Eli Faria Evaristo

Tratamento trombolítico intravenoso no acidente vascular cerebral isquêmico: experiência da clínica neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Milberto Scaff

São Paulo

2007

A Deus, que por sua infinita misericórdia, graça incondicional e grande amor, tem me sustentado a cada dia, permitindo-me alcançar os objetivos propostos.

A meus pais, Natanael e Laodicéa, pelo seu ensino, exemplo de vida e constante abnegação em favor de seus filhos e netas.

A minha esposa, Dirlene, por seu amor, carinho, companheirismo, dedicação e cooperação, neste trabalho e em todos os outros de minha vida.

A minhas filhas, Letícia e Laura, que são para mim motivo de alegria e esperança.

A minhas irmãs, Elaine e Eliana, para as quais desejo sempre ser exemplo e amigo.

A meus irmãos e amigos, que têm compartilhado comigo dos momentos bons e também dos difíceis.

Aos pacientes e suas famílias, que nos confiaram suas vidas, esperando por tratamentos eficientes e humanos.

Ao Prof. Dr. Milberto Scaff, professor titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que me orientou no desenvolvimento deste trabalho desde o seu início, e me auxiliou com sua visão prática e objetiva.

Ao Prof. Dr. José Antônio Livramento, livre-docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela sua gentil colaboração na revisão da tese, particularmente das referências, durante o exame de qualificação.

Ao Dr. Élbio Antônio D'Amico, médico chefe do Laboratório de Coagulação da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas suas importantes observações durante o exame de qualificação e por estar sempre disponível para orientar e auxiliar no tratamento hematológico dos pacientes com complicações do tratamento trombolítico.

Ao Dr. Ayrton Roberto Massaro, coordenador do setor de Neurologia Vascular da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal do Estado de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pelo incentivo desde o início deste estudo e pelo freqüente companheirismo em atividades relacionadas à neurologia vascular, além de seus preciosos comentários durante o exame de qualificação.

Ao Dr. Fábio Yuji Yamamoto, médico chefe do Laboratório de Pesquisa da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo seu constante companheirismo e suporte nas atividades do Grupo de Doenças Cerebrovasculares da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, além de suas ponderações e experiências que contribuíram para o meu desenvolvimento médico.

Ao Dr. Luís dos Ramos Machado, professor assistente doutor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos seus preciosos comentários que me auxiliaram na organização das idéias no decorrer do estudo.

Aos professores do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que dedicaram parte de suas vidas ao ensino da arte médica.

Aos Drs. Luiz Antônio Pezzi Portela, médico neurorradiologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz e Hospital do Coração, e Gabriel Scarabotolo Gattás, médico assistente do Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração na análise das imagens tomográficas.

Aos médicos assistentes e residentes da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que participaram no atendimento dos pacientes incluídos neste estudo.

Aos Drs. Eduardo de Arnaldo Silva Vellutini, Félix Hendrik Pahl, Mário Augusto Taricco, Eduardo Genaro Mutarelli, Mônica Santoro Haddad, Alberto Carlos Capel Cardoso, Marcos de Queiroz Teles Gomes, Tarso Adoni, Jerusa Smid, Fernanda Maia, Roger Schmidt Brock, José Erasmo Dal'Col Lúcio e Rodrigo do Carmo Carvalho que, na divisão do trabalho diário, ajudaram-me a alcançar o término deste trabalho.

Ao Sr. Erli Vieira Soares Júnior, secretário de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo freqüente auxílio e atenção dispensados durante o curso de Pós-Graduação.

A Sra. Ilda Ferreira de Jesus, por cuidar de minha família como sendo sua e pela sua tolerância para com uma infinidade de papéis e artigos médicos espalhados pela casa durante o período de preparação desta tese.

A Sra. Creusa Dal Bó, pela sua presteza na ajuda com a análise estatística dos dados.

“... ao único Deus, nosso Salvador, mediante Jesus Cristo, Senhor nosso, glória, majestade, império e soberania, antes de todas as eras, e agora, e por todos os séculos. Amém!”
Epístola de Judas. Capítulo 1, verso 25.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de abreviaturas e siglas	xiii
Lista de símbolos	xvii
Lista de tabelas	xviii
Lista de gráficos	xxi
Lista de figuras	xxiv
Lista de quadros	xxv
Resumo	xxvi
Summary	xxvii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Bases fisiopatológicas	5
2.2 Primeiros relatos	6
2.3 Estudos experimentais	8
2.4 Estudos clínicos preliminares	10
2.5 Estudos clínicos multicêntricos	13
2.6 Diretrizes e recomendações	20
2.7 Experiência na comunidade internacional	22
2.8 Experiência brasileira	25
3. OBJETIVOS	27
4. MÉTODOS	29
4.1 Local do estudo	30

4.2	Organização do atendimento do AVCI agudo durante o período do estudo	32
4.3	População estudada	33
4.4	Protocolo	34
4.4.1	Crítérios de inclusão e exclusão	34
4.5	Base de dados	36
4.5.1	Atendimento médico	36
4.5.2	Epidemiologia	37
4.5.3	Quadro clínico	37
4.5.4	Mecanismo causador do AVCI	38
4.5.5	Pressão arterial	39
4.5.6	Exames laboratoriais	39
4.5.7	Tomografia computadorizada de crânio	40
4.5.8	Violações do protocolo	41
4.5.9	Evolução clínica	42
4.5.10	Complicações relacionadas ao tratamento	43
4.5.11	Óbitos	44
4.5.12	Fatores prognósticos	44
4.6	Análise estatística	44
5.	RESULTADOS	46
5.1	Atendimento médico	47
5.2	Epidemiologia	58
5.3	Quadro clínico	59
5.4	Mecanismo causador do AVCI	61

5.5 Pressão arterial	63
5.6 Exames laboratoriais	63
5.7 Tomografia computadorizada de crânio	64
5.8 Violações do protocolo	66
5.9 Evolução clínica	66
5.10 Complicações relacionadas ao tratamento	68
5.11 Óbitos	69
5.12 Fatores prognósticos	70
6. DISCUSSÃO	74
6.1 Frequência anual de pacientes tratados	76
6.2 Organização do atendimento ao AVCI agudo	76
6.3 Local do primeiro atendimento médico	80
6.4 Local do atendimento no HCFMUSP	81
6.5 Horário do início dos sintomas	82
6.6 Tempo das etapas do atendimento ao AVCI	83
6.7 Fatores de risco e mecanismo do AVCI	88
6.8 Exames laboratoriais	89
6.9 Tomografia computadorizada de crânio	90
6.10 Violações do protocolo	92
6.11 Quadro clínico e evolução clínica	93
6.12 Complicações do tratamento	95
6.13 Óbitos	98
6.14 Fatores prognósticos	98
6.15 Estratégias para melhoria do atendimento e dos resultados	100

6.16	Limitações do estudo	103
6.17	Considerações finais	104
7.	CONCLUSÃO	105
8.	ANEXOS	108
8.1	Anexo A: aprovação do protocolo de pesquisa na CAPPesq do HCFMUSP	109
8.2	Anexo B: termo de consentimento pós-informação	111
8.3	Anexo C: Escala de AVC do NIH (NIHSS)	115
8.4	Anexo D: classificação dos mecanismos de AVCI (critérios TOAST)	120
8.5	Anexo E: classificação dos mecanismos de AVCI (critérios SSS-TOAST)	124
8.6	Anexo F: critérios tomográficos ASPECTS	128
8.7	Anexo G: Escala de Rankin modificada (ERm)	130
8.8	Anexo H: gráficos adicionais	132
9.	REFERÊNCIAS	135

ABREVIATURAS

et al.	e outros
OBS.	observação
N	número de pacientes
p	nível de significância estatística

SIGLAS

AB	artéria basilar
AbESTT II	<i>Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial II</i>
ACA	artéria cerebral anterior
ACM	artéria cerebral média
ACP	artéria cerebral posterior
AIT	ataque isquêmico transitório
AP	atividade de protrombina
ASK	<i>The Australian Streptokinase Trial</i>
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
ATLANTIS	<i>Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke</i>
AVC	acidente vascular cerebral
AVCI	acidente vascular cerebral isquêmico
CAPPesq	Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa
CASES	<i>Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study</i>

Lista de abreviaturas e siglas

DEDAS	<i>Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Stroke</i>
DIAS	<i>The Desmoteplase In Acute ischemic Stroke trial</i>
DP	desvio padrão
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
ECASS II	<i>European Cooperative Acute Stroke Study II</i>
EIC	Enfermarias do Instituto Central do HCFMUSP
ERm	Escala de Rankin modificada
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCA	hemorragia cerebral assintomática
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCS	hemorragia cerebral sintomática
HI	infarto hemorrágico
HI-1	infarto hemorrágico-tipo 1
HI-2	infarto hemorrágico-tipo 2
HU	Hospital Universitário
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICHC	Instituto Central do HCFMUSP
ICr	Instituto da Criança do HCFMUSP
InCor	Instituto do Coração do HCFMUSP
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP
IPq	Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP

Lista de abreviaturas e siglas

IST-3	<i>The MRC Third International Stroke Trial</i>
MAST-E	<i>The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe</i>
MAST-I	<i>The Multicenter Acute Stroke Trial-Italy</i>
MID	membro inferior direito
MIE	membro inferior esquerdo
MSD	membro superior direito
MSE	membro superior esquerdo
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIHSS	Escala de AVC do <i>National Institutes of Health</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NINDS-SS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study</i>
OR	<i>odds ratio</i>
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAMB	Prédio dos Ambulatórios do ICHC
PAS	pressão arterial sistólica
PH	hemorragia parenquimatosa
PH-1	hemorragia parenquimatosa-tipo 1
PH-2	hemorragia parenquimatosa-tipo 2
PROACT II	<i>Prolyse for Acute Cerebral Thromboembolism II</i>
PSN	Pronto-Socorro de Neurologia do HCFMUSP
RM	ressonância magnética

Lista de abreviaturas e siglas

RNI	relação normalizada internacional
ROC	reflexo óculo-cefálico
rt-PA	ativador tecidual do plasminogênio
SITS	<i>Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SSS-TOAST	<i>Stop Stroke Study TOAST</i>
STARS	<i>The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke</i>
TCC.....	tomografia computadorizada de crânio
TCPI	termo de consentimento pós-informação
TOAST	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TP	tempo de protrombina
TPPA	tempo de tromboplastina parcial ativado
TVP	trombose venosa profunda
UI	unidades internacionais
UTI	unidade de terapia intensiva

SÍMBOLOS

cm	centímetro
dL	decilitro
g	grama
g/dL	grama por decilitro
h	hora
=	igual a
$\geq$	maior ou igual a
$>$	maior que
$\pm$	mais ou menos
$\leq$	menor ou igual a
$<$	menor que
mg	miligrama
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/kg	miligrama por quilograma
mm ³	milímetro cúbico
mm Hg	milímetro de mercúrio
min	minuto
km	quilômetro

Tabela 1 - Tempos recomendados pela literatura para as etapas do atendimento inicial ao paciente com AVCI agudo	20
Tabela 2 - Frequência anual de pacientes tratados com rt-PA no HCFMUSP – 1998 a 2005	33
Tabela 3 - Tempo das etapas do atendimento ao AVCI no HCFMUSP	48
Tabela 4 - Tempo das etapas do atendimento ao AVCI conforme o local do primeiro atendimento médico	49
Tabela 5 - Comparação entre o tempo das etapas do atendimento ao AVCI ocorrido dentro e fora do complexo HCFMUSP	50
Tabela 6 - Comparação entre o tempo das etapas do atendimento ao AVCI baseado no tempo ictus/admissão e conforme a intensidade do déficit neurológico dos pacientes na admissão ..	52
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes por faixas do tempo ictus/rt-PA conforme a intensidade do déficit neurológico na admissão	53

Tabela 8 - Frequência das principais alterações neurológicas observadas nos pacientes tratados com rt-PA intravenoso	60
Tabela 9 - Frequência de pacientes respondedores ao tratamento pela Escala de Rankin modificada e hemorragia cerebral sintomática segundo a pontuação pelos critérios tomográficos do estudo ASPECTS	65
Tabela 10 - Frequência de respondedores ao tratamento pela Escala de Rankin modificada em pacientes com déficit neurológico grave conforme a faixa etária	68
Tabela 11 - Análise univariada: fatores associados ao resultado funcional em 3 meses	70
Tabela 12 - Análise multivariada: fatores preditores independentes da ausência de resultado funcional excelente em 3 meses	71
Tabela 13 - Análise multivariada: fatores preditores independentes de não ser respondedor ao tratamento pela Escala de Rankin modificada em 3 meses	71
Tabela 14 - Análise univariada: fatores associados a hemorragia cerebral	72

Tabela 15 - Análise multivariada: fatores preditores independentes de	
óbito em 3 meses	73

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes conforme o local do primeiro atendimento médico	47
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes conforme o horário do ictus	48
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes conforme o tempo ictus/rt-PA	51
Gráfico 4 - Associação entre os tempos ictus/admissão e ictus/rt-PA	53
Gráfico 5 - Associação entre os tempos admissão/tomografia e admissão/rt-PA	54
Gráfico 6 - Associação entre os tempos admissão/rt-PA e ictus/rt-PA	55
Gráfico 7 - Associação entre os tempos ictus/admissão e admissão/rt-PA ..	56
Gráfico 8 - Evolução do tempo ictus/admissão no PSN e InCor no período de 1998 a 2005	57
Gráfico 9 - Evolução do tempo admissão/tomografia no PSN e InCor no período de 1998 a 2005	58

Gráfico 10 - Distribuição dos pacientes segundo a intensidade do déficit neurológico na admissão	61
Gráfico 11 - Distribuição percentual dos mecanismos causadores de AVCI utilizando os critérios do estudo TOAST	62
Gráfico 12 - Distribuição percentual dos mecanismos causadores de AVCI utilizando os critérios do estudo SSS-TOAST	62
Gráfico 13 - Porcentagem de resultados funcionais excelentes e respondedores ao tratamento pela Escala de Rankin modificada segundo a intensidade do déficit neurológico na admissão pela Escala de AVC do NIH	67
Gráfico 14 - Evolução do tempo admissão/rt-PA no PSN e InCor no período de 1998 a 2005	133
Gráfico 15 - Evolução do tempo admissão/laboratório no PSN e InCor no período de 1998 a 2005	133
Gráfico 16 - Evolução do tempo tomografia/rt-PA no PSN e InCor no período de 1998 a 2005	134

Gráfico 17 - Evolução do tempo ictus/rt-PA no PSN e InCor no período de 1998 a 2005	134
--	-----

Figura 1 - Ilustração do complexo hospitalar HCFMUSP	31
Figura 2 - Padrões tomográficos de hemorragia cerebral nos pacientes tratados com rt-PA intravenoso no HCFMUSP segundo os critérios tomográficos do estudo ECASS	66
Figura 3 - Figura para avaliação do item 9 da Escala de AVC do NIH (A)..	119
Figura 4 - Figura para avaliação do item 9 da Escala de AVC do NIH (B)..	119
Figura 5 - Áreas de pontuação pelos critérios tomográficos ASPECTS	129

Quadro 1 - Escala de AVC do NIH (NIHSS)	116
Quadro 2 - Frases para avaliação dos itens 9 e 10 da Escala de AVC do NIH	118
Quadro 3 - Palavras para avaliação dos itens 9 e 10 da Escala de AVC do NIH	118
Quadro 4 - Causas de embolia de fonte cardíaca (critérios TOAST)	123
Quadro 5 - Causas de embolia de fonte cardioaórtica (critérios SSS-TOAST)	126
Quadro 6 – Escala de Rankin modificada (ERm)	131

Evaristo EF. *Tratamento trombolítico intravenoso no acidente vascular cerebral isquêmico: experiência da clínica neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

O uso intravenoso do ativador tecidual do plasminogênio está aprovado para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico há alguns anos e estão publicadas diretrizes e recomendações para o seu uso. O atendimento hospitalar precisa ser organizado a fim de tornar esse tratamento exequível e seguro, alcançando os resultados esperados. O objetivo deste estudo foi verificar a exequibilidade e a segurança do tratamento trombolítico intravenoso nos pacientes tratados pela Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, assim como avaliar as características desses pacientes, sua evolução clínica, as complicações do tratamento e os preditores prognósticos. Também foi avaliado o desempenho do atendimento hospitalar, através da análise do tempo das diversas etapas do atendimento, em quatro diferentes grupos de pacientes com base no local do primeiro atendimento médico. Foram tratados 51 pacientes entre Junho de 1998 e Agosto de 2005, primeiramente atendidos no Pronto Socorro de Neurologia (22 pacientes), Instituto do Coração (22 pacientes) e enfermarias do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (3 pacientes), assim como no Hospital Universitário (4 pacientes). Os tempos do atendimento, representados por suas respectivas medianas, foram: entre o ictus e a admissão (55 minutos); entre a admissão e a análise da tomografia computadorizada de crânio (35 minutos); entre a admissão e o início do tratamento trombolítico (90 minutos) e entre o ictus e o início do tratamento trombolítico (160 minutos). De uma maneira geral, o desempenho do atendimento melhorou durante o período do estudo. Entretanto, a análise comparativa dos grupos revelou que os tempos entre a admissão e a análise da tomografia computadorizada de crânio e entre a admissão e o início do tratamento trombolítico foram maiores no Instituto do Coração ($p = 0,002$ e $p = 0,01$, respectivamente) do que no Pronto Socorro de Neurologia e Hospital Universitário. O principal mecanismo causador do acidente vascular cerebral isquêmico foi embolia de origem cardíaca (54%). A maioria dos pacientes tratados chegou ao hospital com déficits neurológicos graves (mediana 17 na Escala de AVC do NIH). Resultado funcional excelente em 3 meses, definido como pontuações 0 ou 1 na Escala de Rankin modificada, foi observado em 29% dos casos e hemorragia cerebral sintomática em 6% dos casos. Em conclusão, o tratamento trombolítico intravenoso com ativador tecidual do plasminogênio no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi exequível e seguro. A intensidade do déficit neurológico na admissão, mensurada pela Escala de AVC do NIH e a redução igual ou maior que quatro pontos nesta escala em 24 horas foram preditores prognósticos independentes.

Descritores: 1.Terapia trombolítica 2.Acidente cerebrovascular/terapia 3.Serviços médicos de emergência 4.Fibrinolíticos/uso terapêutico 5.Hospitais universitários/normas

Evaristo EF. *Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: clinical experience of Department of Neurology of the Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo* [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2007.

Intravenous use of tissue plasminogen activator has been approved for acute ischemic stroke treatment for some years and guidelines and recommendations about its use have been published. Hospital attendance needs to be organized in order to become this treatment feasible and safe, reaching the expected results. The objective of this study was verify feasibility and safety of intravenous thrombolytic therapy in patients who were treated at Neurology Department of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo as well evaluating characteristics of these patients, their clinical outcome, complications of therapy and outcome predictors. Hospital attendance performance was also evaluated through time analysis of several steps of attendance in four different patient groups based on the place of the first medical attendance. Fifty one patients were treated between June 1998 and August 2005, primarily attended at Neurology Emergency Department (22 patients), Heart Institute (22 patients) and wards of Central Institute of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (3 patients) as well at University Hospital (4 patients). Attendance times, represented by its median were: between symptoms onset and hospital admission (55 minutes); between hospital admission and computed cranial tomography analysis (35 minutes); between hospital admission and thrombolytic therapy onset (90 minutes) and between symptoms onset and thrombolytic therapy onset (160 minutes). As a general rule, hospital attendance performance improved during study period. However, comparative analysis of groups disclosed that time between hospital admission and computed cranial tomography analysis as well time between hospital admission and thrombolytic therapy onset were longer at Heart Institute ($p = 0,002$ and $p = 0,01$, respectively) than at Neurology Emergency Department and University Hospital. The main acute ischemic stroke mechanism was cardiac emboli (54%). Most of treated patients arrived at hospital with serious neurologic impairment (NIH Stroke Scale median 17). Excellent functional outcome in 3 months, defined as scoring 0 or 1 by modified Rankin Scale was observed in 29% and symptomatic cerebral hemorrhage in 6% of the cases. In conclusion, intravenous thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo was feasible and safe. The intensity of the neurological impairment at hospital admission, as measured by NIH Stroke Scale, and four-point or more score reduction on this scale at 24 hours were independent outcome predictors.

Descriptors: 1.Thrombolytic therapy 2.Cerebrovascular accident/therapy 3.Emergency medical services 4.Fibrinolytic agents/therapeutic use 5.University hospitals/standards

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) permanece como uma das principais causas mundiais de incapacidade funcional prolongada e morte. Em nosso país, é a primeira causa de morte na população geral e de internação hospitalar em pacientes acima de 50 anos¹, o que o torna uma importante questão de saúde pública nacional.

O desenvolvimento tecnológico tem favorecido o surgimento de métodos diagnósticos mais sensíveis, contribuindo para o avanço na pesquisa de novos fármacos e procedimentos terapêuticos. Todavia, as alternativas de tratamento para o AVC ainda são restritas.

Sabemos que cerca de 80% dos casos de AVC são isquêmicos (AVCI) e em sua maioria há oclusão tromboembólica no território arterial correspondente à manifestação neurológica². A recanalização arterial pode favorecer a melhora neurológica e, por essa razão, os trombolíticos têm atraído a atenção de diversos pesquisadores no decorrer das últimas décadas, impulsionados pelos resultados obtidos com esse tratamento na área da cardiologia^{3,4,5,6}. Entretanto, com relação ao AVCI, o caminho do tratamento trombolítico tem sido difícil e cheio de obstáculos em virtude das adequações que se fazem necessárias diante das particularidades fisiopatológicas da lesão isquêmica cerebral.

O tratamento trombolítico intravenoso com o ativador tecidual do plasminogênio (rt-PA) foi aprovado há 10 anos⁷ como o primeiro tratamento específico para o AVCI e trouxe consigo a percepção da necessidade de transformações conceituais e estruturais no atendimento médico para que o sucesso do tratamento seja alcançado. Entretanto, na maior parte dos serviços de emergência,

a assistência ao paciente com AVCI ainda é deficiente. Os pacientes chegam tardiamente ao local de atendimento, a abordagem diagnóstica e terapêutica é vagarosa e poucos recebem o rt-PA intravenoso. Os motivos para isso diferem de local para local e a correção dos mesmos requer o conhecimento das características do serviço, que incluem o perfil dos pacientes nele assistidos, o espaço físico onde ocorre a assistência, a localização dos diferentes setores envolvidos no atendimento e como se dá a integração entre eles, as dificuldades observadas durante o atendimento e os resultados obtidos com o tratamento aplicado. Esse conhecimento, analisado à luz das diretrizes e recomendações existentes, constitui-se numa poderosa ferramenta para auxiliar a melhoria do atendimento, tanto em sua infra-estrutura quanto na capacitação humana.

Cada serviço de emergência, portanto, precisa avaliar suas características, analisá-las e promover os ajustes necessários à utilização do tratamento trombolítico intravenoso com o fim de obter os resultados desejados. Motivados por esse propósito, começamos a utilizar o rt-PA no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em 1998.

Apresentamos, a seguir, nossa experiência com o rt-PA intravenoso no tratamento do AVCI agudo no período entre 1998 e 2005, revendo inicialmente alguns aspectos importantes para o desenvolvimento do assunto.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A oclusão arterial tromboembólica, presente na maioria dos casos de AVCI, causa redução na pressão de perfusão cerebral, que é um dos principais determinantes do fluxo sanguíneo cerebral. Quando aquela se reduz, o fluxo sanguíneo cerebral é inicialmente compensado através de vasodilatação regional e aumento no volume sanguíneo cerebral regional. Após o esgotamento desse mecanismo hemodinâmico ocorre aumento compensatório na fração de extração de oxigênio e na fração de extração de glicose. A falência do mecanismo metabólico determina interrupção da comunicação elétrica entre os neurônios locais, com prejuízo funcional, caracterizando a região de penumbra isquêmica, a qual pode ter recuperação funcional se a pressão de perfusão cerebral for restabelecida em tempo hábil, a partir da recanalização da artéria ocluída⁸.

