

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DEFINIÇÕES

O AVC pode ser definido como um episódio agudo de disfunção focal do encéfalo em decorrência de infarto ou hemorragia tecidual, geralmente evidenciada por exames de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) ou autópsia(1). Pode ser dividido em isquêmico, que decorre de uma obstrução ou redução abrupta do fluxo sanguíneo em uma artéria cerebral; ou hemorrágico, decorrente de ruptura, não traumática, de um vaso sanguíneo, com extravasamento de sangue para o interior do encéfalo, para o sistema ventricular (hemorragia intraventricular) e/ou espaço subaracnóideo. Cerca de 85% dos acidentes vasculares cerebrais são de origem isquêmica. Já a hemorragia intraparequimatosa cerebral (HIC) é responsável por 15% dos casos de AVC porém é o subtipo de pior prognóstico, com taxa de mortalidade de aproximadamente 40% em 1 mês e 65% em 1 ano (2). No texto que se segue abordaremos mais especificamente o AVC isquêmico, que é o subtipo mais frequente e potencialmente mais tratável de AVC.

### 1.2. EPIDEMIOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O AVC é a segunda causa de morte no mundo, sendo responsável por 6,5 milhões de óbitos, representando 11,8% das mortes em todo o mundo. Desse total, 3,3 milhões de mortes são por AVC isquêmico e 3,2 milhões por hemorrágico (3).

Com o aumento da expectativa de vida da população associado à redução da letalidade das doenças, tem-se observado em todo o mundo um aumento expressivo da prevalência das doenças cerebrovasculares. Em 2013, a prevalência mundial estimada de AVC foi de 25,7 milhões (4). A cada ano, 15 milhões de pessoas sofrem um AVC no mundo. Desses, 5 milhões morrem e outros 5 milhões permanecem com incapacidade, o que acarreta um grande ônus social e econômico. Em 2010, a incidência estimada de AVC isquêmico foi de 11,6 milhões (5).

Embora as taxas de mortalidade global de AVC isquêmico e hemorrágico ajustadas para idade tenham diminuído entre 1990 e 2013, o número absoluto de pessoas que sofrem de AVC anualmente, bem como as mortes relacionadas e a perda de anos de vida ajustados para incapacidade (DALYs – do inglês, *disability-adjusted life years*) aumentaram. De fato, em 2013,

o AVC foi a terceira causa de perda de *DALYs*, com 39,4 milhões de anos de vida saudável perdidos por AVC isquêmico e 62,8 milhões por AVC hemorrágico. (4,5% do total de *DALYs* por todas as causas) (3).

No Brasil, como o AVC não é considerado agravo de notificação compulsória, a maioria dos dados de morbidade e mortalidade é proveniente de registros hospitalares ou do processamento dos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH) de hospitais públicos e privados conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Esses dados são disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Ministério da Saúde. Segundo o DATASUS, em 2012 foram registradas 172.526 internações por “acidente vascular cerebral”. Neste mesmo ano, foram registros 100.194 óbitos por “doenças cerebrovasculares”, sendo 42.815 registradas como “acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico”, 4.237 especificado como “infarto cerebral”, 15.037 como “hemorragia intracerebral” e 4.607 como “hemorragia subaracnóidea” (6,7).

Há pelo menos três décadas, as doenças cerebrovasculares eram a principal causa de morte no Brasil (8). Nos últimos 5 anos, com advento do tratamento específico para o AVC isquêmico, disseminação continuada de informações à população e incentivo de políticas públicas (Portarias nº 664 e 665, BRASIL, 2012a; BRASIL, 2012b), foi possível uma pequena, mas importante mudança nesse cenário. Segundo dados mais atuais de mortalidade pelo DATASUS, desde 2011 as doenças cerebrovasculares passaram à segunda causa de óbito no Brasil (6-8).

Em um registro populacional prospectivo na cidade de Joinville, Santa Catarina, entre março de 1995 e março de 1996, Cabral et al. (1997) encontraram uma incidência ajustada por idade do primeiro episódio de AVC de 156 por 100.000 habitantes por ano (9). A distribuição por diagnóstico foi de 73,4% para infarto cerebral, 18,4% para hemorragia cerebral e 7,5% para hemorragia subaracnóidea. Recentemente, publicação do mesmo autor avaliou a tendência da taxa de incidência do primeiro evento cerebrovascular em Joinville, analisando os dados de três períodos (1995, 2005-2006 e 2012-2013) e revelou uma queda de 37% (90,9/100.00 em 2012). Curiosamente, a queda mais acentuada foi na incidência de AVC hemorrágico em comparação ao isquêmico [60% (IC95%13–86) vs. 15% (IC95% 1–28)]. Esses resultados foram atribuídos à melhoria nas condições socioeconômicas da população (10).

Um estudo populacional, prospectivo, realizado no Brasil foi o de Minelli et al. (2007).(11) Foram avaliados todos os casos de AVC que ocorreram na cidade de Matão, interior do Estado de São Paulo, no período de 1 ano. Encontraram uma taxa ajustada de incidência de

137 por 100.000 habitantes. Foram 85,2% de AVC isquêmico, 13,6% de hemorrágico e 1,2% de hemorragia subaracnóidea. A taxa de mortalidade em 30 dias dos pacientes com HIC foi de 45,4% (IC 95%: 16,7-76,2) e em 1 ano de 63,6% (IC 95%: 30,7-89,0), sendo significativamente superior à mortalidade dos pacientes com AVC isquêmico, que foi de 13% e 24,6% ( $p=0,01$ ), respectivamente (11).

### 1.3. FATORES DE RISCO

#### 1.3.1. FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS E PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Uma proporção substancial dos casos de AVC poderia ser evitada pelo controle de seus fatores de risco. Alguns fatores de risco entretanto ainda não são modificáveis: idade, gênero, raça e hereditariedade. A incidência de AVC aumenta substancialmente com a idade, dobrando a cada década de vida após os 55 anos (5). Já a associação entre gênero e incidência de AVC isquêmico varia com a idade: entre os jovens, o risco é maior nas mulheres; com o avançar da idade, o risco entre os homens passar a ser maior que nas mulheres. Em geral, a maior incidência global de AVC entre as mulheres pode ser explicada pela sua maior expectativa de vida (12). Um risco elevado de AVC pode resultar ainda de características hereditárias e genéticas. História familiar aumenta o risco de AVC em cerca de 30% (13). Por outro lado, AVC pode ser uma das principais manifestações de condições genéticas causadas por uma mutação de um único gene: CADASIL (do Inglês, *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) associada a mutação no gene *Notch3*, localizada no cromossoma 19q12. Outras condições monogênicas que levam a um risco elevado de AVC isquêmico incluem: CARASIL (do Inglês, *Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*); Síndrome da tortuosidade arterial (gene *SLC2A10*); Angiopatia amiloide familiar; Doença de Fabry, entre outras (vide tabela 1) (4).

Adicionalmente, existem evidências crescentes de que anormalidades genéticas contribuem como fatores de risco para o AVC isquêmico em geral. Inúmeras variantes genéticas têm sido identificadas, entretanto a magnitude individual dos seus efeitos sob o risco de AVC isquêmico parece pequeno (vide tabela 1) (4,14). Até o momento, hereditariedade ainda é geralmente considerada um fator de risco não modificável, entretanto, a terapia gênica pode mudar isso no futuro próximo. Por outro lado, os riscos atribuíveis a alguns fatores genéticos já

podem ser modificados: terapia de politransusão para reduzir o risco de AVC em pacientes com anemia falciforme.

### **1.3.2. FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS**

Entre os principais fatores de risco mais amplamente modificáveis estão: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, fibrilação atrial (FA) e estenose carotídea. Outros fatores de risco que quando modificados podem reduzir o risco de AVC incluem: tabagismo, uso excessivo de álcool, obesidade, sedentarismo, resistência à insulina, diabetes mellitus, uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal. Existem ainda condições que têm sido relacionadas a um risco elevado de AVC como: enxaqueca, apnéia obstrutiva do sono, poluição ambiental, depressão, estresse, doenças inflamatórias crônicas, doença renal crônica e câncer (15).

Um estudo caso-controle internacional recente que envolveu mais de 3000 participantes em 22 países (INTERSTROKE) demonstrou que dez fatores de risco modificáveis (hipertensão arterial, tabagismo atual, obesidade central, dieta inadequada, sedentarismo, diabetes mellitus, consumo excessivo de álcool, estresse psicossocial/depressão, doença cardíaca e razão de apolipoproteína B/A1) parecem explicar 90% do risco de AVC (15). O fato de que a maioria dos AVCs neste estudo foram primeiros eventos cerebrovasculares reforça a importância do controle destes fatores de risco na prevenção primária de AVC.

#### **Hipertensão arterial**

A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores de risco modificáveis para acidente vascular cerebral. Uma metanálise de 147 estudos, incluindo mais de 464.000 participantes sem história de AVC ou doença vascular prévia, mostrou que a redução de 10 mmHg de pressão sistólica ou 5 mmHg de pressão diastólica está associada a uma redução de 40% no risco de AVC (16). Este benefício está presente mesmo em níveis pressóricos considerados normais, chegando a 110 mmHg de pressão sistólica e 60mmHg de pressão diastólica. Ademais, estes benefícios se mantem de acordo com o controle pressórico, independentemente do uso de diferentes classes de anti-hipertensivos.

