

Análise de resultados clínicos de pacientes tratados com trombólise venosa no acidente vascular cerebral isquêmico agudo, com início dos sintomas há menos de três horas estendido até 4,5 horas.

Analysis of clinical results of patients treated with intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke administered within 3 hours after the onset of a stroke, and extended until 4.5 hours.

Caroline Amaral Gouveia¹, Raul L. M. Filho¹
Francisca Goreth Malheiro Moraes Fantini²
Paulo Roberto Fantini³

Resumo

O Acidente Vascular cerebral Isquêmico corresponde a 80 - 88% de todos os AVEs. Entre esses eventos 8 a 12% resultam em óbito em até 30 dias. É casuisticamente líder em seqüelas nos adultos. A trombólise venosa com rt-PA até 4,5h do início dos sintomas clínicos, é consenso atual para tratamento da fase hiper-aguda..

Foram analisados os resultados clínicos dos pacientes com diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, tratados através da trombólise venosa cerebral, na Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis/SP, no período de 01/06/07 à 30/09/08.

Nossos resultados chamam a atenção porque nos encontramos em um Hospital filantrópico, no Interior do Noroeste Paulista, e estamos podendo mudar a história de nossos pacientes, com protocolo instalado, união de uma equipe e coragem. É possível diminuição gradual na NIHSS, encurtamento de tempo hospitalizado, assim, minimizar as complicações, vencendo seqüelas, restituindo o retorno aos lares e ao trabalho pelos nossos pacientes.

Palavras-chave: *Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, resultados clínicos, trombólise venosa cerebral.*

Abstract

Among all strokes, 80 – 88% are Ischemic, and 8 to 12% of these events result in death within 30 days. It is casuistically the leader in sequels in the adults. The thrombolytic therapy with rt-PA within 4.5h of stroke onset is current consensus for treatment of the hyperacute phase.

The clinical results of the patients with diagnosis of Ischemic stroke treated with intravenous tPA, in Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis/SP from 01/06/07 until 30/09/08, were analyzed.

Our results stand out considering that we work in a philanthropic Hospital in the periphery of northwestern São Paulo, and that we can change the history of our patients, with installed protocol, teamwork and courage. It is possible a gradual reduction in the NIHSS, shortening of hospitalization time, and thus minimizing the complications, overcoming sequels, restituting the return of our patients to their homes and to their works.

Keywords: *Ischemic stroke, clinical results, intravenous tPA.*

¹Alunos de graduação em Medicina.

²Chefe do Serviço de Neurologia da Santa Casa de Fernandópolis, SP.

³Chefe do Serviço de Neurocirurgia da Santa Casa de Fernandópolis, SP.

Endereço para correspondência: Francisca Goreth Malheiro Moraes Fantini / Paulo Roberto Fantini
Av. Primo Angelucci – 234 – Centro - Fernandópolis /SP - CEP: 15.600.000 - E-mail: g.p.fantini@terra.com.br

Introdução

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é definido como um déficit neurológico focal, de instalação súbita e de evolução rápida, devido a uma lesão vascular, caracterizando-se como uma emergência neurológica¹. O AVE isquêmico corresponde a 80 - 88% de todos os AVEs. A trombólise é atualmente o único procedimento devidamente comprovado para tratar a fase hiper aguda do AVC Isquêmico, devendo ser administrado por via endovenosa, em até 4.5 horas do início do ictus isquêmico.

Ultrapassando este período, segundo consenso atual não se recomenda mais sua prescrição por via endovenosa, além de sua eficácia relacionar-se com o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a administração medicamentosa². No Brasil não dispomos deste medicamento no atendimento de pacientes pelo SUS, há deficiência em unidades hospitalares com protocolo estabelecido para o atendimento do paciente com AVC, falta de credenciamento de Unidades de AVC nos hospitais, pouca ênfase dos administradores, aliados ao retardamento de reconhecimento dos sintomas pelos familiares e inclusive dos profissionais na área da saúde.

Objetivo

Analisar os resultados clínicos dos pacientes tratados através da trombólise endovenosa Cerebral, com rt-PA, na fase hiper aguda do AVC isquêmico, com início dos sintomas há menos de três horas inicialmente, sendo estendido até 4,5 horas a partir de setembro de 2008, na prática de um hospital público, avaliando a eficácia e segurança deste procedimento, além de verificarmos o quanto é possível ampliarmos nossa casuística, melhorando desta forma o prognóstico de nossos pacientes, na região Noroeste do estado de São Paulo, Santa Casa de Fernandópolis/SP.

