

MÓDULO IV

TROMBÓLISE ENDOVENOSA

Dra. Carla Heloisa Cabral Moro

Dr. Alexandre Luiz Longo

Dr. Ayrton Roberto Massaro



Estudos angiográficos confirmaram a presença de oclusão arterial na fase aguda na maioria dos pacientes com AVC isquêmico ¹ e tornaram possível o emprego de medidas terapêuticas específicas, como o uso de trombolíticos, objetivando a recanalização da artéria, com conseqüente reperfusão cerebral.

- ESTREPTOQUINASE NO AVC ISQUÊMICO AGUDO

O uso da estreptoquinase nos pacientes com AVC isquêmico, durante a fase aguda, foi associado a uma elevada freqüência de hemorragia e mortalidade, o que justificou a interrupção precoce dos estudos envolvendo o uso desta droga. Os possíveis motivos de fracasso foram: dose elevada e inadequada para pacientes neurológicos, uso associado de AAS e janela terapêutica alargada. ^{2,3} Desta forma, a estreptoquinase não é indicada para o tratamento de pacientes com AVC isquêmico agudo (nível de evidência: I)⁴.

ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO TISSULAR RECOMBINANTE (rt-PA) NO AVC ISQUÊMICO AGUDO

Estudos multicêntricos realizados com rt-PA por via intravenosa definiram os critérios adotados atualmente para o tratamento de trombólise dos pacientes com AVC isquêmico na fase aguda: o ECASS I e II (European Cooperative Acute Stroke Study) e o NINDS rt-PA.^{5,6}

O estudo do NINDS realizou avaliação prévia da dose de rt-PA para o tratamento dos pacientes com isquemia cerebral na fase aguda, sugerindo a dose de 0,9 mg/kg, que deve ser administrada por via intravenosa em 60 minutos (10% em bolus, até a dose máxima de 90 mg). Este estudo analisou 624 pacientes com AVC isquêmico tratados dentro das 3 primeiras horas de início dos sintomas⁶. Foi realizado em duas partes, sendo que a primeira parte avaliou as alterações neurológicas nas primeiras 24 horas e a segunda parte avaliou o prognóstico do tratamento. O estudo foi randomizado e os pacientes receberam placebo ou rt-PA na dose acima. Não foram observadas diferenças importantes entre os grupos nas primeiras 24 horas ou na mortalidade nos 3 primeiros meses⁶. Entre os pacientes tratados com rt-PA, 39% ficaram totalmente independentes (Escala de mRankin 0-1) em comparação com 26% do grupo placebo, o que foi estatisticamente significativo¹, e permaneceram no seguimento de 6 meses a 1 ano¹. A taxa de hemorragia sintomática, definida neste estudo como qualquer sangramento intra parenquimatoso associado a qualquer deterioração neurológica, ou seja piora na NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) maior ou igual a 1 ou morte foi de 6,4 vs 0,6 para o grupo placebo. Foi observada ainda uma redução do tempo de internação, redução de custos e melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados com rt-PA.²

Através do estudo ECASS I e II, foi demonstrado ainda que, para serem obtidos benefícios com esta terapêutica, devemos obedecer rigorosamente aos critérios de seleção, para identificar os pacientes que melhor se beneficiarão do tratamento, bem como interpretar corretamente os achados tomográficos^{5,7}. Em relação aos critérios de seleção, devemos conhecer o tempo exato do início do quadro clínico e ter condições estruturais para a monitorização e tratamento desses pacientes, considerando-se especialmente o controle da pressão arterial e de possíveis complicações clínicas, principalmente a hemorragia intracraniana.⁸

O estudo ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Neurointerventional Therapy in Ischemic Stroke) reafirmou a segurança do rt-PA quando administrado na janela terapêutica adequada e não demonstrou benefício quando utilizado após 3 horas do início do quadro clínico⁹. Porém, uma análise conjunta desses estudos (NINDS, ECASS e ATLANTIS) confirmou que o rt-PA intravenoso pode ser útil até 4,5 horas.^{4,10}

