

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE, SEGURANÇA E QUALIDADE DO TRATAMENTO DO
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO COM TERAPIA
TROMBOLÍTICA ATRAVÉS DA ESTRUTURAÇÃO DE UMA UNIDADE VASCULAR NO
SUL DO BRASIL**

Aluna: Sheila Cristina Ouriques Martins

Orientadora: Prof^a Márcia Lorena Fagundes Chaves

Dissertação de Mestrado

2004

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho:

- a meus pais e minha irmã Carla, pelo carinho e pelo constante incentivo e apoio; aos meus irmãos Rosane e Guilherme, que além do carinho prestaram auxílio técnico imprescindível;
- à minha sogra Jurema Nasi, pela dedicação na revisão de todo o trabalho; a Guilherme e Filipe Nasi, sempre prontos a auxiliar na resolução dos problemas que surgiram ao longo deste trabalho;
- ao amigo Daniel Nora, pelo constante estímulo pessoal e profissional; ao amigo Irênio Gomes, pelas sugestões na análise deste trabalho;
- aos colegas Renato Eick e Marcelo Kern, que muitas vezes me substituíram no atendimento aos pacientes, obrigado pela amizade;
- aos colegas do Hospital Mãe de Deus, Rafael, Cristiano, Euler, Maurício, Rosane e Clauber, por demonstrarem que trabalhar em equipe não significa apenas dividir trabalho, e sim, dividir dúvidas, êxitos, tristezas, alegrias, inseguranças e, principalmente, ideais; ao Dr João Arthur Ehlers, por ter tornado tudo isso possível;
- à Dra Rosane Brondani, em especial, pela ajuda incansável para tornar possível a conclusão deste trabalho e pelo carinho com que tudo foi feito;
- ao hospital Mãe de Deus, pelo apoio incondicional na realização do Projeto Vascular;
- à minha orientadora, Márcia Chaves, pelo carinho e orientação desde o início da profissão, auxiliando nos primeiros passos após a residência médica e, atualmente, sendo fundamental na orientação desta dissertação.

Agradeço em especial ao meu marido Luiz Nasi, pelo estímulo a trabalhar neste assunto, pelo auxílio fundamental em várias etapas do processo e pelo amor e compreensão durante todo este tempo.



SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1. Definição.....	8
2.2. Fisiopatogenia do AVC isquêmico.....	8
2.3. Avaliação e diagnóstico.....	9
2.4. Exames complementares.....	12
2.5. Medidas de suporte.....	14
2.6 Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral.....	15
A. Trombólise endovenosa.....	15
B. Trombólise intra-arterial.....	20
C. Trombólise endovenosa + intra-arterial.....	22
D. Outros tipos de tratamento de reperfusão.....	24
2.7 Recomendações para o tratamento com rt-P A endovenoso.....	24
2.8 Indicadores de qualidade no atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo.....	26
2.9 Pacientes sem indicação de tratamento de reperfusão.....	26
2.10 Os Centros de AVC.....	28
A. Equipe especializada em AVC (<i>Stroke Teams</i>).....	28
B. Protocolos escritos.....	29
C. Serviços de emergência médica pré-hospitalar.....	29
D. Departamento de emergência.....	29

E. Unidade de AVC	30
F. Serviços de neurocirurgia.....	30
G. Serviço de neuroimagem	31
H. Laboratório	31
I. Acompanhamento da evolução e a qualidade do atendimento.....	31
J. Educação médica continuada.....	31
3 OBJETIVOS	32
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
5 ARTIGO EM INGLÊS.....	49
List of tables.....	51
List of figures.....	51
Abstract.....	53
Introduction.....	54
Subjects and Methods.....	55
Results.....	60
Discussion.....	64
References.....	70
Tables.....	76
Legends for figures.....	81
Figures.....	82
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	85
Lista de tabelas.....	87
Lista de figuras.....	87
Resumo.....	89
Introdução.....	91

Material e Métodos.....	92
Resultados.....	97
Discussão.....	102
Referências bibliográficas.....	108
Tabelas.....	114
Legenda das figuras.....	119
Figuras.....	120
7. ANEXO - Formulário de coleta de dados.....	123

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é uma importante causa de morte e incapacidade em todo o mundo^{1,2} e até o início da década de 90 o tratamento da fase aguda restringia-se a evitar a extensão do dano já instalado e a diminuir a chance de recorrência^{3,4}. Não havia nenhuma medida efetiva que atuasse na oclusão vascular³⁻⁵. Em 1995 o estudo do *National Institute of Neurologic Disorders and Stroke (NINDS)*⁶ demonstrou o benefício da utilização do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) - alteplase - endovenoso no tratamento do AVCI agudo quando empregado em até três horas de evolução. Baseado neste estudo, em 1996 o rtPA foi aprovado pela agência do governo americano *Food and Drug Administration (FDA)* como o único tratamento para a fase aguda do AVCI⁷. Com o reconhecimento deste avanço terapêutico o AVCI passou a ser uma emergência médica, considerando-se que cada minuto é importante para salvar tecido cerebral^{7,8}. Desde então, equipes para o atendimento do AVCI foram estruturadas em vários países visando a implantação de protocolos e fluxogramas de atendimento que diminuam o tempo de início do tratamento⁹. A formação destas equipes também tornou possível a realização de outros tipos de tratamento na fase aguda, como a trombólise intra-arterial, que tem demonstrado melhorar a evolução de pacientes selecionados¹⁰.

Apesar da eficácia demonstrada, estima-se que menos de 5% dos pacientes com AVCI recebam rtPA¹¹⁻¹⁴. Entre os fatores que contribuem para esta baixa elegibilidade para o tratamento estão: demora dos pacientes até chegarem ao hospital, receio dos médicos do risco de sangramento cerebral e falta de organização e capacitação dos serviços de emergência para rapidamente atender estes pacientes¹⁵⁻¹⁷.

No Brasil, o primeiro consenso do tratamento da fase aguda do AVC com a indicação de utilização do rtPA foi publicado em 2001¹⁸ e, apesar de já transcorridos três anos, poucos centros estão estruturados para tratar estes pacientes. O Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, foi pioneiro no uso de trombólise no Brasil, tendo publicado seus primeiros 6 casos em 1997¹⁹.

Com o objetivo de utilizar a terapia de reperfusão nos pacientes com AVCI agudo, em novembro de 2002 foi inaugurado um centro de atendimento de pacientes com doença vascular aguda (Unidade Vascular) num hospital geral na cidade de Porto Alegre. Este centro foi estruturado para tratar pacientes com AVC com qualquer nível de complexidade, incluindo administração de trombolítico endovenoso e intra-arterial, trombólise mecânica, angioplastia de resgate, e craniectomia descompressiva. Este estudo demonstra a forma de estruturação deste centro e os resultados do primeiro ano de implantação da terapia trombolítica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição

O NINDS define AVC como uma súbita perda de função cerebral resultante da interferência no suprimento sanguíneo²⁰. Ele é um fenômeno vascular agudo que inclui o acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico.

2.2 Fisiopatologia do AVC isquêmico

A oclusão vascular é o evento central no AVCI agudo, limitando o fluxo de oxigênio e glicose para a região do cérebro correspondente²⁰⁻²². A oclusão é raramente completa e o fluxo sanguíneo cerebral residual é dependente do grau de obstrução e da presença de circulação colateral^{22,23}. O grau da lesão isquêmica é proporcional à duração e à severidade da redução do fluxo^{22,23}. Logo após os primeiros minutos da redução crítica da circulação cerebral começa a formar-se uma lesão focal permanente (núcleo central de tecido infartado), geralmente com fluxo menor que 25% do normal. Ao redor desta área focal, uma outra região de tecido cerebral ainda viável vai se formando, chamada de área de penumbra isquêmica, que corresponde ao suprimento de 25-50% do fluxo normal, suficiente apenas para manter o tecido viável por um período de poucas horas^{24,25}. Concomitante à redução do fluxo sanguíneo para a área isquêmica há perda do mecanismo de autorregulação cerebral tornando a pressão de perfusão cerebral dependente da pressão arterial. Qualquer diminuição da pressão arterial sistólica pode estender a área isquêmica e aumentar a área de necrose^{22,25}. Se o fluxo sanguíneo não for restaurado, nas próximas horas após a oclusão vascular a área de penumbra isquêmica vai transformando-se em área de infarto e o núcleo

central de tecido inviável aumenta. A viabilidade do tecido cerebral em sofrimento é variável e pode durar em média de 6 a 8 horas²⁵. A rápida restauração do fluxo sanguíneo pode limitar a lesão isquêmica e diminuir o grau de seqüelas²¹, sendo este o alvo da intervenção trombolítica no AVCI.

2.3 Avaliação e diagnóstico

A administração de rtPA deve ser considerada em cada paciente com AVCI agudo. A meta da primeira avaliação é confirmar o diagnóstico e excluir outras situações que causem sintomas neurológicos semelhantes. Os pacientes com AVCI geralmente têm um quadro de início súbito de sinais neurológicos focais. Alguns pacientes têm piora gradual, outros têm sintomas que melhoram e pioram (flutuam). Geralmente o diagnóstico de AVCI é corretamente identificado por médicos emergencistas (sensibilidade de 86,5% e especificidade de 99%)²⁶, entretanto erros no diagnóstico podem ocorrer. Várias condições mimetizam um AVC. As mais comuns são: convulsões não reconhecidas, estados confusionais, síncope, distúrbios tóxicos ou metabólicos (principalmente hipoglicemia), tumores cerebrais e hematoma subdural²⁰. Geralmente estas condições podem ser rapidamente descartadas.

Após caracterizar o quadro como um AVCI, é fundamental definir o momento exato do início dos sintomas. O horário de início é assumido como o último momento em que o paciente foi visto sem sintomas. Se o paciente acorda pela manhã com um AVCI, o início é considerado como o último horário em que ele foi visto sem sintomas antes de deitar. Se o paciente tem sintomas leves e vai progressivamente piorando, consideramos o horário de início do primeiro sintoma. Ao contrário, se o paciente teve um acidente isquêmico transitório, isto é, recuperou completamente o déficit, e apresenta um novo evento, será observado o horário de início do novo sintoma para definir a conduta terapêutica²⁷.

Outras informações importantes são a presença de trauma de crânio recente, hemorragia, cirurgia, infarto do miocárdio ou AVCI prévio. Sempre questionar a respeito de doenças hematológicas ou uso de anticoagulantes orais e antiplaquetários.

A gravidade do AVCI baseado nos achados do exame neurológico é um forte indicador prognóstico. A escala mais utilizada para quantificação do déficit neurológico é a *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*²⁸ - Tabela 1 - que pontua o exame neurológico de zero (sem déficit) a 42 (maior déficit). O escore inicial do NIH dá importante informação sobre o prognóstico. Aproximadamente 60% a 70% dos pacientes com AVCI agudo com NIH inicial <10 terão evolução favorável em um ano quando comparados com 4% a 16% daqueles com escore >20²⁹. A escala do NIH também pode identificar pacientes com maior risco de hemorragia intracraniana associada ao trombolítico (NIH >20)³⁰.

Uma das escalas que mede o resultado funcional após um AVC é a escala de Rankin modificada (mRankin)³¹ – Tabela 2. O escore zero indica a ausência de sintomas, o escore 5 indica severa incapacidade e o escore 6, morte.

Tabela 1. Escala para avaliação do déficit no AVC do *National Institute of Health* (NIH).

	Descrição	Escore
1a	Nível de consciência	0 – alerta 1 - sonolento 2 - obnubilado 3 – comatoso
1b	Orientação (perguntar mês e idade)	0 - responde ambas corretamente 1 - responde 1 corretamente 2 - não responde nenhuma
1c	Resposta a comandos	0 - obedece ambos corretamente 1 - obedece 1 corretamente 2 - não obedece
2	Olhar	0 - movimento horizontal normal 1 - paralisia parcial do olhar 2 - paralisia completa do olhar
3	Campo visual	0 - nenhum defeito 1 - hemianopsia parcial 2 - hemianopsia bilateral
4	Movimento facial	0 – normal 1 - paresia facial leve 2 - paresia facial parcial 3 - paralisia completa unilateral
5	Função motora membro superior 5a. Esquerdo 5b. Direito	0 - nenhuma queda 1 - queda antes de 5 segundos 2 - queda antes de 10 segundos 3 - nenhum movimento contra a gravidade 4 - nenhum movimento
6	Função motora membro inferior 6a. Esquerdo 6b. Direito	0 - nenhuma queda 1 - queda antes de 5 segundos 2 - queda antes de 10 segundos 3 - nenhum movimento contra a gravidade 4 - nenhum movimento
7	Ataxia	0 - sem ataxia 1 - ataxia em 1 membro 2 - ataxia em 2 membros
8	Sensibilidade	0 – normal 1 - perda sensitiva leve 2 - perda sensitiva severa
9	Linguagem	0 – normal 1 - afasia leve 2 - afasia severa 3 - mutismo ou afasia global
10	Articulação da fala	0 – normal 1 - disartria leve 2 - disartria severa
11	Extinção ou inatenção	0 – ausente 1 - leve - perda de 1 modalidade 2 - severa - perda de 2 modalidades

Tabela 2. Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada.

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais sintomas
2	Leve deficiência Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4	Deficiência moderadamente grave Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito

2.4 Exames complementares

Todos os pacientes devem realizar, antes do início do trombolítico, eletrocardiograma, hemograma, plaquetas, tempo de protrombina (TP com INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (KTTP), eletrólitos, creatinina, uréia e glicemia²⁷. O único exame de sangue que necessariamente deve estar pronto antes do início da infusão do trombolítico é o número de plaquetas. TP e KTTP devem ser verificados antes da infusão só se o paciente estiver em uso de anticoagulante oral ou heparina, respectivamente. Se não, a terapêutica pode ser instituída e os resultados dos exames checados durante o tratamento com rtPA.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste é indispensável na avaliação de emergência do paciente com AVCI agudo. Ela identifica 90-95% das hemorragias subaracnóides e quase 100% das hemorragias intraparenquimatosas, além de ajudar a excluir causas não vasculares de sintomas neurológicos³². Sangue fresco aparece como imagem hiperdensa (branca) na TC. O uso de contraste não oferece informações adicionais na tomografia de crânio inicial realizada para descartar sangramento, exceto se há dúvida a respeito da presença de tumor ou abscesso cerebral.

A sensibilidade da TC para o diagnóstico do AVCI agudo depende do tempo do início dos sintomas. Dentro de 3 horas do início a sensibilidade é de 30%, em 24 horas é 60% e em 7 dias quase 100%³³. Com o início da terapêutica trombolítica nas primeiras horas do AVC, sinais precoces de infarto ou oclusão arterial na TC passaram a ser observados e descritos^{34,35}. Estes sinais podem direcionar o tratamento. Sinal hiperdenso correspondendo a região da artéria cerebral média (ACM) indica trombo ou êmbolo na primeira porção desta artéria. Indefinição dos núcleos da base, perda da diferenciação entre substância branca/cinzenta, apagamento do córtex insular e apagamento dos sulcos corticais³⁴ são sinais precoces de isquemia que podem ser detectados dentro das seis primeiras horas do infarto em 82% dos pacientes com comprometimento no território da ACM³⁵ e estão associados com pior evolução³⁶. A presença destes sinais comprometendo um grande área de tecido cerebral associa-se, também, com maior risco de transformação hemorrágica após o uso de trombolítico (nível 1), principalmente quando o território é maior que um terço da ACM³⁶.

Nos pacientes candidatos ao tratamento trombolítico a TC deve ser realizada em até 25 minutos após a chegada do paciente à emergência e a interpretação deve ser obtida nos próximos 20 minutos. O tempo porta-TC com laudo idealmente não deve ultrapassar 45 minutos^{27,37}.

A Ressonância Magnética (RM) convencional não tem vantagens em relação à TC na fase aguda do AVCI. Além disso, ela dispense mais tempo para ser realizada e necessita que o paciente fique completamente imóvel. Por outro lado, a RM com difusão pode identificar agudamente a área isquêmica (tão precoce quanto 35 minutos de evolução) e a aquisição da imagem gasta poucos segundos. Entretanto, nem todos os aparelhos de RM tem capacidade para realizá-la. Este método é útil para detectar a área isquêmica aguda e, principalmente quando existir dúvidas, definir o diagnóstico de AVC. A área isquêmica que surge na difusão corresponde aproximadamente ao núcleo de tecido cerebral já infartado^{33,38}.

A angiotomografia ou angiorressonância auxiliam a localizar a obstrução principalmente nos casos de trombólise intra-arterial (obstruções proximais)^{27,39,40}. A escolha entre os dois exames depende da disponibilidade do serviço e das características do paciente.

A TC de crânio, para avaliação na fase aguda é suficiente, rápida, disponível na maioria das emergências e afasta a possibilidade de hemorragia intracraniana, podendo também dar informações prognósticas (sinais precoces).

2.5 Medidas de suporte

Manter a pressão arterial e a saturação de oxigênio adequadas, temperatura menor que 37,5°C e normoglicemia são as medidas de suporte mais importantes no manejo do AVCI agudo²⁷. Recomenda-se a monitorização cardíaca contínua para detectar precocemente sinais eletrocardiográficos de isquemia ou arritmias²⁷.

Hipertensão pós AVCI não deve ser tratada sob pena de piorar a perfusão cerebral e aumentar a isquemia^{41,42}. Embora níveis de pressão arterial muito elevados necessitem tratamento, não existem dados que definam os níveis exatos para o início da medicação emergencial. É consenso que somente seja utilizado antihipertensivo se a pressão arterial sistólica (PAS) atingir medidas maiores que 220mmHg ou a pressão arterial diastólica (PAD) medidas maiores que 120mmHg (nível V)^{27,42,43}. No paciente candidato a trombolítico a PAS deve ser mantida ao redor de 180mmHg ou PAD ao redor de 100mmHg, pois elevações acima destes níveis estão associadas com hemorragia parenquimatosa⁶. Captopril 12,5 mg sublingual ou metoprolol endovenoso são as opções iniciais de tratamento. Deve-se evitar a queda da PAS para valores menores que 160mmHg, assim como evitar a utilização de nifedipina sublingual devido a rápida absorção e diminuição abrupta da pressão arterial. O tratamento trombolítico não deve ser iniciado se, no momento da administração, o paciente apresentar pressão arterial acima de 185/110mmHg. Se o paciente apresentar hipotensão

com o tratamento antihipertensivo iniciar infusão de solução fisiológica procurando manter a PAS entre 160 e 180²⁷. Se a solução fisiológica não for efetiva iniciar vasopressor. Evitar a infusão de soluções contendo glicose para repôr volume pelo risco de hiponatremia dilucional.

2.6 Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral

A. Trombólise endovenosa

A meta do tratamento trombolítico é dissolver o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo. O mecanismo básico de ação da droga trombolítica é converter plasminogênio em plasmina resultando na degradação da fibrina e subseqüente recanalização do vaso⁴⁴. O rtPA é única droga aprovada para este fim²⁷.

Ensaio clínico

Três ensaios clínicos, o *Multicenter Acute Stroke Trial of Europe (MAST-E)*⁴⁵, o *Multicenter Acute Stroke of Italy (MAST-I)*⁴⁶ e o *Australian Streptokinase Trial (ASK)*⁴⁷, testaram a utilização de estreptoquinase no tratamento agudo do AVC e foram interrompidos precocemente devido a maior mortalidade e às altas taxas de hemorragia intracerebral.

O uso do rtPA no AVC foi aprovado após o estudo NINDS⁶, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado, conduzido em 45 hospitais americanos. Foram estudados 624 pacientes com AVCI tratados com rtPA 0,9 mg/kg ou placebo dentro de três horas do início dos sintomas. O grupo tratado com rtPA teve 30% mais pacientes sem seqüelas na avaliação três meses após o AVC e este benefício foi mantido por 1 ano²⁹. Houve maior taxa de hemorragia intracerebral sintomática no grupo tratado (6,4% x 0,6% p<0,001) mas sem aumento da mortalidade (17% no grupo do rtPA x 21% no placebo). Quanto mais grave o quadro neurológico inicial e quanto maior o edema ou o efeito de massa na tomografia maior o risco de hemorragia sintomática³⁰. O benefício foi demonstrado

em todos os subtipos de AVC e não foi afetado por fatores como sexo ou idade^{6,48}. A razão de chance (*odds ratio*) para evolução favorável (escore NIHSS 0 ou 1 ou escore mRankin 0 ou 1 em 3 meses) foi de 1,7.

Três outros grandes ensaios clínicos analisaram o uso de rtPA endovenoso no AVC isquêmico: ECASS I e II (*European Cooperative Acute Stroke Study*) e ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervencional Therapy in Ischemic Stroke*)^{36,49,50}. Nestes estudos, o rtPA não foi mais efetivo que o placebo em melhorar a evolução neurológica. O ECASS I randomizou 620 pacientes para receber rtPA ou placebo em até 6 horas do início dos sintomas. A dose do rtPA foi maior que a do NINDS (1,1 mg/kg), a taxa de sangramento intracerebral foi significativamente maior no grupo tratado que no grupo placebo (19,8% x 6,5%), assim como a mortalidade. No ECASS II, 800 pacientes foram randomizados para receber rtPA (0,9 mg/kg) ou placebo em até 6 horas de evolução. Mais de um terço dos pacientes em cada grupo tiveram boa recuperação, não havendo diferença entre o grupo tratado e o placebo. A taxa de sangramento foi de 8,8% no grupo do rtPA x 3,4% no grupo placebo. Análises posteriores demonstraram que a combinação de morte e dependência foi menor no grupo tratado com rtPA. O ATLANTIS randomizou pacientes para receber rtPA 0,9 mg/kg em até cinco horas de evolução do AVC. Entre os 547 pacientes randomizados entre 3 e 5 horas não houve benefício significativo do uso do rtPA comparado com placebo⁵⁰.