Casuística, material e métodos

Foram analisados prontuários médicos de pacientes, retrospectivamente todos os casos de AVC isquêmico no período de 01 de junho de 2007 a 30 de setembro de 2008, no qual foi utilizado o Alteplase (rt-PA) endovenoso, período este após mudanças administrativas e Clínicas no Hospital, além de reestruturação, treinamento e implantação pela Chefe da Neurologia do protocolo do rt-PA, na Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis/SP. Através do CISARF (Consórcio Intermunicipal de Saúde), junto aos

municípios vizinhos, realizou-se uma parceria para viabilização do medicamento rt-PA, já que os pacientes eram predominantemente de rede pública, os quais não dispõem o acesso à droga.

Nestes 15 meses foram internados 186 pacientes com diagnóstico de AVC, e destes em 14 pacientes (7,52%) foi possível realizar o trombolítico venoso.

Foi organizado e preenchido protocolo de atendimento, constando para a análise: Idade, sexo, tempo de início dos sintomas, admissão, tempo de realização de exames: laboratoriais, tomográfico inicial, tempo porta de entrada a agulha (infusão de Alteplase) escala de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)³ admissional, 6h, 24, 48, 72h e 30 dias após, classificação clínica de BANFORD⁴ e classificação etiológica: TOAST^{5,6}; escalonamento da letalidade e morbidade, índice de complicações e finalmente a categoria de convênio dos pacientes.

Resultados

Houve adesão da Secretaria de Saúde local, e através do CISARF (Consórcio Intermunicipal de Saúde) junto aos municípios vizinhos, reciprocidade ao engajamento desta nova luta em prol de um melhor atendimento aos pacientes da rede pública.

Foi utilizado o Alteplase em 14 pacientes, cuja idade variou de 19 a 84 anos, 7 do sexo masculino e 7 do sexo feminino. O tempo do início dos sintomas a chegada ao hospital variou de 20 minutos à 2h20; Da admissão a realização de exames laboratoriais entre 30 a 65 minutos; os resultados tomográficos iniciais foram obtidos em um período entre: 16 a 90 minutos, excluindo-se hemorragia intracerebral e/ou sintomas maiores isquêmicos; foi repetido CT de crânio em todos os pacientes após 24 – 36h da admissão; o tempo porta de entrada a agulha (infusão de Alteplase): 68 à 3h38 minutos; a escala de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) admissional foi de 6 a 22, obtendo-se redução progressiva nas horas seguintes em até mais de 5 pontos, e apresentando-se na alta entre 0 a 15; na classificação clínica de BANFORD: 3 TACS (Síndrome Circulação Anterior Total), 10 PACS (Síndrome da Circulação Anterior Parcial) e 1 POCS (Síndrome da Circulação Posterior); quanto à classificação de TOAST: 6 pacientes de causa aterotrombótica, 6 por cardioembolia, sendo os 2 últimos casos de provável causa aterotrombótica; Ocorreram três óbitos, falecendo o primeiro caso por complicações clínicas, broncopneumonia, os dois últimos casos, um falecendo por tratar-se de uma provável Síndrome de oclusão

do topo da artéria basilar, e a outra por provável oclusão de artéria cerebral média; Quanto às escalas de RANKIN⁷ (Grau 0: sem sintomas, Grau 5: incapacidade severa) e BARTHEL⁸ (0: totalmente dependente e 100: totalmente independente): 9 pacientes evoluíram com 0 e 100 respectivamente; 1 com distúrbio na fala, com independência para quaisquer atividades, por ser do lar; 1 com 4 e 80%; outro caso apresentava associado distrofia muscular tipo Duchenne; Os outros três casos, não foi possível a avaliação das referidas escalas. Na categoria de convênios 78,57% pertenciam ao SUS. Não ocorreu nenhuma complicação hemorrágica. Violamos o protocolo NINDS⁹⁻¹² inicial, em uma paciente, ultrapassando 38 minutos; Atualmente, já é nível 1 de evidência o uso até 4,5 horas do ictus vascular².