**Tabela 1.** Principais alterações genéticas associadas com AVC isquêmico

Condição	Modo de herança	Gene/Proteína	Mecanismo de AVC	Manifestações clínica mais comuns
<b>Condições monogênicas que tem AVC como manifestação principal</b>				
CADASIL*	Autossômica dominante	<i>NOTCH3/NOTCH3</i>	Doença de pequenos vasos	AVC isquêmico, leucoencefalopatia, enxaqueca, demência
CARASIL**	Autossômica recessiva	<i>HTRA1/ HtrA serina peptidase-1</i>	Doença de pequenos vasos	AVC isquêmico, leucoencefalopatia, calvície prematura, lombalgia
Angiopatia amilóide familiar	Autossômica dominante	<i>APP/β-amyloid precursor protein</i>	Ruptura de pequenos vasos corticais/leptomenigeos	Hemorragia lobar, micro-hemorragias, leucoencefalopatia, demência, <i>amyloid spells</i>
Mutações no colágeno 4	Autossômica dominante	<i>Col4A1/α1</i> cadeia do colágeno tipo 4	Ruptura de pequenos vasos corticais	Hemorragias superficiais e profundas, aneurismas intracranianos, hematuria, cistos renais
<b>Condições monogênicas que incluem AVC como manifestação frequente</b>				
Ehlers–Danlos tipo 4	Autossômica dominante	<i>Col3A1/</i> Procolágeno tipo 3	Disseção arterial	Disseção de grandes vasos, ruptura muscular, ruptura uterina
Doença de Fabry	Ligada ao X	<i>GAL/α-galactosidase A</i>	Doença de pequenos e grande vasos, cardioembolia	AVC isquêmico/hemor., angioqueratomas, córnea verticilata, neuropatias, falência renal, IC
Síndrome de Marfan	Autossômica dominante	<i>FBNI/fibrillin 1</i>	Disseção arterial e embolismo cardíaco	AVC isquêmico, disseção arterial, scoliosis, dilatação aórtica, valvulopatia, ectopia lentis, IC, <i>pectum excavatum</i>
MELAS***	Materna	Mutações no DNA mitocondrial	Falência energética e isquemia metabólica	Isquemia cerebral não-territorial, baixa estatura, atraso do desenvolvimento, epilepsia, perda visual, miopatia, diabetes
Anemia Falciforme	Autossômica recessiva	<i>HBB/β-globina</i>	Doença de pequenos e grandes vasos, Síndrome de Moyamoya	AVC isquêmico, crises dolorosas, crises vasculares e infecções bacterianas
Doença da mutação da α-actina do músculo liso	Autossômica dominante	<i>ACTA2/α-actina do músculo liso</i>	Síndrome de Moyamoya	AVC isquêmico, doença arterial coronariana, aneurismas de aorta torácica e síndrome de Moyamoya
<b>Variantes genéticas comumente encontradas</b>				
TSPAN2	Variante comum	<i>TSPAN2/tetraspanin-2</i>	Desenvolvimento vascular e aterosclerose	AVC isquêmico de grandes vasos
FOXF2	Variante comum	<i>FOXF2/forkhead transcription factor</i>	Doença de pequenos vasos; anormalidades vasculares	Todos os tipos de AVC isquêmico; anormalidades de substância branca
ABO	Variantes comuns e raras	<i>ABO/proteína do grupo sanguíneo</i>	Trombose	Trombose e AVC isquêmico
HDAC9	Variantes comuns e raras	<i>HDAC9/histona deacetilase</i>	Aterosclerose	AVC por doença de grandes vasos
PITX2	Variantes comuns e raras	<i>PITX2</i>	Distúrbios do nó sinoatrial; arritmias	AVC cardioembólico e fibrilação atrial
ZFH3	Variantes comuns e raras	<i>ZFH3</i>	Fibrilação atrial	AVC cardioembólico e fibrilação atrial

\* CADASIL, (do Inglês, *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy*); \*\* CARASIL (do Inglês, *Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy*); IC: insuficiência cardíaca; \*\*\* MELAS (do Inglês, *Mitochondrial encephalopathy with lactic acid and stroke-like episodes*); Adaptado de Boehme AK et al. *Circ Res.* 2017;120:472-495.

### **Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus é um importante fator de risco para AVC isquêmico. Entretanto, o manejo agressivo da hiperglicemia em pacientes diabéticos não se mostrou eficaz na redução do risco de AVC e, ao contrário, aumentou a mortalidade dos pacientes em estudos clínicos (17). Estes resultados sugerem que os principais efeitos cardiovasculares deletérios da hiperglicemia se acumulam precocemente ainda no estágio de pré-diabetes e que são menos reversíveis nas fases mais avançadas da doença. De fato, um estudo recente que randomizou 3876 pacientes pré-diabéticos com AVC e AIT prévio para tratamento com pioglutazona (um hipoglicemiante oral) mostrou uma redução absoluta de 2,8% na incidência de AVC ou infarto do miocárdio (HR, 0,76; 95% CI: 0,62–0,93) em relação ao tratamento com placebo após cerca de 5 anos de seguimento. Infelizmente, neste estudo o tratamento com pioglutazona resultou em aumento da frequência de ganho de peso, edema periférico e fraturas ósseas, limitando seu uso na prática clínica (18). Atualmente, recomenda-se um alvo de hemoglobina glicosilada < 7% pra prevenção de complicações cardiovasculares em diabéticos, com um alvo mais permissivo (hemoglobina glicosilada < 8%) em idosos e pacientes clinicamente frágeis (19).

### **Sedentarismo**

De acordo com diversos estudos que mensuraram a atividade física em equivalentes metabólicos (METs), em comparação com indivíduos sedentários (<600 METs minutos/semana), indivíduos altamente ativos (>8000 METs minuto/semana) tem uma redução de 25-30% do risco de AVC (20). Este efeito protetor parece ser diretamente proporcional ao grau de atividade física (21). Atualmente as diretrizes internacionais recomendam que um adulto saudável faça pelo menos 40 minutos de atividade física moderada a intensa por dia, 3-4 dias por semana (22).

### **Tabagismo**

Tabagismo é um potente fator de risco para AVC isquêmico, praticamente dobrando o risco de sua ocorrência (23). Entre fumantes, parar de fumar leva cerca de 5 anos para uma redução do risco de AVC isquêmico para níveis semelhantes a de não-fumantes (24). Para prevenção de desfechos cardiovasculares, recomenda-se uma abordagem combinada de terapia comportamental, reposição de nicotina e farmacoterapia (Ex: bupropiona ou varenicline) (25).

### **Dislipidemia**

Em estudos de prevenção primária, o uso de diversas estatinas tem sido associado a redução de 11-40% do risco de eventos cerebrovasculares. Metanálise de estudos com estatinas e AVC tem demonstrado que cada 1mmol/L de redução do LDL colesterol leva a uma redução de aproximadamente 20% do risco relativo de AVC (26-28).

O efeito do controle da dislipidemia com estatinas na prevenção secundária de AVC também já foi estudado. No estudo SPARCL (do Inglês, *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), 4731 pacientes com AVC ou AIT nos últimos 6 meses e com níveis de LDL entre 100 e 190 mg/dL foram alocados randomicamente para receber atorvastatina na dose de 80mg/d versus placebo. O uso de atorvastatina neste estudo foi associado a uma redução absoluta de risco de recorrência de AVC isquêmico de aproximadamente 2% em relação ao placebo (16% de redução relativa de risco de AVC isquêmico), durante os cinco anos de seguimento médio dos pacientes (29). Apesar do estudo ter excluído pacientes com AVC sabidamente cardioembólicos, os benefícios do uso de estatina foram aparentemente semelhantes em pacientes com diferentes subtipos de AVC. Ademais, apesar de um aumento absoluto de 0,9% no risco de hemorragia cerebral no grupo que fez uso de atorvastatina comparado ao grupo placebo (HR: 1,66; IC95%: 1,08–2,55), este efeito deletério foi substancialmente superado pelo benefício na redução da recorrência de AVC isquêmico (29).

### **Fibrilação atrial (FA)**

FA é um distúrbio do ritmo cardíaco que afeta cerca de 33 milhões de pessoas em todo o mundo (30). A prevalência de FA varia de 0,1% entre adultos < 55 anos até 10% dos idosos com mais de 80 anos (31). FA está associada a um aumento de 3-5 vezes no risco de AVC (32). Apesar de todos os inconvenientes decorrentes de sua alta ligação proteica, inúmeras interações medicamentosas e estreita faixa terapêutica, o uso de antagonistas da vitamina K (warfarina, femprocumona), era o tratamento padrão tanto para prevenção primária quanto secundária de AVC isquêmico em pacientes com FA durante décadas, com uma redução de risco relativo de até 76% em relação à aspirina (33,34). Na última década entretanto, houve um avanço importante na terapia antitrombótica para FA com o surgimento de duas novas classes de medicamentos orais para anticoagulação destes pacientes. Em diversos ensaios clínicos randomizados, tanto a dabigatrana (um antagonista oral direto da trombina), quanto rivaroxabana, apixabana e edoxabana (antagonistas do fator X ativado) se mostraram não-

inferiores à warfarina na prevenção de AVC isquêmico em pacientes com FA não-valvar (35-38). Ademais, como um grupo, o uso destes novos agentes pode levar a uma redução significativa de hemorragia intracerebral (RR: 0,53;  $P < 0,01$ ) e de complicações hemorrágicas graves (RR: 0,72;  $P < 0,01$ ) (39).

Diversos escores clínicos foram desenvolvidos para estimar o risco de AVC isquêmico em pacientes com AVC e assim guiar a decisão sobre a melhor terapia antitrombótica. Um dos mais utilizados é o escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (vide tabelas 2 e 3), em que a anticoagulação oral é geralmente indicada a partir de uma pontuação  $\geq 2$  (40).

Uma alternativa recente à anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial e contra-indicação para anticoagulação é o fechamento do apêndice atrial esquerdo. De fato, estima-se que 90% dos trombos atriais de pacientes com fibrilação atrial não reumática se originem no apêndice atrial esquerdo (41). O fechamento do forâmen pode ser realizado por intervenção cirúrgica aberta ou por via endovascular transaórtica com os dispositivos apropriados (Ex: Watchman<sup>®</sup> or Amplatzer<sup>®</sup>) (42-44). Dois estudos clínicos compararam o fechamento endovascular do apêndice atrial esquerdo com o dispositivo Watchman<sup>®</sup> versus anticoagulação com warfarina em pacientes com fibrilação atrial não-valvar: o estudo PROTECT-AF (do Inglês, *Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation*) e, mais recentemente, o ensaio PREVAIL (do Inglês, *Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy*). Em ambos os estudos, o fechamento do apêndice atrial esquerdo foi não-inferior à anticoagulação com warfarina em relação a sua eficácia na prevenção de AVC isquêmico (45,46). As principais complicações com o procedimento foram derrames pericárdicos, AVC isquêmico durante o procedimento e embolização do dispositivo.

**Tabela 2.** Escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

	<b>Condição</b>	<b>Pontos</b>
<b>C</b>	Insuficiência cardíaca congestiva (ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo)	<b>1</b>
<b>H</b>	Hipertensão: pressão arterial > 140/90 (ou em uso de anti-hipertensivos)	<b>1</b>
<b>A<sub>2</sub></b>	Idade ≥ 75 anos	<b>2</b>
<b>D</b>	Diabetes Mellitus	<b>1</b>
<b>S<sub>2</sub></b>	AVC ou AIT ou tromboembolismo prévio	<b>2</b>
<b>V</b>	Doença vascular (ex.: doença arterial periférica, IAM ou placa em aorta)	<b>1</b>
<b>A</b>	Idade entre 65-74 anos	<b>1</b>
<b>Sc</b>	Sexo feminino	<b>1</b>

**Tabela 3.** Escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, risco anual de AVC e terapia antitrombótica recomendada.

<b>Escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Risco anual de AVC (%)</b>	<b>Terapia antitrombótica recomendada</b>
0	0	Nenhuma
1	1,3	Nenhuma, antiplaquetários ou anticoagulantes orais
2	2,2	Anticoagulantes orais
3	3,2	
4	4,0	
5	6,7	
6	9,8	
7	9,6	
8	6,7	
9	15,2	

### **Insuficiência cardíaca**

Cerca de 26 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de insuficiência cardíaca (47). Estes pacientes tem uma maior predisposição à formação de trombo cardíaco por estase sanguínea, um estado pró-trombótico, além de FA subdiagnosticada, fatores que aumentam em até três vezes o seu risco de AVC isquêmico (48,49).

