

Artigo Original

Trombólise endovenosa com Alteplase em AVC Isquêmico - Experiência em 27 casos - Joinville – SC

LONGO,A.L.; MORO,C.H.C.; CABRAL,N.L.

RESUMO:Objetivos: Demonstrar a experiência com o uso de Alteplase endovenosa na prática clínica diária, verificando a eficácia e segurança de tal procedimento. Material e Métodos: Foram estudados retrospectivamente todos os casos de utilização de Alteplase EV no tratamento do AVC isquêmico no período de agosto de 1997 à Julho de 2004. Resultados: Em 27 pacientes foi utilizado o Alteplase. O tempo entre o início dos sintomas e a administração da droga foi: em 17 pacientes entre 90-180 minutos, em 2 pacientes em menos de 90 minutos. O escore do NIH médio da admissão foi de 18, sendo que 11 pacientes apresentaram uma redução de 5 ou mais pontos no escore do NIH nas primeiras 24 horas. Verificou-se 12 óbitos; 9 casos apresentaram Rankin modificado 0/1. Um paciente apresentou hemorragia intracraniana não sintomática. Conclusão: Observamos maior gravidade dos nossos pacientes explicando as altas taxas de mortalidade. De forma paradoxal não observamos nenhum caso de sangramento sintomático do SNC. Estes dados ratificam a segurança da Alteplase na fase aguda do AVC isquêmico.

Descritores: Trombólise Endovenoso, AVC isquêmico, Alteplase, rt-PA

SUMMARY:Objetives: To demonstrate an experience with the use of intravenous Alteplase in the daily clinical practice, verifying the efficiency and safety of the mentioned procedure. Methodology: All the cases where intravenous Alteplase was used in the treatment of Ischaemic Stroke were studied retrospectively from August 1997 to July 2004. Results: Alteplase was used in 27 patients. The time between the onset of the symptoms and the drug administration was: in 17 patients between 90-180 minutes, in 6 patients between 180-360 minutes and in 2 patients less than 90 minutes. The mean NIHSS Score at admission was 18, having 11 patients presented a reduction of 5 or more points in the NIHSS score within the first 24 hours. One patient had non-symptomatic intracranial haemorrhage. Conclusion: The high mortality rates observed can be explained by the severity of the patients in this series (mean NIH -18). When compared to the NINDS (mean NIH - 15) and ECASS II (mean NIH -11) series paradoxically we have observed no cases of symptomatic intracranial bleeding, despite the great number of protocol violations. This data ratifies the safety of IV Alteplase use in the treatment of Ischaemic Stroke.

Keywords: Cerebrovascular Accident, Tissue Plasminogen Activator, Thrombolytic

Trabalho realizado na CLÍNICA NEUROLÓGICA DE JOINVILLE - U-AVC -HMSJ - JOINVILLE - SC - Hospital Dona Helena

1. Neurologista, Professor Neurologia as UNIVILLE

2. Coordenadora Unidade Acidente Vascular Cerebral do Hospital Municipal São José (SC)

3. Professor Medicina UNIVILLE - Mestre Clínica Médica Universidade Federal Parana (PR)

Endereço para correspondência: Rua Plácido Olímpio de Oliveira, 1244 - Centro - Joinville - SC - e-mail - neurologia@clinica.com.br

Trabalho recebido em 08/09/2004. Aprovado em 09/09/2004.

INTRODUÇÃO

O uso do trombolítico - Alteplase (*recombinant tissue-plasminogen activator*, rt-PA) por via EV em até 3 horas do início dos sintomas foi aprovado para uso pelo FDA (Food and Drug Administration) em Julho de 1996, em decorrência do resultado positivo do estudo NINDS [1] (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), que tinha como desfecho primário o grau de independência após 3 meses de administração (Escala de Rankin modificada). Estes achados foram corroborados mais recentemente por diversas metanálises, nas quais são analisados dados dos pacientes incluídos em 4 estudos (NINDS, ECASS I, ECASS II e ATLANTIS)^{2,3,4} sobre a utilização de Alteplase na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral (AVC) Isquêmico. É consenso atual que o uso de Alteplase é útil no tratamento do AVC isquêmico agudo, sendo que a sua eficácia está diretamente relacionada com o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a administração da droga, isto é, quanto menor for este intervalo maior a chance de um bom prognóstico.