Total de pacientes: 14 - **NIHSS admissional**

| 6 - 10 | 11 - 15 | 16 - 20 | > 20 |
|--------|---------|---------|------|
| 2 | 3 | 6 | 3 |

Total de pacientes: 14 - **NIHSS alta**

| 0 - 2 | 3 - 8 | > 9 | óbito |
|-------|-------|-----|-------|
| 6 | 4 | 1 | 3 |

Total de pacientes: 14 - **NIHSS 30 dias após**

| 0 - 1 | 2 - 3 | > 9 | óbito |
|-------|-------|-----|-------|
| 6 | 4 | 1 | 3 |

Total de pacientes: 14 - **Índice Barthel**

| 95 - 100 | 55-90 | 0-50 | óbito |
|----------|-------|------|-------|
| 9 | 1 | 1 | 3 |

Total de pacientes: 14 - **Escala de Rankin Modificada**

| 0 - 1 | 2 - 3 | 4 - 5 | óbito |
|-------|-------|-------|-------|
| 9 | 1 | 1 | 3 |

Total de pacientes: 14 - **Dias de internação**

| 3 - 6 | 8 - 9 | 33 |
|-------|-------|----|
| 7 | 6 | 1 |

Total de pacientes: 14 - **Idade**

| 19 - 33 | 49 - 69 | 70 - 80 | > 80 anos |
|---------|---------|---------|-----------|
| 3 | 5 | 5 | 1 |

Total de pacientes: 14 - **Convênios**

| SUS: 11 | Unimed: 1 | ASSEFAZ: 1 | Particular: 1 |
|---------|-----------|------------|---------------|
| | | | |

Discussão

Em 1996, o FDA aprovou o uso da trombólise venosa cerebral (rt-PA) para a fase hiper – aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico até 3h do início dos sintomas clínicos¹⁰.

No presente estudo foi possível avaliar a eficácia e a segurança do uso do trombolítico venoso (rt-PA) quando administrado até 3h, posteriormente sendo estendido até 4,5h do início dos sintomas clínicos no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, como descrito nos resultados do ECASS III².

A severidade dos sintomas clínicos iniciais do paciente com Acidente Vascular Cerebral tem-se mostrado como preditivo no seguimento neurológico e taxa de mortalidade, como reflete os resultados do SITS-MOST¹³.

Decorrido mais de uma década do niilismo da terapia trombolítica, temos que reconhecer o fato que a pesar das recomendações, somente 1-8% dos pacientes potencialmente elegíveis estão sendo tratados atualmente nos EUA ou na Europa. Diversos fatores explicam esta situação; uma janela terapêutica limitada, conhecimento público insuficiente dos sinais sobre a doença em instalação, o número reduzido de centros capazes de administrar o trombolítico 24h, associado ao medo excessivo de complicações hemorrágicas por alguns profissionais¹⁴⁻¹⁶.

Após análise de preenchimento dos critérios de exclusão, incluindo resultados de Tomografia Computadorizada de Crânio, e que preenchiam os critérios de inclusão, administrou-se rt-PA (Actylise – 1 amp=50mg), na dose de 0,9mg/kg EV (Max. 90mg), 10% em um a dois minutos e os demais 90% em bomba de infusão em 1 hora.

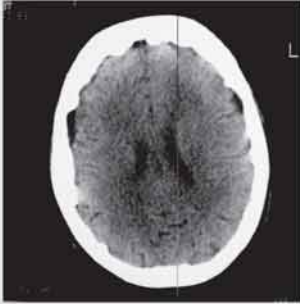
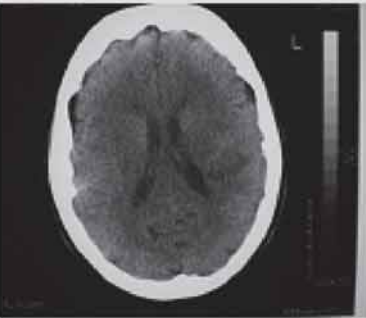
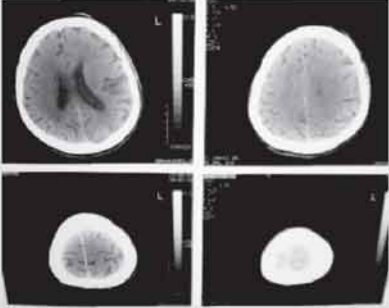