Diversos ensaios clínicos randomizados já compararam o uso de drogas antiplaquetárias com anticoagulação em pacientes com insuficiência cardíaca. Apesar da ausência de diferenças significativas nos desfechos cardiovasculares compostos, observou-se redução da ocorrência de todos os tipos de AVC no estudo WATCH (do Inglês, *Warfarin and Antiplatelet Therapy in*

*Chronic Heart Failure*) (50). Já no estudo WARCEF (do Inglês, *Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*), que comparou aspirina com varfarina em 2305 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção (FE) < 35 %, apesar da ausência de diferença significativa para o desfecho composto primário, observou-se uma redução da ocorrência de AVC isquêmico (2,5% versus 4,7%; HR: 0,52; IC95%: 0,33–0,82; P=0,005) nos 6 anos de seguimento do estudo (51). O benefício da warfarina foi parcialmente ofuscado pelo aumento do risco de sangramento maior com a anticoagulação. Estes resultados do estudo WARCEF foram confirmados em uma metanálise recente, que mostrou redução de 41% do risco relativo de AVC com o uso de varfarina em relação à aspirina (NNT, do Inglês, *number-needed-to-treat* = 61), porém um aumento de duas vezes no risco de hemorragia grave (NNH, do Inglês, *number-needed-to-harm* = 34) (52). Portanto, atualmente, a indicação de anticoagulação em pacientes com insuficiência cardíaca (FE < 35%) em ritmo sinusal deve ser individualizada (53).

### **Doença de Chagas**

Doença de Chagas é uma antroponose originária do continente americano e causada pelo *Trypanosoma cruzi*, um protozoário identificado há mais de 100 anos pelo brasileiro Carlos Chagas (54). Cerca de 20-30 anos após a infecção aguda, 30-40% dos pacientes permanece cronicamente infectado. Dentre estes, 20-30% desenvolve acometimento cardíaco, que por sua vez está relacionado a um risco elevado de insuficiência cardíaca, AVC isquêmico e morte súbita (55).

A associação entre Doença de Chagas e AVC isquêmico é bem reconhecida, porém a história natural do AVC em pacientes com doença de Chagas ainda não está bem elucidada (56). De fato, poucos estudos avaliaram o risco cumulativo de AVC em pacientes com infecção pelo *T. cruzi*. Em um coorte de pacientes com miocardiopatia chagásica leve, cerca de 1,2% dos pacientes teve AVC isquêmico no primeiro ano de seguimento (57). Após um seguimento médio de 36 meses de pacientes com Doença de Chagas e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo observou-se uma incidência de 2,7 casos de AVC isquêmico por 100 pacientes-ano (58).

Cardioembolia é a principal etiologia do AVC relacionado à doença de Chagas, entretanto nem todos os AVCs em pacientes com doença de Chagas são cardioembólico (56). Em uma série de casos, critérios clássicos para cardioembolia (ex: fibrilação atrial, trombo intra-cardíaco, insuficiência cardíaca dilatada) só estavam presentes em 50% dos casos e cerca de 30% dos casos preenchiam critérios para AVC isquêmico embólico de origem indeterminada (ESUS, do Inglês, *Embolic Stroke of Unknown Source*) (59). Em outro estudo, 8,5% dos

pacientes tiveram AVC isquêmico atribuído à aterosclerose de grandes vasos e 9,6% por doença de pequenos vasos (60). Outros pontos ainda pouco explorados são a terapia antitrombótica para prevenção de AVC isquêmico e o tratamento do AVC relacionado à Doença de Chagas.

#### 1.4. FISIOPATOLOGIA DO AVC ISQUÊMICO AGUDO

O conhecimento atual sobre os mecanismos da lesão encefálica que se segue a um insulto isquêmico, incluindo a lesão por reperfusão e o reparo tecidual, envolvem interações complexas, multicelulares, com participação ativa dos diferentes componentes da barreira hemato-encefálica, células da glia, infiltração de células imunes e morte neuronal (61). Uma discussão mais aprofundada dos aspectos bioquímicos, moleculares e celulares envolvidos na cascata isquêmica vão além dos objetivos deste trabalho. Na grande maioria das vezes, entretanto, esta cascata multicelular de isquemia tecidual focal é iniciada após a oclusão abrupta de uma artéria cerebral por um coágulo. Outras causas de redução focal do fluxo sanguíneo cerebral inclui oclusão de pequenas artérias penetrantes ou arteríolas, hipofluxo por estenoses de artérias proximais, arterite, dissecação arterial, oclusão venosa, anemia profunda, hiperviscosidade sanguínea grave, entre outras causas ainda mais raras (62).

O termo penumbra foi inicialmente utilizado em 1981 em um editorial para o jornal *Stroke* por Astrup e colaboradores para denominar regiões encefálicas que quando submetidas ao hipofluxo arterial apresentavam abolição da atividade elétrica, apesar da preservação da homeostase iônica e do potencial elétrico transmembrana (63). Este conceito se baseava nos achados de um conjunto de estudos experimentais sobre a relação entre diferentes etapas de disfunção neuronal e reduções incrementais e focais do fluxo sanguíneo encefálico. Nestes estudos, um fluxo sanguíneo encefálico abaixo do limiar de 0,16 a 0,18 mL/g por minuto levava à interrupção da atividade elétrica. Quando este fluxo se reduzia a menos de 0,10 mL por minuto por grama, havia efluxo maciço de potássio do neurônio. O intervalo entre estes dois limiares sugeria que a isquemia clinicamente significativa e o infarto irreversível poderiam ter limiares distintos de hipofluxo, e que, portanto, em algumas circunstâncias, a restauração do fluxo sanguíneo ao encéfalo poderia reverter o processo de disfunção neuronal.

Clinicamente, o termo penumbra tem sido utilizado para definir o tecido cerebral com sofrimento isquêmico potencialmente reversível. Seria o tecido cerebral isquêmico destinado a evoluir para infarto definitivo caso não ocorra uma recanalização arterial e reperfusão tecidual em tem hábil. Este conceito é o que fundamenta a evolução das terapias de recanalização arterial

para a isquemia cerebral aguda. Com o avanço da tecnologia de neuroimagem, este conceito foi extrapolado para designar regiões de insulto isquêmico potencialmente reversível em exames de neuroimagem. De fato, conforme abordado posteriormente neste texto, na imagem por ressonância magnética, a região com anormalidades de sinal em sequências de difusão e perfusão tem sido usadas para estimar o infarto definitivo e a área isquêmica total, respectivamente. Na tomografia de crânio, achados precoces no parênquima e redução na perfusão tecidual por contraste têm sido usadas de forma semelhante.

A possibilidade de reversão do processo isquêmico com a recanalização arterial foi explorada extensamente em estudos clínicos. Uma revisão sistemática foi realizada envolvendo estudos que monitoraram a oclusão arterial em pacientes com AVC agudo, com o objetivo de verificar a relação entre recanalização arterial e desfecho clínico. Foram incluídos 53 estudos, somando 2066 pacientes. Os resultados combinados mostraram que recanalização arterial esteve associada a maior chance de bom desfecho funcional e menor chance de morte (64).

Estudos em modelos animais forneceram evidências direta e detalhadas da relação entre hipoperfusão, recanalização e reversibilidade da isquemia encefálica. Em um destes modelos experimentais, macacos foram submetidos à oclusão da artéria cerebral média por 15 minutos, 30 minutos, 2 a 3 horas ou permanentemente (65). O fluxo sanguíneo cerebral e o déficit neurológico dos animais foram monitorizados durante os 14 dias seguintes à intervenção. Ao final deste período, os animais foram examinados clinicamente e sacrificados para uma análise patológica dos cérebros. Todos os três animais que sofreram oclusão por 15 minutos apresentaram recuperação clínica completa, e nenhum infarto formado no exame patológico. Entre sete animais com 30 minutos de oclusão, três tiveram recuperação completa, e quatro, recuperação parcial. Por fim, entre os três animais expostos à oclusão arterial por duas a três horas, um teve recuperação completa, e dois apresentaram recuperação parcial do déficit. Quanto mais prolongada a oclusão, maior o território de infarto na análise patológica, e quanto mais intensa a queda do fluxo sanguíneo, mais intenso o déficit neurológico. Por outro lado, a intensidade da redução de fluxo cerebral foi moderada pela duração da isquemia. Mesmo alguns macacos com redução acentuada do fluxo para menos de 10 mL por grama por minutos não apresentaram infarto quando a oclusão durou 15 a 30 minutos. Por outro lado, macacos com reduções moderadas de fluxo tiveram infarto em oclusões persistentes, e macacos com reduções graves apresentaram infarto com oclusão de 2 a 3 horas de duração. Estes resultados demonstraram que a isquemia cerebral poderia ser reversível dentro das primeiras 3 horas da

oclusão arterial e que os efeitos clínicos e patológicos da reperfusão são altamente dependentes do tempo de isquemia (65).

### **1.5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Um AVC geralmente se apresenta com surgimento súbito de um déficit neurológico focal que remete a uma região do encéfalo. Na grande maioria das vezes, um AVC se apresenta como o início súbito de um dos seguintes sintomas:

- Fraqueza ou dormência súbitas de um lado do corpo
- Dificuldade súbita para falar ou entender.
- Perda súbita de campo visual em um ou ambos os olhos.
- Dificuldade súbita para deambular, tontura, vertigem ou incoordenação.
- Cefaleia explosiva súbita inédita sem uma causa aparente.

No caso do AVC isquêmico, o suprimento sanguíneo de algumas áreas específicas do encéfalo por artérias específicas permite muitas vezes que o neurologista consiga identificar o território arterial envolvido e a artéria ocluída pela apresentação clínica e exame neurológico do paciente na admissão. Escalas clínicas simplificadas baseadas nestas premissas facilitam a interpretação do exame neurológico, como a escala de Oxfordshire descrita por Bamford et al. em 1991 (vide quadro 1) (66). Entretanto, uma lesão cerebrovascular aguda nem sempre se expressa clinicamente por uma síndrome claramente delineada, dependendo de fatores como: variabilidade do irrigação arterial, variabilidade do fluxo colateral pial e pelo polígono arterial cerebral, natureza da lesão (isquêmica ou hemorrágica), sinais de hipertensão intracraniana associada, comorbidades neurológicas (ex.: crise epiléptica) ou clínicas (ex: hipoglicemia) associadas.

E Importante ressaltar que apesar de alguns sintomas e sinais serem mais frequentes na apresentação de um AVC hemorrágico (pico hipertensivo severo, vômitos, rebaixamento precoce do nível de consciência, crises convulsivas, cefaleia, rigidez nugal, sinais de hipertensão intracraniana, etc.), o diagnóstico diferencial entre AVC isquêmico e hemorrágico ainda requer a realização mandatória de um exame de neuroimagem de urgência (tomografia computadorizada de crânio ou RM de encéfalo) (67).

