

Pedro Telles Cougo Pinto

Trombólise intravenosa para o acidente vascular cerebral  
isquêmico agudo em um hospital brasileiro, público e  
acadêmico: caracterização de casuística

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Neurologia

Versão corrigida. Versão original disponível no De-  
partamento de Neurociências e Ciências do Compor-  
tamento e na Biblioteca Digital de Teses e Disserta-  
ções da Universidade de São Paulo

Área de concentração: Neurologia clínica

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

**Ribeirão Preto, 2013.**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Cougo-Pinto, Pedro Telles

Trombólise intravenosa para o acidente vascular cerebral isquêmico agudo em um hospital brasileiro, público e acadêmico: caracterização de casuística. Ribeirão Preto, 2013.

83 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Pontes-Neto, Octávio Marques.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Fibrinólise. 3. Saúde Pública. 4. Transformação hemorrágica.

Esta dissertação é dedicada ao meu pai, professor e pesquisador, como primeiro resultado dos incentivos que dele recebi.

## **Agradecimentos**

Aos funcionários do serviço de arquivo médico, sem os quais nenhuma pesquisa clínica retrospectiva seria possível neste hospital.

Aos colegas Bruno Lopes dos Santos, Francisco Antunes Dias e Soraia Ramos Cabette Fábio, pela colaboração para este trabalho.

Ao meu orientador, por todas as oportunidades de crescimento oferecidas.

E acima de tudo, à minha esposa Raquel, pela inspiração e companheirismo, e à pequena Cecília, que abrilhantou o período de redação desta dissertação durante seus primeiros meses de vida.

## Resumo

**INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.** O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade no mundo, e é a principal causa de morte no Brasil. Atualmente, o único tratamento clínico para o AVC é a trombólise intravenosa com o ativador de plasminogênio tecidual recombinante. Este tratamento não é isento de complicações, e é necessária a adesão rigorosa a protocolos de tratamento. Por isso, sua disseminação no mundo foi condicionada à realização de estudos de fase 4 em diversos países, especialmente voltados para averiguar desfechos eficácia e segurança. Recentemente, tem havido esforços para disseminar o uso de terapia trombolítica para o AVC no Brasil. Entretanto, são escassos os dados sobre a aplicação deste tratamento no nosso país. Este estudo pretendeu relatar a experiência com este tratamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – um hospital terciário, público, universitário, que recebe pacientes encaminhados por um sistema de regulação médica do Sistema Único de Saúde –, e comparar nossa casuística com aquela do um dos maiores estudos de fase 4 sobre este tema (*Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke, SITS*). **MÉTODOS.** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, baseado em revisão de registros hospitalares, da casuística de pacientes com AVC tratados com trombólise intravenosa no nosso hospital. O desfecho primário de interesse foi a ocorrência de transformação hemorrágica sintomática (THS). Foram descritas características demográficas, comorbidades, uso prévio de medicações, gravidade clínica do AVC e períodos entre início dos sintomas, admissão e tratamento. **RESULTADOS.** Estudamos 209 pacientes com AVC tratados em nosso centro. Verificamos que estes pacientes apresentaram elevada frequência de comorbidades e défices neurológicos mais graves, e receberam tratamento mais tardiamente quando comparados à população do estudo *SITS*. A pontuação mediana na escala *National Institutes of Health Stroke Scale* foi de 14 (intervalo interquartil: 9 a 19), e a mediana do período entre o início dos sintomas e o tratamento foi de 200 minutos (intervalo interquartil: 165 a 247). Ao longo dos anos observamos um aumento do número de pacientes tratados em janelas tardias e da proporção de pacientes tratados em até 60 minutos da admissão. Observamos 16 THS (7,7%), frequência similar àquela descrita no ensaio *SITS* (4,7%;  $P=0,09$ ). Na análise univariada, a ocorrência de THS esteve associada à gravidade clínica do AVC, ao período sintoma-agulha e ao uso prévio de estatinas. Em análise multivariada, a gravidade clínica do AVC e o uso prévio de estatinas foram preditores independentes de THS. **CONCLUSÕES.** A trombólise intravenosa para o AVC foi aplicada de forma segura em um hospital brasileiro, público e acadêmico, embora em uma casuística de pacientes com elevada frequência de comorbidades, quadros clínicos mais graves e janelas terapêuticas mais tardias em comparação com aquelas descritas em casuísticas de países desenvolvidos. São necessários aprimoramentos do fluxo de encaminhamento de pacientes com AVC agudo, com qualificação do atendimento pré-hospitalar e do sistema e regulação médica, com o objetivo de reduzir o tempo para chegada ao hospital e de ampliar o acesso à terapia trombolítica para todo o espectro de pacientes com AVC. A gravidade clínica do AVC e o uso prévio de estatinas parecem estar associados a maior chance de transformação hemorrágica sintomática relacionada à trombólise intravenosa.

Palavras-chave: acidente cerebrovascular; fibrinólise; saúde pública; transformação hemorrágica.

## Abstract

**BACKGROUND AND AIMS.** Stroke is one of the leading causes of disability in the world, and is the leading cause of death in Brazil. Intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator is the only treatment for stroke with proved benefit. Intravenous thrombolysis is associated with significant risks, and strict adherence to treatment protocols is necessary. The dissemination of this treatment has been conditioned in many countries to the conduction of phase 4 studies, specifically designed to verify safety outcome measures. Recently, there has been important initiatives for the national dissemination of intravenous thrombolysis in Brazil. Nevertheless, there is scarce data about the use of this treatment in our country. This study aimed to describe one decade of experience with intravenous thrombolysis for stroke in our institution, and to compare our sample with one of the largest international phase 4 stroke registry on stroke thrombolysis (Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke, SITS).

**METHODS.** This is an observational, retrospective study, involving all patients treated with intravenous thrombolysis for acute stroke at our hospital. The primary endpoints were symptomatic intracranial hemorrhage and in-hospital death. We also describe the demographics, medical history, clinical severeness and the timeline from symptom onset to treatment.

**RESULTS.** We studied 209 patients with acute stroke treated with intravenous thrombolysis at our institution. We found a severe clinical profile, with more frequent comorbidities, more severe neurological deficits and a rather late treatment window, when compared with the SITS registry. Median NIHSS score was 14 (interquartile range: 9 a 19). Median onset-to-treatment time was 200 minutes (interquartile range: 165 a 247). Through the study period, the number of patients receiving thrombolysis in later treatment windows increased, and there was an increase of the proportion of patients treated within 60 minutes of hospital admission. There were 16 symptomatic intracranial hemorrhage (7.7%), which was similar to the global cohort of the SITS registry (4.8%;  $P=0.09$ ). In univariate analysis, symptomatic intracranial hemorrhage was associated with admission clinical severeness, prior use of statins, and onset-to-treatment. In multivariate analysis, clinical severeness and statin use were independently associated with symptomatic hemorrhage.

**CONCLUSIONS.** Intravenous thrombolysis was safely performed in a Brazilian, public, academic hospital, in spite of a severe clinical profile and a rather late treatment window. More efforts are necessary to improve stroke recognition, dispatch and delivery of acute stroke patients in Brazil, in order to decrease time to hospital arrival and to improve access to intravenous thrombolysis. Patients with more severe strokes and with prior use of statin therapy may have increased risk of symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis for acute stroke.

Key-words: stroke; thrombolysis; public health; hemorrhagic transformation.

## **Lista de siglas**

AAS: ácido acetilsalicílico

*ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*

AVC: acidente vascular cerebral

*ECASS: European Cooperative Stroke Study*

HP: hematoma parenquimatoso

IC: intervalo de confiança

IH: infarto hemorrágico

*NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale*

*NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

RC: razão de chances

*SITS: Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke*

*SITS-ISTR: SITS – International Thrombolysis Stroke Register*

*SITS-MOST: SITS – Monitoring Study*

TPA: ativador de plasminogênio tecidual recombinante

THS: transformação hemorrágica sintomática

## Lista de tabelas

Tabela 1.1 Critérios de elegibilidade para o ensaio <i>NINDS</i>	24
Tabela 1.2 Escore <i>NIHSS</i> após 24 horas de tratamento no ensaio <i>NINDS</i>	26
Tabela 1.3 Ausência de incapacidade funcional e presença de déficit neurológico mínimo ou ausente em longo prazo no ensaio <i>NINDS</i>	27
Tabela 1.4 Preditores independentes de THS em ensaios clínicos	45
Tabela 5.1 Descrição e comparação de casuísticas	54
Tabela 5.2 Relação de casos extremos	55
Tabela 5.3 THS e óbito intra-hospitalar entre pacientes com dados em falta	56
Tabela 5.4 Descrição dos casos de THS	65
Tabela 5.5 Análise univariada	66
Tabela 5.6 Análise multivariada	66



## **Lista de figuras**

Figura 5.1 Período sintoma-agulha ao longo dos anos	57
Figura 5.2 Período sintoma-admissão ao longo dos anos	58
Figura 5.3 Período admissão-agulha ao longo dos anos	59
Figura 5.4 Trombólise com < 180': porcentagem anual	60
Figura 5.5 Admissão-agulha < 60': porcentagem anual	61
Figura 5.6 Relação entre períodos sintoma-admissão e admissão-agulha	62
Figura 5.7 Admissão-agulha < 60' entre estratos de sintoma-admissão	63

## Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>13</b>
1.1	Ônus epidemiológico	14
1.1.1	Proporção de eventos isquêmicos	16
1.2	Tratamento: terapia trombolítica intravenosa	17
1.2.1	Bases fisiopatológicas: penumbra e recanalização	17
1.2.2	Primeiras experiências clínicas	19
1.2.3	O ensaio clínico <i>NINDS</i>	22
1.2.4	Ensaio clínicos anteriores e contemporâneos ao ensaio <i>NINDS</i>	28
1.2.5	Êxito do ensaio <i>NINDS</i>	31
1.2.6	Críticas ao ensaio <i>NINDS</i>	32
1.2.7	Análise <i>post hoc</i> do ensaio <i>NINDS</i>	34
1.2.8	Estudos de fase 4	36
1.2.9	Trombólise para AVC no Brasil	39
1.3	Transformação hemorrágica sintomática (THS)	42
1.3.1	Classificação radiológica da transformação hemorrágica	42
1.3.2	Definições de THS	43

1.3.3	Preditores de THS em estudos clínicos	44
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>46</b>
2.1	Objetivos primários	46
2.2	Objetivo secundário	46
<b>3</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>Casuística e métodos</b>	<b>48</b>
4.1	Casuística	48
4.1.1	Critérios de inclusão	48
4.1.2	Critérios de exclusão	48
4.2	Métodos	48
4.2.1	Rastreamento e seleção de casos	48
4.2.2	Coleta de dados	49
4.2.3	Protocolo institucional de trombólise intravenosa	50
4.2.4	Revisão de neuroimagens	50
4.2.5	Análise estatística	51
<b>5</b>	<b>Resultados</b>	<b>53</b>
5.1	Casuística	53
5.2	Descrição da casuística e comparação com o registro <i>SITS</i>	53

5.3	Desvios de protocolo, casos excepcionais e dados em falta	54
5.4	Descrição da linha do tempo: início dos sintomas, admissão e tratamento	56
5.5	THS	64
<b>6</b>	<b>Discussão</b>	<b>67</b>
6.1	Nossa casuística teve características clínicas particulares	67
6.2	Implicações sobre saúde pública	68
6.3	Qualidade assistencial: mais que uma janela admissão-agulha menor que 60'	70
6.4	THS	71
6.5	Considerações sobre o desenho do estudo	73
<b>7</b>	<b>Conclusões</b>	<b>75</b>
	<b>Referências</b>	<b>76</b>

## 1 Introdução

No ano de 1995, o acidente vascular cerebral (AVC) sofreu uma mudança dramática, deixando de ser uma doença com perspectivas niilistas de tratamento para assumir a posição de emergência clínica com uma das janelas terapêuticas mais estreitas da prática médica. Essa mudança ocorreu quando pela primeira vez se demonstrou – não sem disputa na literatura – que a trombólise por via intravenosa é eficaz para reduzir a incapacidade funcional de longo prazo em pacientes com AVC isquêmico. Com isso, surgiu uma perspectiva de tratamento para uma das maiores causas de mortalidade e incapacidade no mundo.

Entretanto, a terapia trombolítica intravenosa para o AVC isquêmico foi adotada lentamente, e as taxas de elegibilidade se mostraram pequenas nos anos que se seguiram à sua aprovação. A fim de promover uma maior disseminação deste tratamento, foi fundamental que se demonstrasse que sua segurança poderia ser reproduzida fora do contexto da pesquisa clínica. Assim, um dos pilares da difusão da trombólise intravenosa para o AVC foram os relatos de experiência assistencial com este tratamento, sejam eles de instituições isoladas ou de grandes registros clínicos multicêntricos.

Estes relatos colocaram em foco a frequência de eventos adversos sérios relacionados ao tratamento na prática clínica. Entre eles, o mais temido e o mais grave é a transformação hemorrágica do AVC isquêmico. Este evento adverso é frequentemente responsável por deterioração neurológica imediata, pior prognóstico de longo prazo e morte intra-hospitalar. Apesar de diversos estudos, a identificação de fatores preditores de transformação hemorrágica ainda tem sido inconsistente.

No Brasil, a trombólise intravenosa para o AVC tem sido realizada em diversos hospitais, movida principalmente pela atuação pioneira de neurologistas vasculares. Apesar disso, existe uma escassez de relatos nacionais sobre as características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a este tratamento, bem como sobre a frequência de transformação hemorrágica no nosso país. Não sabemos se as particularidades epidemiológicas e do sistema de saúde brasileiros podem ter efeitos sobre o perfil destes pacientes e sobre a segurança dessa modalidade terapêutica. Isso é especialmente importante se considerarmos que o AVC é maior causa de morte no Brasil, e que é ainda amplamente subtratado.

Neste contexto, um estudo amplo da casuística brasileira de pacientes com AVC tratados com terapia trombolítica intravenosa é essencial no momento. Esta dissertação pretende contribuir com um relato monocêntrico de uma década de experiência com a terapia trombolítica para o AVC isquêmico.

## 1.1 Ônus epidemiológico

O AVC ocupa o segundo lugar entre as causas de mortalidade no mundo, e responde por 9,7% – cerca de 5,7 milhões – dos óbitos anuais. Este ônus epidemiológico é mais acentuado entre os países de renda média – categoria a que pertence o Brasil – em que se combinam dois fatores: as reduções da mortalidade infantil e da mortalidade por causas infecciosas e parasitárias, e o envelhecimento populacional. Nestes países, as doenças cerebrovasculares são a principal causa de mortalidade, com 14,2% dos óbitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Uma grande revisão sistemática de estudos populacionais de incidência de AVC nas últimas quatro décadas mostra que a incidência de casos de AVC apresenta uma nítida dicotomia. Entre os países de renda alta, a incidência de AVC caiu de 163 para 94 casos por 100.000 pessoas por ano, uma queda de 42%. Entre países de renda média ou baixa, a incidência mais que dobrou, de 52 para 117 casos por 100.000 pessoas por ano, ultrapassando os países de renda alta na década de 2000 (FEIGIN et al., 2009). Estima-se que em 2030 o número de casos de AVC no mundo aumente para mais de 30 milhões por ano, frente a aproximados 15 milhões atuais. Este crescimento será atribuído ao aumento de casos entre os países em desenvolvimento, ao passo que a incidência de AVC em países desenvolvidos deverá perma-

necer estável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Por outro lado, a mortalidade por AVC representa apenas uma parcela do ônus relacionado a doença, uma vez que a maioria dos pacientes com AVC sobrevive ao evento, às custas de graus variados de incapacidade. Uma medida amplamente usada para medir o ônus relacionado a doença, que leva em conta tanto a perda de anos de vida funcional por morte precoce quanto os anos vividos com incapacidade, é a perda de anos de vida ajustados para incapacidade (*disability-adjusted life years, DALYs*); a perda de um *DALY* corresponde a menos um ano vivido com saúde plena. As doenças cerebrovasculares são a sexta maior causa de perda de *DALYs*, com 46,6 milhões (3,1%) de anos de vida saudável perdidos no mundo por ano. O ônus de doença relacionado ao AVC ocupa o terceiro lugar tanto entre países de renda média (27,5 milhões de *DALYs*, ou 4,5%) quanto alta (4,8 milhões de *DALYs*, ou 3,9%). Em termos absolutos, o ônus cerebrovascular é francamente predominante entre os países em desenvolvimento: somados, os países de renda baixa e média contribuem com 41,8 milhões de *DALYs* perdidos anualmente. Isto é, de cada 10 anos de vida saudável perdidos por AVC, nove são atribuídos a países em desenvolvimento. Estima-se que em 2030, as doenças cerebrovasculares sejam a quarta maior causa de perda de anos de vida saudável no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

O Brasil ilustra bem o paradigma de aumento do ônus epidemiológico das doenças cerebrovasculares associado à transição epidemiológica. A taxa brasileira de mortalidade padronizada por idade é de 91,1 óbitos anuais por 100.000 habitantes, ocupa o 112º lugar mundial em mortalidade por AVC - superado por um grupo formado predominantemente por países asiáticos, do leste europeu e da África subsaariana -, e na região das Américas, está colocada no quartil superior, acompanhado por Granada, República Dominicana, Guiana, Haiti, Honduras, Nicarágua, Paraguai, São Cristóvão e Nevi, Suriname e Trinidad e Tobago (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

De fato, no Brasil as doenças cerebrovasculares são a principal causa de morte há pelo menos duas décadas, acima da doença cardíaca isquêmica, com aproximados 90.000 óbitos anuais nos últimos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE - GOVERNO DO BRASIL, 2012). Em um primeiro estudo prospectivo na cidade de Joinville-SC, Cabral e colaboradores (1997) encontraram uma incidência elevada de AVC: 156 casos por 100.000 habitantes por ano. Em

um estudo mais recente, os mesmos autores relatam uma taxa menor, de 105,4 casos por 100.000 habitantes por ano (CABRAL et al., 2009). Outro estudo prospectivo, baseado na cidade de Matão, São Paulo, reportou incidência anual de 108 casos por 100.000 habitantes (MINELLI; FEN; MINELLI, 2007).

Estudos epidemiológicos têm se referido ao quadro atual da doença cerebrovascular em países em desenvolvimento com a palavra “epidemia” (FEIGIN, 2007). No Brasil, argumenta-se que a doença cerebrovascular é um agravo de saúde negligenciado, carente de estudos epidemiológicos, de políticas públicas e de assistências preventiva e terapêutica adequadas (LOTUFO, 2005). Esforços para disseminação da rede de suporte a pacientes com AVC foram realizados nas últimas décadas, movidos principalmente por organizações não-governamentais e neurologistas vasculares (WORLD STROKE ORGANIZATION, 2012). Nos últimos anos, o AVC passou a figurar entre as políticas públicas nacionais, com a remuneração pelo Sistema Único de Saúde do fármaco alteplase para o tratamento do AVC isquêmico, e com a instituição da Linha de Cuidados para Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2012b).

### 1.1.1 Proporção de eventos isquêmicos

Estimativas da proporção entre os tipos patológicos de AVC têm sido feitas a partir de estudos baseados em hospital e estudos populacionais. Os primeiros estudos neste tema, realizados após o advento da tomografia computadorizada, apontavam uma proporção de aproximadamente 70% de eventos isquêmicos, com uma variação entre os estudos que pode ser atribuída a variações demográficas entre amostras de diferentes países e a diferenças metodológicas, incluindo a taxa de realização de neuroimagem (SUDLOW, 1997). Em uma revisão sistemática, Feigin e colaboradores (2009) selecionaram estudos com pelo menos 70% de realização de neuroimagem, e classificaram pacientes sem neuroimagem como de tipo indeterminado. Houve variação significativa da proporção entre os tipos isquêmico e hemorrágico entre os estudos. A proporção de eventos isquêmicos variou entre 67 e 90%, e foi maior entre países de renda alta. Entre países de renda média ou baixa, esta proporção variou entre 54 e 85%, esta última referente ao único estudo brasileiro incluído na revisão (MINELLI; FEN; MINEL-



LI, 2007). Em seu estudo prospectivo, Cabral e colaboradores (2009) reportaram uma proporção de eventos isquêmicos de 80%.