Em análises posteriores do ECASS I e II avaliando somente os pacientes tratados dentro de 3 horas do início dos sintomas, verificou-se benefício semelhante ao do NINDS para o grupo tratado com rtPA⁵¹⁻⁵³. Os riscos de sangramento intracraniano sintomático foram semelhantes aos do NINDS. Na análise dos 61 pacientes do ATLANTIS randomizados para receber tratamento em até 3 horas do início dos sintomas também houve uma melhor evolução no grupo que recebeu rtPA⁵⁴.

Uma metanálise do NINDS, ECASS I e II e ATLANTIS (2775 pacientes) publicada em 2004⁵⁵, analisou a evolução de pacientes tratados com rtPA entre 0 e 6 horas após o início do AVC. O resultado demonstrou que quanto mais precoce a administração do rtPA melhor

a evolução (figura 1). O grupo tratado até 90 minutos do início dos sintomas teve uma chance de evolução favorável de 2,8 vezes maior. O tratamento entre 181-270 minutos também teve benefício (razão de chance de 1,4). Nenhum benefício foi observado entre os pacientes tratados entre 271-360 minutos. A taxa de sangramento no grupo do rtPA foi de 5,9% x 1,1% no grupo placebo ($p < 0,0001$).

Várias coortes realizadas após a aprovação do rtPA confirmaram a efetividade do tratamento com resultados semelhantes ao do NINDS^{11, 56-64}.

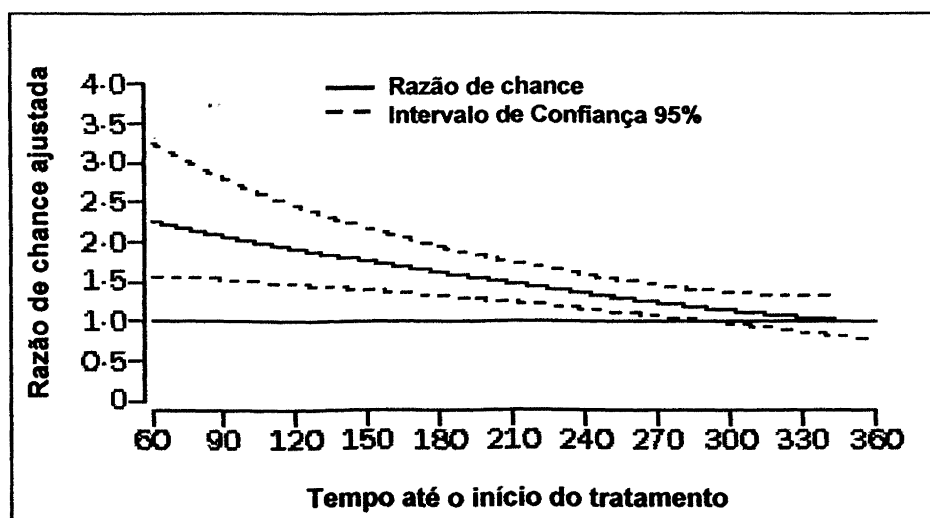


Figura 1. Razão de chance para uma evolução favorável em 3 meses em pacientes tratados com rtPA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

Fatores que dificultam a utilização do tratamento trombolítico no AVC

A maioria dos pacientes com AVCI chega ao hospital com mais de 3 horas de evolução^{12, 65-67}. Outros pacientes chegam em tempo hábil mas, devido a falta de estrutura para o atendimento, falta de equipes treinadas para o manejo agudo do AVC, atraso na realização de exames e demora no diagnóstico, perdem a chance do tratamento^{12,65,68}. A educação da população e dos médicos quanto aos sinais e os sintomas de AVC e quanto a possibilidade de tratamento aumenta substancialmente o número de pacientes tratados com rtPA^{17, 65}. Da mesma forma, a criação de equipes de AVC e a organização de serviços de

emergência com a implementação de protocolos e fluxogramas de atendimento^{9,58,65,69-71}, diminuem o tempo de atendimento intra-hospitalar, aumentando a chance de tratamento trombolítico.

O preconceito em relação ao uso do rtPA é outro fator responsável pelo pequeno número de pacientes tratados⁶⁸. Uma preocupação dos médicos em geral relaciona-se à possibilidade da indicação de tratamento trombolítico a um paciente com acidente isquêmico transitório (AIT), ou seja, um paciente que melhoraria sem tratamento algum. O AIT é um episódio de déficit neurológico focal que regride em menos de 24 horas sem deixar tecido infartado ou qualquer déficit residual^{20,72}. Considerando-se que 80% dos AITs têm duração de 7 a 10 minutos, a maioria dos pacientes, quando chega ao hospital, já recuperou o déficit ou o recupera durante a investigação inicial. Deixar de oferecer tratamento trombolítico para os pacientes na espera de recuperação nas próximas horas (os 20% restantes), significa deixar de oferecer chance de recuperação e de redução de seqüelas para 1 em cada 7 pacientes que apresentam-se com AVCI agudo em até 3 horas. Na análise do estudo NINDS, os casos com NIHSS <5 e os casos de possíveis AITs não revelaram hemorragia intracraniana³⁰.

Pacientes com mais de 80 anos geralmente são excluídos do tratamento, apesar da idade não ser uma contraindicação pois a efetividade é a mesma que nos mais jovens^{6,73}. Há maior risco de sangramento no idoso^{36,74} mas sem aumento das taxas de mortalidade^{6,73}. Na análise de subgrupos do estudo NINDS⁴⁸, pacientes com mais de 75 anos e NIHSS >20 tratados com rtPA obtiveram 11% de independência comparados com 5% do grupo que recebeu placebo. Portanto os pacientes idosos não podem ser excluídos apenas pelo fator idade.

Muitos médicos não indicam tratamento trombolítico porque o consideram perigoso, principalmente devido ao risco de hemorragia intracraniana. Embora o risco exista, a maioria das hemorragias são assintomáticas e as taxas de sangramento sintomático, seguindo-se o protocolo de tratamento, são atualmente ainda menores que as do estudo NINDS^{57,60-64}. Os

fatores que mais fortemente predizem a chance de sangramento após rtPA são: hipodensidade na TC >1/3 artéria cerebral média (razão de chance de 9,38), presença de edema ou efeito de massa na TC nas primeiras 3 horas mesmo em território menor que 1/3 da artéria cerebral média (aumento em 8 vezes o risco de hemorragia sintomática), idade >75 anos, PA >180/105 no início da infusão, diabetes (razão de chance de 2,69) e NIHSS >20^{30,36,74}. No estudo NINDS os pacientes com escore NIHSS >20 tiveram 17% de chance de sangramento intracraniano enquanto o risco no grupo com escore <10 foi de somente 3%³⁰. Muitos casos de sangramento com o tratamento trombolítico são devidos a quebras de protocolo. Violações do protocolo ocorreram em um terço à metade dos pacientes tratados com rtPA em várias coortes^{11,56}. Na experiência de Cleveland¹¹ com rtPA aplicado a 70 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 15,7% x 5,1% nos pacientes com AVC que não receberam rtPA e a taxa de sangramento foi de 22% (15,7% sintomáticos). Nesta série foram identificadas quebras de protocolo em 50% dos casos (tratamento antitrombótico em 37,1% e tratamento além da janela de 3 horas em 12,9%).

Em análise de 104 hospitais da Alemanha no período de 1 ano (2000), 13440 pacientes com AVCI agudo foram atendidos. Destes, 3% receberam tratamento com rtPA (384 pacientes). A mortalidade intra-hospitalar foi significativamente maior nos pacientes que receberam rtPA (11,7% x 4,5% $p < 0,0001$). Pacientes tratados em hospitais que administravam ≤ 5 tratamentos trombolíticos por ano tinham um risco de mortalidade aumentado com a razão de chance de 3,3. Aqueles que usavam rtPA em >5 casos / ano não apresentavam aumento do risco. Isto demonstra que existem diferenças quanto a segurança do uso de rtPA entre os hospitais com diferentes experiências no tratamento¹⁴. Portanto, o tratamento trombolítico deve ser realizado em locais preparados, com equipe treinada, respeitando protocolos assistenciais. Nesta situação é um tratamento efetivo e seguro.

B. Trombólise intra-arterial

Apesar da eficácia do uso do trombolítico endovenoso no AVC ter sido demonstrada, nem todos os pacientes têm recanalização e alguns têm recanalização inicial com posterior reoclusão^{75,76}. Um estudo com rtPA endovenoso usando doppler transcraniano para monitorizar a patência do vaso demonstrou taxas elevadas de recanalização e reoclusão precoce em um terço dos pacientes⁷⁷. Além disso, outras explicações para piora do paciente após uma melhora inicial têm sido propostas: ausência de circulação colateral, lesão de reperfusão, edema⁷⁸. A efetividade do tratamento endovenoso depende da localização da oclusão (oclusões de grandes vasos têm uma resposta pior), das características do trombo (quanto mais antigo mais difícil recanalização), da origem do trombo (fonte cardioembólica são os de mais rápida recanalização), e do tempo de oclusão (melhores respostas quando tratados com menos de 90 minutos)⁷⁸. Em uma análise de subgrupos do estudo NINDS⁴⁸, 52% dos pacientes tratados com rtPA endovenoso com NIHSS<10 evoluíram para NIHSS 0 ou 1, enquanto somente 8% dos pacientes com NIHSS>20 tiveram boa evolução. A explicação para a pior evolução nos pacientes com déficit neurológico moderado a grave é que, geralmente, estes pacientes têm oclusões de grandes artérias que, na maioria das vezes, não recanalizam com rtPA endovenoso no tempo necessário para prevenir o infarto cerebral⁷⁹. As taxas de recanalização parcial ou completa de oclusões da artéria carótida interna são de 10% e das oclusões proximais da artéria cerebral média 25%⁸⁰⁻⁸².

Na tentativa de aumentar as taxas de recanalização e, conseqüentemente, melhorar a evolução dos pacientes, tem-se utilizado a trombólise intra-arterial. Embora não existam estudos que comparem diretamente a administração de trombolítico endovenoso e intra-arterial, as taxas de recanalização para oclusões proximais (tronco de artéria cerebral média e artéria basilar) são superiores com trombólise intra-arterial (até 70% intra-arterial x 34% com tratamento endovenoso)⁷⁵.

O PROACT⁸³ foi um ensaio clínico randomizado de fase II controlado com placebo que avaliou o uso da pro-urokinase (r-pro-UK) em combinação com a heparina e demonstrou que

a combinação recanalizou o vaso mais freqüentemente, mas aumentou o risco de sangramento intracraniano (nível I). O PROACT II¹⁰ demonstrou a eficácia do método em pacientes com AVC isquêmico com oclusão de artéria cerebral média em até 6 horas de evolução. Houve melhora clínica importante nos pacientes que receberam o tratamento (40% de 121 pacientes tratados com trombólise IA + doses baixas de heparina) em relação ao grupo controle (25% de 59 pacientes que receberam só doses baixas de heparina), $p=0,043$ (nível I) e a recanalização ocorreu em 66% contra 18%, respectivamente. Hemorragia intracraniana sintomática no grupo da pro-urokinase ocorreu em 10% x 2% dos controles ($p=0,06$) (nível I). Não houve diferenças na mortalidade entre os dois grupos. Os resultados do PROACT II, embora encorajadores, não foram suficientes para a aprovação da r-pro-UK pelo FDA, que solicitou ensaios clínicos maiores de trombólise intra-arterial para aprovar o tratamento.

Recente metanálise⁸⁴ avaliou 27 estudos de tratamento intra-arterial de oclusão proximal da artéria cerebral média (570 pacientes) e vertebrobasilar (uroquinase, pro-uroquinase, estreptoquinase e rtPA), num total de 852 pacientes e 100 controles. Em 90 dias 41,5% dos tratados tiveram boa evolução x 23% dos controles (razão de chance de 2,4, $p=0,02$), com taxa de recanalização de 72%. A taxa de hemorragia intracraniana foi de 9,5% x 3% nos controles e a mortalidade de 27,2% x 40% dos controles.

A maioria dos centros com disponibilidade de laboratório de hemodinâmica e neurorradiologista intervencionista têm utilizado o rtPA intra-arterial em pacientes com AVCI entre 3 e 6 horas, naqueles com oclusões de grandes artérias incluindo artéria carótida interna, artéria cerebral média e artéria basilar mesmo dentro da janela de 3 horas, pacientes com cirurgia recente (contra-indicação para tratamento endovenoso) e no AVCI que ocorre como complicação pós cateterismo cardíaco e arteriografia.

Dentre as recomendações da *American Stroke Association (ASA)*²⁷ e da *European Stroke Initiative (EUSI)*⁸⁵, a utilização de trombólise intra-arterial está indicada como opção de tratamento de pacientes selecionados com AVC com oclusão de grandes vasos (cerebral

média, artéria basilar) com até 6 horas de evolução (grau B), apesar do procedimento ainda não ter sido aprovado pelo FDA. A droga testada nos ensaios clínicos não está disponível para uso clínico (r-pro-UK) e, por isto, tem sido utilizado o rtPA, considerando-se a única droga trombolítica aprovada para uso no SNC. Esta conduta é baseada em consensos e suportada por dados de séries de casos. O tratamento necessita de um centro com experiência no tratamento do AVC.

C. Trombólise endovenosa + intra-arterial

A demora para iniciar a recanalização com a terapia intra-arterial limita a efetividade do método⁵⁵. O conceito de combinar as vantagens do rtPA IV (rapidez do início do tratamento e maior disponibilidade de uso) e da recanalização intra-arterial (doses pequenas até a recanalização, ajuda mecânica e taxas de recanalização superiores) levaram uma série de estudos a analisar o efeito da terapia combinada, utilizando a dose total de rtPA preconizada pelo NINDS, dividida entre a administração IV e IA.

Um ensaio clínico realizado em 1999⁸⁶ randomizou 35 pacientes para receber rtPA IV ou placebo IV seguidos imediatamente por arteriografia para administração local de rtPA por microcateter. Embora os resultados demonstrem que a taxa de recanalização foi melhor com a terapia combinada, não houve nenhuma diferença na evolução neurológica em 2 meses. Em 2000, Ernst⁷⁹ analisou retrospectivamente 20 pacientes consecutivos com AVC em território carotídeo. Todos receberam tratamento endovenoso (19 pacientes iniciaram tratamento em menos de 3 horas) e todos foram submetidos a arteriografia. Dezesesseis dos 20 pacientes receberam também rtPA intra-arterial. Após o tratamento, 10 pacientes (50%) ficaram com mínima ou nenhuma incapacidade e 3 (15%) ficaram com leve incapacidade. A terapia combinada resultou em melhor evolução clínica nos pacientes com AVC grave. Os resultados favoráveis foram atribuídos à rapidez de início da terapia trombolítica. O tempo médio entre o início do AVC e o tratamento IV foi de 122 minutos, enquanto o tempo médio para iniciar a terapia intra-arterial foi de 210 minutos. Em abril de 2004 foram publicados os

resultados do Estudo do Manejo Intervencionista do AVC (*Interventional Management of Stroke Study – IMS*)⁸⁷ que incluiu pacientes com AVC isquêmico com NIH inicial ≥ 10 . Estes pacientes receberam rtPA 0,6 mg/kg IV (15% em bolus e o restante administrado em 30 minutos) seguido de arteriografia. Se ainda fosse detectada oclusão arterial, era iniciado 2 mg de rtPA em bolus além e dentro do trombo, seguido de infusão contínua de rtPA intra-arterial até 22 mg por 2 horas ou até a recanalização completa. Estes pacientes foram comparados com casos (pacientes tratados com rtPA IV) e com os controles do NINDS, ajustados para o NIH inicial. Dos 80 pacientes analisados, 62 receberam a terapia combinada. O tempo médio do início do rtPA IV foi de 140 minutos, da arteriografia de 183 minutos e do rtPA IA de 217 minutos. A mortalidade foi de 16% (estatisticamente semelhante aos grupos tratado e controle do NINDS) e a taxa de sangramento sintomático foi de 6,3%, semelhante ao grupo do rtPA IV do NINDS. Dos pacientes tratados com rtPA IV + IA, 56% tiveram recanalização parcial ou completa. Destes pacientes, 34% tiveram boa evolução em 3 meses (12% dos pacientes tratados). Dos pacientes que receberam rtPA IA dentro de 3 horas, 43% (7/16) tiveram boa evolução, comparados com 13% (3/24) dos que receberam entre 3 e 4 horas e com 27% (6/22) dos que receberam acima de 4 horas ($p=0,095$). Quando comparado ao NINDS, os pacientes tratados com IV+IA tiveram melhor evolução que o grupo placebo mas tiveram uma evolução semelhante aos tratados somente com rtPA IV (ou uma evolução modestamente melhor). Os pacientes do IMS tinham oclusões vasculares persistentes maiores apesar do tratamento IV (apenas 5% teve recanalização parcial ou completa com a dose inicial de rtPA IV) e provavelmente maiores trombos do que aqueles tratados pelo NINDS, tinham mais fibrilação atrial e foram tratados mais tardiamente, mas ainda assim, tiveram uma tendência a uma melhor evolução. Por isto, seus resultados são promissores e sugerem a possibilidade de maior eficácia que o tratamento endovenoso sozinho⁸⁸.

Estes estudos necessitam replicação com uma amostra maior e randomização para comparação direta com o tratamento exclusivamente IV para que possam comprovar a eficácia da terapia combinada.

D. Outros tipos de tratamento de reperfusão

Novas técnicas intervencionistas têm sido estudadas na tentativa de melhorar as taxas de recanalização do vaso e aumentar a janela terapêutica. Existem relatos de vários casos individuais (nível V). Estas técnicas incluem: angioplastia com balão, remoção mecânica do trombo da artéria cerebral média, stent intracerebral, trombectomia por sucção e trombólise por laser. Alguns destes procedimentos estão sendo testados em ensaios clínicos. A administração endovenosa ou intra-arterial de inibidor glicoproteico IIb/IIIa tem sido estudada na tentativa de aumentar o efeito da lise do trombo⁸⁹. Ainda não existem evidências suficientes da eficácia e segurança destes métodos, por isto, ainda não são recomendados para a maioria dos pacientes²⁷.

2.7 Recomendações para o tratamento com rt-P A endovenoso

Para que o tratamento agudo do AVCI com rtPA seja seguro, é fundamental que a seleção de pacientes seja criteriosa e que as recomendações do protocolo sejam estritamente seguidas. Os critérios de inclusão e exclusão²⁷ estão demonstrados na Tabela 3 e as recomendações para o tratamento na Tabela 4.

Tabela 3. Recomendações para tratamento trombolítico com rtPA no AVCI

<u>Crítérios de Inclusão</u>
Idade \geq 18 anos
Diagnóstico de AVC isquêmico causando déficit neurológico mensurável
Início dos sintomas <3 horas antes do início da infusão
<u>Crítérios de Exclusão</u>
Pacientes com sintomas neurológicos sutis ou melhorando rapidamente
TC inicial com hemorragia ou hipodensidade >1/3 do território da artéria cerebral média
Glicemia \leq 50mg/Dl
Plaquetas <100,000/mm ³
Uso de heparina nas 48 horas prévias ao AVC e com KTTTP elevado
Uso de anticoagulantes orais com INR >1,7
Pressão arterial sistólica >185mmHg ou diastólica >110mmHg no início do tratamento
Procedimento cirúrgico grande nos últimos 14 dias
Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses
Cirurgia intracraniana, AVC extenso ou trauma craniano grave nos últimos 3 meses
História de hemorragia intracraniana prévia
Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias
Crise convulsiva com déficit neurológico residual no pós-ictal (não causado por AVCI)
Punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias

Tabela 4. Regime de tratamento do AVCI agudo com rtPA endovenoso.

- 1 Transferir o paciente para a Unidade de Tratamento Intensivo ou para Unidade de AVC.
- 2 Iniciar a infusão de rtPA endovenoso 0,9 mg/Kg administrando 10% em bolo em 1 minuto e o restante em 1 hora. Não exceder a dose máxima de 90 mg
- 3 Não administrar heparina, antiagregante plaquetário ou anticoagulante oral nas primeiras 24 horas do uso do trombolítico.
- 4 Manter o paciente em jejum por 24 horas pelo risco de hemorragia e necessidade de intervenção cirúrgica de urgência.
- 5 Exame neurológico (escore NIHSS) a cada 15 minutos durante a infusão, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e, após, a cada hora até completar 24 horas.
- 6 Monitorizar a pressão arterial a cada 15 minutos nas primeiras 2 horas, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e depois a cada hora até completar 24 horas de tratamento.
- 6 Se a pressão arterial estiver acima de 180/105: iniciar esmolol endovenoso e manter os níveis os mais próximos possíveis desta cifras (manter PAS entre 160 e 180). Alternativa: nitroprussiato de sódio (0,5mg/kg/min)
- 8 Monitorizar a pressão a cada 15 minutos durante o tratamento com antihipertensivos. Observar hipotensão.
- 9 Se houver qualquer suspeita de hemorragia intracraniana, suspender o rtPA e solicitar uma TC de crânio com urgência, hemograma, TP, KTTTP, plaquetas e fibrinogênio.
- Após as 24 horas do tratamento trombolítico, o tratamento do AVC segue as mesmas orientações do paciente que não recebeu trombólise, isto é, antiagregante plaquetário ou anticoagulação.