**Quadro 1.** Classificação clínica do AVC (Bamford et al., 1991)

<b>Classificação de Bamford</b>
<p><b>Síndrome da circulação anterior total</b>                      Comprometimento da circulação carotídea e/ou da artéria cerebral média proximal.                      Apresenta-se com as seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunção cortical superior (afasia, negligência, anosognosia, etc.)</li> <li>• Hemianopsia homônima</li> <li>• Déficit sensitivo e/ou motor, envolvendo pelo menos duas das áreas: face, membro superior, membro inferior</li> </ul>
<p><b>Síndrome da circulação anterior parcial</b>                      Ocorre por comprometimento de ramos das artérias da circulação anterior.                      Apresenta-se com diferentes combinações de déficits da circulação anterior:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit sensitivo-motor + hemianopsia</li> <li>• Déficit sensitivo-motor + disfunção cortical</li> <li>• Disfunção cortical + hemianopsia</li> <li>• Disfunção cortical + disfunção motora pura (monoparesia)</li> <li>• Disfunção cortical isolada</li> </ul>
<p><b>Síndrome lacunar</b>                      Os infartos lacunares são decorrentes do comprometimento de vasos perforantes, resultando em lesões de até 20 mm na fase aguda, que geralmente só são visíveis na ressonância magnética.                      As síndromes lacunares típicas são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemiparesia pura</li> <li>• Síndrome sensitiva pura</li> <li>• Síndrome sensitivo-motora</li> <li>• Ataxia-hemiparesia e disartria-mão inábil (dysarthria-clumsy hand syndrome = disartria associada incoordenação da mão)</li> </ul>
<p><b>Síndrome da circulação posterior</b>                      Ocorre por oclusão ou estenose das artérias vertebrais, da artéria basilar, das artérias cerebrais posteriores ou de seus ramos.                      Apresenta-se com qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paralisia de nervos cranianos (única ou múltipla) ipsilateral + déficit sensitivo-motor contralateral</li> <li>• Déficit sensitivo-motor bilateral</li> <li>• Disfunção cerebelar</li> <li>• Hemianopsia isolada</li> </ul>

Adaptada de Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991;337(8756):1521-6.

## 1.6. ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR

AVC é uma emergência médica. A cadeia de eventos que leva ao atendimento emergencial adequado do paciente com AVC agudo começa necessariamente pelo rápido reconhecimento dos sintomas pelo paciente ou seu acompanhante (vide quadro 2). Estudos demonstram que campanhas contínuas e intensivas de educação em massa sobre sinais e sintomas de AVC podem melhorar o reconhecimento do AVC (67). Ferramentas de educação sobre AVC incluem material impresso, propaganda audiovisual, anúncios em televisão e mídias sociais, e deve ter como foco não apenas pacientes, mas também familiares e cuidadores. Entretanto, estudos mostram que mesmo nos países desenvolvidos o conhecimento sobre AVC ainda é insuficiente (68).

**Quadro 2.** Cadeia de sobrevivência do AVC atualizada pela *American Stroke Association*.

<b>Detecção</b>	Detecção dos sintomas pelas pacientes ou seus acompanhantes
<b>Disparo</b>	Ativação de SAMU/192 e designação de uma ambulância para o atendimento
<b>Designação</b>	Triagem e transporte rápido para hospital especializado com pré-notificação.
<b>Departamento de Emergência</b>	Acolhimento rápido e encaminhamento para leito monitorizado na sala de emergência.
<b>Dados</b>	Avaliação diagnóstica rápida pelo time de AVC, exames laboratoriais e neuroimagem
<b>Decisão</b>	Decisão sobre melhor terapia; discussão com paciente e familiares
<b>Droga/Dispositivo</b>	Terapia de recanalização mais adequada
<b>Destino</b>	Transferência para leito monitorizado em Unidade de AVC ou UTI

Adaptado de Jauch EC, Saver JL, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947.(67)

A ativação do atendimento pré-hospitalar móvel deve ser o passo inicial do socorrista leigo diante de um paciente com sinais e sintomas de AVC. Com treinamento e protocolos assistenciais os profissionais de saúde do atendimento pré-hospitalar podem seguir metas internacionais de atendimento pré-hospitalar ao paciente com AVC (67). Entre estas metas descritas nas recomendações internacionais estão:

- Pacientes com AVC agudo devem ser referenciados para o hospital de maior complexidade possível no menor espaço de tempo.

- O tempo entre a contato com o sistema de regulação de urgências e a saída da ambulância para o local do paciente deve ser de menos de 90 segundos.
- Tempo entre a saída da ambulância até a chegada no domicílio deve ser idealmente menor do que 8 minutos.
- Tempo de atendimento em campo deve ser menor do que 15 minutos (exceto em circunstâncias excepcionais).
- Tempos de atendimento pré-hospitalar aos pacientes com AVC deve ser semelhante aos tempos de atendimento ao politraumatizado e ao paciente com infarto agudo do miocárdio.

Ao chegar na cena inicial do chamado, os socorristas do atendimento pré-hospitalar devem ter as seguintes prioridades:

- Avaliação e abordagem das vias aéreas, padrão respiratório e circulatório;
- Avaliação dos sinais vitais do paciente;
- Reconhecimento dos sinais e sintomas de AVC; Isto pode ser facilitado pelo uso de escalas de triagem como a escala FAST (acrônimo em Inglês para: **Face**, paresia facial; **Arm**: queda por fraqueza em um dos braços quando estendidos; **Speech**: dificuldade para falar ou pra entender comandos; **Time**: horário de início dos sintomas); escala de Cincinnati, ou escala SAMU:

- ✓ **S**: Sorria, mostrar os dentes com um sorriso (teste para paresia facial)
- ✓ **A**: Abraço, esticar os braços como um abraço, (teste para paresia no braço)
- ✓ **M**: Música, cante uma música ou declame uma poesia (teste para afasia/disartria).
- ✓ **U**: Urgente, ligue para o SAMU, 192 informando o horário de início dos sintomas.
- Fornecimento de oxigênio por cânula nasal ou mascara se  $SpO_2 < 92\%$ ;
- Obtenção de acesso venoso se possível, que deve ser mantido com  $SF0.9\%$ ;
- Avaliar rapidamente a glicosimetria capilar e tratamento da glicemia se presente;
- Notificação do possível AVC agudo a central de regulação médica e/ou ao hospital de destino, incluindo tempo estimado de chegada;
- Transporte rápido para hospitais de destino.

O contato com o hospital de destino é essencial para a agilidade do atendimento hospitalar. Ademais recomenda-se que o acompanhante venha junto com o paciente na ambulância para acelerar a obtenção de informações durante o atendimento (67).

### 1.7. ATENDIMENTO HOSPITALAR

Diante da curta janela terapêutica para o tratamento do AVC isquêmico agudo, uma avaliação e diagnóstico rápidos durante o atendimento emergencial são essenciais.(69) Isto pode ser alcançado com a implementação de protocolos assistenciais específicos para AVC no pronto-socorro. Um consenso de especialistas do NINDS estabeleceu metas de tempo que atualmente são recomendadas para avaliação hospitalar de pacientes com AVC agudo (vide Quadro 3) (67,70).

**Quadro 3.** Metas de tempo para atendimento hospitalar do AVC agudo

Intervalos	Metas
Porta - avaliação médica	≤ 10 minutos
Porta - avaliação do neurologista	≤ 15 minutos
Porta – Início da tomografia	≤ 25 minutos
Porta – Interpretação da tomografia	≤ 45 minutos
Porta – bolus do trombolítico	≤ 60 minutos
Porta – admissão em Unidade de AVC	≤ 3 horas

Fonte: Jauch E, et al. Stroke 2013 (67).

A avaliação hospitalar inicial de um paciente com suspeita de AVC deve ser realizada da forma semelhante a outros pacientes com emergências clínicas críticas: acolhimento em leito monitorizado, estabilização imediata das vias aéreas, respiração e circulação. Em seguida, uma avaliação rápida e dirigida dos déficits neurológicos e das possíveis comorbidades. O objetivo desta avaliação rápida é identificar pacientes com possível AVC, excluir outras condições que podem simular um AVC, identificar alterações que necessitam de intervenção imediata e determinar potenciais causas que possam guiar a prevenção secundária subsequente.

Durante o acolhimento inicial é essencial a coleta e encaminhamento rápido de exames laboratoriais incluindo: glicemia capilar, hemograma com plaquetas, eletrólitos, TP/INR, TTPA, ureia e creatinina e tipagem sanguínea. Se um paciente com história clínica confiável é candidato à terapia trombolítica e não existe suspeita de discrasia sanguínea ou uso de anticoagulantes, o tratamento trombolítico pode ser iniciado antes da liberação dos resultados desses exames (67,71).

### 1.7.1. ESCALAS NEUROLÓGICAS NA AVALIAÇÃO DO AVC AGUDO

Na abordagem ao paciente com AVC, diversas escalas têm sido propostas para a mensuração do déficit neurológico. A escala de AVC do NIH (NIHSS, do inglês *National Institutes of Health Stroke Scale*) é padronizada, validada, segura, de rápida aplicação (5-8 minutos) e permite quantificar a gravidade do déficit neurológico (72-74). Esta escala se baseia em onze itens do exame neurológico, incluindo nível de consciência; olhar conjugado horizontal; campo visual; paresia facial; função motora e sensitiva dos membros; linguagem; disartria; ataxia e negligência ou extinção (pontuação varia de zero a 42). A pontuação na escala NIHSS correlaciona-se com o tamanho da área isquêmica e com o prognóstico do paciente (75,76). Em geral, 60 a 70% dos pacientes com NIHSS menor que 10 apresentam um prognóstico favorável ao fim de um ano. Por outro lado, daqueles que somam um valor maior que 20, somente 4 a 16% terão uma boa recuperação. O NIHSS também ajuda na decisão de terapia trombolítica no AVC isquêmico e na avaliação da resposta a este tratamento (77). Escore elevado na admissão hospitalar associa-se a um maior risco de transformação hemorrágica sintomática após a intervenção de recanalização. Uma pontuação maior que 20 aumenta o risco de hemorragia em 17%, quando comparado a valores inferiores a 10 (78). Realizamos a validação de uma versão traduzida e culturalmente adaptada da NIHSS no Brasil com excelente reprodutibilidade entre examinadores de diferentes áreas (79).

### 1.7.2. NEUROIMAGEM NA FASE AGUDA DO AVC ISQUÊMICO

A avaliação de neuroimagem na fase aguda do AVC é uma etapa essencial do atendimento, visto que a realização de um exame de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de encéfalo é imprescindível para adequada diferenciação entre um AVC isquêmico e um AVC hemorrágico.