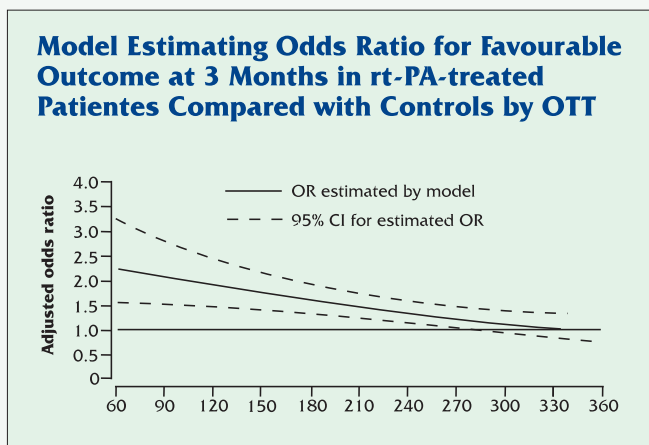
Os resultados do estudo do NINDS motivaram em 1996 a regulamentação pelas autoridades americanas (Food and Drug Administration) do uso de rt-PA intravenoso no AVC isquêmico agudo com menos de 3 horas de evolução em pacientes criteriosamente selecionados. Desde então, este tratamento é reconhecido pelas diretrizes das autoridades médicas da Europa, EUA e Brasil^{3,10,11}. A aplicação dessa terapêutica na prática clínica em centros de referência para o tratamento do AVC agudo reproduziu os resultados obtidos no estudo do NINDS. A porcentagem de recuperação completa variou entre 30 e 42%, com um seguimento de 1 a 5 meses e mortalidade entre 6 a 16%.^{12,13}

Para a determinação da segurança do uso do rt-PA na prática clínica em relação aos resultados dos estudos randomizados foi realizado o SITS-MOST, utilizando 0,9mg/Kg em até 3 horas do íctus, tendo sido estudados 6483 pacientes, envolvendo 285 centros em 14 países. Observou-se hemorragia sintomática, definida neste estudo como piora no NIHSS > 4 + hemorragia em 7 dias de 7,3% contra 8,6%, e mortalidade em 6 meses de 11,3% contra 17,3% do “pool” dos estudos randomizados.¹⁴

Estudo publicado recentemente, ECASS III (Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 Hours after Acute Ischemic Stroke)¹⁵ demonstrou segurança e efetividade no tratamento do AVC isquêmico agudo de 3 à 4,5 horas do íctus na dose de 0,9mg/kg, com o mesmo modo de aplicação realizado no estudo NINDS e ECASS II (média 3hs59minutos). Foram randomizados 821 pacientes. Os resultados revelaram desfecho favorável, mRankin 0 e 1 em 3 meses (52,4% vs 45,2%), com uma taxa de hemorragia sintomática de 2,4% vs 0,2% e mortalidade sem diferença significativa (7,7% vs 8,4%).

Porém este aumento na janela terapêutica não nos deve levar a pensar que temos mais tempo para iniciar o tratamento. Tempo é o principal fator modificável, e sua interação com um resultado favorável foi estudada por Marler e colaboradores¹⁶, que analisaram 2.775 pacientes envolvidos nos principais ensaios clínicos com rt-PA (NINDS, ECASS I, II e ATLANTIS), concluindo que o resultado está diretamente relacionado com a precocidade do tratamento, conforme o gráfico abaixo (Figura 1). Neste mesmo estudo os autores concluíram que o risco de ocorrência de hemorragia intracraniana não se correlacionou com o tempo do tratamento.

Figura 1.



Abaixo discorreremos sobre detalhes com relação à forma e dose de utilização do rt-PA em até 3 horas (4,5horas), critérios de inclusão e exclusão, manejo da pressão arterial, glicemia e conduta em casos de complicação hemorrágica.

TROMBÓLISE EV COM rt-PA

No tratamento em até 3 horas (4,5horas) deve-se ter em mente a possibilidade de trombólise endovenosa com rt-PA (Nível I), de acordo com os critérios de inclusão e exclusão como descritos a seguir:

Critérios de inclusão:

- AVCI de circulação anterior ou vértebro-basilar
- Início dos sintomas menor do que 3 horas (4,5 horas)*
- Ausência de achados tomográficos sugestivos de infarto recente “major”, ou seja, tomografia computadorizada de crânio com hipodensidade igual ou maior do que um terço do território da artéria cerebral média.
- Idade acima de 18 anos

*As evidências atuais mostram que, quanto antes for iniciado o uso de rt PA, maiores serão os benefícios, e que a janela terapêutica pode ser estendida até 4,5 horas em casos selecionados por neurologista com experiência no uso de trombólise intravenosa (Nível de evidência IA)¹⁷ de acordo com os resultados do estudo ECASS III.