## 1.2 Tratamento: terapia trombolítica intravenosa

Pacientes com perda de consciência ou hemiplegia de início súbito – quadros clínicos por muito tempo denominados “apoplexias” – foram estudados por séculos em seus aspectos patológicos. A maioria destes pacientes apresentava regiões de necrose cerebral “anêmica”, isto é, pálidas e sem extravasamento de sangue para o parênquima cerebral. Apesar de alguns indícios de doença arterial intracraniana associada, a causa desta necrose por muito tempo foi atribuída a inflamação e supostos transtornos “humorais”. Somente com Virchow, no século XIX, que uma relação entre a necrose cerebral focal e uma oclusão arterial foi sugerida. Posteriormente, os trabalhos de Fisher reforçaram a tese de que o AVC era causado predominantemente por tromboembolia para a circulação arterial intracraniana (WARLOW et al., 2008). A partir de meados do século XX, desde que o conceito de oclusão arterial aguda passou a sublinhar a fisiopatologia do AVC isquêmico agudo, a busca por terapias de recanalização trombolíticas tornou-se peça central na pesquisa científica cerebrovascular. Essa busca, cabe ressaltar, se deu no contexto da ausência de qualquer outro tratamento eficaz para o AVC.

### 1.2.1 Bases fisiopatológicas: penumbra e recanalização

Em 1981, Astrup, Siesjo e Symon utilizaram o termo penumbra para nomear regiões cerebrais submetidas à hipofluxo arterial em que havia abolição da atividade elétrica, apesar da preservação da homeostase iônica e do potencial elétrico transmembrana. Este conceito refletia os achados de uma série de estudos experimentais que mostravam haver uma relação entre diferentes etapas de disfunção neuronal e reduções incrementais do fluxo sanguíneo cerebral. Um fluxo sanguíneo cerebral abaixo de 0,16 a 0,18 mL por grama de tecido cerebral por minuto levava a interrupção da atividade elétrica. Quando este fluxo se reduzia para menos de 0,10 mL por grama por minuto, havia efluxo maciço de potássio do neurônio. O hiato entre

estes dois eventos sugeria que a isquemia clinicamente significativa e o infarto definitivo poderiam ter limiares distintos de hipofluxo, e que portanto, a melhoria do fluxo sanguíneo cerebral poderia reverter o processo de disfunção neuronal.

Esse conceito de disfunção cerebral progressiva com reduções incrementais do fluxo cerebral foram posteriormente expandidas. Do ponto de vista metabólico, a síntese proteica neuronal se reduz a partir de 50 mL por grama por minuto, e é abolida abaixo de 35 mL por grama por minuto. Reduções do fluxo abaixo de 25 mL por grama por minuto cursam com glicólise anaeróbia e acidose láctica celular. Por fim, ocorre despolarização anóxica abaixo de 15 mL por grama por minuto. Por outro lado, estudos com tomografia por emissão de pósitrons exploraram as relações entre o fluxo cerebral e o metabolismo de oxigênio. Esses estudos mostram que a redução do fluxo sanguíneo cerebral é compensada por vasodilatação – retratada por aumento do volume sanguíneo cerebral – e por aumento na taxa de extração de oxigênio tecidual. No outro extremo do processo, o infarto definitivo é marcado por reduções acentuadas da taxa de metabolismo de oxigênio cerebral e da taxa de extração de oxigênio. Nestes termos, a penumbra é definida como a etapa em que os mecanismos compensatórios de aumento do volume sanguíneo cerebral e da taxa de extração de oxigênio se aproximam de seus limites, e começa a declinar a taxa de metabolismo de oxigênio (MARKUS, 2004).

Do ponto de vista clínico, o termo penumbra tem sido utilizado para definir o tecido cerebral isquêmico potencialmente reversível. Mais precisamente, a penumbra consiste no tecido cerebral isquêmico destinado a evoluir para infarto definitivo, que pode entretanto ser salvo por recanalização arterial – ou outra intervenção eficaz – realizada em tempo hábil. Este conceito norteou o movimento científico em busca de terapias de recanalização arterial no final do século XIX. Ainda hoje, a observação de regiões de penumbra em exames de neuroimagem tem selecionado o alvo de terapias experimentais de recanalização ou neuroprotetoras (FISHER; BASTAN, 2012).

A possibilidade de reversão do processo isquêmico com a recanalização arterial foi explorada extensamente em estudos clínicos. Uma revisão sistemática foi realizada envolvendo estudos que monitoraram a oclusão arterial em pacientes com AVC agudo, com o objetivo de verificar a relação entre recanalização arterial e desfecho clínico. Foram incluídos 53 estudos, somando 2.066 pacientes. Os resultados combinados mostraram que a recanalização arte-

rial esteve associada a maior chance de bom desfecho funcional (razão de chances: 4,43; intervalo de confiança de 95%: 2,94 a 5,60) e menor chance de morte (0,24; 0,16 a 0,35) (RHA; SAVER, 2007).

Uma análise direta e aprofundada da relação entre hipoperfusão, recanalização e reversibilidade da isquemia cerebral foi realizada em um modelo experimental com macacos por Jones e colaboradores (1981). Os animais foram submetidos a oclusão da artéria cerebral média por 15 minutos, 30 minutos, 2 a 3 horas ou permanentemente. Durante os 14 dias seguintes à intervenção, foram monitorados o fluxo sanguíneo cerebral e o déficit neurológico. Ao final, foi feita análise patológica dos cérebros. Todos os três animais que sofreram oclusão por 15 minutos apresentaram recuperação clínica completa e nenhum infarto formado no exame patológico. Entre sete animais com 30 minutos de oclusão, três tiveram recuperação completa e quatro recuperação parcial. Por fim, entre 3 animais com 2 a 3 horas de oclusão, um teve recuperação completa e 2 recuperação parcial do déficit. Quanto mais prolongada a oclusão, maior o território de infarto na análise patológica, e quanto mais intensa a queda do fluxo sanguíneo, mais intenso o déficit neurológico. Por outro lado, a intensidade da redução de fluxo cerebral foi moderada pela duração da isquemia. Mesmo alguns macacos com redução acentuada do fluxo para menos de 10 mL por grama por minuto não apresentaram infarto quando a oclusão durou 15 a 30 minutos. Por outro lado, macacos com reduções moderadas de fluxo tiveram infarto em oclusões persistentes, e macacos com reduções graves apresentaram infarto com oclusão de 2 a 3 horas de duração. Estes resultados mostravam que: (i) a isquemia cerebral poderia ser reversível dentro das primeiras 3 horas da oclusão arterial; (ii) os efeitos clínicos e patológicos da reperfusão são altamente dependentes do tempo decorrido.

### 1.2.2 Primeiras experiências clínicas

O primeiro relato de trombólise intravenosa para o AVC isquêmico foi feito por Meyer e colaboradores na década de 1960, e tratava-se de um relato anedótico, não-controlado (MEYER et al., 1963). Entretanto, não foi antes da década de 1980 que estudos clínicos passaram a ser realizados com o objetivo de testar a hipótese da eficácia clínica deste tratamento para o AVC isquêmico. Nessas primeiras tentativas, os paciente eram tratados de forma

prolongada e tardia, incluindo a administração de trombolíticos intravenosos durante os primeiros dias após o AVC (SCHELLINGER; KÖHRMANN; HACKE, 2009).

Cumprе ressaltar que na época destes primeiros ensaios, já havia evidência fisiopatológica de estudos pré-clínicos que indicavam que o fenômeno de isquemia cerebral apresentava uma cascata de eventos rapidamente progressiva, cujo resultado definitivo – a formação de infarto irreversível – se dava logo nas primeiras horas (ASTRUP; SIESJO; SYMON, 1981; JONES et al., 1981). Estes estudos pré-clínicos já pareciam indicar que a terapia trombolítica para o AVC deveria seguir um paradigma de recanalização precoce. Este paradigma de recanalização hiperaguda passou a ser adotada em estudos clínicos que datam do final da década de 1980 e início da década de 1990. Mori e colaboradores (1992) realizaram um estudo controlado, duplo-cego e aleatorizado com 31 pacientes com AVC isquêmico com até 6 horas de evolução. Os pacientes incluídos deviam ter oclusão arterial em território carotídeo confirmada por angiografia por catéter antes do recrutamento. As intervenções consistiram na administração de TPA em doses de 20 ou 30 milhões de unidades internacionais de alteplase, ou placebo, em infusão por 60 minutos. Todos os pacientes eram submetidos a angiografia por catéter após a intervenção do estudo. Os desfechos estudados foram recanalização arterial, melhora clínica e hemorragia intracraniana. A aplicação de TPA esteve associada a recanalização: 17%, 44% e 50% dos pacientes apresentaram recanalização nos grupos de placebo, 20 milhões e 30 milhões de unidades internacionais de TPA, respectivamente. Melhora clínica foi mais comum entre os pacientes tratados com TPA. Houve apenas uma hemorragia intracraniana em cada grupo. O estudo concluiu, de forma superestimada, pela eficácia do tratamento precoce do AVC isquêmico com TPA intravenoso. Não houve medidas de desfecho em longo prazo, e o poder do estudo para detectar eventos hemorrágicos foi pequeno, tendo em vista o tamanho da amostra. Apesar de suas limitações, o estudo apresentava a viabilidade da trombólise intravenosa na fase aguda, e, principalmente, sugeria o efeito biológico de recanalização deste tratamento em pacientes com AVC isquêmico.

Dois estudos-piloto realizados em paralelo pelo mesmo grupo de autores testaram o TPA em uma janela terapêutica ainda mais restrita, de até 180 minutos. Ambos tinham como objetivos principais averiguar a segurança do uso de TPA em doses progressivas. Além disso, propunham observar eventuais tendências de benefício clínico, e demonstrar a viabilidade de se realizar este tratamento em uma janela terapêutica tão estreita. O desenho destes estudos foi

aberto e não-controlado. Os critérios de elegibilidade foram similares, bem como o protocolo de tratamento. A única diferença substancial de desenho foi a janela terapêutica, de 0 a 90 minutos no primeiro estudo, e de 91 a 180 minutos no segundo.

No primeiro estudo, Brott e colaboradores (1992) recrutaram 74 pacientes com 18 a 80 anos de idade para tratamento aberto com TPA. O único critério de elegibilidade foi a presença de déficit neurológico significativo. Os critérios de exclusão foram: a presença de déficit sensitivo ou ataxia isolados, presença de hemorragia intracraniana em tomografia de admissão, apresentação clínica sugestiva de hemorragia subaracnóidea, gravidez, anticoagulação terapêutica, tempo de pró-trombina maior que 15 segundos, contagem de plaquetas menor que 100.000 por  $\text{mm}^3$ , diátese hemorrágica, tempo de tromboplastina parcial ativada anormal, trauma ou grande cirurgia nos últimos 14 dias, hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias, punção lombar ou em sítio arterial incompressível nos últimos 7 dias, pressão arterial pré-tratamento maior que 200/120 mmHg e hemorragia ou isquemia cerebral nos últimos 3 meses. O protocolo previa que os pacientes fossem tratados com infusão de dose inicial de 0,35 mg por kg de peso, que seria aumentada para o bloco de pacientes seguintes caso houvesse segurança no tratamento, até a dose máxima de 1,05 mg por kg de peso. Um comitê independente de segurança avaliava cada patamar de dose, e optava pela decisões de redução da dose para o patamar inferior, progressão para o patamar superior, ou interrupção do estudo. Os eventos de segurança do estudo foram definidos como: hematoma intraparenquimatoso (definido por coágulo sólido com deslocamento de parênquima adjacente), transformação hemorrágica sem hematoma intraparenquimatoso, hemorragia sistêmica, e morte causada por complicação hemorrágica.

Os 74 pacientes foram tratados em média após 86 minutos do início dos sintomas. Somente três pacientes (4%) apresentaram hematoma intraparenquimatoso nas primeiras 24 horas após o tratamento. Foram duas hemorragias entre pacientes tratados com 0,95 mg por kg de peso, e uma hemorragia entre aqueles tratados com 1,05 mg por kg de peso. Outros três pacientes apresentaram hemorragia intracraniana assintomática. A ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática esteve associada à dose de TPA ( $P=0,045$ ). Os autores obtiveram duas conclusões principais: que era viável tratar pacientes com AVC isquêmico dentro de 90 minutos do início dos sintomas; e que era seguro realizar trombólise intravenosa com TPA nesta janela terapêutica, desde que com doses menores que 0,95 mg por kg de peso.

Em um segundo estudo paralelo, o mesmo protocolo foi testado em pacientes com início de sintomas entre 91 e 180 minutos (HALEY et al., 1992). O início deste estudo foi motivado pelos resultados iniciais de segurança do primeiro estudo, ainda em andamento, e pelo fato de que neste somente 9,2% dos pacientes rastreados com menos de 24 horas de sintomas foram avaliados em até 90 minutos. Os critérios de elegibilidade e o protocolo de tratamento foram os mesmos do primeiro estudo, bem como os desfechos de interesse. Vinte pacientes foram recrutados e tratados em um tempo médio entre início dos sintomas e início do tratamento de 138 minutos. Uma hemorragia intracraniana sintomática ocorreu entre seis pacientes tratados com 0,85 mg por kg de peso, uma entre seis pacientes tratados com 0,95 mg por kg de peso, e nenhuma no patamar de dose menor. A pequena amostra do estudo não permitiu maiores conclusões isoladamente, mas em complemento aos resultados do primeiro estudo, parecia que a dose de 0,85 mg de TPA por kg de peso era segura para pacientes com AVC, desde que tratados em até 180 minutos do início dos sintomas.

Ainda um outro estudo preliminar, este aleatorizado e controlado, foi realizado para pacientes com AVC de até 180 minutos de evolução, e comparou a administração de 0,9 mg de TPA por kg de peso com placebo (HALEY et al., 1993). O objetivo do estudo foi de reafirmar a viabilidade de um ensaio com este desenho, isto é, aleatorizado, controlado e com uma janela terapêutica tão estreita. Foram incluídos 27 pacientes. Não houve transformações hemorrágicas intracranianas neste estudo.

A conclusão final comum a estes três estudos foi de que o uso de TPA intravenoso deveria ser testado em um ensaio de larga escala para pacientes com AVC agudo, em uma dose menor do que 0,95 mg por kg de peso, e em até 180 minutos de início dos sintomas. Um ensaio clínico de fase 3, em conformidade com este modelo, foi iniciado em 1991.

### 1.2.3 O ensaio clínico *NINDS*

Em 14 de dezembro de 1995, o grupo multicêntrico *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group* publicou o resultado de seu ensaio clínico de terapia trombolítica com TPA para o AVC agudo, que viria a ser popularizado como o ensaio

*NINDS* (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995). Os resultados foram inovadores: pela primeira vez, demonstrava-se que a trombólise intravenosa era capaz de aumentar as chances de bom desfecho neurológico no longo prazo.

O ensaio *NINDS* teve desenho aleatorizado, duplo-cego, controlado e multicêntrico. Foram estabelecidas duas hipóteses para o estudo, com seus respectivos desfechos primários. A duplicidade de desfechos primários justificou a divisão do ensaio em duas partes. A primeira parte foi realizada para testar a hipótese de que a trombólise intravenosa era clinicamente eficaz, conforme o desfecho primário de remissão dos sintomas neurológicos ou redução da pontuação na escala *NIHSS* em 4 pontos ou mais, 24 horas após a administração do tratamento. A segunda parte testou a hipótese de que a trombólise intravenosa aumentava a chance de bom desfecho neurológico no longo prazo, definido pelos seguintes desfechos primários: pontuação na escala *NIHSS*  $\leq 1$ , pontuação na escala de Rankin modificada  $\leq 1$ , índice de Barthel de 95 a 100, e escore de desfecho de Glasgow de 1. Estas medidas de desfecho de longo prazo foram também combinadas para a obtenção de um teste global de desfecho. Foram definidas como medidas de desfecho secundário: a melhora clínica em 24 horas entre os pacientes incluídos na parte 2; bom desfecho funcional entre os pacientes incluídos na parte 1; e ambas as medidas na amostra agrupada da primeira e da segunda parte.

Os critérios de elegibilidade para o ensaio *NINDS* almejavam, em linhas gerais, a obtenção de uma amostra de pacientes com AVC isquêmico com défices neurológicos significativos e persistentes de início claramente determinado. Outra característica particular do ensaio foi a estreita janela terapêutica de apenas 3 horas. Até então, os estudos com terapia trombolítica para o AVC tinham incluído pacientes com tempos de evolução bem maiores. A adoção desta janela terapêutica estreita teve como base os dois estudos-piloto, abertos, de Brott e colaboradores (1992) e Haley e colaboradores (1992), que sugeriram que a administração precoce de TPA poderia evitar a ocorrência de elevadas taxas de hemorragia intracraniana, o principal problema encontrado em ensaios clínicos anteriores e contemporâneos. Os critérios de inclusão e exclusão do ensaio *NINDS* estão na tabela 1.1.

**Tabela 1.1 Critérios de elegibilidade para o ensaio *NINDS***

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
AVC isquêmico com horário de início claramente definido	Outro AVC ou traumatismo cranioencefálico nos últimos 3 meses
Défice neurológico mensurável pela escala <i>NIHSS</i>	Grande cirurgia nos últimos 14 dias
Tomografia de crânio sem sinal de hemorragia intracraniana	Hemorragia intracraniana prévia
	Sintomas menores ou que estivessem melhorando rapidamente
	PAS >185 mmHg ou PAD >110 mmHg
	Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóidea
	Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias
	Punção em sítio arterial incompressível nos últimos 7 dias
	Crise epiléptica na instalação do AVC
	Uso de anticoagulantes com alargamento do TTPa, ou TP >15 segundos
	Contagem de plaquetas <100.000mm <sup>-3</sup>
	Glicemia <50mg/dL ou >400mg/dL
	Necessidade de tratamento agressivo para manter PA <185/110 mm Hg

*NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke. AVC: acidente vascular cerebral. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada. TP: tempo de pró-trombina. PA: pressão arterial. (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995).*

O ensaio definiu como eventos de segurança a ocorrência de hemorragia intracraniana, sangramento sistêmico sério e novo AVC. Foi exigida a realização de tomografia de crânio em 24 horas e em 7 a 10 dias após o AVC, ou quando houvesse indícios clínicos de hemorragia. A definição de hemorragia intracraniana sintomática deve ser notada: foi considerada sintomática toda hemorragia que, ausente na imagem inicial, fosse acompanhada por qualquer declínio neurológico ou por suspeita de hemorragia.

O protocolo de tratamento compunha-se de infusão de 0,9 mg por kg de peso, no má-



ximo 90 mg, sendo 10% desta dose em bolus e os 90% restantes em 60 minutos. Foram proibidos os usos de ácido acetilsalicílico (AAS) e anticoagulantes nas primeiras 24 horas após o tratamento, e era requerido que a pressão arterial fosse mantida abaixo dos valores de 185 por 110 mmHg.

O ensaio durou quase quatro anos, e recrutou 624 pacientes. Na parte 1 do ensaio, 47% dos pacientes que receberam TPA obtiveram melhora clínica, contra 39% dos pacientes que receberam placebo ( $P=0,21$ ). Na parte 2, foram 48% no grupo ativo contra 39% no grupo placebo ( $P=0,19$ ). O único grupo a apresentar uma diferença significativa de proporção de pacientes com melhora clínica foi o de pacientes tratados até 90 minutos na parte 2, com 59% *versus* 39% ( $P=0,02$ ). Assim, para fins de análise de desfecho primário, não se conclui pela eficácia clínica do TPA em 24 horas. Apesar disso, o padrão de diferenças foi similar entre os subgrupos, embora sem significância estatística: a mediana de pontuação na escala *NIHSS* foi menor em todos os subgrupos que receberam TPA, e a proporção de pacientes que tiveram melhora clínica foi maior em todos os subgrupos, com exceção do subgrupo de 91 a 180 minutos da parte 2 (tabela 1.2). Pode-se supor que uma diferença significativa poderia ter sido encontrada em uma amostra maior.