#### 1.7.2.1. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO

##### **Tomografia de crânio sem contraste**

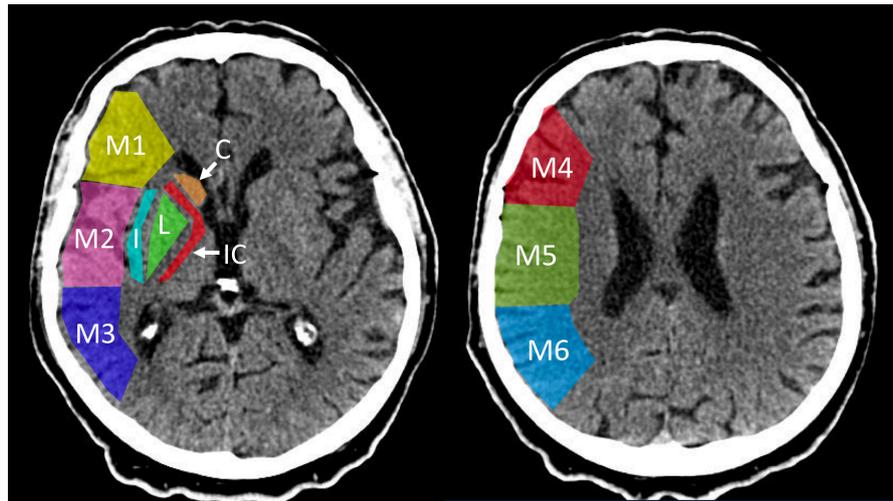
A TC sem contraste é o principal método diagnóstico utilizado no atendimento ao AVC agudo, tendo sido o método amplamente utilizado e validado para indicação de trombolítico endovenoso até 4,5 horas do início dos sintomas nos estudos NINDS e ECASS-3 (80,81). Dentre as suas principais vantagens estão: tempo rápido para aquisição do exame, excelente

sensibilidade para sangramento intracraniano, aplicabilidade em todos os pacientes com suspeita de AVC, boa disponibilidade em departamento de emergência. A sua principal desvantagem é a exposição à radiação ionizante que limita a repetição seriada do exame.

Nas primeiras horas após o início dos sintomas, sinais precoces de isquemia podem ser visualizados na região submetida à isquemia. Uma das primeiras alterações é o inchaço cortical levando a apagamento de sulcos corticais. Apagamento isolado e precoce de sulcos tem sido associado à vasodilatação compensatória e aumento regional do volume sanguíneo, achados que sugerem viabilidade tecidual e boa resposta com a reperfusão, indicando uma área de penumbra isquêmica (82). À medida em que a isquemia tecidual progride e se instala edema citotóxico no córtex cerebral, o aumento progressivo do conteúdo de água intracelular e extracelular no tecido isquêmico leva a uma redução da atenuação de raios x levando ao surgimento de hipodensidade. Esta hipodensidade é evidenciada inicialmente por uma perda de definição entre a substância cinzenta e branca, leva ao surgimento de sinais precoces como o apagamento da faixa de córtex insular e o apagamento do núcleo lentiforme. Estes sinais precoces por sua vez, geralmente indicam tecido irreversivelmente lesado, que evoluirá para infarto tecidual mesmo com a reperfusão (83). Numa fase posterior, geralmente após várias horas de isquemia profunda, a instalação do edema vasogênico leva a uma hipodensidade regional mais pronunciada e mais facilmente visível na TC de crânio sem contraste.

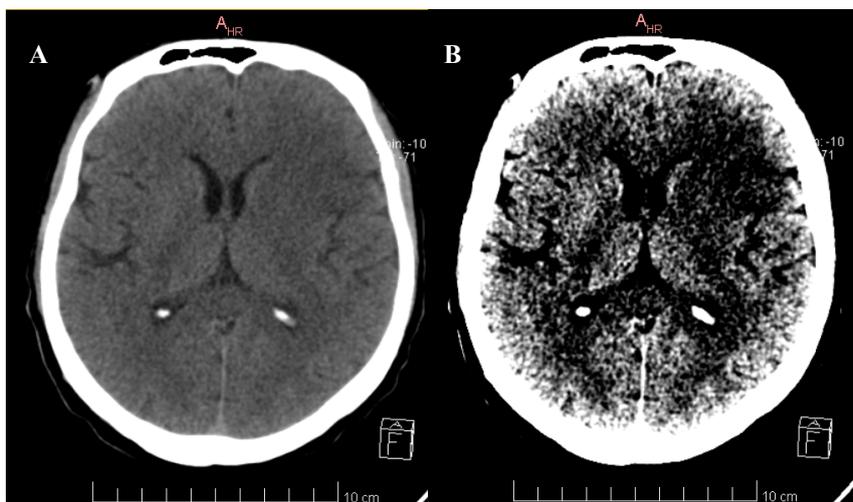
A correta identificação de sinais precoces de isquemia na TC de crânio sem contraste não é uma tarefa fácil e requer treinamento e experiência. Essa identificação pode ser sensivelmente facilitada pelo ajuste do nível (*L*, do Inglês *level*) e da largura (*W*, do Inglês, *width*) da janela da imagem digital, tentando otimizar a imagem em uma janela mais estreita em unidades de Hounsfield e granulada porém mais adequada para a visualização do contraste entre substância branca e cinzenta (ex.: W30/L30; Figura 2) (84).

Outro procedimento que parece aumentar a acurácia da interpretação da TC de crânio sem contraste na fase aguda do AVC é a utilização de uma avaliação sistematizada em escores. Neste contexto, o escore ASPESCTS (do Inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*) tem sido amplamente utilizado em ensaios clínicos e na prática clínica (85,86). Este escore especifica dez áreas no território da artéria cerebral média em (vide figura 1), a serem avaliadas em dois níveis (ganglionar e supra-ganglionar). Para cada área que apresenta sinais de hipodensidade, um ponto é subtraído do total de 10.



**Figura 1.** Diagrama ilustrativo das dez áreas especificadas do território da artéria cerebral média para pontuação do escore ASPECTS (do Inglês, *Alberta Stroke Program Early CT Score*)

Na TC de crânio sem contraste realizada na fase aguda do AVC isquêmico é possível ainda identificar a presença de oclusão de grandes artérias encefálicas, quando segmentos vasculares proximais apresentam elevada atenuação de sinal pela presença de trombo intraluminal, um achado denominado “sinal do vaso hiperdenso”. A acurácia deste sinal na predição de oclusões proximais varia de acordo com o segmento arterial ocluído, mas geralmente apresenta alta especificidade e baixa sensibilidade (87).



**Figura 2.** TC de crânio sem contraste de paciente na fase aguda do AVC isquêmico de Artéria cerebral média esquerda visualizada com (A) janela convencional e (B) janela estreia (W30/L30).

### **Angiotomografia**

A angiotomografia (AngioTC) de crânio e vasos cervicais tem se firmado como uma ferramenta extremamente valiosa na fase aguda do AVC por causa da sua elevada rapidez e acurácia para identificação de pacientes com oclusão arterial proximal candidatos a terapia endovascular. Esta modalidade tem como principal vantagem permitir a visualização da árvore arterial desde o arco aórtico até ramos distais dos vasos intracranianos, visualização de placas calcificadas em vasos intra e extracranianos, e avaliação do fluxo colateral pial. Em geral, isso é possível em poucos minutos com uma rápida aquisição e um pós-processamento que inclui reconstruções em três dimensões e em projeções de máxima intensidade (MIP, do Inglês, *maximal intensity projections*). A sua principal desvantagem é a exposição adicional à radiação ionizante e ao contraste iodado que, por sua vez, contraindica o exame em pacientes com disfunção renal ou alergia a agentes de contraste. Quando comparada à angiografia digital de subtração, a AngioTC apresenta sensibilidade e especificidades entre 98-100% pra detecção de oclusão de vasos proximais (88)>

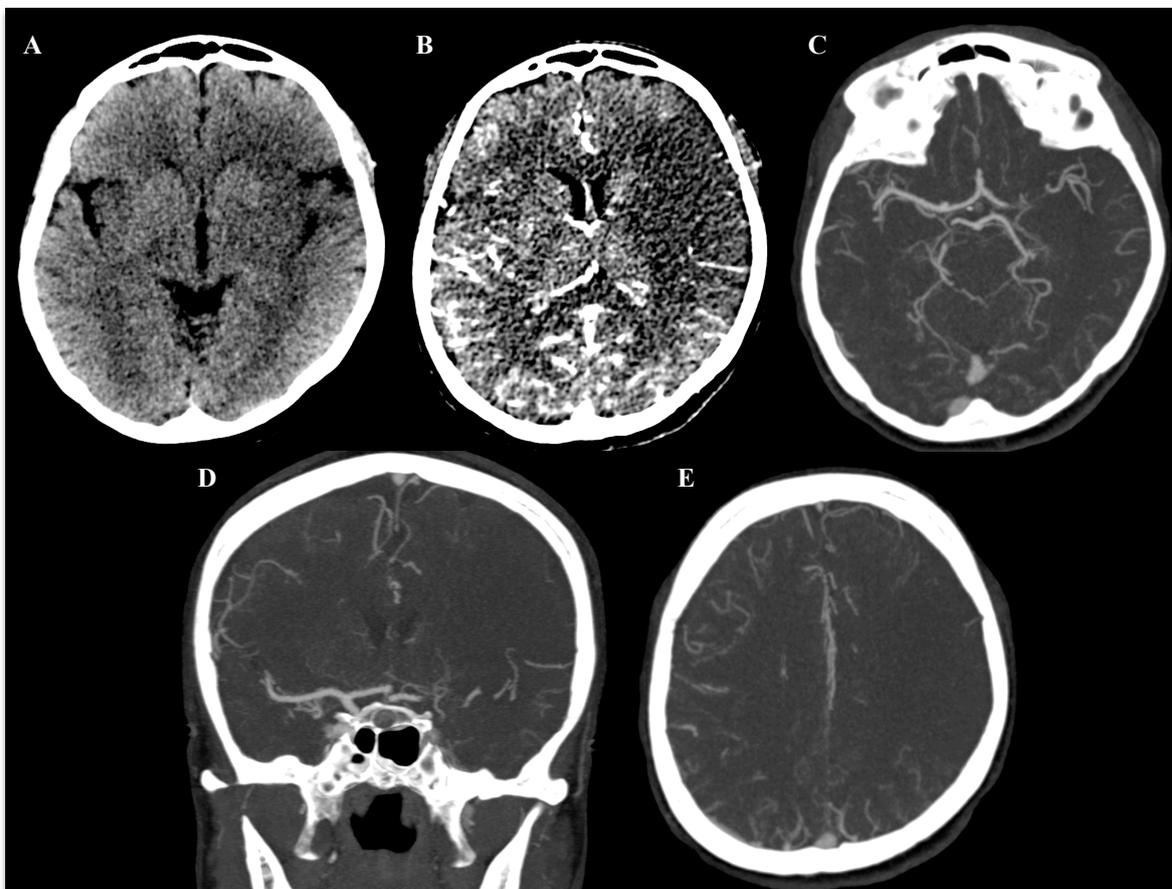
Por meio da AngioTC, é possível ainda avaliar o fluxo sanguíneo colateral pial, que é um fator determinante para a velocidade da transformação do tecido cerebral da área de penumbra em infarto tecidual estabelecido em pacientes com oclusão arterial proximal (89)> Isto pode ser feito através da avaliação em MIP após uma única fase de aquisição ou através de uma técnica chamada de AngioTC multifase, onde múltiplas fases de aquisição são utilizadas para aumentar a resolução temporal da avaliação do fluxo sanguíneo colateral (90).

Adicionalmente, as imagens fonte da AngioTC também podem ser colapsadas e janeladas para uma estimativa da do território arterial já isquêmico, em um cálculo semelhante ao escore ASPECTS, com uma acurácia aparentemente superior à do ASPECTS na TC sem contraste, tanto para a circulação anterior como posterior (Figura 3) (91,92).