Critérios de exclusão:

- Déficits neurológicos menores ou isolados
- Déficits neurológicos com resolução espontânea em menos de 3 hs
- Uso de anticoagulação oral ou RNI acima de 1,7
- Uso de heparina nas últimas 48hs com TTPA alargado (TTPAp/TTPAc acima de 1,5)
- Plaquetas abaixo de 100.000/mm³
- AVC ou TCE grave nos últimos 3 meses
- Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias
- Punção ou procedimento invasivo recente em sítio não compressível
- PAS > 185mmHg e PAD > 110mmHg não responsiva a uso de drogas hipotensoras
- Glicemia < 50mg%
- Sangramento gastrointestinal ou urinário nos últimos 21 dias
- IAM recente (controverso)

OBS: Não são considerados critérios absolutos de exclusão (caso o neurologista responsável pelo tratamento trombolítico esteja convicto de que não estão relacionados ao déficit neurológico agudo).

1. Glicemia > 400 mg/dl (Nível de evidência IVC)
2. Crise epiléptica no início do déficit neurológico (Nível de evidência IVC)

3. Diagnóstico prévio de MAV e/ou aneurisma.
4. Em pacientes sem história recente de uso de anticoagulantes orais ou heparina, o tratamento com o rt-PA pode ser iniciado antes dos resultados das provas laboratoriais de coagulação, mas deverá ser descontinuado se o TAP estiver maior do que 15 segundos²⁰.

É necessária a discussão com os familiares ou responsáveis sobre os riscos / benefícios do tratamento e fazer o registro por escrito no prontuário do paciente. O uso de consentimento pós-informado por escrito fica a critério de cada instituição.

Administração:

A droga é o rt-PA (Actilyse - 1 amp = 50mg).

Inicialmente devem ser obtidos dois acessos venosos periféricos. O rt-PA deve ser administrado na dose total de 0,9mg/kg, até um total máximo de 90mg. Injetar 10% da dose EV em até 1 minuto, e o restante em 60 minutos, com bomba de infusão. Durante a infusão, o paciente deverá estar monitorado em Unidade de AVC, Sala de emergência ou UTI pelo período mínimo de 24 horas para a detecção de quaisquer mudanças no quadro neurológico, sinais vitais, ou evidência de sangramento.

Lembrar de não utilizar antitrombóticos, antiagregantes plaquetários e heparina nas próximas 24hs. A streptokinase está contra-indicada no tratamento do AVCI agudo (Nível I).

MANEJO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O uso de rt-PA para o tratamento do AVC isquêmico agudo implica na necessidade de um controle rigoroso da hipertensão arterial, pois o risco de hemorragia cerebral correlaciona-se com os níveis pressóricos. Durante o tratamento, deve-se estar alerta para o risco de hipotensão medicamentosa. Em pacientes candidatos à terapêutica trombolítica, recomenda-se seguir o protocolo do NINDS rt-PA Stroke Study Group, no qual são aceitos os seguintes níveis de pressão arterial: PAD \leq 110mmHg e PAS \leq 185mmHg (vide Tabela 1).

Tabela 1: Manejo da Hipertensão arterial para uso de trombolíticos no AVCI:

PAS > 220mmHg ou PAD > 140mmHg	Nitroprussiato de sódio
PAS entre 180 – 220mmHg ou PAD entre 110 – 140mmHg	Metoprolol, Esmolol, ou Enalapril EV

No pré-tratamento monitore a PA a cada 15 minutos.

Após o início da infusão monitore PA a cada 15 minutos nas duas primeiras horas; a cada 30 minutos da terceira a oitava hora e, após, a cada hora até completar 36 horas do início do tratamento.

Utilizar anti hipertensivo endovenoso afim de manter a PA \leq 180/105 mmHg

Monitorizar a pressão a cada 15 minutos durante o tratamento com anti-hipertensivos. Observar hipotensão.



Drogas - Doses:

Nitroprussiato de sódio (NIPRIDE) 1 amp = 50mg.

Diluir em 250ml de SG5%. Usar de 0.5 – 8 ug/Kg/min.

Metoprolol (SELOKEN) 1 amp = 5mg = 5 ml.

Aplicar 5mg EV a 1 ml/min a cada 10 min. até o máximo de 20mg.

