

Jefferson Gomes Fernandes

Coordenador do Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento
Coordenador do Centro Neurovascular do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Moinhos de Vento
Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da PUC-RS

Endereço para Correspondência:
Rua Ramiro Barcelos, 910 - Porto Alegre - RS

Introdução:

Infelizmente, como divulgado recentemente em mídia televisiva nacional, a partir dos resultados de dissertação de mestrado da UNIFESP¹, as pessoas que apresentam um Ataque Vascular Cerebral (AVC) ainda não são tratadas de forma adequada em nosso país. A inadequação desta assistência, identificada nesta pesquisa realizada em serviços de emergência de hospitais de São Paulo, vem ao encontro da percepção dos neurologistas brasileiros que atuam nesta área.

As razões deste cenário são complexas e relacionadas, entre outras, aos problemas das políticas de saúde e de educação na área médica no Brasil, cuja discussão não é escopo deste artigo.

Entretanto, a modificação desta realidade envolve, entre outros aspectos, a prática de uma medicina baseada em evidências. Podemos definir esta como sendo "o uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências atuais disponíveis para a tomada de decisões acerca do cuidado com os pacientes"².

No presente artigo de revisão e atualização sobre o tratamento das doenças cerebrovasculares, utilizaremos o sistema de classificação de evidências do "Oxford Centre for Evidence Based Medicine" conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Níveis de Evidência (NE) Científica: enfoque de terapia²

NE I	Ensaio Clínico Randomizado (ECR) ou Revisão Sistemática (RS) de ECRs com desfechos Clínicos
NE II	ECR ou RS de ECR de menor qualidade: <ul style="list-style-type: none">• com desfechos substitutos validados• com análise de subgrupos ou de hipóteses a posteriori• com desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico
NE III	ECR com desfechos substitutos não validados Estudos de caso-controle
NE IV	Estudo com desfecho clínico, mas com maior potencial de viés (tal como experimento não-comparado e demais estudos observacionais)
NE V	Fórum representativo ou opinião de especialista sem evidências dos níveis supracitados

O AVC e o AIT são uma Emergência Médica

O reconhecimento e a rápida reação aos sintomas e sinais de alerta de um AVC agudo ou de um ataque isquêmico transitório (AIT), por meio da utilização imediata de sistemas capacitados de atendimento médico de urgência móvel e/ou do transporte a centros de referência onde o diagnóstico, manejo e tratamento da fase aguda sejam realizados de forma qualificada, são determinantes cruciais do sucesso dos cuidados a estes indivíduos^{3,4}.

Entre os aspectos fundamentais dos cuidados emergenciais está o manejo adequado da hipertensão ou da hipotensão arterial, da hiperglicemia ou da hipoglicemia, da hipertemia e da hipóxia. A forma correta de lidar com estes parâmetros, que denominamos os "6 Hs" do AVC, é parte importante do que podemos considerar um conceito amplo de neuroproteção cerebral (**NE III e IV**) para a recuperação da área de penumbra isquêmica^{3,4}.

O tratamento de pessoas com AVC agudo em unidades específicas, denominadas de Unidades de AVC, reduz de forma significativa a morbi-mortalidade destas doenças (**NE I**)⁵. As unidades de AVC reduzem a mortalidade com um número necessário tratar (NNT) de 33, ou seja, o número de pacientes que necessita receber o tratamento para evitar um evento, e aumentam o número de sobreviventes independentes com um NNT de 16⁵.

A organização dos serviços de saúde por intermédio de equipes multiprofissionais capacitadas, com abordagem interdisciplinar coordenada, e a elaboração e utilização de protocolos clínicos são fundamentais para a qualificação da assistência às pessoas com AVC (**NE I**)³.

Pacientes com AVC agudo, com clara indicação de reabilitação, devem iniciar o tratamento logo após a estabilização do quadro clínico (**NE I**)³.

Quanto mais precoce, maiores os benefícios da trombólise endovenosa

Em consenso publicado recentemente⁶, a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV)⁶ reforçou, em consonância com as diretrizes internacionais, que o ativador do plasminogênio tissular (rt-PA) é recomendado para o tratamento na fase aguda do AVC isquêmico (**NE I**), quando administrado endovenoso ao paciente criteriosamente selecionado. Para reduzir as chances de complicação hemorrágica e aumentar as de benefícios é fundamental utilizar corretamente os critérios de inclusão (Tabela 2) e de exclusão⁶.