**Tabela 1.2** Escore *NIHSS* após 24 horas de tratamento no ensaio *NINDS*

	Melhora de <i>NIHSS</i> †: TPA	Melhora de <i>NIHSS</i> †: placebo	P	<i>NIHSS</i> 24h*: TPA	<i>NIHSS</i> 24h*: placebo
<b>P1</b>					
0-90'	51%	46%	0,56	9 (3-17)	11 (5-17)
91-180'	42%	33%	0,23	8 (3-17)	12 (8-20)
<b>0-180'</b>	<b>47%</b>	<b>39%</b>	<b>0,21</b>	<b>8 (3-17)</b>	<b>12 (6-19)</b>
<b>P2</b>					
0-90'	59%	39%	0,02	9 (2-18)	12 (8-20)
91-180'	35%	40%	0,52	9 (3-20)	14 (6-19)
0-180'	48%	39%	0,19	9 (3-20)	14 (7-19)
<b>P1+P2</b>					
0-90'	55%	42%	0,02	9 (2-17)	12 (6-18)
91-180'	39%	37%	0,73	8 (7-19)	13 (13-19)
0-180'	47%	39%	0,06	8 (3-18)	12 (6-19)

*NIHSS*: National Institutes of Health Stroke Scale. *NINDS*: National Institute of Neurological Disorders and Stroke. TPA: ativador de plasminogênio tecidual recombinante. P1: parte 1. P2: parte 2. 0-90': 0 a 90 minutos.

† Expressa em porcentagem de pacientes com redução  $\geq 4$  pontos.

\* Expresso em mediana (intervalo interquartil). (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995).

Na parte 2 do ensaio, o grupo ativo teve maior chance de bom desfecho em longo prazo em todas as medidas. A chance de ausência de incapacidade foi 50% maior no grupo ativo. A razão de chances de bom desfecho funcional na medida global de desfechos favoreceu o grupo ativo com uma medida de 1,7; esta medida aumentou para 2,0 uma vez incluídas como covariáveis o tempo até o início de tratamento, o centro clínico de tratamento e as características que diferiam entre os grupos (uso prévio de AAS, peso e idade). Estes resultados favoráveis de desfecho de longo prazo foram reproduzidos na parte 1 e na análise combinada das partes 1 e 2 (tabela 1.3). Embora o ensaio não tenha sido desenhado para determinar diferenças de efeitos entre as janelas de 0 a 90 minutos e de 91 de 180 minutos, os resultados sugeriram que a eficácia de longo prazo se dava em ambas as janelas.

**Tabela 1.3 Ausência de incapacidade funcional e presença de déficit neurológico mínimo ou ausente em longo prazo no ensaio *NINDS***

	TPA	Placebo	RR	P
<b>P2</b>				
<b>Rankin <math>\leq 1</math></b>	<b>39%</b>	<b>26%</b>	<b>1,5</b>	<b>0,019</b>
<b>NIHSS <math>\leq 1</math></b>	<b>31%</b>	<b>20%</b>	<b>1,5</b>	<b>0,033</b>
<b>P1</b>				
Rankin $\leq 1$	47%	27%	1,7	<0,001
NIHSS $\leq 1$	38%	21%	1,8	0,002
<b>P1+P2: 0-90'</b>				
Rankin $\leq 1$	40%	28%	1,4	0,035
NIHSS $\leq 1$	34%	20%	1,7	0,008
<b>P1+P2: 91-180'</b>				
Rankin $\leq 1$	45%	25%	1,8	<0,001
NIHSS $\leq 1$	34%	21%	1,6	0,008

*NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke. TPA: ativador de plasminogênio tecidual recombinante. RR: risco relativo. P2: parte 2. P1: parte 1. Rankin: escala de Rankin modificada. NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. 0-90': 0 a 90 minutos. (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995).*

Houve 20 hemorragias intracranianas sintomáticas no grupo ativo e 2 no grupo placebo (6,4% *versus* 0,6%;  $P < 0,001$ ). Metade das hemorragias sintomáticas no grupo ativo foi fatal. Não houve diferença significativa de mortalidade entre os grupos placebo e TPA.

Com estes resultados, a trombólise intravenosa com TPA passou a figurar como tratamento padrão para o AVC isquêmico agudo. No ano seguinte, a agência reguladora estadunidense *Food and Drug Administration* aprovou o uso do TPA para tratamento do AVC nos Estados Unidos da América, desencadeando uma mudança dramática no atendimento ao AVC (USA, 1996).

#### 1.2.4 Ensaios clínicos anteriores e contemporâneos ao ensaio *NINDS*

A estreptoquinase foi o primeiro fármaco a ser aprovado para o tratamento do infarto agudo do miocárdio, e também o primeiro a ser testado para o tratamento do AVC agudo em ensaios clínicos de fase 3. Em um primeiro ensaio clínico, o grupo *Multicenter Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group* testou estreptoquinase e AAS para pacientes com AVC em até 6 horas do início dos sintomas (MULTICENTRE ACUTE STROKE TRIAL - ITALY (MAST-I) GROUP, 1995). O desenho do estudo não previa a comparação do trombolítico contra placebo, mas sim a formação de quatro grupos: 1,5 milhões de unidades de estreptoquinase, 1,5 milhões de unidades de estreptoquinase com 300 mg de AAS, 300 mg de AAS, ou nenhum tratamento. A alocação foi aleatória. O tratamento foi aberto para os investigadores, e a avaliação de desfechos foi cega. O desfecho primário – incapacidade ou morte 6 meses após o AVC – ocorreu em 63% dos pacientes tratados com estreptoquinase e 65% daqueles não tratados, uma diferença não significativa. Pacientes tratados com estreptoquinase, entretanto, tiveram 27% de taxa de morte em até 10 dias do AVC, contra 12% dos não tratados (razão de chances: 2,7; intervalo de confiança de 95%: 1,7-4,3). Das 83 mortes do grupo de estreptoquinase, 63 foram atribuídas a causas neurológicas. Hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 10%, 6% e 0,6% dos pacientes tratados com estreptoquinase e AAS, estreptoquinase, e nenhum tratamento, respectivamente. O estudo foi interrompido com o recrutamento de 622 pacientes de 1500 planejados. A discussão dos resultados apresentou inconsistência na interpretação dos desfechos sem significância estatística, e os autores concluíram que a pequena redução em mortalidade e incapacidade encontrada após 6 meses poderia atingir significância estatística, tivesse o ensaio incluído um número maior de pacientes. A publicação dos resultados mereceu uma resposta singular de alguns membros do próprio grupo, que em artigo paralelo, criticaram as conclusões publicadas e ressaltaram a ausência de benefício no desfecho primário e a elevada mortalidade no curto prazo (TOGNONI, ROCAGLIONI, 1995).

A estreptoquinase ainda foi testada em um segundo ensaio de grande escala (MULTICENTRE ACUTE STROKE TRIAL - EUROPE STUDY GROUP, 1996). Trezentos e dez pacientes foram tratados aleatoriamente com 1,5 milhões de unidades de estreptoquinase ou placebo, em até 6 horas do início dos sintomas. No desfecho primário de morte ou dependência funcional após 6 meses do AVC, não houve diferença estatisticamente significativa entre os

grupos. Por outro lado, no desfecho de segurança houve 34,0% de morte em até 10 dias do AVC no grupo de tratamento, contra 18,2% no grupo placebo ( $P=0,002$ ). Estes resultados negativos, agora em um ensaio controlado com desenho apropriado, forneceram evidência inquestionável da insegurança deste protocolo de tratamento.

Um terceiro ensaio de grande escala, controlado e multicêntrico, também testou estreptoquinase para pacientes com AVC até 4 horas após o início dos sintomas. Este ensaio foi conduzido na Austrália, e tinha como desfecho primário a combinação de morte ou incapacidade, definida por pontuação menor que 60 no índice de Barthel. Foram incluídos 340 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, e a frequência de hemorragias intracranianas sintomáticas foi maior entre os pacientes tratados com estreptoquinase: 12,6%, contra 2,4% no grupo placebo ( $P<0,01$ ). Porém, a análise separada dos grupos que foram tratados até e após 3 horas do início dos sintomas teve resultados interessantes: a estreptoquinase levou a mais mortes entre os pacientes tratados após 3 horas, mas não antes, e os pacientes tratados até 3 horas tiveram desfecho significativamente melhor do que aqueles tratados após (DONNAN et al., 1996).

O ensaio *Alteplase ThromboLysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)* foi conduzido no Estados Unidos, e foi marcado por mudanças de desenho durante sua execução. Este ensaio controlado almejava testar o uso de TPA para AVC em até 6 horas de evolução. Essa janela foi reduzida para 5 horas por intervenção do comitê de segurança após a análise provisória de 44 pacientes tratados entre 5 e 6 horas: entre os 22 pacientes tratados com TPA, houve 4 hemorragias intracranianas sintomáticas, e 8 óbitos em até 90 dias. O estudo ainda teve a janela terapêutica cortada novamente após a publicação do ensaio *NINDS*, e passou a incluir pacientes entre 3 e 5 horas de evolução. Nos resultados finais, não houve eficácia do tratamento entre os paciente tratados entre 3 e 5 horas. A análise dos 142 pacientes incluídos antes da redução da janela terapêutica mostrava desfechos piores entre os pacientes do grupo ativo (CLARK et al., 1999, 2000).

Uma série de ensaios multicêntricos, controlados e aleatorizados foi conduzida pelo grupo *European Cooperative Stroke Study (ECASS)* para pacientes com janelas terapêuticas maiores que 3 horas. O primeiro ensaio *ECASS* data de antes da publicação do ensaio *NINDS*, e incluiu pacientes com até 6 horas do início dos sintomas para tratamento com placebo ou

TPA na dose de 1,1 mg por kg de peso. Além de hemorragia intracraniana, também foi critério de exclusão a presença de sinais extensos de isquemia na tomografia de admissão. Os desfechos primário do estudo foram diferenças de um ponto na escala de Rankin modificada e de 15 pontos no índice de Barthel após 3 meses do AVC. Curiosamente, o estudo previu que haveria violações de protocolo em número significativo devido ao uso de achados de isquemia na tomografia de admissão para determinar elegibilidade. Assim, foi definida antecipadamente a análise do grupo tratado em conformidade com o protocolo, além da análise por intenção de tratamento. De fato, houve 17,4% de violações de protocolo, a maioria por má interpretação da tomografia de admissão. Os paciente tratados conforme o protocolo atingiram o desfecho primário para escala de Rankin modificada. Os desfechos secundários funcionais – escala de Rankin modificada e índice de Barthel combinado – foram atingidos pelo grupo ativo na análise por intenção de tratamento. Entretanto, nos desfechos primários, a análise por intenção de tratamento não encontrou benefício do TPA (HACKE et al., 1995).

Um segundo ensaio foi realizado de 1996 a 1998, com algumas mudanças que refletiram os resultados encontrados no primeiro ensaio *ECASS* e no ensaio *NINDS*, então recentemente publicado. No ensaio *ECASS II*, os paciente foram tratados em até 6 horas do início dos sintomas, com TPA na dose de 0,9 mg por kg de peso. A presença de sinais de isquemia na tomografia de admissão foi mantida como critério de exclusão. A fim de reduzir a frequência de violações de protocolo, houve um treinamento de todos os investigadores locais para interpretação da tomografia de admissão. Uma diferença no desfecho primário foi encontrada, sem significância estatística: 40,3% dos pacientes do grupo ativo e 36,6% do grupo placebo apresentavam ausência de incapacidade pela escala de Rankin modificada após 3 meses do AVC ( $P=0,277$ ). Por outro lado, a análise *post hoc* de uma dicotomia alternativa na escala de Rankin havia encontrado um benefício estatisticamente significativo: entre os pacientes do grupo ativo, 54,3% encontravam-se independentes após 3 meses do AVC, contra 46,0% do grupo placebo ( $P=0,024$ ). A ausência de benefício segundo o desfecho primário limitou as conclusões do ensaio (HACKE et al., 1998).

A agência reguladora *European Medicines Evaluation Agency* adotou uma posição mais conservadora frente aos resultados do ensaio *NINDS*, e só aprovou o uso do TPA para tratamento do AVC agudo em 2002, mediante a condição de realização de ensaios de fase 4, além de novos estudos de fase 3 para extensão da janela terapêutica. Além disso, uma metanálise

lise envolvendo os principais ensaios clínicos de TPA para AVC agudo, que incluíam estudos com janelas terapêuticas de até 6 horas, mostrou que poderia haver benefício do tratamento para pacientes tratados entre 3 e 4,5 horas (THE ATLANTIS ECASS AND NINDS RT-PA INVESTIGATORS, 2004). Atendendo a essa demanda, um terceiro ensaio europeu – *ECASS 3* – foi realizado entre 2003 e 2008, agora dentro do contexto do uso de TPA como tratamento padrão para pacientes com até 3 horas do início dos sintomas. Foram incluídos pacientes para tratamento entre 3 e 4,5 horas de início dos sintomas. O protocolo de tratamento foi mantido em relação ao ensaio *ECASS II*, incluindo a dose de TPA e os critérios de exclusão em tomografia de admissão. Além disso, pacientes com a combinação de diabetes e AVC nos últimos 3 meses e pacientes com pontuação na escala *NIHSS* maior ou igual a 25 foram excluídos. Entre os paciente tratados com TPA, 52,6% atingiram o desfecho primário de ausência de incapacidade funcional pela escala de Rankin modificada, contra 45,2% do grupo placebo ( $P=0,04$ ). O ensaio *ECASS 3* implicou na extensão da janela terapêutica da trombólise intravenosa para até 4,5 horas do início dos sintomas, condicionada à interpretação de sinais de isquemia em tomografia de admissão (HACKE et al., 2008).

### 1.2.5 Êxito do ensaio *NINDS*

Os resultados exitosos do ensaio *NINDS* vieram em franco contraste com numerosos outros estudos realizados sobre trombólise intravenosa para o AVC isquêmico, precedentes e contemporâneos. Este sucesso poderia ser atribuído a pelo menos dois fatores: primeiro, que o ensaio *NINDS* restringiu a janela terapêutica para apenas 3 horas, em contraste com os demais ensaios de então; segundo, que optou pela administração de um trombolítico mais seletivo para fibrina – TPA – em uma dose menor que a habitualmente utilizada em outros cenários de trombólise sistêmica, como o infarto agudo do miocárdio. Cumpre ressaltar que a decisão pela adoção destas duas características do desenho do ensaio *NINDS* foi precedida por estudos menores, realizados por alguns de seus mesmos autores (HALEY et al., 1993; HALEY; LEVY; BROTT; SHEPPARD; WONG; KONGABLE; TORNER; MARLER; et al., 1992). Isto é, as principais hipóteses envolvidas no sucesso do ensaio *NINDS* foram exploradas em estudos menores, antes de sua aplicação em um ensaio de grande escala. Além disso, a escolha da janela terapêutica extremamente restrita espelhava mais precisamente os conceitos de penumbra

e cascata isquêmica conforme delineados em estudos pré-clínicos (ASTRUP; SIESJO; SYMON, 1981; JONES et al., 1981).

### 1.2.6 Críticas ao ensaio *NINDS*

Em consequência do ensaio *NINDS*, a agência reguladora estadunidense *Food and Drug Administration* aprovou em junho de 1996 o uso de TPA para o AVC agudo nos moldes do protocolo do ensaio (USA, 1996). Apesar disso, a adoção da trombólise intravenosa para o AVC teve disseminação lenta. Um estudo retrospectivo e multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América envolveu uma coorte de mais de 23 mil pacientes internados por AVC na década de 1990, e mostrou que somente 1,6% dos pacientes foram tratados com TPA (REED et al., 2001). Essa baixa disseminação do tratamento poderia ser atribuída a alguns fatores, tais como a ausência de melhora clínica em 24 horas segundo o desfecho primário da parte 1 do ensaio, a taxa significativa de hemorragias sintomáticas, o benefício aparentemente modesto do tratamento (aumento de 11 a 13% de chance absoluta de bom desfecho de longo prazo) e o fato de que o ensaio foi o único a ter sucesso, em meio a experiências negativas de diversos outros, anteriores e contemporâneos. Além disso, havia desconfiança de que o protocolo rigoroso pudesse ser reproduzido fora do contexto da pesquisa clínica (MAGID; NAVIAUX; WEARS, 2005). A dificuldade de se aderir aos procedimentos do ensaio *NINDS* foram evidentes em alguns dos primeiros relatos de trombólise em cenário assistencial, em que houve frequência elevada de violações de protocolo, complicações hemorrágicas e desfechos ruins (BRAVATA et al., 2002).

Além disso, alguns questionamentos importantes à interpretação dos resultados do ensaio *NINDS* foram levantados (MANN, 2002; TROTTER, 2002; WARDLAW; LINDLEY; LEWIS, 2002). Em primeiro lugar, Mann ressaltou que embora a mediana na pontuação na escala *NIHSS* fosse similar entre os grupos de tratamento e de placebo, uma observação da distribuição de frequências das pontuações em cada grupo mostrava haver um número maior de pacientes com baixas pontuações no grupo que recebeu TPA, especialmente na janela terapêutica de 91 a 180 minutos. Como pacientes com défices neurológicos menos graves possuem maiores chances de bom prognóstico em longo prazo, era possível que esse desequilíbrio



entre os grupos tivesse favorecido o grupo que recebeu TPA nas medidas de desfecho primário. De fato, é na faixa de pontuações na escala *NIHSS* entre 0 e 15 em que há correlação mais forte entre esta pontuação e o desfecho neurológico em longo prazo. Nesta faixa, pequenas variações da pontuação da escala resultam em mudanças significativas da chance de bom desfecho. Assim, a validade interna do estudo foi colocada em dúvida, e as potenciais diferenças de desfecho atribuíveis ao desequilíbrio entre os grupos poderiam em tese justificar a diferença encontrada nas medidas de desfecho de longo prazo.

Em segundo lugar, o desenho do ensaio *NINDS* demandava que se recrutassem grupos equivalentes tratados nas janelas de 0 a 90 minutos e de 91 a 180 minutos. Este procedimento implicou em um mecanismo de amostragem distorcido, já que pacientes tratados em até 90 minutos serão uma minoria na prática clínica real. Como os resultados do estudo mostraram que os pacientes tratados entre 0 e 90 minutos eram especialmente beneficiados pelo TPA (MARLER et al., 2000), é possível supor que se o ensaio tivesse recrutado uma amostra realmente representativa de pacientes, isto é, sem uma parcela artificialmente elevada de tratamentos ultraprecoces, não haveria benefício pelo tratamento na análise final dos desfechos primários (HOFFMAN, 2001). Também a validade externa do ensaio tornava-se questionada.

De fato, a rápida aprovação do TPA pela agência *Food and Drug Administration* não foi unânime. Ambas as instituições *Canadian Association of Emergency Physicians* e *American Academy of Emergency Medicine* emitiram pareceres negativos, baseados nas falhas metodológicas acima, no aumento inquestionável de hemorragias intracranianas, e na suposição de que o protocolo seria de difícil aplicação fora de centros especializados e acadêmicos. Os pareceres negativos enfatizaram dois aspectos: a necessidade de realização de mais ensaios de fase 3 para confirmar os achados do ensaio *NINDS*; e a necessidade de coleta sistemática de dados de pacientes que no momento já estava recebendo o tratamento em nível assistencial (AAEM WORK GROUP ON THROMBOLYTIC THERAPY IN STROKE, 2002; CANADIAN ASSOCIATION OF EMERGENCY PHYSICIANS COMMITTEE ON THROMBOLYTIC THERAPY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE, 2001).

Cabe ressaltar que a própria carta de aprovação do TPA pela agência *Food and Drug Administration* também foi condicionada ao compromisso de que se mantivessem investigações sobre a segurança e eficácia da droga, sumariado em três itens: continuidade de estudos

em andamento sobre a eficácia após 3 horas de início dos sintomas; condução de um registro prospectivo não-controlado de pacientes tratados antes de 3 horas, a fim de identificar características associadas a maior risco do tratamento; e provisão de dados de segurança adicionais do ensaio *ECASS* (USA, 1996).

Salientou-se ainda o paralelo com a adoção da terapia trombolítica para o infarto agudo do miocárdio, em que a disseminação do tratamento na prática clínica só se seguiu a repetição de resultados positivos em múltiplos ensaios de larga escala e em metanálises. A somação de resultados de múltiplos ensaios não somente reforçou a evidência de eficácia do tratamento como permitiu observar adequadamente os efeitos deste nos diversos subgrupos de pacientes. Desse modo, críticos à rápida adoção do uso de TPA para o AVC argumentaram que, embora o ensaio *NINDS* tivesse oferecido evidência razoável de eficácia, mais ensaios clínicos seriam necessários para que os efeitos do tratamento pudessem ser mais amplamente compreendidos, e para que essa adoção fosse de fato justificada como tratamento padrão (DONNAN; DAVIS, 2001; LINDLEY, 2001).