Estudos angiográficos revelam que, após um AVCI, a taxa de recanalização espontânea não é desprezível. Entretanto, pelo fato dessa recanalização espontânea geralmente ocorrer de forma tardia, não impede a instalação da lesão isquêmica.

Assim, o objetivo do tratamento trombolítico intravenoso é promover a recanalização arterial, através da dissolução do trombo ou êmbolo oclusivo, permitindo a restauração do fluxo sanguíneo cerebral na região de penumbra isquêmica e o conseqüente retorno de sua função.

As primeiras publicações sobre tratamento trombolítico no AVCI datam do final da década de 50 e início da década de 60.

SUSSMAN et al.¹⁰, em 1958, relatou o uso de plasmina (fibrinolisinase) em três pacientes com AVCI, observando recanalização arterial em dois pacientes e melhora clínica em um deles.

MEYER et al.¹¹, em 1963, publicou resultados do tratamento de 40 pacientes com AVCI, divididos em grupos de maneira aleatória para receber 200.000 UI de plasmina ou placebo em infusão intravenosa diária, com duração de quatro horas, e por três dias consecutivos, associada a heparina subcutânea. Os pacientes tratados apresentavam um tempo de evolução dos sintomas de até 72 horas. Não se observou diferença entre os grupos quanto à melhora clínica ou mortalidade.

MEYER et al.¹², em 1964, apresentou resultados comparativos entre pacientes tratados com estreptoquinase ou placebo, por via intravenosa, dentro de 72 horas após o início dos sintomas, em associação a heparina. Embora tenha sido observada, por autópsia ou angiografia cerebral, maior taxa de recanalização nos pacientes tratados com estreptoquinase e heparina, não se observou benefício clínico e o número de complicações hemorrágicas foi maior nesse grupo.

FLETCHER et al.¹³, em 1976, observou maior frequência de complicações hemorrágicas e ausência de benefício clínico em 31 pacientes com diagnóstico clínico de AVCI tratados com uroquinase, via intravenosa, entre 8 e 34 horas após o início dos sintomas neurológicos. Essas complicações hemorrágicas foram relatadas por HANAWAY et al.¹⁴ e incluíram quatro casos de hemorragia cerebral fatal. Em

2.2. Revisão da literatura: primeiros relatos

dois casos, a necrópsia foi sugestiva de hemorragia intracerebral primária. Por essa razão, o autor considerou o possível benefício da tomografia computadorizada de crânio (TCC) na seleção dos pacientes com AVCI candidatos ao tratamento trombolítico.

Diante da ausência de benefício clínico aparente e da maior frequência de complicações hemorrágicas, o tratamento trombolítico do AVCI foi abandonado durante alguns anos. Posteriormente, conhecimentos fisiopatológicos envolvendo o conceito de penumbra isquêmica e janela terapêutica, e o avanço tecnológico da neuroimagem, possibilitaram uma análise mais detalhada dos fenômenos vasculares e das repercussões da isquemia sobre o tecido cerebral, reacendendo a chama do tratamento trombolítico do AVCI.

Estudos experimentais, publicados na década de 80, demonstraram a capacidade dos agentes trombolíticos de reduzir a ocorrência de dano neurológico após isquemia tecidual, sobretudo quando utilizados em curto prazo após a oclusão arterial tromboembólica.

ZIVIN et al.¹⁵, em 1985, observou melhora neurológica após tratamento com rt-PA intravenoso em coelhos submetidos à oclusão arterial tromboembólica em território carotídeo.

DEL ZOPPO et al.¹⁶, em 1986, relatou redução do volume cerebral infartado e melhora neurológica em babuínos, após infusão intra-arterial de uroquinase para tratamento de trombose no segmento proximal da artéria cerebral média, causada por oclusão mecânica temporária.

Em 1987, SLIVKA et al.¹⁷ observou grande transformação hemorrágica após a administração intra-arterial de estreptoquinase, rt-PA ou doses altas de heparina, a coelhos com 24 horas de evolução de um infarto cerebral causado por oclusão da artéria carótida comum direita e da artéria cerebral média direita. Não houve grande transformação hemorrágica quando a administração de estreptoquinase foi realizada com apenas 1 hora de evolução das oclusões arteriais, sugerindo menor risco hemorrágico do trombolítico quando administrado com menor tempo de evolução do insulto isquêmico.

Em 1988, ZIVIN et al.¹⁸ demonstrou redução de dano cerebral em modelos experimentais de infarto cerebral embólico com a administração intravenosa de rt-PA dentro de 45 minutos após a oclusão arterial. O benefício do trombolítico diminuiu

2.3. Revisão da literatura: estudos experimentais

conforme aumentou o intervalo de tempo entre o início da isquemia e a infusão do rt-PA. Não houve hemorragia secundária ao rt-PA quando este foi iniciado em até 4 horas após o início da oclusão arterial.

LYDEN et al.¹⁹, em 1989, observou que a administração intravenosa de rt-PA, a coelhos com oclusão embólica de artéria carótida interna, determinava lise do êmbolo oclusivo sem aumentar o risco de hemorragia cerebral. O mesmo autor, comparando os riscos hemorrágicos da administração intravenosa de estreptoquinase e rt-PA, observou maior segurança com a utilização do rt-PA²⁰.

Os resultados dos estudos experimentais serviram de base para o avanço dos estudos com agentes trombolíticos no âmbito clínico.

2.4. Revisão da literatura: estudos clínicos preliminares

No início da década de 90, foram publicados algumas séries de casos e estudos piloto com escalonamento de dose.

HENNERICI et al.^{*} citado por LEVINE et al.²¹ publicou, em 1991, os resultados de um estudo multicêntrico alemão no qual 19 pacientes com AVCI foram tratados nas primeiras 6 horas de evolução com 70 mg de rt-PA, em 90 minutos, associado à heparina, por via intravenosa. Antes do tratamento todos realizaram tomografia computadorizada de crânio (TCC) para descartar hemorragia e angiografia cerebral digital para confirmar a presença de oclusão intracraniana da artéria carótida interna ou da artéria cerebral média. O autor, que nesse estudo observou baixa taxa de recanalização (25% em 8 horas e 50% em 24 horas) e ausência de evolução clínica favorável, considerou a imprecisão no tempo de evolução dos sintomas, o início tardio do tratamento e a baixa dose de rt-PA utilizada, como causas dos resultados insatisfatórios.

VON KUMMER et al.²², em 1992, utilizando os critérios de inclusão e exclusão do estudo anterior, tratou 32 pacientes com AVCI e sinais sugestivos de infarto extenso com uma infusão intravenosa de 100 mg de rt-PA, em 90 minutos, associada a heparina intravenosa em dose plena. Boa evolução clínica foi observada em 44% dos pacientes. Hemorragia cerebral assintomática (HCA) ocorreu em 28% e hemorragia cerebral sintomática (HCS) em 9% dos casos. A taxa de recanalização em 8 horas foi maior que a do estudo anterior (34%), mas não houve diferença na

^{*} Hennerici M, Hacke W, Von Kummer R, Hornig CR, Zangemeister W. Intravenous tissue plasminogen activator for the treatment of acute thromboembolic ischemia. *Cerebrovasc Dis* 1991;Suppl 1:S124-8.

2.4. Revisão da literatura: estudos clínicos preliminares

taxa de recanalização em 24 horas (53%). Diante desses resultados, o autor considerou segura a associação do rt-PA intravenoso, em doses semelhantes às utilizadas para recanalização coronariana, e heparina intravenosa.

BROTT et al.²³, em 1992, publicou os resultados de um estudo piloto, aberto, com escalonamento de doses, para avaliar a segurança e estimar a eficácia do rt-PA intravenoso em pacientes com AVCI, iniciando sua infusão entre 60 e 90 minutos após o início dos sintomas. A avaliação neurológica dos pacientes incluiu a aplicação da Escala de AVC do “National Institutes of Health” (NIHSS) e todos foram submetidos a exame de TCC antes do tratamento. Foram tratados 74 pacientes, os quais apresentavam pontuação na NIHSS com mediana 12 pontos, com doses de rt-PA que variaram entre 0,35 e 1,08 mg/kg. Doses maiores de rt-PA se associaram a HCS, mas nenhuma HCS ocorreu com doses abaixo de 0,95 mg/kg. Os casos de HCS ocorreram nas primeiras 3 horas após o término da infusão do rt-PA. No grupo tratado com 0,85 mg/kg, houve significativa melhora neurológica em 24 horas (definida como redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas quando comparada à pontuação na NIHSS observada na admissão) em 55% dos pacientes. O autor concluiu que, embora o uso do rt-PA intravenoso dentro dos primeiros 90 minutos de evolução do AVCI apresentasse algum risco, seus potenciais benefícios clínicos justificavam a realização de um estudo multicêntrico.

Ainda em 1992, HALEY et al.²⁴ publicou a segunda parte do estudo piloto acima, no qual 20 pacientes com AVCI e tempo de evolução dos sintomas entre 91 e 180 minutos foram tratados com doses escalonadas de rt-PA, variando entre 0,6 e 0,95 mg/kg. Os pacientes apresentavam pontuação na NIHSS com mediana 18 pontos. Somente 15% dos pacientes alcançaram melhora neurológica significativa em

2.4. Revisão da literatura: estudos clínicos preliminares

24 horas. HCA ocorreu em 20% e HCS em 10% dos pacientes, sendo que um deles havia recebido dose de 0,85 mg/kg. Apesar dos resultados piores em comparação à primeira parte do estudo, o autor concluiu que o uso do rt-PA intravenoso entre 91 e 180 minutos de evolução do AVCI apresentava potencial benefício terapêutico em relação à história natural da doença, justificando a necessidade de estudos controlados com placebo e estratificados por tempo.

Em 1993, OVERGAARD et al.²⁵ tratou 23 pacientes com AVCI e até 6 horas de evolução clínica com 100 mg de rt-PA intravenoso, sendo 15 mg em “bolus” e o restante em 1 hora. Todos os pacientes realizaram exames de TCC, angiografia cerebral e SPECT cerebral. Diferindo de outros estudos europeus publicados naquela época, o período de infusão do rt-PA foi encurtado para 60 minutos, com o objetivo de alcançar um efeito sistêmico mais intenso, porém de menor duração. Também foi proibida a utilização de heparina nas primeiras 24 horas. Dezesete pacientes realizaram angiografia cerebral entre 16 e 24 horas após o tratamento, sendo observada recanalização total em 71% dos casos. O autor concluiu existir uma associação entre a ocorrência de recanalização e melhora clínica.

Em resumo, os estudos clínicos preliminares diferiram dos primeiros relatos clínicos pela realização obrigatória de exames de neuroimagem, especialmente a TCC, para seleção dos pacientes e por uma janela terapêutica reduzida a poucas horas. Seus resultados constituíram a base para o desenvolvimento dos grandes estudos clínicos multicêntricos.

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

Estudos clínicos multicêntricos publicados durante a década de 90 avaliaram o potencial benefício de drogas trombolíticas intravenosas, como a estreptoquinase e o rt-PA, no tratamento do AVCI.

O estudo aberto “The Multicenter Acute Stroke Trial-Italy” (MAST-I)²⁶, publicado em 1995, intentou incluir 1.500 pacientes com AVCI até 6 horas de evolução clínica. Os pacientes foram agrupados aleatoriamente para receber quatro tratamentos diferentes: estreptoquinase (1.500.000 UI, via intravenosa, em 60 minutos), aspirina (300 mg/dia durante 10 dias), estreptoquinase e aspirina, ou nenhum dos dois. Após a inclusão de 622 pacientes o estudo foi interrompido por questões de segurança. A frequência de HCS foi significativamente maior entre os pacientes que receberam estreptoquinase e aspirina (10%) ou somente estreptoquinase (6%) em relação aos que receberam somente aspirina (2%) e ao grupo controle (0,6%).

O estudo duplo-cego “The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe” (MAST-E)^{27,28}, publicado em 1996, comparou os tratamentos com estreptoquinase (1.500.000 UI, via intravenosa, em 60 minutos) ou placebo. Houve utilização concomitante de heparina em 65% dos pacientes do grupo da estreptoquinase e em 75% dos pacientes do grupo controle. Foram incluídos 310 pacientes com AVCI e até 6 horas de evolução clínica. Uma análise interina de segurança em 270 pacientes encontrou diferenças significantes entre as frequências de HCS e mortalidade em 10 dias no grupo tratado com estreptoquinase (21,2% e 34,0%, respectivamente) em relação ao grupo controle (2,6% e 18,2%, respectivamente), levando a interrupção do estudo.

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

O estudo duplo-cego, controlado com placebo, “The Australian Streptokinase Trial” (ASK)²⁹, intentou agrupar aleatoriamente 600 pacientes com AVCI e até 4 horas de evolução clínica para testar a eficácia de estreptoquinase (via intravenosa, na dose de 1.500.000 UI) associada a aspirina (100 mg/dia), iniciada após 4 horas da infusão da estreptoquinase. O estudo foi interrompido, por questões de segurança, após a inclusão de 340 pacientes. As taxas de HCS e mortalidade foram significativamente maiores no grupo tratado com estreptoquinase (12,6% e 36,2%, respectivamente) do que no grupo controle (2,4% e 20,5%, respectivamente). Posteriormente, a análise dos 70 pacientes tratados com menos de 3 horas de evolução demonstrou resultados significativamente melhores nestes quando comparados aos pacientes tratados com mais de 3 horas de evolução³⁰.

Todos os estudos multicêntricos com estreptoquinase foram interrompidos precocemente por questões de segurança e, por esta razão, a estreptoquinase deixou de ser estudada no tratamento do AVCI. Entretanto, algumas características metodológicas desses estudos podem ter contribuído para os seus resultados desastrosos, como: utilização de dose de estreptoquinase semelhante à utilizada para o tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM), janela terapêutica de 4 a 6 horas e, possivelmente, o perfil mais grave dos pacientes tratados.

Paralelamente à publicação dos resultados acima, estudos multicêntricos com rt-PA começaram a ser publicados.

O estudo duplo-cego, controlado com placebo, “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS)³¹, publicado em 1995, avaliou a eficácia e segurança do rt-PA intravenoso em pacientes com AVCI e até 6 horas de evolução. Os pacientes, selecionados a partir de critérios clínicos e de neuroimagem, foram agrupados

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

aleatoriamente para receber 1,1 mg/kg de rt-PA (até um máximo de 100 mg) em infusão intravenosa contínua durante 1 hora. O estudo incluiu 620 pacientes (população com intenção de tratar) que apresentavam pontuação na NIHSS com mediana 12 pontos. Cerca de 85% dos pacientes recebeu o rt-PA em tempo superior a 180 minutos. Analisando os objetivos primários, os resultados do estudo não se mostraram favoráveis ao rt-PA e a frequência de hemorragia cerebral foi significativamente maior no grupo tratado com rt-PA (19,8%) em comparação ao grupo controle (6,5%). Entretanto, 109 pacientes incluídos no estudo apresentavam violações de protocolo (principalmente de neuroimagem, como hipodensidade maior que 33% do território de artéria cerebral média). Retirando esse grupo da análise, a frequência de pacientes com resultado funcional excelente foi significativamente maior no grupo tratado (41%) em relação ao controle (29%).

O estudo duplo-cego, controlado com placebo, “National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study” (NINDS-SS)³², publicado em 1995, incluiu 624 pacientes com diagnóstico clínico de AVCI e até 180 minutos de evolução clínica para receber, de forma aleatória, rt-PA (0,9 mg/kg, com dose máxima de 90 mg, sendo 10% da dose em “bolus” e o restante em 1 hora) ou placebo, via intravenosa. A intensidade do déficit neurológico na admissão foi avaliada pela NIHSS e a seleção dos pacientes foi realizada com base em critérios de inclusão e exclusão que incluíram: tempo de evolução entre o início dos sintomas e o início do tratamento menor que 180 minutos; realização obrigatória de TCC para descartar hemorragias; monitorização freqüente da pressão arterial antes, durante e após a infusão do rt-PA e proibição de drogas antiagregantes e anticoagulantes durante as primeiras 24 horas.

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

O estudo NINDS-SS foi dividido em duas partes: a primeira avaliou uma possível associação entre o tratamento com rt-PA intravenoso e melhora clínica significativa em 24 horas, definida como a regressão completa dos déficits neurológicos ou redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas em comparação à admissão. A segunda parte do estudo avaliou uma possível associação entre o tratamento com rt-PA intravenoso e melhora neurológica e funcional em 3 meses. Nas duas partes do estudo os pacientes foram divididos em dois grupos, segundo o tempo de evolução dos sintomas até o início do tratamento (0-90 minutos e 91-180 minutos).

Enquanto a primeira parte do estudo não demonstrou benefício em relação ao seu objetivo primário, a segunda parte demonstrou resultados significativamente melhores nos pacientes tratados com rt-PA, em todas as escalas utilizadas para avaliar o objetivo primário. O uso do rt-PA intravenoso aumentou em 30% a frequência de resultado funcional excelente em 3 meses, ou seja, 31% dos pacientes tratados com rt-PA alcançaram esse resultado em comparação a 20% dos pacientes do grupo controle, o que não dependeu do mecanismo causador do AVCI.

A análise combinada das duas partes do estudo revelou uma frequência de HCS (definida como hemorragia cerebral associada a qualquer piora neurológica dentro das primeiras 36 horas do tratamento) de 6,4% entre os pacientes tratados com rt-PA e 0,6% entre os pacientes do grupo controle. Os pacientes que evoluíram com HCS apresentavam déficits neurológicos mais intensos na admissão (NIHSS com mediana 20 pontos) que a casuística global (NIHSS com mediana 14 pontos). HCA ocorreu em 4,5% dos pacientes tratados.

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

MARLER et al.³³, em 2000, analisando os dados do estudo NINDS-SS, demonstrou que uma desigualdade na alocação dos pacientes tratados com rt-PA ou placebo no grupo de 91-180 minutos subestimou o benefício do tratamento no grupo de 0-90 minutos. No grupo de pacientes tratados em 91-180 minutos a porcentagem de pacientes com déficit neurológico leve (NIHSS 0-5) foi maior entre os que receberam rt-PA e a porcentagem de pacientes com déficits neurológicos graves (NIHSS > 20) foi maior entre os que receberam placebo. Após o ajuste das variáveis observou-se associação entre o tempo de evolução até o início do tratamento e o resultado funcional. Os pacientes tratados com rt-PA em 0-90 minutos apresentaram maior frequência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas e de resultado funcional excelente em 3 meses. Segundo o autor, o desconhecimento dessa associação poderia encorajar atrasos no início do tratamento até o último minuto possível.

O estudo duplo-cego, controlado com placebo, “European Cooperative Acute Stroke Study II” (ECASS II)³⁴, publicado em 1998, manteve uma metodologia semelhante ao estudo ECASS, exceto pela redução da dose do rt-PA intravenoso para 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg) e a adoção de protocolos rígidos de controle pressórico. O estudo, que incluiu 800 pacientes, não demonstrou diferença significativa entre os resultados do grupo tratado com rt-PA ou placebo. Entretanto, seus resultados desapontadores foram atribuídos, em parte, às características da população estudada, grande parte da qual apresentava quadros neurológicos de intensidade leve, o que poderia ter aumentado a chance de casos com bom resultado no grupo controle, subestimando o benefício do rt-PA intravenoso.

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

CLARK et al.³⁵ publicou, em 1999, os resultados da parte B do estudo duplo-cego, controlado com placebo, “Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke” (ATLANTIS), que incluiu 613 pacientes com AVCI e evolução entre 3 e 5 horas, para avaliar a segurança e eficácia do rt-PA intravenoso, na dose de 0,9 mg/kg, sendo 10% em “bolus” e o restante em 1 hora. Não houve diferença entre os grupos com relação aos objetivos primários e secundários, embora a frequência de HCS tenha sido significativamente maior no grupo tratado com rt-PA (6,7%) do que no grupo controle (1,3%).

HACHE et al.³⁶, em 2004, publicou uma metanálise dos estudos multicêntricos com rt-PA intravenoso (NINDS-SS, ECASS e ATLANTIS), analisando uma amostra de 2775 pacientes. Os pacientes foram estratificados pelo intervalo de tempo entre o início dos seus sintomas e o início do tratamento com rt-PA (0-90, 91-180, 181-270 e 271-360 minutos). As medianas da idade e NIHSS na admissão foram 68 anos e 11 pontos, respectivamente. Os pacientes tratados com rt-PA em até 270 minutos após o início dos sintomas apresentaram melhor resultado que o grupo controle. Entretanto, o aumento do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento trombolítico (0-90, 91-180 e 181-270 minutos) diminuiu significativamente o “odds ratio” para um resultado funcional excelente (OR 2,8; 1,6 e 1,4; respectivamente).

Hemorragia cerebral grave ocorreu em 5,9% dos pacientes tratados com rt-PA e em 1,1% dos pacientes do grupo controle, sendo observada associação entre hemorragia cerebral e o uso do rt-PA, assim como entre hemorragia cerebral e idade. Nessa metanálise não se observou associação entre hemorragia cerebral e o tempo de evolução clínica até o tratamento ou entre hemorragia cerebral e a pontuação na NIHSS na admissão.

2.5. Revisão da literatura: estudos clínicos multicêntricos

Com base nos resultados do estudo NINDS-SS o tratamento trombolítico intravenoso com rt-PA foi aprovado nos Estados Unidos em 1996.

2.6. Revisão da literatura: diretrizes e recomendações

Com base na metodologia do estudo NINDS-SS foram elaboradas diretrizes^{7,37} contendo critérios de inclusão e exclusão, recomendações para monitorização e tratamento da hipertensão arterial no período pré e pós-infusão intravenosa do rt-PA, orientações sobre a monitorização e tratamento de possíveis complicações hemorrágicas, e definidos padrões de qualidade para o tratamento.

Posteriormente, outras sociedades médicas, inclusive em nosso país, publicaram recomendações, enfatizando a necessidade de maior esclarecimento da população sobre o AVC, além da adequação estrutural das instituições de saúde e treinamento de seus profissionais, estabelecendo metas com enfoque no tempo para cada etapa do atendimento emergencial ao paciente com AVCI^{38,39,40,41,42}. (tabela 1)

Tabela 1 – Tempos recomendados pela literatura para as etapas do atendimento inicial ao paciente com AVCI agudo

ETAPAS DO ATENDIMENTO	TEMPO
Admissão à avaliação médica	10 minutos
Admissão à avaliação do neurologista	15 minutos
Admissão ao término da realização da tomografia de crânio	25 minutos
Admissão ao resultado da tomografia de crânio	45 minutos
Admissão ao início da infusão intravenosa do rt-PA	60 minutos
Disponibilidade do neurocirurgião	120 minutos
Admissão a um leito monitorizado	180 minutos

FONTE: Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares – SBDCV⁴¹

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

2.6. Revisão da literatura: diretrizes e recomendações

As diretrizes e recomendações publicadas têm sido a base para o desenvolvimento dos protocolos de atendimento ao AVCI agudo em diversos serviços de emergência na comunidade. Alguns centros têm publicado sua experiência, demonstrando diferentes resultados em comparação ao estudo NINDS-SS.

2.7. Revisão da literatura: experiência na comunidade internacional

Após a aprovação do rt-PA pelo órgão regulador americano “Food and Drug Administration” (FDA), este mesmo patrocinou um estudo para avaliar a segurança e a evolução dos pacientes com AVCI tratados com rt-PA intravenoso até 3 horas do início dos sintomas nos hospitais da comunidade. O estudo “The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke” (STARS)⁴³ foi um estudo prospectivo que envolveu 57 centros norte-americanos e incluiu 389 pacientes. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi 164 minutos e entre a chegada ao hospital e o início do rt-PA intravenoso 96 minutos. Cerca de 80% dos pacientes recebeu o tratamento em 91-180 minutos e apenas 4% em 90 minutos ou menos. A intensidade do déficit neurológico, avaliada pela NIHSS, teve mediana 13 pontos. Violações do protocolo ocorreram em 32,6% dos pacientes e a frequência de HCS foi de 3,3%.

