

Uso do Fator Ativador do Plasminogênio Tecidual no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi, Elias Knobel, Claudio Cirenza, Eduardo Noda Kihara, Valéria Carvalho Souza, Airton Massaro, Pedro Paulo Porto Jr, Paulo Hélio Monzillo, Alberto Alain Gabbai

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar se o uso do fator ativador do plasminogênio (rt-PA) nas primeiras 6h do acidente vascular cerebral isquêmico agudo melhora a capacidade funcional.

Métodos - Foram estudados 6 pacientes, sendo 4 mulheres, com média de idade 63 ± 18 anos, portadores de déficit neurológico há menos de 6h e sem recuperação espontânea, sendo a causa na metade dos casos embólica e nos demais trombótica. Foi realizada tomografia computadorizada do crânio (CT) seguida da angiografia cerebral seletiva (3 casos) ou Doppler transcraniano (3 casos), para demonstração da oclusão arterial e de sua recanalização após o fibrinolítico. A infusão do rt-PA foi endovenosa periférica em 5 casos, na dose de 0,9mg/kg, ou intra-arterial em 1 caso, na dose de 0,5mg/kg, ambas durante 60min. Após 24h do uso rt-PA foi realizado CT crânio para controle de complicação hemorrágica e novo exame neurológico.

Resultados - Todos apresentavam oclusão arterial, sendo o território da artéria cerebral média em 5 casos e da cerebral posterior em um. A recanalização foi obtida em 4 casos com manutenção da sua perviabilidade na 24ª hora. A recuperação neurológica foi completa em um, parcial em 3 e inalterada em 2, os quais não obtiveram recanalização arterial. O controle tomográfico de 24h demonstrou transformação hemorrágica em somente um paciente, porém dentro da área isquêmica e sem piora clínica. Não ocorreram complicações fatais pelo uso do rt-PA e um paciente faleceu por pneumonia.

Conclusão - A recanalização arterial com o rt-PA foi obtida em 4 de 6 pacientes, com melhora funcional. O rt-PA deve ser utilizado em pacientes selecionados com intervalo de até 3h do evento, segundo estudos randomizados.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquêmico agudo, trombolítico, fator ativador do plasminogênio tecidual

Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke

Purpose - To evaluate thrombolytic therapy with rt-PA for acute stroke within 6h of symptom onset, and assessment of neurologic outcome.

Methods - We studied 6 patients, four women, mean age 63 ± 18 years, with severe neurologic deficit within 6h of stroke onset, and with no spontaneous improvement. The stroke was embolic in 3, and thrombotic in the others. All patients were submitted to a head CT scan followed by either a cerebral angiography in 3 patients, or a transcranial Doppler, in the other 3 for assessment of arterial obstruction, and patency after thrombolytic therapy. We used 0.9mg/kg of rt-PA, IV, over 60min in 5 patients, and 0.5mg/kg by intra-arterial infusion, over 60min, in one. At the beginning a bolus of 10% of the total dose was delivered during 1 to 2min. Head scan was repeated 24h and 7 days after treatment to detect ischemic areas and hemorrhagic complications.

Results - Middle cerebral artery occlusion was observed in 5 patients and posterior cerebral artery occlusion in one. The obstruction was cleared in 4 patients with persistence of the patency after 24h. A complete neurologic recovery was found in one patient, and a partial recovery in three. In two patients there was failure of arterial recanalization with no neurologic recovery. Only one patient had hemorrhagic transformation of ischemic tissue, without neurologic worsening. Death occurred in one patient due to pulmonary infection.

Conclusion - Arterial patency with thrombolytic therapy was effective in 4 of our 6 patients. All 4 patients also disclosed a certain degree of neurologic improvement, rt-PA can be successfully used in selected patients up to 3h of the event onset, as shown in randomized studies.

Key-words: acute ischemic stroke, thrombolytic therapy, tissue plasminogen activator

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº 5), 347-351, 1997

ventes apresenta seqüelas com limitação da atividade física e intelectual, além do elevado ônus social. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (1995), as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 34% dos óbitos, sendo a cerebrovascular a principal causa, seguida da doença isquêmica do coração e da hipertensão arterial³.