### 1.2.7 Análise *post hoc* do ensaio *NINDS*

As críticas metodológicas e interpretativas ao ensaio *NINDS* foram endereçadas em algumas análises posteriores. Haley e colaboradores (1997), em nome do grupo *NINDS tPA Study Group*, endereçaram alguns dos questionamentos sobre a interpretação dos resultados do ensaio.

Em primeiro lugar, observaram que a ausência de melhora clínica em 24 horas no desfecho primário não significou que não tenha havido melhora clínica neste período: houve uma taxa elevada de pacientes tratados com placebo que tiveram redução de 4 ou mais pontos na escala *NIHSS* em 24 horas, o que implicou em efeito “teto” na análise. Uma vez considerados pontos de corte maiores que 4 para definição de melhora clínica, o grupo que recebeu TPA apresentou maior taxa de melhora clínica estatisticamente significativa.

Segundo, argumentaram que o sucesso do ensaio *NINDS* não poderia ser comparado

aos resultados dos ensaios precedentes, uma vez que seu desenho teve particularidades cruciais, como a janela terapêutica e a dose de trombolítico. Na opinião do grupo, não seria nem mesmo adequada a realização de metanálises abarcando o ensaio *NINDS* com os demais.

Terceiro, que o aparentemente modesto número de redução absoluta de 11 a 13% de chance de mau desfecho não refletia completamente o benefício do tratamento: cabe lembrar que os desfechos dicotômicos de longo prazo foram exigentes, de modo que bom desfecho foi definido por pontuações mínimas nas medidas de Rankin, Barthel, Glasgow e *NIHSS*. Haley e colaboradores argumentaram que pacientes com eventos mais graves (pontuações de entrada na escala *NIHSS* elevados) podem não ter atingido o desfecho positivo pré-definido e ainda assim terem se beneficiado pelo tratamento, por exemplo, se evoluíram com incapacidade leve ou moderada em vez de incapacidade grave ou morte. Esta hipótese foi confirmada posteriormente para diferentes estratos de pontuações na escala *NIHSS* (SAVER; YAFEH, 2007).

Quarto, que a definição de hemorragia intracraniana sintomática foi abrangente no ensaio, incluindo pacientes com qualquer tipo ou volume de hemorragia associada a uma impressão qualitativa de piora clínica na avaliação do investigador local. Assim, pequenas hemorragias em grandes áreas de infarto podem ter sido classificadas como sintomáticas, mesmo que a deterioração neurológica fosse atribuível a edema ou efeito de massa. Cabe ressaltar que a proporção de pacientes com deterioração neurológica em 24 horas foi similar nos grupos ativo e placebo: 17,4% e 18,3%, respectivamente. Além disso, não houve um pico de mortalidade nos primeiros dias após o tratamento (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995).

Quanto às sérias críticas metodológicas sobre a validade interna do ensaio, o instituto *NINDS* designou um grupo de pesquisadores independentes para verificar se o desequilíbrio de gravidade clínica entre os grupos TPA e placebo anulava o benefício encontrado no desfecho de longo prazo, e se haveriam subgrupos no ensaio que não se beneficiaram do tratamento. Em primeiro lugar, o grupo confirmou que os pacientes tratados com placebo eram mais jovens, mais pesados, usavam menos AAS, e eram minoria no quintil inferior de pontuação na escala *NIHSS*, de 1 a 5. Foram identificados os seguintes preditores de desfecho funcional: idade, *NIHSS* de entrada, diabetes mellitus e incapacidade prévia. A razão de chances para bom desfecho funcional foi de 1,9 (intervalo de confiança de 95%: 1,4 a 2,5). A razão de

chances para bom desfecho funcional, ajustada para os preditores encontrados, foi de 2,1 (intervalo de confiança de 95%: 1,5 a 2,9). Cada preditor de bom desfecho funcional foi testado para um eventual efeito modificador sobre o efeito do tratamento, e não foi encontrada nenhuma interação significativa (INGALL et al., 2004). Dois outros estudos, relatados por investigadores não envolvidos no ensaio *NINDS*, mostraram resultados similares (KWIATKOWSKI et al., 2005; SAVER; YAFEH, 2007).

Estes estudos *post hoc* vieram de encontro aos questionamentos sobre a validade interna do ensaio *NINDS*. Por outro lado, a validade externa do ensaio ainda parecia sujeita posições conservadoras, refletidas não somente na literatura crítica, mas em todos os pareceres de agências reguladoras emitidos até o momento. Neste contexto, a realização de estudos de fase 4 se impunha como necessária para demonstrar a segurança desta nova modalidade terapêutica, ainda que não pudessem substituir a realização de novos ensaios de fase 3 para reiterar a eficácia do tratamento.

#### 1.2.8 Estudos de fase 4

Após a aprovação do TPA para o tratamento do AVC agudo, estudos monocêntricos, não-controlados e abertos passaram a ser relatados, primordialmente com o objetivo de averiguar se os parâmetros de segurança encontrados no ensaio *NINDS* seriam reproduzidos no cenário assistencial, especialmente em centros sem assistência especializada de neurologistas vasculares. O conjunto dos relatos apresentava disparidades, mas parecia indicar que o tratamento poderia ser feito de forma segura, desde que se aderisse rigorosamente ao protocolo do ensaio original (BRAVATA et al., 2002; REED et al., 2001).

Um dos maiores estudos publicados de fase 4 sobre o uso de TPA para o AVC agudo foi o registro multicêntrico *Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST)* (WAHLGREN et al., 2007). Este estudo foi criado por demanda da agência europeia *European Medicines Evaluation Agency*, que emitiu uma aprovação do TPA para o AVC condicionada à monitorização por três anos de todos os casos tratados na Europa (TONI et al., 2006). O estudo *SITS-MOST* foi criado como uma nova coorte do estudo *SITS* –

*International Thrombolysis Stroke Register (SITS-ISTR)*, um registro multicêntrico de trombólise para o AVC criado por iniciativa dos investigadores dos ensaios *ECASS* e *ECASS II*, porém formado por centros acadêmicos. A entrada no estudo foi aberta a centros em países da União europeia, Noruega e Islândia, que poderiam requerer a participação desde que preenchessem os pré-requisitos de qualificação e experiência no atendimento a pacientes com AVC agudo (mas não necessariamente experiência com trombólise para o AVC). Com isso, se esperava observar mais fielmente qual seria o desempenho do tratamento no mundo real.

Os critérios de elegibilidade para trombólise no estudo *SITS-MOST* incluíam pacientes de 18 a 80 anos de idade com até 3 horas de início dos sintomas. Pacientes eram excluídos se apresentavam pontuação na escala *NIHSS* maior que ou igual a 25, AVC prévio nos últimos 3 meses, AVC prévio com déficit funcional residual combinado com diabetes mellitus, ou anticoagulação corrente. Excetuando-se a presença de hemorragia intracraniana, não havia critérios tomográficos pré-definidos de exclusão. Os dados colhidos se concentravam na descrição de características demográficas e médicas de base, pontuação na escala *NIHSS* na entrada, desfecho em 3 meses pela escala de Rankin modificada, exames de imagem, e eventos hemorrágicos sistêmicos ou intracranianos. Os centros eram requisitados a realizar tomografia em 22 a 36 horas após o AVC ou antes se indicado clinicamente, e opcionalmente entre 36 horas e a alta hospitalar. Pontuações na escala *NIHSS* eram exigidos em 2 horas, 24 horas e 7 dias após o AVC.

O estudo tinha dois desfechos primários, ambos de segurança. Primeiro, a ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática, definida pelo surgimento de uma hematoma parenquimatoso em até 36 horas, associado a aumento na pontuação na escala *NIHSS* em 4 ou mais pontos, ou associado a morte. Segundo, a ocorrência de morte nos primeiros 3 meses após o AVC. O desfecho secundário foi independência funcional após 3 meses do AVC.

O estudo recrutou 6.483 pacientes entre 285 centros em 14 países de dezembro de 2002 a abril de 2006. Aproximadamente metade dos centros participantes não tinha experiência prévia com trombólise para AVC. O número de pacientes tratados por centro foi em mediana de 12 (intervalo interquartil de 5 a 31); um centro tratou mais de 200 pacientes, e somente 7 centros trataram mais de 100 pacientes. A frequência de THS não foi maior que aquela encontrada nos ensaios clínicos de fase 3, e a mortalidade, por sua vez, foi menor no registro

*SITS-MOST*. A frequência de THS e morte em até 3 meses não diferiu entre centros experientes e centros novos no tratamento trombolítico.

O registro *SITS* também analisou os desfechos de segurança de pacientes tratados fora do protocolo *SITS-MOST*, isto é, de pacientes tratados após 3 horas de sintomas. Tendo em vista evidências de metanálise de que pacientes poderiam ser tratados em até 4,5 horas com segurança, o registro empreendeu uma análise voltada especificamente para o subgrupo tratado entre 3 e 4,5 horas, e comparou seus desfechos com a coorte tratada em até 3 horas (THE ATLANTIS ECASS AND NINDS RT-PA INVESTIGATORS, 2004; WAHLGREN et al., 2008). A frequência de THS na coorte de 3 a 4,5 horas não diferiu da coorte de até 3 horas, com frequência de 2,2% contra 1,6%, respectivamente ( $P=0,24$ ). Não houve diferença na taxa de mortalidade em 7 e em 30 dias entre as coortes, e independência funcional ocorreu em 58,0% nos pacientes tratados entre 3 e 4,5 horas, contra 56,3% naqueles tratados em até 3 horas ( $P=0,42$ ). Dois anos depois, após os resultados do ensaio *ECASS 3*, a mesma análise foi refeita. Houve um aumento acentuado do número de pacientes tratados na nova janela terapêutica, sem aumento nos tempos entre admissão e início do tratamento. Entretanto, a coorte de 3 a 4,5 horas superou marginalmente a de até 3 horas em frequência de THS (0 a 3 horas: 1,6%; 3 a 4,5 horas: 2,2%;  $P=0,052$ ) e mortalidade (12,2%; 12,7%;  $P=0,053$ ) (AHMED et al., 2010).

O estudo *SITS* ainda permitiu o relato da experiência nacional de diversos países europeus com a trombólise para o AVC. Os resultados foram concordantes em assegurar a segurança do tratamento (KOBAYASHI et al., 2010; LEES et al., 2008; LORENZANO et al., 2010; MIKULÍK et al., 2010; SIMPSON et al., 2010; TOPAKIAN et al., 2011; VANACKER et al., 2010). Posteriormente, novas coortes foram iniciadas com a mesma finalidade em diferentes regiões do mundo. Atualmente, estão em andamento estudos envolvendo países do leste europeu, sul e leste asiático e Américas Latina e Central (SAFE IMPLEMENTATION OF TREATMENTS IN STROKE, 2012).

### 1.2.9 Trombólise para AVC no Brasil

Em 2002, a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares publicou o Primeiro Consenso Brasileiro para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES, 2002). Recentemente, a trombólise com TPA para o AVC agudo passou a ser reembolsada pelo Sistema Único de Saúde, e foi lançada uma iniciativa governamental de abrangência nacional para estruturação de uma rede de atenção ao AVC (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2012b). Estes progressos foram precedidos por iniciativas pioneiras para o reconhecimento da relevância epidemiológica da doença cerebrovascular e da necessidade de seu tratamento, predominantemente advindas de organizações não-governamentais e de neurologistas vasculares. É provável que haja um uso crescente da trombólise intravenosa para o AVC no Brasil nos próximos anos. Apesar disso, a literatura sobre este tratamento no país é escassa.

Uma pesquisa nas bibliotecas virtuais PubMed, Scopus e Scielo de trabalhos originais sobre trombólise para AVC no Brasil revela apenas sete publicações. Entre elas, encontramos: uma análise de custo-efetividade do alteplase para o AVC, seis relatos monocêntricos de tratamento emergencial de AVC, dois relatos de caso isolado de trombólise para AVC. Nenhum trabalho foi encontrado com objetivo de determinar a segurança e a frequência de eventos adversos graves no país.

André, Moraes-Neto e Novis (1998) publicaram uma pequena casuística de pacientes com AVC tratados com TPA. O estudo teve como objetivo avaliar a proporção de elegibilidade para trombólise entre pacientes atendidos em um hospital universitário com AVC de até 6 horas de evolução. Dos 56 pacientes incluídos, somente 5 receberam TPA. O maior motivo de exclusão do tratamento foi o atraso para o diagnóstico de AVC, presente em 42 (66%) pacientes: destes, 24 (47%) tiveram atraso no reconhecimento do sintomas, dez (19%) sofreram com atraso para o transporte, e 8 (16%) tiveram atraso para realização da tomografia. Consentimento informado foi recusado em cinco casos elegíveis (10%). Somente 4 pacientes não foram tratados por critérios clínicos ou radiológicos de exclusão (8%). Nenhum paciente tratado sofreu hemorragia intracraniana sintomática. Apesar de afirmada pelos autores, a segurança do tratamento não pode ser concluída a partir deste estudo devido a mínima amostra de paci-

entes tratados.

Em outro estudo monocêntrico baseado em um hospital universitário, Conforto e colaboradores (2008) examinaram retrospectivamente os registros hospitalares de 357 pacientes admitidos devido a AVC ou ataque isquêmico transitório. Destes, 79,6% foram diagnosticados com AVC isquêmico. Aproximadamente 10% dos pacientes com AVC isquêmico foram admitidos antes de 3 horas de evolução dos sintomas, e um quarto destes foi tratado com trombólise intravenosa. Não foram reportados os desfechos dos pacientes tratados com trombólise.

Evaristo relatou desfechos clínicos em uma casuística de centro único de 51 pacientes tratados ao longo de 8 anos (2007). A frequência de THS segundo o critério do ensaio *ECASS* foi de 6%; os pacientes chegaram ao hospital de 55 minutos, e o período entre admissão e início do tratamento foi de 90 minutos, em medianas. Martins e colaboradores relataram retrospectivamente as características e os desfechos de 238 pacientes tratados em até 3 horas do início dos sintomas (2011). Também segundo o critério do ensaio *ECASS*, houve 7,6% de THS. Em ambos os estudos, a comparação com outros registros tradicionais não foi feita.

No maior estudo epidemiológico prospectivo sobre AVC realizado no Brasil, de Carvalho e colaboradores (2011) averiguaram o perfil, o padrão de tratamento e os desfechos de 2.407 pacientes internados em 19 hospitais em Fortaleza. Alguns resultados importantes deste estudo incluem a alta frequência de fatores de risco cerebrovasculares, o atraso entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, e a raridade do tratamento trombolítico. O tempo mediano entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi de 12,9 horas. Somente 21 (1,1%) pacientes receberam tratamento trombolítico, e suas características e desfechos não foram relatados. Este estudo sugere que o atraso para o atendimento hospitalar pode ser importante determinante da segurança do tratamento trombolítico no Brasil.

Relatos de casuística de pacientes com AVC tratados com trombólise intravenosa são também escassos na América Latina em geral. Um registro argentino nacional de AVC encontrou taxa de 1% de tratamento trombolítico (SPOSATO et al., 2008). Em um estudo multicêntrico nacional no México, somente 0,5% dos pacientes receberam trombólise (CANTÚ-BRITO et al., 2010). A única casuística publicada exclusivamente de pacientes tratados com trom-



bólise consiste em um relato monocêntrico de 19 pacientes tratados no Chile, que mostrou boa evolução intra-hospitalar na maioria dos pacientes (FIGUEROA-REYES et al., 2011).

### 1.3 Transformação hemorrágica sintomática (THS)

A THS ganhou importância com o advento da terapia trombolítica para o AVC. Desde as primeiras experiências com este tratamento, passando pelos ensaios clínicos de fase 3 até os registros clínicos de fase 4, a THS tem figurado como protagonista entre os eventos adversos de interesse. O aumento inquestionável da frequência de THS em pacientes tratados com terapia trombolítica foi um dos principais motivos da dificuldade na disseminação deste tratamento na prática clínica. A tentativa de encontrar preditores confiáveis de THS tem sido um dos temas frequentes de reanálise das casuísticas de trombólise para o AVC, seja para identificação de pacientes de alto risco, seja para identificação de possíveis medidas preventivas.

#### 1.3.1 Classificação radiológica da transformação hemorrágica

A transformação hemorrágica do AVC isquêmico é um evento heterogêneo e engloba eventos distintos dos pontos de vista patológico e fisiopatológico. Dois tipos principais de transformação hemorrágica podem ser definidos, conforme os achados da tomografia de crânio: o infarto hemorrágico (IH) e a hemorragia parenquimatosa (HP). Essa distinção apresenta particularidades clínicas, prognósticas e fisiopatológicas.

O IH se define pela presença de hiperdensidades petequiais com bordas mal definidas e sem efeito de massa. Os ensaios *ECASS* definiram o IH tipo 1 quando há petéquias esparsas e o tipo 2 quando estas são confluentes (HACKE et al., 1995). As principais características do IH incluem sua relação com a gravidade clínica do AVC e com a extensão de sinais precoces de isquemia na tomografia de admissão, a ausência de relação com a administração de TPA e a aparente ausência de relação com prognóstico em longo prazo. Supõe-se que o IH faça parte da evolução natural de alguns eventos isquêmicos, em que há extravasamento de sangue no interior do infarto cerebral com hemostasia preservada.

O HP se define pela presença de um hematoma hiperdenso típico, com bordas bem definidas, associado a efeito de massa. Nos ensaios *ECASS*, o HP tipo 1 se definiu por apre-

sentar volume menor que 30% do volume do infarto, com efeito de massa leve, e o HP tipo 2 por um volume maior 30% do volume de infarto, com efeito de massa significativo. O HP se caracteriza por ter relação controversa com a gravidade clínica inicial do AVC e com sinais de isquemia na tomografia de admissão, ter relação forte com uso de trombolíticos e ter impacto negativo sobre o prognóstico em curto e longo prazo. A ocorrência de HP também tem relação direta com a dose e indireta com a especificidade por fibrina do agente trombolítico utilizado (TROUILLAS; VON KUMMER, 2006).

### 1.3.2 Definições de THS

Com a realização dos primeiros ensaios clínicos em trombólise para AVC, definições operacionais de THS passaram a ser necessárias. Em geral, cada um dos maiores estudos clínicos no tema adotou uma definição própria de THS. A relação temporal entre deterioração clínica e hemorragia em exame de tomografia sublinha todas as definições adotadas entre os estudos, porém com diferenças importantes.

O ensaio *NINDS* definiu THS como qualquer hemorragia documentada em tomografia temporalmente relacionada a deterioração da condição clínica do paciente ou a suspeita de hemorragia, conforme o julgamento clínico do investigador (LEVY et al., 1994). A principal fraqueza da definição consistia na ausência de critério quantitativo para definição de deterioração clínica, o que deixava espaço para maior variabilidade de interpretação entre investigadores. Uma definição quantitativa de deterioração clínica veio a ser adotada no ensaio *ECASS II*, *i.e.*, piora da pontuação na escala *NIHSS* em 4 pontos ou mais (HACKE et al., 1998). O mesmo corte de 4 pontos foi também adotado pelo registro *SITS*, mas com a exigência de que a hemorragia encontrada fosse classificada radiologicamente como HP tipo 2 (WAHLGREN et al., 2007). Este critério radiológico adotado pelo ensaio *SITS* pretendia discernir casos em que a hemorragia de fato tinha relação causal com a deterioração clínica, daqueles em que havia deterioração clínica e uma hemorragia nova na tomografia, mas a deterioração deveria ser atribuída a outras complicações, como edema cerebral ou reoclusão arterial. Embora esta definição mais rígida do estudo *SITS* aparentemente favoreça a identificação mais precisa dos verdadeiros casos de THS, ela reinsere a necessidade de julgamento clínico do avaliador na defi-

nição do evento.

Os protocolos dos estudos *ECASS II* e *SITS* determinavam a realização de uma tomografia em 22 a 36 horas do tratamento ou antes se necessário. Portanto, nestes estudos, por questões operacionais, a definição de THS apresentava um critério temporal limitado a 36 horas pós-trombólise. Alguns autores defendem que a fim de evitar fatores de confusão no estudo de hemorragias relacionadas a trombólise – como uso de antiplaquetários e anticoagulantes – a janela mais estreita de até 24 horas deveria ser adotada para definição de THS (TROUILLAS; VON KUMMER, 2006).