Enalapril (RENITEC) 1 amp = 5mg = 5ml.

Aplicar 1 amp EV lento, se necessário repetir a dose após 1 hora. Nova dose só poderá ser repetida após intervalo mínimo de 6hrs.

MANEJO DA GLICEMIA

A hiperglicemia, definida como glicemia >126 mg/dL, é comum em pacientes com AVC agudo e está associada a piora do prognóstico funcional^{21,22}, diminuição da reversibilidade de tecido viável (penumbra) e aumento da área de infarto nos exames de neuroimagem²³. A hiperglicemia também diminui os benefícios da recanalização por terapia trombolítica e aumenta as chances de transformação hemorrágica sintomática²⁴. Não existem dados que comprovem que reverter a hiperglicemia na fase aguda do AVC melhore o prognóstico, entretanto, baseando-se nas atuais evidências, torna-se razoável tratar a hiperglicemia mantendo em níveis normais (<140mg/dL) no manejo das primeiras 24 horas pós AVC. O manejo deverá ser realizado com a administração de insulina, similar ao manejo de outras situações agudas associadas à hiperglicemia, sempre associado à monitorização rigorosa dos níveis glicêmicos, evitando-se a hipoglicemia. (Nível de evidência III).

MANEJO DA HIPERTERMIA

Embora os benefícios da hipotermia terapêutica não estejam comprovados, diversos estudos demonstram que mesmo pequenas elevações na temperatura corporal aumentam o volume de tecido cerebral infartado²⁵. Em pacientes com AVC agudo, febre está associada com aumento nos índices de morbidade e mortalidade. É recomendável tratar a febre agressivamente, incluindo no manejo medicações antipiréticas e, em casos refratários, medidas físicas para diminuir a temperatura corporal^{26,27,28}. (Nível de evidência III).

CUIDADOS PÓS-TROMBÓLISE

- Controle neurológico rigoroso
- Monitorização cardíaca e pressórica
- Não realizar cateterização venosa central ou punção arterial nas primeiras 24hs
- Não passar sonda naso-enteral nas primeiras 24hs
- Não passar sonda vesical até 30' do término da infusão

Deve ser realizado exame de neuro-imagem (tomografia ou ressonância magnética) ao final de 24 horas, antes de se iniciar medicação antitrombótica (antiagregante plaquetário ou anticoagulante).

Em caso de suspeita de sangramento no Sistema Nervoso Central (SNC), com piora neurológica através da Escala do NIHSS (aumento de 4 pontos ou mais):

- Descontinuar a infusão do rt-PA
- Tomografia computadorizada de crânio urgente
- Colher coagulograma
- Se sangramento SNC confirmado solicitar avaliação neurocirúrgica

Tratamento das Complicações Hemorrágicas:

- Crioprecipitado: 6-8U EV (manter fibrinogênio sérico > 100 mg%)
- Plasma fresco congelado: 2 a 6U
- Se nível baixo de plaquetas ou uso de antiagregantes plaquetários: 6 a 8 U de plaquetas
- Concentrado de hemácias: manter hemoglobina > 10mg%

Vide Anexo 10 (Protocolo para o uso do rt-PA).

USO DE rt-PA EM PACIENTES IDOSOS

É crescente a expectativa de vida nas últimas décadas e o risco da AVC aumenta exponencialmente com a idade. Dados das séries de Rochester e Minn demonstram que metade dos pacientes acometidos por AVC têm mais de 75 anos. Entretanto, na maioria dos centros, pacientes com mais de 80 anos são excluídos da terapia trombolítica, por terem sido excluídos no estudo NINDS.

Pacientes acima de 80 anos não devem ser excluídos apenas pelo fator idade. Outros fatores devem ser considerados na decisão de optar por tratamento trombolítico. A presença de leucoareose difusa, dificuldade no controle da pressão arterial e a presença angiopatia amilóide são fatores de risco para transformação hemorrágica.

O prognóstico de um AVCI nestes indivíduos é pior e há maior risco de sangramento^{29,30}, entretanto algumas séries mostram a mesma efetividade com rt-PA comparados aos mais jovens^{31,32}, e sem aumento das taxas de mortalidade^{31,32}. Na análise de subgrupos do estudo NINDS³³ a cada dez pacientes idosos tratados com rt-PA, três tiveram evolução favorável em 3 meses e pacientes com mais de 75 anos e NIHSS > 20 tratados com rt-PA obtiveram 11% de independência comparados com 5% do grupo que recebeu placebo.