A hipertensão arterial sistêmica, fumo, obesidade, diabetes mellitus e a fibrilação atrial aguda são os principais fatores de risco para o AVCI, sendo as medidas de prevenção eficazes no controle de sua incidência⁴.

Vários estudos multicêntricos demonstraram que a recanalização precoce da artéria com trombolíticos diminuiu a área de infarto isquêmico ao restabelecer o fluxo na área de penumbra periinfarto. Entretanto, a análise dos estudos com a estreptoquinase (SQ) e com o rt-PA (fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante) em doses altas (acima de 1,1mg/kg), utilizados num período acima de 3h do evento, mostraram que os elevados índices de sangramento no sistema nervoso central (SNC) não permitiam a sua aplicação clínica⁵⁻⁸.

Recentemente, estudo randomizado entre placebo e fibrinolítico elaborado pelo Instituto Nacional de Doenças Neurológicas dos EUA, que utilizou doses de rt-PA de 0,9mg/kg e em até 3h do início dos sintomas, constatou que embora o risco de sangramento tenha sido maior no grupo r-PA, não causou aumento de mortalidade e aqueles que receberam o fibrinolítico apresentaram melhora clínica significativa após o 3º mês do tratamento⁹.

Baseado nesse estudo, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso do rt-PA no AVCI, recomendando a sua utilização nas primeiras 3h do início dos sintomas e nas doses citadas¹⁰. A seguir relatamos a nossa experiência com este fibrinolítico, utilizado nos últimos três anos durante as seis primeiras horas do evento isquêmico.

Métodos

Foram estudados seis pacientes, sendo quatro mulheres, com idade entre 42 e 82 (média 63±18) anos, que apresentavam deficiência neurológica há menos de 6h. Após confirmação tomográfica (CT) da suspeita clínica do AVCI, foi realizada a infusão do rt-PA (Actilyse[®]) em veia periférica (5 casos), na dose de 0,9mg/kg (até 90mg) durante 60min ou intra-arterial (1 caso), na dose de 0,5mg/kg, em 60min. Independente da via utilizada, 10% da dose total foi infundida em bolus.

Para o uso do fibrinolítico, os pacientes preencheram os critérios de inclusão: história clínica neurológica há menos de 6h e sem melhora espontânea, CT crânio sem evidência de hemorragia intracraniana, tumor, abscesso ou qualquer sinal precoce de infarto isquêmico, ou seja, edema, apagamento de sulcos ou efeito de massa. Foram excluídos aqueles com trauma craniano ou suspeita de AVCI há menos de três meses, os submetidos a cirurgia de grande porte há menos de 14 dias, presença de hemorragia digestiva ou urinária há menos de 21 dias, pressão arterial sistólica ≥ 185 mmHg ou diastólica ≥ 110mmHg, punção vascular em áreas não compressíveis, crise epiléptica no início do episódio

isquêmico, uso de anticoagulante oral, de heparina nas últimas 48h, de antiagregante plaquetário (exceto ácido acetil-salicílico), história de coagulopatia, acidente vascular cerebral hemorrágico progressivo, AVCI com rápida melhora neurológica espontânea ou com pouca sintomatologia (quatro pontos ou menos conforme escala do NIH - *National Institute of Health*).

A recanalização arterial foi demonstrada de forma não invasiva (Doppler transcraniano antes e após 60min do término do trombolítico) ou invasiva (angiografia cerebral seletiva antes e ao final da infusão do rt-PA).

A tomografia e o Doppler transcraniano foram repetidos após 24h e 7 dias do fibrinolítico para controle evolutivo, respectivamente, de complicação hemorrágica e do fluxo da artéria comprometida.

Todos os pacientes apresentavam um ou mais fatores de risco para o AVCI. Em três (casos 1, 2 e 3), a etiologia foi embólica (dois destes com fibrilação atrial aguda) e nos demais trombótica (tab. I). O ecocardiograma transesofágico excluiu a presença de trombos intracavitários ou valvopatia em todos os casos.