2.8 Indicadores de qualidade no atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo

Para tornar possível a avaliação do atendimento e do tratamento de pacientes com AVCI agudo foram estabelecidos indicadores de qualidade no atendimento^{27,37,90}. Estes indicadores são:

- a. taxa de elegibilidade: número de pacientes tratados com trombólise em relação ao número de pacientes com AVCI agudo que chega ao serviço
- b. taxa de sangramento cerebral nos pacientes que recebem tratamento trombolítico
- c. mortalidade
- d. porcentagem de pacientes com mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses
- e. tempo porta-médico: tempo desde a chegada do paciente na emergência até o atendimento do médico emergencista (10 minutos)
- f. tempo porta-neurologista: desde a chegada do paciente até o atendimento do neurologista (30 minutos)
- g. tempo porta-tomografia: desde a chegada do paciente até a TC com laudo do radiologista (45 minutos). Recomenda-se 25 minutos da chegada até a realização da TC e mais 20 minutos até a interpretação da TC.
- h. tempo porta-agulha: desde a chegada do paciente até o início da infusão do trombolítico (60 minutos).

2.9 Pacientes sem indicação de tratamento de reperfusão

A maioria dos pacientes que chegam fora da janela terapêutica ou que tem contra-indicações ao uso de trombolíticos recebem, na fase aguda do AVC, antiagregante plaquetário. Ácido acetil salicílico, na dose de 160-325 mg diminui o risco de eventos cardiovasculares graves em 13/1000 pacientes tratados⁹¹. A combinação de antiagregantes plaquetários que atuam em diferentes vias, como por exemplo AAS e clopidogrel, pode potencializar seus efeitos antitrombóticos. O efeito sinérgico do clopidogrel e do AAS foi inicialmente demonstrado em estudos experimentais⁹², nos quais o uso associado produziu

aumento da inibição plaquetária e da formação do trombo. O estudo CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*)⁹³ demonstrou benefício da adição de clopidogrel à aspirina com proteção já nas primeiras horas em mais de 12000 pacientes com angina instável e infarto. Clopidogrel em dose de ataque de 300 mg, seguido por 75 mg/dia associado à AAS 75-325 mg, determinou uma redução do risco relativo de 20% de infarto, AVC ou morte cardiovascular quando comparado com AAS. O risco de sangramento foi discretamente maior no grupo do tratamento combinado (3,7% x 2,7%, p=0,003), sem aumento de hemorragia intracraniana. Ao contrário destes achados, o estudo MATCH⁹⁴, randomizou 7599 pacientes de alto risco cardiovascular com AVCI ou AIT recente para receber clopidogrel ou clopidogrel + AAS 75 mg/dia. Não houve diferença na redução de risco de eventos vasculares maiores e houve um aumento absoluto de 1,3% no risco de sangramento grave com o tratamento combinado. O estudo CARESS⁹⁵ randomizou 100 pacientes pós AVCI agudo de origem carotídea para receber clopidogrel (300 mg no primeiro dia seguido de 75 mg/dia) + AAS 75 mg x AAS 75 mg/dia. A associação teve uma redução do risco relativo de 40% no número de pacientes com microembolização em 7 dias ao doppler transcraniano. Levando-se em consideração estes achados, tem sido empregada a terapia dual na fase aguda em pacientes com AVCI de origem carotídea. Aguardamos resultados de outros ensaios clínicos já iniciados avaliando a terapia combinada no AVC.

Pacientes com AVC isquêmico causado por embolia cardíaca, trombose venosa cerebral, síndrome do trombo intraluminal, dissecação arterial extracraniana de carótidas e vertebrais são freqüentemente tratados com heparina seguidos por anticoagulação oral⁹⁶. Nenhum ensaio clínico comprovou a superioridade deste tipo de tratamento em relação ao antiagregante plaquetário apesar do racional teórico, mas existem estudos em andamento na tentativa de avaliar que tipo de AVC pode ter benefício com a anticoagulação na fase aguda. Nos pacientes com AVC isquêmico embólico, nos quais o risco de transformação hemorrágica é maior, o paciente deve ser anticoagulado com heparina respeitando-se o melhor momento para o início considerando-se o tamanho do AVC (3 a 7 dias após o íctus).

2.10 Os Centros de AVC

As unidades coronarianas, introduzidas em 1950, serviram de modelo para a criação das unidades de trauma e posteriormente dos centros de AVC, pelo impacto que elas determinavam no tratamento da síndrome coronariana aguda, particularmente agilizando o emprego da terapêutica de reperfusão. A criação de centros de AVC é uma das maneiras de melhorar o atendimento de um número maior de pacientes^{12,97}, com a organização de sistemas de triagem e investigação e com a criação de um ambiente adequado para o tratamento seguro com rtPA. Nos Estados Unidos, em um estudo publicado em 2000, apenas 34% dos hospitais tinham protocolos de AVC e 18% tinham organização para rápida identificação de pacientes com AVC agudo⁹⁸. Surgiu, então, a necessidade de monitorizar a qualidade de atendimento destes pacientes com a criação de medidas de performance no atendimento³⁷, estudos que avaliam estas medidas⁹⁹ e registros nacionais dos pacientes com AVC^{100,101}.

Além disso, vários elementos nos centros de AVC têm se demonstrado custo-efetivos, como o uso do rtPA no AVC isquêmico, o uso das unidades de AVC e as medidas agressivas para prevenir um novo AVC¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Em junho de 2000 foram publicadas as recomendações para a criação dos centros de AVC¹², baseadas na revisão de 600 artigos, incluindo ensaios clínicos, revisados e estudados pela *Brain Attack Coalition* (BAC). A BAC é uma organização multidisciplinar que inclui a grande maioria das organizações internacionais envolvidas com AVC. Os elementos mais importantes de um Centro de AVC:

A. Equipe especializada em AVC (*Stroke Teams*)

Pode ser formada por uma variedade de profissionais de saúde mas deve incluir um médico com experiência em diagnosticar e tratar pacientes com doença cerebrovascular (não necessariamente um neurologista). A equipe deve ter, no mínimo, um médico disponível 24 horas por dia que deverá ser acionado em até 15 minutos após a suspeita de

um possível caso de trombólise. Devem ser estabelecidos métodos rápidos e eficientes de comunicação entre a emergência e a equipe de AVC. O tempo entre a notificação e a chegada da equipe deve ser de até 15 minutos.

B. Protocolos escritos

Reduzem as taxas de complicações com o uso do rtPA e devem incluir a estabilização das funções vitais, testes diagnósticos iniciais e o uso de medicações (incluindo mas não limitando ao tratamento com rtPA endovenoso). Estes protocolos devem estar disponíveis no Serviço de Emergência. Os protocolos devem ser revisados e atualizados pelo menos 1 vez por ano.

C. Serviços de emergência médica pré-hospitalar

Os serviços de emergência médica pré-hospitalar muitas vezes dão o primeiro atendimento ao paciente e, por isso, precisam aprender a reconhecer um paciente com AVC e direcioná-lo para os locais preparados para recebê-lo. Uma estrutura bem organizada de atendimento externo destes pacientes encurta muito o tempo de chegada até o hospital e aumenta a chance do paciente receber o tratamento.

D. Departamento de emergência

Geralmente representa o primeiro contato entre o paciente e o hospital. A equipe da emergência deve estar treinada para diagnosticar o AVC agudo, deve ter linhas bem estabelecidas de contato com os serviços de ambulância, deve estar familiarizada com a equipe de AVC, saber como é ativada e como ela funciona. Todo o staff da emergência, incluindo médicos e enfermeiros, deve participar das atividades educacionais relacionadas ao diagnóstico e tratamento do AVCI agudo pelo menos duas vezes por ano. No departamento de emergência devem existir fluxogramas de atendimento dos pacientes com AVC.

E. Unidade de AVC

Deve ser dirigida e atendida por equipe (neurologistas, clínicos, cardiologistas, intensivistas, técnicos, enfermeiros, fisioterapeutas e fonoaudiólogos) com treinamento em cuidados de pacientes com doença cerebrovascular. Deve ter monitorização cardíaca contínua e monitorização contínua de pressão arterial não invasiva. Nos hospitais em que a unidade de AVC fizer parte da UTI, a enfermagem deve receber treinamento específico para cuidar dos pacientes com AVC.

Uma série de intervenções foram padronizadas após a criação das unidades de AVC, que incluíram, a adoção de medidas preventivas de escaras, contraturas, pneumonia aspirativa, trombose venosa profunda, controle da pressão arterial e arritmias, tudo contribuindo para reduzir as taxas de incapacidade e morte¹⁰⁴.

Atualmente, os benefícios da criação das unidades de AVC têm sido demonstrados em vários estudos. Em uma metanálise pelo Cochrane¹⁰⁴ incluindo mais de 3500 pacientes em 20 ensaios clínicos comparando unidades de AVC com unidades de cuidados gerais ficou demonstrado que as unidades de AVC reduzem significativamente a mortalidade em 17%, morte ou dependência 25% e morte ou institucionalização 24%. Comparando-se com as unidades gerais de cuidados médicos, as unidades de AVC determinam uma redução do risco absoluto de morte ou dependência de 5,6%. São necessários tratar 18 pacientes em unidades de AVC para prevenir 1 desfecho (NNT=18).

F. Serviços de neurocirurgia

Centros de AVC devem ter neurocirurgião disponível para avaliação do paciente em até 2 horas à partir do chamado e sala cirúrgica disponível 24 horas por dia.

G. Serviço de neuroimagem

Centros primários de AVC devem ter a capacidade de realizar ou TC de crânio ou RNM de crânio dentro de 25 minutos da solicitação e devem estar disponíveis 24 horas por dia. Médicos com experiência em detectar alterações agudas nestes exames devem estar disponíveis para lê-los dentro de 20 minutos de sua realização.

H. Laboratório

Exames de laboratório necessários para a realização da trombólise devem estar disponíveis dentro de 45 minutos da realização.

I. Acompanhamento da evolução e a qualidade do atendimento

Centros de AVC devem ter um banco de dados ou um registro com número de pacientes, tipo de AVC de cada paciente, tempos em cada etapa de atendimento e medidas de evolução. Tempos-alvo devem ser estabelecidos em cada etapa. Estudos têm demonstrado o uso de programas para melhorar a qualidade no atendimento de pacientes com AVC ¹⁰⁵. Monitorização prospectiva da evolução e da qualidade do atendimento deve ser da responsabilidade da equipe do centro de AVC ^{106,107}.

J. Educação médica continuada

Devido à rápida modificação no diagnóstico e manejo da doença cerebrovascular, é recomendado que a equipe profissional do centro de AVC tenha educação médica continuada na área de doença cerebrovascular, com atualização freqüente.

3 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos:

1. Avaliar a efetividade, segurança e aplicabilidade do tratamento agudo do AVC isquêmico com terapia de reperfusão com ativador do plasminogênio tecidual recombinante: rtPA – alteplase;
2. Avaliar os indicadores de qualidade no atendimento AVCI agudo: taxa de elegibilidade para o tratamento trombolítico, taxa de sangramento cerebral, taxa de mortalidade, porcentagem de pacientes com mínima ou nenhuma incapacidade na alta e em 3 meses, tempo porta-médico, porta-tomografia e porta-agulha.
3. Avaliar a evolução da qualidade do atendimento num período de 12 meses através da variação dos tempos porta-médico, porta-tomografia e porta-agulha.
4. Mostrar o perfil demográfico dos pacientes avaliados.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothwell P, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in oxfordshire, uk from 1981 to 2004 (oxford vascular study). *Lancet*. 2004;363:1925-1933.
2. American heart association. Heart disease and stroke statistics - 2004 update. *Dallas: American Heart Association*. 2004.
3. Caplan LR. Stroke treatment: Promising but still struggling. *JAMA*. 1998;279:1304-1306.
4. Adams HP, Brott TG, Crowell R, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke*. 1994;25:1901-1914.
5. Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke, part 1: Recanalization strategies. *Circulation*. 2002;106:1563-1569.
6. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.

7. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation*. 1996;94:1167-1174.
8. Adams HP. Treating ischemic stroke as an emergency. *Arch Neurol*. 1998;55:457-461.
9. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. *Stroke*. 1997;28:1530 - 1540.
10. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The proact II study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 282:2003-2011.
11. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: The cleveland experience. *JAMA*. 2000;283:1145-1150.
12. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, et al, for the Brain Attack Coalition. Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA*. 2000;283:3102-3109.
13. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke*. 2001;32:1832-1840.

14. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality - the german stroke registers study group. *Stroke*. 2003;34:1106-1113.
15. Alberts MJ. Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol*. 1997;80:29D-34D.
16. Alberts MJ. Tpa in acute ischemic stroke: United states experience and issues for the future. *Neurology*. 1998;51:S53-S55.
17. Morgenstern LB, Staub L, Chan W, Wein TH, Bartholomew LK, et al. Improving delivery of acute stroke therapy: The ttl temple foundation stroke project. *Stroke*. 2002;33:160-166.
18. Sociedade brasileira de doenças cerebrovasculares. Primeiro consenso brasileiro do tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:972-980.
19. Baruzzi AC, Knobel E, Cirenza C, Kihara EN, Souza VC, Massaro A, et al. Uso do fator ativador do plasminogênio tecidual no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68:347-351.
20. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2001. 2001;37:202-216.

21. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology*. 1998;50:599-603.
22. Hakim AM. Ischemic penumbra, the therapeutic window. *Neurology*. 1998;51:S44-S46.
23. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, al. e. Thresholds of focal ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981;54:773-782.
24. Pulsinelli WA. The ischemic penumbra in stroke. *Sci Med*. 1995;1:16-25.
25. Astrup J, Seisjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725.
26. von Arbin M, Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Murray V. Validation of admission criteria to a stroke unit. *J Chronic Dis*. 1980;33:215-220.
27. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the stroke council of the american stroke association. *Stroke*. 2003;34:1056 - 1083.
28. Adams HPJ, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology*. 1999;53:126-131.
29. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, al. e. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year: The

national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study group. *N Engl J Med.* 1999;340:1781-1787.

30. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. *Stroke.* 1997;28:2109-2118.
31. Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use off a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke.* 2002;33:2243-2246.
32. Jacobs L, Kinkel WR, Heffner RRJ. Autopsy correlations of computerized tomography: Experience with 6,000 ct scans. *Neurology.* 1976;26:1111-1118.
33. Mohr JP, Biller J, Alou SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke.* 1995;26:807-812.
34. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: Predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology.* 1996;47:366 -375.
35. von Kummer R, Nolte PN, Schnittiger H, Thron A, Ringelstein EB. Detectability of cerebral hemisphere ischemic infarcts by ct within 6 h of stroke. *Neuroradiology.* 1996;38:31-33.

36. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
37. Holloway RG, Vickrey BG, Benesch C, Hinchey JA, Bieber J. Development of performance measures for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32:2058-2074.
38. Alberts GW. Diffusion weighted mri for evaluation of acute stroke. *Neurology*. 1998;51 .s47-s49.
39. Wildermuth S, Knauth M, Brandt T, Winter R, Sartor K, Hacke W. Role of ct angiography in patient selection for thrombolytic therapy in acute hemispheric stroke. *Stroke*. 1998;29:935-938.
40. Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusion: Diagnostic accuracy of three-dimensional, fourier transform, time-of-flight MR angiography. *Radiology*. 1994;193:187-193.
41. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: The scientific basis for treatment decisions. *Neurology*. 1993;1993:461-467.
42. Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Bath PMW. Lowering blood pressure in acute stroke: A systematic review of individual patient data from randomised controlled trials in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:116.
43. The european ad hoc consensus group. Optimizing intensive care for stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1997;7:113-128.

44. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem.* 1982;257:2912-2919.
45. Multicenter Acute Stroke Trial - Europe study group (MAST-E). Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996;335:145-150.
46. Multicenter Acute Stroke - Italy (MAST-I) group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet.* 1995;346:1509-1514.
47. Donnan GA, Davis SM, Chambers B, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian streptokinase (ASK) trial study group. *JAMA.* 1996;276:961-966.
48. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group (NINDS). Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: Subgroup analysis of the NINDS t-pa stroke trial. *Stroke.* 1997;28:2119-2125.
49. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet.* 1998;352:1245-1251.
50. Clark WM, Wismann S, Alberts GW, Jhammandas JH, Madden KP, Hamilton S. 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 nonintervencional therapy in ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:2019-2026.

51. Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, et al. The ECASS 3-hour cohort: Secondary analysis of ECASS data by time stratification: ECASS study group: European cooperative acute stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:198-203.
52. Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: Post hoc analysis of ECASS I. *Stroke*. 1998;29:2073-2073.
53. Stingele T, Bluhmki E, Hacke W. Bootstrap statistics of ECASS II data: Just another post hoc analysis of a negative stroke trial? . *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:30-33.
54. Alberts GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial: Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervencional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33:493-496.
55. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774.
56. Alberts GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: The standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145-1150.

57. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A , et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-1549.
58. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke*. 1998;29:18-22.
59. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al. Initial clinical experience with iv tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A multicenter survey: The t-PA stroke survey group. *Neurology*. 1999;53:424-427.
60. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DCC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A canadian hospital's experience. *Stroke*. 2000;31:2920 – 2924.
61. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, et al. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: The Osf stroke network experience. *Stroke*. 2000;31:77-81.
62. Grotta JC, Burgin WS, Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke : Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol*. 2001;58:2009-2013.
63. Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Heiss WD. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtpa in clinical routine. *Stroke*. 2000;31:1552-1554.

64. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-2850.
65. Lyden PD, Rapp K, Babcock T, Rothrock J. Ultra-rapid identification, triage, and enrollment of stroke patients into clinical trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1994;4:106-113.
66. Alberts MJ, Bertels C, Dawson DV. An analysis of time to presentation after stroke. *JAMA*. 1990;263:65-68.
67. Feldmann E, Gordon N, Brooks JM, Brass LM, Fayad PB, et al. Factors associated with early presentation of acute stroke. *Stroke*. 1993;24:1805-1810.
68. Villar-Cordova C, Morgenstern LB, Barnholtz JS, Frankowski RF, Grotta JC. Neurologist's attitudes regarding rt-pa for acute ischemic stroke. *Neurology*. 1998;50:1491-1494.
69. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Sevick RJ, Newcommon NJ, Green T, et al. Building a "brain attack" team to administer thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162:1589-1593.
70. Asimos AW, Norton J, Price MF, Cheek WM. Therapeutic yield and outcomes of a community teaching hospital code stroke protocol. *Acad Emerg Med*. 2004;11 .361-370.

71. Lattimore SU, Chalela J, Davis L, DeGraba T, Ezzeddine M, et al. Impact of establishing a primary stroke center at a community hospital on the use of thrombolytic therapy - the ninds suburban hospital stroke center experience. *Stroke*. 2003;34:55e-57.
72. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM, Biller J, Caplan LR, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks: From the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks of the stroke council of the american heart association. Aha medical/scientific statement: Special report. *Circulation*. 1994;89:2950-2965.
73. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older - the tpa stroke survey experience. *Stroke*. 2000;31:370-375.
74. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002;105:1679-1685.
75. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78-86.
76. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002; 59:862-867.

77. Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: Clinical significance. *Eur J Ultrasound*. 2002;16:131-140.
78. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, Levine SR, Lyden PD. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-pa stroke trial. *Stroke*. 2001;32:661-668.
79. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2552-2557.
80. Wolpert S, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin M, del Zoppo G. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Neuro Radiol*. 1993;14:3-13.
81. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yochida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;1992:976-982.
82. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H, Group. ftJTS. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1993;3:269-272.
83. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29:4 – 11.

84. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33:2866-2871.
85. European stroke initiative. EUSI guidelines for the management of thrombolytic therapy. Available at: <http://www.eusi-stroke.com>. 2002; Accessed September 20, 2004.
86. Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial rt-pa versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency management of stroke (EMS) bridging trial. *Stroke*. 1999; 30:2598-2605.
87. The IMS investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The intervencional management of stroke study. *Stroke*. 2004; 35:904-912.
88. Kasner SE. More than one way to lyse a clot. *Stroke*. 2004;35:911-912.
89. The abciximab in ischemic stroke investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: A randomized, double-blind, placebo controlled, dose scalation study. *Stroke*. 2000;31:601-609.
90. Marler JR, Jones PW, Emr M. Proceedings from a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke. Bethesda, Md: National Institutes of Health/NINDS. 1997.

91. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane review). . In: *The Cochrane Library*. 2003.
92. Harker LA, Marczeck UM, Kelly AB. Clopidogrel inhibition of stent graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. *Circulation*. 1998;98:2461-2469.
93. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
94. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-337.
95. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis (CARESS) trial *Circulation*. 2005; 111: 2233 - 2240.
96. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:710-721.
97. Furlan A, Murdock M, Spilker J. NSA stroke center network stroke center recommendations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1997;6:299-302.

98. Goldstein L. North carolina stroke prevention and treatment facilities survey. *Stroke*. 2000;31:66-70.
99. Kidwell CS, Shephard RN, Tonn S, Lawyer B, Murdock M, Koroshetz W, Alberts M, Hademenos GJ, Saver JL. Establishment of primary stroke centers - a survey of physician attitudes and hospital resources. *Neurology*. 2003;60:1452-1456.
100. Wattigney WA, Croft JB, Mensah GA, Alberts MJ, Shephard TJ, Gorelick PB, Nilasena DS, Hess DC, Walker MD, Hanley DF, P. S, Girgus M, Neff LJ, Williams JE, LaBarthe DR, Collins JL. Establishing data elements for the paul coverdell national acute stroke registry - part 1: Proceedings of an expert panel. *Stroke*. 2003;34:151-156.
101. Kapral MK, Laupacis A, Phillips SJ, Silver FL, Hill MD, Fang J, Richards J, Tu JV. For the investigators of the registry of the canadian stroke network. Stroke care delivery in institutions participating in the registry of the canadian stroke network. *Stroke*. 2004;35:1756-1762.
102. Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Neurology*. 1998;50:883-890.
103. Stroke unit trialists' collaboration. Stroke unit trialists' collaboration. Collaborative systemic review of the randomised trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*. 1997;314:1151-1159.
104. Stroke unit trialists collaboration. Organized inpatient (stroke unit) care from stroke. Cochrane review on cd-rom. Oxford, England: Cochrane Library, Internet Update. 1999.

