

REVIEW ARTICLE

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS ASPECTOS ATUAIS DO TRATAMENTO NA FASE AGUDA**

Saullo José Silva Rolindo¹, Leticia Tomaz Oliveira¹, Adria Maria Simões Silva² e Oscar Nunes Alves²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O acidente vascular cerebral (AVC), definido como um déficit neurológico focal súbito com duração maior que 15-20 minutos, figura entre as principais causas de morte em todo mundo. Nesse contexto, o AVCi responde por cerca de 80% das doenças cerebrovasculares, sendo uma importante causa de morbimortalidade com fatores de risco, em sua maioria, modificáveis, como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. **OBJETIVO:** Diante da importância epidemiológica do AVCi, este artigo visa discutir as principais condutas dentro de sua terapêutica, enfatizando os aspectos da revascularização clínica, intervencionista e cirúrgica. **METODOLOGIA:** Realizou-se um estudo exploratório, tipo revisão bibliográfica, nas bases de dados SciELO, LILACS, Bireme, Portal da CAPES, PubMed e Google acadêmico sob seguintes indexadores: *ischemic stroke*, doenças cerebrovasculares, tratamento do AVCi agudo e neurorradiologia intervencionista do AVCi. **CONCLUSÃO:** A trombólise intravenosa (rTPA) é capaz de reverter a área de penumbra em até 4,5 horas do início dos sintomas, obedecendo os devidos critérios de indicação clínica para tal revascularização. Em 2015, surgiram metanálises, evidenciando eficácia na trombectomia mecânica combinada além da janela terapêutica já estabelecida, de 6 horas, na terapia intra-arterial. A descompressão neurocirúrgica é conduta de exceção nos casos de AVCi agudo, ficando geralmente restrita àqueles com infartos extensos, em condições cirúrgicas elegíveis.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral. Doenças cerebrovasculares. Tratamento do AVCi agudo. Neurorradiologia Intervencionista do AVCi.

¹ Acadêmico (a) de Medicina da Universidade Federal do Tocantins

² Médico (a) do Serviço de Neurocirurgia Vascular do Hospital Geral de Palmas
Saullo José Silva Rolindo. Endereço para correspondência: Qd. 405N, Al. 8, Conjunto HM 03, lote 3, bloco 1, apto 03. E-mail: saullo@mail.uft.edu.br

ISCHEMIC STROKE: SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT ASPECTS OF THE ACUTE TREATMENT

ABSTRACT

INTRODUCTION: Stroke, defined as a sudden focal neurologic deficit lasting more than 15-20 minutes, is among the leading causes of death worldwide. In this context, ischemic stroke accounts for about 80% of cerebrovascular disease, being an important cause of morbidity and mortality with risk factors, mostly modifiable, such as hypertension and diabetes mellitus.

OBJECTIVE: In view of the epidemiological importance of ischemic stroke, this article aims to discuss the main conducts within its therapeutic, emphasizing aspects of clinical revascularization, interventional and surgical. **METHODS:** We conducted an exploratory study, type literature review, in databases SciELO, LILACS, Bireme, Portal Capes, PubMed and Google Scholar in the following indices: ischemic stroke, cerebrovascular diseases, treatment of acute ischemic stroke and interventional neuroradiology of ischemic stroke.

CONCLUSION: Intravenous thrombolysis (rTPA) is able to reverse the penumbra area within 4.5 hours of symptom onset, following the appropriate clinical indication criteria for such revascularization. In 2015, meta-analyzes demonstrated efficacy in the combined mechanical thrombectomy addition to the already established therapeutic window of 6 hours, the intra-arterial therapy. Neurosurgical decompression is exception conduct in cases of acute ischemic stroke, being generally restricted to those with large infarcts in eligible surgical conditions.

Keywords: Stroke; Cerebrovascular diseases; Treatment of acute ischemic stroke; Interventional Neuroradiology of ischemic stroke.

INTRODUÇÃO

Responsável por 10% de todas as mortes no mundo, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) ocupa o segundo lugar entre as causas de morte mais comuns. No entanto, a distribuição global é heterogênea, pois 85% dos óbitos ocorrem em países em desenvolvimento e um terço dos afetados são indivíduos economicamente ativos⁴.

No Brasil, o AVC foi responsável, em 2005, por 10% de todas as mortes (90.006 mortes) e por 10% de toda internação em hospital público. Naquele ano, o Brasil gastou 2,7 bilhões de dólares em cuidados de saúde sobre doenças cardíacas, AVC e diabetes mellitus⁴.

