fundamental que essa instituição esteja equipada com meios imagiológicos e humanos que possam receber e tratar, em tempo útil, este paciente. Sabe-se que o tempo de espera intra-hospitalar é um factor responsável pela incapacidade em tratar até às 3 horas. Além de uma correcta organização interna e circuitos perfeitamente definidos e operacionais, a TAC tem um papel universalmente estabelecido no diagnóstico desta patologia. Quantos hospitais distritais têm ainda hoje disponibilidade para, de imediato, nas 24 horas, realizar este exame?

Se a TAC é um meio complementar básico, em contexto de terapêutica fibrinolítica, a ressonância tem maior sensibilidade na identificação de isquemia cerebral¹⁶, permitindo identificar melhor os candidatos a esta terapêutica. O volume inicial do tecido cerebral isquémico, avaliado por ressonância, tem valor preditivo independente para transformação hemorrágica após rT-PA¹⁷, permitindo também uma identificação precoce da deterioração neurológica¹⁸. A ressonância por difusão tem maior precisão diagnóstica que a TAC¹⁹ e os métodos combinados de difusão e perfusão permitem identificar precoce e claramente os doentes candidatos à terapêutica fibrinolítica, tendo até sido já proposto²⁰ que, na realização de trabalhos, se use preferencialmente este método de imagem.

Papel dos Internistas

Perante esta conjuntura, qual o papel dos Internistas? Treino na avaliação neurológica básica, implementar e rotinar a utilização das escalas funcionais na abordagem inicial e em consulta, domínio do estudo etiológico do

AVC isquémico e da valoração dos factores de risco, actualização na terapêutica de fase aguda e na prevenção secundária, iniciar e protocolarizar, em parceria, as unidades de AVC, integrando-as na cadeia assistencial das diversas especialidades hospitalares e dotando-as dos equipamentos necessários.

Por outro lado, publicação do trabalho que vai sendo realizado e colaboração activa com outras Especialidades que também diagnosticam e tratam estes doentes.

Finalmente, é nossa obrigação Integrar grupos de educação para a saúde que expliquem a necessidade de recorrer “a tempo” ao hospital. Este, por seu lado, deverá integrar uma rede hospitalar que permita tratar todos os doentes de forma adequada. Terá que possuir os meios essenciais ao diagnóstico e terapêutica desta patologia, com disponibilidade adequada. Se estas premissas não se concretizarem – existência de meios, correcta disponibilidade - não será possível tratar os doentes segundo a arte. Este facto conduzirá a uma situação de má prática médica. Os Internistas não devem aceitar que não sejam dadas iguais oportunidades a todos os doentes. Não podemos aceitar um sistema de saúde que diferencie sem racionalidade.

Bibliografia

1. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *The Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
2. BM Coull, L S Williams, LB Goldstein et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in Acute Ischemic Stroke – Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association. *STROKE* 2002; 33: 1934-1942.
3. Richard Kay, KA Sing Wong, Yuk Ling Yu et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1588-1593.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rT-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1581-1587.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274(13): 1017-1025.
6. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M et al. The ECASS 3-hour cohort. Secondary analysis of ECASS data by time stratification. ECASS Study Group. *European Cooperative Acute Stroke Study. Cerebrovascular Diseases* 1998;8(4): 198-203.
7. Werner Hacke, Markku Kaste, Cesare Fieschi et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet* 1998; 352(9136): 1245-1251.
8. Clark W M, Wissman S, Albers G W et al. Recombinant tissue-plasminogen activator (Alteplase) for ischemic Stroke 3 to 5 hours after symptoms onset. The ATLANTIS Study: a randomised controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282(21): 2019-2026.
9. Gregory W Albers, Wayne M Clark, Kenneth P Madden et al. ATLANTIS trial - Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *STROKE* 2002; 33: 493-496.
10. Henrik S Jorgensen, Hirofumi Nakayama, Hans O Raaschou et al. The effect of a stroke unit: Reductions in mortality discharge rate to nursing home length of hospital stay and cost. *STROKE* 1995; 26: 1178-1182.
11. L P Kammersgaard, HS Jorgensen, JA Rungby et al. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke. The Copenhagen Stroke Study. *STROKE* 2002; 33: 1759.
12. C M Burchfiel, JD Curb, BL Rodriguez et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *STROKE* 1994; 25: 951-957.
13. S Goya Wannamethee, Ivan J Perry, A Gerald Shaper. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *STROKE* 1999; 30: 1780-1786.
14. Andrew M Demchuk, Lewis B Morgenstern, Derk W Krieger et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *STROKE* 1999; 30: 34-39.
15. A Bruno, SR Levine, M R Frankel et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rT-PA stroke trial. *Neurology* 2002; 59: 669-674.
16. P A Barber, DG Darby, PM Desmond et al. Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. *STROKE* 1999; 30: 2059-2065.
17. Magdy Selim, John N Fink, Sandeep Kumar et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *STROKE* 2002; 33: 2047-2052.
18. Juan F Arenillas, Álex Rovira, Carlos A Molina et al. Prediction of early neurological deterioration using diffusion and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *STROKE* 2002; 33: 2197-2203.
19. JB Fiebach, PD Schellinger, O Jansen et al. CT and Diffusion-Weighted MR imaging in randomised order – Diffusion-Weighted Imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *STROKE* 2002; 33: 2206-2210.
20. Turgut Tatlisumak. With Acute Stroke? Why should men divide if fate has united. *STROKE* 2002; 33: 2144-2145.