### 1.3.3 Preditores de THS em estudos clínicos

Alguns dos principais estudos clínicos sobre trombólise com TPA para AVC empreenderam análises posteriores sobre os preditores de THS em suas casuísticas. Apesar de algumas concordâncias, chama a atenção a disparidade dos resultados entre os estudos. Isso poderia ser explicado por pelo menos dois fatores. Em primeiro lugar, a THS é um evento relativamente incomum. Os estudos *NINDS*, *ECASS II*, *ATLANTIS*, *ECASS 3* tiveram números absolutos de THS de 20, 60, 44, e 11, respectivamente, totalizando em 5 grandes ensaios clínicos 135 eventos. Em segundo lugar, a fisiopatologia da THS é provavelmente multifatorial. A combinação de um evento pouco incidente com multiplicidade de variáveis envolvidas dificulta a abordagem estatística do problema. Na tabela abaixo encontramos os fatores preditores descritos em alguns ensaios clínicos.

**Tabela 1.4 Preditores independentes de THS em ensaios clínicos**

	<i>NINDS</i>	<i>ECASS</i>	<i>ECASS II</i>
<b>TPA</b>	Sim	Sim	Sim
<b>NIHSS</b>	Sim	Não	Não
<b>Sinais precoces de isquemia</b>	Não	Não	Sim
<b>Edema e/ou efeito de massa</b>	Sim	Sim	Não
<b>Idade</b>	Não	Sim	Sim
<b>ICC</b>	Não	Não	Sim
<b>AAS</b>	Não	Não	Sim

THS: transformação hemorrágica sintomática. *NINDS*: *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study*. *ECASS*: *European Cooperative Stroke Study*. TPA: tratamento com ativador de plasminogênio tecidual recombinante. *NIHSS*: pontuação na escala *National Institutes of Health Stroke Scale*. ICC: história de insuficiência cardíaca congestiva. AAS: uso de ácido acetilsalicílico antes da trombólise. (LARRUE et al., 1997, 2001; THE NINDS T-PA STROKE STUDY GROUP, 1997)

De fato, uma revisão sistemática sobre o tema encontrou disparidade importante entre os estudos. Dos 12 estudos, somente em metade houve relação entre sinais precoces de isquemia na tomografia de admissão e THS, e somente três encontraram relação entre gravidade dos sintomas e THS. Somente um entre dez estudos encontrou relação entre THS e o tempo entre início dos sintomas e tratamento. Nenhum fator preditor foi comum a todos os estudos (LANSBERG; ALBERS; WIJMAN, 2007).

## 2 Objetivos

### 2.1 Objetivos primários

- Descrever a casuística de pacientes com AVC tratados com trombólise intravenosa em um hospital brasileiro, universitário, de nível terciário;
- Descrever a taxa de THS da casuística, e compará-la àquela encontrada nos ensaios clínicos de fase 4 do registro *SITS*.

### 2.2 Objetivo secundário

- Explorar fatores preditores da ocorrência de THS em nossa casuística.

### **3 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, monocêntrico, baseado em revisão de registros hospitalares, que descreve as características de uma casuística de pacientes com AVC agudo tratados com TPA intravenoso e seus desfechos de segurança. O desfecho de interesse pré-definido foi transformação hemorrágica sintomática, definida pela presença de hemorragia em tomografia de crânio temporalmente relacionada a aumento de 4 pontos na escala *NIHSS*, em até 48 horas do início do tratamento.

## 4 Casuística e métodos

### 4.1 Casuística

Este estudo teve como objetivo incluir todos os pacientes tratados com trombólise intravenosa com TPA para AVC agudo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). O período abarcado foi de maio de 2001 a abril de 2012.

#### 4.1.1 Critérios de inclusão

- Tratamento com TPA por via intravenosa motivada por diagnóstico de AVC isquêmico. Diagnóstico definitivo outro que não AVC após o tratamento não foi critério de exclusão pré-definido.

#### 4.1.2 Critérios de exclusão

- Tratamento com terapias de recanalização endovascular para o AVC agudo. A realização de terapia de revascularização com intuito de prevenção secundária não foi critério de exclusão.

### 4.2 Métodos

#### 4.2.1 Rastreamento e seleção de casos

Um registro local de pacientes tratados com trombólise é mantido pelo grupo de pesquisa em doença cerebrovasculares da instituição. Esta casuística foi rastreada para inclusão no estudo. A fim de incrementar a sensibilidade deste mecanismo de rastreamento, foi solicitada à farmácia hospitalar da Unidade de Emergência (UE) um registro com todas as liberações do



fármaco Actilyse® (alteplase) do ano de 2001 ao ano de 2012. O sistema eletrônico da instituição foi consultado para todos os pacientes para quem houve prescrição do medicamento a fim de identificar os casos de AVC. Casos que preenchessem um dos seguintes critérios foram selecionados para revisão completa do prontuário, que não é digitalizado:

- Códigos da Classificação Internacional de Doenças, décima versão, relacionados a AVC associados à alta: grupos I60, I61, I62, I63 e I64; como rotina, todos pacientes que recebem alta hospitalar do HCFMRP-USP tem o prontuário revisado pelo Serviço de Arquivo Médico, e os diagnósticos relacionados à internação são disponibilizados no sistema eletrônico.
- Prescrição por membros da neurologia durante internação hospitalar; o sistema eletrônico de prescrição é facilmente acessível;
- Internação na Unidade Funcional da Neurologia; o registro das prescrições eletrônicas está associado a um dos centros de custo da instituição, o que permite localizar o local da internação.

#### 4.2.2 Coleta de dados

A coleta de dados demográficos e clínicos foi feita mediante revisão de prontuário. Uma ficha padronizada foi utilizada para todos os pacientes. Foram registrados:

- Idade e sexo;
- Comorbidades registradas na admissão ou diagnosticadas durante a internação: hipertensão, diabetes, tabagismo atual, dislipidemia, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença de chagas, obesidade, abuso de álcool, doença cardíaca isquêmica e AVC prévio; a presença de comorbidades foi definida pela menção na ficha de admissão hospitalar ou pelo diagnóstico durante a internação hospitalar.
- Medicamentos de uso corrente na admissão: AAS, anticoagulantes, estatinas e an-

ti-hipertensivos;

- Todas as pontuações registradas por membros da equipe da neurologia nas primeiras 72 horas na escala *NIHSS*; para fins de definição de THS, a deterioração do nível de consciência com queda na escala de coma de Glasgow para pontuação de 1 ou 2 no item de abertura ocular foi considerada equivalente a piora de pelo menos 4 pontos na escala *NIHSS*, caso não houvesse registro desta pontuação em prontuário;
- Classificação da síndrome clínica de admissão conforme a classificação *Oxfordshire Community Stroke Project Classification (OSCP)*.
- Óbito intra-hospitalar;
- Tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, entre a admissão hospitalar e o bolus de TPA, e entre o início dos sintomas e o bolus de TPA;

#### 4.2.3 Protocolo institucional de trombólise intravenosa

O protocolo institucional para trombólise intravenosa utilizado no centro estudado apresenta os mesmos critérios de inclusão e exclusão do ensaio *NINDS*, bem como a dose e o protocolo de infusão do TPA. Segundo este protocolo, a pressão arterial deve ser controlada com alvos menores que 180/105 mmHg. Os anti-hipertensivos intravenosos disponíveis na instituição são o nitroprussiato de sódio e o metoprolol. A escala *NIHSS* deve ser aplicada a cada 15 minutos durante a infusão, a cada hora nas primeiras 6 horas após o bolus, e a cada 6 horas nas primeiras 48 horas após o bolus. O protocolo de tratamento reflete as determinações do Consenso Brasileiro para trombólise intravenosa para o AVC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES, 2002). Após a publicação do ensaio *ECASS 3*, o tratamento de pacientes em até 4,5 horas do início dos sintomas foi incluída como tratamento padrão, obedecendo aos critérios de elegibilidade do estudo.

#### 4.2.4 Revisão de neuroimagens

Todas as imagens de tomografia disponíveis foram verificadas por três examinado-

res, neurologistas clínicos, em meio digital disponível no prontuário eletrônico da instituição. Quando presente, hemorragias intracranianas foram classificadas radiologicamente segundo os critérios do ensaio *ECASS* (HACKE et al., 1995). Quando presentes, discordâncias foram resolvidas com o parecer de um neurologista vascular experiente para consenso. Foram registrados:

- Presença de hemorragias segundo a classificação radiológica *ECASS*;
- Tempo entre bolus de TPA e hemorragia menor que 48 horas.

#### 4.2.5 Análise estatística

Variáveis quantitativas foram descritas com medidas de tendência central e dispersão. Variáveis contínuas foram descritas com medidas de média e desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição de variáveis quantitativas. Em caso de distribuição não-normal, foram exploradas as distribuições de frequências e a assimetria. Variáveis com distribuição não-normal, ou com valores de desvio extremo da média foram descritas com medianas e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram estudadas em termos de distribuição de frequências.

Diferenças entre os grupos foram testadas com o teste *t* de Student para variáveis de distribuição normal e com o teste de Mann-Wihtney para variáveis de distribuição não-normal. Diferenças na distribuição de variáveis categóricas entre os grupos foram averiguadas com teste exato de Fisher. Correlações foram descritas com coeficientes de Pearson para variáveis contínuas e de Spearman para variáveis ordinais. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade de obtenção dos dados supondo-se verdadeira a hipótese nula (*P*) fosse menor que 0,05. Variáveis relacionadas com valor de *P* menor que 0,1 na análise univariada foram selecionadas para inclusão em modelos de regressão multivariada para o desfecho primário. Um valor de *P* menor que 0,05 em análise multivariada foi definido para manutenção de variáveis em modelos de regressão preditores do desfecho primário.

Os resultados estão descritos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana e intervalo inter-

quartil (IQ), razões de chance (RC), intervalos de confiança de 95% (IC 95%), frequências de distribuições e valores de P.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS versão 20.0.

## 5 Resultados

### 5.1 Casuística

Houve 813 movimentações de alteplase realizadas pela farmácia do hospital no período estudado. Dentre estas, 223 correspondiam a pacientes tratados para hipótese de AVC isquêmico agudo. Excluímos 14 pacientes pelo critério pré-definido de uso de terapia endovascular combinada ou primária para recanalização aguda.

### 5.2 Descrição da casuística e comparação com o registro *SITS*

Estudamos 209 pacientes com AVC agudo tratados com trombólise intravenosa, admitidos entre maio de 2001 e abril de 2012.

A idade média dos pacientes foi de  $64,2 \pm 13,1$  anos de idade. Nossa amostra teve pontuação mediana na escala *NIHSS* de 14 (IQ: 9-19), maior que aquela de ambas as coortes do registro *SITS* [0-180 minutos: 12 (IQ: 7-17);  $P < 0,01$ ; 181-270 minutos: 10 (IQ: 6-15);  $P < 0,01$ ]. Sessenta e cinco pacientes (31,3%) tinham pontuação de 0 a 10, cento e nove (52,4%) de 11 a 20, vinte e oito (13,4%) de 21 a 30 e 6 (2,9%) acima de 30. Noventa e um pacientes (43,5%) apresentavam síndrome total da circulação anterior, sessenta e oito (32,5%) síndrome parcial da circulação anterior, dezessete (8,1%) síndrome lacunar e 33 (15,8%) síndrome de circulação posterior.

Informações sobre demografia, comorbidades, uso prévio de medicações, pressão arterial e glicemia de admissão estão descritas e comparadas ao registro *SITS-ISTR* na tabela 5.1.

**Tabela 5.1 Descrição e comparação de casuísticas**

	<b>HCFMRP (n=209)</b>	<b>SITS-ISTR</b>	<b>P</b>
Sexo feminino	96 (45,9%)	40,0%	0,08
<b>AVC prévio</b>	<b>40 (19,1%)</b>	<b>10,4%</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Hipertensão</b>	<b>166 (79,4%)</b>	<b>60,6%</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Diabetes</b>	<b>59 (28,2%)</b>	<b>16,0%</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>45 (21,5%)</b>	<b>35,1%</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Tabagismo</b>	<b>67 (32,1%)</b>	<b>25,6%</b>	<b>0,03</b>
<b>Fibrilação atrial</b>	<b>63 (30,1%)</b>	<b>22,5%</b>	<b>0,01</b>
Doença de Chagas	25 (12,0%)	ND	-
<b>Insuficiência cardíaca</b>	<b>45 (21,5%)</b>	<b>7,6%</b>	<b>&lt;0,01</b>
Doença isquêmica coronariana	32 (15,3%)	ND	
AAS	51/206 (24,8%)	29,4%	0,14
Varfarina	8/206 (3,9%)	ND	-
Estatina	19/206 (9,2%)	ND	-
<b>PAS</b>	<b>159 (138-180)</b>	<b>0-180': 150 (136-165) 181-270': 150 (136-166)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>PAD</b>	<b>90 (76-100)</b>	<b>0-180': 81 (74-90) 181-270': 80 (74-90)</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Glicemia</b>	<b>118 (102-159)</b>	<b>0-180': 117 (102-140) 181-270': 117 (103-142)</b>	<b>&lt;0,01</b>

HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. *SITS*: *Safe Implementation of Thrombolysis for Stroke*. ND: não disponível. AVC: acidente vascular cerebral. AAS: ácido acetilsalicílico. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. Variáveis qualitativas são expressas em frequência (porcentagem). Variáveis quantitativas estão expressas em mediana (intervalo interquartil). (AHMED et al., 2010)

### 5.3 Desvios de protocolo, casos excepcionais e dados em falta

Houve 55 violações de protocolo. Vinte e quatro pacientes (11,5%) tinham mais de 80 anos de idade e 29 (14,5%) foram tratados após 270 minutos. Dois pacientes com AVC de circulação posterior com défices iniciais leves foram tratados em janelas terapêuticas extremamente tardias devido a deterioração neurológica grave. A hora de progressão grave dos sinto-

mas não estava registrada em prontuário. Dois pacientes com síndrome de circulação posterior grave e um paciente com síndrome total de circulação anterior foram tratados em janelas terapêuticas extremas de mais de 8 horas. Este grupo de casos extremos era jovem, teve alta taxa de óbito intra-hospitalar e janelas terapêuticas excepcionalmente tardias e não apresentou nenhuma THS. Os efeitos da exclusão destes casos extremos sobre as análises univariada e multivariada foram verificados para todas as análises. Suas características estão descritas na tabela 5.2.

**Tabela 5.2 Relação de casos extremos**

	<b>Evolução pré-TPA</b>	<b>OCSP</b>	<b>THS</b>	<b>Óbito</b>	<b>Dados em falta</b>	<b>Sintoma-agulha</b>
F, 26 anos	Progressão	<i>POCS</i>	Não	Não	Hora de recorrência	Primeiro déficit: 3265' Progressão: desconhecido
F, 31 anos	Progressão	<i>POCS</i>	Não	Sim	Hora de recorrência	Primeiro déficit: 1235' Progressão: desconhecido
M, 52 anos	-	<i>POCS</i>	Não	Sim	-	705'
M, 54 anos	-	<i>POCS</i>	Não	Sim	-	525'
F, 36 anos	-	<i>PACS</i>	Não	Não	-	550'

TPA: ativador de plasminogênio tecidual recombinante. OSCP: classificação *Oxfordshire Community Stroke Project*. THS: transformação hemorrágica sintomática. F: sexo feminino. M: sexo masculino. *POCS*: *posterior circulation syndrome*. *PACS*: *partial anterior circulation syndrome*.

A hora de início dos sintomas não estava registrada em prontuário em oito casos, e de início do tratamento em um caso. O uso prévio de medicações não era conhecido em 3 casos. Um paciente não teve pontuação de admissão na escala *NIHSS* registrada em prontuário. Quatorze pacientes não tinham medida de glicemia na primeira hora de admissão. A frequência de THS e de óbito intra-hospitalar entre os pacientes com dados em falta estão descritos na tabela 5.3.

**Tabela 5.3 THS e óbito intra-hospitalar entre pacientes com dados em falta**

	<b>n</b>	<b>THS</b>	<b>Óbito</b>
Sintoma-agulha	9	0	1
<i>NIHSS</i>	1	0	1
Glicemia	14	2	3
Medicações prévias	3	0	1
PA	4	1	3

THS: transformação hemorrágica sintomática. *NIHSS*: pontuação na escala *National Institutes of Health Stroke Scale*. PA: pressão arterial.

#### 5.4 Descrição da linha do tempo: início dos sintomas, admissão e tratamento

Dezenove pacientes (9,1%) foram tratados para AVC intra-hospitalar: 15 para um primeiro evento intra-hospitalar e 4 para recorrência intra-hospitalar. O período mediano entre início dos sintomas e tratamento (período sintoma-agulha) foi de 200 minutos (IQ: 165-247). Este período foi maior que aquele da coorte de 0 a 180 minutos do registro *SITS* [140 (IQ: 114-165);  $P < 0,01$ ] e similar ao da coorte de 181 a 270 minutos [205 (IQ: 109-229);  $P < 0,29$ ]. Oito pacientes (4,0%) foram tratados em até 90 minutos, setenta e quatro (37,0%) entre 91 e 180 minutos, oitenta e nove (44,5%) entre 181 e 270 minutos e 29 (14,5%) após 270 minutos. O período entre início dos sintomas e admissão hospitalar (sintoma-admissão) teve mediana de 126 minutos (IQ: 97-175). O período entre admissão e tratamento (período admissão-agulha) teve mediana de 70 minutos (IQ: 53-91).



Os períodos sintoma-admissão e sintoma-agulha aumentaram significativamente ao longo dos anos. Por outro lado, o período admissão-agulha manteve-se estável (figuras 5.1, 5.2 e 5.3). A quantidade de pacientes tratados em janelas tardias cresceu consideravelmente ao longo dos anos. Por outro lado, a proporção de pacientes tratados em período admissão-agulha menor que 60 minutos aumentou nos últimos anos (figuras 5.4 e 5.5). Pacientes admitidos mais tardiamente tiveram maior chance de serem tratados em período admissão-agulha menor que 60 minutos (tabela 5.6 e 5.7). O principal fator determinante do período sintoma-agulha foi o período sintoma-admissão ( $R^2$  para período sintoma-admissão: 0,74;  $R^2$  para período admissão-agulha: 0,25).

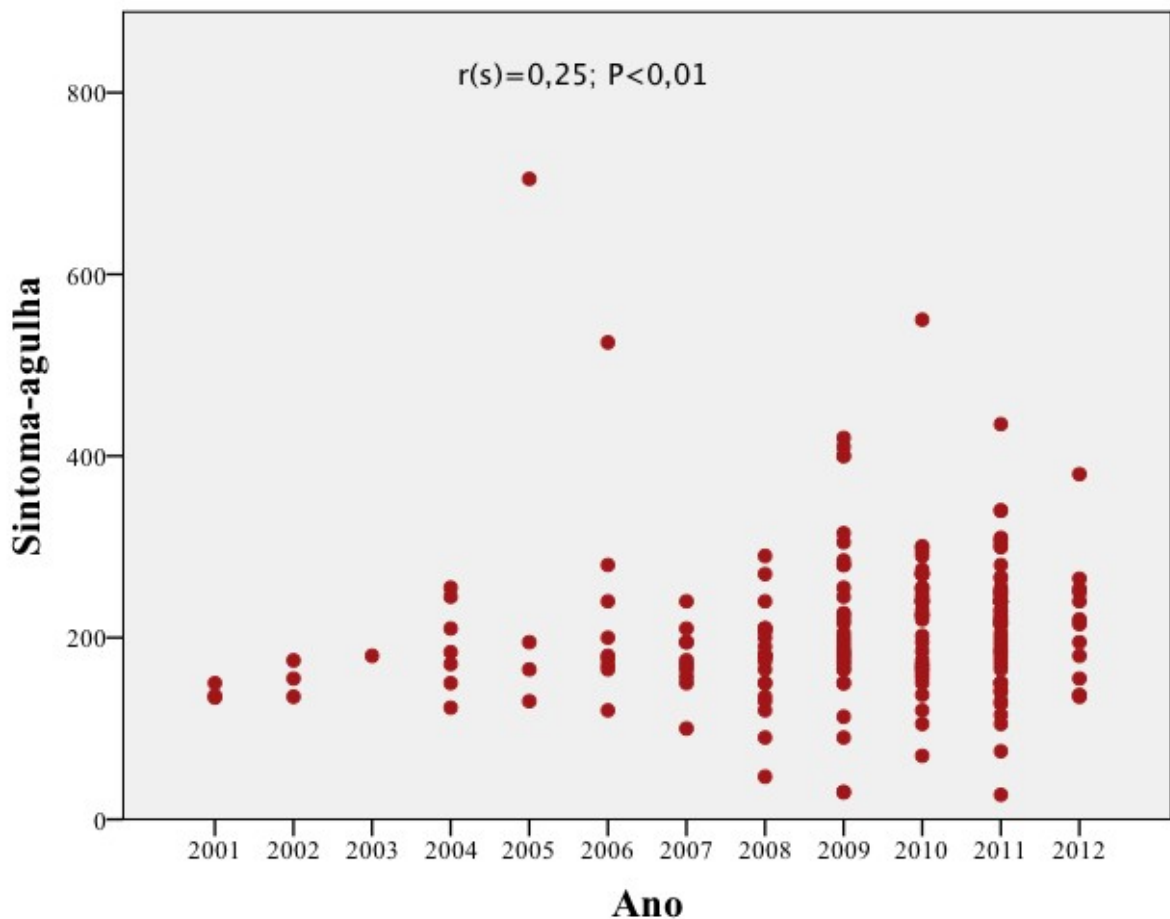


Figura 5.1 Período sintoma-agulha ao longo dos anos.