Apesar deste nível de evidência de bom resultado, ainda os índices de utilização do procedimento são muito baixos (1 à 2 % nos EUA)⁵.

As razões para esse baixo índice estão provavelmente relacionadas à chegada tardia da maioria dos pacientes, aliadas a não disponibilidade de atendimento capacitado nos serviços de emergência e o não engajamento dos neurologistas no atendimento da fase aguda do AVC; sendo que tais assertivas nunca foram sistematicamente estudadas em nosso meio.

Características do Atendimento em Joinville

Joinville está localizada na região norte de Santa Catarina, com uma população estimada pelo IBGE (2004) de 480.000 habitantes. Possui 5 hospitais,

aonde são atendidos os pacientes com AVC, 4 dos quais com serviço de tomografia e sobreaviso neurológico/neurocirúrgico 24hs, além de laboratório e banco de sangue. O Hospital Municipal São José (público) possui Unidade de AVC e o Hospital Dona Helena (privado) "Stroke Team".

A incidência de AVC em Joinville é de 156.000/100.000h/ ano (1996)⁶. Cerca de 25% dos pacientes são admitidos dentro das primeiras 3 horas do início dos sintomas. Rotineiramente, em todos os casos suspeitos de AVC o neurologista é acionado pelo plantonista do serviço de emergência, e o paciente encaminhado para a realização de tomografia, sendo esta analisada pelo neurologista, sendo o tempo médio para a chegada desde aos hospitais de 15 à 20 minutos. Desde Junho de 2004 a Alteplase está disponível no Hospital Municipal São José.

Todos os neurologistas envolvidos no atendimento foram instruídos desde 1997 sobre o uso de Alteplase de acordo com os critérios do protocolo do NINDS (Quadro 1), e possuem experiência na interpretação de Tomografia Computadorizada de Crânio.

OBJETIVO

Nosso objetivo é demonstrar a experiência do uso de Alteplase na prática clínica diária, verificando a eficácia e segurança de tal procedimento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente todos os casos em que foi utilizada Alteplase EV no tratamento do AVC Isquêmico agudo no período

de Agosto de 1997 à Julho de 2004. Múltiplas fontes de informação foram utilizadas, dentre elas registros hospitalares, informações dos neurologistas envolvidos, e protocolos da Unidade de AVC. Foram analisados os seguintes dados: Idade e sexo dos pacientes, tempo entre o início dos sintomas, admissão e administração de Alteplase, achados tomográficos da admissão e controle após a administração de Alteplase, classificação clínica e etiológica dos tipos de AVC isquêmico, escala de NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) (Quadro 2) da admissão e após 24hs, verificação da taxa de letalidade e morbidade através da Escala de Rankin modificada (Quadro 3) aos 3 e 6 meses, complicações hemorrágicas maiores e menores e violações do protocolo do NINDS.

RESULTADOS

Em 27 pacientes foi utilizado o Alteplase. A idade média dos pacientes foi de 61,8 anos (33 - 85), sendo 15 indivíduos do sexo masculino. O tempo entre o início dos sintomas e a administração da droga foi: em 2 pacientes entre 0 - 90 minutos, em 17 pacientes entre 90 - 180 minutos, em 6 pacientes entre 180 - 360 minutos, e em 2 paciente não foi possível determinar o início dos sintomas (Tabela 1). O escore do NIHSS médio da admissão foi de 18, sendo que 11 pacientes apresentaram uma redução de 5 ou mais pontos no escore do NIH nas primeiras 24hs (Tabela 2).