Resultados

Dois pacientes (casos 1 e 3) receberam fibrinolítico nas três primeiras horas do AVCI, os demais entre 3 e 6h. Todos apresentavam oclusão arterial demonstrada pelo Doppler transcraniano (casos 1, 2 e 4) ou pela angiografia cerebral seletiva (casos 3, 5 e 6). A artéria cerebral média (ACM) estava ocluída em cinco casos e a artéria cerebral posterior em um caso (tab. II).

Após o término da infusão do trombolítico, a recanalização arterial foi obtida em quatro pacientes, com manutenção da sua perviabilidade no controle evolutivo de 24h e 7 dias. A deficiência neurológica no momento da infusão do rt-PA e na 24ª hora após o mesmo, correlacionando-a com os achados do fluxo arterial, estão na tabela III.

A recanalização arterial pós rt-PA intra-arterial (caso 3) ou endovenosa (EV) (caso 5) estão ilustrados, respectivamente, nas figuras 1 e 2.

A tomografia craniana pós-fibrinólise mostrou área de infarto isquêmico em todos os pacientes, porém transformação hemorrágica dentro da área isquêmica foi observada em somente um paciente (caso 1) e sem qualquer repercussão

Tabela I - Etiologia do acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Caso	Idade (anos)	Sexo	Etiologia	Fator de risco
1	72	F	Embólico	FA + HÁ
2	82	M	Embólico	FA + DM
3	42	F	Embólico	Aneurisma carótido-oftálmico*
4	68	F	Trombótico	HÁ
5	67	M	Trombótico	HA + DM
6	47	F	Trombótico	HÁ

F- feminino; M- masculino; FA- fibrilação atrial aguda; HA- hipertensão arterial; DM- diabetes mellitus; * sem sinais de sangramento prévio.

Caso	Tempo de isquemia	Via de infusão	Artéria ocluída
1	3h	EV	ACM (D)
2	6h	EV	ACM (D)
3	30min	IA	ACM (E) + ACA (E)
4	4h	EV	ACM (D)
5	4h	EV	ACM (E) + ACI (E)
6	5h	EV	ACP

EV- endovenoso; IA- intra-arterial; ACI- artéria carótida interna; ACA- artéria cerebral anterior; ACM- artéria cerebral média; ACP- artéria cerebral posterior; D- direito; E- esquerdo.

Caso	Deficiência neurológica		Fluxo arterial	
	pré r-tPA	pós* r-tPA	pré r-tPA	pós r-tPA
1	A F+ HP(E)	sem déficit	-	+
2	HP(E)	inalterado	-	-
3	A F+ HPL(D)	PB(D)**	-	+
4	HP(E)	PB(E)	-	+
5	A F+ HPL(D)	DF + HPL(D)**	-	+
6	CC	inalterado**	-	-

AF- afasia; DF- disfasia; HP- hemiparesia; HPL- hemiplegia; CC- cegueira cortical; PB- paresia braquial; D- direito; E- esquerdo; * Avaliação realizada 24h após r-tPA; ** denota pacientes submetidos a angiografia cerebral.

neurológica, pois não determinou efeito de massa e ocorreu numa área previamente isquêmica (fig. 3).

Discussão

O AVCI agudo é uma urgência vascular. Uma vez instalada a obstrução arterial, a necrose progride de uma área central para outras mais periféricas, isquêmicas e ainda viáveis. O uso de trombolítico, em tempo hábil, visa restabelecer o fluxo arterial e salvar os neurônios da área isquêmica minimizando-se assim as seqüelas neurológicas decorrentes de sua obstrução¹¹.

A principal causa do AVCI é trombótica (cerca de 80% a 85% dos casos), secundária à ruptura da placa aterosclerótica com formação de trombo oclusivo e embólica na quase totalidade dos demais casos. A obstrução arterial é um evento dinâmico. Estudos angiográficos seriados têm demonstrado recanalização progressiva e espontânea do vaso com índices de até 45% a 60% após uma semana do evento¹².