105. Tilley BC, Lyden PD, Brott TG, Lu M, Levine SR, Welch KM. Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1997;54:1466-1474.
106. Barnett HJM, Buchan AM. The imperative to develop dedicated stroke centers. *JAMA*. 2000;283:3125-3126.
107. Adams R, Acker J, Alberts M, Andrews L, Atkinson R, Fenelon K, Furlan A, et al. Recommendations for improving the quality of care through stroke centers and systems: An examination of stroke center identification options - American Stroke Association. *Stroke*. 2002;33.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Effectiveness, safety and quality of the treatment for acute ischemic stroke with thrombolytic therapy after a establishment of a vascular unit in the south of Brazil

Sheila Cristina Ouriques Martins, Márcia Lorena Fagundes Chaves

Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Post-Graduate Program in Medicine Science: Clinical Medicine; Federal University of Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

Correspondence:

Sheila Cristina Ouriques Martins

Rua Engenheiro Olavo Nunes, 99/703

90440-170

Porto Alegre, RS - Brazil

E-mail: smartins@portoweb.com.br

Effectiveness, safety and quality of the treatment for acute ischemic stroke with thrombolytic therapy after a establishment of a vascular unit in the south of Brazil

Cover title: Treatment for acute ischemic stroke with thrombolytic therapy

Tables:

Table 1. Organization of the Vascular Unit and Personnel Training

Table 2. Flowchart of care for patients with acute ischemic stroke in the Vascular Unit

Table 3. Exclusion criteria for thrombolytic therapy

Table 4. Clinical and demographic characteristics of patients

Table 5. Comparison of Vascular Unit results with results of the patients treated with rtPA in the NINDS Study an other studys without control group

Figures:

Figure 1. Change in NIHSS score in the rtPA patients and non rtPA patients A.

Between the admission and the discharge e B. Between the admission and the 3 months evaluation. The horizontal line inside the boxes represents the median. The repeated measures analysis shows the difference between the 2 groups of treatment, with a higher score reduction in the rtPA group.

Figure 2. Comparison between rtPA and non rtPA patients with baseline NIHSS ≥ 4 .

Favourable neurologic outcome (NIHSS 0-1), in the discharge.

Figure 3. The progression of time-to-thombolytic measures during 12 months of the study. p-médico indica tempo porta-médico; porta-TC indica tempo porta-tomografia e tempo p-agulha indica tempo porta-agulha. Os tempos foram analisados por análise de

variância sobre ranks e por teste de tendência (*trend*). O tempo porta-TC diminuiu progressivamente ao longo do período ($p=0,004$). Os tempos p-médico e p-agulha tiveram uma significância limítrofe pelo teste de tendência ($p=0,082$ e $0,081$ respectivamente).

Key words: acute ischemic stroke, thrombolytic therapy, stroke management.

Word count: 5.106

Abstract

Background and Purpose: Few hospitals in Brazil are prepared to treat acute ischemic stroke patients with thrombolytic therapy within 3 hours of symptoms onset. We present the results of the first 12 months of establishment of a Vascular Unit (VU) developed to treat ischemic stroke patients with tissue plasminogen activator in a general hospital in south of Brazil. We evaluated the effectiveness, safety and feasibility of this treatment and also the quality of the patient care in this period.

Methods: We prospectively studied all patients with acute ischemic stroke treated by the stroke team from December 2002 to November 2003. Patients with ischemic stroke treated with rtPA within 3 hours of symptoms onset were compared to patients that did not receive rtPA.

Results: In 12 months, 163 patients had a diagnosis of ischemic stroke at the hospital, 120 were evaluated in the VU, and 26 were treated with rtPA (16% of the patients with acute ischemic stroke), 22 by intravenous and 4 by intra-arterial infusion. In the rtPA group, the symptomatic intracranial hemorrhage rate was 3.8%, and the mortality rate was 7.7%. At three months, 62% of the rtPA patients had favorable outcome, whereas only 37% had similar outcome in the non-rtPA group ($p=0.05$). The mean door-to-needle time was 80 ± 36 minutes. The reduction in door-to-needle time observed during this study was primarily due to a progressive reduction in the door-to-CT time, which start in 76 minutes before the VU establishment and reached a mean of 17 minutes in the last 3 months ($p=0.004$).

Conclusions: Thrombolysis was effectively and safely used in the routine management of patients with acute ischemic stroke in a general hospital in south of Brazil. A especially organized Vascular Unit changed the approach of acute ischemic stroke patient, with faster reperfusion treatment. The patient care was improved with the continuous training.

The goal of acute intervention in the ischemic stroke is the rapid restoration of cerebral blood flow in the affected area in order to reduce the degree of brain injury and subsequent functional impairment.^{1,2} In 1995, the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Study³ demonstrated the benefit of intravenous (IV) recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for the treatment of acute ischemic stroke within 3 hours of symptoms onset. Patients treated with rtPA were 30% more likely than placebo-treated patients to have minimal or no disability in 3 months.³ In 1996, IV rtPA administration was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in the United States. Since then, acute ischemic strokes have been managed as medical emergencies considering that each minute is important to save cerebral tissue.^{4,5} A meta-analysis evaluating the 6 clinical trials of IV rtPA in the acute ischemic stroke⁶ demonstrated as sooner as the rtPA is given to stroke patients, the greater the benefit. The odds ratio of a favourable outcome for patients treated with rtPA compared with controls was 2,8 for those treated within 90 minutes. Several cohorts that followed the rtPA approval confirmed that the effectiveness of the treatment and low complication rates could be achieved outside the clinical trial setting.⁷⁻¹⁵ In September of 2004 was published a NINDS reanalysis for an independent committee, validating the results of safety and efficacy.¹⁶

Despite the efficacy of IV thrombolytic agents, recanalization does not occur for some patients, and initial recanalization with early reocclusion may be observed for some other patients.^{17,18} These results may be improved with the use of intra-arterial (IA) rtPA because IA rtPA rates of recanalization for proximal occlusions (middle cerebral artery trunk and basilar artery) are higher than those found for IV rtPA^{17,19} and the intra-arterial rtPA can be used within 6 hours of symptoms onset .

Although the benefit of the thrombolytic treatment have already been demonstrated, less than 5% of the patients with acute ischemic stroke receive this type of treatment.^{7,19,20} The most remarkable limitations have been the short time window for

the administration of rtPA, the concerns about cerebral hemorrhage complications, and inadequate facilities for fast patient screening and evaluation.^{21,22} To address these limitations, multidisciplinary teams and patient care flowcharts have been established in some centers around the world to reduce the time from the arrival of the patient at the hospital to the beginning of the thrombolytic therapy.^{20,23,24} In Brazil, few centers have been established up to this moment. In December 2002 a center to assist patients with acute vascular disease (Vascular Unit) was created in a general hospital in the city of Porto Alegre. This center has a team especially prepared to take care of patients with acute ischemic stroke and to administer reperfusion therapy with thrombolytic agents. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness, the safety and the feasibility of this strategy of treatment, to evaluate the patient care quality, to assess the evolution of the patient care quality during the first 12 months of the Vascular Unit (VU) and also provides the demographic profile of the patients.

SUBJECTS AND METHODS

Organization of Vascular Unit

The Vascular Unit (VU), established in the Emergency Service (ES) at the Mãe de Deus Hospital (HMD), a general hospital in Porto Alegre, Brazil, provides 24-hour-a-day attendance for patients with acute vascular disease (cerebral, cardiac or peripheral vascular disease). The VU team is composed by the stroke team (3 vascular neurologists, 3 cardiologists/intensive care physician, 1 interventional neuroradiologist, 3 neurosurgeons, 2 vascular surgeons, 3 neuroradiologists and 1 vascular nurse), by the chest pain team, by the vascular surgery team, as well as emergency physicians, nurses and radiologists on duty. From 8 a.m. to 8 p.m., at least one neurologist and one cardiologist of the stroke team are available at the hospital, to attend faster the

acute patient and to assist the VU, Intensive Care Unit (ICU) and clinical hospitalization.

The neurologists of the stroke team rotate on first call to immediately answer the cellular phone or pager 24 hours a day. Computed tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) equipment are available 24 hours a day.

When patients arrive in the Emergency Service, they are examined by the triage nurse. If acute stroke is suspected, the patient is quickly transferred to the VU and examined by the emergency physician. Triage nurses and emergency physicians are trained for early and accurate identification of patients with acute stroke, and activation of the stroke protocol. The activations of the stroke protocol start immediately the assistance pathway and alert all the systems involved with the acute stroke management (stroke team, radiology, laboratory). After the nurse perform laboratory studies, a noncontrast head CT scan and CT angiography is performed immediately. The baseline CT is performed to exclude hemorrhage and nonvascular causes of neurological symptoms, and also to detect early infarct signs. The TC angiography is performed to detect vascular occlusion. If the diagnosis of acute ischemic episode is not clear, diffusion-weighted imaging (DWI) is performed to confirm it.

The eligible patients receive thrombolytic treatment with intravenous rtPA (0.9 mg/kg)²⁵. The patients with middle cerebral artery trunk occlusion or basilar artery occlusion, diagnosed by CT angiography, are treated with intra-arterial rtPA²⁵ whenever possible. The neurologist and the cardiologist of the stroke team remain with the patient during all the treatment (intravenous or intrarterial) to treat any complication or instability of the patient. Informed consent is obtained from the patient or next of kin.

The patients not eligible for thrombolytic treatment receive antiplatelet therapy (aspirin 100mg + clopidogrel 300 mg on the first day, followed by aspirin 100 mg + clopidogrel 75 mg/day)²⁶ The stroke patients that do not meet the criteria for

thrombolytic treatment are also treated by the stroke team and receive the same standardized care for acute stroke.

The following data on all consecutive stroke patients evaluated by the stroke team are prospectively collected: demographic information, stroke risk factors, time of symptoms onset, time of patient arrival at the hospital (time automatically printed on the arrival form), time spent in each phase of the patient attendance, reasons for not receiving treatment, radiological findings, laboratory results, stroke scale results, stroke subtype classification, treatment complications, hospitalization and discharge dates, and length of ICU stay.

Treatment time intervals are compared with target times established for the thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke: ^{20, 25, 27} door to doctor time (from the arrival of the patient at the emergency service to first medical care): 10 minutes; door to neurologist time (from the arrival of the patient to evaluation by neurologist): 30 minutes; door to CT time (from the arrival of the patient to CT result): 45 minutes; door to needle time (from the arrival of the patient at the emergency service to the start of the IV thrombolytic treatment; considerate the time registered by the nurse on the paper of the patient): 60 minutes.

Eligibility rate is defined as the number of patients treated with rtPA compared with the number of the patients with acute ischemic stroke that arrived at the hospital in the studied period.

The quality of care measurements established to patients treated with thrombolytic therapy are ^{23,25,27}: eligibility, mortality, symptomatic intracranial hemorrhage rate, proportion of patients with minimal or no disability in the discharge (and in 3 months), door-to-doctor time, door-to-CT time and door-to-needle time.

During 2002, teams were trained and the VU structure was organized (Table 1). These teams are retrained each 3 months. The patient care flowchart is shown in Table 2. A protocol for the use of rtPA was approved by the Hospital Ethics Committee.

Patients Selection

All the patients with acute ischemic stroke treated by the stroke team from December 2002 to November 2003 were studied prospectively. Patients older than 18 years that presented with clinical symptoms suggestive of acute ischemic stroke and that arrived up to 3 hours after symptoms onset, with moderate or serious neurological deficit according to the National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS (NIHSS \geq 4)²⁸ were included in the stroke protocol. The patients that did not meet exclusion criteria (Table 3) received thrombolytic treatment with intravenous rtPA or intrarterial rtPA, as already described. The patients not eligible for thrombolytic treatment were used as a group for comparisons.

The stroke subtypes, determined after the complementary evaluation, was classified as cardioembolism, large-vessel occlusion, small-vessel occlusion, or stroke of other etiologies, according to the Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria.²⁹

Measures of treatment safety and effectiveness

The stroke severity, based on the findings of the neurological examination, was classified according to the NIHSS score, a 42-point scale that classifies neurological deficits in 11 categories²⁸. The score for a patient without any neurological deficit is zero. This measure was obtained at patient arrival, at discharge and at 90 days. The functional outcome after stroke was evaluated at discharge and at 90 days by the modified Rankin scale (mRankin), in which a score of 0 indicates absence of symptoms, a score of 5 indicates severe disability, and a score of 6, death.³⁰

Neurological outcome was classified as favorable if the patient had minimal or no neurological deficit (NIHSS score of 0 or 1 and/or mRankin score of 0 or 1) in the evaluation at discharge and at 90 days.

Treatment complications and the mortality rate were analyzed. To detect intracranial hemorrhage, a CT scan was performed at 24 hours after symptoms onset and whenever any clinical finding suggested hemorrhage. Symptomatic intracranial bleeding was defined when CT or MRI revealed a hematoma and the NIHSS score increased 4 points or more within 48 hours of the beginning of the treatment.

Statistical Analysis

Data were stored in a Microsoft Office Excel database and analyzed with the SPSS for Windows software, version 11.5. The categorical data are reported as frequencies and differences between groups were compared by use of a chi-square test or Fisher's exact test. Continuous data are reported as mean \pm standard deviation or as median. Differences between 2 groups were tested by use of Student *t* test and differences between 3 or more groups were tested by use of analysis of variance. Repeated measures in different times (comparison of time-to-thrombolytic measures over 12 months) were analyzed by analysis of variance on rank transformed data and by linear regression. To compare the outcome measures overtime (NIHSS and mRankin score from de admission to discharge and from admission to 3 months) between rtPA group and non rtPA group was used analysis of variance for repeated measures. Significance was established at $p < 0,05$.

RESULTS

Patients

During the 12 months before the establishment of the VU only 3 patients had been treated with rtPA in this hospital. In the first 12 months after the VU, 163 patients had a diagnosis of ischemic stroke at the hospital, 120 were evaluated in the VU, and 26 received thrombolytic treatment. Therefore, the stroke team treated 16% of all the patients that arrived at the hospital with acute ischemic stroke and 22% of those seen in the VU. The most common reasons for exclusion from thrombolytic therapy were the time window (38%), rapidly resolving symptoms (23%), rapid but partial improvement of symptoms (3%), ischemic stroke with minor symptoms (9%) and hypodensity $>1/3$ of the middle cerebral artery (4%). Of the 94 patients not eligible for rtPA treatment, 28 had symptoms that improved quickly and completely (within the evaluation period), which characterized a transient ischemic attack (TIA). Data on the other 66 patients were used for comparison with data on the treated patients.

The mean age of the 92 patients studied was 72 ± 12 years (range 29-94), and 68% were women. The most frequent risk factor was hypertension (74%), and the most common stroke subtype was large-vessel occlusion (35%), followed by cardioembolism (32%). Table 4 shows the main clinical and demographic characteristics of the patients in the two groups. The characteristics were similar in both, except for the average NIHSS score at admission and the ratio of patients with cardioembolism. The mean baseline NIH was of 11 ± 6 (median 9,5, range 4 to 26) in the rtPA patients and 7 ± 6 (median 4,5, range 1 to 25) in the non-rtPA group. Cardioembolism was the etiology found in 50% of the rtPA patients and in 24% in the non rtPA group ($p=0.016$).

Length of hospital stay was similar in the two groups, with a mean of 15 ± 13 days (range 2 to 66 days) for the rtPA patients and 16 ± 21 days (range 1 to 132 days) for

the non rtPA patients ($p=0.8$). The mean length of ICU stay was shorter in the group that received rtPA ($p=0.011$). All rtPA patients had to stay in the ICU, and mean stay time was 3.8 ± 2 days (1 to 9 days). In the non rtPA group, 24 patients had to stay in the ICU, and mean stay time was 6.9 ± 5 days (2 to 20 days).

Of the 26 patients that received reperfusion treatment, 22 were treated with IV rtPA and 4 with IA rtPA. No patient failed to receive thrombolytic treatment because of delays in the hospital, that is, all patients that arrived within 3 hours of symptoms onset and met criteria for the treatment were thrombolysed.

Safety

Symptomatic intracranial hemorrhage occurred in only 1 (3.8%) rtPA patient (IA rtPA). The hematoma did not require craniotomy and the patient's neurological outcome was good. One patient had a small asymptomatic intracranial bleeding (3.8%) in an area distant from the area affected by the stroke. No symptomatic intracranial bleeding was found in the patients treated with IV rtPA. No systemic bleeding was found in the 26 rtPA patients. Two patients had anaphylactoid reaction to rtPA (angioedema with edema of glottis). One of these patients required endotracheal intubation.

The protocol was violated in two patients treated with IV rtPA (7%): one patient was administered the therapy at 3 hours 30 minutes from symptoms onset, and the other at 3 hours 40 minutes. These patients had no bleeding, and their neurological symptoms improved.

Outcome

Patients' outcomes until discharge are shown in Figure 1. The patients treated with rtPA had a mean 8 points improvement in the NIHSS scale, and the non rtPA patients had an improvement of 3 points ($p=0.001$).

At discharge, 62% of the patients in the rtPA group had a favorable outcome according to the NIHSS scale (scores 0 to 1) and the mRankin scale (scores 0 to 1); in the group of non-rtPA patients, favorable outcomes were found for 42% according to the NIHSS and 48% according to the mRankin (nonsignificant difference). When only patients with a baseline NIHSS score ≥ 4 (all rtPA patients had a baseline score ≥ 4) were compared, the percentage of patients in the non-rtPA group with a favorable outcome was 26% according to the NIHSS ($p=0.003$) (Figure 2), and 29% according to the mRankin ($p=0.007$). At three months, 62% of the patients in the rtPA group and 37% of those in the non-rtPA group had a favorable outcome according to the NIHSS ($p=0.05$); according to the mRankin, 69% of the rtPA patients and 43% of the non rtPA patients had a good outcome ($p=0.03$).

Two patients in the rtPA group died (7.7%), both due to acute myocardial infarction. In the non-rtPA group, 3 patients died (4,6%), one due to severe infarction of the middle cerebral artery, one due to acute myocardial infarction and one due to sepsis. No significant difference in mortality rate was found between the groups ($p=0.619$).

Subgroup analysis

Patients older than 80 years represented 42% (11 patients) of the rtPA group and 30% of the non-rtPA group. Mean NIH score was 11 ± 7 for the patients that received thrombolysis and 8 ± 7 for those that did not. During hospitalization, greater neurological improvement was found for the rtPA patients group (8 points versus 3 points; $p=0.45$).

The comparison of the subgroups of older patients at discharge revealed that 64% of the rtPA group and 40% of the non-rtPA had favorable outcome (no statistically significant difference). When the subgroups of patients with baseline NIH ≥ 4 were

compared, at discharge, 27% (15 patients) of the non-rtPA patients had favorable outcome by NIHSS (no statistically significant difference). At discharge, 73% of the patients that received thrombolysis and 27% of those that did not had no disability by mRankin scale ($p=0.015$). No patient older than 80 years that received rt-PA had any symptomatic bleeding. No statistical difference was found in the mortality rate (1/11 in the rt-PA group and 2/20 in the non-rt-PA group).

Feasibility

Mean time from symptoms onset to arrival at emergency service was 56 ± 41 minutes in the rtPA group and 6h28min in the non-rtPA group. Mean time from arrival to first medical care was 11 ± 22 minutes (door-to-doctor time), and 14 ± 7 minutes from first medical care to the neurologist examination. Mean time from arrival to CT (door-to-CT time) was 36 ± 31 minutes and from arrival to the beginning of thrombolytic treatment (door-to-needle time), 80 ± 36 minutes (median, 69 min; range, 40-70 min). Median time for IV thrombolysis was 65 minutes, and for IA thrombolysis, 85 minutes (range, 62-120 min). Of the patients treated with rt-PA, 42% had a door-to-needle time below 60 minutes. Mean time from symptoms onset to thrombolytic therapy was 136 ± 38 minutes (range, 70-215 minutes); 46% of the patients were treated within two hours of symptoms onset. The progression of time-to-thombolytic measures during the study period is shown in Figure 3. Door-to-CT time was progressively reduced during the 12 months under study ($p=0.004$), starting in 76 minutes in the period before VU and reached 17 minutes in the last three months of the study. Door-to-doctor was 32 minutes before VU and reduced to 6 minutes in the last 3 months and door-to-needle was 108 minutes and reduced to 63 minutes. The reductions in door-to-doctor and door-to-needle time intervals during the 12 months of the study had a borderline significance in the test for trend ($p=0.082$ and $p=0.081$).

DISCUSSION

Although the benefit of thrombolytic treatment of ischemic stroke is well established, its impact in the general population with ischemic stroke is still limited primarily due to its narrow therapeutic window. In Brazil, few centers have the structure necessary for the use of rtPA in acute ischemic stroke patients, and few data have been published.³¹

This study presents data from a cohort in which thrombolytic therapy with rtPA was offered in a general hospital in Porto Alegre, Brazil. This prospective study followed a clearly defined protocol, but was not blinded and did not include a parallel control group. Although the group of patients that did not receive thrombolytic therapy was used for comparisons with the rtPA patients, the purpose was not to demonstrate the efficacy of the treatment (already demonstrated in clinical trials), but rather to demonstrate the feasibility and safety of thrombolysis with rtPA in clinical practice. The establishment of a center for the treatment of patients with acute ischemic stroke created the necessary conditions for the safe use of both intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy. Through the patient care strategy implemented, more than 15% of the patients with ischemic stroke could be treated with rtPA, with symptomatic hemorrhage rates lower than those reported in the NINDS study³ and similar to those reported in other studies.^{8,12,14}

Eligibility

The number of patients treated with thrombolysis in the first 12 months after the establishment of the VU was higher than the number for the previous year, with an increase from 3 to 26 patients treated per year. These 26 patients represent 16% of all the patients with acute ischemic stroke seen in the emergency service. This rate of eligibility is higher than the rates found in most north-American hospitals (<5%). Similar rates are found in some well organized centers.^{14,30,32} This high eligibility rate may be

explained by the fact that all personnel working with patients with ischemic stroke in the emergency department received special training. The training program started during the establishment of the Vascular Unit and was repeated every three months. During training, special attention was given to ischemic stroke signs and the possibility of treatment when the screening and evaluation process is fast, to the procedures that should be followed when ischemic stroke is suspected, and to sample cases of successfully treated patients. Patient care improved gradually and progressively along the first year, and was observed in all the phases of the process. The process became easier to follow and more expedite, which increased the eligibility rate.