A terapia trombolítica em pacientes acima dos 80 anos deve ser criteriosa e individualizada, mas deve ser encorajada, pois traz comprovados benefícios a esta faixa etária.

FATORES PREDITORES DE TRANSFORMAÇÃO HEMORRÁGICA

Um dos receios ao uso do tratamento trombolítico é o risco de hemorragia intracraniana. Entretanto a maioria das transformações hemorrágicas são assintomáticas e as taxas de sangramento sintomático, seguindo-se o protocolo de tratamento, são atualmente ainda menores em várias séries do que as do estudo NINDS^{34,35,36}.

Os fatores que mais fortemente predizem a chance de sangramento após rt-PA são: hipodensidade na TC >1/3 artéria cerebral média (razão de chance de 9,38), ou ASPECTS menor que 7^{17,18}. Presença de edema ou efeito de massa na TC nas primeiras 3 horas mesmo em território menor que 1/3 da artéria cerebral média (aumento em 8 vezes o risco de hemorragia sintomática), idade >75 anos, PA >180/105 mmHg no início da infusão, glicemia elevada (razão de chance de 2,69) e NIHSS >20.^{37,29,30}



No estudo NINDS os pacientes com escore NIHSS >20 tiveram 17% de chance de sangramento intracraniano enquanto o risco no grupo com escore <10 foi de somente 3%³⁷.

Estes preditores não são contra-indicações ao tratamento, apenas indicam uma menor possibilidade de sucesso com aumento das taxas de hemorragia cerebral. Muitos casos de sangramento com o tratamento trombolítico são devidos a quebras de protocolo. Violações do protocolo ocorreram em um terço à metade dos pacientes tratados com rt-PA em várias coortes^{38,39}. Na experiência de Cleveland³⁸ com rt-PA aplicado a 70 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 15,7% x 5,1% nos pacientes com AVCI que não receberam rt-PA e a taxa de sangramento foi de 22% (15,7% sintomáticos). Nesta série foram identificadas quebras de protocolo em 50% dos casos (tratamento antitrombótico em 37,1% e tratamento além da janela de 3 horas em 12,9%).

A definição radiológica da transformação hemorrágica relacionada ao rt-PA varia amplamente, desde pequenas petéquias até a hemorragias intra-parenquimatosas com efeito de massa. Em análise dos estudos ECASS I e II foram definidos quatro tipos de transformação hemorrágica:

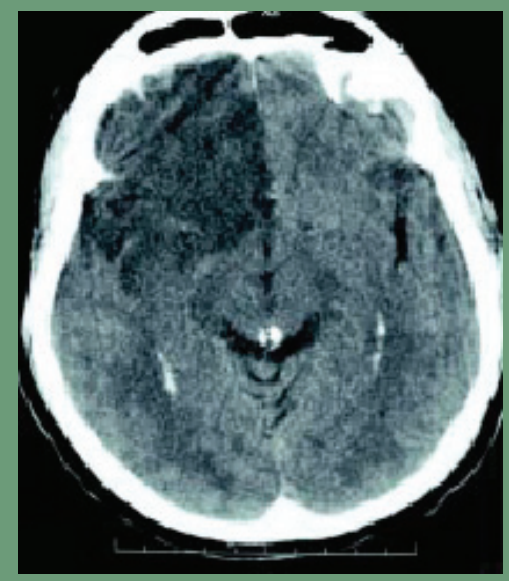
- H1 – pequeno sangramento petequiral não confluyente
- H2 – sangramento petequiral confluyente
- HP1 – hematoma ocupando <30% da área de infarto
- HP2 – hematoma ocupando > 30% da área de infarto

A presença de transformação hemorrágica pós-rt-PA, de qualquer tipo não está relacionada ao tempo de recanalização do vaso acometido. Entretanto, transformações hemorrágicas do tipo H1 ou H2 são marcadores de recanalização precoce e levam indubitavelmente a redução da área de infarto e melhora clínica. Por outro lado, recanalização tardia (após 6h) tem maior risco de transformações hemorrágicas parenquimatosas (HP1 e HP2), levando a deterioração clínica e mau prognóstico neurológico, como também sugere o estudo PROACT II.