A seqüela da lesão neurológica dependerá da extensão da área de infarto isquêmico (intimamente relacionada à duração da oclusão arterial), da presença de circulação colateral e do tempo em que se restabelece a perfusão. Quanto mais precoce, menor o risco de seqüela neurológica¹³.

Desde 1958, vários autores descreveram os benefícios clínicos dos fibrinolíticos no restabelecimento do fluxo cerebral¹⁴⁻¹⁶. Nos últimos 30 anos, mais de 3.000 pacientes foram tratados com trombolíticos no AVCI agudo, porém com resultados contraditórios, decorrentes da ausência de critérios definidos de tempo entre o início dos sintomas e o uso do mesmo, tipo de fibrinolítico, dose utilizada, via de infusão, controle da recanalização arterial, estudo tomográfico seriado, avaliação neurológica criteriosa e manuseio incorreto das complicações¹⁷.

Em 1992, um estudo piloto utilizou rt-PA (EV) nas primeiras 3h do AVCI, demonstrando melhora neurológica em quase metade dos pacientes após 24h do trombolítico^{18,19}. Foi também observado que quando a dose do rt-PA era >0,95mg/kg aumentava a incidência de sangramento no SNC o que motivou a realização de vários estudos multicêntricos na tentativa de identificar a dose e via de infusão do fibrinolítico com menor risco de sangramento, mas com ação lítica eficaz, intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, critérios tomográficos de exclusão (como a presença precoce de área isquêmica) e a associação ou não de heparina e antiagregante plaquetário^{20,21}.

A complicação mais temida do uso do fibrinolítico é o sangramento do SNC. É importante diferenciar o infarto

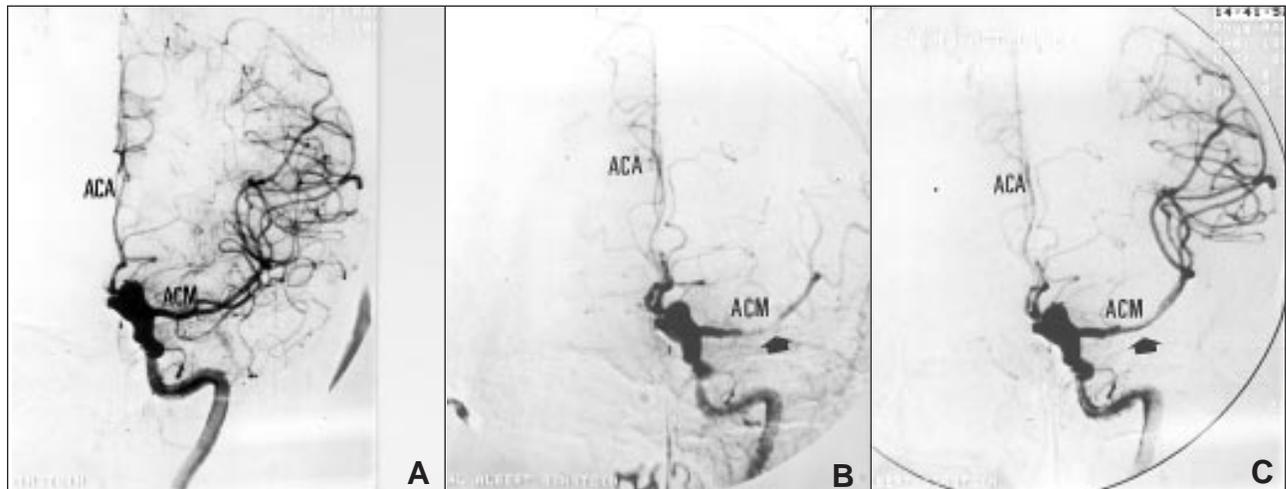


Fig. 1 - (Caso 3) A) Artéria cerebral média esquerda (ACM) antes do evento embólico; B) oclusão aguda do seu terço distal; C) recanalização parcial pós-rt-PA intra-arterial da ACM. ACA- artéria cerebral anterior.