The profile of our patients may also have contributed to this high eligibility rate. Most of them come from higher social classes and are better prepared to recognize a serious, rapid-onset health problem. Also, they are able to choose where and how to be treated. Moreover, this hospital is a reference center for emergency neurological care.

Feasibility

The reduction in the time to perform the CT was the most important factor for the reduction of time up to the start of treatment. Mean door-to-CT time was 36 minutes in the 12 months studied, and was reduced to 17 minutes in the last 3 months. The recommended time for this phase is 45 minutes.^{20,33} This result was achieved due to an agreement signed with the Radiology Department, which guaranteed priority for the patients included in the acute ischemic stroke protocol. A door-to-needle time below 60 minutes, recommended as a target time for the centers that treat acute ischemic stroke with IV rtPA,^{20,33} is an index of patient care quality. A higher number of patients treated within this time limit is an indication of the good organization of a center. Most hospitals, however, do not reach this standard, with only 14 to 20% of the patients being treated within this time limit.^{12,14} In our center, 42% of the patients received rtPA

within 60 minutes of arrival to the hospital. The fact that a neurologist is available at the hospital at most times may have contributed to this higher percentage.

The neurological outcome may be affected by the time from symptoms onset to the start of thrombolytic therapy,³⁴ that is, the earlier the treatment is initiated, the higher the chances of recovery.⁶ If the patient is treated within 90 minutes of symptoms onset, the chances of a good outcome are 2.8 times greater, while they are only 1.6 times greater if the patient is treated within 180 minutes. For our patients, the time from symptoms onset to rtPA bolus administration was 128 minutes (range 70 to 215), with 46% of the patients being treated within the first two hours. In the NINDS study, over 50% of the patients were treated within 90 minutes of symptoms onset, and in the Houston cohort study¹⁴ only 28% of the patients were treated within 2 hour of symptoms onset.

The major cause of delay for the start of treatment in this study was the necessity of the presence of an anesthesiologist for the CT (sedation or ventilation) in some patients, followed by the difficulty in controlling blood pressure before thrombolysis was administered. These causes have also been reported in other studies.^{12,14}

Safety

Safety was confirmed by the low rate of symptomatic intracranial hemorrhage, of 3.8% of the thrombolysis patients (1 patient), while this rate was 6.4% in the NINDS study.³ None of the patients treated with intravenous rtPA had symptomatic hemorrhage. Recent studies have reported lower intracranial bleeding rates, similar to those found in our study (4.5% in Houston, 2.2% in the Canadian Study, 3.3% in STARS).^{8,12,14} Such reduction may be assigned to the exclusion of patients with early infarction in an area >1/3 of the middle cerebral artery. These patients were included in the NINDS study, but the ECASS I study clearly demonstrated that this finding was a risk factor for intracranial hemorrhage (OR 3.5).³⁵ Moreover, the strict adherence to the

protocol might also have reduced chances of bleeding because it has been demonstrated that higher rates (up to 27%) are due to protocol violations.^{11,36} Protocol violations have been frequently reported in several studies (13%-50%).^{7,8,14} The most frequent cause of violation is the treatment of patients more than 3 hours after symptoms onset. The rate of protocol violation in our study was 7% (2 patients). Radiologist training and CT interpretation together with the neurologist may have contributed to a reduction in the number of treatments administered to patients with bleeding signs or early extensive infarction, which are sometimes overlooked by routine criteria. The ECASS II clinical trial has demonstrated that training of radiologists before the beginning of the trial improved CT interpretation, and suggested that such procedure may improve accuracy in the interpretation of CT.³⁷

Recent evidence, however, suggests a higher incidence of adverse events among physicians who have less experience with thrombolytic treatment for acute ischemic stroke.^{7,38}

Age

Although several centers exclude patients older than 80 years from thrombolytic therapy, 42% of the patients treated in this study were in this age group. The neurological outcome for these patients was similar to that found in the younger group. None of them had symptomatic bleeding and there was no increase in the mortality rate. Our data confirm that age is not a valid exclusion criterion because effectiveness was the same as the one found for younger patients.^{3,39} A higher risk of bleeding is found for older patients,^{35,40} but there was not increase in the mortality rate. Patients older than 80 years may also benefit from the reperfusion therapy and should not be consider ineligible because of age alone.

Outcome

This study showed that the group of patients treated with rtPA had a better outcome than the non-rtPA patients. The most important difference between these two groups of patients was the time from symptoms onset to arrival at the hospital (56 minutes for rtPA patients versus 6 hours and 28 minutes for non-rtPA patients). This was the main cause of treatment ineligibility in our study. The patients that did not receive thrombolytic therapy had a lower neurological deficit score (NIH) at arrival, which might indicate a group with smaller chances of disability. However, the variation in their scores from hospitalization to discharge was smaller than that of thrombolysis patients. The non-rtPA patients group had a reduction of 3 points in the NIHSS scale, while the reduction for rtPA patients was of 8 points. Moreover, the group of non-rtPA patients had a lower rate of patients without disability at discharge and at 3 months.

The comparison of our results with the results for the group of patients treated with rtPA in the NINDS study³ revealed that the number of patients without incapacity at discharge was greater in our study ($p=0.002$). Our results, however, were similar to results reported in other international studies.^{9,41} The comparison of clinical and demographic characteristics in the two studies revealed several differences. Patients in the NINDS study were younger (69 years versus 73 years in our series), had a more severe baseline neurological deficit, (NIH 14 versus 11), had less atrial fibrillation (20% versus 38%), and made more use of anticoagulants before the ischemic stroke (40% versus 20%). The better outcome of our thrombolysis patients may have resulted from the lower severity of ischemic stroke found in our group than in the NINDS group.

Although we found lower bleeding and mortality rates, no statistically significant differences were found between our patients and those in the NINDS study. This may be explained by the small number of patients in our series. The comparison between our results and the results for the NINDS study and other studies is shown in Table 5.

Limitations

One of the limitations of our study is the lack of a parallel control group of non-treated patients. Because of the demonstrated effectiveness of the reperfusion treatment, all patients that meet eligibility criteria routinely receive this treatment. Our data should be compared to results of controlled studies that investigated intravenous thrombolysis administered within 3 hours of symptoms onset.

The small number of patients treated in this series is also a limitation of our study. Statistical analysis becomes difficult with such small number of cases, and may fail to detect important differences or similarities;

Conclusions

We have demonstrated that it is possible to safely and effectively treat patients with acute ischemic stroke with rtPA reperfusion therapy in a non-university general hospital. The establishment of the Vascular Unit changed the routine care provided to patients with ischemic stroke, with faster evaluation, diagnosis and treatment. Moreover, patient care improved with continued personnel training, which increased eligibility rates. Finally, we hope our experience may be used as a model for the establishment of other units for the treatment of patients with acute ischemic stroke and may increase the number of patients that benefit from this treatment.

REFERENCES

1. Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke, Part 1: Recanalization Strategies. *Circulation*. 2002;106:1563-9.
2. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology*. 1998;50:599-603.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
4. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation*. 1996;94:1167-74.
5. Adams HP. Treating ischemic stroke as an emergency. *Arch Neurol*. 1998;55:457-61.
6. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
7. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland experience. *JAMA*. 2000;283:1145-50.
8. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145-50.
9. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneeweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-9.

10. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, Yatsu FM, Grotta JC. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke*. 1998;29:18-22.
11. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, Vereczkey-Porter K, Benesch C, Book D, Coplin WM, Dulli D, Levine SR. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey: the t-PA Stroke Survey Group. *Neurology*. 1999;53:424-7.
12. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DCC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Canadian hospital's experience. *Stroke*. 2000;31:2920-4.
13. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke*. 2000;31:77-81.
14. Grotta JC, Burgin WS, Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol*. 2001;58:2009-13.
15. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-50.
16. Ingall TJ, Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson JH. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke*. 2004; 35:2418-2424.
17. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78-86.

18. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862-7.
19. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003-11.
20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group (NINDS). A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: experience at eight centers and implications for community practice and patient care. *Stroke*. 1997;28:1530-40.
21. Alberts MJ. Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol*. 1997;80:29D-34D.
22. Alberts MJ. tPA in acute ischemic stroke: United States experience and issues for the future. *Neurology*. 1998;51(suppl):S53-S55.
23. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD. Recommendations for the Establishment of Primary Stroke Centers. *JAMA*. 2000;283(23):3102-9.
24. Furlan A, Murdock M, Spilker J. NSA Stroke Center Network stroke center recommendations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1997;6:299-302.
25. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:1056-83.

26. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
27. Robert G. Holloway, MD, MPH; Barbara G. Vickrey, MD, MPH; Curtis Benesch, MD, MPH; Judith A. Hinchey, MD; Jacque Bieber, PhD Development of Performance Measures for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2001;32:2058-2074.
28. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology*. 1999;53:126-31.
29. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
30. Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33:2243-6.
31. Baruzzi AC, Knobel E, Cirenza C, Kihara EN, Souza VC, Massaro A, Porto Junior PP, Monzillo PH, Gabbai AA. Uso do fator ativador do plasminogênio tecidual no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68(5):347-51.
32. Hachinski AV, Hill MD, Buchan AM. The Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES): Final Results. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 3): 99.
33. Marilyn M. Rymer, Duane Thurtchley, Deborah Summers; for the Mid America Brain and Stroke Institute Stroke Team. Expanded modes of tissue plasminogen activator delivery in a comprehensive stroke center increases regional acute stroke interventions. *Stroke*. 2003; 34: e58-e60.

34. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rtPA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-55.
35. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-25.
36. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Sevick RJ, Newcommon NJ, Green T, Buchan AM. Building a "brain attack" team to administer thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162(11):1589-93.
37. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-51.
38. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL; German Stroke Registers Study Group; Competence Net Stroke. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality – the German stroke registers study group. *Stroke*. 2003;34:1106-13.
39. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, Binder JR, Dayno JM, Schultz LR, Levine SR. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older - The tPA Stroke Survey Experience. *Stroke*. 2000;31:370-5.
40. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous

recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002;105:1679-85.

41. Lindsberg PJ, Soenne L, Roisne RO, Salonen O, Tattisumak T, Kallela M, Häppölä O, Tiainen M, Haapaniemi E, Kuisma M, Kaste M. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003, 34: 1443-1449.

Table 1. Organization of the Vascular Unit and Personnel Training

Implementation of thrombolytic therapy protocols for acute ischemic stroke
Implementation of the patient care flowchart
Nurses and emergency physicians training
Training for the use of the NIHSS and of the modified Rankin Scale
Training of radiologists (early ischemic signs on CT)
Term of commitment for the priority performance of required exams (radiology and laboratory)
Definition of target times and quality care indices for acute ischemic stroke
Recording cases in database

NIH means *National Institute of Health*

Table 2. Flowchart of care for patients with acute ischemic stroke in the Vascular Unit

1	Arrival at Emergency Room	Nurse: Identify ischemic stroke signs; check time of symptoms onset	Time zero
2	Transfer to Vascular unit	Emergency Physician: Confirm ischemic stroke and symptoms onset time.	
3		Notification to Vascular neurologist (cellular phone, pager) Request head CT, CT angiography, and laboratory exams (CBC, platelet count, PT, TTPA) Check NIHSS score	
4		Nurse: perform laboratory tests, assess vital signs (BP and cardiac monitoring), blood glucose, ECG Establish 2 intravenous lines: start IV normal saline infusion	
5	CT and Angiography	Interpretation and evaluation by radiologist and neurologist	45 min
6		Check platelet count and blood glucose results If patient is currently using oral anticoagulants or heparin, check PT and aPTT Check if BP is within limits for treatment (<185/110 mmHg)	
7	Start IV rtPA (Vascular Unit)	Neurologist: 0.9 mg/kg (maximum 90 mg):10% administered by bolus (1 minute) followed by 60-min intravenous infusion.	60 min
8	If patient has proximal occlusion of middle cerebral artery (CT angiogram) and room and interventional neuroradiologist are available: intra-arterial rtPA.	Mechanical lysis with catheter and thrombolysis with rtPA at 1 mg doses until blood vessel obstruction is removed (max. 30 mg)	
9	Vascular Unit or Intensive Care Unit	Check vital and neurological signs every 15 min during IV infusion Keep SBP \leq 180 and DBP \leq 105mmHG	
10		Do not administer heparin or anticoagulants in first 24 hours	
11		Control CT at 24 hours (assess bleeding and disability)	

Table 3. Exclusion criteria for thrombolytic therapy

Patients with minor or quickly improving symptoms

Initial CT reveals hypodensity $>1/3$ of the area of the middle cerebral artery or intracranial hemorrhage

Glucose $\leq 50\text{mg/dL}$

Platelets $<100,000/\text{mm}^3$

Patient administered heparin 48 hours before ischemic stroke and has elevated APTT

Current use of oral anticoagulants with INR $>1,7$

Baseline systolic blood pressure $>185\text{mmHg}$ or diastolic blood pressure $>110\text{mmHg}$

Major surgery in previous 14 days

Myocardial infarction in previous 3 months

Intracranial surgery, extensive ischemic stroke or serious head trauma in previous 3 months

History of intracranial hemorrhage

History of gastrointestinal or genitourinary hemorrhage in previous 21 days

Seizure and residual postictal neurological deficit (not due to acute ischemic stroke)

Arterial puncture at a noncompressible site in previous 7 days

Table 4. Clinical and demographic characteristics of patients

	rtPA n=26	Non r t-PA n=66	P value
Mean age (years)	73 ± 13 (34-94)	72 ± 12 (29-91)	0.72
Women	21 (81%)	42 (64%)	0.14
Ethnic group (% white patients)	21 (92%)	51 (90%)	0.10
NIHSS (mean)	11 ± 6	7 ± 6	0.004
Stroke subtype (%)			
Cardioembolism	13 (50%)	16 (24%)	0.016
Large vessel occlusion	9 (35%)	23 (35%)	0.98
Small vessel occlusion	3 (12%)	18 (27%)	0.10
Other etiologies	1 (4%)	9 (14%)	0.20
Risk factors			
Hypertension	20 (77%)	48 (73%)	0.80
Previous stroke/TIA	7 (27%)	13 (24%)	0.79
Atrial fibrillation	10 (38%)	11 (21%)	0.10
Previous myocardial infarction	2 (8%)	7 (13%)	0.71
Congestive heart failure	1 (4%)	2 (4%)	1
Previous use of anticoagulants	4 (15%)	18 (35%)	0.27
Diabetes	3 (12%)	11 (19%)	0.53
Hyperlipidemia	11 (42%)	28 (52%)	0.48
Smoking	11 (22%)	2 (8%)	0.20

Table 5. Comparison of Vascular Unit results with results of the patients treated with rtPA in the NINDS Study and other studies without control group

	NINDS (312)	Canadá (46)	Austrália (30)	Helsinki (75)	Houston (269)	UV (26)
Elegibility (%)	4.2	1.8	3.2	2.1	15	16
Door-to-needle time (min.)	-	84	108	-	70	80
NIHSS 0/1 3 months (%)	31	48	37	61	-	62
Mortality (%)	17.6	22	10	23	15	7.7
Symptomatic cerebral hemorrhage (%)	6.4	2,2	7	8	4.5	3.8

Legends for figures:

Figure 1. Change in NIHSS score in the rtPA patients and non rtPA patients **A.** Between the admission and the discharge e **B.** Between the admission and the 3 months evaluation. The horizontal line inside the boxes represents the median. The repeated measures analysis shows the difference between the 2 groups of treatment, with a higher score reduction in the rtPA group.

Figure 2. Comparison between rtPA and non rtPA patients with baseline NIHSS ≥ 4 . Favourable neurologic outcome (NIHSS 0-1), in the discharge.

Figure 3. The progression of time-to-thombolytic measures during 12 months of the study. Door-doctor =door to doctor time; door-CT=door CT time; door-needle=door to needle time. Repeated measures in different times were analyzed by analysis of variance on rank transformed data and by linear regression.

Figure 1

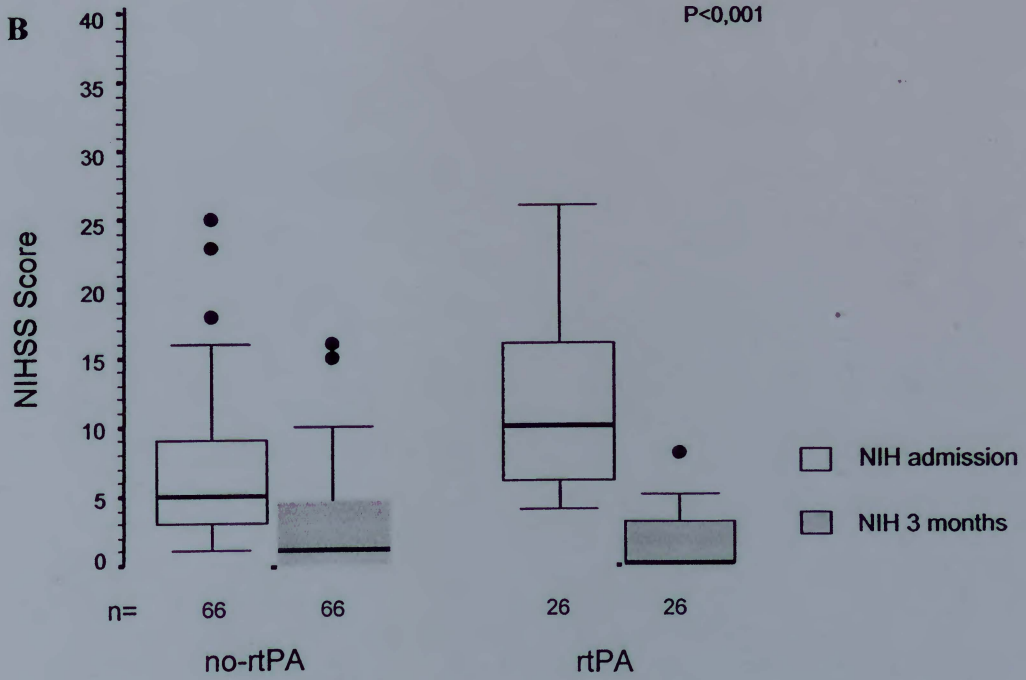
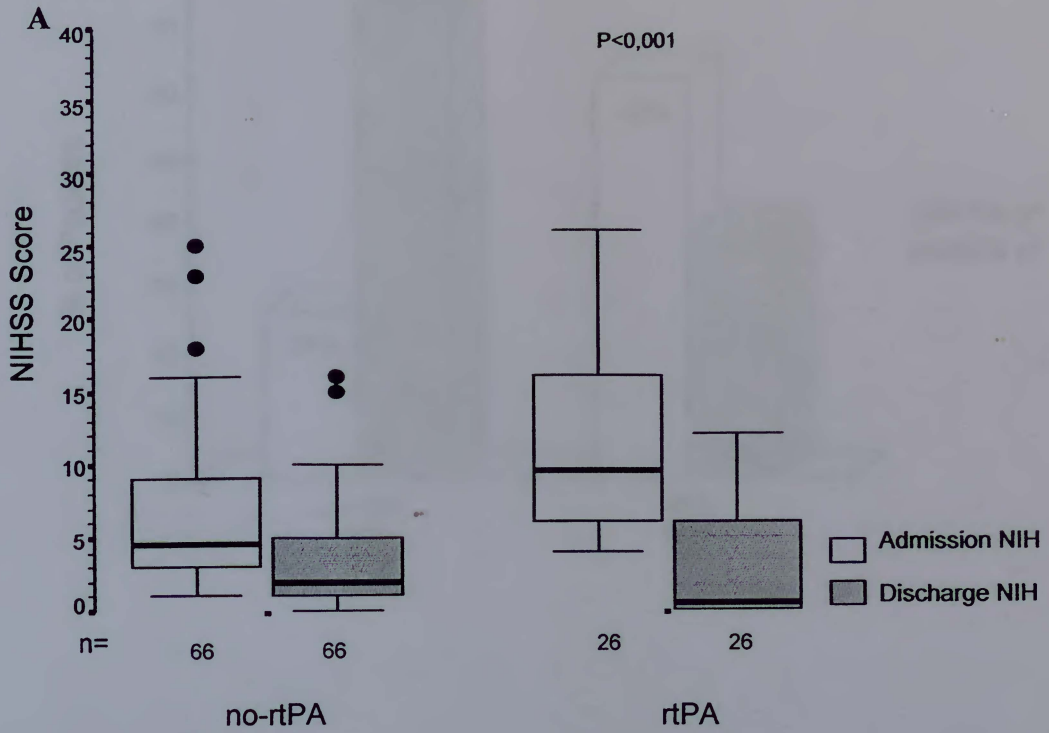