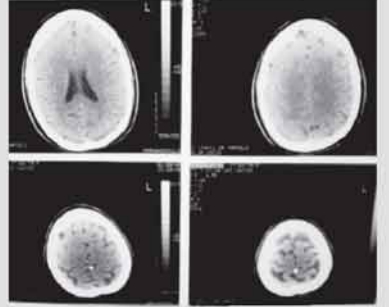

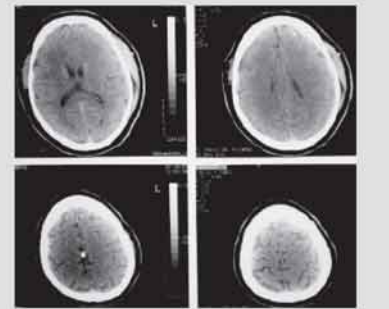
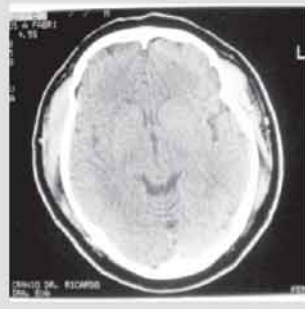
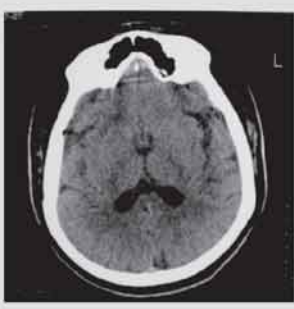

Demonstra-se uma clara associação entre eficácia do tratamento e o intervalo entre o início dos sintomas e a administração do agente trombolítico¹⁶.

Em nossos resultados, foi ultrapassado o período de três horas, sendo iniciado às 3h38 minutos, em uma paciente, cuja NIHSS inicial foi de 20, e na alta encontrava-se com NIHSS: 1.

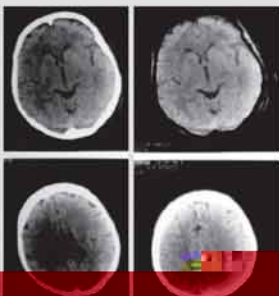
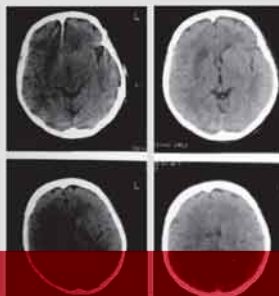
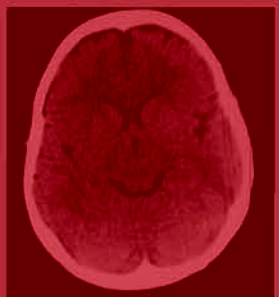

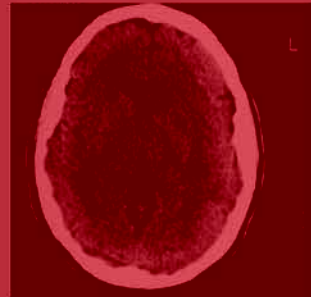
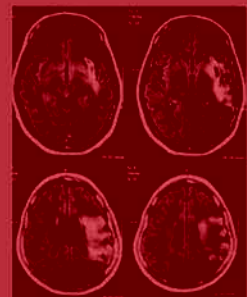
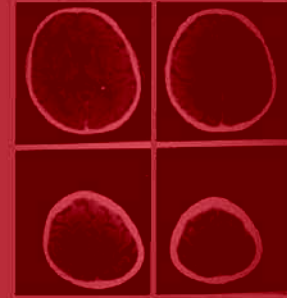
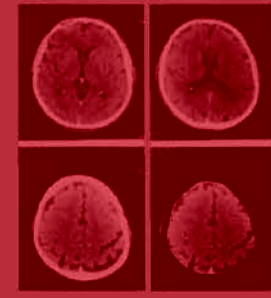
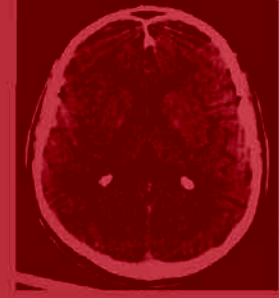
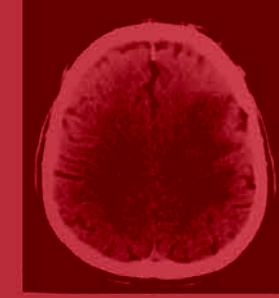
Não foi usado terapia concomitante ao trombolítico nas primeiras 24 horas, tais como anticoagulante oral, antiagregante ou expansores de volume. Foi monitorada a Pressão Arterial nas primeiras 24 horas rigorosamente.