KATZAN et al.⁴⁴, em 2000, publicou um estudo envolvendo a área de Cleveland, Ohio, o qual incluiu 70 pacientes tratados com rt-PA intravenoso, correspondendo a 1,8% dos pacientes atendidos com AVCI no mesmo período. Violações do protocolo ocorreram em cerca de 50% dos casos e as frequências de HCS (15,7%) e mortalidade hospitalar (15,7%) foram muito acima das observadas no estudo NINDS-SS (6,4% e 5,1%; respectivamente).

GROTTA et al.⁴⁵, em 2001, relatou a experiência de 269 pacientes tratados na área de Houston, Texas. A média de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento foi 137 minutos, sendo 70 minutos a média entre a admissão no hospital e o início do

2.7. Revisão da literatura: experiência na comunidade internacional

rt-PA intravenoso. Os pacientes apresentavam pontuação na NIHSS com mediana 14 pontos. Violações de protocolo ocorreram em 13% e HCS em 4,5% dos casos.

HEUSCHMANN et al.⁴⁶, em 2003, relatou a experiência de um grupo de hospitais alemães envolvidos no tratamento de pacientes com AVCI. O rt-PA intravenoso foi utilizado em 3% de todos os casos de AVCI atendidos nesses hospitais e em 10,4% dos pacientes admitidos com menos de 3 horas. O autor observou que a taxa de mortalidade intra-hospitalar relacionada ao tratamento trombolítico era maior nos hospitais com menor frequência de uso do rt-PA.

LINDSBERG et al.⁴⁷, em 2003, relatou a utilização de tratamento trombolítico intravenoso em 2% dos pacientes admitidos com AVCI no principal serviço de emergência da cidade de Helsinque, Finlândia, de forma segura e com resultados satisfatórios.

HILL et al.⁴⁸, em 2005, publicou os resultados do estudo “Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study” (CASES) que incluiu 1135 pacientes, os quais apresentavam pontuação na NIHSS com mediana 14 pontos. O tempo entre o início dos sintomas e o tratamento teve mediana 115 minutos, e mediana 85 minutos entre a admissão e o início do tratamento com rt-PA. Violações de protocolo ocorreram em 13,6% e HCS em 4,6% dos pacientes.

QURESHI et al.⁴⁹, em 2005, publicou os resultados de um estudo regional americano avaliando o atendimento a pacientes com AVCI. Durante o período do estudo foram admitidos 1.590 pacientes com AVCI, os quais apresentavam pontuação na NIHSS com mediana cinco pontos, variando entre zero e 27 pontos. Destes, 21% chegou ao hospital com até 3 horas de evolução clínica e apenas 6,8% recebeu rt-PA intravenoso. Os pacientes com déficit neurológico mais intenso

2.7. Revisão da literatura: experiência na comunidade internacional

chegaram primeiro ao hospital, todavia evoluíram com pior prognóstico. Complicações hemorrágicas não foram detalhadas.

BATEMAN et al.⁵⁰, em 2006, analisando um banco de dados norte-americano que representa 20% dos pacientes admitidos em hospitais não-federais, encontrou 248.964 pacientes admitidos com diagnóstico de AVCI, no período entre 1999 e 2002, dos quais apenas 1% recebeu rt-PA intravenoso. Seus resultados, com relação à segurança do tratamento, se assemelharam aos do estudo NINDS-SS e de outras séries comunitárias, com uma taxa de hemorragia cerebral de 4%. Os resultados não diferiram entre hospitais acadêmicos e não acadêmicos. Idade acima de 75 anos, insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial foram preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes tratados com rt-PA, embora o risco atribuível a estas variáveis também tenha sido alto e significativo nos pacientes não tratados.

Paralelamente ao uso do rt-PA intravenoso na comunidade internacional, alguns serviços nacionais começaram a utilizá-lo, aumentando aos poucos a experiência brasileira com o tratamento trombolítico intravenoso na fase aguda do AVCI.

BARUZZI et al.⁵¹, em 1997, relatou o uso do rt-PA intravenoso em cinco pacientes com AVCI e até 6 horas de evolução clínica, sendo que dois pacientes receberam o tratamento com tempo inferior a 3 horas. Em todos os pacientes a oclusão arterial foi documentada com doppler transcraniano ou angiografia cerebral. Houve recanalização arterial em quatro pacientes, os quais apresentaram algum grau de melhora neurológica.

ANDRÉ et al.⁵², em 1998, apresentou a experiência de tratamento com rt-PA intravenoso em cinco pacientes com AVCI e até 3 horas de evolução clínica. O autor observou alguns fatores limitantes a maior utilização do tratamento: falta de esclarecimento popular com respeito ao acidente vascular cerebral, despreparo dos serviços de emergência, acesso limitado à TCC e ausência de um programa municipal de atendimento ao AVCI agudo.

TRABUCO et al.⁵³ relatou dois casos de tratamento com rt-PA intravenoso em pacientes com AVCI agudo causado por embolia de origem cardíaca secundária a miocardiopatia chagásica, ambos com boa evolução clínica pós-tratamento.

MARTINS et al.⁵⁴ relatou a experiência conjunta de três hospitais do município de Porto Alegre-RS, entre 2002 e 2006, totalizando 142 pacientes tratados com rt-PA intravenoso, correspondendo a 14% dos pacientes com AVCI atendidos durante o período. A pontuação média na NIHSS observada na admissão foi 12 pontos. A

2.8. Revisão da literatura: experiência brasileira

freqüência de HCS foi de 6%. Resultado funcional excelente (definido como ausência de incapacidade funcional) em 3 meses foi observado em 54% dos casos.

VIESI et al.⁵⁵ apresentou uma série de 45 pacientes, tratados entre 1997 e 2006 no município de Joinville-SC, com pontuação média na NIHSS de 16 pontos na admissão. Violações protocolares, principalmente relacionadas ao tempo de início do tratamento, foram observadas em 27% dos pacientes, mas nenhum caso de HCS foi relatado. Resultado funcional excelente (definido como ausência de incapacidade funcional) em 3 meses foi observado em 36% dos casos.

3. OBJETIVOS

Mediante o estudo de um grupo consecutivo de pacientes com AVCI agudo submetidos ao tratamento com rt-PA intravenoso pela Equipe de AVC Agudo da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foram estabelecidos os seguintes objetivos:

3.1 Objetivos primários

3.1.1 Verificar a exeqüibilidade do tratamento com rt-PA intravenoso

3.1.2 Verificar a segurança do tratamento com rt-PA intravenoso

3.2 Objetivos secundários

3.2.1 Em relação aos pacientes tratados com rt-PA intravenoso

3.2.1.1 Identificar características clínicas, laboratoriais e radiológicas

3.2.1.2 Identificar complicações do tratamento

3.2.1.3 Verificar a ocorrência de violações de protocolo

3.2.1.4 Verificar a evolução clínica dos pacientes

3.2.1.5 Determinar possíveis fatores prognósticos

3.2.2 Em relação à estrutura e a dinâmica do atendimento

3.2.2.1 Identificar características das etapas de atendimento

3.2.2.2 Identificar etapas de atendimento com necessidade de melhora

3.2.2.3 Verificar a evolução da dinâmica do atendimento durante o período estudado

3.2.2.4 Comparar os dados do HCFMUSP com os da literatura

4. MÉTODOS

4.1 Local do estudo

Este estudo clínico foi realizado nas dependências do complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), que está localizado em uma região próxima ao centro da capital, a uma distância aproximada de 15 km do campus da Cidade Universitária, onde se localiza o Hospital Universitário (HU).

O HCFMUSP é um centro hospitalar terciário que recebe pacientes de diversos locais para os quais é referência para o atendimento de casos de maior complexidade. Casos urgentes são atendidos em um de seus quatro prontos-socorros, situados nos seguintes locais do complexo hospitalar: Instituto Central (ICHC), Instituto do Coração (InCor), Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) e Instituto da Criança (ICr). (figura 1)

O Pronto-Socorro de Neurologia (PSN) está localizado no ICHC, compartilhando o setor de emergência com outras especialidades clínicas e cirúrgicas. O PSN atende urgências neurológicas em geral, 24 horas por dia, sete dias por semana, e é composto de médicos residentes em neurologia, de primeiro e segundo ano, supervisionados por um médico neurologista assistente da Clínica Neurológica do HCFMUSP. Em geral, os pacientes atendidos no PSN são primeiramente submetidos a uma triagem não médica, seguida de uma triagem médica ou avaliação clínica antes da avaliação neurológica propriamente dita. Em alguns casos os pacientes são encaminhados diretamente ao PSN após um contato telefônico.

As urgências neurológicas que acontecem nas enfermarias do complexo HCFMUSP são geralmente encaminhadas ao PSN para avaliação, exames diagnósticos e definição da conduta terapêutica.

O InCor possui um pronto-socorro cardiológico, composto de médicos residentes em clínica médica e cardiologia, supervisionados por médicos cardiologistas assistentes do InCor. Neste pronto-socorro não há uma equipe de neurologia com base fixa. Para os casos ali atendidos que apresentam alguma urgência neurológica é solicitada uma avaliação neurológica ao PSN. Então, o médico neurologista assistente se desloca ao pronto-socorro do InCor ou, conforme a situação, solicita a transferência do paciente para o PSN.

O HU não possui cobertura neurológica noturna ou durante os fins de semana. Nestas situações, e também nos casos neurológicos de maior complexidade, o HU encaminha pacientes ao PSN para avaliação e definição da conduta médica.

Figura 1 – Ilustração do complexo hospitalar HCFMUSP

Fonte: <http://www.hcnet.usp.br/localizacao/index.htm> (usado com permissão) [acesso em 07/09/2006]

4.2 Organização do atendimento do AVCI agudo durante o período do estudo

No ano de 1998 foi organizada uma equipe médica, denominada Equipe de AVC agudo, composta de médicos residentes em neurologia e médicos assistentes do Grupo de Doenças Cerebrovasculares da Clínica Neurológica do HCFMUSP, com o objetivo de aumentar o grau de reconhecimento do AVC agudo e a agilidade no seu tratamento. A equipe utilizou um “pager”, conhecido como “BIP AVC”, para permitir uma rápida comunicação com a mesma, a fim de notificar a existência de pacientes com provável diagnóstico de AVC agudo em algum local do complexo hospitalar, seja nos setores de emergência, nas unidades de internação ou nas unidades de terapia intensiva. Após a notificação, os pacientes foram avaliados pela Equipe de AVC agudo para definição diagnóstica e terapêutica.

A tomografia computadorizada de crânio (TCC) na admissão, necessária para a decisão terapêutica, foi realizada no próprio PSN para os pacientes ali atendidos. Os paciente atendidos no InCor realizaram a TCC em seu setor de radiologia. Durante os períodos noturnos, em alguns casos, os pacientes atendidos no InCor foram encaminhados ao PSN para atendimento neurológico e realização de TCC.

Os exames laboratoriais foram, em geral, colhidos no local do atendimento no complexo HCFMUSP e seus resultados posteriormente analisados.

Os pacientes foram tratados com rt-PA, via intravenosa, na dose de 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg), sendo 10% da dose em “bolus” e o restante em bomba de infusão contínua durante 1 hora.

Na maioria dos casos, o tratamento trombolítico intravenoso com rt-PA foi iniciado no próprio local do primeiro atendimento no complexo HCFMUSP e, após o seu término, os pacientes foram transferidos para uma unidade de terapia intensiva

(UTI), preferencialmente a UTI neurológica. Quando não houve disponibilidade de um leito de UTI, os pacientes permaneceram em observação no local onde receberam o rt-PA intravenoso até o surgimento de uma vaga de UTI ou até existirem condições de transferência para a enfermaria de neurologia.

4.3 População estudada

Este estudo observacional e prospectivo avaliou a população de pacientes com AVCI tratada com rt-PA intravenoso pela Equipe de AVC agudo da Clínica Neurológica do HCFMUSP no período de Junho de 1998 a Agosto de 2005.

Durante o período do estudo foram tratados consecutivamente 51 pacientes, assim distribuídos por ano: (tabela 2)

Tabela 2 – Frequência anual de pacientes tratados com rt-PA no HCFMUSP – 1998 a 2005

PERÍODO	NÚMERO DE PACIENTES
Junho a Dezembro de 1998	04
Janeiro a Dezembro de 1999	01
Janeiro a Dezembro de 2000	08
Janeiro a Dezembro de 2001	07
Janeiro a Dezembro de 2002	09
Janeiro a Dezembro de 2003	07
Janeiro a Dezembro de 2004	12
Janeiro a Agosto de 2005	03

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

4.4 Protocolo

4.4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão para a seleção de pacientes ao tratamento trombolítico intravenoso com rt-PA foram baseados nas recomendações da literatura médica e constam no projeto de pesquisa 387/98, aprovado pela “Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa” (CAPPesq) do HCFMUSP, que inclui o Termo de Consentimento Pós-Informação (TCPI). (anexos A e B)

4.4.1.1 Critérios de inclusão

4.4.1.1.1 Idade acima de 18 anos

4.4.1.1.2 Diagnóstico clínico de AVCI, levando a um déficit neurológico significativo (a definição de déficit neurológico significativo fica a critério do médico assistente, sendo em geral considerado os déficits com NIHSS ≥ 4 na admissão)

4.4.1.1.3 Tempo de evolução dos sintomas no máximo 180 minutos no início da infusão do trombolítico

4.4.1.1.4 TCC sem contraste sem sinais de hemorragia

4.4.1.2 Critérios de exclusão

4.4.1.2.1 Uso atual de anticoagulantes orais e um exame de tempo de protrombina (TP) > 15 segundos ou uma relação normalizada internacional (RNI) $> 1,7$

4.4.1.2.2 História ou sinais de hepatopatia e uma atividade de protrombina (AP) $< 50\%$

- 4.4.1.2.3 Uso de heparina nas últimas 48 horas e um exame de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) prolongado
- 4.4.1.2.4 Os pacientes usando aspirina poderão receber rt-PA, se preencherem todos os demais critérios para indicação desta droga
- 4.4.1.2.5 Contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
- 4.4.1.2.6 Apresentação clínica sugestiva de hemorragia subaracnóide, mesmo com TCC normal
- 4.4.1.2.7 Outro AVCI ou trauma craniano grave nos últimos 3 meses
- 4.4.1.2.8 Cirurgia ou trauma grave (excluindo trauma craniano) nos últimos 14 dias
- 4.4.1.2.9 Punção arterial recente (últimos 7 dias) em um sítio não compressível
- 4.4.1.2.10 Punção líquórica recente (últimos 7 dias)
- 4.4.1.2.11 Pressão arterial sistólica (PAS) > 185 mm Hg ou pressão arterial diastólica (PAD) > 110 mm Hg
- 4.4.1.2.12 Melhora rápida dos sinais neurológicos
- 4.4.1.2.13 Sinais neurológicos discretos ou isolados (déficit motor de pequena intensidade, ataxia isolada, alteração sensitiva isolada ou disartria isolada)
- 4.4.1.2.14 História de hemorragia intracraniana
- 4.4.1.2.15 Glicemia < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL
- 4.4.1.2.16 Crises convulsivas no início do quadro clínico
- 4.4.1.2.17 Sangramento urinário ou gastrointestinal nos últimos 21 dias

4.4.1.2.18 Infarto agudo do miocárdio (IAM) recente

4.4.1.2.19 Presença conhecida de malformações vasculares ou aneurismas cerebrais

4.5 Base de dados

Foram coletadas informações sobre as características do atendimento médico, epidemiologia, quadro clínico, mecanismo causador do AVCI, pressão arterial, exames laboratoriais, tomografia computadorizada de crânio, violações do protocolo, evolução clínica, complicações relacionadas ao tratamento, óbitos e fatores prognósticos.

4.5.1 Atendimento médico

4.5.1.1 Local do primeiro atendimento médico

4.5.1.2 Horário do início dos sintomas (ictus)

4.5.1.3 Tempo das etapas do atendimento ao AVCI

4.5.1.3.1 Tempo entre o ictus e o primeiro atendimento no complexo HCFMUSP (ictus/admissão)

4.5.1.3.2 Tempo entre a admissão no complexo HCFMUSP e o resultado da TCC (admissão/tomografia)

Em virtude do neurologista e radiologista estarem em período integral no pronto-socorro, acompanhando os exames, os tempos relativos à realização da TCC e seu resultado foram considerados semelhantes.

4.5.1.3.3 Tempo entre o resultado da tomografia e o início do tratamento com rt-PA (tomografia/rt-PA)

Este tempo foi obtido a partir da diferença entre os tempos
admissão/rt-PA e admissão/tomografia.

4.5.1.3.4 Tempo entre a admissão e os resultados dos exames
laboratoriais de emergência (admissão/laboratório)

4.5.1.3.5 Tempo entre a admissão e o início do tratamento com rt-PA
(admissão/rt-PA)

4.5.1.3.6 Tempo entre o ictus e o início do tratamento com rt-PA (ictus/rt-
PA)

4.5.1.4 Evolução do tempo das etapas do atendimento durante o período do
estudo

4.5.2 Epidemiologia

4.5.2.1 Sexo

4.5.2.2 Idade

4.5.2.3 Fatores de risco para AVCI

4.5.2.4 Medicamentos anti-trombóticos em uso

4.5.3 Quadro clínico

4.5.3.1 Hemisfério cerebral acometido

4.5.3.2 Alterações neurológicas

4.5.3.2.1 Déficit motor

4.5.3.2.2 Déficit sensitivo

4.5.3.2.3 Rebaixamento de nível de consciência

4.5.3.2.4 Afasia

4.5.3.2.5 Déficit de olhar conjugado

4.5.3.2.6 Déficit de campo visual

4.5.3.2.7 Disartria

4.5.3.2.8 Negligência

4.5.3.3 Escala de AVC do NIH (NIHSS)⁵⁶ (anexo C)

A intensidade do déficit neurológico na admissão foi classificado em leve (NIHSS 0-7), moderado (NIHSS 8-14) e grave (NIHSS ≥ 15).

A NIHSS foi aplicada de modo semelhante ao estudo NINDS-SS.

O treinamento da escala para os médicos residentes e assistentes envolvidos foi realizado através de vídeo.⁵⁷

4.5.3.3.1 NIHSS na admissão (pré-tratamento)

4.5.4 Mecanismo causador do AVCI

Os critérios para classificação do mecanismo causador do AVCI foram baseados no estudo “Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST)⁵⁸. Com o objetivo de aumentar o poder de determinação dos mecanismos, diminuindo assim o número de pacientes classificados como mecanismo indeterminado, foi utilizado de forma paralela o algoritmo baseado no estudo “Stop Stroke Study TOAST” (SSS-TOAST)⁵⁹. (anexos D e E)

4.5.4.1 Critérios TOAST

4.5.4.1.1 Aterosclerose de grande artéria

4.5.4.1.2 Embolia de origem cardíaca

4.5.4.1.3 Oclusão de pequena artéria

4.5.4.1.4 Outras etiologias

4.5.4.1.5 Etiologia indeterminada

4.5.4.2 Critérios SSS-TOAST

4.5.4.2.1 Aterosclerose de grande artéria

4.5.4.2.2 Embolia cardioaórtica

4.5.4.2.3 Oclusão de pequena artéria

4.5.4.2.4 Outras etiologias

4.5.4.2.5 Etiologia indeterminada

4.5.5 Pressão arterial

4.5.5.1 PA (sistólica, diastólica e média) na admissão

4.5.5.2 PA máxima (sistólica, diastólica e média) nas primeiras 24 horas

4.5.6 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de emergência foram colhidos durante a admissão dos pacientes no HCFMUSP, antes do tratamento com rt-PA intravenoso. A análise do resultado dos exames (incluindo TP e TTPA) foi considerada obrigatória antes do início do rt-PA intravenoso somente para os pacientes com suspeita de risco hemorrágico aumentado (uso atual de anticoagulantes, hepatopatias, coagulopatias, insuficiência renal dialítica e outras doenças hematológicas com potencial comprometimento da coagulação). Na maioria dos casos, a primeira medida de glicemia na admissão correspondeu à avaliação da glicemia capilar.

4.5.6.1 Hemoglobina e hematócrito

4.5.6.2 Plaquetas

4.5.6.3 Glicemia

4.5.6.4 TP e TTPA

4.5.7 Tomografia computadorizada de crânio

Os exames de tomografia computadorizada de crânio (TCC) foram realizados antes do tratamento com rt-PA intravenoso, em 24 horas após o tratamento, entre o segundo e o sétimo dia após o tratamento e a qualquer momento, em caso de piora neurológica. A análise do resultado da TCC antes do início do rt-PA foi considerada obrigatória para todos os pacientes.

4.5.7.1 Presença de sinais recentes de AVCI

4.5.7.1.1 Critérios tomográficos do estudo “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS) – perda da diferenciação entre substância cinzenta e branca, hipoatenuação e apagamento de sulcos cerebrais^{31,34,60}. Os sinais de isquemia recente foram classificados em extensos ou pequenos a moderados

4.5.7.1.1.1 Imagem maior que a terça parte do território de artéria cerebral média (infarto extenso)

4.5.7.1.1.2 Imagem menor que a terça parte do território de artéria cerebral média (infarto pequeno a moderado)

4.5.7.1.2 Critérios tomográficos do “Alberta Stroke Program Early CT Score” (ASPECTS)⁶¹. A pontuação pelos critérios ASPECTS foi baseada na presença de sinais recentes de isquemia em áreas pré-definidas. (anexo F)

4.5.7.1.2.1 Sem imagem de AVCI recente (10 pontos)

4.5.7.1.2.2 Imagem de AVCI recente de pequena extensão (8 a 9 pontos)

4.5.7.1.2.3 Imagem de AVCI recente de moderada a grande extensão
(0 a 7 pontos)

4.5.7.2 Presença de AVC antigo

4.5.7.3 Presença de hemorragia cerebral

4.5.7.3.1 Critérios tomográficos utilizados no estudo “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS)^{62,63,64}. As alterações hemorrágicas foram classificadas em infarto hemorrágico (HI) e hemorragia parenquimatosa (PH)

4.5.7.3.1.1 Infarto hemorrágico (HI)

4.5.7.3.1.1.1 Pequena petéquia ao longo das margens do infarto, sem efeito de massa (HI-1)

4.5.7.3.1.1.2 Petéquias confluentes dentro da área infartada, sem efeito de massa (HI-2)

4.5.7.3.1.2 Hemorragia parenquimatosa (PH)

4.5.7.3.1.2.1 Sangue coalescido (coágulo) não excedendo 30% da área infartada, com efeito de massa discreto (PH-1)

4.5.7.3.1.2.2 Sangue densamente coalescido (coágulo) excedendo 30% da área infartada, com efeito de massa (PH-2)

4.5.8 Violações de protocolo

4.5.8.1 Tempo ictus/rt-PA maior que 180 minutos

4.5.8.2 Níveis pressóricos maiores que 185 x 110 mm Hg no momento do tratamento com rt-PA

4.5.8.3 Níveis pressóricos maiores que 185 x 110 mm Hg dentro das primeiras 24 horas após o tratamento com rt-PA

4.5.8.4 Tratamento com rt-PA na presença de alterações dos exames laboratoriais de emergência

4.5.9 Evolução clínica

A evolução dos déficits neurológicos foi avaliada clinicamente, em 24 horas, pela Escala de AVC do NIH (NIHSS) e a evolução funcional, em 3 meses, pela Escala de Rankin modificada (ERm)

4.5.9.1 NIHSS pós-tratamento

4.5.9.1.1 Pontuação na NIHSS após 24 horas

4.5.9.1.2 Presença de redução significativa da pontuação na NIHSS em 24 horas (≥ 4 pontos em relação à pontuação na NIHSS na admissão)

4.5.9.2 Escala de Rankin modificada (ERm)⁶⁵ (anexo G)

4.5.9.2.1 Pontuação após 3 meses

4.5.9.2.2 Resultado funcional favorável após 3 meses

Resultado funcional favorável foi definido como a ocorrência de resultado funcional excelente ou ser respondedor ao tratamento pela ERm.