Figure 2

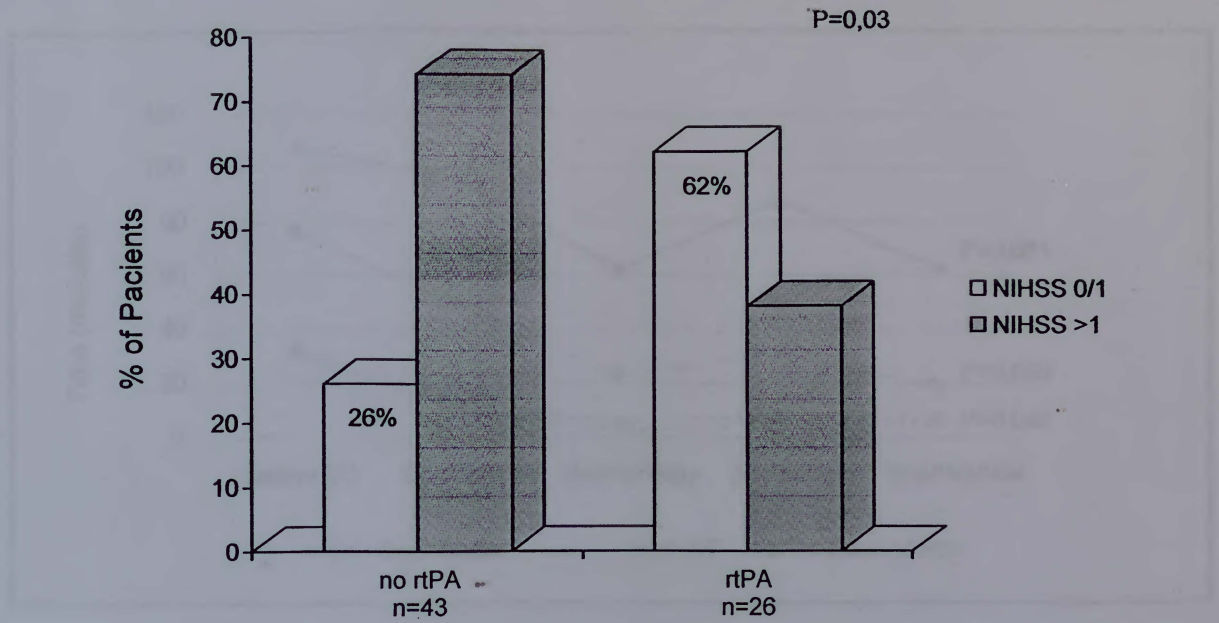
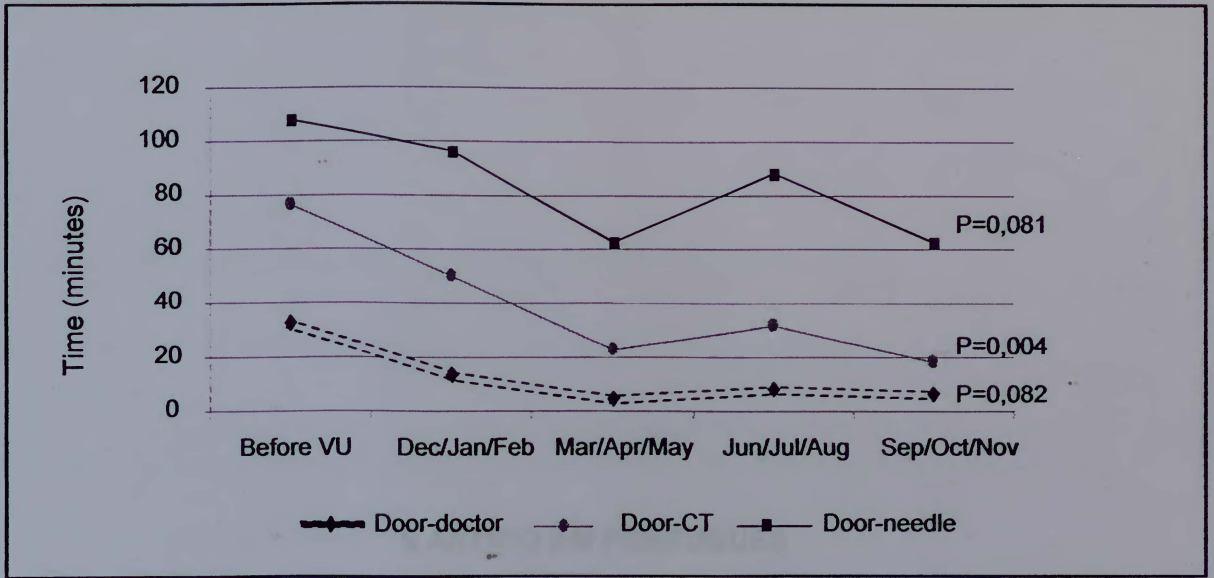


Figure 3



Autuação de denúncias, segurança e qualidade do trabalho e modo de
acidente e/ou doença ocupacional, com ênfase na prevenção e na
atuação de uma unidade auxiliar

Serviço de Saúde Ocupacional, Mapa Legal, Programa de Saúde

Serviço de Saúde Ocupacional - Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Saúde

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Recife

Estudo de caso em saúde ocupacional

Serviço de Saúde Ocupacional, Mapa Legal

Brasil, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife

Porto Alegre, RS, Brasil - 2014/01/01

Brasil, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE

Avaliação da efetividade, segurança e qualidade do tratamento agudo do acidente vascular cerebral isquêmico com terapia trombolítica através da estruturação de uma unidade vascular

Sheila Cristina Ouriques Martins, Márcia Lorena Fagundes Chaves

Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Clínica Médica
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Sheila Cristina Ouriques Martins

Rua Engenheiro Olavo Nunes, 99, apto 703

Porto Alegre, RS, Brasil – 90440-170

E-mail: smartins@portoweb.com.br

Avaliação da efetividade, segurança e qualidade do tratamento agudo do acidente vascular cerebral isquêmico com terapia trombolítica através da estruturação de uma unidade vascular

Título abreviado: Tratamento agudo do acidente vascular cerebral isquêmico com terapia trombolítica

Tabelas:

Tabela 1. Estruturação do funcionamento e treinamento da Unidade Vascular

Tabela 2. Fluxograma de atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo na Unidade Vascular

Tabela 3. Critérios de exclusão para tratamento trombolítico

Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos pacientes

Tabela 5. Comparação dos resultados da Unidade Vascular com resultados dos pacientes tratados com rtPA no NINDS e outras coortes com uso de rtPA sem grupo controle

Figuras:

Figura 1. Variação do escore do NIHSS nos pacientes trombolisados e não trombolisados. A. Entre a admissão hospitalar e a alta e B. Entre a admissão e a avaliação em 3 meses.

A linha horizontal dentro das caixas representa a mediana. A Análise de medidas repetidas demonstrou diferença entre os dois grupos de tratamento, com uma diminuição maior do NIH no grupo tratado com rtPA.

Figura 2. Comparação entre pacientes trombolisados e não trombolisados com NIH inicial ≥ 4 quanto a evolução neurológica favorável (NIHSS 0-1), na alta hospitalar.

Figura 3. Evolução durante os 12 meses dos tempos dispendidos em cada etapa do atendimento dos pacientes que receberam tratamento trombolítico.

p-médico indica tempo porta-médico; porta-TC indica tempo porta-tomografia e tempo p-agulha indica tempo porta-agulha. Os tempos foram analisados por análise de variância sobre ranks e por teste de tendência (*trend*). O tempo porta-TC diminuiu progressivamente ao longo do período ($p=0,004$). Os tempos p-médico e p-agulha tiveram uma significância limítrofe pelo teste de tendência ($p=0,082$ e $0,081$ respectivamente).

Palavras chave: Acidente vascular cerebral agudo, terapia trombolítica, manejo do acidente vascular cerebral

Contagem de palavras: 5.131

Resumo

Base teórica e objetivo: Poucos hospitais no Brasil estão preparados para tratar pacientes com Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) agudo com terapia trombolítica. Apresentamos os resultados dos primeiros 12 meses de implantação de uma Unidade Vascular (UV) desenvolvida para tratar pacientes com AVCi com ativador do plasminogênio tecidual (rtPA) em um hospital geral no Sul do Brasil.. Avaliamos a efetividade, a segurança e a exequibilidade deste tratamento, assim como a qualidade do atendimento neste período.

Método: Foram estudados, prospectivamente, todos os pacientes com AVCi agudo atendidos pela equipe de AVC, de dezembro de 2002 a novembro de 2003. Pacientes com AVCi com até 3 horas de evolução tratados com rtPA foram comparados com os pacientes que não receberam rtPA.

Resultados: Em 12 meses, foram registrados 163 casos de AVCi no hospital, 120 foram avaliados na UV e 26 foram tratados com rtPA (16% dos pacientes com AVCi agudo). Destes, 22 receberam rtPA endovenoso e 4 intra-arterial. A taxa de hemorragia cerebral sintomática com rtPA foi de 3,8% e a mortalidade 7,7%. Após 3 meses, 62% dos pacientes tratados com rtPA apresentaram completa independência funcional, quando comparados com 37% do grupo não tratado ($p=0,05$). O tempo médio porta-agulha foi de 80 ± 36 minutos. Ao longo do período estudado, o tempo porta-agulha diminuiu, principalmente devido a redução do tempo porta-tomografia, que era de 76 minutos antes da UV e atingiu um tempo médio de 17 minutos nos últimos 3 meses ($p=0,004$).

Conclusões: O tratamento trombolítico mostrou-se efetivo e seguro no manejo de rotina de pacientes com AVCi em um hospital geral no Sul do Brasil. Uma Unidade Vascular especialmente organizada modificou o atendimento do paciente com AVCi

agudo, possibilitando mais rapidez no tratamento de reperfusão. Esse atendimento foi otimizado com o treinamento contínuo.

O objetivo da intervenção aguda no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é a rápida restauração do fluxo sanguíneo adequado na área comprometida, limitando o tamanho da lesão e diminuindo as seqüelas neurológicas^{1,2}. Em 1995, o estudo do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*³ demonstrou o benefício da utilização endovenosa (EV) do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) para o tratamento agudo do AVCi em até três horas de evolução. Os pacientes que receberam tratamento com rtPA apresentaram, em 3 meses, 30% mais chance de ficar sem seqüelas do que o grupo que recebeu placebo³. Subseqüentemente, em 1996, o rtPA endovenoso foi aprovado pela agência do governo americano *Food and Drug Administration (FDA)* e desde então, o manejo do AVCi agudo passou a ser uma emergência médica na qual cada minuto é fundamental para salvar o tecido cerebral^{4,5}.

Uma recente metanálise avaliando os 6 ensaios clínicos com o uso EV do rtPA no AVCi agudo⁶, demonstrou que quanto mais precoce o tratamento melhor a evolução. O grupo tratado até 90 minutos teve uma chance de evolução favorável de 2,8 vezes maior que o grupo não tratado. Várias coortes realizadas após a aprovação do rtPA confirmaram que a efetividade do tratamento e baixas taxas de complicações podem ser alcançadas fora do contexto dos ensaios clínicos⁷⁻¹⁵. Em setembro de 2004, uma reanálise do estudo NINDS por um comitê independente foi publicada, validando os resultados de segurança e eficácia.¹⁶

Apesar da eficácia do uso do trombolítico endovenoso, alguns pacientes não apresentam recanalização e outros mostram recanalização inicial com posterior reoclusão^{17,18}. Na tentativa de obter melhores resultados tem-se utilizado o rtPA intra-arterial, cujas taxas de recanalização para oclusões proximais (tronco de artéria cerebral média e artéria basilar) são superiores^{17,19}, além de permitir utilização no AVCi com até 6 horas de evolução.

Embora o benefício já esteja comprovado, estima-se que menos de 5% dos pacientes com AVCi recebam tratamento trombolítico^{7,19,20}. As maiores limitações decorrem do curto espaço de tempo disponível para a administração do rtPA, do receio de complicações hemorrágicas cerebrais e da falta de estrutura dos hospitais para rápidas triagem e avaliação do paciente^{21,22}. Por isto, equipes multidisciplinares e fluxogramas de atendimento têm sido estruturados em vários centros do mundo, visando reduzir o tempo desde a chegada do paciente ao hospital até o início do tratamento trombolítico^{20,23,24}. No Brasil, poucos centros estão capacitados e organizados, até o momento, para tal fim. Em dezembro de 2002 foi criado um centro de atendimento de pacientes com doença vascular aguda (Unidade Vascular) num hospital geral não-universitário na cidade de Porto Alegre, no Sul do Brasil, com equipes treinadas para atender pacientes com AVCi, possibilitando o uso do tratamento de reperfusão com trombolítico.

O presente estudo tem como objetivo: avaliar a efetividade, a segurança e a exeqüibilidade do uso de trombolítico no AVCi agudo; avaliar a qualidade do atendimento destes pacientes, assim como a evolução da qualidade ao longo dos primeiros 12 meses da Unidade Vascular (UV) e caracterizar o perfil clínico e demográfico dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODO

Estruturação da Unidade Vascular (UV)

A UV, criada dentro do Serviço de Emergência (SE) do Hospital Mãe de Deus (HMD), um hospital geral da cidade de Porto Alegre (RS/Brasil), funciona 24 horas por dia atendendo pacientes com doença vascular aguda (cerebral, cardíaca ou vascular periférica). A equipe da UV é formada pela equipe de AVC (3 neurologistas vasculares, 3 cardiologistas/intensivistas, 1 neurorradiologista intervencionista, 3

neurocirurgiões, 2 cirurgiões vasculares, 3 radiologistas, 1 enfermeira vascular), pela equipe de dor torácica e pela equipe de cirurgia vascular, além dos médicos emergencistas, radiologistas e enfermeiras de plantão. Das 8 às 20 horas, 1 neurologista e 1 cardiologista da equipe mantêm-se dentro do hospital, tornando mais rápido o atendimento do paciente agudo e dando suporte à UV, à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e à internação clínica. Os neurologistas da equipe de AVC alternam-se, na disponibilidade de atendimento, de acordo com uma escala de sobreaviso para imediatamente responder ao chamado, por telefone celular ou pager, 24 horas por dia. O funcionamento da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) ocorre durante 24 horas.

O paciente que chega no SE é avaliado pela enfermeira da triagem. Se há suspeita de AVCi agudo, o paciente é rapidamente transferido para a UV e avaliado pelo médico emergencista. As enfermeiras da triagem e os médicos emergencistas são treinados para reconhecer de forma acurada os pacientes com AVCi agudo e acionar o protocolo de AVC. O protocolo de AVC ativa imediatamente a cadeia de assistência e alerta todos os sistemas envolvidos com o manejo do AVCi agudo (equipe de AVC, radiologia, laboratório). Após a coleta de exames laboratoriais, o paciente é imediatamente submetido a uma tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste e a uma angiotomografia (angioTC) de crânio. A TC inicial é realizada para descartar sangramento cerebral e causas não vasculares de sintomas neurológicos, além de avaliar sinais precoces isquemia. A angioTC tem o objetivo de detectar oclusão vascular. Se o quadro neurológico não apresenta dados precisos quanto ao diagnóstico de AVCi, o paciente é submetido à difusão por RNM de crânio para confirmá-lo.

Os pacientes elegíveis recebem tratamento com rtPA endovenoso (0,9 mg/kg).²⁵ Os pacientes com oclusão do tronco da artéria cerebral média ou com oclusão da artéria basilar, definidas por angiotomografia, quando possível, são tratados com rtPA

intra-arterial.²⁵ O neurologista e o cardiologista da equipe de AVC permanecem com o paciente durante todo o tratamento (IV ou IA) para atender à qualquer complicação ou instabilidade do paciente. Consentimento informado é obtido sempre do paciente ou do familiar.

Os pacientes que não eram candidatos para tratamento trombolítico recebiam antiagregante plaquetário (aspirina 100 mg + clopidogrel 300 mg na admissão, seguidos de aspirina 100 mg + clopidogrel 75 mg/dia)²⁶ e foram utilizados como grupo de comparação. Os pacientes não trombolisados, também atendidos pela equipe da UV, recebiam os mesmos cuidados padronizados para o manejo do AVC agudo que os pacientes trombolisados.

São coletados, prospectivamente, de todos os pacientes avaliados pela equipe de AVC, os dados demográficos, os fatores de risco para AVC, a hora do início dos sintomas, a hora da chegada do paciente à emergência (registrado automaticamente no boletim de atendimento), os motivos para não tratamento, os resultados dos exames radiológicos, os resultados laboratoriais, os resultados das escalas de AVC, a classificação do subtipo de AVC, as complicações do tratamento, a data de internação e de alta hospitalar e o tempo de internação na UTI.

Intervalos de tempo em cada etapa do processo até o tratamento são comparados com os tempos-alvo estabelecidos para o tratamento trombolítico do paciente com AVCi agudo:^{20,25,27} tempo porta-médico (da chegada do paciente na emergência até o atendimento do médico emergencista): 10 minutos; tempo porta-neurologista (da chegada na emergência até a chegada da equipe de AVC): 30 minutos; tempo porta-tomografia (tempo desde a chegada até o resultado da TC): 45 minutos; tempo porta-agulha (tempo da chegada do paciente até o início da infusão do trombolítico, considerado o tempo registrado pela enfermeira na pasta do paciente): 60 minutos.

A taxa de elegibilidade foi definida como o número de pacientes tratados com rtPA em relação ao número de pacientes com AVCi agudo que chegavam ao hospital no período estudado.

As medidas de qualidade no atendimento dos pacientes tratados com terapia trombolítica são^{23,25,27}: elegibilidade, taxa de sangramento cerebral sintomático, taxa de mortalidade, porcentagem de pacientes com mínima ou nenhuma incapacidade na alta (e em 3 meses), tempos porta-médico, porta-tomografia e porta-agulha.

Ao longo do ano de 2002 foram realizados treinamentos de equipes e estruturação do funcionamento da unidade (Tabela 1). As equipes passaram a ser retreinadas a cada 3 meses. O fluxograma de atendimento dos pacientes é demonstrado na Tabela 2. Os protocolos de utilização de rtPA foram aprovados pelo comitê de ética do HMD.

Seleção dos Pacientes

Todos os pacientes com AVC isquêmico agudo atendidos pela equipe de AVC no período de dezembro de 2002 a novembro de 2003 foram estudados prospectivamente. Pacientes acima de 18 anos com suspeita de AVCi que chegavam ao hospital, com até 3 horas do início dos sintomas, apresentando, pela escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS)²⁸, déficit neurológico moderado ou grave - NIHSS ≥ 4 , eram incluídos no protocolo de AVC isquêmico agudo. Os pacientes que não apresentavam características de exclusão (Tabela 3) recebiam tratamento com rtPA endovenoso ou intra-arterial, conforme já descrito. Os pacientes não elegíveis para tratamento trombolítico foram utilizados como grupo de comparação.

Os subtipos de AVC, determinados após a avaliação complementar, foram classificados de acordo com a etiologia segundo os critérios do *Trial of Org 10172 in*

Acute Stroke Treatment (TOAST) em cardioembólico, aterotrombótico de grandes vasos, lacunar e outros²⁹.

Medidas de segurança e efetividade do tratamento

A gravidade do AVC, baseada nos achados do exame neurológico, foi avaliada pela escala de AVC do NIH, uma escala de 42 pontos que quantifica o déficit neurológico em 11 categorias²⁸. O paciente sem déficit neurológico, é pontuado como escore zero. Esta medida era registrada na chegada, na alta e em 90 dias. A evolução funcional pós AVC foi avaliada na alta e em 90 dias, pela escala de Rankin modificada, na qual escore zero indica a ausência de sintomas, o escore 5 indica severa incapacidade e o escore 6, morte³⁰.

A evolução neurológica era considerada favorável se o paciente apresentasse mínimo ou nenhum déficit e/ou incapacidade neurológica (NIHSS zero ou 1 e/ou Rankin modificado zero ou 1) na avaliação da alta e em 90 dias.

Foram analisadas as complicações do tratamento e os índices de mortalidade. Na identificação da hemorragia intracraniana era realizada TC 24 horas após o início dos sintomas e também quando qualquer achado clínico sugerisse hemorragia. Sangramento intracraniano sintomático foi definido pela presença de hematoma na TC ou RNM, com aumento de 4 pontos ou mais no escore do NIHSS dentro de 48 horas do início do tratamento.

Análise Estatística

Os dados foram armazenados em um banco de dados Excell e analisados pelo SPSS para windows versão 11.5. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem e diferenças entre os grupos foram analisadas por teste de associação do tipo qui-quadrado ou por teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão ou, se não tivessem distribuição normal, como

mediana . Diferenças entre 2 grupos foram testadas por teste *t de student* e diferenças entre 3 ou mais grupos por análise de variância. As medidas repetidas (comparação das medidas de tempo até o tratamento ao longo do período de 12 meses) foram analisadas por análise de variância sobre ranks e por regressão linear (*trend*). As medidas de evolução neurológica (escore do NIHSS e escore de Rankin da admissão até a alta e 3 meses) como variáveis contínuas foram testadas por análise de variância de medidas repetidas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

População de Pacientes

Nos 12 meses prévios a implantação da UV somente 3 pacientes haviam sido tratados com rtPA neste hospital. Depois do estabelecimento da UV e dentro dos primeiros 12 meses, 163 pacientes foram computados no hospital com diagnóstico de AVCi, 120 sendo atendidos pela equipe da UV e 26 recebendo tratamento trombolítico. A equipe de AVC tratou 16% de todos os pacientes que chegaram ao hospital com AVCi agudo e 22% dos pacientes atendidos na Unidade Vascular. As causas mais freqüentes de exclusão para tratamento trombolítico foram: limite de tempo para início do tratamento (38%), sintomas que rapidamente desapareceram (23%), melhora rápida, mas parcial dos sintomas (3%), AVC isquêmico com sintomas muito sutis (9%) e hipodensidade $>1/3$ da artéria cerebral média (4%). Dentre os 94 pacientes não elegíveis para tratamento com rtPA, 28 apresentaram sintomas que desapareceram rapidamente (durante o período de avaliação), caracterizando acidente isquêmico transitório (AIT). Os demais 66 pacientes não elegíveis constituíram o grupo de comparação com os pacientes tratados.