A etiologia do AVC é multifatorial, e ações terapêuticas voltadas para fatores de risco cardiovasculares, particularmente na prevenção secundária do AVC, têm sido discutidas, a fim de que o potencial risco da doença seja reduzido, bem como o risco de qualquer outro episódio vascular, coronariano ou periférico¹.

Os fatores de risco para o AVC são geralmente divididos em não-modificáveis (idade, sexo, etnia, baixo peso ao nascer, doenças hereditárias) e modificáveis (hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardíacas, tabagismo, dislipidemia, abuso de álcool, obesidade, síndrome metabólica, contraceptivos orais, reposição hormonal pós-menopausa em mulheres, estenose

carotídea clinicamente silenciosa, doença arterial periférica, abuso de drogas, enxaqueca e outros)¹.

Hipertensão (HAS) em conjunto com a idade são elevados fatores de risco para a doença cerebrovascular silenciosa ou sintomática. A pressão arterial elevada multiplica o risco de acidente vascular cerebral em até 4 vezes. Ambos os fatores são também relacionados com a probabilidade de sofrer algum grau de deficiência cognitiva¹.

O diabetes mellitus é um fator de risco independente para o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) de causa aterotrombótica. A influência do diabetes no aumento do risco de AVCi é maior em mulheres do que em homens. Tal doença, seguida pela HAS, é o principal fator de risco para a doença microvascular cerebral e tem sido associada a uma variável independente significativa em pacientes com AVC lacunar prévio. Somado a isso, a combinação de hipercolesterolemia e HAS aumentam a frequência de complicações vasculares em pacientes diabéticos¹.

Doenças cardiovasculares são a segunda causa de eventos cerebrovasculares agudos e são diagnosticados em um terço dos pacientes com AVC. A fibrilação atrial e o flutter atrial constituem os mais importantes e modificáveis fatores de risco, frequentemente associados ao acidente vascular cerebral cardioembólico. O AVC

cardioembólico é o subtipo mais severo de AVC devido à porcentagem muito baixa de pacientes assintomáticos no momento da alta hospitalar, negligência do risco de eventos embólicos recorrentes e precoces e elevada mortalidade na fase do AVC agudo¹.

Todo paciente com déficit neurológico focal de início súbito que dura mais de 15-20 minutos deve ser encarado como AVC (isquêmico ou hemorrágico). A tomografia computadorizada de crânio (TCC) não contrastada é essencial para descartar o AVC hemorrágico. Dessa forma, a TCC, nas primeiras 12-24 horas, geralmente não revela o AVC isquêmico, pois o infarto apenas apresenta expressão radiológica na TCC após 24-72 horas, com uma área hipoatenuante acompanhada de edema. Portanto, a TCC inicial é útil para afastar o AVC hemorrágico, uma vez que a hemorragia aparece de imediato, como uma área hiperatenuante. A ressonância nuclear magnética (RNM) é um exame de maior acurácia do que a TCC no diagnóstico do AVCi, devendo ser utilizada a sequência T2 ou o FLAIR (atenuação de fluido). Na propedêutica etiológica, a fim de instituir uma prevenção secundária precoce, os exames mais indicados são o doppler de carótidas, eletrocardiograma (importante no diagnóstico da fibrilação atrial) e o ecocardiograma. As trombofilias, vasculites e hemoglobinopatias são reconhecidamente

etiologias minoritárias do AVCi que, porém, exigem uma investigação clínico-laboratorial mais apurada nos pacientes com doença de base suspeita.

O rápido reconhecimento do quadro de AVC, bem como o acionamento dos serviços de emergência, transporte e tratamento precoces são fatores diretamente relacionados na prevenção da lesão cerebral irreversível⁴.

Diante da importância epidemiológica do AVCi, esse artigo visa discutir as principais condutas dentro de sua terapêutica, enfatizando os aspectos da revascularização clínica, intervencionista e cirúrgica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura, realizada no período de fevereiro 2015 a julho de 2016, englobando estudos que abordam os aspectos relevantes do tratamento do AVCi agudo, compreendidos entre os anos de 2006 e 2016. Para tanto, foram utilizados livros, bem como trabalhos científicos divulgados nas bases de dados SciELO, LILACS, Bireme, Portal da CAPES, PubMed e Google acadêmico sob seguintes indexadores: *ischemic stroke*, doenças cerebrovasculares, tratamento do AVCi agudo e neurorradiologia intervencionista do AVCi.