4.5.9.2.2.1 Resultado funcional excelente (ERm 0-1)

Este critério foi utilizado para permitir uma posterior comparação com outras publicações, como o próprio estudo NINDS, que o utilizaram para definir resultado funcional favorável em 3 meses.

4.5.9.2.2.2 Respondedor ao tratamento pela ERm^{66, 67}

Este critério foi utilizado para permitir uma avaliação da resposta em 3 meses ao tratamento com rt-PA intravenoso, especialmente nos pacientes com déficits neurológicos graves, os quais dificilmente alcançam critérios para resultado funcional excelente. A pontuação na ERm que define o respondedor em 3 meses depende da pontuação na NIHSS na admissão:

4.5.9.2.2.2.1 ERm = 0, se NIHSS 0-7

4.5.9.2.2.2.2 ERm 0-1, se NIHSS 8-14

4.5.9.2.2.2.3 ERm 0-2, se NIHSS > 15

4.5.10 Complicações relacionadas ao tratamento

4.5.10.1 Complicações hemorrágicas

4.5.10.1.1 Hemorragia cerebral

As complicações hemorrágicas foram classificadas clinicamente com base nos critérios do estudo “PROlyse for Acute Cerebral Thromboembolism II” (PROACT II)^{68,69} em hemorragia cerebral sintomática (HCS) e hemorragia cerebral assintomática (HCA).

4.5.10.1.1.1 Hemorragia cerebral sintomática (HCS)

Considerada como hemorragia cerebral com ocorrência nas primeiras 36 horas e relacionada à piora neurológica (aumento ≥ 4 pontos na NIHSS).

4.5.10.1.1.2 Hemorragia cerebral assintomática (HCA)

Considerada como hemorragia cerebral diagnosticada nos exames tomográficos de controle e não relacionados à piora neurológica.

4.5.10.1.2 Hemorragia extracerebral

4.5.10.2 Outras complicações

4.5.11 Óbitos

4.5.12 Fatores prognósticos

4.5.12.1 Fatores associados ao resultado funcional em 3 meses

4.5.12.2 Fatores associados à ocorrência de hemorragia cerebral

4.5.12.3 Fatores associados ao óbito em 3 meses

4.6 Análise estatística

Todas as variáveis foram primeiramente analisadas de forma descritiva. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, além do cálculo de médias e medianas. Para as variáveis qualitativas foram calculadas frequências absolutas e relativas.

Para o estudo da homogeneidade entre proporções foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou, quando ocorreram frequências com valor abaixo de cinco, o teste exato de Fisher.

Para o estudo de correlações entre variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para a análise da hipótese de igualdade entre quatro grupos em relação a médias utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, pois a suposição de

normalidade dos dados foi rejeitada. As comparações múltiplas foram realizadas através do teste de Dunn.

Para a análise da hipótese de igualdade entre dois grupos em relação a médias utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, pois a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

Para o estudo multivariado de fatores preditivos para a ocorrência de eventos foi utilizado o modelo de regressão logística com processo de seleção de variáveis “stepwise”.

O nível de significância (p) utilizado para os testes foi de 5%.

Para as análises estatísticas foram utilizados os programas estatísticos SPSS versão 10.0 e Epi Info versão 3.3.2.

5. RESULTADOS

5.1 Atendimento médico

5.1.1 Local do primeiro atendimento médico

Os 51 pacientes tratados com rt-PA intravenoso no HCFMUSP, durante o período de Junho de 1998 a Agosto de 2005, receberam o primeiro atendimento médico em quatro locais diferentes: (gráfico 1)

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes conforme o local do primeiro atendimento médico

NOTA: Valores correspondentes ao número absoluto e porcentagem (N; %)

Legenda: EIC – Enfermarias do Instituto Central do HCFMUSP; HU – Hospital Universitário; InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP

5.1.2 Horário do início dos sintomas (ictus)

O horário do ictus variou entre 00:40 h e 23:30 h, com média às 13:49 h $\pm$ 05:57 h, sendo que em 90% dos casos o ictus ocorreu entre 06:01 h e 23:30 h. (gráfico 2)

Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes conforme o horário do ictus

NOTA: Os pacientes de 1 a 51 estão dispostos em ordem cronológica de atendimento (1998 a 2005)

5.1.3 Tempo das etapas do atendimento ao AVCI (tabela 3)

Tabela 3 - Tempo das etapas do atendimento ao AVCI no HCFMUSP

ETAPAS DO ATENDIMENTO	TEMPO DO ATENDIMENTO		
	MEDIANA	VARIAÇÃO	MÉDIA ± DP
Ictus/Admissão	55	0 - 124	54 ± 33
Admissão/Tomografia	35	0 - 135	42 ± 28
Admissão/Laboratório	97	20 - 347	124 ± 76
Admissão/rt-PA	90	30 - 184	96 ± 35
Ictus/rt-PA	160	60 - 205	152 ± 33

NOTA: O tempo das etapas do atendimento está expresso em minutos

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; DP – desvio padrão; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

O caso cujo tempo admissão/tomografia foi igual a zero corresponde a um paciente proveniente do HU que chegou ao complexo HCFMUSP com a TCC já realizada.

Os tempos de atendimento apresentaram diferenças conforme os locais do primeiro atendimento médico, algumas delas estatisticamente significantes. (tabela 4)

Tabela 4 - Tempo das etapas do atendimento ao AVCI conforme o local do primeiro atendimento médico

ETAPAS DO ATENDIMENTO	TEMPO DO ATENDIMENTO			
	HU N = 4	PSN N = 22	InCor N = 22	EIC N = 3
Ictus/Admissão	100 ± 19	54 ± 30	47 ± 32	50 ± 38
Admissão/Tomografia	19 ± 13 ^{(1), (2)}	31 ± 15 ^{(1), (2)}	58 ± 34 ^{(1), (2)}	39 ± 7
Admissão/Laboratório	131 ± 48	120 ± 85	127 ± 74	129 ± 58
Admissão/rt-PA	75 ± 18 ⁽³⁾	81 ± 26 ^{(3), (4)}	110 ± 39 ^{(3), (4)}	126 ± 23
Ictus/rt-PA	175 ± 20	140 ± 34	157 ± 31	176 ± 26

NOTA: A média (± DP) do tempo das etapas de atendimento está expressa em minutos

⁽¹⁾ p = 0,002 e ⁽³⁾ p = 0,01 (Teste de Kruskal-Wallis)

⁽²⁾ p < 0,05 e ⁽⁴⁾ p < 0,05 (Teste de Dunn)

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; DP – desvio padrão; EIC – Enfermarias do Instituto Central do HCFMUSP; HU – Hospital Universitário; InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; N – número de pacientes; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

O tempo ictus/admissão no grupo de pacientes atendidos diretamente no complexo HCFMUSP, que inclui os pacientes do PSN, InCor e EIC, foi menor que no grupo atendido inicialmente fora do complexo HCFMUSP, que corresponde aos pacientes do HU (50 ± 31 minutos e 100 ± 19 minutos,

respectivamente), com $p = 0,008$ (teste de Kruskal-Wallis). Onze pacientes apresentaram o ictus dentro do complexo HCFMUSP, sendo seis deles no InCor e um na enfermaria de cirurgia vascular. Os pacientes com tempo ictus/admissão entre 0 e 5 minutos (seis casos) correspondem àqueles já internados em unidades de emergência do complexo HCFMUSP, cujo ictus foi rapidamente reconhecido e o atendimento médico imediatamente iniciado. Cinco pacientes apresentaram o ictus em outros locais do complexo HCFMUSP e tiveram que ser transportados para uma unidade de emergência antes do início do atendimento médico.

Também observamos diferenças estatisticamente significantes nos tempos ictus/admissão e admissão/rt-PA entre os pacientes cujo ictus ocorreu dentro e fora do complexo HCFMUSP. (tabela 5)

Tabela 5 - Comparação entre o tempo das etapas do atendimento ao AVCI ocorrido dentro e fora do complexo HCFMUSP

ETAPAS DO ATENDIMENTO	TEMPO DO ATENDIMENTO	
	ICTUS NO HCFMUSP N = 11	ICTUS FORA DO HCFMUSP N = 40
Ictus/Admissão	$21 \pm 29^{(1)}$	$63 \pm 28^{(1)}$
Admissão/Tomografia	50 ± 40	40 ± 24
Admissão/Laboratório	120 ± 59	125 ± 79
Admissão/rt-PA	$129 \pm 37^{(2)}$	$86 \pm 29^{(2)}$
Ictus/rt-PA	150 ± 37	153 ± 33

NOTA: A média ($\pm$ DP) do tempo das etapas do atendimento está expressa em minutos

⁽¹⁾ $p < 0,001$ e ⁽²⁾ $p = 0,002$ (Teste de Kruskal-Wallis)

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; DP – desvio padrão; N – número de pacientes; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Com relação ao grupo de pacientes provenientes das enfermarias do complexo HCFMUSP, representado por apenas três pacientes, observamos que o mesmo apresentou as médias mais altas de tempo admissão/rt-PA, embora sem alcançar significância estatística.

O tempo ictus/admissão foi menor no grupo de pacientes com déficit neurológico grave na admissão ($\text{NIHSS} \geq 15$ na admissão) em comparação ao grupo com déficit neurológico leve e moderado (47 ± 32 minutos e 66 ± 32 minutos, respectivamente). Entretanto, essa diferença não alcançou significância estatística ($p = 0,06$; teste de Kruskal-Wallis).

Quanto ao tempo ictus/rt-PA, 78% dos pacientes foram tratados em 91-180 minutos, 12% acima de 180 minutos e 10% em 0-90 minutos. (gráfico 3)

Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes conforme o tempo ictus/rt-PA

NOTA: Os pacientes de 1 a 51 estão dispostos em ordem cronológica de atendimento (1998 a 2005)

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Entre os pacientes com déficit neurológico leve ou moderado, os tempos admissão/tomografia e admissão/rt-PA foram significativamente maiores naqueles com menor tempo ictus/admissão. Nos pacientes com déficit neurológico grave não houve diferença estatisticamente significante entre esses tempos. (tabela 6)

Tabela 6 – Comparação entre o tempo das etapas do atendimento ao AVCI baseado no tempo ictus/admissão e conforme a intensidade do déficit neurológico dos pacientes na admissão

NIHSS	TEMPO		TEMPO DAS ETAPAS DO ATENDIMENTO			
	N	ICTUS/ ADMISSÃO	Admissão/ Tomografia	Tomografia/ rt-PA	Admissão/ rt-PA	Ictus/ rt-PA
≤ 14 ⁽¹⁾	10	≤ 60	60 ± 40 ⁽³⁾	46 ± 26	106 ± 40 ⁽⁴⁾	153 ± 33
	9	> 60	26 ± 12 ⁽³⁾	45 ± 16	71 ± 18 ⁽⁴⁾	169 ± 14
≥ 15 ⁽²⁾	19	≤ 60	42 ± 27	66 ± 34	108 ± 40	133 ± 37 ⁽⁵⁾
	13	> 60	41 ± 22	46 ± 25	88 ± 20	168 ± 21 ⁽⁵⁾

NOTA: Tempo das etapas do atendimento (média $\pm$ DP) expresso em minutos

⁽¹⁾ NIHSS ≤ 14 : déficit neurológico leve ou moderado

⁽²⁾ NIHSS ≥ 15 : déficit neurológico grave

⁽³⁾ $p = 0,03$; ⁽⁴⁾ $p = 0,03$; ⁽⁵⁾ $p = 0,009$ (Teste de Kruskal-Wallis)

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; DP – desvio padrão; N – número de pacientes; NIHSS – Escala de AVC do NIH; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

O grupo com menor tempo ictus/rt-PA foi composto predominantemente de pacientes com déficit neurológico grave na admissão (NIHSS ≥ 15). (tabela 7)

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes por faixas do tempo ictus/rt-PA conforme a intensidade do déficit neurológico na admissão

NIHSS NA ADMISSÃO	TEMPO ICTUS/rt-PA	
	60-149 minutos N = 15	150-205 minutos N = 36
≤ 14 ⁽¹⁾	2	17
≥ 15 ⁽²⁾	13 ⁽³⁾	19

⁽¹⁾ NIHSS ≤ 14 : déficit neurológico leve ou moderado

⁽²⁾ NIHSS ≥ 15 : déficit neurológico grave

⁽³⁾ $p = 0,02$ (Teste exato de Fisher)

Legenda: N – número de pacientes; NIHSS - Escala de AVC do NIH; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Observamos associação entre os tempos ictus/admissão e ictus/rt-PA, de forma que os pacientes com maior tempo ictus/admissão apresentaram maior tempo ictus/rt-PA. (gráfico 4)

Gráfico 4 – Associação entre os tempos ictus/admissão e ictus/rt-PA

NOTA: $p = 0,002$ (Coeficiente de correlação de Spearman)

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Também os tempos admissão/tomografia e admissão/rt-PA se mostraram associados, de forma que os pacientes cujo tempo para o resultado da tomografia foi maior apresentaram maior tempo entre a admissão e o início do tratamento com rt-PA intravenoso. (gráfico 5)

Gráfico 5 - Associação entre os tempos admissão/tomografia e admissão/rt-PA

NOTA: $p < 0,001$ (Coeficiente de correlação de Spearman)

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

O mesmo padrão de associação ocorreu entre os tempos admissão/rt-PA e ictus/rt-PA. Os pacientes com maior intervalo de tempo entre a admissão e o início do rt-PA intravenoso apresentaram maior tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento com rt-PA intravenoso. (gráfico 6)

Gráfico 6 - Associação entre os tempos admissão/rt-PA e ictus/rt-PA

NOTA: $p < 0,001$ (Coeficiente de correlação de Spearman)

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Por outro lado, observamos uma associação negativa entre os tempos ictus/admissão e admissão/rt-PA, de forma que os pacientes admitidos com maior tempo de evolução dos sintomas neurológicos apresentaram menores intervalos de tempo entre a admissão e o início do rt-PA intravenoso. (gráfico 7)

Gráfico 7 - Associação entre os tempos ictus/admissão e admissão/rt-PA

NOTA: $p = 0,001$ (Coeficiente de correlação de Spearman)

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

5.1.4 Evolução do tempo das etapas do atendimento durante o período do estudo

Analisando os grupos atendidos no PSN e InCor observamos tendência para redução nos tempos admissão/rt-PA, admissão/laboratório, tomografia/rt-PA e ictus/rt-PA. (anexo H, gráficos adicionais 14 a 17)

Por outro lado, nesse mesmo período, os tempos ictus/admissão e admissão/tomografia apresentaram tendências opostas no PSN e InCor. (gráficos 8 e 9)

Gráfico 8 – Evolução do tempo ictus/admissão no PSN e InCor no período de 1998 a 2005

Legenda: InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP

Gráfico 9 – Evolução do tempo admissão/tomografia no PSN e InCor no período de 1998 a 2005

Legenda: InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP

5.2 Epidemiologia

5.2.1 Sexo e idade

Dos 51 pacientes tratados, 70% eram homens. A idade dos pacientes variou de 23 a 85 anos, com mediana 63 anos e média 61 ± 14 anos. A média de idade dos homens foi um pouco maior que a das mulheres (62 ± 13 anos e 59 ± 17 anos, respectivamente). O grupo com idade igual ou superior a 80 anos correspondeu a 10% dos casos. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo e idade entre os diversos locais de atendimento.

5.2.2 Fatores de Risco para AVCI

Em relação aos principais fatores de risco para AVCI observamos hipertensão arterial sistêmica em 69% dos pacientes, *Diabetes mellitus* em 14%,

dislipidemia em 24%, tabagismo em 31%, etilismo em 10%, AVCI ou AIT em 24%, insuficiência coronariana ou infarto agudo do miocárdio em 25%, valvopatias em 14%, arritmias em 29%, fibrilação atrial em 24%, insuficiência cardíaca congestiva em 39% e doença de Chagas em 6%. Não houve diferença significativa quanto à frequência desses fatores de risco entre os pacientes dos diversos locais do primeiro atendimento, exceto pela insuficiência cardíaca congestiva, que foi mais freqüente entre os pacientes provenientes do InCor ($p = 0,009$; teste exato de Fisher)

5.2.3 Medicções anti-trombóticas em uso

Uso de aspirina foi observado em 37% dos casos. Um paciente estava em uso combinado de aspirina e enoxaparina subcutânea, para profilaxia de trombose venosa profunda (TVP), e um paciente estava em uso combinado de aspirina e clopidogrel, além de enoxaparina subcutânea para profilaxia de TVP. Nenhum paciente estava em uso de anticoagulante oral (varfarina).

5.3 Quadro clínico

5.3.1 Hemisfério cerebral acometido

O quadro clínico foi relacionado ao hemisfério cerebral esquerdo em 53% dos casos e ao hemisfério cerebral direito em 47% dos casos.

5.3.2 Alterações neurológicas

As três alterações neurológicas mais freqüentemente observadas foram os déficits motores, os déficits sensitivos e a disartria. (tabela 8)

Tabela 8 – Frequência das principais alterações neurológicas observadas nos pacientes tratados com rt-PA intravenoso

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	NÚMERO DE PACIENTES (%)
Déficit motor	50 (98%)
Déficit sensitivo	44 (86%)
Disartria	44 (86%)
Paresia de olhar conjugado	37 (73%)
Déficit de campo visual	28 (55%)
Afasia	27 (53%)
Sonolência	26 (51%)
Negligência	22 (43%)

NOTA: Número total de pacientes = 51

Legenda: rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

5.3.3 NIHSS na admissão

A intensidade do déficit neurológico na admissão, avaliado pela NIHSS, variou de 5 a 26 pontos, com mediana 17 pontos. Os casos com acometimento no hemisfério esquerdo apresentavam mediana 18 pontos (com variação de 5 a 26) e no hemisfério direito 16 pontos (com variação de 9 a 25). A maioria dos pacientes apresentou déficit neurológico grave na admissão ($\text{NIHSS} \geq 15$). (gráfico 10)

Gráfico 10 – Distribuição dos pacientes segundo a intensidade do déficit neurológico na admissão

NOTA: NIHSS ≤ 7 = déficit neurológico leve
 NIHSS 8-14 = déficit neurológico moderado
 NIHSS ≥ 15 = déficit neurológico grave

Legenda: NIHSS = Escala de AVC do NIH

5.4 Mecanismo causador do AVCI

Embolia de origem cardíaca foi o mecanismo mais freqüente, utilizando o critério TOAST. Semelhantemente, pelo critério SSS-TOAST, o mecanismo mais freqüente foi embolia cardioaórtica. Entre os pacientes com AVCI causado por dissecação arterial, três apresentavam comprometimento em artéria carótida interna e um em artéria vertebral. O uso do critério SSS-TOAST permitiu a redução do número de casos com mecanismo indeterminado, de oito para três casos. (gráficos 11 e 12).

Gráfico 11 – Distribuição percentual dos mecanismos causadores de AVCI utilizando os critérios do estudo TOAST

Gráfico 12 – Distribuição percentual dos mecanismos causadores de AVCI utilizando os critérios do estudo SSS-TOAST

5.5 Pressão arterial

5.5.1 PA (sistólica, diastólica e média) na admissão

A mediana dos valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) foram, respectivamente, 150 mm Hg, 90 mm Hg e 110 mm Hg. A média dos valores de PAS, PAD e PAM foram, respectivamente, 151 ± 32 mm Hg, 91 ± 17 mm Hg e 111 ± 20 mm Hg.

5.5.2 PA máxima nas primeiras 24 horas

Nas primeiras 24 horas após o tratamento, 45% dos pacientes tratados com rt-PA intravenoso apresentaram pelo menos uma medida de PA acima dos valores máximos recomendados (185 x 110 mm Hg).

5.6 Exames laboratoriais

Os valores de hemoglobina, obtidos na admissão dos pacientes, variaram entre 7,4 e 17,7 g/dL, com mediana 13,8 g/dL e média $13,6 \pm 2,4$ g/dL. Os valores de plaquetas variaram entre 76.000 e 521.000/mm³, com mediana 218.000/mm³ e média 247.919 ± 104.234 /mm³.

Dois pacientes apresentaram número de plaquetas abaixo de 100.000 mm³ na admissão e receberam rt-PA porque o resultado dos exames laboratoriais só chegou posteriormente. Não ocorreram complicações hemorrágicas relacionadas ao tratamento. Em um desses pacientes a necrópsia revelou a presença de neoplasia de pâncreas e endocardite trombótica não-infecciosa.

Outros quatro pacientes apresentaram número de plaquetas acima de 450.000 mm³ na admissão. Nenhum diagnóstico específico foi definido com relação à trombocitemia apresentada por esses pacientes.

O valor da glicemia variou entre 70 e 325 mg/dL, com mediana 110 mg/dL e média 127 ± 50 mg/dL.

O paciente que apresentava hemoglobina 7,4 g/dL na admissão não apresentava história de anemia ou doença crônica, recebendo o rt-PA antes de chegarem os resultados dos exames laboratoriais. Estes não revelavam plaquetopenia ou alterações de coagulação.

Os resultados dos exames de hemoglobina e plaquetas, na admissão, permaneceram indisponíveis em sete pacientes. O resultado do exame de glicemia, na admissão, permaneceu indisponível em oito pacientes.

5.7 Tomografia computadorizada de crânio

A análise comparativa das imagens tomográficas (pré e pós-tratamento), utilizando os critérios do estudo ECASS, foi possível em 39 pacientes. Alterações isquêmicas recentes foram encontradas em 39% desses casos, sendo consideradas extensas em 13%. Imagens compatíveis com AVC antigo foram observadas em 26%.

Os critérios do “Alberta Stroke Program Early CT Score” (ASPECTS) foram posteriormente aplicados às tomografias pré-tratamento de 20 pacientes. A maioria desses casos apresentou tomografia pré-tratamento normal ou com alteração isquêmica de pequena extensão (pontuação ASPECTS = 10 ou 9) e a frequência de pacientes com resultado funcional favorável foi maior nesse grupo, embora esse resultado não tenha alcançado significância estatística. O único paciente com pontuação igual ou menor a 7 evoluiu com hemorragia cerebral sintomática com apresentação tomográfica do tipo PH-2, com $p = 0,05$. (tabela 9)

Tabela 9 – Frequência de pacientes respondedores ao tratamento pela Escala de Rankin modificada e hemorragia cerebral sintomática segundo a pontuação pelos critérios tomográficos do estudo ASPECTS

PONTUAÇÃO ASPECTS	RESPONDEDORES		HEMORRAGIA CEREBRAL
	N	AO TRATAMENTO	SINTOMÁTICA
		N (%)	N (%)
> 7	19	9 (47)	0 (0)
≤ 7	1	0 (0) ⁽¹⁾	1 (100) ⁽¹⁾

⁽¹⁾ p = 0,05 (Teste exato de Fisher)

Legenda: ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT Score; N – número de pacientes

Hemorragia intracerebral foi observada em 26% das tomografias pós-tratamento (10 de 39 pacientes). Aplicando a classificação tomográfica de hemorragia intracerebral do estudo ECASS, observamos infarto hemorrágico tipo 1 (HI-1) em 8%, infarto hemorrágico tipo 2 (HI-2) em 10%, hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH-1) em 3% e hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH-2) em 5% dos casos. (figura 2)

Todos os casos com apresentações hemorrágicas do tipo HI-1, HI-2 e PH-1 foram clinicamente assintomáticos, sendo essa associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$; teste exato de Fisher). Todos os casos com apresentação tomográfica do tipo PH-2 foram clinicamente sintomáticos e fatais, o que também alcançou significância estatística ($p = 0,001$; teste exato de Fisher).