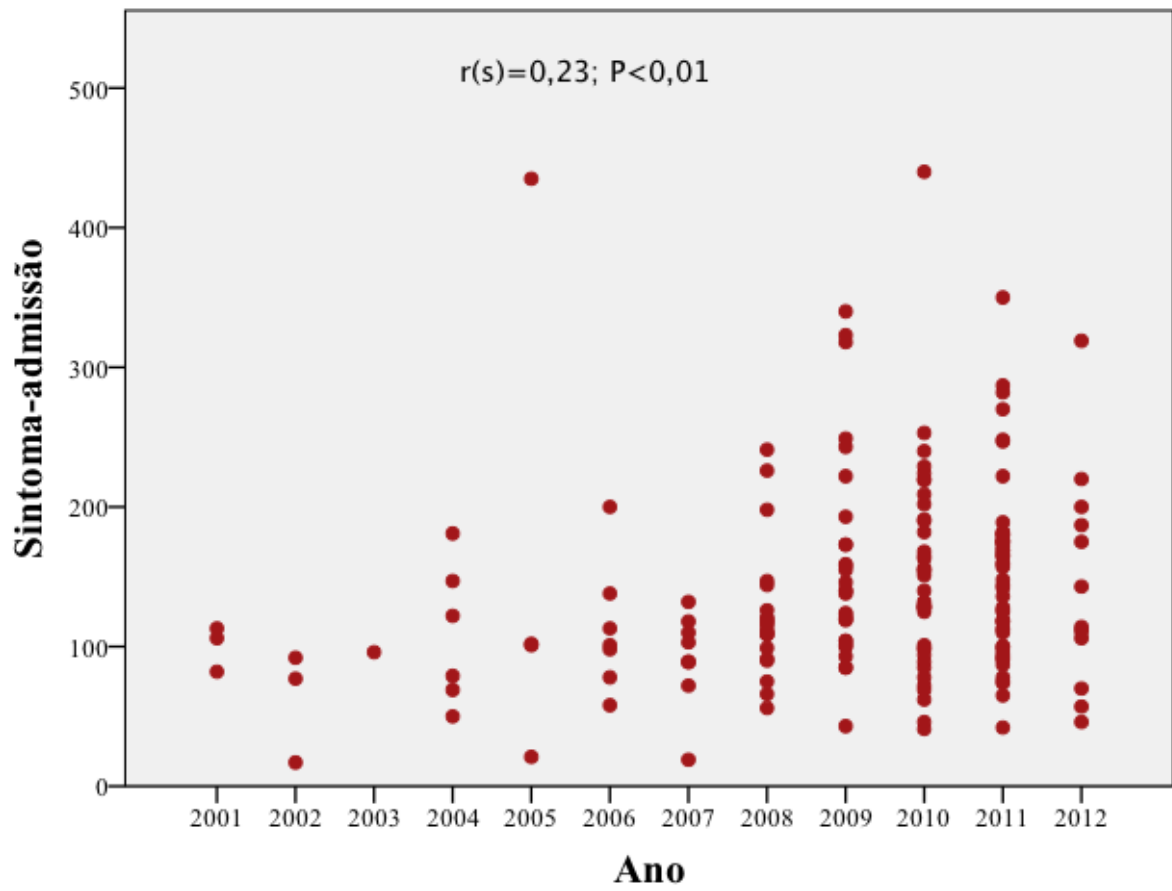


Figura 5.2 Período sintoma-admissão ao longo dos anos.

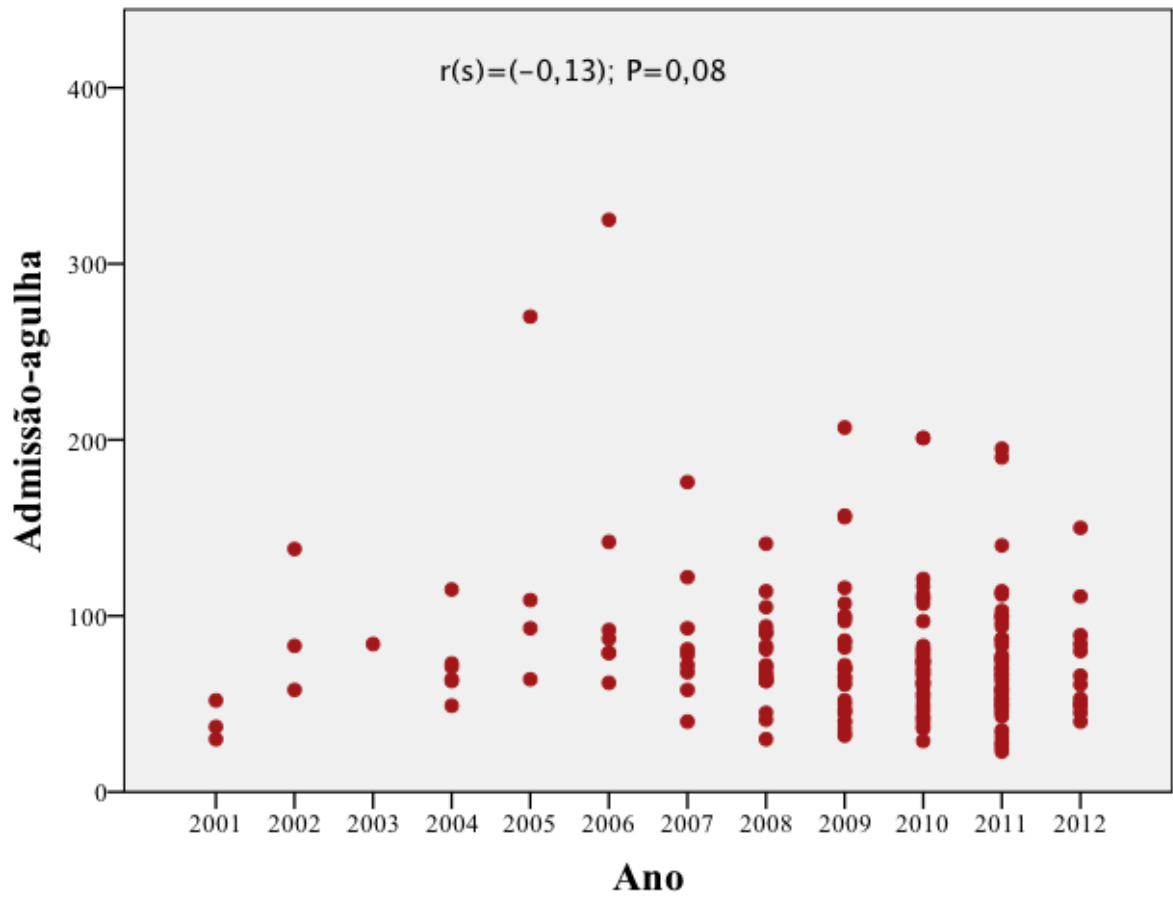


Figura 5.3 Período admissão-agulha ao longo dos anos.

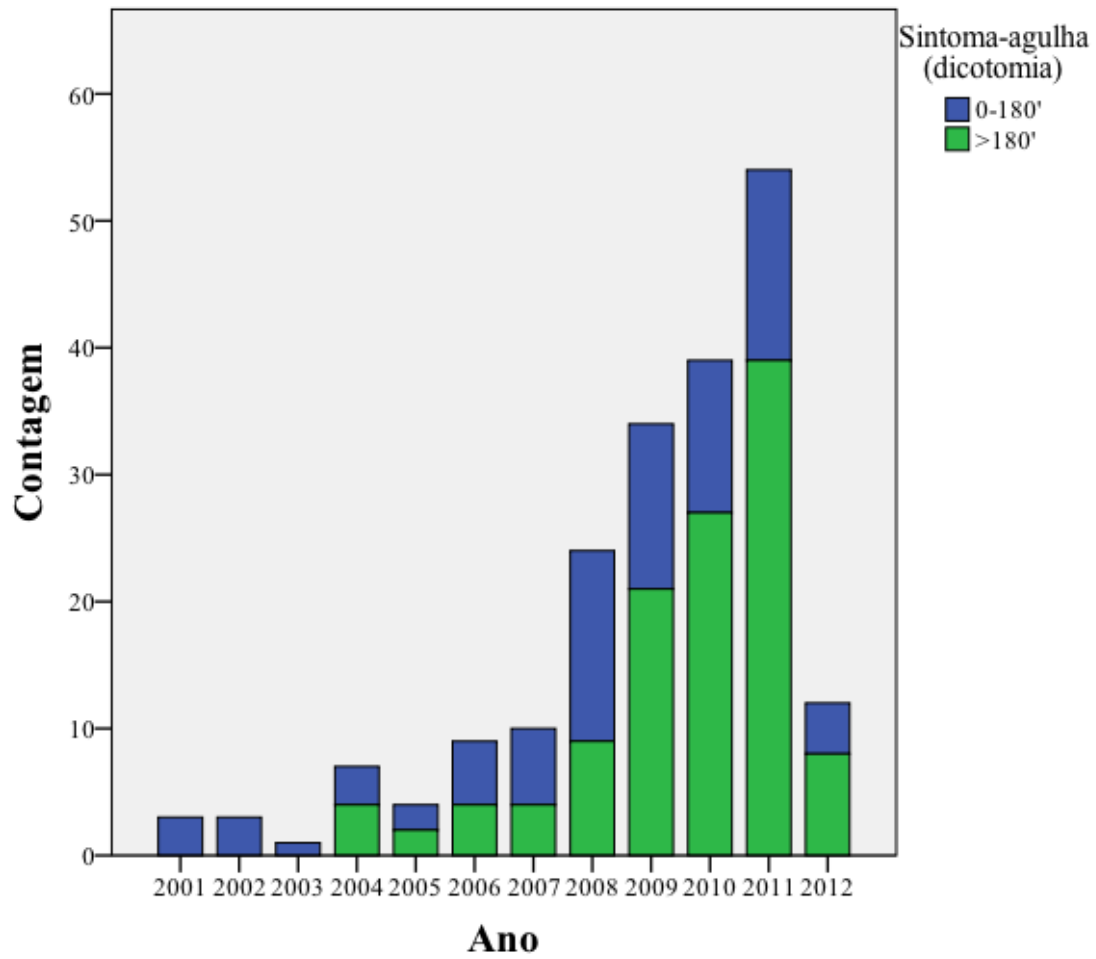


Figura 5.4 Período sintoma-agulha ao longo dos anos: até 180 minutos e após.

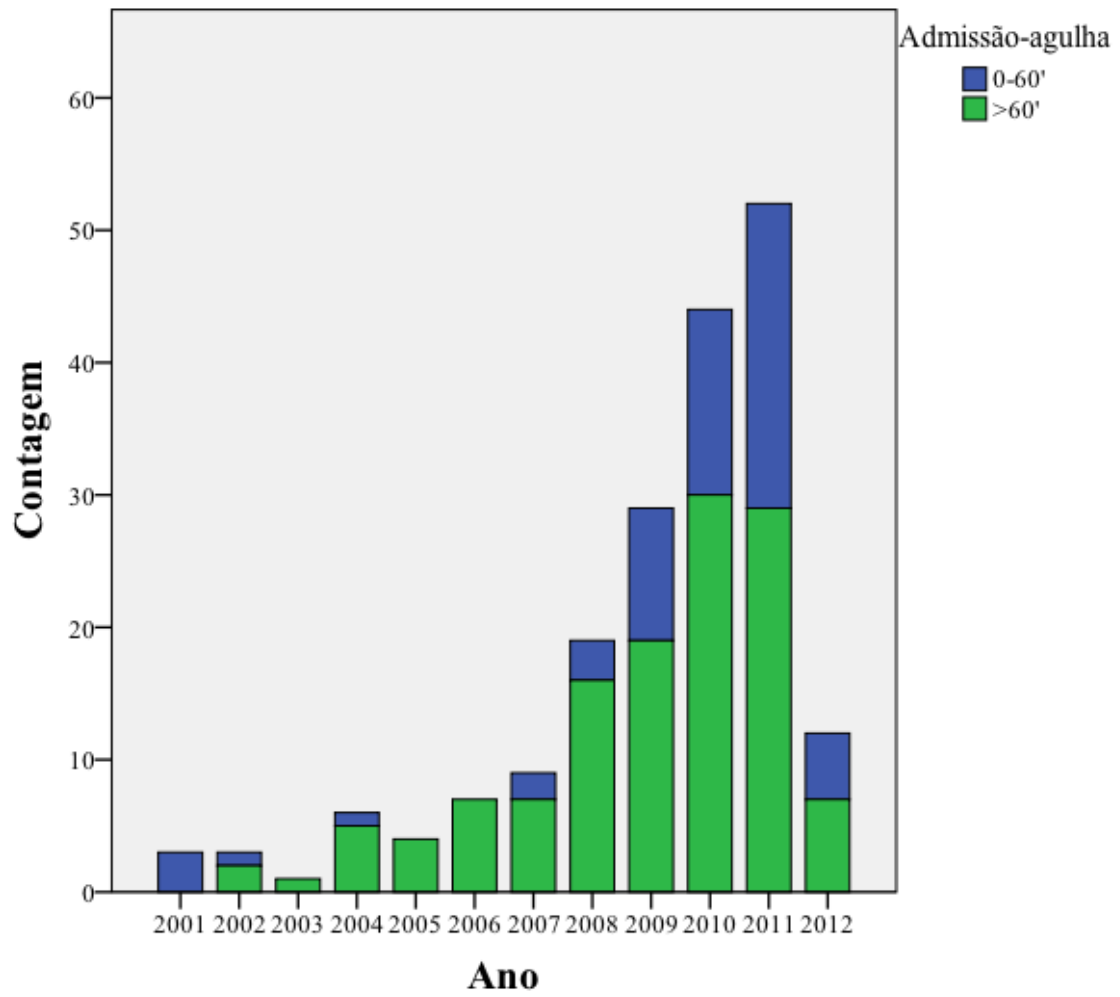


Figura 5.5 Período admissão-agulha ao longo dos anos: até 60 minutos e após.

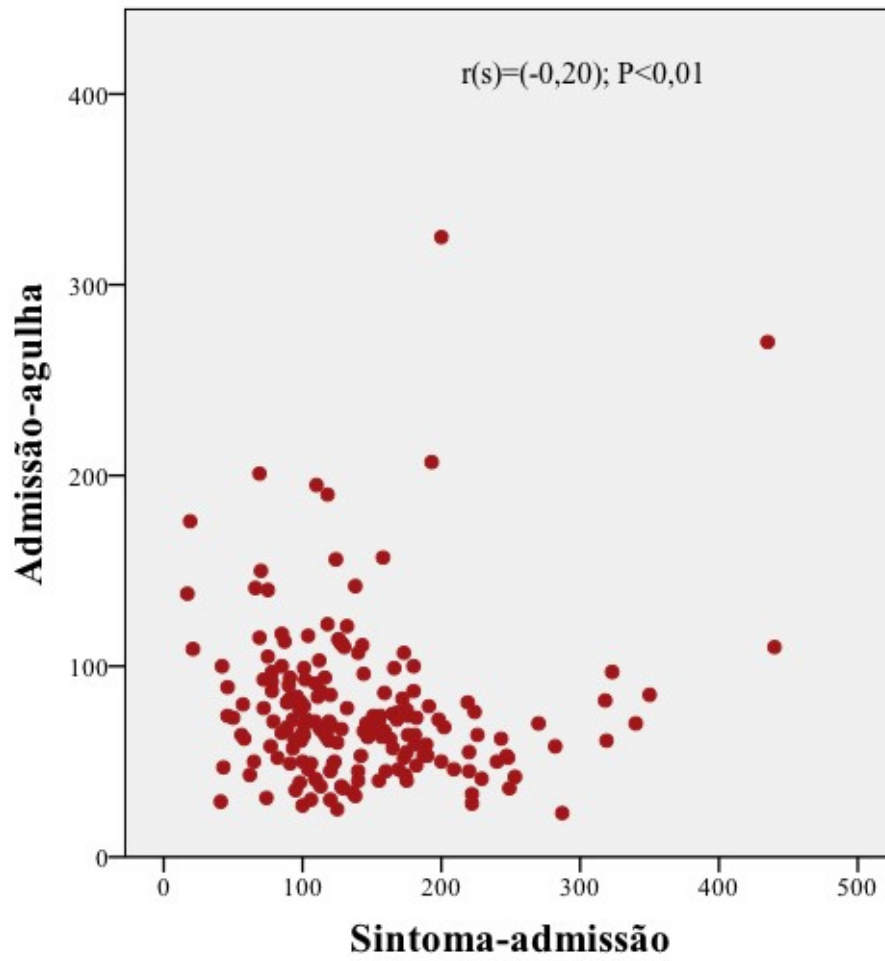


Figura 5.6 Relação entre períodos sintoma-admissão e admissão-agulha.

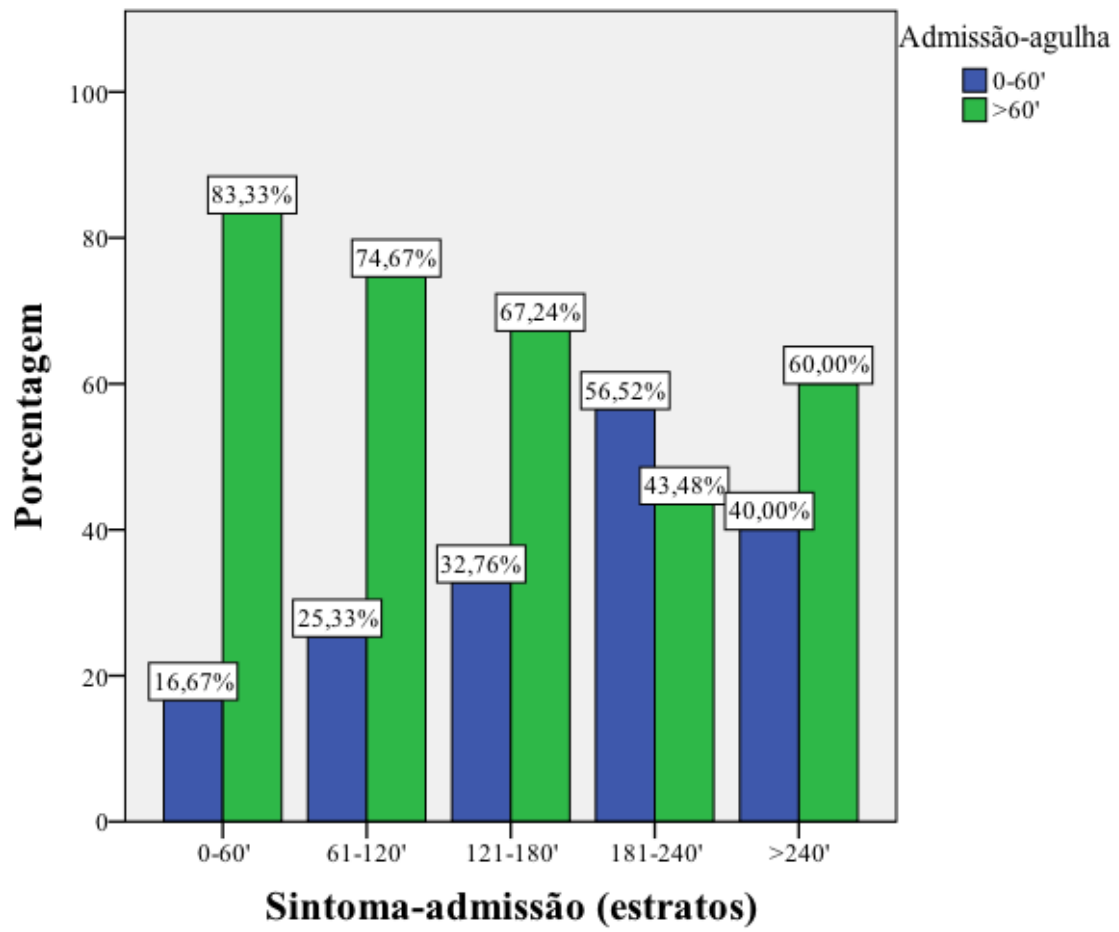


Figura 5.7 Tratamento em até 60 minutos de admissão entre estratos de período sintoma-admissão.