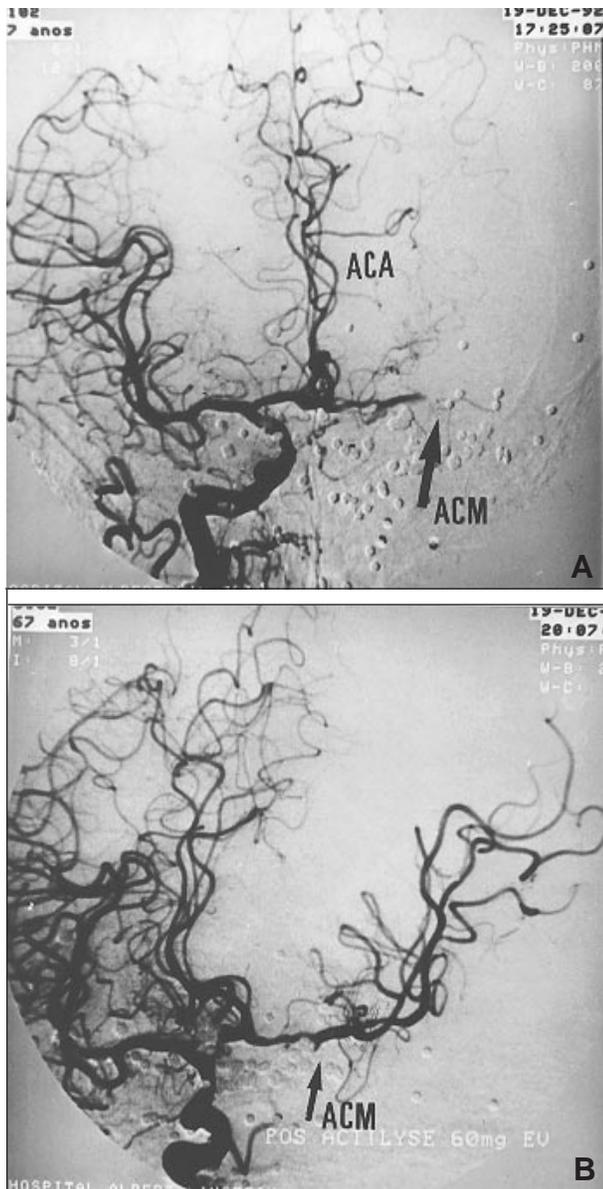


Fig. 2 - (Caso 5) A) Angiografia seletiva na artéria carótida interna direita. Note-se a oclusão da artéria cerebral média (ACM) e artéria carótida interna esquerda (ACIE). Enchimento da artéria cerebral anterior (ACA) esquerda através do polígono de Willis; B) recanalização da ACM esquerda (seta) pós-rt-PA EV. A ACIE mantém-se ocluída.

hemorrágico (lesões petequiais nas margens ou no centro da área isquêmica sem efeito de massa) da hemorragia parenquimatosa ou hematoma (geralmente com efeito de massa), pois esta última necessita, por vezes, de drenagem cirúrgica de urgência.

Dos cinco estudos multicêntricos que compararam fibrinolítico e placebo, dois utilizaram o rt-PA^{5,9} e três a SQ⁶⁻⁸, somente aquele conduzido pelo NIH com o r-tPA foi aprovado pelo FDA para uso no AVC¹⁰.

Esse estudo randomizou 624 pacientes, tratados com rt-PA (0,9mg/kg - até 90mg - EV) ou placebo, nas primeiras 3h do AVC¹⁰ e constatou que ao término do 3º mês, o grupo tratado com fibrinolítico apresentou escore neurológico 30% melhor do que o placebo, porém sem diferença na mortali-

dade (17% x 21% p=0,30). O risco de sangramento no SNC (observado na 36ª hora), em relação ao placebo, foi de 10,9% x 3,5% (p<0,001) e a presença de hematoma foi de 6,4% x 0,6% (p<0,001). Embora o risco de sangramento do SNC tenha sido maior para o grupo rt-PA, não determinou aumento da mortalidade global observada no 3º mês de evolução.