Após a identificação do material que continha algum dos descritores acima relacionados, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de pesquisas, prosseguiu-se para avaliação da relevância e validade das pesquisas encontradas, coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos dos trabalhos, a fim de se tecer algumas considerações acerca do objeto de estudo desta pesquisa. Foram mantidos estudos que atenderam aos critérios de inclusão: trabalho original, relato de caso, artigo de revisão e meta-análise, publicado no período de 2006 a 2016, contemplando ensaios clínicos randomizados e controlados.

Das referências que abordavam os aspectos relevantes do tratamento da fase aguda do AVCi, 18 foram analisadas, das quais, 8 foram excluídas através das leituras seletiva e analítica por não se adequarem ao objetivo do presente estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

O conceito do AVC como uma emergência médica ainda não é bem estabelecido no Brasil. Assim, a demora na busca por auxílio médico se configura como um dos fatores que influenciam na letalidade⁴. Atrasos no início das medidas terapêuticas podem determinar prejuízo no prognóstico funcional desses doentes. É fundamental, portanto, que tais doentes tenham prioridade no atendimento inicial, na realização dos exames por imagem, na

definição das medidas terapêuticas e no rápido cumprimento das prescrições e monitoramento necessário⁶.

Na fase pré-hospitalar, recomenda-se o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas do AVC agudo e a rápida busca de assistência médica, através do estabelecimento de estratégias de educação pública. Além da ativação dos serviços de emergência médica móvel, os quais devem dar prioridade máxima ao atendimento do paciente com AVC agudo, é necessário reconhecer e manejar o AVC através de protocolos específicos, considerando a possibilidade do uso de trombolítico e transportar rapidamente o paciente a um Centro de Referência de AVC, de preferência o contatando previamente.

Sugere-se que esses protocolos específicos incluam, entre outras orientações, uma escala de AVC pré-hospitalar, o registro do horário do início dos sintomas e a orientação de não reduzir, a princípio, a pressão arterial¹⁰.

O atendimento hospitalar envolve, inicialmente, o suporte clínico, o qual compreende a ventilação, visando garantir a permeabilidade das vias aéreas; hidratação adequada; correção de distúrbios metabólicos, especialmente hiperglicemia ou hipoglicemia; correção de hipertermia; alimentação, sendo prudente prescrever jejum oral nas primeiras 24 horas, em razão da possibilidade de vômitos e,

especialmente no doente sonolento, de aspiração traqueal; profilaxia de complicações não neurológicas e fisioterapia motora e respiratória¹⁰.

Ao se considerar as medidas específicas para o manejo do AVCi, é necessário que o conceito de zona de penumbra isquêmica seja enfatizado. Esta é uma área ao redor do núcleo da isquemia, caracterizada por isquemia moderada e disfunção celular, mas sem morte celular, a qual é potencialmente reversível com a rápida reperfusão⁹.

Dessa maneira, a terapêutica específica para o AVCi, envolvendo o uso de trombolíticos, tem como objetivo a recanalização precoce do vaso ocluído, proporcionando maiores chances de manutenção da viabilidade do tecido neuronal em risco, ou seja, a área de penumbra. Quando administrado em até 4 horas e 30 minutos após o início dos sintomas do AVCi, foi mostrado que o ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) por via intravenosa (IV) reduziu a incapacidade funcional, em comparação com o placebo, e tornou-se assim um dos principais tratamentos específicos recomendados no manejo agudo do AVCi (Nível de Evidência IA). Pacientes diabéticos se beneficiam de tal terapia no nível de evidência IB, segundo os estudos. A estreptoquinase foi avaliada em uma variedade de estudos, mas seu uso não é

recomendado devido às elevadas taxas de mortalidade associado à hemorragia⁵.

Para maior segurança, a administração de rt-PA deve cumprir os seguintes critérios⁵:

- a) AVCi em qualquer território vascular cerebral;
- b) Possibilidade de iniciar a infusão de rt-PA em 4 horas e 30 minutos após o início dos sintomas (requer a determinação exata do momento do início dos sintomas. Se estes são percebidos ao acordar, deve-se considerar como referência a última vez que o paciente foi observado assintomático);
- c) Não haver evidência de hemorragia intracraniana na TCC ou RNM;
- d) Idade > 18 anos.