Com relação a classificação clínico-topográfica (Bamford) (Quadro 4), 13 apresentavam síndrome total da circulação anterior, 7 síndrome parcial da circulação anterior, 5 síndrome da circulação posterior e 2 síndrome lacunar (Tabela 3). Com

relação a classificação etiológica (Toast) (quadro 5): 13 cardioembólicos, 5 aterotrombóticos de grandes vasos, 2 aterotrombóticos de pequenos vasos, 6 indeterminados, sendo 5 com investigação incompleta e 1 com investigação negativa, e 1 caso de outra etiologia (Tabela 4). Com respeito a evolução verificou-se: 10 óbitos durante a primeira semana por efeito direto do infarto cerebral e 2 por complicações clínicas tardias, um dos quais apresentou recuperação parcial do déficit neurológico falecendo por complicações cardíacas pré-existentes. Entre os sobreviventes 9 apresentaram Escala de Rankin modificado entre 0 e 1; 5 Escala de Rankin modificado 2 e 3 e um paciente Escala de Rankin modificado de 4 - 5 (Tabela 5). Em todos os pacientes a tomografia de crânio da admissão não demonstrou sinais diretos ou indiretos de infarto cerebral. Apenas 1 paciente apresentou hemorragia intracraniana não sintomática e 2 pacientes sangramentos menores.

Dentre as violações do protocolo do NINDS observou-se: em 5 pacientes o intervalo de tempo entre início dos sintomas e a administração da droga foi maior que 3 horas e em 2 casos o horário do início dos sintomas não pode ser determinado com exatidão; um paciente havia sido submetido à cirurgia de grande porte há 15 dias do íctus e um paciente havia sido vitimado por infarto agudo do miocárdio há 15 dias do íctus.

DISCUSSÃO

Nesta série observamos um alto índice de mortalidade quando comparados aos encontrados no estudo do NINDS.

	0	1	2	3
Banhar-se	84%	0%	16%	0%
Vestuário	89%	11%	0%	0%
Higiene	95%	5%	0%	0%
Transferência	95%	5%	0%	0%
Continência	100%	0%	0%	0%
Alimentação	100%	0%	0%	0%

0 = independência completa; 1 = necessidade de ajuda não humana; 2 = assistência humana; 3 = dependência completa.
Escala de Rankin Modificado

Tal fato pode ser justificado pela maior gravidade dos pacientes nesta série (NIHSS médio de 18) comparado aos pacientes do estudo NINDS (NIHSS médio de 15) e do ECASS II (NIHSS médio de 11), indicando uma tendência de tratamento de casos mais graves, talvez por estes serem identificados de forma mais rápida pelos familiares e receberem atendimento preferencial nos serviços de emergência, associado à decisão do neurologista de utilizar o trombolítico nos casos mais graves, onde o risco de complicações seria amenizado em virtude da condição do paciente (especialmente nas síndromes completas da circulação anterior esquerda).

O número de casos é pequeno não nos permitindo analisar os subgrupos que apresentem uma melhor tendência a respostas positivas (intervalo de tempo entre o início dos sintomas e início da administração da droga; tipo clínico; categoria etiologia e dados demográficos).

O aspecto mais relevante desta série se refere aos achados de baixo índice de complicações hemorrágicas, observando-se apenas um caso de hemorragia intracraniana (3,7%), sendo esta assintomática, especialmente se levarmos em consideração a gravidade dos pacientes e o número de violações do protocolo.

Outro aspecto relevante, porém de caráter subjetivo, é a impressão dos autores com relação