Figura 2 – Padrões tomográficos de hemorragia cerebral nos pacientes tratados com rt-PA intravenoso no HCFMUSP segundo os critérios tomográficos do estudo ECASS

NOTA: As setas brancas apontam os locais de hemorragia cerebral

Legenda: A – infarto hemorrágico tipo 1 (HI-1)
 B – infarto hemorrágico tipo 2 (HI-2)
 C – hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH-1)
 D – hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH-2)
 ECASS – European Cooperative Acute Stroke Study
 rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

5.8 Violações do protocolo

Na fase pré-tratamento observamos violações do protocolo em 16% dos casos. Em dois pacientes a violação estava relacionada aos exames laboratoriais (plaquetopenia) e nos outros seis ao tempo ictus/rt-PA, o qual estava acima de 180 minutos. Não observamos violação do protocolo relacionada à pressão arterial nessa fase, embora 12% dos pacientes tenham necessitado de tratamento anti-hipertensivo.

Nas primeiras 24 horas após a infusão intravenosa do rt-PA, 45% dos pacientes apresentaram violação do protocolo relacionada à pressão arterial.

5.9 Evolução clínica

Após 24 horas do tratamento, 67% dos casos (34 de 51 pacientes) apresentaram alguma melhora neurológica, avaliada pela NIHSS. Em 43% dos casos observamos redução ≥ 4 pontos na NIHSS após 24 horas. O déficit neurológico apresentado por

esses pacientes na admissão foi menor (NIHSS na admissão com mediana 13 e média $13,6 \pm 3,3$) do que o déficit dos pacientes que não apresentaram redução ≥ 4 pontos na NIHSS após 24 horas (NIHSS na admissão com mediana 19 e média $17,9 \pm 5,1$), diferença que alcançou significância estatística ($p < 0,001$; teste de Mann-Whitney).

Ao final de 3 meses, 29% dos casos apresentaram resultado funcional excelente (ERm 0-1) e 37% dos pacientes foram classificados como respondedores ao tratamento pela ERm. Os pacientes com resultado funcional favorável em 3 meses apresentavam médias menores de NIHSS na admissão (12 ± 4) em comparação aos pacientes sem resultado funcional favorável (18 ± 4), o que teve significância estatística ($p = 0,001$; teste de Mann-Whitney). A porcentagem de resultados funcionais favoráveis diminuiu conforme aumentou a intensidade do déficit neurológico na admissão ($p = 0,001$; teste exato de Fisher). (gráfico 13)

Gráfico 13 – Porcentagem de resultados funcionais excelentes e respondedores ao tratamento pela Escala de Rankin modificada segundo a intensidade do déficit neurológico na admissão pela Escala de AVC do NIH

NOTA: O número de pacientes em cada uma das faixas de NIHSS foi: NIHSS ≤ 10 ($N = 8$); NIHSS 11-15 ($N = 14$); NIHSS 16-20 ($N = 18$) e NIHSS > 20 ($N = 11$)

Legenda: ERm – Escala de Rankin modificada; N – número de pacientes; NIHSS – Escala de AVC do NIH

No grupo de pacientes com déficit neurológico grave na admissão (NIHSS ≥ 15) observamos uma significativa variação na frequência de resultados funcionais favoráveis conforme a faixa etária. Utilizando o critério de respondedor ao tratamento pela ERm observamos que o aumento da idade se associou com redução na frequência desse resultado. (tabela 10)

Tabela 10 – Frequência de respondedores ao tratamento pela Escala de Rankin modificada em pacientes com déficit neurológico grave conforme a faixa etária

IDADE (ANOS)	N	RESPONDEDORES AO
		TRATAMENTO PELA ERm (%)
< 60	10	5 (50%) ⁽¹⁾
60-69	12	2 (17%) ⁽¹⁾
≥ 70	10	0 (0%) ⁽¹⁾

NOTA: Déficit neurológico grave = NIHSS ≥ 15

⁽¹⁾ p = 0,025 (Teste exato de Fisher)

Legenda: ERm – Escala de Rankin modificada; N – número de pacientes

5.10 Complicações relacionadas ao tratamento

5.10.1 Complicações hemorrágicas

Hemorragia cerebral sintomática (HCS) ocorreu em 6% (três de 51 pacientes) e hemorragia cerebral assintomática (HCA) em 26% dos pacientes.

Em alguns pacientes ocorreram complicações hemorrágicas em outros sítios. Um paciente apresentou hemorragia digestiva alta após passagem de sonda nasogástrica nas primeiras 3 horas após a infusão do rt-PA, necessitando de endoscopia para avaliação e hemostasia; dois pacientes apresentaram

sangramento gengival difuso que melhorou após aplicação local de soro fisiológico gelado e ácido ε -aminocapróico; um paciente apresentou sangramento e hematomas em múltiplos sítios de punção venosa prévia, o que foi controlado com curativos compressivos; e um paciente apresentou sangramento intenso em sítio de punção femoral pós-angiografia coronariana, que foi controlado com compressão através de dispositivo mecânico.

5.10.2 Outras complicações

5.10.2.1 Angioedema orolingual

Observamos um caso de angioedema orolingual em um paciente que apresentava AVCI em região de ínsula esquerda. Esse paciente estava em uso de medicação inibidora de enzima conversora de angiotensina (captopril). Houve melhora rápida do quadro com o uso de corticosteróide intravenoso.

5.10.2.2 Broncoespasmo

Um paciente apresentou broncoespasmo, logo após o término da infusão do rt-PA, que reverteu rapidamente com inalação de agonista β 2-adrenérgico.

5.11 Óbitos

A frequência de óbitos em 3 meses foi de 28%, sendo relacionada ao rt-PA em 6% (três de 51 pacientes). Os demais óbitos estiveram relacionados ao próprio AVCI ou a complicações clínicas.

5.12 Fatores prognósticos

5.12.1 Fatores associados ao resultado funcional em 3 meses

Na admissão, valores mais baixos de NIHSS, ausência de paresia de olhar conjugado e glicemia < 140 mg/dL se associaram, na análise univariada, com resultado funcional favorável em 3 meses. Os pacientes com resultado funcional excelente (ERm 0-1) apresentaram médias maiores de tempo ictus/rt-PA (165 ± 30 min) em relação aos que não alcançaram esse resultado (147 ± 33 min). Outro fator associado foi a redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas. (tabela 11)

Tabela 11 – Análise univariada: fatores associados ao resultado funcional em 3 meses

FATORES ASSOCIADOS AO RESULTADO FUNCIONAL EM 3 MESES	VALOR DE “p”
NIHSS na admissão	< 0,001 ⁽¹⁾
Tempo ictus/rt-PA	0,02 ⁽¹⁾
Paresia de olhar conjugado na admissão	0,002 ⁽²⁾
Glicemia na admissão	0,02 ⁽²⁾
Redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 h	0,001 ⁽³⁾

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney

⁽²⁾ Teste exato de Fisher

⁽³⁾ Teste do Qui-quadrado

Legenda: NIHSS – Escala de AVC do NIH; p – nível de significância estatística; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Na análise multivariada encontramos dois fatores preditores independentes da ausência de resultado funcional favorável em 3 meses, para qualquer dos dois critérios utilizados (ausência de resultado funcional excelente ou não ser

5. Resultados

respondedor ao tratamento pela ERm): a pontuação na NIHSS na admissão e a ausência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS após 24 horas do tratamento. (tabelas 12 e 13)

Tabela 12 – Análise multivariada: fatores preditores independentes da ausência de resultado funcional excelente em 3 meses

FATORES PREDITORES DA AUSÊNCIA DE RESULTADO FUNCIONAL EXCELENTE	VALOR DE “p”	OR (IC 95%)
NIHSS na admissão (aumento de um ponto)	0,007	1,4 (1,1-1,8)
Ausência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas	0,007	17,4 (2,2-140,4)

Legenda: IC – intervalo de confiança; NIHSS – Escala de AVC do NIH; OR – odds ratio; p – nível de significância estatística

Tabela 13 - Análise multivariada: fatores preditores independentes de não ser respondedor ao tratamento pela Escala de Rankin modificada em 3 meses

FATORES PREDITORES DE NÃO SER RESPONDEDOR AO TRATAMENTO PELA ERm	VALOR DE “p”	OR (IC 95%)
NIHSS na admissão (aumento de um ponto)	0,02	1,3 (1,0-1,5)
Ausência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas	0,001	16,0 (3,1-83,7)

Legenda: ERm – Escala de Rankin modificada; IC – intervalo de confiança; NIHSS – Escala de AVC do NIH; OR – odds ratio; p – nível de significância estatística

5.12.2 Fatores associados à ocorrência de hemorragia cerebral

Na admissão, NIHSS > 15 , fenômeno de extinção, paresia de olhar conjugado ao exame neurológico e glicemia > 140 mg/dL se associaram, na análise univariada, com a ocorrência de hemorragia cerebral. A presença de embolia cardioaórtica como mecanismo causador do AVCI se associou com a ocorrência de HCA e o tempo ictus/rt-PA > 180 minutos se associou com a ocorrência de HCS. (tabela 14)

Na análise multivariada nenhum dos fatores demonstrados na análise univariada se confirmou como preditor independente da ocorrência de hemorragia cerebral.

Tabela 14 – Análise univariada: fatores associados a hemorragia cerebral

FATORES ASSOCIADOS A HEMORRAGIA CEREBRAL	VALOR DE “p”
NIHSS > 15	0,03 ⁽¹⁾
Fenômeno de extinção ao exame neurológico na admissão	0,002 ⁽²⁾
Paresia de olhar conjugado ao exame neurológico na admissão	0,04 ⁽³⁾
Glicemia > 140 mg/dL na admissão	0,04 ⁽³⁾
Tempo ictus/rt-PA > 180 minutos ⁽⁴⁾	0,03 ⁽³⁾
Embolia cardioaórtica como mecanismo causador do AVCI ⁽⁵⁾	0,03 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney⁽²⁾ Teste do Qui-quadrado⁽³⁾ Teste exato de Fisher⁽⁴⁾ Associação com hemorragia cerebral sintomática⁽⁵⁾ Associação com hemorragia cerebral assintomática

Legenda: AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; NIHSS – Escala de AVC do NIH; p – nível de significância estatística; rt-PA – ativador do plasminogênio tecidual

5.12.3 Fatores associados ao óbito em 3 meses

Os fatores associados ao óbito em 3 meses, em uma análise univariada, foram a NIHSS na admissão ($p = 0,003$; teste de Mann-Whitney) e a redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas ($p = 0,001$; teste do Qui-quadrado). Submetendo estes fatores a uma análise multivariada identificamos apenas a ausência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas como preditor independente de óbito. (tabela 15)

Tabela 15 - Análise multivariada: fatores preditores independentes de óbito em 3 meses

FATORES PREDITORES DE ÓBITO	VALOR DE “p”	OR (IC 95%)
Ausência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas	0,009	17,1 (2,0-144,4)

Legenda: IC – intervalo de confiança; NIHSS – Escala de AVC do NIH; OR – odds ratio; p – nível de significância estatística

6. DISCUSSÃO

Características específicas de um serviço médico de emergência podem exercer influência direta e indireta nos cuidados para com os pacientes ali atendidos, bem como nos resultados obtidos. Este conceito é especialmente importante no tratamento dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) e, em particular, no uso da medicação trombolítica.

Certos de que a compreensão dos aspectos envolvidos no tratamento dos pacientes com AVCI pode contribuir para maior eficiência do mesmo e, mais especificamente, do tratamento intravenoso com ativador tecidual do plasminogênio (rt-PA), passamos a analisar as características do atendimento local e o perfil dos pacientes tratados com rt-PA intravenoso na Clínica Neurológica do HCFMUSP. Os resultados obtidos alicerçam a discussão que se segue, a qual busca demonstrar a capacidade local para aplicar essa modalidade de tratamento com resultados semelhantes aos de outros serviços de referência, além de orientar medidas para promover o desenvolvimento e a integração da estrutura local de forma a aperfeiçoar o atendimento aos pacientes com AVCI, não somente no tocante ao tratamento trombolítico intravenoso, mas também a qualquer forma de tratamento que necessite de uma dinâmica semelhante.

6.1 Frequência anual de pacientes tratados

A frequência anual de pacientes tratados com rt-PA intravenoso variou no período estudado, ficando restrita a um paciente no ano de 1999. As causas associadas a esse fato incluíram: características regionais do atendimento à saúde, inadequações no fluxograma local de atendimento aos pacientes com AVCI, renovação periódica dos alunos e residentes de medicina nos setores de emergência, disponibilidade flutuante de leitos monitorados para o acompanhamento dos pacientes tratados e o interesse pessoal dos profissionais pelas doenças cerebrovasculares, mais especificamente, pelo tratamento do AVCI agudo. Não obtivemos dados suficientes para aquilatar o impacto específico de cada uma dessas causas, mas um planejamento estratégico com o objetivo de aumentar a frequência de pacientes tratados com rt-PA intravenoso deveria considerá-las.

6.2 Organização do atendimento ao AVCI agudo

Apesar do rt-PA intravenoso ser utilizado para tratamento do AVCI há vários anos, aqui e em outros serviços médicos da cidade, não observamos um gerenciamento regional específico para os pacientes com AVCI agudo, de forma a que os mesmos pudessem ser encaminhados com prioridade a centros habilitados e experientes no tratamento trombolítico. Um gerenciamento regional desses pacientes poderia melhorar a qualidade do atendimento e aumentar a captação de pacientes elegíveis para o tratamento com rt-PA intravenoso. WOJNER-ALEXANDROV et al.⁷⁰ demonstrou melhora no padrão de atendimento aos pacientes com AVCI agudo

na cidade americana de Houston após implantar medidas de intervenção educativa hospitalar, pré-hospitalar e pública, que incluíram a divulgação de hospitais de referência para o tratamento do AVCI através de diversos meios de comunicação. GROND et al.⁷¹ relatou a experiência da cidade alemã de Colônia, onde se realizou um projeto cooperativo para oferecer tratamento com rt-PA intravenoso ao maior número possível de pacientes com AVCI. O hospital universitário da cidade foi eleito como referência para o tratamento trombolítico, sendo então definidos critérios para o encaminhamento de pacientes a esse hospital. Os pacientes encaminhados, porém não elegíveis para trombólise, bem como os não encaminhados, eram tratados nos outros hospitais participantes do projeto cooperativo. Os pacientes encaminhados ao hospital universitário e tratados com rt-PA eram devolvidos aos hospitais de origem após a primeira semana. É possível que um modelo semelhante, porém adaptado às proporções de uma grande cidade como São Paulo, auxiliasse no direcionamento dos pacientes elegíveis a hospitais de referência para o tratamento trombolítico.

Durante o período estudado verificamos a inexistência de um fluxograma multiprofissional, multidisciplinar, integrado e específico para o atendimento dos pacientes com AVCI agudo no complexo HCFMUSP. As conseqüências desta situação foram percebidas pela ausência do encaminhamento imediato dos casos suspeitos de AVCI agudo à sala de emergência, pela demora na instalação das medidas iniciais de tratamento, pela inexistência de uma rotina laboratorial diferenciada para os casos de AVCI agudo, priorizando a análise e a liberação dos resultados, pela ausência de uma rotina administrativa adequada à necessidade de exames complementares rápidos, particularmente a TCC, e pela falta de integração entre os diversos setores de emergência. Essas deficiências causaram perda de tempo

em uma situação médica na qual o tratamento deve ser iniciado no menor tempo possível. TILLEY et al.⁷² relatou a utilização de medidas de qualidade total no estudo NINDS baseadas no desenvolvimento de fluxogramas relacionados especificamente ao atendimento dos pacientes com AVCI agudo e adequados às particularidades de cada local. Assim, o desenvolvimento de um fluxograma integrado no HCFMUSP, adequado à realidade local, poderia melhorar a qualidade do atendimento a esses pacientes.

Observamos que a rotatividade dos acadêmicos e médicos residentes é grande, o que pode ter reduzido a sensibilidade dos profissionais para o diagnóstico do AVCI e para os critérios de elegibilidade para o uso do rt-PA intravenoso. KATZAN et al.⁷³ observou aumento no número de pacientes tratados com rt-PA e redução nas violações de protocolo através de medidas que incluíram programas de educação médica continuada sobre AVCI e tratamento trombolítico intravenoso. É provável que os setores de emergência do HCFMUSP necessitem de programas freqüentes de conscientização e sensibilização para os aspectos diagnósticos do AVCI e para os critérios de uso do tratamento trombolítico. Esses programas devem se estender aos outros profissionais dos setores de emergência, como técnicos, enfermeiros, porteiros e funcionários administrativos.

Verificamos também a ausência de uma unidade dedicada especificamente ao tratamento do AVCI agudo. A maioria dos pacientes recebeu o rt-PA intravenoso ainda no ambiente do pronto socorro (PSN ou InCor), sendo posteriormente transferida para unidades de terapia intensiva geral com vagas disponíveis na ocasião. Nessas unidades, a ausência de protocolos específicos para os pacientes

tratados com rt-PA intravenoso trouxe dificuldades. Em alguns casos, o início da infusão do rt-PA sofreu atraso em decorrência da falta de conhecimento dos profissionais quanto ao preparo da medicação (diluição, cálculo de dose e montagem da bomba de infusão). Um paciente apresentou hemorragia digestiva alta após a passagem inadvertida de uma sonda nasogástrica nas primeiras horas após a administração do rt-PA e muitos apresentaram controle inadequado da pressão arterial nas primeiras 24 horas após o tratamento. Diversas publicações enfatizam a importância de um espaço físico dedicado ao atendimento de pacientes com AVC, demonstrando melhores resultados funcionais⁷⁴. BIRBECK et al.⁷⁵ avaliou o efeito na redução da mortalidade determinado por diferentes tipos de atendimento aos pacientes com AVC. Houve significativa redução da mortalidade nos pacientes tratados em unidades dedicadas ao tratamento do AVC, mas não entre os pacientes tratados fora dessas unidades, apesar da existência de uma enfermaria específica para internação de pacientes com AVC, protocolos de conduta e especialistas em AVC.

O interesse pessoal dos profissionais pelas doenças cerebrovasculares e sua disponibilidade no atendimento e tratamento dos pacientes com AVCI agudo foram aspectos também relevantes. Pudemos observar resultados do esforço individual de alguns profissionais da emergência (neurologistas, clínicos, cardiologistas, radiologistas, enfermeiros e outros) para efetivamente tratar com rt-PA intravenoso os pacientes elegíveis para isto. Entretanto, a falta de uma rotina de atendimento integrada e diferenciada para esses casos trouxe dificuldades à equipe de neurologia de emergência do HCFMUSP que muitas vezes se encontrava sobrecarregada pela demanda do atendimento neurológico geral. Por vezes, a necessidade do

deslocamento do neurologista até outros setores do complexo hospitalar, onde se encontrava o paciente, foi um fator de agravo a essa situação.

Nesse contexto, a Equipe de AVC agudo assumiu o papel de aumentar a disponibilidade do serviço de neurologia para o atendimento rápido dessa emergência e permitir a administração do rt-PA intravenoso a um número maior de pacientes elegíveis. O benefício de uma equipe de AVC é enfatizado por LATTIMORE et al.⁷⁶, que observou um aumento de 1,5% para 10,5% no número de casos tratados com rt-PA intravenoso após a instituição de uma equipe de AVC acionada por “pager”.

6.3 Local do primeiro atendimento médico

A maioria dos pacientes recebeu o primeiro atendimento médico no próprio HCFMUSP e uma parcela considerável destes (22%) apresentou os primeiros sintomas no próprio hospital. Embora o HCFMUSP seja referência para diversos serviços de emergência, apenas quatro pacientes (8%) tratados com rt-PA intravenoso receberam primeiro atendimento em outro hospital (HU). Por vezes os pacientes que chegaram ao HCFMUSP acima da janela terapêutica para trombólise intravenosa haviam recebido atendimento inicial em outros serviços de emergência, sem estrutura adequada para esse tratamento, onde tempo tinha sido gasto com exames complementares e medidas terapêuticas de pequeno ou nenhum impacto na fase aguda do AVCI. CONFORTO et al.⁷⁷, colhendo dados retrospectivos de 192 pacientes admitidos no Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP com

diagnóstico de AVC durante um período de 14 semanas do ano de 2004, observou que 22% dos pacientes com AVC eram provenientes de outros serviços de emergência. É possível que a priorização da transferência desses pacientes diretamente para hospitais de referência também aumente a captação de pacientes com AVCI elegíveis para o uso do rt-PA intravenoso. O encaminhamento direto de casos de traumatismo crânio-encefálico grave para hospitais de referência mostrou-se mais eficiente na redução da mortalidade do que a transferência indireta⁷⁸. Informações demográficas e epidemiológicas regionais também podem auxiliar na elaboração de um plano de gerenciamento integrado, baseado na frequência de casos de AVC nas diversas regiões da cidade, na localização dos hospitais estruturados para o atendimento do AVC agudo e na cobertura regional do serviço de ambulâncias^{79,80}, permitindo que os pacientes tenham acesso mais rápido ao tratamento trombolítico intravenoso.

6.4 Local do atendimento no HCFMUSP

Os dois principais locais onde os pacientes tratados com rt-PA intravenoso receberam atendimento no HCFMUSP foram o PSN (43%) e o InCor (43%). Os pacientes atendidos no PSN foram, em sua maioria, pacientes com vínculo ambulatorial no HCFMUSP e pacientes externos. Os pacientes atendidos no InCor foram, em sua maioria, pacientes com vínculo ambulatorial no InCor que lá procuraram pronto-socorro, embora apresentando sintomas neurológicos agudos. O conhecimento desse perfil pode auxiliar na elaboração de medidas educativas e de

conscientização sobre AVC para os pacientes e familiares que são assistidos nesses locais.

6.5 Horário do início dos sintomas

A maioria dos pacientes foi tratada durante o período diurno. Embora os prontos-socorros do HCFMUSP atendam pacientes durante as 24 horas do dia e a Equipe de AVC agudo permaneça acessível de forma ininterrupta, o número de pacientes tratados com rt-PA cujo início dos sintomas ocorreu durante a madrugada foi baixo (cinco de 51 pacientes). A principal razão para este fato foi o pequeno número de casos cujos sintomas foram percebidos nesse período do dia. Os pacientes que acordaram com o déficit neurológico tiveram o horário do ictus estimado a partir da última ocasião em que haviam sido vistos normais. Este cálculo resultou, na maioria dos casos, numa estimativa de tempo de evolução superior a 180 minutos, contra-indicando o tratamento trombolítico intravenoso. Algumas vezes, aspectos peculiares da história médica permitem aumentar a precisão da estimativa do tempo de evolução, como o horário da programação de televisão que estava sendo assistida no momento do ictus ou uma atividade qualquer que, embora não testemunhada, não poderia ter sido realizada pelo paciente se já apresentasse o déficit neurológico. Mesmo com a utilização de estratégias semelhantes, é difícil aplicar tratamentos de fase aguda a esse grupo de pacientes que não é pequeno, já que aproximadamente 25% dos pacientes com AVCI observam o déficit neurológico ao acordar^{81,82}. FINK et al.⁸³ avaliou um grupo de pacientes que acordaram com o AVCI e observou que alguns deles apresentavam exames de ressonância magnética funcional com

características aparentemente favoráveis ao tratamento trombolítico. Todavia, a aplicação dessas informações na prática clínica não está definida. O estudo multicêntrico “Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial II” (AbESTT II) incluiu inicialmente um grupo de pacientes que acordaram com o déficit neurológico para avaliar o benefício do abciximab, via intravenosa, na fase aguda do AVCI. Entretanto, a frequência de hemorragia cerebral foi maior nesse grupo de pacientes, levando à proibição da inclusão dos mesmos⁸⁴.

6.6 Tempo das etapas do atendimento ao AVCI

A média de tempo ictus/admissão nos pacientes tratados com rt-PA intravenoso foi de aproximadamente 60 minutos. O tempo ictus/admissão se mostrou associado ao tempo ictus/rt-PA, reforçando a importância de conhecer os fatores a ele relacionados a fim de reduzi-lo, contribuindo para a redução do tempo ictus/rt-PA. Não sabemos quantos pacientes com AVCI e menos de 3 horas de evolução chegaram ao HCFMUSP durante o período estudado. Entretanto, essa média de tempo ictus/admissão nos pacientes tratados sugere que o serviço local pode ter apresentado dificuldade para tratar pacientes que chegaram mais tardiamente, possivelmente pela morosidade do atendimento hospitalar.