Critérios de exclusão⁵:

- a) Uso de anticoagulante oral e tempo de protrombina (TP) maior que 15 segundos (INR > 1,7);
- b) Uso de heparina nas últimas 48 horas e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado;
- c) História de AVCi e TCE grave nos últimos 3 meses;

- d) História de hemorragia intracraniana ou malformação cerebrovascular;
- e) Hipodensidade maior que 1/3 do território da artéria cerebral média (ACM) na TCC;
- f) Pressão arterial sistólica (PAS) \geq 185 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 110 mmHg (em 3 aferições separadas no intervalo de tempo de 10 minutos) refratária a drogas anti-hipertensivas;
- g) Rápida e completa resolução dos sinais e sintomas antes da administração dos agentes trombolíticos;
- h) Déficit neurológico leve (não significando deterioração funcional);
- i) História de cirurgia de grande porte ou procedimentos invasivos nas últimas 2 semanas;
- j) História de hemorragia gastrointestinal ou urogenital nos últimos 3 meses, ou história de varizes de esôfago;
- k) Punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias;
- l) Coagulopatia (TP prolongado – ou INR $>$ 1,7), TTPa prolongado, ou plaquetopenia $<$ 100 000/mm³;
- m) Glicemia $<$ 50 mg/dl após resolução dos sintomas de uma hipoglicemia que fora tratada;
- n) Evidência de endocardite, êmbolo séptico, ou gravidez;
- o) IAM recente (ocorrido nos últimos 3 meses);
- p) Suspeita clínica de hemorragia subaracnóideia ou dissecação aórtica aguda.

Alguns centros utilizam neuroimagem multimodal (IRM com difusão e cintilografia de perfusão ou TC de perfusão) para selecionar candidatos para a terapia trombolítica, particularmente em pacientes fora da faixa terapêutica ou quando o momento exato do início dos sintomas é desconhecido. Em doentes sem história recente do uso de anticoagulante oral ou utilização de heparina, a infusão de r-TPA pode ser iniciada antes dos resultados do coagulograma estarem disponíveis, mas deve ser descontinuado se estes resultados revelarem um INR $>$ 1,7, um TTPA prolongado, tal como definido por valores

de referência locais, ou uma contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$. Os seguintes fatores não são considerados critérios absolutos de exclusão se o neurologista assistente estiver convencido de que eles não estão relacionados com os déficits neurológicos agudos do paciente: Nível de glicose no sangue $>400 \text{ mg/dl}$, crise convulsiva no início do déficit neurológico, e diagnóstico de aneurisma cerebral (Nível 4C de evidência)⁵.

Certos fatores alteram a relação risco/benefício da terapia trombolítica, mas não constituem uma contraindicação ao seu uso⁵:

- a) NIHSS >22 ;
- b) Idade >80 anos;
- c) Hiperglicemia.

O uso de r-TPA no tratamento do AVCi agudo implica a necessidade de rigoroso controle da pressão arterial, já que o risco de hemorragia cerebral está relacionado com níveis tensionais elevados. Deve ser dada atenção especial ao risco de hipotensão iatrogênica durante o tratamento. Nos candidatos à terapia trombolítica, é recomendado os seguintes níveis de pressão arterial em até 24 horas após o AVCi: PAD $\leq 105 \text{ mmHg}$ e PAS $\leq 180 \text{ mmHg}$ ⁵.

Na administração da terapia trombolítica o paciente deve receber dois acessos com cateteres venosos periféricos. O r-TPA deve ser administrado em $0,9 \text{ mg/kg}$, na dose máxima de 90 mg . Dez por cento da

dose deve ser administrada em bolus, em um minuto, e o restante, ao longo de 60 minutos, por bomba de infusão. O paciente deve ser monitorizado por pelo menos 24 horas quanto à condição neurológica, sinais vitais, e evidências de sangramento. Quando um neurologista não está disponível no local, a administração pode ser conduzida por um outro profissional experiente e treinado, sob a orientação do referido especialista via telemedicina⁵.

As complicações hemorrágicas da trombólise ocorrem mais comumente em 24 horas após o início da terapia. Contraindicações incluem a deterioração do estado neurológico, náuseas, vômitos, cefaleia, diminuição do nível de consciência e elevação abrupta da pressão arterial⁵.

A trombólise intra-arterial (IA) para a terapia de reperfusão no AVCi agudo é uma alternativa à trombólise IV que pode oferecer algumas vantagens, tais como o aumento da concentração do agente trombolítico no local da oclusão, uma taxa de recanalização mais elevada e o potencial para uso em pacientes com contraindicações ao uso da droga intravenosa. Por outro lado, os benefícios clínicos podem ser contrapostos pela necessidade de maior tempo para iniciar a terapia IA. Atualmente, os pacientes selecionados para a terapia IA são aqueles que reúnem alguns critérios de exclusão para a trombólise IV. Os exemplos incluem a janela terapêutica de 4,5 a 6 horas

do início dos sintomas, pacientes com déficits neurológicos graves, história recente de cirurgia de grande porte, ou evidência de grande doença arterial obstrutiva extra ou intracraniana em exames de imagem⁵.