Relatamos um caso no qual o paciente apresentou crise convulsiva tônico-clônico generalizada, no início da infusão dos 90%, sendo tratada a crise concomitantemente, sem interferir na terapia trombolítica, desta forma alertamos para o diagnóstico diferencial, mas não para a exclusão do paciente no protocolo.

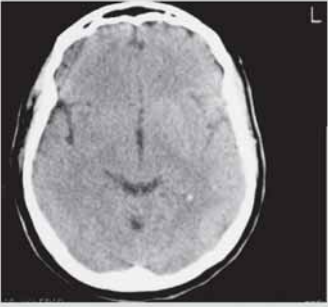


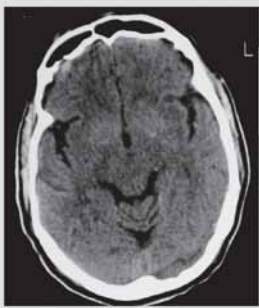
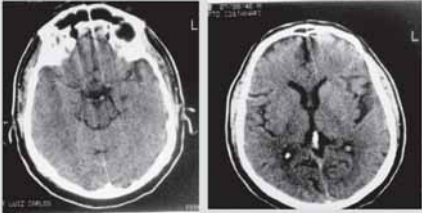
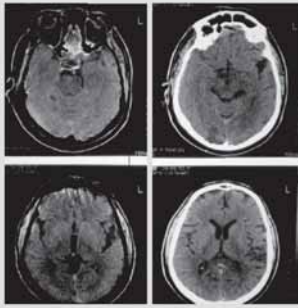
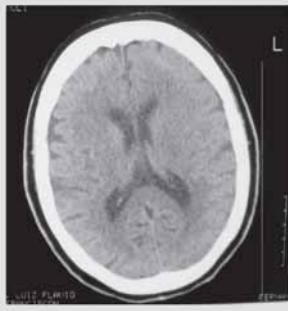
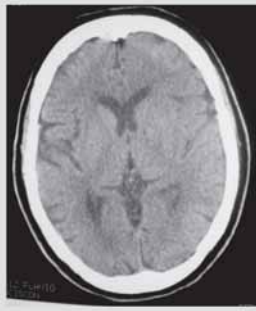
Total de pacientes: 14 - Resultados de EXAMES TOMOGRÁFICOS

| NOME | ADMISSÃO | CONTROLE |
|------------|---|--|
| 1. ASRR |  |  |
| 2. JRS |  |  |
| 3. GSS |  |  |
| 4. CAF |  |  |
| 5. CES |  |  |

continuação

| NOME | ADMISSÃO | CONTROLE |
|-----------|---|--|
| 6. ERB |  |  |
| 7. M.G |  |  |
| 8. MCS |  |  |
| 9. JHB |  |  |
| 10. GS |  |  |

continuação

| NOME | ADMISSÃO | CONTROLE |
|------------|---|--|
| 11. AM |  |  |
| 12. SBO |  |  |
| 13. GC |  |  |
| 14. AR |  |  |

Chamou-nos atenção que não ocorreu hemorragia intracerebral, talvez atribuído por seguir o protocolo preconizado rigorosamente.

Hemorragia Intracerebral após trombólise representa um fenômeno complexo e heterogêneo, que envolve múltiplos parâmetros; Na literatura a taxa de hemorragia intracraniana sintomática é em torno de 6.4%, estando

associado: a idade, maior que 80 anos, hiperglicemia maior que 200mg/dl, hipertensão arterial sistêmica, devendo ser realizada monitorização nas primeiras 24, e atentando para controle rigoroso, não além de níveis maiores 185/110 mmHg, severidade dos sintomas clínicos iniciais, NIHSS maior que 20, sendo em alguns países, encontra-se contra indicado o uso do rt-PA com

NIHSS maior que 25, e também sinais precoce de isquemia ao CT.¹⁶

Hemorragia intracerebral sintomática ocorre geralmente dentro de 24-36h após a trombólise, e quando passado este intervalo não se correlaciona ao rt-PA. No estudo NINDS 6,4% (20/312) dos pacientes mostraram hemorragia Intracerebral sintomática. A taxa de mortalidade nos casos de hemorragia era de 47%, sendo a taxa global da mortalidade 17%.¹⁶

Conclusões

Concluimos que dos 186 pacientes internados na emergência com diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral-Isquêmico, e na maioria dos casos, encaminhados para a clínica neurológica, em 14 pacientes (7.52%) foi possível realizar o rt-PA, devendo-se esta casuística, sobretudo, conseqüente ao intervalo de tempo decorrido do início dos sintomas e a admissão hospitalar.