CONFORTO et al.⁷⁷ observou que apenas 11% dos pacientes com AVCI que chegaram ao HCFMUSP o fizeram com menos de 3 horas de evolução. Embora o período analisado em seu estudo tenha sido curto, dificultando sua generalização para outros períodos, não há dúvida que a porcentagem de pacientes que chega

rapidamente ao HCFMUSP após o ictus ainda é pequena. Este fato pode ser atribuído ao baixo grau de reconhecimento popular dos sinais e sintomas que caracterizam um AVC e ao desconhecimento sobre a existência do tratamento trombolítico. PANCIOLI et al.⁸⁵, em 1998, observou que apenas 57% do público entrevistado sabia nomear pelo menos um sinal de alerta para AVC e apenas 68% sabia nomear pelo menos um fator de risco para AVC. BARBER et al.⁸⁶, em 2001, observou que muitos pacientes chegam tardiamente ao atendimento por não reconhecerem a importância e potencial gravidade dos sintomas, optando por aguardar sua melhora espontânea ou, ainda, sendo encaminhados para hospitais despreparados para oferecer o tratamento trombolítico. PONTES NETO et al.⁸⁷ observou, em um estudo multicêntrico nacional que entrevistou 800 indivíduos em quatro cidades, que 37% dos entrevistados não sabia existir tratamento para o acidente vascular cerebral isquêmico e nenhum dos 800 entrevistados referia o tratamento trombolítico como opção terapêutica para o AVCI. Esses dados reforçam a necessidade urgente de educação comunitária com o fim de aumentar o grau de alerta para um possível caso de AVC, enfatizando a importância do atendimento rápido.

Embora o tempo admissão/tomografia, cuja mediana foi 35 minutos, esteve dentro do recomendado pela literatura, houve variação significativa do mesmo entre os locais do atendimento no complexo HCFMUSP. O InCor apresentou maior tempo admissão/tomografia, o que pode ser explicado pelas seguintes razões: distância entre o setor de tomografia do InCor e seu pronto-socorro, demandando mais tempo no transporte do paciente para a realização do exame; necessidade eventual, durante o período noturno, do transporte dos pacientes atendidos no InCor até o setor de tomografia do PSN para a realização do exame. LINDSBERG et al.⁸⁸ observou uma

redução significativa no tempo das etapas do atendimento e tratamento após modificações na organização do serviço de emergência, que incluíram o remanejamento do aparelho de tomografia para o ambiente do pronto-socorro. Portanto, é possível que uma reorganização estrutural reduzisse o tempo admissão/tomografia no InCor e contribuísse para acelerar o início do tratamento trombolítico.

Por outro lado, o menor tempo admissão/tomografia observado no grupo de pacientes provenientes do HU pode ser explicado pelo preparo antecipado da equipe do PSN para a sua chegada através do contato telefônico prévio ao encaminhamento dos mesmos. A comunicação prévia com o serviço de emergência agiliza o atendimento hospitalar após a chegada do paciente^{89,90} e, juntamente com um gerenciamento regional dos casos de AVC agudo, poderia aumentar a eficiência do HCFMUSP para tratar pacientes com rt-PA intravenoso.

A mediana do tempo admissão/rt-PA (90 minutos) foi acima do recomendado na literatura e os pacientes que chegaram ao hospital com menor tempo ictus/admissão apresentaram, paradoxalmente, maior tempo admissão/rt-PA. Uma razão para este fato poderia ser a maior gravidade dos pacientes que chegaram primeiro, o que demandaria mais tempo nos cuidados hospitalares destes até a administração do rt-PA. Entretanto, essa diferença não alcançou significância estatística ($p = 0,06$), o que pode ter acontecido pelo pequeno número de pacientes com déficits neurológicos leves em nossa casuística.

Por outro lado, observamos que o tempo admissão/rt-PA foi significativamente maior nos pacientes com déficits neurológicos leves ou moderados que chegaram

com menor tempo ictus/admissão, e isto aparentemente relacionado ao aumento do tempo admissão/tomografia. Pareceu não haver uma priorização no atendimento, mas sim uma tendência a se considerar o tempo ideal para tratamento como “até 3 horas” e não como “o mais rápido possível”. Este comportamento não ocorreu de forma significativa nos pacientes com déficit neurológico grave.

A morosidade no atendimento hospitalar dos pacientes com AVCI que apresentam déficits neurológicos de menor intensidade é um fato observado por ALBERS et al.⁴³, WESTER et al.⁹¹ e CHAPMAN et al.⁹², os quais consideram que a associação negativa entre os tempos ictus/admissão e admissão/rt-PA deva ser foco para abordagens educativas, já que a resposta terapêutica ao rt-PA está inversamente associada ao tempo ictus/rt-PA e, portanto, o alvo não deve ser apenas tratar em até 3 horas, mas sim, tratar o mais rápido possível.

As causas de aumento no tempo admissão/rt-PA, observadas durante o estudo, incluíram: necessidade de tratamento anti-hipertensivo antes de iniciar o rt-PA, demora na chegada da Equipe de AVC agudo, dificuldade no contato com a família ou responsável para autorização do tratamento, e demora na obtenção da medicação. O atraso na realização da TCC contribuiu significativamente para o aumento no tempo admissão/rt-PA, especialmente no grupo de pacientes atendidos no InCor.

Embora a recomendação para o tempo admissão/rt-PA seja de, no máximo, 60 minutos, vários centros relatam dificuldade de cumprir esta recomendação^{48,93,94,95,96}, refletindo a grande dificuldade prática na organização de uma estrutura e na integração entre os diversos setores internos participantes do atendimento aos pacientes com AVCI agudo. As mesmas dificuldades foram observadas em nosso

estudo. Elas foram particularmente evidentes quando analisamos a dinâmica do atendimento prestado aos pacientes cujo AVCI ocorreu dentro do complexo HCFMUSP. Os tempos admissão/tomografia e ictus/rt-PA observados neste grupo foram semelhantes aos tempos observados no grupo no qual o AVCI ocorreu fora do complexo HCFMUSP. A importância desse fato reside em que os pacientes com AVCI de ocorrência hospitalar teriam potencial para receber tratamento mais rápido, o que não aconteceu. Dentro desse mesmo aspecto, observamos que o tempo admissão/rt-PA foi elevado nos pacientes das enfermarias do ICHC, embora não estatisticamente significativa. Em parte, esse fato pode ter ocorrido devido às características do funcionamento das enfermarias do ICHC, onde a cobertura médica de intercorrências ficou reduzida no período noturno, sob responsabilidade dos médicos plantonistas das enfermarias, o que pode ter dificultado o rápido encaminhamento desses casos ao setor de emergência.

Metade dos casos de AVCI ocorridos no complexo HCFMUSP (seis de 11 pacientes) estava no InCor e um paciente na enfermaria da cirurgia vascular. BLACKER⁹⁷ ressaltou a importância dos setores de cardiologia e cirurgia vascular como fontes de casos de AVCI de ocorrência hospitalar, alertando que estes setores precisam ser bem treinados para o reconhecimento e encaminhamento dos casos de AVCI. Durante o período do estudo observamos alguns casos em que o ictus ocorreu durante ou logo após uma angiografia coronariana, razão pela qual julgamos que o setor de hemodinâmica também deva ser incluído entre aqueles com necessidade de maior treinamento.

A análise da evolução do tempo das etapas do atendimento durante o período do estudo revelou que, de forma geral, esses tempos melhoraram. Entretanto, a análise específica dos tempos ictus/admissão e admissão/tomografia sugeriu duas realidades opostas: no PSN, alguns pacientes com maior tempo ictus/admissão puderam ser tratados graças a uma melhora na dinâmica do atendimento, especialmente no tempo admissão/tomografia. Em contrapartida, no InCor, apesar da piora no tempo admissão/tomografia, alguns pacientes puderam ser tratados provavelmente por terem se apresentado com menor tempo ictus/admissão.

6.7 Fatores de risco e mecanismo do AVCI

Em nosso estudo, a frequência de insuficiência cardíaca congestiva (39%) e embolia de origem cardíaca (54%) foram maiores que no estudo NINDS³² (15% e 44%, respectivamente). Em contrapartida, nossa frequência de pacientes com aterosclerose de grande artéria (18%) e oclusão de pequena artéria (6%) foi menor em comparação àquele estudo (38% e 16%, respectivamente). No estudo NINDS, embora o benefício do tratamento trombolítico tenha se estendido a todos os mecanismos, os pacientes tratados com rt-PA e com mecanismo “embolia de origem cardíaca” apresentaram menor porcentagem de resultado funcional excelente em comparação aos mecanismos “aterosclerose de grande artéria” e “oclusão de pequena artéria”. Assim, é possível que o perfil dos nossos pacientes, com relação aos fatores de risco e mecanismo, tenha exercido alguma influência sobre o resultado do tratamento com rt-PA intravenoso e, por isso, devesse ser considerado na comparação de nossos resultados com aqueles do estudo NINDS e outros.

Dissecção arterial foi o mecanismo causador do AVCI em 8% dos casos e nenhum destes pacientes apresentou complicações relacionadas ao uso do rt-PA. GEORGIADIS et al.⁹⁸, revendo algumas séries de casos, observou que o uso do rt-PA intravenoso em pacientes com AVCI agudo secundário à dissecção arterial parece ser seguro, não aumentando o risco de complicações.

6.8 Exames laboratoriais

Na maioria dos casos, os resultados dos exames laboratoriais chegaram após o início do tratamento com rt-PA. Durante o estudo, não os aguardamos para iniciar o tratamento trombolítico, exceto em pacientes com suspeita de um risco hemorrágico aumentado. Não ocorreram complicações que seriam potencialmente evitáveis pela análise prévia dos exames laboratoriais. Entre os pacientes tratados, nenhum estava em uso de anticoagulante oral. Em parte isto ocorreu pela dificuldade de se obter resultado rápido dos exames de TP. Alguns pacientes que estavam usando anticoagulante oral e apresentavam tempo de protrombina em nível abaixo do terapêutico não puderam ser incluídos pois o resultado do TP só chegou posteriormente ao tempo hábil para o tratamento com rt-PA intravenoso.

Durante o período do estudo, após contatos periódicos com o laboratório central do HCFMUSP, observamos redução progressiva no tempo admissão/laboratório, embora o mesmo ainda tenha permanecido elevado, sobretudo em relação aos exames de coagulação (TP e TTPA). Por essa razão, continuamos a iniciar o tratamento sem aguardar os resultados laboratoriais, salvo nos casos suspeitos. Essa

conduta é também aceita por GOTTESMAN et al.⁹⁹, o qual propõe que a espera do resultado dos exames de coagulação seja desnecessária em pacientes que não estejam em uso de anticoagulantes ou realizando hemodiálise.

6.9 Tomografia computadorizada de crânio

Em nosso estudo, de forma semelhante ao estudo NINDS, a presença de alterações isquêmicas recentes na TCC não foi um critério de exclusão.

Embora o número de pacientes com resultado funcional favorável tenha sido maior entre os pacientes com tomografia pré-tratamento normal ou quase normal (ASPECTS 10 ou 9, respectivamente), não observamos associação significativa entre características tomográficas na admissão e ocorrência de resultados funcionais favoráveis em 3 meses. Isto pode ter ocorrido pelo baixo número de pacientes com alterações isquêmicas recentes na tomografia na admissão.

A associação entre alterações isquêmicas recentes na TCC, pelo critério ASPECTS, e o resultado do tratamento trombolítico intravenoso é controversa. HILL et al.¹⁰⁰ usou o critério ASPECTS para analisar retrospectivamente as tomografias do estudo PROACT II⁶⁸, um estudo sobre tratamento trombolítico intra-arterial em pacientes com AVCI e até 6 horas de evolução clínica, e observou uma associação entre pontuações maiores que sete e maior chance de benefício terapêutico. Entretanto, DEMCHUK et al.¹⁰¹ e WEIR et al.¹⁰² analisaram retrospectivamente as tomografias dos estudos com rt-PA intravenoso até 3 horas de evolução clínica (NINDS e CASES) e concluíram que, embora altas pontuações no ASPECTS

aumentem a chance de resultado funcional favorável ao final de 3 meses, é temerário utilizar esse critério tomográfico em casos individuais para estimar qual será o efeito terapêutico do rt-PA intravenoso. Da mesma forma, PATEL et al.¹⁰³ analisou retrospectivamente as tomografias do estudo NINDS, utilizando os critérios tomográficos do estudo ECASS, e observou associação entre a presença de alterações isquêmicas recentes na tomografia e a intensidade do déficit neurológico, mas não observou uma associação independente entre a presença das alterações isquêmicas recentes na tomografia e o resultado do tratamento trombolítico intravenoso. Portanto, esses estudos sugerem que a presença de alterações isquêmicas recentes na tomografia, pelos critérios ECASS ou ASPECTS, não deva ser utilizada de forma isolada para uma estimativa do resultado do tratamento trombolítico, mas em combinação com outras variáveis, como a própria intensidade do déficit neurológico e o tempo de evolução clínica.

Em alguns casos observamos discrepâncias entre a intensidade do déficit neurológico e a tomografia computadorizada de crânio. Pacientes com quadros neurológicos mais graves do que os sugeridos pela TCC e vice-versa, apresentaram resultados variados com o tratamento trombolítico. Isso concorda com trabalho de KENT et al.¹⁰⁴, que sugere cautela na interpretação do “mismatch” clínico-tomográfico com relação ao resultado do tratamento.

O único paciente de nossa casuística com baixa pontuação no ASPECTS (sete pontos) apresentou hemorragia cerebral sintomática fatal com imagem tomográfica do tipo PH-2. Embora este resultado deva ser interpretado com cautela, o achado concorda com o trabalho de DZIALOWSKI et al.¹⁰⁵, que observa uma associação

significante entre pontuações ASPECTS 0 a 7 e maior risco de hemorragia cerebral sintomática nos pacientes tratados com rt-PA intravenoso.

Apesar das questões acima levantadas, a utilização dos critérios ASPECTS na análise tomográfica dos pacientes com AVCI agudo no HCFMUSP poderia trazer benefícios, no sentido de aumentar a sensibilidade do reconhecimento de alterações isquêmicas recentes nos exames tomográficos do pronto-socorro do HCFMUSP.

O padrão tomográfico PH-2 se associou significativamente com a ocorrência de hemorragia cerebral sintomática e os padrões HI-1, HI-2 e PH-1 com hemorragia cerebral assintomática, o que está em concordância com a literatura médica. TROUILLAS et al.⁶⁴, em 2006, revisou os estudos multicêntricos sobre tratamento trombolítico intravenoso e intra-arterial para AVCI e observou que as apresentações tomográficas do tipo HI-1, HI-2 e PH-1 não costumam causar piora no quadro neurológico, ao contrário da apresentação tomográfica do tipo PH-2. O autor considerou não haver associação entre os padrões HI-1, HI-2 e PH-1 e o tratamento trombolítico propriamente dito, mas sim a extensão do infarto e a gravidade clínica. O padrão tomográfico PH-2, segundo o autor, não está associado à gravidade clínica, mas ao próprio tratamento trombolítico, a alterações da hemostasia e a violações do protocolo.

6.10 Violações do protocolo

Violações do protocolo ocorreram em 16% dos pacientes. Em uma análise univariada observamos a associação entre a violação do tempo ictus/rt-PA acima de

180 minutos e hemorragia sintomática, o que não se confirmou na análise multivariada. LOPEZ-YUNES et al.¹⁰⁶ observou associação entre violações protocolares e hemorragia cerebral sintomática e sistêmica. Em seu estudo ocorreram violações em 16% dos casos. Outras publicações registram violações em até 67% dos casos, como no estudo envolvendo a área de Connecticut¹⁰⁷. Entretanto, a associação entre tratamento acima de 180 minutos e ocorrência de hemorragias é controversa, já que em estudos onde esse tipo de violação protocolar foi mais freqüente, como o estudo STARS (41%) e a casuística de Cleveland (26%), essa associação não foi observada.

6.11 Quadro clínico e evolução clínica

Nossos pacientes apresentavam quadros neurológicos mais graves na admissão (NIHSS com mediana 17) em comparação a diversas séries publicadas (NIHSS com mediana 12 a 14)^{32,43,44,48,108}. Segundo ADAMS et al.^{58,109}, a intensidade do déficit neurológico na admissão está associada ao resultado funcional e à freqüência de complicações hemorrágicas. Assim, é possível que a maior intensidade do déficit neurológico tenha contribuído para a menor freqüência de pacientes com resultado funcional excelente em nosso estudo (29%) quando comparado ao estudo NINDS (39%). O perfil mais grave dos nossos pacientes também pode explicar a associação observada entre menor tempo ictus/rt-PA e ausência de resultado funcional favorável. Embora isso, a princípio, pareça se opor ao observado em diversos estudos experimentais e clínicos, os quais mostram associação entre tratamento mais rápido e maior probabilidade de resposta ao tratamento, explica-se em nosso estudo pela

maior frequência de déficits neurológicos graves na admissão ($\text{NIHSS} \geq 15$) entre os pacientes com menor tempo ictus/rt-PA. Embora não tenha alcançado significância estatística, é provável que este fato tenha sido facilitado pelo menor tempo ictus/admissão observado no grupo de pacientes graves. HACKE et al.³⁶ analisou de forma combinada os pacientes dos estudos ATLANTIS, ECASS e NINDS, e observou que os pacientes com déficit neurológico mais grave chegaram primeiramente ao atendimento médico e, no grupo controle, apresentaram maior taxa de mortalidade em três meses (21%, 16%, 12% e 10% dos pacientes com tempo ictus/rt-PA de 0-90, 91-180, 181-270 e 271-360 minutos, respectivamente)¹¹⁰. Esse fato, contudo, não diminui a importância da agilidade na administração do rt-PA intravenoso aos pacientes com déficits neurológicos moderados e graves que chegam primeiramente ao atendimento, pois, conforme observado no estudo NINDS, esses também apresentam benefício do tratamento trombolítico em relação ao grupo controle¹¹¹.

Entre nossos pacientes, apenas um apresentava déficit neurológico leve ($\text{NIHSS} \leq 7$). As causas para esse fato não foram avaliadas, mas podem ter incluído: baixa frequência de pacientes com AVCI e déficits neurológicos leves no HCFMUSP; chegada tardia dos mesmos, pelo atraso no reconhecimento do diagnóstico ou pela passagem inicial em outros serviços, com posterior transferência para o HCFMUSP; e falta de prioridade no atendimento desses pacientes no HCFMUSP, pela ausência do reconhecimento imediato do diagnóstico no próprio pronto-socorro ou pela menor valorização, por parte dos profissionais envolvidos, do tratamento trombolítico nos pacientes com déficits neurológicos leves.

6.12 Complicações do tratamento

A frequência de hemorragia cerebral sintomática (HCS) entre os pacientes tratados com rt-PA intravenoso no HCFMUSP foi semelhante à frequência observada em séries internacionais, como a do estudo NINDS (6%) e também nacionais, como a de Porto Alegre (6%)⁵⁴.

Os pacientes com HCS apresentaram valores maiores de NIHSS na admissão, com mediana 20 pontos, semelhante à mediana do NIHSS entre os pacientes com HCS no estudo NINDS. Observamos, na análise univariada, associação entre déficit neurológico grave ($\text{NIHSS} \geq 15$) e hemorragia cerebral (assintomática e sintomática em conjunto). No estudo NINDS a intensidade do déficit neurológico se mostrou um preditor independente para hemorragia cerebral sintomática¹¹². O pequeno número de pacientes com hemorragia cerebral sintomática em nosso estudo não permitiu a realização de uma análise multivariada.

Não observamos complicações hemorrágicas significativas nos pacientes acima de 80 anos, embora este grupo de pacientes tenha correspondido a apenas 10% dos casos. O risco hemorrágico do tratamento trombolítico em pacientes idosos é um assunto para o qual ainda faltam dados conclusivos, lembrando que essa faixa etária foi excluída ou pouco representada nos diversos estudos multicêntricos com rt-PA^{113,114,115,116}. Em nossa experiência, pela incerteza quanto ao real impacto da idade sobre o risco hemorrágico, procuramos evitar a indicação do rt-PA intravenoso a pacientes idosos que apresentavam outros fatores com impacto também incerto no risco hemorrágico (uso de outros antiagregantes plaquetários que não a aspirina¹¹⁷ e

hipodensidade difusa da substância branca) e nos casos com grave comprometimento funcional ou cognitivo previamente ao AVCI.

Estudos em andamento, incluindo pacientes acima de 80 anos, como o “The Desmoteplase In Acute ischemic Stroke trial” (DIAS)¹¹⁸, o “Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Stroke” (DEDAS)¹¹⁹, o “The MRC Third International Stroke Trial” (IST-3)¹²⁰ e o “Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke” (SITS register)¹²¹, trarão mais informações e poderão auxiliar na decisão terapêutica em relação a esses pacientes na prática clínica.

O risco de hemorragia cerebral sintomática após rt-PA intravenoso em pacientes utilizando outros antiagregantes plaquetários não está definido. TANNE et al.¹¹⁷ observou aumento significativo do risco de hemorragia cerebral sintomática após rt-PA intravenoso associado ao uso de outros antiagregantes plaquetários que não a aspirina, especialmente a ticlopidina. Por outro lado, RIBO et al.¹²², em um estudo piloto, observou que os pacientes submetidos a tratamento com rt-PA intravenoso e que estavam em uso prévio de clopidogrel apresentavam maior taxa de recanalização após 2 horas, avaliada por Doppler Transcraniano, sem aumentar o risco hemorrágico. Embora nossos resultados não permitam uma definição quanto ao risco hemorrágico do rt-PA intravenoso em pacientes usando outros antiagregantes plaquetários, observamos a ocorrência de complicação hemorrágica com essa associação: um dos pacientes com hemorragia cerebral sintomática estava em uso associado de aspirina e clopidogrel, além de enoxaparina em dose profilática para TVP.

A taxa de HCA em nossa casuística (26%) foi maior que a do estudo NINDS (4,5%). Observamos, na análise univariada, que o mecanismo de AVCI por embolia cardioaórtica esteve associado à ocorrência de HCA. Da mesma forma, a frequência do mecanismo embólico (58%) e de alguns fatores de risco relacionados ao mesmo, como insuficiência cardíaca congestiva (39%) e fibrilação atrial (24%), foi maior em nossa casuística quando comparada ao estudo NINDS (44%, 15% e 19%, respectivamente).

LODDER et al.¹²³ e DEL ZOPPO et al.⁶² atribuem um maior risco de transformação hemorrágica aos infartos cerebrais causados por embolia de origem cardíaca. TANNER et al.¹¹⁷ observou associação independente entre fibrilação atrial, e outras doenças cardíacas, e hemorragia cerebral após tratamento trombolítico intravenoso com rt-PA. É possível, portanto, que a maior frequência de HCA observada entre nossos pacientes esteja relacionada, em parte, à maior frequência de AVCI causado por mecanismo embólico.

As complicações hemorrágicas extracerebrais foram, em quase todos os casos, controladas de maneira simples e não impediram a continuidade do tratamento trombolítico. No paciente que apresentou hemorragia digestiva alta após a passagem de sonda nasogástrica, esta ocorreu após o término da infusão intravenosa do rt-PA.

Os dois casos com complicações não hemorrágicas (angioedema orolingual e broncoespasmo) foram tratados clinicamente, com corticosteróides e agonistas β_2 -adrenérgicos, sem necessidade de interrupção do rt-PA. HILL et al.¹²⁴ relatou, em sua casuística de pacientes tratados com rt-PA intravenoso (176 pacientes), uma frequência de angioedema orolingual de 5%, fortemente relacionada ao uso prévio de

inibidores de enzima de conversão de angiotensina e infartos insulares e frontais. Em seu trabalho, o autor observou a importância da observação clínica do paciente durante o tratamento para o pronto reconhecimento dessa complicação que, embora geralmente benigna e facilmente controlável, pode eventualmente requerer tratamentos mais agressivos.