A média geral de idade dos 92 pacientes estudados foi de 72 ± 12 anos (29-94 anos) e 68% da amostra eram mulheres. O fator de risco mais freqüente foi a hipertensão (74%), sendo a etiologia mais comum para o AVC a aterosclerose de grandes vasos (35%), seguida de etiologia cardioembólica (32%). A Tabela 4 mostra as principais características clínicas e demográficas dos pacientes nos dois grupos. Verifica-se que estas características foram similares nos grupos, exceto pela média do escore NIHSS na chegada e pela proporção de pacientes com etiologia cardioembólica. O NIH inicial médio foi de 11 ± 6 (mediana 9,5; variando de 4 a 26) nos pacientes que receberam tratamento trombolítico e de 7 ± 6 (mediana 4,5; variando de 1 a 25) nos que não receberam. Etiologia cardioembólica foi encontrada em 50% dos pacientes tratados com rtPA e em 24% do grupo não tratado ($p=0,016$).

O tempo médio de internação foi semelhante nos dois grupos, com média de 15 ± 13 dias (de 2 a 66 dias) para os pacientes que receberam rtPA e de 16 ± 21 dias (1 a 132 dias) para os que não receberam ($p=0,8$). A média de internação na UTI foi menor no grupo que recebeu rtPA ($p=0,011$). Todos os pacientes que receberam rtPA foram internados na UTI, com um período médio de $3,8 \pm 2$ dias (de 1 a 9 dias). No grupo que não recebeu rtPA, 24 pacientes necessitaram internação no CTI por um período médio de $6,9 \pm 5$ dias (de 2 a 20 dias).

Dos 26 pacientes que receberam tratamento de reperfusão, 22 foram tratados com rtPA endovenoso e 4 com rtPA intra-arterial. Nenhum paciente deixou de receber tratamento por atraso dentro do hospital; todos os que chegaram em 3 horas do início dos sintomas e que preencheram os critérios para tratamento foram trombolisados.

Segurança

Hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em apenas 1 paciente trombolisado (3,8%). Este paciente tinha 67 anos, tinha um NIH inicial de 13 e foi

tratado com rtPA intra-arterial. A pressão arterial pré-tratamento era de 160/100 mmHg, a TC apresentava hipodensidade precoce (<1/3 da artéria cerebral média) sem efeito de massa e a angiotomografia demonstrava oclusão proximal na artéria cerebral média. A TC de 24 horas mostrava uma hemorragia pequena sem efeito de massa. O hematoma não necessitou craniotomia e o paciente apresentou boa evolução neurológica, com um NIH de 6 na alta. Sangramento intracraniano assintomático pequeno em local distante à área afetada pelo AVC ocorreu em 1 paciente. Não houve sangramento sintomático nos pacientes que receberam trombólise endovenosa, Não ocorreu nenhum sangramento sistêmico. Dois pacientes apresentaram reação alérgica ao rtPA (angioedema com comprometimento de glote) e 1 destes pacientes necessitou intubação endotraqueal.

Quebra de protocolo ocorreu em 7% dos casos tratados com rtPA. Um paciente recebeu rtPA EV com 3 horas e 30 minutos do início dos sintomas e outro com 3 horas e 40 minutos), ambos sem sangramento e com boa evolução neurológica.

Evolução

A evolução dos pacientes até a alta hospitalar está ilustrada na Figura 1. Os pacientes trombolisados apresentaram melhora de 8 pontos no escore do NIHSS, enquanto que os pacientes não trombolisados tiveram uma melhora de 3 pontos ($p=0,001$).

Na alta hospitalar, 62% dos pacientes do grupo rtPA apresentaram evolução favorável pela escala do NIH (escore zero ou 1) e pela escala de Rankin modificada (escore zero ou 1) comparados com 42% no NIH e 48% no Rankin não rtPA (sem diferença estatística entre os dois grupos). Quando se compara os pacientes tratados com os não tratados com NIH inicial ≥ 4 (todos os pacientes trombolisados tinham um escore basal ≥ 4), o grupo não tratado com rtPA que apresentou evolução favorável

diminuiu para 26% pela escala do NIH ($p=0,003$), demonstrado na Figura 2, e 29% pela escala de Rankin ($p=0,007$). Em 3 meses, 62% dos trombolisados e 37% dos não trombolisados apresentaram evolução favorável pelo NIH ($p=0,05$). Pela escala de Rankin modificada 69% dos trombolisados e 43% dos não trombolisados demonstraram boa evolução ($p=0,03$).

Dois pacientes do grupo que recebeu rtPA (7,7%) morreram, ambos devido a infarto agudo do miocárdio, enquanto 3 foram a óbito no grupo que não recebeu rtPA (4,6%), 1 devido a infarto extenso da artéria cerebral média, 1 devido a infarto agudo do miocárdio e 1 devido à septicemia. Não houve diferença na mortalidade entre os 2 grupos ($p=0,619$).

Análise de subgrupo

Quarenta e dois por cento dos pacientes que receberam tratamento trombolítico (11 pacientes) e 30% dos que não receberam (20 pacientes) eram idosos, de 80 anos ou mais. Neste subgrupo o NIH médio foi de 11 ± 7 nos trombolisados e 8 ± 7 nos não trombolisados, havendo uma melhora neurológica mais acentuada ao longo da internação no grupo que recebeu rtPA (8 pontos x 3 pontos, $p=0,45$).

Na alta, 64% dos idosos trombolisados não apresentaram seqüelas (NIH zero/1 e/ou Rankin zero/1) comparados com 40% dos não trombolisados (sem diferença estatística). Quando comparados os grupos de pacientes com NIH inicial ≥ 4 , o grupo não tratado com rtPA (15 pacientes) teve 27% de pacientes sem déficit neurológico na alta pelo NIH (sem diferença estatística). Setenta e três por cento dos pacientes trombolisados e 27% dos não trombolisados não apresentaram nenhuma incapacidade na alta (Rankin zero-1), $p=0,015$. Nenhum paciente acima de 80 anos

que recebeu rtPA teve sangramento sintomático e não houve diferença quanto a mortalidade (1/11 no grupo trombolisado e 2/20 no grupo não trombolisado).

Exeqüibilidade

A média de tempo do início dos sintomas até a chegada na emergência foi de 56 ± 41 minutos no grupo que recebeu tratamento trombolítico e 6h28min no grupo que não recebeu tratamento. O tempo médio da chegada do paciente até o primeiro atendimento médico foi de 11 ± 22 minutos (tempo porta-médico) e do atendimento do médico até a avaliação do neurologista de 14 ± 7 minutos. A média de tempo da chegada do paciente até a realização da tomografia (tempo porta-tomografia) foi de 36 ± 31 minutos e o da chegada até o início do tratamento trombolítico (tempo porta-agulha) foi de 80 ± 36 minutos, com mediana de 69 (variando de 40 a 170 minutos). A mediana do tempo porta-agulha para trombólise IV foi de 65 minutos e para trombólise IA de 85 minutos (de 62 a 120 minutos). Dos pacientes tratados, 42% tiveram um tempo porta-agulha menor que 60 minutos. A média de tempo do início do AVC até o tratamento trombolítico foi de 136 ± 38 minutos (de 70-215 minutos), com 46% dos pacientes sendo tratados dentro de 2 horas. A evolução dos tempos de atendimento ao longo do período em estudo está demonstrado na Figura 3. A redução do tempo porta-TC foi progressiva ao longo do período de 12 meses ($p=0,004$), diminuindo de 76 minutos no período pré-unidade vascular para 17 minutos nos últimos 3 meses do estudo. Os tempos porta-médico e porta-agulha diminuíram ao longo do período estudado, apresentando uma significância limítrofe no teste de tendência ($p=0,082$ e $0,081$ respectivamente).

DISCUSSÃO

Embora o benefício do tratamento trombolítico no AVCi esteja bem demonstrado, o impacto na população geral de pacientes com AVC ainda é limitado principalmente devido a estreita janela terapêutica. No Brasil poucos centros estão estruturados para o uso do rtPA no AVCi agudo e existem poucos dados publicados³¹.

Este estudo apresenta os dados de uma coorte na qual a trombólise precoce com rtPA foi utilizada em um grupo de pacientes atendidos em um hospital geral na cidade de Porto Alegre. O estudo seguiu um protocolo bem estabelecido e foi prospectivo mas não foi cego e não incluiu um grupo de controle em paralelo. Embora este estudo tenha utilizado o grupo não trombolizado como um grupo de comparação, o objetivo desta comparação não foi demonstrar a eficácia do tratamento trombolítico (já comprovada em ensaios clínicos) e sim demonstrar a exequibilidade e a segurança da trombólise com rtPA na prática clínica. Através da organização de um centro para atendimento do AVC agudo criou-se condições para o emprego seguro da terapia trombolítica, tanto endovenosa quanto intra-arterial. Através desta estratégia de atendimento foi possível tratar mais de 15% dos pacientes com AVCi com rtPA, obtendo-se taxas de hemorragia sintomática menores que as reportadas no estudo NINDS³, reproduzindo resultados de outros trabalhos^{8,12,14}.

Elegibilidade

Foi observado um aumento na proporção de pacientes tratados com trombolítico nos primeiros 12 meses de implantação da Unidade Vascular no HMD em comparação ao ano anterior (de 3 para 26 pacientes tratados/ano). Estes 26 pacientes representam 16% dos pacientes com AVC isquêmico agudo que chegaram no serviço de emergência, caracterizando uma taxa de elegibilidade maior do que a observada na maioria dos hospitais norte americanos (<5%). Taxas semelhantes são também demonstradas em alguns centros bem estruturados^{14,30,32}. Provavelmente esta alta

elegibilidade tenha sido devida ao treinamento de todos os profissionais envolvidos com o atendimento do paciente com AVC na emergência. Este treinamento, iniciado durante a estruturação da Unidade Vascular, é repetido a cada três meses. Durante o treinamento, enfoque especial é dado aos sinais de AVC e à possibilidade de tratamento no caso de o processo ser rápido, aos procedimentos necessários para pacientes suspeitos e a exemplos de casos tratados com sucesso. A melhora do atendimento foi progressiva ao longo do primeiro ano e ocorreu em todas as etapas, com o processo tornando-se cada vez mais ágil e fácil, aumentando, portanto, a elegibilidade do serviço.

Outro fator que deve ter contribuído para esta taxa de elegibilidade é o perfil dos pacientes, provenientes, a maioria, de classes sociais de maior poder aquisitivo, com capacidade maior para reconhecer um problema de saúde grave e de instalação súbita, além de escolher o local e a forma de atendimento. Acrescente-se que o HMD constitui um centro de referência, na cidade, para atendimento neurológico de emergência.

Exeqüibilidade

A redução do tempo para realização da TC foi o fator mais importante para a diminuição do tempo até o início do tratamento. O tempo médio porta-TC foi de 36 minutos nos 12 meses estudados, diminuindo para 17 minutos nos últimos 3 meses, enquanto o tempo-alvo preconizado para esta etapa é de 45 minutos^{20,33}. Isto foi possível a partir da criação de um termo de compromisso com o Serviço de Radiologia, que passou a dar prioridade aos pacientes incluídos no protocolo do AVCi. O tempo porta-agulha menor que 60 minutos, recomendado como alvo para os centros que tratam AVCi agudo^{20,33}, é considerado um indicador de qualidade do atendimento. Quanto maior a proporção de pacientes tratados dentro deste limite, melhor está organizado o centro. A maioria dos hospitais, entretanto, dificilmente atinge este tempo

na prática, com apenas 14 a 20% dos pacientes atingindo esta meta^{12,14}. Na UV, 42% dos pacientes receberam rtPA em menos de 60 minutos da chegada. O fato de o neurologista estar, na maior parte do tempo, dentro do hospital pode ter contribuído para a agilidade do tratamento.

A evolução neurológica pode ser afetada pelo tempo do início dos sintomas até o início do tratamento trombolítico³⁴, isto é, quanto mais precoce for o tratamento, maior chance de recuperação⁶. Se o paciente for tratado em 90 minutos do início do AVC, a chance de boa evolução é de 2,8 vezes maior, comparado com 1,6 vezes se o paciente for tratado em 180 minutos. Nos pacientes deste estudo, o tempo do início do AVC até o *bolus* de rtPA foi de 128 minutos (variando de 70 a 215), com 46% dos pacientes tratados dentro das primeiras 2 horas. No estudo NINDS, mais de 50% dos pacientes foram tratados dentro de 90 minutos do início do AVC e na coorte de Houston¹⁴ somente 28% dos pacientes foram tratados dentro de 2 horas do início dos sintomas.

Todavia, a causa de maior demora para o início do tratamento, conforme este estudo, foi a necessidade, em alguns casos, da presença de um anestesista para a realização da tomografia (sedação ou necessidade de ventilação), seguida da dificuldade para controlar a pressão arterial do paciente antes do início da trombólise. Estes motivos já foram descritos em outros estudos^{12,14}.

Segurança

A segurança foi demonstrada pela baixa taxa de sangramento intracraniano sintomático, que correspondeu a 3,8% dos pacientes trombolisados (1 paciente), comparado com 6,4% no estudo NINDS³. Não se observou nenhum caso de hemorragia sintomática nos pacientes tratados com rtPA endovenoso. Estudos recentes têm demonstrado taxas mais baixas de sangramento intracraniano, semelhantes às obtidas neste estudo (4,5% em Houston, 2,2% no estudo Canadense,

3,3% no STARS)^{8,12,14}. Esta redução se deve, provavelmente, à exclusão de pacientes com infarto precoce em território maior que 1/3 da artéria cerebral média, incluídos no NINDS, mas claramente demonstrado no ECASS I como fator de risco para hemorragia intracraniana (OR 3,5)³⁵. Além do que, o seguimento mais restrito do protocolo também diminuiu a chance de sangramento, visto que as maiores taxas (até 27%) são devidas a violações do mesmo^{11,36}. Desvios do protocolo ocorrem freqüentemente nas séries publicadas (13%-50%)^{7,8,14}, sendo a causa mais comum o tratamento em pacientes com mais de 3 horas de evolução. Neste estudo houve 7% de quebra de protocolo (2 casos). Além disso, o treinamento dos radiologistas e a avaliação da TC junto com o neurologista provavelmente tenha contribuído para diminuir a chance de tratamento de pacientes com sinais de sangramento ou com infartos extensos precoces, algumas vezes não detectados pelos critérios de rotina. O ensaio clínico ECASS II demonstrou que o treinamento radiológico prévio ao início do estudo melhorou a interpretação da TC, sugerindo que esta prática possa melhorar a precisão na avaliação da mesma³⁷.

Recentes evidências, entretanto, sugerem maior incidência de eventos adversos entre médicos que tem menos experiência com tratamento trombolítico no AVCi^{7,38}.

Idade

Apesar de vários centros excluírem os pacientes com mais de 80 anos do tratamento trombolítico, no presente estudo este grupo representou 42% dos pacientes tratados. Nestes pacientes, a evolução neurológica foi semelhante à grupo mais jovem, nenhum paciente apresentou sangramento sintomático, não havendo aumento de mortalidade. Os presentes confirmam que a idade não constitui contraindicação, pois a efetividade é a mesma que nos mais jovens^{3,39}. Há maior risco de sangramento no idoso^{35,40}, mas sem aumento das taxas de mortalidade. Pacientes

com idade >80 anos também podem se beneficiar com o tratamento de reperfusão e não devem ser excluídos apenas considerando-se o fator idade.

Evolução

Este estudo mostra que o grupo tratado com rtPA apresentou melhor evolução que o grupo não tratado. A diferença mais importante entre os 2 grupos está relacionada ao tempo de início dos sintomas até a chegada ao hospital (56 minutos no grupo do rtPA x 6 horas e 28 minutos no grupo não-rtPA), sendo esta a principal causa de ineligibilidade para o tratamento neste estudo. Embora os pacientes não trombolisados tenham apresentado um escore de déficit neurológico menor (NIH) na chegada, o que poderia representar um grupo com menores chances de seqüelas, quando comparado com os pacientes trombolisados, apresentou, variações menores no escore do NIH desde a internação até a alta. O grupo não trombolisado diminuiu 3 pontos e o trombolisado 8 pontos no escore do NIHSS. Além disso, o grupo não trombolisado apresentou uma taxa menor de pacientes sem seqüelas na alta e em 3 meses

Comparando os resultados presentes com o grupo tratado com rtPA no estudo NINDS³, verifica-se que o número de pacientes sem incapacidade na alta foi maior nesta amostra ($p=0,002$), mas semelhante a outras séries internacionais^{9, 41}. Comparado-se as características clínicas e demográficas entre os dois grupos, observam-se algumas diferenças. Os pacientes do estudo NINDS eram mais jovens (69 anos x 73 anos nesta série), tinham um déficit neurológico basal mais severo (NIH 14 x 11 na UV), possuíam menos fibrilação atrial (20% x 38% na UV) e usavam mais antiagregante plaquetário antes do AVCi (40% x 20% UV). Provavelmente a melhor evolução dos pacientes trombolisados na UV tenha ocorrido devida a menor severidade do AVC em relação ao grupo tratado no NINDS.

Apesar das menores taxas, tanto de sangramento quanto de mortalidade, deste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou com os pacientes tratados no estudo NINDS, provavelmente devido ao pequeno número de casos desta amostra. A comparação destes resultados com o estudo NINDS e com outras coortes sem grupo controle encontra-se na Tabela 5.

Limitações

Uma das limitações deste estudo pode ser atribuída a falta de um grupo controle de pacientes não tratados, pois, devido a comprovada eficácia, o tratamento de reperfusão é utilizado de rotina em todos os pacientes que preencham critérios de elegibilidade. Estes dados devem ser avaliados em comparação com os resultados de estudos controlados de trombólise endovenosa dentro de 3 horas do início do AVC.

Também constitui uma limitação o pequeno número de pacientes tratados nesta série, dificultando a análise estatística e deixando de identificar diferenças ou semelhanças que possam existir.

Conclusões

Verificou-se que é possível tratar, de forma segura e efetiva, os pacientes com AVCi agudo com terapia de reperfusão com rtPA num hospital geral não-universitário. A criação da Unidade Vascular, neste hospital, modificou o atendimento do paciente com AVCi, introduzindo uma via rápida, tanto de avaliação, quanto de diagnóstico e tratamento. Além disso, o atendimento melhorou com o treinamento continuado, aumentando a elegibilidade do serviço. Espera-se que esta experiência possa ser utilizada como paradigma na criação de outras unidades, com vistas ao atendimento de pacientes com AVCi agudo e vindo a possibilitar o aumento do número de pacientes beneficiados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke, Part 1: Recanalization Strategies. *Circulation*. 2002;106:1563-9.
2. Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology*. 1998;50:599-603.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
4. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation*. 1996;94:1167-74.
5. Adams HP. Treating ischemic stroke as an emergency. *Arch Neurol*. 1998;55:457-61.
6. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
7. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland experience. *JAMA*. 2000;283:1145-50.
8. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145-50.
9. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneeweis S, Heiss WD. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*. 1998;29:1544-9.

10. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, Yatsu FM, Grotta JC. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke*. 1998;29:18-22.
11. Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanjia PN, Scott P, Dayno JM, Vereczkey-Porter K, Benesch C, Book D, Coplin WM, Dulli D, Levine SR. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey: the t-PA Stroke Survey Group. *Neurology*. 1999;53:424-7.
12. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DCC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Canadian hospital's experience. *Stroke*. 2000;31:2920-4.
13. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke*. 2000;31:77-81.
14. Grotta JC, Burgin WS, Mitwalli A, Long M, Campbell M, Morgenstern LB, Malkoff M, Alexandrov AV. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol*. 2001;58:2009-13.
15. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-50.
16. Ingall TJ, Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson JH. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke*. 2004; 35:2418-2424.
17. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78-86.

18. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59:862-7.
19. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003-11.
20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group (NINDS). A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: experience at eight centers and implications for community practice and patient care. *Stroke*. 1997;28:1530-40.
21. Alberts MJ. Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol*. 1997;80:29D-34D.
22. Alberts MJ. tPA in acute ischemic stroke: United States experience and issues for the future. *Neurology*. 1998;51(suppl):S53-S55.
23. Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD. Recommendations for the Establishment of Primary Stroke Centers. *JAMA*. 2000;283(23):3102-9.
24. Furlan A, Murdock M, Spilker J. NSA Stroke Center Network stroke center recommendations. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1997;6:299-302.
25. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:1056-83.

26. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
27. Robert G. Holloway, MD, MPH; Barbara G. Vickrey, MD, MPH; Curtis Benesch, MD, MPH; Judith A. Hinchey, MD; Jacque Bieber, PhD Development of Performance Measures for Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2001;32:2058-2074.
28. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology.* 1999;53:126-31.
29. Adams HP Jr, Bendixen BH, Käppelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24:35-41.
30. Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: use off a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002;33:2243-6.
31. Baruzzi AC, Knobel E, Cirenza C, Kihara EN, Souza VC, Massaro A, Porto Junior PP, Monzillo PH, Gabbai AA. Uso do fator ativador do plasminogênio tecidual no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68(5):347-51.
32. Hachinski AV, Hill MD, Buchan AM. The Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES): Final Results. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl 3): 99.
33. Marilyn M. Rymer, Duane Thurtchley, Deborah Summers; for the Mid America Brain and Stroke Institute Stroke Team. Expeded modes of tissue plasminogen activator delivery in a comprehensive stroke center increases regional acute stroke interventions. *Stroke.* 2003; 34: e58-e60.

34. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel MP, Horowitz SH, Haley EC Jr, Lewandowski CA, Kwiatkowski TP. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rtPA stroke study. *Neurology*. 2000;55:1649-55.
35. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-25.
36. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Sevick RJ, Newcommon NJ, Green T, Buchan AM. Building a "brain attack" team to administer thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162(11):1589-93.
37. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-51.
38. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, Buecker-Nott HJ, Rother J, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL; German Stroke Registers Study Group; Competence Net Stroke. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality – the German stroke registers study group. *Stroke*. 2003;34:1106-13.
39. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, Binder JR, Dayno JM, Schultz LR, Levine SR. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older - The tPA Stroke Survey Experience. *Stroke*. 2000;31:370-5.
40. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, Levine SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous

recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002;105:1679-85.

41. Lindsberg PJ, Soenne L, Roisne RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, Häppölä O, Tiainen M, Haapaniemi E, Kuisma M, Kaste M. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003, 34: 1443-1449.

Tabela 1. Estruturação do funcionamento e treinamento da Unidade Vascular

Implementação dos protocolos de trombolítico no Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo
Implementação do fluxograma de atendimento dos pacientes
Treinamento da enfermagem e da equipe médica da Emergência
Treinamento da aplicação da escala de AVC do NIH e da escala de Rankin modificada
Treinamento dos radiologistas (sinais precoces de isquemia na tomografia de crânio)
Termo de compromisso para a realização prioritária dos exames (radiologia e laboratório)
Definição dos tempos-alvo e indicadores de qualidade no atendimento do AVCi agudo
Armazenamento dos casos em banco de dados

NIH significa *National Institute of Health*

Tabela 2. Fluxograma de atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo na Unidade Vascular

1	Chegada ao Serviço de Emergência	Atendimento pela Enfermeira Reconhecidos sinais de AVC, verificar tempo do início dos sintomas	Tempo zero
2	Transferido para Unidade Vascular	Médico emergencista: confirmada hipótese de AVC e tempo do início dos sintomas	10 min
3		Acionado neurologista vascular (telefone celular, pager) Solicitado TC crânio, Angio TC e laboratório (hemograma, plaquetas, TP, KTTTP) Verificação escore NIHSS	
4		Enfermeira: Coleta de exames laboratoriais, verificação sinais vitais (PA e MCC), HGT, ECG Puncionar 2 Abocaths: iniciar SF IV	
5	Realização da TC e Angio TC	Avaliação do exame pelo radiologista e pelo neurologista	45 min
6		Verificar resultado de plaquetas e HGT Se o paciente estiver usando anticoagulante oral ou heparina, verificar TP e KTTTP Verificar se PA adequada para início do tratamento (<185/110 mmHg)	
7	Iniciar rtPA endovenoso (Unidade Vascular)	Neurologista: 0,9 mg/kg (máximo 90 mg):10% em bolus (1 minuto) e demais em infusão em 1 hora	60 min
8	Se paciente com oclusão proximal da artéria cerebral média ou oclusão artéria basilar (angioTC) e disponibilidade de sala e neurorradiologista intervencionista: rtPA intra-arterial	Lise mecânica com cateter e trombólise com rtPA de 1 em 1 mg até desobstrução do vaso (máximo de 30 mg) + heparina endovenosa 5000 U dose única	
9	Unidade Vascular ou Unidade de Tratamento Intensivo	Sinais vitais e exame neurológico a cada 15 minutos durante a infusão endovenosa Manter PAS ≤180 e PAD ≤ 105mmHG	
10		Não administrar heparina ou antiagregante plaquetário nas primeiras 24 horas	
11		TC de controle em 24 horas (avaliar sangramento e extensão da seqüela)	

Tabela 3. Critérios de exclusão para tratamento trombolítico

Pacientes com sintomas neurológicos sutis ou melhorando rapidamente
TC inicial com hipodensidade >1/3 do território da artéria cerebral média ou com hemorragia intracraniana
Glicemia \leq 50mg/dL
Plaquetas <100,000/mm ³
Uso de heparina nas 48 horas prévias ao AVC com KTTTP elevado
Uso de anticoagulantes orais com INR >1,7
Pressão arterial sistólica >185mmHg ou diastólica >110mmHg no início do tratamento
Procedimento cirúrgico grande nos últimos 14 dias
Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses
Cirurgia intracraniana, AVC extenso ou trauma craniano grave nos últimos 3 meses
História de hemorragia intracraniana prévia
Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias
Crise convulsiva com déficit neurológico residual no pós-ictal (não causado por AVCi)
Punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias

Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos pacientes

Características	rtPA	não tPA	Valor de p
	n=26	n=66	
Média de idade (anos)	73 ± 13 (34-94)	72 ± 12 (29-91)	0,72
Mulheres	21 (81%)	42 (64%)	0,14
Etnia (%brancos)	21 (92%)	51 (90%)	0,10
NIHSS (média)	11 ± 6	7 ± 6	0,004
Subtipo de AVC (%)			
Cardioembólico	13 (50%)	16 (24%)	0,016
Aterotrombótico de grandes vasos	9 (35%)	23 (35%)	0,98
Lacunar	3 (12%)	18 (27%)	0,10
Outros	1 (4%)	9 (14%)	0,20
Fatores de risco			
Hipertensão	20 (77%)	48 (73%)	0,80
AVC/AIT prévio	7 (27%)	13 (24%)	0,79
Fibrilação atrial	10 (38%)	11 (21%)	0,10
IAM prévio	2 (8%)	7 (13%)	0,71
Insuficiência cardíaca congestiva	1 (4%)	2 (4%)	1
Uso de antiagregante plaquetário prévio	4 (15%)	18 (35%)	0,27
Diabete	3 (12%)	11 (19%)	0,53
Hiperlipidemia	11 (42%)	28 (52%)	0,48
Tabagismo	11 (22%)	2 (8%)	0,20

Tabela 5. Comparação dos resultados da Unidade Vascular com resultados dos pacientes tratados com rtPA no NINDS e outras coortes com uso de rtPA sem grupo controle

	NINDS	Canadá	Austrália	Helsink	Houston	UV
	(312)	(46)	(30)	(75)	(269)	(26)
Elegibilidade (%)	4,2	1,8	3,2	2,1	15	16
Tempo porta-agulha (min.)	-	84	108	-	70	80
NIHSS 0/1 3 meses (%)	31	48	37	61	-	62
Mortalidade (%)	17,6	22	10	23	15	7,7
Hemorragia cerebral	6,4	2,2	7	8	4,5	3,8
Sintomática (%)						

Legendas das figuras:

Figura 1. Variação do escore do NIHSS nos pacientes trombolisados e não trombolisados. **A.** Entre a admissão hospitalar e a alta e **B.** Entre a admissão e a avaliação em 3 meses.

A linha horizontal dentro das caixas representa a mediana. A Análise variância de medidas repetidas demonstrou diferença entre os dois grupos de tratamento, com uma diminuição maior do NIH no grupo tratado com rtPA.

Figura 2. Comparação entre pacientes trombolisados e não trombolisados com NIH inicial ≥ 4 quanto a evolução neurológica favorável (NIHSS 0-1), na alta hospitalar.

Figura 3. Evolução durante os 12 meses dos tempos dispendidos em cada etapa do atendimento dos pacientes que receberam tratamento trombolítico.

p-médico indica tempo porta-médico; porta-TC indica tempo porta-tomografia e tempo p-agulha indica tempo porta-agulha. Os tempos foram analisados por análise de variância sobre ranks e por teste de tendência (*trend*). O tempo porta-TC diminuiu progressivamente ao longo do período ($p=0,004$).

Figura 1

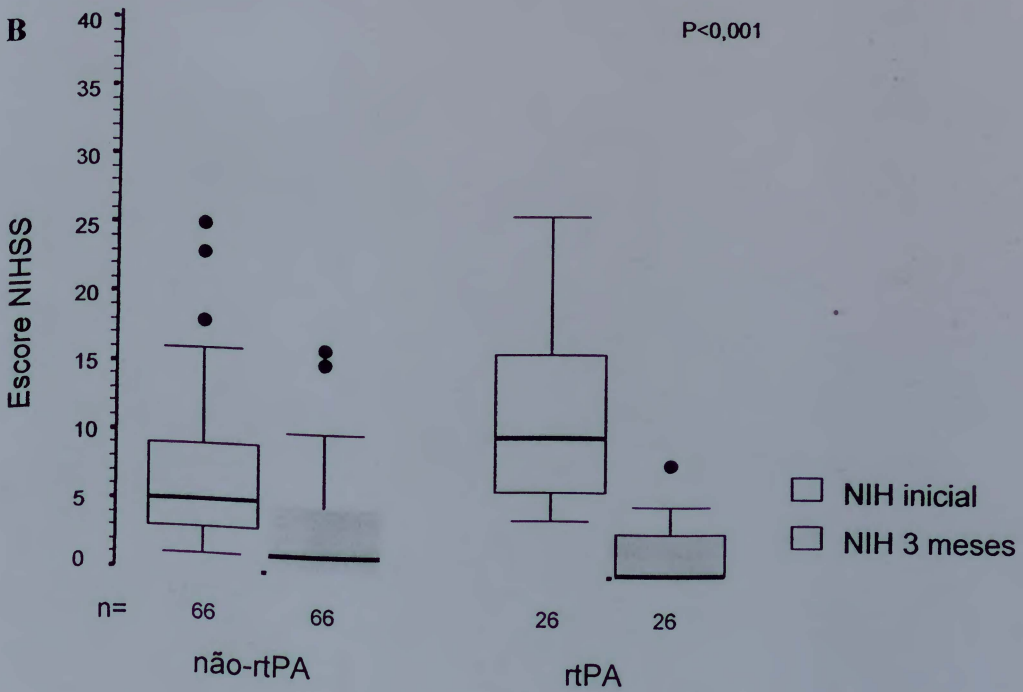
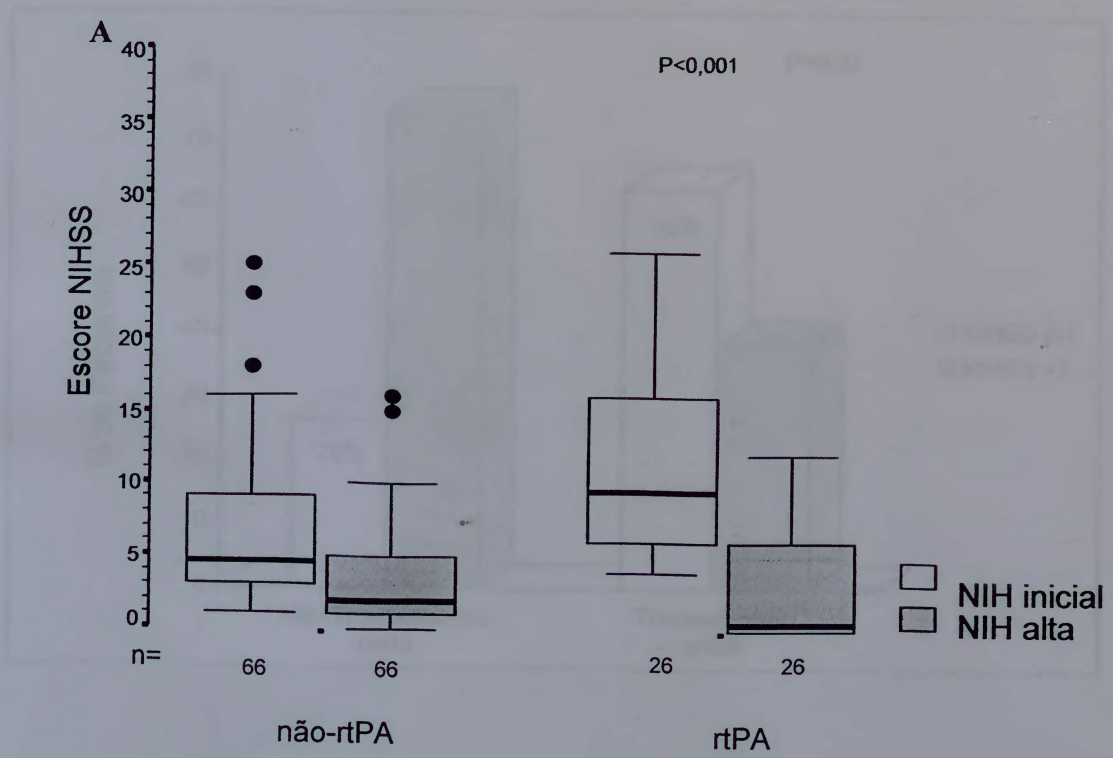


Figura 2

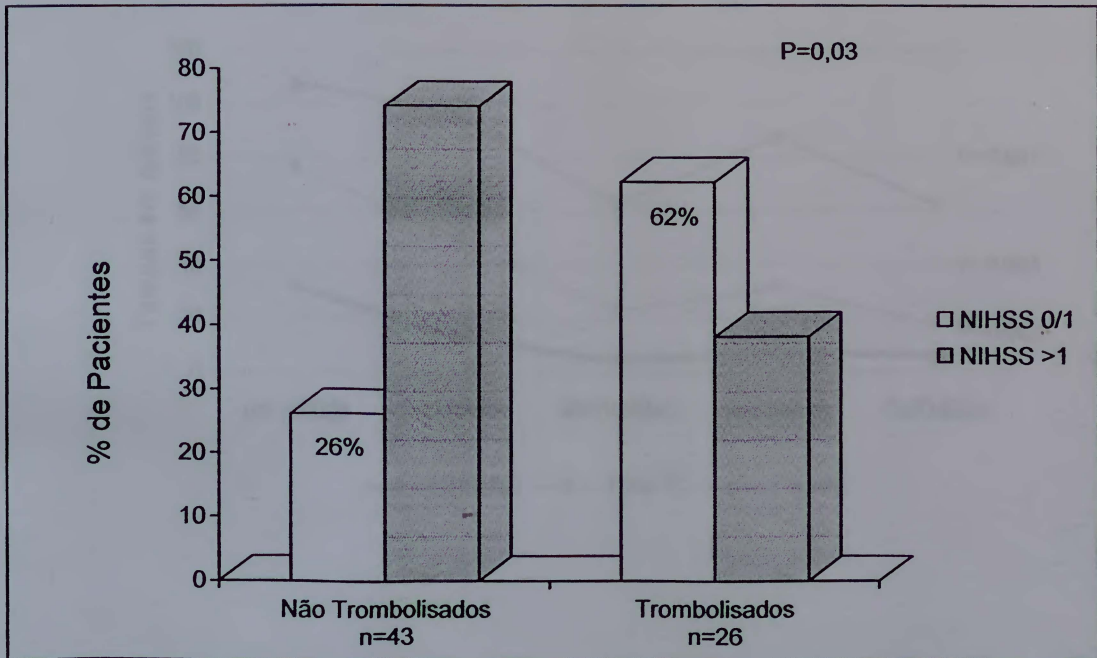
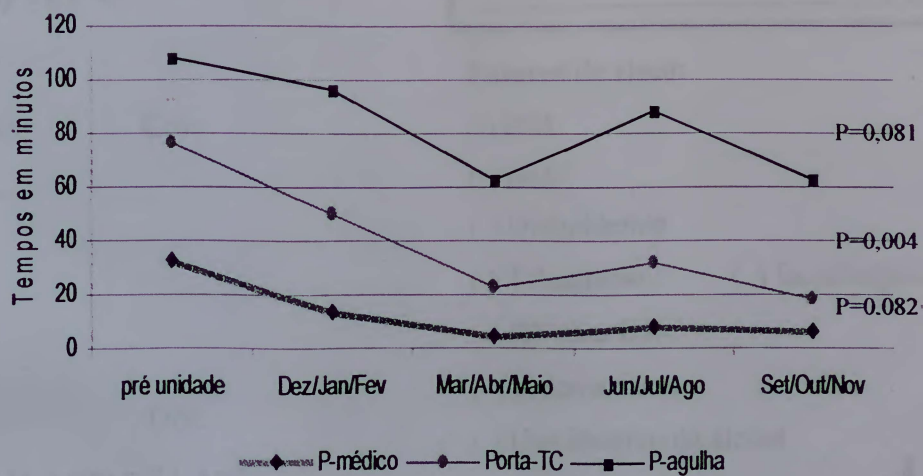


Figura 3



Nº: _____

123

EQUIPE VASCULAR

Neurologia/AVC

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____

Estado Civil: _____

Profissão: _____

Endereço: _____

Contato: _____

Registro: _____ DN: _____

Institucional: 1 () sim 2 () não

Data chegada ___ / ___ / ___ hora: _____

Contato em : 3 meses: ___ / ___ / ___
6 meses: ___ / ___ / ___
1 ano: ___ / ___ / ___

Início dos sintomas: ___ / ___ / ___

hora: _____ () desconhecido

Hora do médico: _____

Hora chamada neuro.: _____

Hora chegada neuro.: _____

Hora - CT: _____

Hora tto. EV: _____

Hora hemodinâmica: _____

Hora arteriografia: _____

Tto. IA: Início: _____ Término: _____

Acordou com déficit: () sim () não

Progressão do déficit: () sim () não

Regressão do déficit: () sim () não

Atividade do paciente no início dos sintomas:

() repouso () esforço

Médico responsável pelo preenchimento:

Fatores de risco:

- () DM
- () HAS
- () Dislipidemia
- () Tabagismo () Ex-tabagista
- () HF para DAC
- () sedentarismo
- () Uso abusivo de álcool

História pregressa:

- () IAM prévio
- () Cardiopatia isquêmica
- () CRM prévia
- () ICC
- () ACFA
- () Claudicação intermitente
- () AVC prévio () I () H
- () AIT prévio
- () Uso de Marcapasso

Medicações em uso:

- () Anticoagulante
- () AAS () 100 () 200 () 300 () tamponado
- () Clopidogrel
- () Ticlopidina
- () IECA dose: _____ tipo: _____
- () b-bloqueador
- () Diurético
- () Bloqueador AT II
- () Estatina dose: _____ tipo: _____
- () Anti-arrítmico
- () Anticoncepcional oral

Diagnóstico:

- () AVC isquêmico () AIT
- () AVC hemorrágico
- () parênquima () HSA

Biblioteca
FAMED/HCPA

Território Isquêmico:

ACM ACA ACP
 VB

Vaso:

ACM-M1 () ACM-M2 ()
 ACM-M3 () ACM-M4 ()
 ACP-P1 () ACP-P2 ()
 VB basilar() vertebral()
 Cerebelar () aica () paica()

Tratamento:

Trombólise
 EV
 IA dose: _____
 mecânica
 IV + IA

Sinais Vitais:

PA-chegada: _____
 PA antes trombólise: _____
 FC: _____ Ritmo: () I () R
 Sopro carotídeo FR: _____
 Tax: _____ HGT: _____

Peso: _____ Altura: _____
 Circunferência Abdominal: _____
 Circunferência pescoço: _____
 Tornozelo-braço: _____

Exames

Leucócitos: _____ Plaquetas: _____
 Hematócrito: _____ Hemoglobina: _____
 INR: _____ Glicemia: _____
 Colesterol total: _____ HDL: _____
 LDL: _____ TG: _____
 VSG: _____ Uréia: _____
 Creatinina: _____ Sódio: _____
 Potássio: _____ PCR: _____

Angio RNM ou Angio CT
 0-30%() 30-49%()
 50-69%() 70-90%()
 Oclusão carotídea() Oclusão VB ()

Angiografia
 0-30%() 30-49%()
 50-69%() 70-90%()
 Oclusão carotídea() Oclusão VB ()

() Eco carótidas:

estenose: () CID () CIE
 0-30%() 30-49%()
 50-69%() 70-90%()
 Oclusão carotídea() Oclusão VB ()

() Ecocardio TE:

Efeito contraste() Trombo em Ao()
 Trombos em átrio() Strends()
 Trombo ventricular()
 Forâmen oval patente()
 Aneurisma de septo interatrial()
 Placas complexas Ao()

RNM crânio chegada: _____

TC crânio chegada: _____

TC crânio em 24hs: _____

Hiperdensidade de ACM

Complicações:

BCP
 SNE
 TVP
 Sgto.SNC () sintomático () assintomático
 Sgto. Sistêmico () menor () maior
 Transformação -hemorrágico
 Progressão
 Recorrência
 TEP
 ITU
 Óbito

Medicações usadas:

- AAS 300mg
 AAS + Clopidogrel
 Ticlopidina 500mg
 Clopidogrel 75mg 300mg
 Heparina SC nome: _____ dose _____
 Heparina plena EV
 Clexane nome: _____ dose _____
 Anticoagulação oral
 Estatina nome: _____ dose _____
 Noradrenalina
 Nitroprussiato EV
 Insulina NPH e/ ou regular
 Hidratação EV

Escalas**TOAST**

- 1() cardioembólico
 2() aterosclerose de grandes vasos
 3() lacunar
 4() outras etiologias
 5() indefinido

NIHSS

	Total
Chegada	
24 hs evolução	
Alta hospitalar	

NIHSS

	Total
3 meses	
6 meses	
1 ano	

Rankin modificado

	Total
pré	
Alta hospitalar	
3 meses	
6 meses	
1 ano	

Medicações na alta:

- AAS 300mg
 AAS + Plavix
 Ticlopidina 500mg
 Clopidogrel 75mg
 Clexane nome: _____ dose _____
 Anticoagulação oral
 Estatina nome: _____ dose _____
 Insulina NPH e/ ou regular

Procedimentos realizados:**Endarterectomia () D () E**

- Stent carotídeo
 Stent vertebral
 Cirurgia-aneurisma
 Embolização -aneurisma
 MAV – cirurgia
 MAV – embolização
 AUCH – drenagem
 AUCH – DVE
 AUCH – DVP
 Hemicraniectomia
 Outro

Glasgow

	Total
Chegada	
24 hs	
Alta hospitalar	

Data da alta: _____

Tempo de CTI: _____