### **Perfusão por tomografia computadorizada**

Outra técnica que tem ganho grande aplicabilidade na fase aguda do AVC é a perfusão por TC (TC perfusão). Nesta técnica, captura-se a alteração da densidade do tecido cerebral em unidades de Hounsfield (HU, do Inglês, *Hounsfield units*) com a passagem do bolo de contraste iodado. Estes valores são plotados em curvas que, após um pós-processamento matemático de deconvolução, podem gerar mapas perfusionais do tecido encefálico (93). A grande variabilidade de parâmetros e definições entre *softwares* de perfusão dos diferentes fabricantes de TC tem limitado bastante a confiabilidade e reprodutibilidade dos métodos. Entretanto,

alguns pacotes comerciais recentes têm mostrado parâmetros mais confiáveis para definição do core isquêmico e da área de penumbra potencialmente viável. Dentre os limiares mais aceitos atualmente na Angio TC estão: o limiar de fluxo sanguíneo cerebral (CBF, do Inglês, *Cerebral Blood Flow*)  $< 30\%$  para a volume de infarto tecidual, e uma atraso no tempo ao pico da curva de perfusão (TM<sub>ax</sub>)  $> 6s$  como limiar para volume da penumbra (94,95).



**Figura 3.** TC de crânio de paciente na fase aguda do AVC isquêmico de Artéria cerebral média esquerda com pobre fluxo colateral pial visualizada com (A) janela convencional e (B) imagem fonte colapsada da angiogramia, (C) angioTC com MIP em plano axial, (D) coronal e (E) axial em nível supraganglionar. AngioTC: angiogramia; MIP (do Inglês, *maximal intensity projections*).

### 1.7.2.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética (RM) pode ser uma ferramenta muito útil na avaliação do AVC agudo, principalmente por permitir detecção precoce e acurada de sinais de infarto tecidual em território anterior e posterior, obtenção de imagem vascular sem a necessidade do uso de agentes de contraste, descartar isquemia com alta acurácia, além de permitir uma avaliação ampla de diagnósticos diferenciais de AVC, tais como doenças desmielinizantes, neoplasias, etc.

Entretanto, pouco centros utilizam a RM como método diagnóstico de primeira escolha na fase aguda do AVC por causa da sua baixa disponibilidade, maior custo, maior tempo de exame, restrições ao campo magnético (ex.: marca-passos e implantes) que contraindicam o procedimento em alguns pacientes.

Uma das sequências de RM mais importantes para a avaliação na fase aguda do AVC é a sequência de Difusão (DWI, do Inglês, *Diffusion Weighted Imaging*). Por avaliar a restrição na movimentação de moléculas de água no tecido, a DWI permite uma identificação rápida e altamente sensível do edema citotóxico que caracteriza as fases precoces da lesão tecidual da lesão isquêmica no encéfalo. Estudos sugerem que a DWI tem uma sensibilidade de 77 a 97% e uma especificidade de 95 a 100% para AVC isquêmico agudo, sendo menor em lesões hiperagudas pequenas no tronco encefálico do que nas demais topografias (96,97). Os mapas de coeficientes de difusão aparentes (ADC, do Inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*) derivados dos mapas de DWI podem prover uma avaliação quantitativa da restrição a difusão. A correlação da hipointensidade do sinal nos mapas de ADC com a hiperintensidade na DWI aumenta a especificidade da RM para a isquemia aguda por permitir a diferenciação com artefatos criados pelo componente T2 na imagem de difusão. A hipointensidade da lesão isquêmica nos mapas de ADC tende a desaparecer por volta do 4º ao 7º dia após o início da isquemia e passa a um sinal elevado (brilho) nas semanas subsequentes. Desta forma, a DWI é considerada atualmente o método de imagem padrão para a identificação da lesão isquêmica irreversível no encéfalo. Entretanto, alguma reversibilidade dos achados da DWI pode acontecer diante de uma reperfusão precoce (98).

Outra sequência essencial na avaliação por RM na fase aguda do AVC é a sequência FLAIR (do Inglês, *fluid-attenuated inversion recovery*). Na fase aguda do AVC, além de revelar áreas de gliose de infartos antigos, a hiperintensidade de sinal na sequência FLAIR decorre também do edema vasogênico que se instala de forma gradual geralmente entre 4 e 6 horas do início da isquemia tecidual. Desta forma, através da comparação entre o sinal do FLAIR e da DWI, é possível estimar na fase aguda do AVC o intervalo de tempo entre o início do insulto isquêmico e o momento da aquisição da neuroimagem (99). Esse paradigma tem sido utilizado para indicação de terapia de recanalização arterial com trombolíticos endovenosos em paciente com horário de início dos sintomas desconhecido (100). O achado de vasos hiperintensos ao FLAIR na intimidade do território isquêmico indicam fluxo lentificado em colaterais piaais, sinal de melhor prognóstico para reperfusão tecidual (101).

Sequências de RM como a GRE (do Inglês, *gradient recalled echo*) ou T2\* e SWI (do Inglês, *susceptibility weighted imaging*) apresentam elevada sensibilidade para detecção de produtos de degradação da hemoglobina e têm uma acurácia semelhante à da TC de crânio para a detecção de hemorragia intracraniana aguda e crônica (102). Estas sequências tem uma sensibilidade bem superior a da TC para a detecção de micro-hemorragias no parênquima encefálico, um marcador de microangiopatia crônica, que tem sido associados a maior risco de transformação hemorrágica após terapia de reperfusão para AVC isquêmico agudo (103).

Outras duas técnicas de RM têm sido utilizadas para o estudo da vasculatura encefálica e cervical na fase aguda do AVC: angiografia por TOF (do Inglês, *time-of-fly*) e angiografia por contraste com gadolínio (CE-MRA, do Inglês, *contrast enhanced magnetic resonance angiography*). Na sequência TOF nenhuma injeção de meio de contraste é necessária. Utiliza-se do fato de que o sangue flui dentro dos vasos, enquanto o tecido encefálico é relativamente estacionário. Desta forma uma reconstrução da imagem vascular pode ser obtida a através de pulsos de saturação do tecido estacionário, que deixa somente o sangue que está fluindo pra dentro do tecido com cor brilhante. Esta sequência tem grande resolução temporal e espacial para a circulação intracraniana, mas tem uma tendência a superestimar o grau de estenose vascular, além de ser pouco sensível para o estudo do fluxo sanguíneo colateral pial (104). A CE-MRA, por sua vez, é uma técnica que requer administração de gadolínio, mas pode ser realizada mais rapidamente, permite melhorar a qualidade do fluxo sanguíneo colateral pial intracraniano e da avaliação da vasculatura extracraniana, com potencialmente menos artefatos de movimento pelo seu rápido tempo de aquisição (105).

Dois métodos diferentes têm sido amplamente utilizados para a avaliação da perfusão cerebral através da RM: perfusão com contraste de susceptibilidade dinâmica (PWI, do Inglês, *perfusion weighted imaging*) que utiliza gadolínio e a ASL (do Inglês, *arterial spin labeling*). A PWI é um método mais amplamente estudado de perfusão cerebral. Nesta técnica, gadolínio, que é paramagnético, é injetado na veia e levado a microcirculação cerebral (arteríolas e capilares), onde leva a uma redução transitória da intensidade do sinal do tecido captado por sequencias ponderadas em T2 e T2\*, por um efeito de suscetibilidade local. A partir de uma série de aquisições sucessivas durante a passagem do contraste pelo tecido é possível montar mapas paramétricos semelhantes aos da perfusão por TC, incluído mapas de MTT (do Inglês, *mean transit time*), TTP (do Inglês, *time to bolus peak*), CBV (do Inglês, *cerebral blood volume*) e mapas de CBF. Já a ASL é uma técnica que dispensa a injeção de meio de contraste e que se baseia no contraste obtido pela marcação de spins dos átomos de hidrogênio sanguíneo. A ASL

permite uma avaliação quantitativa da perfusão cerebral e pode ser utilizada em pacientes com contraindicação à injeção de gadolínio (ex.: disfunção renal grave) mas é um método menos estudado e com menor relação sinal-ruído que a PWI.

### **1.7.3. MANEJO CLÍNICO DO AVC ISQUÊMICO AGUDO EM UNIDADE DE AVC**

Durante a internação de um paciente com AVC agudo em uma Unidade de AVC pode se reduzir seu risco de complicações clínicas, tempo de internação, incapacidade funcional e mortalidade (106). Parte desse benefício se deve ao atendimento interdisciplinar por múltiplas especialidades e à aderência a protocolos institucionais. Entre os principais pontos que devem ser diligentemente avaliados e controlados durante a internação estão:

- ✓ Em geral não se deve reduzir a pressão arterial (PA) sanguínea na fase aguda do AVC isquêmico, exceto quando seu nível for extremamente elevado (PA sistólica superior a 220mmHg ou diastólica maior que 120mmHg). Nesse caso, a redução deve ser lenta e moderada, não excedendo 15% do valor da PA inicial nas primeiras 24 horas. Exceção a esta regra ocorre em situações específicas como na insuficiência cardíaca congestiva, encefalopatia hipertensiva, isquemia do miocárdio e dissecação aórtica aguda.
- ✓ Enquanto a hipoglicemia pode ser causa de coma, crise convulsiva e de sintomas semelhantes ao do AVC agudo; a hiperglicemia é deletéria ao tecido cerebral isquêmico e também deve ser corrigida prontamente.
- ✓ Elevação da temperatura é deletéria para o tecido cerebral sobre isquemia e, portanto, a febre deve ser prontamente tratada no paciente com AVC.
- ✓ Pacientes com AVC isquêmico clinicamente grave tem maior chance de disfagia e consequentemente de pneumonia aspirativa. Assim, pacientes com pontuação elevada na escala NIHSS devem ser submetidos à avaliação fonoaudiológica antes de qualquer tentativa de alimentação por via oral. Recomenda-se a utilização sistemática de teste de triagem de disfagia para pacientes menos graves (107).
- ✓ Pneumonia e infecção de trato urinário são as complicações infecciosas mais comuns após o AVC.
- ✓ Pacientes com imobilidade, idade avançada e paresia de membro inferior estão sob maior risco de trombose venosa profunda, portanto a sua profilaxia deve ser iniciada precocemente.

- ✓ A reabilitação deve ser iniciada por uma equipe multidisciplinar o mais cedo possível na tentativa de reduzir o grau de dependência. A intensidade do programa de reabilitação vai depender do estado geral e da gravidade da incapacidade do paciente.

#### **1.7.4. INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA**

Ainda durante a internação hospitalar, é essencial iniciar os esforços para a investigação etiológica do evento cerebrovascular isquêmico. Só essa investigação etiológica pode direcionar as estratégias adequadas de prevenção secundária de um novo evento cerebrovascular. Sugerimos que esta investigação etiológica mínima inclua pelo menos: um ecocardiograma transtorácico; ECG; Holter (se suspeita de fibrilação atrial paroxística); estudo vascular incluindo vasos da base, artérias cervicais e intracranianas (angioTC, MR ou US Doppler + Doppler transcraniano); ressonância magnética com sequencias (FLAIR, DWI/ADC, GRE ou SWI, T1, T2 e TOF) quando necessário para investigação de doença de pequenos vasos (70).