6.13 Óbitos

A frequência de óbitos foi maior em nosso estudo (28%), quando comparada a outras séries, como o estudo NINDS (18%) e a série de Porto Alegre-RS (16%). É provável que esse fato esteja ligado à gravidade clínica dos pacientes incluídos nessas diversas amostras, considerando que nossos pacientes apresentavam valores maiores na NIHSS na admissão (mediana 17) em comparação às outras duas casuísticas referidas (medianas 14 e 12, respectivamente).

6.14 Fatores prognósticos

O déficit neurológico na admissão, avaliado pela NIHSS, foi um preditor prognóstico independente em nossos pacientes. Observamos que os pacientes com valores menores na NIHSS na admissão apresentaram melhor resultado funcional. A frequência de pacientes com resultado funcional favorável foi bem maior entre aqueles com $\text{NIHSS} \leq 15$, quando comparada àqueles com $\text{NIHSS} > 15$ pontos. Nenhum paciente com $\text{NIHSS} > 20$ alcançou resultado funcional favorável.

Embora a idade não tenha se associado, em nosso estudo, com o resultado funcional, isso ocorreu com a interação entre a intensidade do déficit neurológico e a idade. Entre os pacientes com déficit neurológico grave ($\text{NIHSS} \geq 15$), a frequência de pacientes respondedores ao tratamento pela ERM diminuiu significativamente com o aumento da idade, de forma que, após os 70 anos nenhum paciente alcançou esse resultado funcional. Entretanto, entre os pacientes com déficits neurológicos moderados, mesmo uma idade acima de 80 anos não impediu um resultado funcional favorável. Não há consenso sobre a indicação de rt-PA intravenoso para pacientes com AVCI e idade acima de 80 anos. Embora alguns estudos demonstrem que a frequência de resultados funcionais favoráveis diminui e a mortalidade cresce conforme a faixa etária aumenta^{111,125,126,127}, é provável que uma idade acima de 80 anos não deva ser utilizada como critério absoluto para contra-indicar o tratamento, mas deva ser levada em consideração, sobretudo nos pacientes com valores limítrofes em outros critérios de inclusão e exclusão.

O grupo de pacientes que não obtiveram redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas apresentou maior frequência de resultado funcional desfavorável e óbito. Na análise multivariada esse fator prognóstico se mostrou independente para os dois desfechos, aumentando em torno de 17 vezes a chance de sua ocorrência. Algumas publicações demonstram que uma significativa redução na NIHSS em 24 horas aumenta a chance de resultado funcional favorável em 3 meses^{128,129}. Outras relacionam a melhora na NIHSS em 24 horas com melhores padrões de recanalização arterial, avaliados através de doppler transcraniano^{130,131}. SAPOSNIK et al.¹³², à semelhança do nosso estudo, demonstra associação entre a ausência de redução ≥ 4 pontos na NIHSS em 24 horas e resultado funcional desfavorável e

óbito. Portanto, a ausência de redução significativa da NIHSS em 24 horas pode servir como preditor de resultado funcional desfavorável.

Glicemia acima de 140 mg/dL na admissão se associou, em nossa casuística, a resultado funcional desfavorável e hemorragia na análise univariada. BRUNO et al.¹³³, analisando os pacientes do estudo NINDS, demonstrou a associação entre hiperglicemia e prognóstico ruim, bem como hemorragia cerebral. ALVAREZ-SABIN et al.¹³⁴ observou que glicemia acima de 140 mg/dL na admissão é preditor independente de mau prognóstico em 3 meses, definido em seu estudo como uma pontuação na ERM ≥ 3 . Em nosso estudo, na análise multivariada, o valor de glicemia acima de 140 mg/dL não se mostrou preditor independente, possivelmente pela sua interação com outros fatores, como a própria intensidade do déficit neurológico. MATZ et al.¹³⁵ observou que hiperglicemia é extremamente comum na fase aguda do AVCI e que a pontuação na NIHSS na admissão está associada, de forma independente, ao diagnóstico de casos novos de *Diabetes mellitus*, embora não esteja definido se a hiperglicemia é causa ou efeito nessa associação. De qualquer forma, esse aspecto é de grande importância no tratamento do paciente com AVCI agudo, reforçando a necessidade do controle da glicemia.

6.15 Estratégias para melhoria do atendimento e dos resultados

COCHO et al.¹³⁶ observou que alguns pacientes elegíveis para o tratamento trombolítico intravenoso não o recebem por razões evitáveis, como atraso na avaliação neurológica, dúvida clínica, atraso no exame tomográfico e recusa no

consentimento. Assim, diferentes formas de intervenção no sistema podem contribuir para a melhoria do atendimento, aumentando o número de pacientes tratados. BROTT et al.²³ relatou diversas ações instituídas para acelerar a identificação, o transporte e a avaliação dos pacientes com possível AVCI, com o objetivo de incluir pacientes para tratamento com rt-PA intravenoso em até 90 minutos. Estas medidas incluíram educação da comunidade, reciclagem dos serviços de atendimento pré-hospitalar, comunicação através de pager, telefones móveis, notificação da equipe médica antes da chegada do paciente, priorização do atendimento hospitalar, de forma semelhante ao atendimento do trauma e do infarto agudo do miocárdio, em todos os setores envolvidos (pronto socorro, radiologia, laboratório, farmácia etc.) e início do rt-PA intravenoso ainda na sala de tomografia.

Em nosso serviço, desde o início do estudo, algumas medidas foram implantadas, como: comunicação com a Equipe de AVC agudo através de “pager” específico, com o objetivo de acelerar a avaliação do paciente e o início do tratamento trombolítico; contatos periódicos com o setor de tomografia a fim de acelerar a realização e o resultado do exame; reuniões com o laboratório central, culminando com a diferenciação da rotina de processamento laboratorial para os casos de AVCI agudo, os quais passaram a ser reconhecidos no laboratório através do carimbo “AVCI agudo: prioridade”; reuniões com a supervisão clínica do serviço de emergência, buscando adequar o fluxograma de atendimento aos pacientes com AVC agudo; e aulas para internos e médicos residentes do pronto socorro clínico e neurológico, com o objetivo de aumentar o grau de alerta para o diagnóstico e tratamento desses pacientes.

Entretanto, muitas dessas medidas ainda precisam de maior ênfase. Mesmo assim, o resultado vem surgindo lentamente. Em 1996, YAMAMOTO et al.¹³⁷ observou que, de 300 pacientes atendidos consecutivamente no PSN com diagnóstico clínico e tomográfico de AVC, apenas 9,5% havia realizado TCC nas primeiras 6 horas. Naquela época, o autor considerou o exame de TCC como um dos fatores limitantes para a realização de tratamentos de fase aguda. Em nosso estudo, esse exame foi realizado rapidamente, com mediana 35 minutos entre a admissão do paciente e o resultado do exame. Recentemente, novos recursos tomográficos começaram a ser utilizados na avaliação dos pacientes com AVCI agudo no HCFMUSP, como o estudo de perfusão por tomografia e a angiotomografia. Estes métodos e outros, como ressonância magnética, poderão auxiliar na seleção de pacientes candidatos ao tratamento trombolítico intravenoso acima de 3 horas, sobretudo com outras drogas trombolíticas, como a desmoteplase, atualmente em estudo.^{118,119}

Os tempos de outras etapas do atendimento também diminuíram durante o período do estudo, mas ainda se mantiveram aquém do ideal. O tempo admissão/laboratório ainda permaneceu grande em todos os locais de atendimento e existiram discrepâncias entre os tempos observados no PSN e InCor, sobretudo o tempo admissão/tomografia que foi maior neste último..

Embora a frequência anual de pacientes tratados com rt-PA em nosso serviço não tenha sido grande, CONFORTO et al.⁷⁷ observou que 3% dos pacientes com AVCI atendidos durante o período do seu estudo receberam rt-PA intravenoso, correspondendo a quase 30% dos pacientes com AVCI atendidos com menos de 3

horas de evolução clínica, o que se assemelha à frequência de tratamento entre pacientes elegíveis relatada em outros serviços^{138,139,140}.

6.16 Limitações do estudo

Este estudo não pode avaliar alguns aspectos também importantes na caracterização do atendimento aos pacientes com AVCI agudo no HCFMUSP.

Não foi possível avaliar o número total de pacientes com AVCI que chegaram ao complexo HCFMUSP durante o período estudado, assim como o número dos que chegaram em tempo hábil para o tratamento trombolítico intravenoso. Isso impediu saber a que porcentagem destes corresponde os 51 pacientes tratados que compõem a nossa casuística. Também não foi possível avaliar quais as principais causas de não elegibilidade entre os pacientes com AVCI atendidos no complexo HCFMUSP.

Embora o estudo tenha observado demora em algumas etapas de atendimento e possíveis causas para esse fato, não conseguiu avaliar de forma mais específica a participação de cada uma delas. Neste mesmo sentido, não foi possível avaliar a velocidade de atendimento da Equipe de AVC agudo, desde a admissão do paciente até a avaliação neurológica propriamente dita.

Para os pacientes que chegaram aos serviços de emergência do PSN e InCor o horário da admissão se baseou no horário da abertura da ficha de atendimento de emergência, impedindo a avaliação de possíveis atrasos em uma etapa hospitalar

prévia à abertura da ficha de atendimento como, por exemplo, a triagem e a própria espera para a abertura da ficha.

6.17 Considerações finais

O tratamento da fase aguda do AVCI no HCFMUSP, particularmente o tratamento trombolítico, precisa de maior organização. Historicamente, a implantação de sistemas organizados de atendimento médico a emergências, como dor torácica e trauma, foi um processo gradual que se desenvolveu em anos e cujos resultados se tornaram perceptíveis após mais de uma década^{107,141,142}. Por esta razão, esperamos que esse estudo contribua para a organização do atendimento ao AVCI agudo em nosso serviço, tanto no aspecto assistencial quanto acadêmico, não somente para o tratamento intravenoso com rt-PA, mas para futuros tratamentos do AVCI também dependentes de uma curta janela terapêutica.

7. CONCLUSÃO

O tratamento trombolítico intravenoso com rt-PA foi exeqüível na Clínica Neurológica do HCFMUSP.

O uso do rt-PA intravenoso para tratamento do AVCI agudo na Clínica Neurológica do HCFMUSP foi seguro.

O perfil dos pacientes tratados com rt-PA intravenoso no HCFMUSP caracterizou-se pelo predomínio de déficits neurológicos moderados e graves na admissão. Apenas um paciente tratado chegou com déficit neurológico leve.

A maioria dos pacientes tratados recebeu o rt-PA intravenoso antes do resultado dos exames laboratoriais.

A frequência de hemorragia cerebral sintomática permaneceu dentro do esperado.

O padrão tomográfico PH-2 esteve associado a ocorrência de hemorragia cerebral sintomática.

Violações de protocolo ocorreram em frequência semelhante à observada na literatura.

A pontuação na Escala de AVC do NIH (NIHSS) na admissão e a redução maior ou igual a 4 pontos na NIHSS em 24 horas foram preditores prognósticos independentes.

Os tempos de atendimento ao paciente tratado com rt-PA intravenoso foram, em sua maioria, superiores ao recomendado.

Os tempos admissão/tomografia e admissão/rt-PA foram significativamente maiores nos pacientes atendidos no InCor.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO A

HOSPITAL DAS CLINICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL. 8091
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09.12.98, ANALISOU E APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 387/98, intitulado: *"Tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquêmico"*, apresentado pelo (a) pesquisador (a) *Dr. Eli Faria Evaristo*, do Departamento de Neurologia, bem como o Termo de Consentimento Pós-Informação.

CAPPesq, 09 de Dezembro de 1998.

PROFESSOR MARCO SEGRE

Presidente em exercício

Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

8.2 ANEXO B

8.2 Anexo B: termo de consentimento pós-informação

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº:..... APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº:..... APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **“Tratamento trombolítico do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”**
2. PESQUISADOR: **Dr. Eli Faria Evaristo**
CARGO/FUNÇÃO: **Médico Assistente** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **62651**
UNIDADE DO HCFMUSP: **Serviço de Neurologia de Emergência do Pronto Socorro do HCFMUSP. Clínica Neurológica do HCFMUSP.**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: **1 ano e meio**

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o efeito de uma medicação capaz de dissolver coágulos que estejam entupindo algum vaso sanguíneo de alguma parte do cérebro. O entupimento de um vaso sanguíneo no cérebro é a causa mais comum dos infartos cerebrais, popularmente conhecidos como "derrames cerebrais". Em alguns casos de "derrame cerebral" esta medicação pode evitar, ou pelo menos diminuir, seqüelas como paralisias, dificuldades de fala ou compreensão.

Esta medicação já é utilizada para estes casos em outros países, principalmente nos Estados Unidos, com bons resultados.

Existe, em alguns casos, o risco de sangramentos graves, alguns com risco de vida. Nos casos de sangramento grave pode haver a necessidade de transfusão de sangue.

Para se evitar ao máximo o risco de sangramentos os pacientes serão rigorosamente selecionados, através da história do paciente e de exames complementares.

Outros tratamentos, até hoje em dia utilizados, não são capazes de desfazer o entupimento do vaso sanguíneo. Servem apenas para tentar evitar que a lesão cerebral seja maior.

Os pacientes serão observados por pelo menos 3 meses, e para isto após a alta serão acompanhados no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A participação de cada paciente é voluntária. Nos casos em que o paciente não tiver condições de tomar esta decisão, isto deverá ser feito pelo acompanhante responsável.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

- 1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.**
- 2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.**
- 3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.**
- 4. disponibilidade da assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.**
- 5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.**

O paciente (ou responsável) terá acesso, em qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios deste tratamento, inclusive para esclarecer as dúvidas que existirem.

8.2 Anexo B: termo de consentimento pós-informação

O paciente (ou responsável) terá liberdade de retirar seu consentimento em qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto prejudique a continuidade da assistência médica.

O paciente terá os seus direitos de confidencialidade, sigilo e privacidade garantidos.

Durante todo esse período, toda e qualquer avaliação médica, cuidados de enfermagem e tratamentos necessários serão realizados nas dependências de uma das várias clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP ou Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP sem qualquer custo para o paciente. Isto vale também para o tratamento de complicações que possam ocorrer devido a este tratamento.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em caso de qualquer dúvida ou pergunta relativa a esta pesquisa, poderá ser contatado o médico Dr. _____, através do tel. _____ ou BIP _____.

Na ausência deste, poderá ser contatado o médico responsável pelo estudo na instituição, Dr. Eli Faria Evaristo, através do BIP 5085-6317, ou tels. 3069-6401/820-1442/542-5987/5583-1238/9159-1084.

VI – OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que fui informado (a) do conteúdo deste termo de consentimento, li e autorizo a inclusão do paciente _____.

Nome

Parentesco

São Paulo, _____ de _____ de _____.

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

8.3 ANEXO C

8.3 Anexo C: Escala de AVC do NIH (NIHSS)

Quadro 1 – Escala de AVC do NIH (NIHSS)⁵⁶

ITENS PARA AVALIAÇÃO	ESCORE
1a. Nível de Consciência	
Alerta; reage imediatamente	0
Sonolento; responde mediante mínimo estímulo	1
Torporoso ou em estupor; responde com estímulos vigorosos	2
Coma; não responde ou tem apenas movimentos reflexos	3
1b. Resposta a perguntas	
Duas respostas corretas	0
Uma resposta correta	1
Duas respostas incorretas	2
1c. Obediência a comandos	
Executa ambas as tarefas corretamente	0
Executa apenas uma tarefa	1
Não executa nenhuma das duas tarefas	2
2. Olhar Conjugado	
Normal	0
Déficit parcial: há movimento com o reflexo oculocefálico (ROC)	1
Déficit completo: não há movimento com o ROC	2
3. Campo Visual	
Normal	0
Hemianopsia parcial	1
Hemianopsia completa	2
Cegueira cortical	3
4. Nervo Facial	
Normal	0
Acometimento discreto (déficit supranuclear discreto)	1
Acometimento parcial (déficit supranuclear)	2
Acometimento total (déficit periférico)	3
5a. Força muscular MSE	
Normal (sem quedas durante 10 segundos completos)	0
Assume postura com queda (não chega a cair completamente)	1
Vence parcialmente a gravidade (cai completamente)	2
Não vence a gravidade (apenas movimentação sobre a superfície)	3
Sem qualquer movimento	4
5b. Força muscular MSD	
Normal (sem quedas durante 10 segundos completos)	0
Assume postura com queda (não chega a cair completamente)	1
Vence parcialmente a gravidade (cai completamente)	2
Não vence a gravidade (apenas movimentação sobre a superfície)	3
Sem qualquer movimento	4

FONTE: Adaptado de Brott et al.⁵⁶; Lyden et al.⁵⁷ e National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS. NIH Stroke Scale.
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf. Acessado em 01/12/2006.

8.3 Anexo C: Escala de AVC do NIH (NIHSS)

Quadro 1 (continuação) - Escala de AVC do NIH (NIHSS)⁵⁶

ITENS PARA AVALIAÇÃO	ESCORE
6a. Força muscular MIE	
Normal (sem quedas durante 5 segundos completos)	0
Assume postura com queda (não chega a cair completamente)	1
Vence parcialmente a gravidade (cai completamente)	2
Não vence a gravidade (apenas movimentação sobre a superfície)	3
Sem qualquer movimento	4
6b. Força muscular MID	
Normal (sem quedas durante 5 segundos completos)	0
Assume postura com queda (não chega a cair completamente)	1
Vence parcialmente a gravidade (cai completamente)	2
Não vence a gravidade (apenas movimentação sobre a superfície)	3
Sem qualquer movimento	4
7. Ataxia dos membros	
Ausente	0
Presente em um membro	1
Presente em dois membros	2
8. Sensibilidade	
Normal	0
Hipoestesia	1
Anestesia	2
9. Linguagem	
Normal	0
Afasia leve a moderada	1
Afasia grave	2
Afasia global ou mutismo	3
10. Disartria	
Fala normal	0
Disartria leve a moderada	1
Disartria grave	2
11. Negligência	
Nenhuma anormalidade	0
Negligência visual, tátil ou auditiva	1
Negligência para mais de uma modalidade	2
TOTAL DE PONTOS	

FONTE: Adaptado de Brott et al.⁵⁶; Lyden et al.⁵⁷ e National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS. NIH Stroke Scale.
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf. Acessado em 01/12/2006.

8.3 Anexo C: Escala de AVC do NIH (NIHSS)

Quadro 2 - Frases para avaliação dos itens 9 e 10 da Escala de AVC do NIH

Você sabe como.
De volta para a terra
Eu voltei para casa do trabalho
Perto da mesa da sala de jantar
Eles o ouviram falar no rádio na noite passada

FONTE: Adaptado de Brott et al.⁵⁶; Lyden et al.⁵⁷ e National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS. NIH Stroke Scale.
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf. Acessado em 01/12/2006.

Quadro 3 - Palavras para avaliação dos itens 9 e 10 da Escala de AVC do NIH

Mama
Tip top
Cinqüenta-cinqüenta
Obrigado
Framboesa
Jogador de beisebol

FONTE: Adaptado de Brott et al.⁵⁶; Lyden et al.⁵⁷ e National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS. NIH Stroke Scale.
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf. Acessado em 01/12/2006.

Figura 3 - Figura para avaliação do item 9 da Escala de AVC do NIH (A)

FONTE: Adaptado de Brott et al.⁵⁶; Lyden et al.⁵⁷ e National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS. NIH Stroke Scale.
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf. Acessado em 01/12/2006.

Figura 4 - Figura para avaliação do item 9 da Escala de AVC do NIH (B)

FONTE: Adaptado de Brott et al.⁵⁶; Lyden et al.⁵⁷ e National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS. NIH Stroke Scale.
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf. Acessado em 01/12/2006.

8.4 ANEXO D

8.4 Anexo D: *classificação dos mecanismos de AVCI (critérios TOAST)*

Classificação dos mecanismos de AVCI (critérios TOAST)⁵⁸

A. Aterosclerose de grande artéria (trombose ou embolia arterio-arterial)

A.1 Aterosclerose com estenose: estreitamento luminal $\geq 50\%$, oclusão da respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana (ACA, ACM, ACP ou AB), na ausência de outra etiologia.

A.2 Aterosclerose sem estenose: placas ou estenose $< 50\%$ em artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana (ACA, ACM, ACP ou AB), na ausência de outra etiologia e com a presença de pelo menos dois dos cinco fatores de risco a seguir: idade ≥ 50 anos, hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e hipercolesterolemia.

OBS.: os achados clínicos incluem aqueles normalmente vinculados a acometimento cortical (afasia, negligência, déficits motores desproporcionados e outros), de tronco cerebral ou cerebelo. História de ataques isquêmicos transitórios de repetição no mesmo território vascular, sopro carotídeo ou pulsos diminuídos corroboram a hipótese diagnóstica de aterosclerose de grande artéria.

As lesões isquêmicas maiores que 1,5 cm de diâmetro (na TCC ou RM) devem ser consideradas como potencialmente de origem aterosclerótica (em grande artéria).

B. Embolia de origem cardíaca

Para um diagnóstico possível ou provável de AVCI relacionado à embolia de origem cardíaca é necessário que pelo menos uma potencial fonte cardíaca seja identificada, na ausência de outra etiologia.

As causas de embolia de fonte cardíaca são divididas em dois grupos: fontes de alto risco e médio risco. (quadro 4)

OBS.: os achados clínicos e de imagem podem ser semelhantes àqueles já descritos para a etiologia aterosclerótica (grande artéria). História de ataques isquêmicos transitórios de repetição em diferentes territórios vasculares corrobora a hipótese diagnóstica de embolia de origem cardíaca.

As lesões isquêmicas maiores que 1,5 cm de diâmetro (na TCC ou RM) devem ser consideradas como potencialmente relacionadas à embolia de origem cardíaca.

C. Oclusão de pequena artéria

O paciente deve apresentar uma das tradicionais “síndromes lacunares” (quadro puramente motor, puramente sensitivo, sensitivo-motor, hemiparesia atáxica e outras) e não ter sinais de acometimento cortical. Os exames de imagem (TCC e RM) podem ser normais ou mostrar lesão subcortical profunda ou de tronco cerebral com diâmetro $< 1,5$ cm. Potenciais fontes de embolia de origem cardíaca devem ser excluídas e não deve haver estenose arterial extracraniana ipsilateral $> 50\%$.

8.4 Anexo D: classificação dos mecanismos de AVCI (critérios TOAST)

D. Outras etiologias

Este grupo inclui causas raras de AVCI, como vasculopatias não ateroscleróticas, dissecções arteriais, estados hipercoaguláveis e outras. Exames laboratoriais e de imagem devem orientar o diagnóstico, devendo ser excluídas as possibilidades descritas nos grupos anteriores.

E. Etiologia indeterminada

Esta categoria inclui os casos onde nenhuma possível etiologia é detectada ou existem duas ou mais possíveis etiologias, sendo impossível definir um diagnóstico de maior probabilidade.