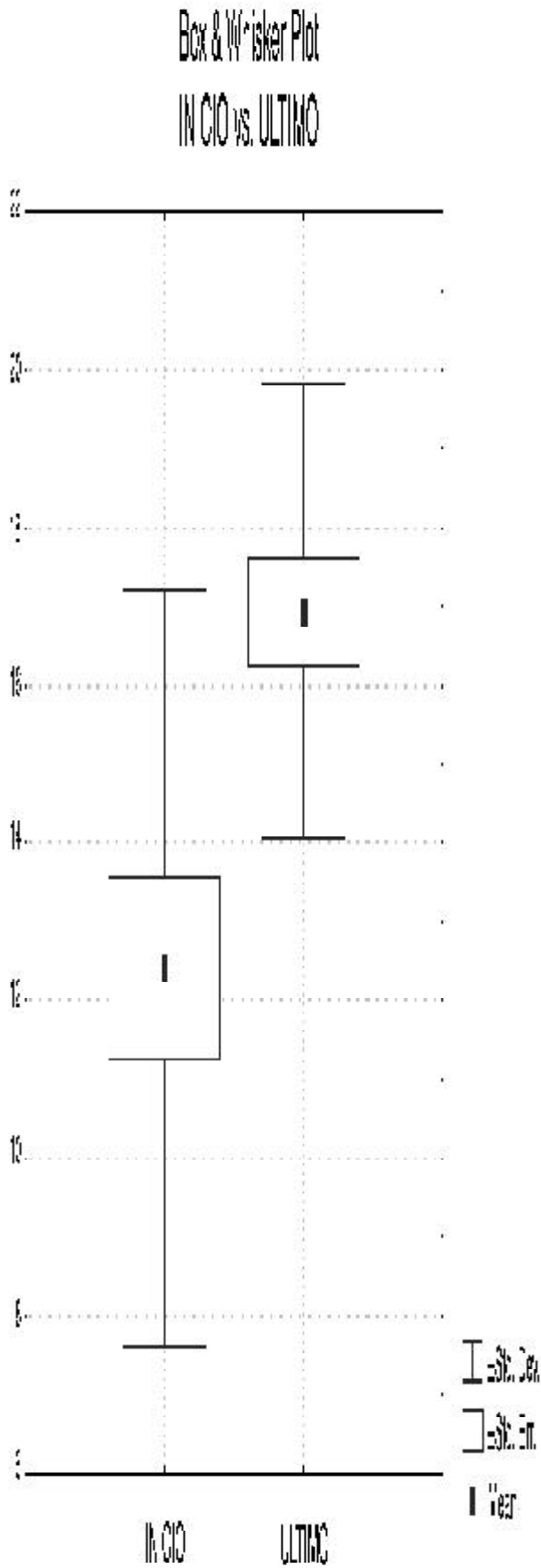
a mudança de atitude dos profissionais de saúde envolvidos no atendimento dos pacientes com AVC isquêmico submetidos a trombólise, quando da verificação de recuperação significativa do déficit neurológico após o uso da droga.

De maneira geral estes resultados reforçam a noção já existente da segurança do uso da Alteplase na prática clínica diária quando utilizada dentro das diretrizes preconizadas e por pessoal capacitado no atendimento de pacientes com AVC isquêmico.

	0	1	2	3
Banhar-se	48%	5%	19%	28%
Vestuário	57%	0%	33%	10%
Higiene	67%	0%	14%	19%
Transferência	52%	10%	14%	24%
Continência	76%	10%	4%	10%
Alimentação	95%	0%	0%	5%

0 = independência completa; 1 = necessidade de ajuda não humana; 2 = assistência humana; 3 = dependência completa

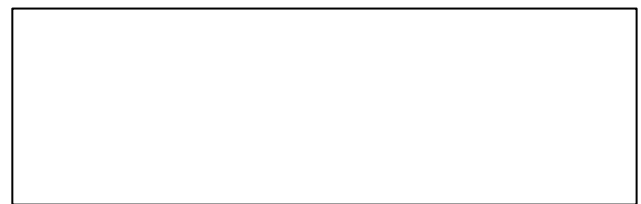
Quadro 1 - (Protocolo de NINDS para uso da Alteplase
Conduzidas para a terapia trombolítica em AVC Isquêmico
(Recomendação grau A)
Droga: fator ativador do plasmogênio tecidual (rt-PA)- Alteplase