Para fins de determinação dos subtipos de AVC isquêmico, diversas classificações têm sido propostas ao longo dos anos. Um sistema para classificação foi desenvolvido para o *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*. Esta classificação foi elaborada a partir das características clínicas e resultados de estudos complementares (ADAMS et al., 1993). É composta por cinco categorias com base nas principais etiologias: aterosclerose de grande artéria; oclusão de pequenos vasos; cardioembolismo; outra etiologia determinada; e de origem indeterminada. O diagnóstico é considerado “provável” se os achados clínicos, os de neuroimagem e os demais exames forem consistentes com um subtipo, após exclusão de outras etiologias. Um diagnóstico é “possível” quando os achados clínicos e os de neuroimagem sugerirem um subtipo específico, mas não forem feitos outros exames (ANEXO C). Embora ainda amplamente utilizada em estudos clínicos, a classificação de TOAST tem sido largamente criticada, uma vez que superestima o grupo de etiologia indeterminada ao incluir nessa categoria pacientes com pelo menos duas etiologias potenciais, com investigação negativa ou incompleta (AMARENCO et al., 2009). Mais recentemente, um sistema de classificação etiológica e fenotípica foi desenvolvido incorporando ao TOAST aspectos de prevalência e relevância do critérios em um algoritmo automatizado de computador (108). Este sistema chamado de CCS, (do Inglês, *Causative Classification System for Ischemic Stroke*) incorpora informações da investigação etiológica e da relevância

epidemiológica dos achados positivos para identificar o diagnóstico etiológico mais provável para cada evento cerebrovascular.

Outro sistema de classificação fenotípica, proposta por Amarenco et al. (2009), tem como objetivo delinear de todos as potenciais fontes etiológicas diagnosticadas em cada paciente que podem estar relacionadas ao evento isquêmico principal, permitindo a sobreposição de etiologias simultâneas através da alocação em eixos etiológicos distintos (109). Para isso, todos os pacientes devem ser classificados e investigados de acordo com quatro fenótipos (ASCO) predefinidos (A: aterosclerose; S: doença de pequenos vasos; C: doenças cardíacas; O: outras causas). Para cada um dos fenótipos investigados usa-se uma pontuação (0: doença não presente, 1: doença presente e causa definida do AVC; 2: causalidade incerta; 3: doença presente, mas pouco provável de ser a causa direta do AVC; 4: investigação não finalizada ou não realizada) e o nível de evidência com base no instrumento diagnóstico utilizado na investigação de cada doença. Na versão atualizada desta classificação fenotípica, agora chamada ASCOD, os autores adicionaram um “D” para dissecação, reconhecendo que a dissecação é uma causa muito frequente de AVC isquêmico em jovem (109).

Em trabalho que realizamos comparando as diferentes classificações etiológicas, observamos que o sistema de classificação CCS parece produzir categorias etiológicas mais distintas entre si, em termos de características clínicas, de neuroimagem e de prognóstico (110).

### **1.7.5. TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA AVC ISQUÊMICO AGUDO**

Em aproximadamente 2-5% dos casos de AVC isquêmico, o insulto isquêmico pode envolver todo o território da artéria cerebral média (ACM) por carência de fluxo colateral pial (111). Nestes casos, se não houver reperfusão rápida, desenvolve-se uma isquemia extensa com edema hemisférico e significativo edema cerebral com efeito de massa. A esse infarto cerebral que apresenta edema citotóxico tecidual de evolução rápida, com risco elevado de herniação cerebral e óbito, denominamos infarto maligno de ACM. O edema cerebral localizado ao redor da área de infarto inicia-se já no primeiro dia após o ictus, atingindo seu pico em 3 a 5 dias. Contudo, sua história natural pode ser interrompida através da intervenção neurocirúrgica, conhecida como hemicraniectomia descompressiva, realizada desde o início do século 20 e aprimorada posteriormente. Com a intervenção cirúrgica precoce, em até 48 horas do início dos

sintomas, e em pacientes selecionados, a mortalidade por AVC maligno passou de 72% para 20%, com melhora também no desfecho funcional (112).

### 1.7.6. EVOLUÇÃO NEUROLÓGICA E ESCALAS DE INCAPACIDADE FUNCIONAL

A despeito do tratamento adequado na fase aguda, muitos pacientes com AVC recebem alta com sequelas incapacitantes e permanecem com importante dependência funcional. Dentre as formas de avaliação clínica para mensuração da incapacidade funcional na fase crônica do AVC, a Escala de Rankin modificada (ERm) e o Índice de Barthel estão entre as mais utilizadas. A ERm é um instrumento de mensuração da incapacidade funcional global, que tem sido amplamente utilizado na avaliação da recuperação neurológica. Existem evidências amplas de sua validação, confiabilidade e sensibilidade para utilização neste contexto clínico. A versão atual da escala foi publicada em 1988, consiste de seis categorias que vai de zero a cinco, sendo que, eventualmente, agrega-se o escore seis (óbito) em estudos clínicos (113,114) O Índice de Barthel é outra escala de incapacidade que mensura dez aspectos básicos da atividade diária relacionados à mobilidade e aos cuidados pessoais (115). O escore máximo é de 100 (sem incapacidades), com pontuações decrescentes indicando aumento do grau de dependência. Realizamos a validação de ambas as escalas no Brasil com excelente reprodutibilidade para entrevista presencial e por telefone (79,116).

**Quadro 4.** Escala modificada de Rankin. \*

Pontuação	Descrição
0	Sem sintomas.
1	Sem disfunção significativa, a despeito dos sintomas; capaz de realizar atividades Habituais.
2	Leve incapacidade; incapaz de realizar todas as atividades previamente realizadas, porém independente para cuidados pessoais.
3	Incapacidade moderada; dependente; porém capaz de andar sozinho.
4	Incapacidade moderadamente severa; incapaz de andar sem ajuda e dependente para cuidados pessoais.
5	Incapacidade severa; restrito ao leito, incontinente e requerendo cuidados constantes de enfermagem.
6	Óbito.

\*Adaptada de van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988 May;19(5):604-7.

## 1.8. TERAPIA DE RECANALIZAÇÃO ARTERIAL E REPERFUSÃO ENCEFÁLICA

O racional para o tratamento emergencial de pacientes com AVC isquêmico agudo guarda muita semelhança com aquele adotado para o atendimento ao paciente com síndrome coronariana aguda: recanalizar as artérias obstruídas para restaurar a perfusão tecidual e salvar o tecido isquêmico ainda viável. Para este fim, essencialmente duas estratégias foram desenvolvidas em ambos os casos: uso de medicamentos trombolíticos endovenosos e tratamento endovascular. É possível observar, entretanto, uma defasagem de 10 a 20 anos entre a evolução da terapia de recanalização arterial para AVC em relação às síndromes coronarianas agudas. De fato, as evidências clínicas que suportam o uso de trombolítico para IAM surgiram no século passado a partir dos anos 80 (117,118). Enquanto isso, as evidências clínicas de eficácia da trombólise para AVC isquêmico só surgiram em 1995 com a publicação do estudo NINDS.(80). O mesmo é observado em relação ao tratamento endovascular: enquanto as evidências clínicas para o tratamento endovascular do IAM surgiram nos anos 90 (119,120); para o AVC isquêmico, as evidências científicas definitivas do tratamento endovascular só foram estabelecidas em 2015 (121-125).

Em parte, este atraso no desenvolvimento da terapia de recanalização arterial para AVC poderia ser explicado pela maior complexidade do desafio da reperfusão encefálica do que da reperfusão cardíaca: diversidade de etiologias; complexidade da apresentação clínica que dificulta o reconhecimento dos sintomas; a necessidade de realização e rápida interpretação de um exame de neuroimagem para diferenciação entre isquemia e hemorragia; complexidade da circulação arterial encefálica e cervical; menor janela terapêutica para reperfusão pela maior demanda metabólico do tecido encefálico; maior risco de transformação hemorrágica intracraniana com tratamento trombolítico.

### 1.8.1. TROMBÓLISE A INTRAVENOSA PARA AVC ISQUÊMICO

Os primeiros relatos de tentativa de fibrinólise intravenosa para AVC isquêmico surgiram em 1958 (126). Os primeiros ensaios clínicos controlados utilizaram estreptoquinase como medicamento trombolítico, mas o excesso de transformações hemorrágicas sintomáticas levou a interrupções precoces destes estudos (127,128). Já a alteplase ou rtPA (do Inglês, *recombinant tissue plasminogen activator*), que é uma forma recombinante da enzima ativador do plasminogênio tecidual (tPA) com meia-vida plasmática de 4-8 minutos tem uma maior afinidade para a fibrina e mostrou resultados bem mais promissores em termos de segurança nos

estudos iniciais. Entretanto, a eficácia clínica do tratamento trombolítico com alteplase para AVC isquêmico só foi comprovada com a publicação do estudo do NINDS em 14 de dezembro de 1995 (80). Neste estudo dividido em duas partes, um total de 624 pacientes com AVC isquêmico agudo com até 3 horas do início dos sintomas foram alocados randomicamente para receber placebo ou uma dose de 0,9mg/kg de alteplase por via intravenosa, sendo 10% da dose administrada na forma de bolus e os outros 90% infundido por via intravenosa por 60 min. Apesar da primeira parte do estudo não mostrar evidência suficiente de benefício do uso do medicamento nas primeiras 24 horas, a segunda fase do estudo revelou um aumento relativo de 30% na probabilidade de ausência de incapacidade ou incapacidade mínima em 3 meses no grupo que recebeu alteplase em comparação com o grupo que recebeu placebo. Apesar de um aumento significativo na incidência de transformação hemorrágica sintomática (THS) de 0,6 para 6,4% com o uso do trombolítico, não houve influência da alocação de tratamento na taxa de mortalidade dos grupos. Esses resultados levaram o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulatório de medicamentos e dispositivos médicos nos Estados Unidos da América, a aprovar em 1996 o tratamento trombolítico para AVC isquêmico em até 3 horas do início dos sintomas naquele País.

Diversos estudos adicionais com o uso de trombolíticos foram realizados após o estudo NINDS. Dentre estes foram negativos: ATLANTIS (do Inglês, *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*) parte A e B, que testaram alteplase na janela entre 0-6 horas e 3-5 horas do início dos sintomas, respectivamente (129); EPHITET (do Inglês, *Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial*) que testou alteplase na janela de 3-6 horas selecionando pacientes através de um *mismatch* DWI-PWI (130); e os ensaios clínicos ECASS (do Inglês, *European Cooperative Acute Stroke Studies*) 1, que testou a dose de 1.1mg/kg de alteplase de 0-6 horas do início dos sintomas, e ECASS 2, que testou 0.9mg/kg de rtPA entre 0-6 horas do início dos sintomas (131-132).