Demonstra-se uma relevante resposta de benefício, com diminuição gradual na NIHSS³, encurtamento de tempo hospitalizado e retorno ao lar e ao trabalho.

Em nossa casuística não ocorreu sangramento no SNC.

Nossos dados demonstram que devemos procurar iniciar o mais precocemente a infusão do trombolítico, quando possível preferencialmente nas primeiras 1,5h, entretanto isto não significa que não poderemos estender até 3 a 4,5 h, mas devendo-se ter em meta que os pacientes terão o máximo do benefício quando tratados o mais precocemente possível.

Alertamos que necessitamos de ações nacionais de maiores informações na divulgação e no reconhecimento dos primeiros sinais e sintomas do AVC à população, ampliação de unidades hospitalares de atendimento ao paciente e padronização pelo Sistema Único de Saúde do trombolítico, pois seguindo-se os protocolos estabelecidos e estando a equipe multidisciplinar envolvida, há segurança com o uso do Alteplase (rt-PA).

Na Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis/SP em parceria com toda a Comarca Municipal através do Consórcio Intermunicipal de Saúde, estamos podendo mudar a história de nossos pacientes, com protocolo instalado, união de uma equipe e coragem, sabemos hoje, o quanto é possível vencermos o Acidente Vascular Cerebral no dia a dia.

O presente estudo e sua publicação foram aprovados pela Comissão de Ética da Santa Casa de Fernandópolis.

Referências

1. Fantini, FGMM; Fantini, PR; Fantini, VC. Fantini, FGMM; Fantini, PR; Fantini, VC. Epidemiologia do Acidente Vascular Encefálico em um Hospital do Noroeste Paulista. Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis / SP – Brasil. XXI Congresso Brasileiro de Neurologia – 2004, Florianópolis/SC.
2. Hacke, Werner M.D.; Kaste, Markku M.D.; Bluhmki, Erich Ph.D.; Brozman, Miroslav M.D.; Davalos, Antoni M.D.; Guidetti, Donata M.D.; Larrue, Vincent M.D.; Lees, Kennedy R. M.D.; Medeghri, Zakaria M.D.; Machnig, Thomas M.D.; Schneider, Dietmar M.D.; von Kummer, Rudiger M.D.; Wahlgren, Nils M.D.; Toni, Danilo M.D.; the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine. 2008; 359 (13) 1317 – 1329.
3. Goldstein LB, Bertel C, Davis JN: Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. Arch Neurol. 1989;46:660-662.
4. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. "Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction." Lancet 22;337(8756):1521-6, 1991.
5. Adams Jr HP, Davis PH, Leira EC, Chang C-M, Bendixen BH, Clarce WR, Woolson RF, Hansen MD: Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 101072 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology. 1999; 53:126-131.
6. Goldstein LB et. AL. Improving the Reliability of Stroke Subgroup Classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. Stroke. 2001;32:1091-1097.
7. Rankin J. Cerebral Vascular accidents in patients over of age of 60: prognosis. Scott med J 1957;2:200-15.
8. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The Stroke rehabilitation outcome study: part II. Relative merit of total Barthel index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. Arch Phys Med Rehabil. 1989;70:100-103.
9. Guidelines for Trombolytic Therapy for Acute Stroke: A Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. Circulation 1996; 94:1167 – 1174
10. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Engl J Med 1995; 333:1591-1587.
11. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Primeiro Consenso Brasileiro para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. Arq Neuropsiquiatr 2002;60(3-A):675-680.
12. Cabral NL, Moro CHC, Silva G, Scola RH, Werneck LC. Study comparing the stroke unit outcome and conventional ward treatment; a randomized study in joivillem Brasil. Arq Neuropsiq. 2003;61 (2A):188-193.
13. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-most): an observational Study. Lancet 2007; 369:257-82.
14. Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, et al. Acute Stroke care in the US: results from the 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. Stroke 2005; 36: 1232-40.
15. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E Study. Stroke 1999; 30:1326-32.
16. L. Derex, N Nighoghossian. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2008;79:1093-99.