Os mecanismos pelo qual o rt-PA leva a hemorragia cerebral ainda são pouco estudados, sendo que várias drogas neuroprotetoras em estudo prometem reduzir esse risco. Dados recentes sugerem um efeito neurotóxico associado ao rt-PA. Embora a droga faça a lise do trombo, ela também é uma protease extracelular e uma molécula sinalizadora no cérebro, interagindo com receptores NMDA-glutamato, podendo potencializar a excitotoxicidade do cálcio. Em determinadas concentrações, pode ser vasoativo. Ainda, por alteração na MMP (matrix metalloproteinase), leva a degradação da matriz extracelular, gerando apoptose neuronal, quebra da barreira hematoencefálica, edema e hemorragia.

Novos trombolíticos, como a microplasmina e o ativador do plasminogênio da saliva do morcego, que não levam a alteração na função da MMP, poderão ser menos neurotóxicos.

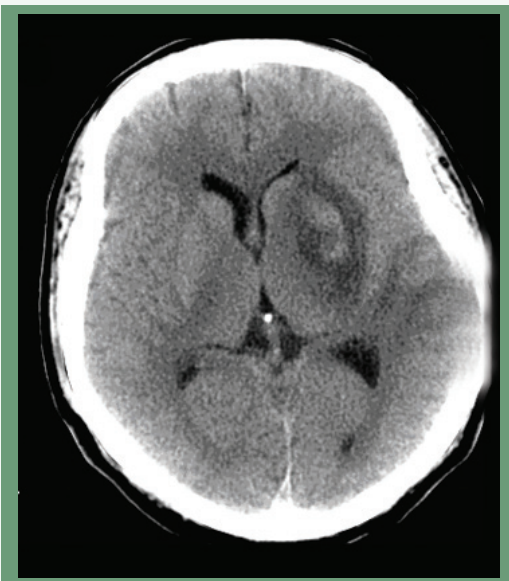
Os critérios para definição de hemorragia sintomática entre os estudos foram diferentes, assim, para melhor análise comparativa, segue tabela comparando os estudos, as taxas de sangramento e como foi feita a definição de hemorragia sintomática em cada um deles. (Tabela 2).



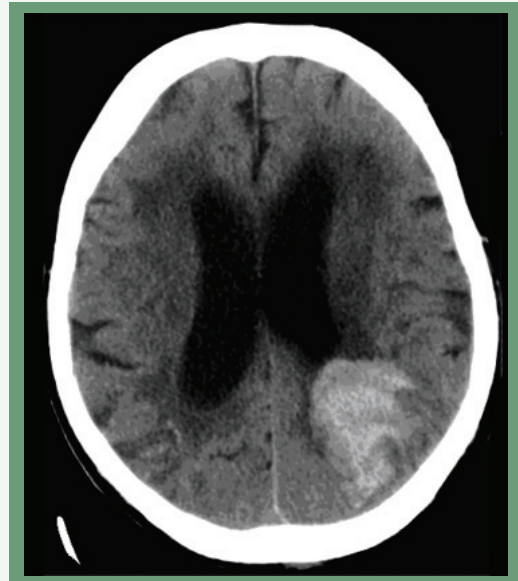
H1 - pequeno sangramento petequial.



HP1 - hematoma < 30% da área de infarto, sem efeito de massa.



H2 - Sangramento petequial confluyente.



HP2 - Hematoma ocupando > 30% da área de infarto com efeito de massa.



Tabela 2. Definição de transformação hemorrágica e taxas de sangramento nos diferentes estudos com trombólise no AVCI.

Estudo	Taxa sangramento (com uso de trombolítico versus sem uso de trombolítico)	Definição de transformação hemorrágica sintomática
NINDS	6,4% vs 0,6%	Qualquer sangramento com qualquer deterioração neurológica
ECASS II	8,8% vs 3,4%	Qualquer sangramento com piora no NIHSS > 4 pts
SITS-MOST	4,6% vs 1,7% (definição ECASS I)	HP2 + piora NIHSS ≥ 4 pontos
ECASS III	2,4% vs 0,2% 5,3% vs 2,2% (definição ECASS II) 1,9% vs 0,2%(definição SITS-MOST) 7,9% vs 3,5% (definição NINDS)	HP1 e 2 + piora NIHSS > 4 pontos

FATORES PREDITORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS

O Estudo NINDS publicado em 1995 demonstrou a eficácia do rt-PA endovenoso no tratamento agudo do AVC isquêmico³¹. O benefício obtido pelos pacientes que receberam a droga foi de 11 a 13 % de redução de risco absoluto na morbidade e 30 à 50 % de redução do risco relativo.