Um avanço importante veio em 2008, com o estudo ECASS-3, em que 821 pacientes com AVC isquêmico agudo com início dos sintomas entre 3 e 4,5 horas foram alocados randomicamente para receber placebo ou rtPA na dose de 0.9mg/kg (81). Este estudo demonstrou um benefício modesto, porém significativo do tratamento com rtPA com aumento do número de pacientes sem incapacidade funcional em 3 meses (OR, do Inglês, *odds ratio*: 1,34; Intervalo de confiança [IC]95%:1,02–1,76;  $P=0,04$ ). No estudo ECASS 3 também foi observado um maior risco de transformação hemorrágica sintomática no grupo tratado com rtPA, porém numa taxa aceitável e inferior aos 6% encontrados no estudo NINDS (rtPA:2,4%

vs. placebo: 0,2%; P=0.008). Uma metanálise subsequente de todos os estudos com trombolíticos confirmou a eficácia do tratamento trombolítico para AVC isquêmico agudo com rtPA até 4,5 horas do início dos sintomas (133).

Outra validação importante do tratamento trombolítico para AVC isquêmico agudo com alteplase intravenosa veio com os resultados do estudo SITS-MOST (do Inglês, *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study*). Este estudo nasceu de uma exigência da EMEA (do Inglês, *European Medicines Evaluation Agency*), agência regulatória europeia (134). Ao aprovar o uso da alteplase para o tratamento do AVC na Europa em 2002, a EMEA exigiu um monitoramento da segurança do tratamento trombolítico por 3 anos através de um registro de AVC *online*. Os objetivos eram avaliar a eficácia e segurança do tratamento trombolítico para AVC com alteplase na vida real. Os resultados foram concordantes em assegurar a segurança do tratamento com uma taxa geral de transformação hemorrágica sintomática de 2,7%, bem abaixo da taxa estimada pelos resultados dos ensaios clínicos controlados. Ademais, o registro SITS-MOST trouxe as primeiras evidências de redução de mortalidade com o tratamento trombolítico para AVC (135).

Mais recentemente, uma metanálise da Cochrane avaliou 27 ensaios clínicos, envolvendo 10.187 participantes com AVC tratados com diferentes trombolíticos por via intravenosa (136). Os autores concluíram que a terapia trombolítica intravenosa, quando administrada em até 6 horas do início dos sintomas, reduz a proporção de pacientes que evolui para morte ou dependência aos 3 meses. Segundo a metanálise, os pacientes tratados até 3 horas obtêm um benefício substancialmente superior àqueles tratados posteriormente. O benefício do tratamento se manteve a despeito de um aumento de hemorragia intracraniana sintomática e aumento de óbitos nos primeiros 7-10 dias. Ademais, pacientes com idade superior aos 80 anos se beneficiaram igualmente do tratamento quando comparados com aqueles pacientes com menos de 80 anos, sobretudo quando tratados antes das 3 horas do início dos sintomas (136).

Apesar da trombólise intravenosa com alteplase ter se estabelecido como o tratamento padrão para o AVC isquêmico agudo, esta estratégia apresenta uma série de limitações e contra-indicações (Vide quadro 5): janela terapêutica estreita de até 4,5 horas; longa lista de contra-indicações incluindo pacientes anticoagulados (INR>7); baixa taxa de recanalização (cerca de 30-40%) oclusões proximais de artérias cerebrais, chegando a < 5% para oclusões distais da artéria carótida interna(137); possível efeito deletérios sobre a barreira hemato-encefálica e neurotoxicidade; aumento do risco de transformação hemorrágica sintomática (137). Estas limitações e o fato de que cerca de um terço dos pacientes com AVC isquêmico agudo

apresentam uma oclusão de uma artéria proximal da circulação cerebral tem motivado a busca por alternativas mais eficazes e seguras para terapia de reperfusão em pacientes com AVC, seja através do desenvolvimento de outros trombolíticos intravenosos, como através do tratamento por via endovascular.

#### **Outros agentes trombolíticos**

A tenecteplase é um ativador recombinante do plasminogênio tecidual com alta afinidade pela fibrina e produzido por tecnologia de DNA recombinante que promoveu três modificações na estrutura protéica do tPA nativo. Estas modificações conferem à tenecteplase maior afinidade à fibrina e maior resistência à inativação pelo inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAi, do Inglês, *plasminogen activator inhibitor*) quando comparado ao tPA nativo. Foram apresentados recentemente os resultados do estudo clínico NOR-TEST (do acrônimo em Inglês, *Norwegian Tenecteplase Stroke Trial*) que comparou tenecteplase na dose de 0,4mg/kg com alteplase na dose convencional de 0,9 mg/kg e mostrou resultados semelhantes em termos de eficácia (64,5% vs. 64,6% de pacientes sem incapacidade, respectivamente;  $p=0,52$ ) e segurança, não alcançando, entretanto, a meta de provar superioridade da tenecteplase em relação a alteplase (138). O estudo fase 3 ATTEST com desenho semelhante está atualmente em andamento (139).

Já a desmoteplase, um trombolítico derivado da saliva de morcegos, com elevada afinidade por fibrina, maior meia-vida plasmática e menor neurotoxicidade do que o tPA, foi inicialmente testado e dois estudos fase 2 com resultados com resultados promissores (140,141). Entretanto, o estudo subsequente fase 3 que testou desmoteplase em uma janela estendida entre 3 e 9 horas do início dos sintomas não mostrou benefício do tratamento contra placebo (142).

**Quadro 5.** Contraindicações para trombólise intravenosa com alteplase para AVC isquêmico.

<b>Contraindicações absolutas</b>
Traumatismo craniano importante ou AVC prévio nos últimos 3 meses
Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóidea
História de hemorragia intracraniana previa
Cirurgia intracraniana ou da coluna espinhal recente
Pressão sistólica > 185mmHg ou diastólica > 110mmHg
Sangramento interno ativo
Diátese hemorrágica, incluindo, mas não limitada a:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contagem de plaquetas &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Tratamento com heparina nas últimas 48 horas resultando em um TTPA anormal</li> <li>- Uso de anticoagulantes com INR&gt; 1.7 ou TP&gt; 15s.</li> <li>- Uso de inibidores diretos de trombina ou inibidores diretos do fator Xa com exames laboratoriais apropriados elevados (TTPA, INR, plaquetas, Tempo de ecarina, tempo de trombina ou atividade do fator Xa)</li> </ul>
Glicemia < 50 mg/dL
Tomografia computadorizada de crânio revelando hipodensidade > 1/3 do hemisfério cerebral
<b>Contraindicações relativas</b>
Sintomas menores ou melhorando rapidamente
Gravidez
Crise convulsiva ao início do quadro com déficits neurológicos residuais
Cirurgia recente ou trauma grave nos últimos 14 dias
Sangramento gastrointestinal ou urinário nos últimos 21 dias
Infarto do miocárdio recente

Adaptado de Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al; Stroke. 2016;47(2):581-641(143); Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, et al. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(11):885-93 (71).

### 1.8.2. TRATAMENTO ENDOVASCULAR DO AVC ISQUÊMICO

O tratamento endovascular do AVC isquêmico evoluiu enormemente desde suas origens nos anos 80, quando era essencialmente restrito a administração de trombolíticos por via intra-arterial diretamente sobre o coágulo. Um benefício inicial dessa abordagem para pacientes com AVC por oclusão proximal de artéria cerebral média em até 6 horas do início dos sintomas foi observada nos estudos controlados PROACT-1 e PROACT-II, que utilizaram pro-uroquinase como trombolítico injetado por via intra-arterial. Neste estudo, a despeito de um aumento na taxa de transformação hemorrágica sintomática (10,2%), pacientes tratados por via intra-arterial apresentaram maiores taxas de recanalização arterial (66% vs. 10%;  $p < 0,001$ ), melhores taxas de independência funcional em 90 dias (40% vs. 25%;  $p = 0,04$ ) (144, 145). Subsequentemente, a comercialização da pro-uroquinase foi descontinuada, e o estudo estimulou a exploração de outras alternativas para recanalização endovascular. As estratégias inicialmente testadas incluíram manipulação e fragmentação do trombo com microcatéter, trombólise intra-arterial combinada com trombolíticos intravenosos, aspiração manual do coágulo, ultrassom de baixa energia, mas nenhuma delas teve sucesso

A era dos dispositivos de trombectomia (*clot retrievers*) começou com a utilização do dispositivo MERCI (do Inglês, *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) aprovado pelo FDA nos Estados Unidos em 2004 e do dispositivo PENUMBRA em 2008 (146,147). Apesar de resultados animadores iniciais, com altas taxas de recanalização arterial, a complexidade inicial dos procedimentos, o design ainda pouco apropriado dos dispositivos, a seleção inapropriada de pacientes, entre outros fatores, levaram a resultados decepcionantes do três primeiros ensaios clínicos fase 3 com trombectomia mecânica para AVC isquêmico (148-150).

Recentemente, entretanto, com as lições apreendidas com os ensaios clínicos negativos e o desenvolvimento de uma segunda geração de dispositivos de tratamento endovascular (*stent retrievers*), que possibilitam maior rapidez e maiores taxas de recanalização, o panorama mudou significativamente (151-152). De fato, o tratamento endovascular do AVC isquêmico por oclusão proximal de circulação anterior através de trombectomia mecânica com *stent retrievers* demonstrou ser uma estratégia de elevada eficácia clínica para redução de incapacidade funcional e óbito em sete ensaios clínicos randomizados controlados (90,121,123,125,153,154). Um resumo das principais características de desenho e resultados será apresentado a seguir, nas diretrizes brasileira de tratamento endovascular do AVC isquêmico, em manuscrito incluído na

bibliografia que compõe este texto sistematizado (155). Essencialmente, esses ensaios tiveram diferenças importantes no desenho, incluindo os critérios de elegibilidade, que colocam alguns problemas relevantes na interpretação e implementação da prática. No entanto, como um denominador comum, todos eles transmitiram uma mensagem clara de que o tratamento endovascular inicial com altas taxas de reperfusão bem-sucedida leva a melhor resultado clínico com tamanhos de efeitos muito grandes quando realizado até 6 horas do início dos sintomas. O número necessário para tratar (NNT) para atingir a independência funcional com três meses após o AVC variou de 7,4 no estudo MR CLEAN (um ensaio pragmático e menos seletivo) até 3,2 no estudo EXTEND-IA (um ensaio altamente seletivo, baseado no *mismatch* da penumbra). A análise combinada desses ensaios mostra que o NNT para incapacidade reduzida de um ponto na eMR foi de 2,6 e de 5,1 para atingir a independência funcional (156). Juntos, esses ensaios devem levar o tratamento endovascular, quando realizado sob circunstâncias selecionadas, ao cuidado padrão, recomendado por um alto nível de evidência. Além disso, os resultados combinados desses ensaios sugerem que o benefício terapêutico é dependente do cuidado bem organizado do AVC, do início rápido do procedimento endovascular e das altas taxas de reperfusão inicial e bem-sucedida (155).

Mais recentemente, o estudo DAWN ampliou ainda mais a janela terapêutica para trombectomia mecânica de pacientes com AVC. Este estudo mostrou que pacientes com sintomas de AVC isquêmico por oclusão de artérias proximais da circulação anterior, núcleo de infarto pequeno selecionado por imagem multimodal com perfusão podem ser tratados até 24 horas após terem sido vistos assintomáticos, ou quando o horário dos sintomas é desconhecido (157).