Os demais estudos não foram aprovados pelo FDA para uso clínico no AVC¹⁰ devido a elevada incidência de eventos hemorrágicos no SNC, mesmo aquele que utilizou o rt-PA na dose de 1,1mg/kg, pois aumentou o risco de sangramento e o seu uso nesta dose foi proibitivo⁵.

Em nosso estudo, a recanalização arterial foi observada em quatro de seis pacientes, com recuperação total da deficiência neurológica em um (caso 1), parcial em três (casos 3, 4 e 5) e sem melhora em dois (casos 2 e 6). Dos quatro pacientes que tinham sintomas entre 3 e 6h, dois não apresentaram qualquer melhora e dois a obtiveram parcialmente. Na ocasião deste tratamento não estava estabelecido se o tempo ideal para a fibrinólise era de até 6h do início dos sintomas ou se deveria ser restrito às primeiras três.

A paciente do caso 1 apresentou hemorragia parenquimatosa na tomografia de controle de 24h, porém já não apresentava seqüela neurológica. O paciente do caso 5 (trombose da artéria carótida interna e cerebral média esquerda) teve recanalização da ACM, demonstrada através da angiografia, mas sem melhora neurológica.

A recuperação neurológica ocorreu no transcorrer das primeiras 24h do tratamento, mas pode não ser imediata à recanalização arterial, pois esta depende da reativação do metabolismo celular e pode demorar horas, dias ou semanas. Todos, exceto o caso 2 que faleceu por pneumonia, rece-

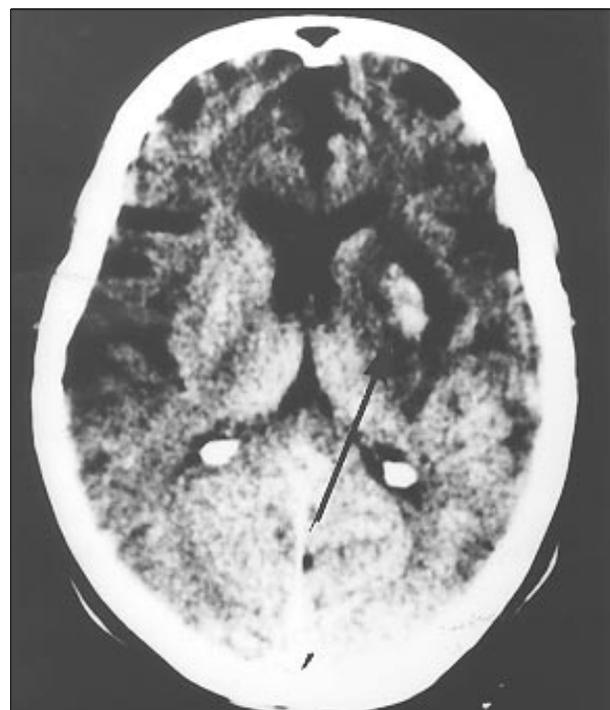


Fig. 3 - (Caso 1) Tomografia controle 24h pós-rt-PA (EV). Presença de hematoma intraparenquimatoso (seta) dentro de área isquêmica, sem manifestação clínica.

beram alta hospitalar após 10 a 14 dias do evento isquêmico.

Apesar dos resultados favoráveis observados neste estudo, este não teve grupo controle e o número de pacientes foi restrito, não permitindo conclusões definitivas. Entretanto, o estudo elaborado pelo Instituto Nacional de Doenças Neurológicas dos EUA constatou que embora o risco de sangramento tenha sido maior no grupo rt-PA, não causou aumento de mortalidade e determinou melhora clínica significativa no 3º mês do tratamento⁹.

Segundo o FDA, não está recomendado a utilização de heparina, anticoagulantes orais e antiagregantes nas primeiras 24h do tratamento trombolítico, pois não se conhece se tal terapêutica poderá acarretar incremento de risco hemorrágico no SNC⁹.