Hoje, a melhor terapia trombolítica é a sinergia dos métodos de administração IA e IV, que combina a facilidade e velocidade de aplicação desta com as elevadas taxas de recanalização e resultados superiores daquela técnica⁵.

Os estudos EXTEND-IA, 2015² e ESCAPE-IA, 2015⁸, ambos de 2015, concluíram que pacientes com AVCi que apresentaram oclusão em território arterial proximal e com área de penumbra (tecido viável) na TCC, a trombectomia com stent Solitaire realizada imediatamente após o início da alteplase intravenosa, quando comparada à terapia intravenosa isolada, melhora a reperfusão tecidual, propicia recuperação neurológica precoce, independência funcional mais favorável e redução global da mortalidade^{2,8}.

Estatisticamente, os pacientes do estudo ESCAPE-IA apresentaram dados mais robustos e significativos, com redução da taxa de mortalidade aproximadamente à metade (10vs19%), quando comparada ao grupo controle. Por outro lado, ao estabelecer comparação semelhante, os pacientes do estudo EXTEND-IA, apesar da menor expressividade estatística do trabalho, permaneceram menor tempo no

hospital ou em reabilitação antes da alta ou retorno ao trabalho (15 vs 73 dias), sendo comparados àqueles que usaram apenas r-TPA IV².

Atualmente, há estudos demonstrando benefícios da trombectomia mecânica combinada no AVCi agudo em até 8 horas após o início dos sintomas⁷.

A craniectomia descompressiva no tratamento do AVCi fica reservada às seguintes situações clínicas: idade inferior a 60 anos; decisão precoce para a cirurgia – nas primeiras 24 horas do início dos sintomas; paciente com rápida deterioração neurológica (avaliada nas escalas NIHSS ou ECG), sem sinais de herniação cerebral; e lesões isquêmicas agudas extensas na TCC (infartos hemisféricos)³.

CONCLUSÃO

O AVCi, apesar de evoluir com uma área de infarto cerebral estruturalmente e funcionalmente irreversível, apresenta como a base de sua terapêutica o controle e restauração de outra região afetada, mas viável e reversível, chamada zona de penumbra.

Assim, o uso de trombolíticos se configura como o principal expoente no arsenal terapêutico dessa condição. Atualmente, a combinação entre os métodos de administração intra-arterial e intravenoso,

em uma janela terapêutica oportuna, representa a melhor opção no tratamento da fase aguda do AVCi.

A trombectomia mecânica com colocação de stent após o uso do trombolítico representa método eficaz, como demonstrado pelas metanálises citadas, além da janela terapêutica já estabelecida, de 6 horas, na terapia intra-arterial. A descompressão neurocirúrgica, por sua vez, é conduta de exceção nos casos de AVCi agudo, estando normalmente restrita àqueles pacientes com infartos extensos, em condições cirúrgicas elegíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARBOIX, A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. **World J Clin Cases**, 3(5): 418-429, 2015.
2. CAMPBELL, B.C.V. *et al.* Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. **The New England Journal of Medicine**, 372;11 – 1009, 2015.
3. FIOROT JR. *et al.* Hemispheric infarction: decompressive craniectomy. **Arq Neuropsiquiatr**, 66(2-A), 2008.
4. JAMARY OLIVEIRA FILHO *et al.* Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Parte I. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 70(8):621-629, 2012.
5. JAMARY OLIVEIRA FILHO *et al.* Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Parte II. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 70(8):621-629, 2012.
6. MARTINS, H.S; BRANDÃO, R.A; VELASCO, I.T. **Medicina de emergências: abordagem prática**; Ed. 11. Barueri, SP: Manole, 2016.
7. MEYERS, P. *et al.* Current status of endovascular stroke treatment. **Circulation**, 123:2591-2601, 2011.
8. GOYAL, M. *et al.* Randomized Assesment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. **The New England Journal of Medicine**, 372;11 – 1019, 2015.
9. PRABHAKARAN, S.; RUFF, I.; BERNSTEIN, R.A. Acute Stroke Intervention A Systematic Review. **JAMA**, 313(14), 2015.
10. RAFFIN, C.N. *et al.* Revascularização clínica e intervencionista no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. **Arq Neuropsiquiatr**, 64(2-A):342-348, 2006.