## 5.5 THS

THS ocorreu em 16 pacientes (7,7%), e esteve associada a morte intra-hospitalar (razão de chances: 8,4;  $P < 0.01$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de THS na nossa casuística e aquela do estudo *SITS* (4,6%;  $P = 0,09$ ). A relação dos casos de THS está descrita na tabela 5.4.

Na análise univariada, THS esteve associada à pontuação na escala *NIHSS*, ao período sintoma-agulha e ao uso prévio de estatinas. A exclusão dos casos excepcionais não interferiu sobre a significância estatística da análise univariada. A pontuação na escala *NIHSS* entre pacientes com THS foi de 19 (IQ: 14-21) e de 14 (IQ: 9-19) no restante da amostra ( $P = 0,03$ ). O período sintoma-agulha entre pacientes com THS foi de 242 minutos (IQ: 218-263) e de 195 minutos (IQ 165-242) no restante da amostra ( $P = 0,04$ ).

Em regressão logística binária, a pontuação na escala *NIHSS* e o uso prévio de estatina estiveram associados a THS. O aumento de um ponto na escala *NIHSS* correspondeu a aumento de 7,8% sobre a chance de THS (tabela 5.7). Entretanto, o modelo multivariado foi um preditor pobre de THS (R de Nagerkelke: 0,13; nenhuma THS prevista pelo modelo). Não houve relação das variáveis independentes entre si.



**Tabela 5.4 Descrição dos casos de THS**

	Óbito	NIHSS	OSCP	Sintoma- -agulha	PAS	PAD	Glicemia	AVC	HAS	DM	DLP	FA	ICC	DAC	DC	TBG	AAS	Varf.	Estat.
M, 58a	X	19	TACS	123	195	100	103		X										
M, 59a	X	16	TACS	100	191	113	94	X	X		X	X				X			X
M, 61a	X	14	PACS	227	120	80	104		X	X	X	X	X				X		X
F, 64a		27	TACS	280	155	72	106	X	X		X								X
F, 53a		19	PACS	255	140	-	-		X										
M, 65a	X	19	TACS	270	160	120	163		X		X								X
M, 58a	X	19	TACS	270	140	90	110		X			X							
M, 62a	X	20	TACS	247	150	79	133		X							X			
F, 70a	X	36	TACS	240	160	100	-		X	X		X	X				X		
F, 74a	X	8	LACS	240	167	90	147		X			X					X		
M, 65a		14	PACS	250	150	110	122		X			X	X						
F, 64a		16	TACS	245	164	114	95	X	X			X	X		X		X		
M, 53a	X	11	PACS	215	160	100	338												
M, 70a		9	PACS	175	148	60	134		X			X							
M, 64a		28	TACS	265	183	77	151	X	X										
M, 62a	X	21	TACS	240	164	80	99		X							X			X

THS: transformação hemorrágica sintomática. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*. OSCP: classificação clínica *Oxfordshire Community Stroke Project*. PAS: pressão arterial sistólica de admissão. PAD: pressão arterial diastólica de admissão. AVC: AVC prévio. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. DLP: dislipidemia. FA: fibrilação atrial. DC: Doença de Chagas. TBG: tabagismo. AAS: uso prévio ácido acetilsalicílico. Varf.: uso prévio de varfarina. Estat.: uso prévio de estatina. M: sexo masculino. F: sexo feminino. TACS: síndrome total da circulação anterior. PACS: síndrome parcial da circulação anterior. LACS: síndrome lacunar. POCS: síndrome de circulação posterior. Período sintoma-agulha apresentado em minutos. PAS e PAD apresentadas em mmHg. Glicemia apresentada em mg/dL.

**Tabela 5.5 Análise univariada**

	<b>THS</b>	<b>Sem THS</b>	<b>P</b>
Idade	62,6 ± 5,8	64,3 ± 13,5	0,35
Sexo feminino	5 (31,2%)	91 (47,2%)	0,30
AVC prévio	4 (25,0%)	36 (18,7%)	0,51
Hipertensão	15 (93,8%)	151 (78,2%)	0,20
Diabetes	2 (12,5%)	57 (29,5%)	0,25
Dislipidemia	4 (25,0%)	41 (21,2%)	0,75
Tabagismo	3 (18,8%)	64 (33,2%)	0,28
FA	8 (50,0%)	55 (28,5%)	0,90
Chagas	1 (6,2%)	24 (12,4%)	0,70
IC	4 (25,0%)	41 (21,2%)	0,75
DAC	0	32 (16,6%)	0,14
AAS	4 (25,0%)	47 (24,7%)	0,99
Varfarina	0	8 (4,2%)	0,99
<b>Estatina</b>	<b>5 (31,2%)</b>	<b>14 (7,4%)</b>	<b>&lt;0,01</b>
PAS (mmHg)	159,2 ± 19,2	159,7 ± 32,9	0,93
PAD (mmHg)	92,3 ± 17,6	89,0 ± 20,8	0,50
Glicemia (mg/dL)	116 (IQ: 102-148)	118 (IQ: 102-161)	0,79

THS: transformação hemorrágica sintomática. AVC: acidente vascular cerebral. AAS: ácido acetilsalicílico. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. Variáveis categóricas expressas em frequência (porcentagem), e quantitativas em média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil).

**Tabela 5.6 Análise multivariada: preditores de THS**

	<b>RC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<i>NIHSS</i>	1,078	1,01-1,16	0,03
<b>Estatina</b>	5,85	1,70-20,0	<0,01

RC: razão de chances. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

## 6 Discussão

Nesta amostra de pacientes com AVC agudo tratados com TPA intravenoso em um hospital brasileiro, público e universitário, encontramos uma frequência elevada de comorbidades, défices neurológicos graves na admissão hospitalar e um período relativamente tardio entre o início dos sintomas e o tratamento. Apesar da gravidade clínica e do período de tratamento tardio da casuística, a trombólise intravenosa foi realizada de forma segura na nossa instituição. De fato, a frequência de THS na nossa casuística foi semelhante àquela encontrada no estudo *SITS*. Na análise exploratória de subgrupos, identificamos características clínicas que poderiam se associar a maior risco de THS: défices neurológicos de entrada mais graves e uso prévio de estatinas. Guardadas as devidas limitações e peculiaridades de um estudo retrospectivo e de centro único, acreditamos que nossos resultados são positivos e relevantes para o entendimento do contexto da aplicação da trombólise intravenosa no país.

### 6.1 Nossa casuística teve características clínicas particulares

Nossa casuística apresentou elevada frequência de comorbidades. Quando comparados à coorte do registro *SITS-ISTR*, nossos pacientes tiveram mais frequentemente hipertensão, diabetes, tabagismo e cardiopatias. Os pacientes apresentaram também pressão arterial de admissão mais alta. É preocupante a frequência elevada de fatores de risco cerebrovasculares em pacientes admitidos com AVC no Brasil. Este perfil grave de comorbidades também foi descrito no maior estudo epidemiológico de base hospitalar no país (DE CARVALHO et al., 2011). Ainda é controverso se este perfil de comorbidades estaria relacionado à maior gravidade do AVC ou se teria efeito sobre a eficácia da trombólise intravenosa. De fato, pacientes com AVC prévio e diabetes combinados foram excluídos do estudo *ECASS 3* (HACKE et al., 2008). Ademais, a presença de fibrilação atrial, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, tabagismo e glicemia de admissão elevada implicam em pior prognóstico de longo prazo após

a trombólise intravenosa. Ainda, alguns estudos relatam associação entre THS e AVC prévio, diabetes, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (SAPOSNIK et al., 2012; WHITELEY et al., 2012). Dificuldades para o controle da pressão arterial de admissão podem retardar o tempo para início da trombólise. Deve haver ênfase sobre a necessidade de adoção de protocolos rigorosos de controle de pressão arterial e glicemia para trombólise para AVC no país.

Além de comorbidades frequentes, nossos pacientes apresentaram défices neurológicos mais graves que a casuística do registro *SITS*, e foram tratados mais tardiamente. Nossa janela terapêutica foi comparável ao subgrupo de pacientes tratados entre 181 e 270 minutos daquele registro. Somente 4,0% dos pacientes foram tratados em até 90 minutos, e somente 41,0% em até 180 minutos.

Em uma grande metanálise voltada para o estudo da relação entre o período sintoma-agulha e desfechos de longo prazo, as razões de chances (e IC de 95%) de desfecho funcional sem incapacidade foram de 2,55 (1,44 a 4,52); 1,64 (1,12 a 2,40); 1,34 (1,06 a 1,68) e 1,22 (0,92 a 1,61) nas janelas de 0 a 90 minutos, 91 a 180 minutos, 181 a 270 e 271 a 360 minutos, respectivamente. Este estudo confirmou haver relação inversa entre tempo para o início do tratamento e ausência de incapacidade funcional em longo prazo (LEES et al., 2010). Além disso, pacientes tratados mais tardiamente apresentam maior chance de morte (AHMED et al., 2010). Em outra análise conjunta dos maiores ensaios sobre TPA para AVC agudo, o número necessário para tratar para benefício em longo prazo foi de 3,6 para pacientes tratados em até 90 minutos, de 4,3 de 91 a 180 minutos, e de 5,9 quando tratados de 181 a 270 minutos (LANSBERG et al., 2009). Da mesma forma, embora a gravidade do AVC não seja contraindicação para a trombólise intravenosa, as chances de bom desfecho de longo prazo após o tratamento são menores quanto mais grave o déficit neurológico inicial (SAPOSNIK et al., 2012).

## 6.2 Implicações sobre saúde pública

O período entre o início dos sintomas e do tratamento foi bastante prolongado na nossa casuística. Contribuíram para isso tanto o atraso para chegada ao hospital quanto o perí-

odo admissão-agulha insatisfatório. Entretanto, para cada 100 minutos perdidos de tratamento, o atraso para chegada ao hospital contribuiu com aproximadamente 70 minutos.

É preocupante que não tenhamos observado uma redução do período sintoma-admissão ao longo dos anos. Ao contrário, este período aumentou a medida que cresceu a taxa anual de pacientes tratados. É provável que esta tendência preocupante se deva à sobrecarga do sistema de encaminhamento pré-hospitalar de pacientes com AVC agudo na nossa região e à superlotação hospitalar. De fato, o HCRP é o único centro de referência de trombólise para pacientes com AVC agudo da região dentro do Sistema Único de Saúde, e funciona em regime de admissão de porta-fechada, recebendo pacientes referenciados por um sistema de regulação médica que atende solicitações de internação por unidades de saúde de menor complexidade. A cadeia de atendimento a pacientes com AVC agudo na região passa pelo reconhecimento dos sintomas, o atendimento em unidades de saúde de menor complexidade, o encaminhamento pelo sistema de regulação médica e só então o despacho do paciente para o HCRP. Muitas vezes, acontece ativação tardia do Sistema de Atendimento Móvel de Urgências para transferência do paciente. Além disso, o reconhecimento dos sintomas do AVC – o primeiro passo para a chegada rápida ao hospital – é sabidamente deficiente na população brasileira (PONTES-NETO et al., 2008). Por outro lado, a rede de atendimento lida com carência de leitos frente a essa demanda exclusiva. Durante o período de realização deste estudo, não havia ainda uma unidade de AVC com leitos dedicados ao atendimento destes pacientes.

Neste cenário, é possível que tenha havido um viés de seleção de pacientes mais graves para admissão no hospital de referência, devido ao baixo reconhecimento de casos mais leves em unidades não-especializadas e a dificuldade de encaminhamento destes casos em situações de carência de leitos; isto é consistente com nossos resultados, que apontaram um perfil grave de défices neurológicos.

Embora a redução do período admissão-agulha deva ser objetivo de políticas institucionais, melhorias no ambiente pré-hospitalar devem ser o objetivo principal de políticas de saúde pública nesta área. Felizmente, uma mudança dramática no atendimento ao AVC no país está em curso nos últimos anos (MARTINS et al., no prelo). Com a aprovação da Linha de Cuidados ao Paciente com AVC pelo Ministério da Saúde do Brasil, espera-se a reformulação completa da rede de atendimento ao AVC, resultado este não capturado pela nossa pesqui-

sa pelo seu período de coleta. Ademais, campanhas nacionais agressivas têm sido realizadas para aumentar o conhecimento sobre AVC pela população brasileira. Os resultados destas campanhas foram premiadas por entidades internacionais, e tem ecoado o Brasil como um dos protagonistas da luta contra o AVC no mundo (WORLD STROKE ORGANIZATION, 2012). Assim, esperamos que melhorias nas condições de atendimento e despacho pré-hospitalar de pacientes com AVC agudo serão percebidas nos próximos anos, aumentando o acesso destes pacientes a trombólise intravenosa no Brasil.

### 6.3 Qualidade institucional: mais que uma janela admissão-agulha menor que 60'

Nossa casuística teve período entre admissão e tratamento de 70 minutos em mediana. Tendo em vista o perfil clínico dos nossos pacientes, dificuldades para o controle da pressão arterial podem ter contribuído para este resultado. A relação inversa entre os períodos sintoma-admissão e admissão-agulha demonstram ser possível a redução da demora para o tratamento intra-hospitalar. Por outro lado, observamos uma redução próxima de significância estatística do período admissão-agulha ao longo dos anos, e um aumento na proporção de pacientes tratados em menos de 60 minutos da admissão nos últimos anos. Estes dados sugerem que houve melhora do desempenho de tratamento na instituição ao longo dos anos.

Diversas diretrizes para medida de qualidade assistencial ao AVC já foram publicadas (REEVES et al., 2010). Para a trombólise intravenosa as recomendações destas diretrizes são concordantes em determinar o alvo de menos de 60 minutos para o período admissão-agulha. Entretanto, como vimos, a medida isolada deste parâmetro pode resultar pouco representativa da qualidade assistencial de uma instituição. A avaliação periódica dos tempos de tratamento ao longo dos anos pode ser informativa, especialmente durante a fase de implementação de um protocolo de AVC agudo institucional.

Até o final de 2012, não havia um programa nacional de avaliação de qualidade assistencial ao AVC no Brasil. Em países desenvolvidos, diversos programas deste tipo já foram implantados (REEVES et al., 2010). Nos Estados Unidos da América, o programa *Get With the Guidelines* tem monitorado a qualidade do atendimento ao AVC, e tem produzido impor-

tantes indicadores assistenciais para políticas públicas na área. O registro *SITS*, por outro lado, avalia os casos de trombólise na Europa há mais de uma década, servindo também como plataforma de cooperação interinstitucional de pesquisa. Recentemente, o Ministério da Saúde está promovendo o desenvolvimento de um programa nacional de monitorização de indicadores assistenciais de atendimento ao AVC, que deverá ser iniciado em 2013 e que poderá observar mudanças decorrentes da implementação da Linha de Cuidados ao Paciente com AVC.

#### 6.4 THS

Nossa casuística teve uma frequência de THS similar à do registro *SITS*. Os resultados da nossa análise univariada de preditores de THS vão ao encontro dos achados da análise descritiva: pacientes com THS tiveram pontuações maiores na escala *NIHSS* e janelas terapêuticas mais tardias. Na análise multivariada, somente a gravidade do AVC e o uso prévio de estatinas estiveram associados a THS.

Os preditores de THS encontrados no nosso trabalho estão em concordância com a literatura. Em vista do papel central desempenhado pela THS na trombólise para o AVC, seus possíveis fatores preditores foram objeto de extensa pesquisa envolvendo as maiores casuísticas no tema. A maior metanálise sobre o tema, envolvendo 55 estudos e 65.264 pacientes, encontrou 10 diferentes preditores de THS, entre eles gravidade do AVC, uso de estatinas, idade e diversas comorbidades (WHITELEY et al., 2012). Um dos fatores relacionados a THS com menor medida de heterogeneidade foi a gravidade clínica do AVC. Nesta metanálise, para cada ponto na escala *NIHSS* a chance de THS aumentou em 8%, a mesma magnitude de efeito encontrada na nossa casuística. O período sintoma-agulha não esteve relacionado a THS, resultado similar ao da análise conjunta dos ensaios *NINDS*, *ECASS* e *ATLANTIS* (LEES et al., 2010). Nesta análise conjunta – o maior estudo sobre a relação entre o período sintoma-agulha e desfechos de eficácia e segurança –, o período sintoma-agulha teve uma relação positiva com THS que não atingiu significância estatística. Este resultado é similar ao descrito na nossa casuística. É possível que este achado se deva ao fato de que um importante preditor independente desta relação não tenha sido medido: a ocorrência de recanalização durante a fase hiperaguda do AVC. Em um estudo de pacientes com AVC isquêmico agudo com oclusão da

artéria cerebral média, Molina e colaboradores acompanharam a taxa de recanalização durante as primeiras 48 horas do evento com exames seriados de doppler transcraniano, e obtiveram desfechos sobre evolução clínica na fase aguda, ocorrência de THS e desfechos de longo prazo. Neste estudo, a ocorrência de THS esteve associada a gravidade clínica do AVC, como descrito na literatura; entretanto, na análise multivariada, a ocorrência de recanalização tardia – *ie.*, após 6 horas do AVC –prevaleceu como único preditor independente de THS (MOLINA et al., 2001).

No nosso, estudo, o poder preditor de cada dos fatores preditores isoladamente foi baixo, bem como do modelo derivado da regressão logística. Esse baixo poder preditor não deve ser atribuído exclusivamente ao pequeno tamanho da amostra. Whiteley e colaboradores encontraram resultados similares em sua metanálise (2012). A combinação de fatores relacionados a THS em escores preditores tem tido resultados razoáveis, entretanto deve-se exercer cuidado na pesquisa por preditores de THS (STRBIAN et al., 2012). Não está demonstrado que pacientes com maior risco de THS não se beneficiam da trombólise intravenosa, e a presença isolada ou combinada de fatores de risco não deve servir de contraindicação para o tratamento.

Nosso estudo encontrou o uso prévio de estatinas como fator associado a THS de forma independente. O efeito de estatinas sobre a ocorrência de THS é controversa. O uso prolongado de estatinas e a redução dos níveis séricos de colesterol já foi associado a ocorrência de AVC hemorrágico primário (AMARENCO et al., 2006). Uma relação entre estatinas e THS já foi descrita em pacientes tratados com trombólise intra-arterial (MEIER et al., 2009). Por outro lado, não houve relação entre estatinas e THS em uma grande coorte prospectiva de pacientes tratados com TPA intravenoso (MIEDEMA et al. 2010). Um estudo com pacientes tratados com trombólise intravenosa e intra-arterial e trombectomia mecânica encontrou que THS esteve relacionada a níveis reduzidos de colesterol na admissão, mas não com o uso de estatinas (BANG et al., 2007). Recentemente, uma análise combinada de diversos estudos encontrou que pacientes que usavam estatinas tiveram mais THS, embora essa associação perdesse significância estatística após análise multivariada e correção para diferenças significativas entre os grupos usuários e não-usuários (ENGELTER et al., 2011). Esses resultados conflitantes poderiam estar relacionados a disparidades étnicas entre diferentes populações estudadas. De fato, diferenças étnicas têm efeitos importantes sobre a farmacocinética de estatinas



(LEE et al., 2005). A relação entre estatinas e hemorragia cerebral pode decorrer de efeitos não relacionados a lipídios. Em estudos clínicos e experimentais, estatinas mostraram ter efeitos antitrombóticos e pró-fibrinolíticos (KRYSIK, OKOPIEN, HERMAN, 2003; UNDAS, BRUMMEL, MANN, 2005). Estatinas reduzem agregação plaquetária, reduzem os níveis séricos de fibrinogênio e pró-trombina, e reduzem a conversão destes para suas formas ativas (MA et al., 2002; UNDAS et al., 2001).