Após este período, o paciente deve ser submetido a investigação etiológica do AVCI e medicado de forma individualizada. Assim como em outras doenças arteriais onde o trombolítico é preconizado, o tratamento complementar deverá ser realizado. A terapia trombolítica visa restabelecer o fluxo arterial rapidamente e não substitui outras medidas terapêuticas complementares.

Não está estabelecido se há superioridade quanto a

via de infusão utilizada (intra-arterial ou EV periférico) para o trombolítico. As doses variam conforme as mesmas. Quando utilizada a via intra-arterial, têm sido descritos o uso de angioplastia e de *stents* pós-trombólise, mas com resultados ainda inconclusivos. O aprimoramento de microcateteres para infusão intratrombo do fibrinolítico está em desenvolvimento²². Nem todo território arterial craniano ocluído responde da mesma forma à trombólise. Os melhores resultados têm sido obtidos com os do território da ACM²³.

Os familiares devem ser informados desta nova modalidade terapêutica e caso a decisão seja por instituir o trombolítico, realizá-la de forma ágil a fim de não ultrapassar o período de 3h do início dos sintomas.

A exemplo do que ocorreu no infarto agudo do miocárdio, outros protocolos deverão aprimorar a terapia trombolítica no AVCI, porém é importante que todas as recomendações feitas pelo FDA sejam rigidamente seguidas e utilizada somente em centros com recursos humanos e tecnológicos disponíveis nas 24h do dia. Na ausência destas condições, os riscos poderão ultrapassar os benefícios e os resultados prejudiciais ao paciente.

Referências

1. Wolf PA - Contributions of epidemiology to the prevention of stroke. *Circulation* 1993; 88: 2471-7.
2. Bonita R - Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-5.
3. Doenças cardiovasculares no Brasil - Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde - Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Brasília, 1995.
4. Marmot MG, Poulter NR - Primary prevention of stroke. *Lancet* 1992; 339: 345-7.
5. Intravenous thrombolysis with rt-PA for acute hemispheric stroke - The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
6. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of ischemic stroke. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy Group (MAST-I). *Lancet* 1995; 346: 1509-14.
7. Australian Streptokinase Trial (ASK). *Lancet* 1995; 345: 576-9.
8. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of ischemic stroke. Multicenter Acute Stroke Trial-European Group (MAST-E). *N Engl J Med* 1996; 335: 145-50.
9. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke - The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. r-tPA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
10. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ et al - Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: A Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Circulation* 1996; 94: 1167-74.
11. Siesjo B - Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-84.
12. Siesjo B - Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-54.
13. Pulsinelli W - Pathophysiology of acute ischemic stroke. *Lancet* 1992; 339: 533-6.
14. Sussman BJ, Fitch TSP - Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705-9.
15. Levine S, Brott T - Thrombolytic therapy in cerebrovascular disorders. *Prog Cardiovasc Dis* 1992; 34: 235-62.
16. Adams HP - Trials of trials in acute ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 1410-4.
17. Zoppo GJ, Otis SM - Thrombolytic therapy for acute stroke. In: Comerota AJ - *Thrombolytic Therapy for Peripheral Vascular Disease*. New York: JB Lippincott, 1995: 399-435.
18. Brott TG, Haley Jr C, Levy DE et al - Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992; 23: 632-40.
19. Haley EC, Levy DE, Brott TG et al - U Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes. *Stroke* 1992; 23: 641-5.
20. Brott T, Broderick J, Kothari R - Thrombolytic therapy for stroke. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 25-35.
21. Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr et al - Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving r-tPA for acute ischaemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 291-7.
22. Nesbit GM, Clark WM, O'Neill OR et al - Intracranial intraarterial thrombolysis facilitated by microcatheter navigation through an occluded cervical internal carotid artery. *J Neurosurg* 1996; 84: 387-92.
23. Del Zoppo GJ - Acute Stroke - on the threshold of a therapy? *N Engl J Med* 1995; 333: 1632-3.