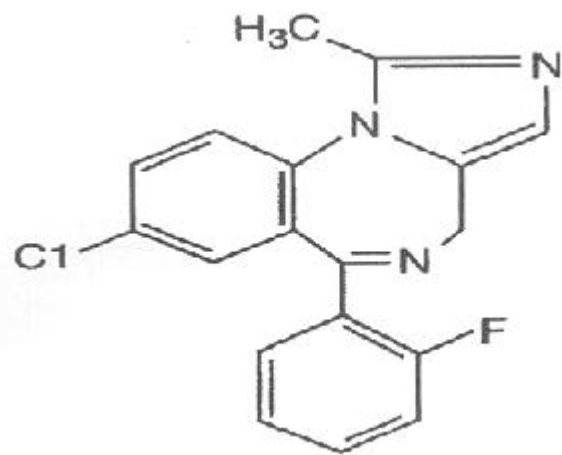
Quadro 2- Escala de NIHSS



Quadro 3- Escala de Rankin de Incapacidade Modificada



Quadro 4- Classificação Clínica de Bamford



Quadro 5- Classificação do Toast

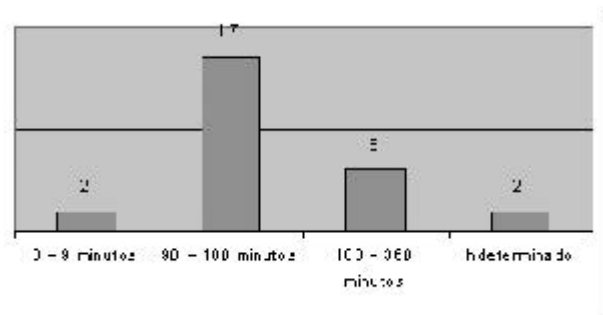


Tabela 1- Intervalo de tempo entre início dos sintomas e administração do rt-PA / Número de Casos

	0	1	2	3
Banhar-se	48%	5%	19%	28%
Vestuário	57%	0%	33%	10%
Higiene	67%	0%	14%	19%
Transferência	52%	10%	14%	24%
Continência	76%	10%	4%	10%
Alimentação	95%	0%	0%	5%

0 = independência completa;

2 = assistência humana;

1 = necessidade de ajuda não humana

3 = dependência completa

Tabela 2 NHSS

Administração	Dose para sedação consciente
Endovenosa (EV)	0,02 a 0,03 mg/kg lentamente; pode-se repetir após 2 minutos
Intramuscular (IM)	0,07 a 0,08 mg/kg; pode-se repetir em 10 minutos
Oral	0,2 mg/kg di uico em suco; pode-se repetir em 10 minutos
Nasal	0,2 mg/kg na seringa; pode-se repetir em 10 minutos
Retal	0,3 mg/kg diluído em 5 ml de solução salina

*Tabela 3 - Classificação Clínico Topográfica (Bamford)
Número de Casos*

Farmacocinética	
Volume de distribuição	1,0 a 2,5 l/kg
Ligação protéica	96% (principalmente albumina)
Início de ação	
Endovenosa	3 minutos
Intramuscular	5 minutos
Oral	15 minutos
Nasal	15 minutos
Retal	15 minutos
Eliminação – meia-vida	
Midazolam	1,5 a 3 horas
Alfa-hidroxi-midazolam	1 hora

*Tabela 4 - Classificação de Toast -
Número de Casos*

SF 36	Δ -escore Fisio 1	Δ -escore Fisio 2	Δ -escore Fisio 3	Δ -escore Fisio 4	Média	Critério mínimo de melhora clínica (Δ -escore final)
CF	20	15	15	15	16,25 \pm 2,5	15
AF	25	25	25	25	25 \pm 0	25
DO	10	10	10	10	10 \pm 0	10
EGS	20	15	15	15	16,25 \pm 2,5	15
VI	20	15	15	15	17,5 \pm 2,9	15
AS	10	15	10	15	12,5 \pm 2,9	12,5
AE	30	35	35	30	32,5 \pm 2,9	33,3
SM	10	15	10	10	12,5 \pm 2,9	12

*Tabela 5 - Escala de Rankin Modificado -
Número de Casos*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi for acute ischaemic stroke (Cochrane Library; 2002.
3. Hacke W, Brodt T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999;53:S3-S14.
4. Brodt TG. A combined metaanalysis of NINDS, ECASS I and II, ATLANTIS. Em: International Stroke Conference. San Antonio, TX, EUA, 7-9 de fevereiro de 2002.
5. Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke in Califórnia: Recipients and Resources Birbeck G.L., et al. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:341-343.
6. Cabral NL, Longo AL, Moro CHC, Amaral CH, Kiss HC. Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville-Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55(3-A): 357-63.