Houve, entretanto um aumento no risco de hemorragia intracraniana sintomática no grupo tratado (6,4%) em relação ao grupo placebo (0,6 %). Estes resultados foram posteriormente corroborados pelos resultados de outros ensaios clínicos (ECASS I, ECASS II, ATLANTIS) quando submetidos à metanálise⁴⁰, e por estudos de verificação dos resultados na prática clínica fora destes ensaios clínicos.^{35,39}

Devido à heterogeneidade dos pacientes com AVC isquêmico a serem tratados, é importante definir quais fatores estão relacionados com um bom prognóstico e em contrapartida, com o aumento do risco de hemorragia intracraniana. Em novembro de 1997 o grupo de estudos do NINDS dos pacientes com AVCI tratados com rt-PA, publicou uma análise dos subgrupos do estudo NINDS com o objetivo de definição de eficácia e riscos entre eles³³. Neste estudo foram analisadas a interação de diversas variáveis de anamnese, exame físico e achados laboratoriais num total de 29, com o prognóstico após 3 meses do ictus. Os resultados demonstraram que o prognóstico era pior nos pacientes com diabetes, idade mais elevada, alterações na TC de admissão, independentemente do uso ou não do rt-PA. Entretanto mesmo nestes subgrupos, a tendência de resposta favorável ao rt-PA ainda foi presente. Os autores concluíram que os benefícios do rt-PA mantêm-se consistentes em todos os subgrupos analisados, e que os pacientes devam ser tratados de acordo com o protocolo do NINDS.

Assim mesmo indivíduos com NIHSS > 20 e com mais de 75 anos ainda se beneficiam do rt-PA.

Numa re-análise realizada, por um comitê independente no estudo NINDS⁴¹, em resposta a críticas de que o mesmo apresentava desequilíbrio nos grupos tratados em relação aos grupos placebo quanto à gravidade do AVC, 4 atributos foram relacionados com a redução da chance de um prognóstico favorável.

- idade avançada;
- aumento na gravidade (NIHSS);
- história de diabetes;
- incapacidade pré-existente.

Entretanto os mesmos não interferiram no efeito positivo do rt-PA. Esta re-análise conclui ainda que 4 fatores estavam associados com o aumento do risco de hemorragia intracraniana sintomática e conseqüente redução da probabilidade de um prognóstico favorável:

- idade maior que 70 anos
- escala NIHSS maior que 20;
- glicemia acima de 300 mg/dl;
- edema ou efeito de massa na TC de admissão.

Assim pacientes que não apresentam nenhuma destas variáveis têm um risco de 1,8 % de ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática e pacientes com dois ou mais destas variáveis teriam uma taxa de 21,2 %.

Em outros estudos, como no CASES (Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study)⁴² dentre as 30 variáveis analisadas, os principais preditores de mau prognóstico encontrados foram:

- gravidade (Escala do NIH);
- idade;
- glicemia;
- PA média da admissão;
- tempo (início dos sintomas – tratamento);
- índice de violações do protocolo;
- alterações na TC (ASPECTS Score).

MARCADORES SÉRICOS

Matrix Metaloproteinases (MMPs): são um grupo de enzimas proteolíticas que normalmente remodelam a matriz extracelular.

A MMP-2 e a MMP-9 atuam especialmente sobre o colágeno tipo IV, laminina e fibronectina, os principais componentes da lâmina basal em torno dos vasos sanguíneos cerebrais. Estas enzimas aumentam sua expressão em modelos animais de isquemia cerebral, sendo que o seu bloqueio farmacológico está relacionado com a redução do volume do infarto cerebral. Estudos recentes demonstraram correlação dos níveis de MMP-9 em pacientes com AVC isquêmico, com a piora do déficit neurológico, aumento do volume do infarto cerebral e risco de transformação hemorrágica.⁴³



Montaner e colaboradores⁴⁴ demonstraram que os níveis de MMP-9 são forte preditores da ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática em pacientes submetidos a trombólise endovenosa.

Horstmann e colaboradores⁴⁵ demonstraram que a hipotermia reduz a expressão da MMP-9 em pacientes submetidos a trombólise com rt-PA, sugerindo assim perspectivas para terapêuticas futuras com trombólise associada a hipotermia.