### 6.5 Considerações sobre o desenho do estudo

Os resultados deste estudo devem ser interpretados sob a perspectiva do seu desenho. Em primeiro lugar, o caráter retrospectivo do estudo impediu que algumas dados fossem coletados integralmente, e as pontuações da escala *NIHSS* estiveram sujeitas à variabilidade interindividual implícita ao fato de que os pacientes foram geralmente graduados por diversos examinadores durante o período de fase aguda. Não foi possível obter informações suficientes sobre o comportamento da pressão arterial durante as primeiras 48 horas após a admissão hospitalar. Não é possível descartar que tenha havido um desequilíbrio entre os grupos dos desfechos de interesse quanto ao controle adequado da pressão arterial neste período. Sob estes pontos, devemos salientar as iniciativas locais de instituição de protocolos assistenciais de atendimento ao AVC e de cobrança de certificação dos residentes médicos na aplicação da escala *NIHSS*.

Em segundo lugar, a epidemiologia do AVC no Brasil – bem como a rede atendimento ao AVC – é caracterizada por disparidades regionais marcantes. Assim, os resultados deste estudo monocêntrico fornecem apenas uma imagem parcial sobre a aplicação da trombólise intravenosa no país. Da mesma forma, nossos resultados se inserem no contexto da atenção ao AVC na América Latina, em que há escassa literatura no tema, e no mundo em desenvolvimento, em que as doenças cerebrovasculares constituem epidemia em ascensão (GHANDHARI, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Entretanto, acreditamos que as informações obtidas por este estudo são úteis pois estabelecem uma referência para futuras comparações.

Em terceiro lugar, nossa amostra foi pequena para a formulação de um modelo robusto de regressão logística preditor de THS. Além disso, a maioria dos pacientes não teve dosagem de lipidograma durante a fase aguda do AVC, e não foi possível analisar o efeito dos níveis séricos de colesterol sobre a relação encontrada entre o uso de estatinas e THS. Assim, os resultados sobre preditores de THS devem ser vistos com cautela.

## 7 Conclusões

7.1 A trombólise intravenosa para o AVC foi aplicada de forma segura em um hospital brasileiro, público e acadêmico, embora em uma casuística de pacientes com elevada frequência de comorbidades, quadros clínicos mais graves e janelas terapêuticas mais tardias em comparação com aquelas descritas em casuísticas de países desenvolvidos; a frequência de THS na nossa casuística foi similar àquela descrito no registro *SITS*.

7.2 Existem particularidades nos planos epidemiológico, clínico e assistencial no atendimento a pacientes com AVC agudo no Brasil. Estes aspectos devem ser considerados e superados em políticas públicas e institucionais de saúde para que consigamos ampliar e democratizar o acesso a terapia trombolítica no nosso país.

7.3 A gravidade clínica do AVC e o uso prévio de estatinas parecem estar associados a maior chance de transformação hemorrágica sintomática relacionada à trombólise intravenosa.

## Referências

- AAEM WORK GROUP ON THROMBOLYTIC THERAPY IN STROKE. **Position Statement on the Use of Intravenous Thrombolytic Therapy in the Treatment of Stroke.** Disponível em <http://www.aaem.org/em-resources/position-statements/2002/thrombolytic-therapy>.
- ADAMS, H. P. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). **Neurology**, v. 53, n. 1, p. 126-31, 13 jul. 1999.
- AHMED, N. et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. **Lancet neurology**, v. 9, n. 9, p. 866-74, set. 2010.
- ALBERS, G. W. et al. Transient Ischemic Attack — Proposal for a New Definition. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 21, p. 1713-1716, 21 nov. 2002.
- AMARENCO, P.; BOGOUSLAVSKY, J.; CALLAHANm A.; GOLDSTEIN, L., B.; HENNERICI, M.; RUDOLPH, A. E. Et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 6, p. 549-59.
- ANDRÉ, C.; MORAES-NETO, J. B.; NOVIS, S. A. Experience with t-PA treatment in a large South American city. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases**, v. 7, n. 4, p. 255-8, 1998.
- ASTRUP, J.; SIESJO, B. K.; SYMON, L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 12, n. 6, p. 723-725, 1 nov. 1981.
- BANG, O. Y.; SAVER, J. L.; LIEBESKIND, D. S.; STARKMAN, S.; VILLABLANCA, P.; SALAMON, N. et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. **Neurology**, v. 68, n. 10, p. 737-42, 2007.
- BANKS, J. L.; MAROTTA, C. A. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 38, n. 3, p. 1091-6, mar. 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 664, de 12 de abril de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico agudo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 de abr. 2012. Disponível em [http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 665, de 12 de abril de 2012. Dispõe sobre os critérios de habilitação dos estabelecimentos hospitalares como Centro de Atendimento de Urgência aos pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), institui o respectivo incentivo financeiro e aprova a Linha de Cuidados em AVC. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 de abr. 2012. Disponível em [http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG\\_NORMA\\_PESQ\\_CONSULTA.CFM](http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/LEG_NORMA_PESQ_CONSULTA.CFM)

BRAVATA, D. M. et al. Thrombolysis for acute stroke in routine clinical practice. **Archives of internal medicine**, v. 162, n. 17, p. 1994-2001, 23 set. 2002.

BROTT, T. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 20, n. 7, p. 864-870, 1 jul. 1989.

CABRAL, N. L.; LONGO, A. L.; MORO, C. H. C.; AMARAL C. H.; KISS, H. C. Epidemiologia dos acidentes cerebrovasculares em Joinville, Brasil: estudo institucional. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 55, n. 3A, p. 357-63. Set. 1997.

CABRAL, N. L.; GONÇALVES, A R. R.; LONGO, A L.; MORO, C. H. C.; COSTA, G.; AMARAL, C. H.; SOUZA, M. V. et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 749-54, jul. 2009.

CABRAL, N. L.; GONÇALVES, A R. R.; LONGO, A L.; MORO, C. H. C.; COSTA, G.; AMARAL, C. H.; FONSECA, L. A M. et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 755-61, jul. 2009.

CANADIAN ASSOCIATION OF EMERGENCY PHYSICIANS COMMITTEE ON THROMBOLYTIC THERAPY FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE. CAEP Position Statement: Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. **Canadian journal of emergency medical care**, v. 3, n. 1, p. 8-12, 2001.

CANTÚ-BRITO, C. et al. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. **Revista de neurologia**, v. 51, n. 11, p. 641-9, 1 dez. 2010.

CINCURA, C. et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovascular diseases**, v. 27, n. 2, p. 119-22, jan. 2009.

CLARK, W. M. 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. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 21, p. 2019-26, 1 dez. 1999.

CLARK, W. M. et al. The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A (A0276g): Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 31, n. 4, p. 811-816, 1 abr. 2000.

CONFORTO, A. B. et al. Stroke management in a university hospital in the largest South American city. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 2B, p. 308-11, jun. 2008.

DE CARVALHO, J. J. F. et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 42, n. 12, p. 3341-6, dez. 2011.

DONNAN, G. A. et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 276, n. 12, p. 961-6, 25 set. 1996.

DONNAN, G. A.; DAVIS, S. M. When Is Enough Enough? **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 32, p. 2710-2711, 2001.

EASTON, J. D. et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardio. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 40, n. 6, p. 2276-93, jun. 2009.

ENGELTER, S. T.; SOINNE, L.; RINGLEB, P.; SARIKAYA, H.; BORDET, R.; BERROUSCHOT, J. et al. IV thrombolysis and statins. **Neurology**, v. 77, n. 9, p. 888-95, 2011.

EVARISTO, E. F. **Tratamento trombolítico intravenoso no acidente vascular cerebral isquêmico: experiência da clínica neurológica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. 2007. 154 f. Tese (Doutorado em Neurologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

FEIGIN, V. L. Reflection and Reaction Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? **Lancet neurology**, v. 6, n. February, p. 94-97, 2007.

FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet neurology**, v. 8, n. 4, p. 355-69, abr. 2009.

FEIGIN, V. L.; KRISHNAMURTHI, R. Public health strategies could reduce the global stroke epidemic. **Lancet neurology**, v. 9, n. 9, p. 847-8, set. 2010.

FIGUEROA-REYES, T. et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke with recombinant tissue plasminogen activator in a Chilean public hospital. **Revista Médica de Chile**, v. 139, n. 9, p. 1118-1127, set. 2011.

FISHER, M.; BASTAN, B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. **Neurology**, v. 79, n. 13 Suppl 1, p. S79-85, 25 set. 2012.

GHANDEHARI, K. Barriers of thrombolysis therapy in developing countries. **Stroke research and treatment**, v. 2011, p. 686797, jan. 2011.

HACKE, W. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 274, n. 13, p. 1017-25, 4 out. 1995.

HACKE, W. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). **The Lancet**, v. 352, n. 9136, p. 1245-1251, out. 1998.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. **The**

**New England journal of medicine**, v. 359, n. 13, p. 1317-29, 25 set. 2008.

HALEY, E. C.; LEVY, D. E.; BROTT, T. G.; SHEPPARD, G. L.; WONG, M. C.; KONGABLE, G. L.; TORNER, J. C.; MARLER, J. R. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 23, n. 5, p. 641-645, 1 maio. 1992.

HALEY, E. C.; LEVY, D. E.; BROTT, T. G.; SHEPPARD, G. L.; WONG, M. C.; KONGABLE, G. L.; TORNER, J. C.; MARLER, J. R. et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 23, n. 5, p. 641-645, 1 maio. 1992.

HALEY, E. C. et al. Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. The TPA Bridging Study Group. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 24, n. 7, p. 1000-1004, 1 jul. 1993.

HALEY, E. C. et al. Myths regarding the NINDS rt-PA Stroke Trial: setting the record straight. **Annals of emergency medicine**, v. 30, n. 5, p. 676-82, nov. 1997.

HOFFMAN, J. R. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: is the CAEP Position Statement too negative? **Canadian journal of emergency medical care**, v. 3, n. 3, p. 183-185, 2001.

INGALL, T. J. et al. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 35, n. 10, p. 2418-24, out. 2004.

JONES, T. H. et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. **Journal of neurosurgery**, v. 54, n. 6, p. 773-82, jun. 1981.

KOBAYASHI, A. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke in Poland: an analysis based on the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) Registry. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 122, n. 4, p. 229-36, out. 2010.

KRYSIAK, R.; OKOPIEN, B.; HERMAN, Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. **Drugs**, v. 63, n. 170, p. 1821-4, 2003.

KWIATKOWSKI, T. et al. The impact of imbalances in baseline stroke severity on outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. **Annals of emergency medicine**, v. 45, n. 4, p. 377-84, abr. 2005.

LANSBERG, M. G. et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 40, n. 6, p. 2079-84, jun. 2009.

LANSBERG, M. G.; ALBERS, G. W.; WIJMAN, C. A. C. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. **Cerebrovascular diseases**, v. 24, n. 1, p. 1-10, jan. 2007.

- LARRUE, V. et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. **Stroke**, v. 28, n. 5, p. 957-60, maio. 1997.
- LARRUE, V. et al. 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; a journal of cerebral circulation**, v. 32, n. 2, p. 438-441, fev. 2001.
- LEE, E.; RYAN, S.; BIRMINGHAM, B.; ZALIKOWSKI, J.; MARCH, R.; AMBROSE, H. et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 78, . 4, p. 330–41, 2005.
- LEES, K. R. et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in the United Kingdom: experience from the safe implementation of thrombolysis in stroke (SITS) register. **Quarterly journal of medicine**, v. 101, n. 11, p. 863-9, nov. 2008.
- LEES, K. R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. **Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1695-703, 15 maio. 2010.
- LEVY, D. E. et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 25, n. 2, p. 291-297, 1 fev. 1994.
- LINDLEY, R. I. Further Randomized Controlled Trials of Tissue Are Required. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 32, p. 2708-2709, 2001.
- LORENZANO, S. et al. Safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study in Italy. **European journal of neurology**, v. 17, n. 1, p. 163-7, jan. 2010.
- LOTUFO, P. A. Stroke in Brazil: a neglected disease. **São Paulo medical journal**, v. 123, n. 1, p. 3-4, 2 jan. 2005.
- MA, L. P.; NIE, D. N.; HSU, S. X.; YIN, S. M.; XU, L. Z.; NUNES, J. V. Inhibition of platelet aggregation and expression of alpha granule membrane protein 140 and thromboxane B2 with pravastatin therapy for hypercholesterolemia. **Journal of the Association for Academic Minority Physicians**, v. 13, p. 23–26, 2002.
- MAGID, D.; NAVIAUX, N.; WEARS, R. L. Stroking the data: re-analysis of the NINDS trial. **Annals of emergency medicine**, v. 45, n. 4, p. 385-7, abr. 2005.
- MANN, J. Truths about the NINDS study: setting the record straight. **The Western journal of medicine**, v. 176, n. 3, p. 192-4, maio. 2002.
- MARKUS, H. S. Cerebral perfusion and stroke. **Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry**, v. 75, n. 3, p. 353-361, 1 mar. 2004.
- MARLER, J. R. et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1649-55, 12 dez. 2000.



MARTINS, S. C.; FRIEDRICH, M. A. G.; BRONDANI, R.; DE ALMEIDA, A. G.; DE ARAÚJO, M. D.; CHAVES, M. L. F. et al. Thrombolytic therapy in the elderly: an emergent condition in developing countries. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 20, n. 5, p. 459-64, 2011.

MARTINS, S. C. O.; PONTES-NETO, O. M.; ALVES, C. V.; FREITAS, G. R.; OLIVEIRA-FILHO, J. O.; TOSTA, E. D. Past, present and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. **International Journal of Stroke**, no prelo.

MEIER, N.; NEDELTCHEK, K.; BREKENFELD, C.; GALIMANIS, A.; FISCHER, U.; FINDLING, O. et al. Prior statin use, intracranial hemorrhage, and outcome after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 40, n. 5, p. 1729-37, 2009.

MEYER, J. et al. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. **Neurology**, v. 13, p. 923-37, 1963.

MIEDEMA, I.; UYTENBOOGAART, M.; KOOPMAN, K.; DE KEYSER, J.; JUIJCKX, G. J. Statin use and functional outcome after tissue plasminogen activator treatment in acute ischaemic stroke. **Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 3, p. 263-7, 2010.

MIKULÍK, R. et al. A nationwide study on topography and efficacy of the stroke treatment network in the Czech republic. **Journal of neurology**, v. 257, n. 1, p. 31-7, jan. 2010.

MINELLI, C.; FEN, L. F.; MINELLI, D. P. C. Stroke Incidence, Prognosis, 30-Day, and 1-Year Case Fatality Rates in Matão, Brazil: A Population-Based Prospective Study. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 38, p. 2906-2911, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - GOVERNO DO BRASIL. **Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2010**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2010/matriz.htm>>. Acesso em: 1 ago. 2012.

MORI, E. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. **Neurology**, v. 42, n. 5, p. 976-82, maio. 1992.

MULICENTER ACUTE STROKE TRIAL – EUROPE STUDY GROUP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 335, p. 145-150, 1996.

MULTICENTRE ACUTE STROKE TRIAL – ITALY GROUP. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. **Lancet**, v. 346, p. 1509-14, 1995.

ONG REDE BRASIL AVC. **Rede Brasil AVC**. Disponível em: <<http://redebrasilavc.org.br/>>. Acesso em: 1 ago. 2012.

O'DONNELL, M. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet neurology**, v. 376, p. 112-23, 2010.

QUINN, T. J. et al. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. **Stroke; a**

**journal of cerebral circulation**, v. 40, n. 10, p. 3393-5, out. 2009.

REED, S. D. et al. Treatment With Tissue Plasminogen Activator and Inpatient Mortality Rates for Patients With Ischemic Stroke Treated in Community Hospitals Editorial Comment. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 32, n. 8, p. 1832-1840, 1 ago. 2001.

RHA, J.H.; SAVER, J. L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 38, n. 3, p. 967-73, mar. 2007.

SAVER, J. L.; YAFEH, B. Confirmation of tPA treatment effect by baseline severity-adjusted end point reanalysis of the NINDS-tPA stroke trials. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 38, n. 2, p. 414-6, fev. 2007.

SCHELLINGER, P. D.; KÖHRMANN, M.; HACKE, W. Thrombolytic therapy for acute stroke. In: FISHER, M. et al. (EDS.). **Handbook of clinical neurology: vascular disease - investigation and management**. [S.l.] Elsevier, 2009. p. 1156-1193.

SIMPSON, M. A. et al. Thrombolysis for acute stroke in Australia: outcomes from the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke registry (2002-2008). **The medical journal of Australia**, v. 193, n. 8, p. 439-43, 18 out. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES. Primeiro Consenso Brasileiro Para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, p. 675-680, 2002.

SPOSATO, L. A. et al. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 39, n. 11, p. 3036-41, nov. 2008.

SUDLOW, C. W. C. Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types: Results From an International Collaboration. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 28, p. 491-9, 1997.

SAFE IMPLEMENTATION OF TREATMENTS IN STROK. Disponível em: <<https://sitsinternational.org/>>. Acesso em: 25 set. 2012.

THE ATLANTIS ECASS AND NINDS RT-PA INVESTIGATORS. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS , ECASS , and NINDS rt-PA stroke trials. **Lancet**, v. 363, p. 768-774, 2004.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 24, p. 1581-1587, 1995.

THE NINDS T-PA STROKE STUDY GROUP. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 28, n. 11, p. 2109-18, nov. 1997.

TONI, D. et al. The SITS-MOST registry. **Neurological sciences**, v. 27 Suppl 3, p. S260-2, jun. 2006.

- TOPAKIAN, R. et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in Austria: data from the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke (SITS) register. **European journal of neurology**, v. 18, n. 2, p. 306-11, fev. 2011.
- TROTTER, G. Why were the benefits of tPA exaggerated? **The western journal of medicine**, v. 176, p. 194-197, 2002.
- TROUILLAS, P.; VON KUMMER, R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 37, n. 2, p. 556-61, fev. 2006.
- UNDAS, A.; BRUMMEL, K. E.; MANN, K. G.; Statins and blood coagulation. **Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology**, v. 25, n. 2, p. 287-94, 2005.
- UNDAS, A.; BRUMMEL, K. E.; MUSIAL, J.; MANN, K. G.; SZCZEKLIK, A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. **Circulation**, v. 103, n. 18, p. 2248-53, 2001.
- USA. Alteplase Product Approval Information – Licensing Action 6/18/1996. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080430.htm>
- VANACKER, P. et al. The Belgian experience with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. **Acta neurologica Belgica**, v. 110, n. 2, p. 157-62, jun. 2010.
- WAHLGREN, N. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. **Lancet**, v. 369, n. 9558, p. 275-82, 27 jan. 2007.
- WAHLGREN, N. et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. **Lancet**, v. 372, n. 9646, p. 1303-9, 11 out. 2008.
- WARDLAW, J. M.; LINDLEY, R. I.; LEWIS, S. Thrombolysis for acute ischemic stroke: still a treatment for the few by the few. **The western journal of medicine**, v. 176, n. 3, p. 198-9, maio. 2002.
- WARLOW, C. P. et al. **Stroke: practical management**. 3rd. ed. Malden: Blackwell Publishing, 2008. p. 995
- WHO MONICA PRINCIPAL INVESTIGATORS. The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. **Journal of clinical epidemiology**, v. 41, n. 2, p. 105-114, 1988.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Global Infobase**. Disponível em: <https://apps.who.int/infobase/>. Acesso em: 1 ago. 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008.
- WORLD STROKE ORGANIZATION. **World Stroke Campaign**. Disponível em: <http://www.worldstrokecampaign.org/2011/Pages/Home.aspx>.