Quadro 4 - Causas de embolia de fonte cardíaca (critérios TOAST)

Fontes de alto risco
Prótese valvar metálica Estenose mitral associada a fibrilação atrial Trombo em átrio esquerdo ou apêndice atrial Doença do nó sinusal Infarto agudo do miocárdio recente (< 4 semanas) Trombo em ventrículo esquerdo Miocardiopatia dilatada Acinesia de parede do ventrículo esquerdo Mixoma atrial Endocardite infecciosa
Fontes de médio risco
Prolapso de valva mitral Calcificação do anel mitral Estenose mitral sem fibrilação atrial Turbulência em átrio esquerdo ao ecocardiograma (contraste espontâneo) Aneurisma de septo atrial Forame oval patente Flutter atrial Fibrilação atrial isolada Prótese valvar biológica Endocardite trombótica não infecciosa Insuficiência cardíaca congestiva Hipocinesia de parede do ventrículo esquerdo IAM (com tempo de evolução entre 4 e 6 meses)

FONTE: Adaptado de Adams et al.⁵⁸

8.5 ANEXO E

8.5 Anexo E: classificação dos mecanismos de AVCI (critérios SSS-TOAST)

Classificação dos mecanismos de AVCI (critérios SSS – TOAST)⁵⁹

A. Aterosclerose de grande artéria (trombose ou embolia arterio-arterial)

A.1 Evidente

- A.1.1 Estreitamento luminal $\geq 50\%$ ou oclusão aterosclerótica da respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana (ACA, ACM, ACP ou AB) e ausência de infarto agudo em outros territórios que não a da artéria estenótica ou ocluída

A.2 Provável

- A.2.1 História de um ou mais episódios de cegueira monocular transitória, ataque isquêmico transitório ou AVCI no último mês, no território da respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana, ou
- A.2.2 Evidência de sub-oclusão ou oclusão aterosclerótica recente na respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana (exceto para as artérias vertebrais) no último mês, ou
- A.2.3 Presença de infartos unilaterais e ipsilaterais em território de fronteira vascular ou infartos múltiplos, de idades diferentes, somente no território da respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana

A.3 Possível

- A.3.1 Estreitamento luminal $< 50\%$, aterosclerótico, da respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana e história de um ou mais episódios de cegueira monocular transitória, ataque isquêmico transitório ou AVCI no território da respectiva artéria extracraniana ou grande artéria intracraniana, no último mês ou
- A.3.2 Evidência de aterosclerose de grande artéria na ausência de investigação completa para descartar outros mecanismos

B. Embolia de origem cardioaórtica

B.1 Evidente

- B.1.1 Presença de fonte de alto-risco para embolia cerebral (quadro 5)

B.2 Provável

- B.2.1 Evidência de embolia sistêmica, ou
- B.2.2 Presença de múltiplos infartos em diferentes territórios arteriais, ocorridos em período próximo, na ausência de oclusão ou sub-oclusão das artérias relacionadas (outras doenças que podem causar lesão isquêmica multifocal, como vasculites e trombofilias devem ser descartadas)

B.3 Possível

- B.3.1 Presença de alteração cardíaca com médio-risco ou risco incerto para embolia cerebral (quadro 5), ou
- B.3.2 Evidência de possível embolia cardioaórtica, na ausência de uma investigação completa para outros mecanismos

8.5 Anexo E: classificação dos mecanismos de AVCI (critérios SSS-TOAST)

Quadro 5 – Causas de embolia de fonte cardioaórtica (critérios SSS-TOAST)

Fontes de alto risco
Trombo em átrio esquerdo Trombo em ventrículo esquerdo Fibrilação atrial Fibrilação atrial paroxística Doença do nó sinusal Flutter atrial sustentado Infarto agudo do miocárdio recente (dentro de 1 mês) Valvopatia reumática mitral ou aórtica Prótese valvar mecânica ou biológica Infarto agudo do miocárdio antigo e fração de ejeção abaixo de 28% Insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção abaixo de 30% Miocardiopatia dilatada Endocardite trombótica não-infecciosa Endocardite infecciosa Fibroelastoma papilar Mixoma atrial esquerdo
Fontes de médio risco
Anel mitral calcificado Forame oval patente Aneurisma de septo atrial Aneurisma de septo atrial e forame oval patente Aneurisma de ventrículo esquerdo sem trombo Contraste espontâneo isolado no átrio esquerdo (sem estenose mitral ou fibrilação atrial) Placa de ateroma complexa (espessura > 4 mm, placa mole ou ulcerada) na aorta ascendente ou arco aórtico

FONTE: Adaptado de Ay et al.⁵⁹

C. Oclusão de pequena artéria

C.1 Evidente

- C.1.1 Evidência de neuroimagem de um único infarto agudo, relacionado ao quadro clínico, com menos de 20 mm em seu maior diâmetro, no território de uma artéria perfurante nos núcleos da base ou tronco cerebral, na ausência de qualquer outra doença arterial na proximidade da origem da artéria perfurante relacionada (placa focal de ateroma, dissecação arterial, vasculite, vasoespasma etc.)

C.2 Provável

- C.2.1 História de ataque isquêmico transitório, manifestado por síndrome lacunar, na última semana, ou

C.3 Possível

- C.3.1 Presença de síndrome lacunar clássica na ausência de neuroimagem suficientemente sensível para detectar pequenos infartos, ou
 C.3.2 Evidência de oclusão de pequena artéria na ausência de uma investigação completa para outros mecanismos

8.5 Anexo E: *classificação dos mecanismos de AVCI (critérios SSS-TOAST)*

D. Outras etiologias

D.1 Evidente

D.1.1 Presença de uma doença específica que acomete a artéria cerebral relacionada ao AVCI

D.2 Provável

D.2.1 Presença de uma doença específica que ocorre em um período claramente próximo ao início do infarto cerebral, como dissecção arterial, cirurgia cardíaca ou carotídea etc.

D.3 Possível

D.3.1 Evidência de alguma outra causa específica na ausência de uma investigação completa para outros mecanismos

E. Etiologia indeterminada

E.1 Desconhecida

E.1.1 Embolia criptogenética, investigação incompleta (segundo o examinador)

E.2 Não classificável

E.2.1 Presença de mais de um mecanismo evidente com muita ou pouca probabilidade para todos eles, impedindo a determinação de uma causa mais provável

8.6 ANEXO F

CRITÉRIOS TOMOGRÁFICOS (ASPECTS)⁶¹

A análise tomográfica pelos critérios do “Alberta Stroke Program Early CT Score” (ASPECTS) deve ser feita a partir de dois cortes tomográficos (figura 3). Um corte deve passar ao nível do tálamo e núcleos da base e o outro logo acima dos núcleos da base. Nestes dois cortes existem 10 regiões correspondentes à divisão do território da artéria cerebral média. A presença de alterações isquêmicas recentes, determinando hipotenuação ou edema do parênquima cerebral, deve levar a pontuação de um ponto para cada região comprometida. Pelos critérios ASPECTS, uma TCC normal corresponde à uma pontuação igual a 10 pontos.

Figura 5 – Áreas de pontuação pelos critérios tomográficos ASPECTS

FONTE: Adaptado de Pexman et al.⁶¹

Legenda:

M1 – Córtex anterior
M2 – Córtex lateral à insula
M3 – Córtex posterior
M4 – Córtex anterior e superior a M1
M5 – Córtex lateral e superior a M2

M6 – Córtex posterior e superior a M3
Ins – Insula
NC – Núcleo caudado
NL – Núcleo lenticiforme
CI – Cápsula interna

8.7 ANEXO G

8.7 Anexo G: Escala de Rankin modificada (ERm)

Quadro 6 – Escala de Rankin modificada (ERm)⁶⁵

ESTADO FUNCIONAL	ESCORE
Sem déficit neurológico ou limitação funcional	0
Discreto déficit neurológico, mas sem limitação funcional.	1
Limitação funcional leve. Não é capaz de realizar algumas das atividades previamente realizadas, mas consegue satisfazer suas necessidades sem ajuda. Não precisa de supervisão. Consegue ficar sozinho por uma semana ou mais.	2
Limitação funcional moderada. Necessita de ajuda para algumas necessidades, mas deambula sem assistência. Precisa de alguma supervisão. Não consegue ficar sozinho por mais de uma semana.	3
Limitação moderadamente grave. Necessita de ajuda para algumas necessidades diárias. Não deambula sem assistência. Precisa de alguma supervisão diária. Não consegue ficar sozinho por um dia inteiro.	4
Limitação grave. Acamado e incontinente. Necessita de ajuda constante para satisfazer suas necessidades. Precisa de alguma supervisão contínua. Não consegue ficar sozinho nem por poucas horas.	5
Óbito	6

FONTE: Adaptado de Van Swieten et al.⁶⁵ e <http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html>.
Acessado em 01/12/2006.

8.8 ANEXO H

Gráfico 14 – Evolução do tempo admissão/rt-PA no PSN e InCor no período de 1998 a 2005

Legenda: InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Gráfico 15 – Evolução do tempo admissão/laboratório no PSN e InCor no período de 1998 a 2005

Legenda: InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP

Gráfico 16 – Evolução do tempo tomografia/rt-PA no PSN e InCor no período de 1998 a 2005

Legenda: InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

Gráfico 17 – Evolução do tempo ictus/rt-PA no PSN e InCor no período de 1998 a 2005

Legenda: InCor – Instituto do Coração do HCFMUSP; PSN – Pronto Socorro de Neurologia do HCFMUSP; rt-PA – ativador tecidual do plasminogênio

9. REFERÊNCIAS

-
1. Ministério da Saúde. DATASUS. Coeficiente de mortalidade para algumas causas selecionadas. [Caderno de informações de saúde]. Brasil; 2005. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/cadernosmap.htm>. Acessado em 28 de Abril de 2006.
 2. Del Zoppo G, Poeck K, Pessin M, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78-86.
 3. Marder VJ, Sherry S. Thrombolytic therapy: current status. *N Engl J Med* 1988;318:1512-20.
 4. Williams DO, Borer J, Braunwald E, et al. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial. *Circulation* 1986;73:338-46.
 5. Sobel BE. Pharmacologic thrombolysis: tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1987;76(Suppl 2):S39-S43.
 6. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76(Suppl 2):S142-S54.
 7. Adams Jr HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a

-
- special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:1167-74.
8. Hakim AM. Ischemic penumbra. The therapeutic window. *Neurology* 1998;51(Suppl 3):S44-S6.
 9. Del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA. Thrombolytic therapy in stroke: possibilities and hazards. *Stroke* 1986;17:595-607.
 10. Sussman BJ, Fitch TSP. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral artery occlusion. *JAMA* 1958;167:1705-9.
 11. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. *Neurology* 1963;13:927-37.
 12. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964;189:373.
 13. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* 1976;7:135-42.
 14. Hanaway J, Torack R, Fletcher AP, Landau WM. Intracranial bleeding associated with urokinase therapy for acute ischemic hemispherical stroke. *Stroke* 1976;7:143-6.
 15. Zivin JA, Fisher M, De Girolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. *Science* 1985;230:1289-92.
 16. Del Zoppo GJ, Copeland BR, Waltz TA, Zyroff J, Plow EF, Harker LA. The beneficial effect of intracarotid urokinase on acute stroke in a baboon model. *Stroke* 1986;17:638-43.

-
17. Slivka A, Pulsinelli W. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in experimental stroke. *Stroke* 1987;18:1148-56.
 18. Zivin JA, Lyden PD, De Girolami U, et al. Tissue plasminogen activator. Reduction of neurologic damage after experimental embolic stroke. *Arch Neurol* 1988;45:387-91.
 19. Lyden PD, Zivin JA, Clark WA, et al. Tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis of cerebral emboli and its effect on hemorrhagic infarction in rabbits. *Neurology* 1989;39:703-8.
 20. Lyden PD, Madden KP, Clark WM, Sasse KC, Zivin JA. Incidence of cerebral hemorrhage after treatment with tissue plasminogen activator or streptokinase following embolic stroke in rabbits. *Stroke* 1990;21:1589-93.
 21. Levine SR, Haley EC, Lyden PD. Pilot and preliminary studies of thrombolytic therapy for stroke. In: Lyden PD. Thrombolytic therapy for acute stroke. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. p.95-110.
 22. Von Kummer R, Hacke W. Safety and efficacy of intravenous tissue plasminogen activator and heparin in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1992;23:646-52.
 23. Brott TG, Haley Jr EC, Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke* 1992;23:632-40.
 24. Haley Jr EC, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992;23:641-5.

-
25. Overgaard K, Sperling B, Boysen G, et al. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. A Danish pilot study. *Stroke* 1993;24:1439-46.
 26. Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509-14.
 27. Hommel M, Boissel JP, Cornu C, Boutitie F, Lees KR, Besson G, et al. MAST Study Group. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;345:57.
 28. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
 29. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;345:578-9.
 30. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996;276:961-6.
 31. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
 32. 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;333:1581-7.
 33. Marler JR, Tilley BC, Mei L, et al. Early stroke treatment associated with better outcome. The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55:1649-55.

-
34. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
 35. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
 36. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS TPA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
 37. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke-summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47:835-9.
 38. Bock BF. Emergency department panel: response system for patients presenting with acute stroke. In: Proceedings of a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke; 1996; Bethesda, Maryland: The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 1997. p.55-56.
 39. Kaste M, Thomassen L, Grond M, et al. Thrombolysis for acute stroke: a consensus of the 3rd Karolinska Stroke Update, October 30-31, 2000. *Stroke* 2001;32:2717-8.
 40. European Stroke Initiative (EUSI). Recommendations for stroke management. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl 3):S1-S34.

-
41. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:675-80.
 42. Raffin CN, Fernandes JG, Evaristo EF, et al. Revascularização clínica e intervencionista no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Opinião nacional. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(2-A):342-8.
 43. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Rodney B, Piero V, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. *JAMA* 2000;283:1145-50.
 44. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. The Cleveland area experience. *JAMA* 2000;283:1151-8.
 45. Grotta JC, Burgin WS, Et-Mitwalli A, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke. Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009-13.
 46. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality. *Stroke* 2003;34:1106-13.
 47. Lindsberg PJ, Soine L, Roine RO, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke* 2003;34:1443-9.
 48. Hill MD, Buchan AM, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of

-
- the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005;172:1307-12.
49. Qureshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, et al. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:2115-20.
 50. Bateman BT, Schumacher C, Boden-Albala B, et al. Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients. An analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-6.
 51. Baruzzi ACA, Knobel E, Cirenza C, et al. Uso do fator ativador do plasminogênio tecidual no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:347-51.
 52. André C, Moraes-Neto JBM, Novis SAP. Why is so difficult to get patients with ultra early ischaemic stroke treated with rt-PA? *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(Supl 1):S196 (apresentado no XVIII Congresso Brasileiro de Neurologia; 29 de Agosto a 3 de Setembro de 1998; São Paulo, Brasil. Resumos).
 53. Trabuco CC, de Jesus PAP, Bacellar AS, Oliveira-Filho J. Successful thrombolysis in cardioembolic stroke from Chagas disease. *Neurology* 2005;64:170-1.
 54. Martins SCO, Brondani R, Friedrich M, et al. Quatro anos de experiência no tratamento trombolítico do AVC isquêmico na cidade de Porto Alegre. *Rev Neurocienc* 2006;14:31-6.

-
55. Viesi JMZ, Moro CHC, Longo AL, and Cabral NL. Thrombolysis with rt-PA in Joinville, Brazil. Report of 45 cases. *Int J Stroke* 2006;1(Suppl 1):S100 (presented at Joint World Congress on Stroke: International Stroke Society, Mediterranean Stroke Society and Southern African Stroke Foundation; October 26-29, 2006; Cape Town, South Africa. Abstracts).
 56. Brott T, Adams Jr. HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
 57. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994;25:2220-6.
 58. Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 101172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
 59. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-97.
 60. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-33.
 61. Pexman JHW, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR* 2001;22:1534-42.
 62. Del Zoppo GJ. Antithrombotic therapy of acute stroke: Thrombolytic agents. *Thrombosis and Haemostasis* 1997;78:183-90.
 63. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant

-
- tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001;32:438-41.
64. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:556-61.
 65. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-7.
 66. Adams Jr. HP, Leclerc JR, Bluhmki E, et al. Measuring outcomes as a function of baseline severity of ischemic stroke *Cerebrovasc Dis* 2004;18:124-9.
 67. Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Elvik M-K, Russell D. Long-term effect of intravenous thrombolytic therapy in acute stroke: responder analysis versus uniform analysis of excellent outcome. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:470-4.
 68. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-11.
 69. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. *Neurology* 2001;57:1603-10.
 70. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC. Houston Paramedic and Emergency Stroke Treatment and Outcomes Study (HoPSTO). *Stroke* 2005;36:1512-8.
 71. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-9.

-
72. Tilley BC, Lyden PD, Brott TG, Lu M, Levine SR, Welch KMA. Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1997;54:1466-74.
 73. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischaemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
 74. Langhorne P, Dennis MS. Stroke units: the next 10 years. *The Lancet* 2004;363:384-5.
 75. Birbeck GL, Zingmond DS, Xinping C, Vickrey BG. Multispecialty stroke services in California hospitals are associated with reduced mortality. *Neurology* 2006;66:1527-32.
 76. Lattimore SU, Chalela J, Davis L, et al. Impact of establishing a primary stroke center at a community hospital on the use of thrombolytic therapy: the NINDS suburban hospital stroke center experience. *Stroke* 2003;34:e55-7.
 77. Conforto AB, Patroclo CB, Apóstolos SL, et al. Demographic characteristics, diagnosis and emergency management of patients with cerebrovascular disease in a reference university hospital in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(Suppl 1):S45 (apresentado no XXII Congresso Brasileiro de Neurologia; 19 a 23 de Agosto de 2006; Recife-PE, Brasil. Abstracts)
 78. Hartl R, Gerber LM, Iacono L, Ni Q, Lyons K, Ghajar J. Direct transport within an organized state trauma system reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2006;60:1250-6.

-
79. Massaro AR. Stroke in Brazil: a South America perspective. *Int J Stroke* 2006;2:113-5.
 80. Schout D, Massaro AR, Carvalho SD, et al. Stroke in São Paulo (2002): interaction between age group, socioeconomic status, hypertension and stroke incidence in city small sections. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(Suppl 2):S3. (apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Neurologia; 09 a 14 de Outubro de 2004; Brasília-DF, Brasil. Abstracts).
 81. Chaturvedi S, Adams Jr. HP, Woolson RF. Circadian variation in ischemic stroke subtypes. *Stroke* 1999;30:1793-5.
 82. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke. A hospital-based study. *Stroke* 1998;29:1873-5.
 83. Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up. Clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002;33:988-93.
 84. Ringleb PA. Thrombolytics, anticoagulants, and antiplatelet agents. *Stroke* 2006;37:312-3.
 85. Pancioli AM, Broderick J, Kothari R, et al. Public perception of stroke warning signs and knowledge of potential risk factors. *JAMA* 1998;279:1288-92.
 86. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-20.

-
87. Pontes Neto OM, Feitosa MR, Figueiredo NL, et al. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(Suppl 1):S45. (apresentado no XXII Congresso Brasileiro de Neurologia; 19 a 23 de Agosto de 2006; Recife-PE, Brasil. Abstracts).
 88. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-6.
 89. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation* 2006;114:168-82.
 90. Abdullah AR, Smith EE, Biddinger P, Kalenderian D, Schwamm LH. Hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door to CT time and increased likelihood of TPA administration. *Circulation* 2006;113:e794.
 91. Wester P, Radberg J, Lundgren Bo, Peltonen M. Factors associated with delayed admission to hospital and in-hospital delays in acute stroke and TIA. *Stroke* 1999;30:40-8.
 92. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Canadian hospital's experience. *Stroke* 2000;31:2920-4.
 93. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998;29:18-22.

-
94. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous TPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience. *Stroke* 2001;32:1074-8.
 95. Buchan AM, Barber PA, Newcommon N, et al. Effectiveness of TPA in acute ischemic stroke. Outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000;54:679-84.
 96. Schwamm LH, LaBresh KA, Albright DG, et al. Does “get with the guidelines—stroke” improve adherence to NINDS time targets in patients hospitalized with ischemic stroke or TIA? *Stroke* 2005;36(Suppl 2):S490. (Presented at 30th International Stroke Conference; 2005 February 2-4; New Orleans, Louisiana. Abstracts).
 97. Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol* 2003;2:741-6.
 98. Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology* 2005;64:1612-4.
 99. Gottesman RF, Alt J, Wityk RJ, Llinas RH. Predicting abnormal coagulation in ischemic stroke: reducing delay in rt-PA use. *Neurology* 2006;67:1665-7.
 100. Hill MD, Rowley HA, Adler F, et al. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* 2003;34:1925-31.
 101. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-5.

-
102. Weir NU, Pexman JHW, Hill M, Buchan AM. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV TPA? *Neurology* 2006;67:516-8.
 103. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-38.
 104. Kent DM, Hill MD, Ruthazer R, et al. Clinical-CT mismatch and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-9.
 105. Dzialowski I, Hill M, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: Prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37:973-8.
 106. Lopez-Yunes AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurrú C, Biller J. Protocol violations in community-based TPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:12-6.
 107. Bravata DM, Kim N, Concato J, Krumholz HM, Brass LM. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 2002;162:1994-2001.
 108. Grotta JC, Burgin WS, Et-Mitwalli A, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke. Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009-13.
 109. Adams Jr. HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology* 1999;53:126-31.
 110. Lindley R, Wardlaw JM, Sandercock PAG. Alteplase and ischaemic stroke: have new reviews of old data helped? *Lancet Neurol* 2005;4:249-53.

-
111. The NINDS TPA Stroke Study Group. Generalized efficacy of TPA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS TPA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-25.
 112. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-18.
 113. Hemphill III JC, Lyden P. Stroke thrombolysis in the elderly. Risk or benefit? *Neurology* 2005;65:1690-1.
 114. Engelter ST, Reichhart M, Sekoranta L, et al. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1795-8.
 115. Ford GA. Thrombolysis for stroke in the over 80s. *Age Ageing* 2004;33:95-7.
 116. Barber M, Langhorne P, Stott DJ. Barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:94-5.
 117. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. The Multicenter rt-PA Acute Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-85.
 118. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS). A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
 119. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS). Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-31.

-
120. The MRC Third International Stroke Trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. An international multi-centre, randomised, controlled trial to investigate the safety and efficacy of treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) within six hours of onset of acute ischaemic stroke. Disponível em: <http://www.dcn.ed.ac.uk/ist3> [acessado em 07/09/2006].
 121. SITS - Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke. Disponível em: <http://www.acutestroke.org> [acessado em 07/09/2006].
 122. Ribo M, Molina CA, Shaltoni H, Alvarez-Sabin J, Uchino K, Alexandrov AV. Use of clopidogrel prior to stroke is associated with faster recanalization in t-PA treated patients. *Stroke* 2005;36:446. (presented at 30th International Stroke Conference: American Stroke Association; February 2-4, 2005; New Orleans, Louisiana. Abstracts).
 123. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke* 1986;17:626-9.
 124. Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003;60:1525-7.
 125. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue Plasminogen activator in very old (>80 years) stroke patients. *Stroke* 2005;36:2421-5.
 126. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-9.

-
127. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. *JAMA* 2004;292:1831-8.
128. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley Jr. EC. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke* 2004;35:147-50.
129. Saposnik G, Di Legge S, Webster F, Hachinski V. Predictors of major neurological improvement after thrombolytic therapy for acute stroke. *Neurology* 2005;65:1169-74.
130. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) Transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
131. Felberg RA, Okon NJ, El-Mitwalli A, Burgin WS, Grotta JC, Alexandrov AV. Early dramatic recovery during intravenous tissue plasminogen activator infusion: clinical pattern and outcome in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2002;33:1301-7.
132. Saposnik G, Young B, Silver B, et al. Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy: predictors and association with outcome. *JAMA* 2004;292:1839-44.
133. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59:669-74.

-
134. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003;34:1235-41.
135. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients. An underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006;29:792-7.
136. Cocho D, Belvis R, Marti-Fabregas J, et al. Reasons for exclusion from thrombolytic therapy following acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:719-20.
137. Yamamoto FI, Massaro AR, Tinone G, et al. Acidente vascular cerebral: intervalo entre o início dos sintomas e o atendimento médico e a realização da tomografia computadorizada. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(Supl 1):O327 (apresentado no XVII Congresso Brasileiro de Neurologia; 14 a 19 de Setembro de 1996; Curitiba-PR, Brasil. Abstracts).
138. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:346-50.
139. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population based study. *Stroke* 2004;35:e27-9.
140. Deng YZ, Reeves MJ, Jacobs BS, et al. IV tissue plasminogen activator use in acute stroke: experience from a statewide registry. *Neurology* 2006;66:306-12.
141. Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2000;35:449-61.

142. Nathens AB, Jurkovich GJ, Cummings P, Rivara FP, Maier RV. The effect of organized systems of trauma care on motor vehicle crash mortality. *JAMA* 2000;283:1990-4.