PERFIL FIBRINOLÍTICO

Estudo recente de Ribo e colaboradores⁴⁶ correlacionou a elevação dos níveis séricos de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) e TAFI (Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor) com o aumento do risco de hemorragia intracraniana em 77 pacientes tratados com rt-PA endovenoso.

DOPPLER TRANSCRANIANO

O Doppler Transcraniano apresenta uma utilização crescente no atendimento aos pacientes na fase aguda do AVC isquêmico, possuindo um papel diagnóstico e terapêutico.⁴⁷ Maiores detalhes quanto à sua utilização são abordados no Módulo VI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwiatkowski T, Libman RB, Frankel M et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med* 1999;340:1781-1787.
2. Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A et al. Cost effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998;50:883-890.
3. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685.
4. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
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;274:1017-1025.
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomised double blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352: 1245-1251.
8. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685.
9. Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-2026.
10. Toni D, Chamorro A, Kaste M et al. Acute treatment of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(suppl 2): 30-46.
11. Adams Jr 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. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1996;27: 1 71 1-1718.
12. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke - feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29:18-22.
13. Schmülling S, Grond M, Rudolf J et al. One year follow-up in acute stroke patient treated with rt-PA in clinical routine. *Stroke* 2000;31:1552-1554.
14. Wahlgren N, Ahmed Niaz, Dávalos A, Ford GA, Grand M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, for the SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-82.
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees K.R, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, Kummer R, Wahlgren N, and Toni D, for the ECASS investigators. Thrombolysis with Alteplase 2 to 4,5 hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:13: 1317 1329
16. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
17. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS TPA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
18. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:2170]. *Lancet* 2000;355:1670 -74.
19. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534 - 42.
20. Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD. An Expedited Code Stroke Protocol Is Feasible and Safe. *Stroke*.2006;37:2935-2939.



21. Bruno, A, Biller, J, Adams, HP Jr, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52:280.
22. Capes, SE, Hunt, D, Malmberg, K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32:2426.
23. Parsons, MW, Barber, PA, Desmond, PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52:20.
24. Bruno, A, Levine, SR, Frankel, MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59:669.
25. Wass CT, Lanier WL, Hofer RE, Scheithauer BW, Andrews AG. Temperature changes of 1°C alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia. *Anesthesiology*. 1995;83:325–335.
26. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke*. 2000;31: 410 – 414.
27. Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fisher J. Influence of admission body temperature on stroke mortality. *Stroke*. 2000;31:404 – 409.
28. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, Reith J, Nakayama H, Weber UJ, Houth J, Olsen TS. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2002;33:1759–1762.
29. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, al. e. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA*. 1995;274:1017-1025;
30. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, al. e. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice *Circulation*. 2002;105:1679-1685;
31. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587;
32. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, al. e. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older – the tpa stroke survey experience. *Stroke*. 2000;31: 370-375;
33. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group (NINDS). Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: Subgroup analysis of the NINDS t-pa stroke trial. *Stroke*. 1997;28:2119-2125;
34. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, al. e. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-1549;
35. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DCC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A canadian hospital's experience. *Stroke*. 2000;31:2920 – 2924;
36. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-2850;
37. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-2118;
38. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, al. e. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The cleveland experience. *JAMA*. 2000;283:1145-1150;
39. Alberts GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145-1150;
40. Wardlaw J. Overview of Cochrane thrombolysis meta analysis. *Neurology* 2001; 57:S69-S76;
41. Ingall T J, O'Fallon W M, Asplund K, et al. Findings from the reanalysis of the NINDS Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke Treatment Trial. *Stroke*. 2004;35:2418-2424;
42. Hill MD, Buchan AM. Methodology for the Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES). CASES Investigators. *Can J Neurol Sci* 2001; 28:232-238;
43. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, et al. Matrix metalloproteinase (MMP-9) expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke*. 2001; 32:2762-2767;
44. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pre-treatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 2003; 107:598-603;
45. Horstmann S, Kalb P, Koziol J et al. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients. Influence of different therapies. *Stroke*. 2003; 34:2165-2172;

- 46.** Ribó M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2004; 35:2123-2127;
- 47.** Demchuk AM, Burgin S, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia(TIBI) transcranial doppler grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2001; 32:89-93.