Tabela 2. Critérios de inclusão para o uso do rtPA no AVC isquêmico agudo⁶

- AVC isquêmico em qualquer território encefálico
- Possibilidade de se estabelecer precisamente o horário do início dos sintomas
- Possibilidade de se iniciar a infusão do rt-PA dentro de 3 horas do início dos sintomas
- Realização de tomografia computadorizada do crânio sem evidência de hemorragia
- Idade superior a 18 anos

Metanálise publicada este ano, incluindo pacientes dos principais ensaios clínicos randomizados com rt-PA (ATLANTIS, ECASS e NINDS), mostrou que quanto mais precoce o uso de rtPA maiores os benefícios⁷ e que a janela terapêutica pode ser estendida até 4,5 horas em casos selecionados **(NE I)**.

Na última reunião de consenso da SBDCV, realizada em São Paulo, no dia 1º de Julho de 2004, a ser publicada em breve, recomendou-se que a decisão de utilizar uma janela terapêutica maior do que 3 horas seja feita por neurologista com experiência no uso de trombólise. Uma janela terapêutica para a trombólise endovenosa de até seis horas é um dos objetos de estudo de dois ensaios clínicos randomizados em andamento: o European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) e o International Stroke Trial 3 (IST-3).

Uma nova medicação trombolítica para o AVC isquêmico agudo, a desmoteplase, proteína originária da saliva do morcego-vampiro (*Desmodus rotundus*) já se encontra em avaliação em um estudo Fase III, denominado Desmoteplase in Acute Ischaemic Stroke III (DIAS III).

A trombólise intra-arterial em oclusão da artéria cerebral média mostrou-se eficaz com o uso de pró-uroquinase em até 6 horas **(NE I)**⁸. Entretanto, esta modalidade terapêutica não recebeu aprovação pelo FDA ou pela EMEA, órgãos governamentais reguladores dos Estados Unidos e da União Européia, respectivamente.

Como a pró-uroquinase não é disponível no mercado, a alternativa é a utilização do rt-PA, por meio da elaboração e aprovação de protocolos institucionais **(NE IV)**. Da mesma forma, a oclusão da artéria basilar pode ser tratada por via intra-arterial após 3 horas **(NE IV)**⁹. O uso de terapia combinada pode ser eventualmente utilizada **(NE IV)**, também mediante elaboração e aprovação de protocolos institucionais. O maior benefício que a trombólise endovenosa trouxe, mais do que a sua própria eficácia terapêutica, foi a necessidade, para seu uso, da organização dos serviços de atendimento das pessoas com AVC agudo. A implantação de protocolos clínicos, de fluxos críticos de cuidados, e a capacitação dos profissionais da equipe de saúde acabam beneficiando um número bem maior de pacientes com AVC entre aqueles que são elegíveis para o tratamento com o rt-PA.

Em Porto Alegre já dispomos de serviços hospitalares diferenciados para este atendimento, como o Programa Neurovascular que organizamos no Hospital São Lucas, da PUCRS, o Centro Neurovascular do Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Moinhos de Vento, a Unidade Vascular do Hospital Mãe de Deus e, em Passo Fundo, a Unidade de AVC do Hospital São Vicente de Paula. É fundamental que esta organização e diferenciação na assistência à pessoas com AVC seja expandida inclusive para os hospitais públicos.

Anticoagulação não deve ser utilizada de forma rotineira no AVC

Vários estudos que utilizaram na fase precoce do AVC isquêmico a heparina, heparinoides ou heparina de baixo peso molecular não encontraram benefícios, determinando que seu uso não seja recomendado de forma rotineira no AVC isquêmico agudo **(NE I)**^{3,4,9,10,11,12,13,14}. Qualquer benefício encontrado foi perdido por um número elevado de complicações hemorrágicas. Mesmo em pacientes com AVC agudo e fibrilação atrial não houve demonstração de benefício da anticoagulação¹⁵.

Este é um tema que gera ainda certa controvérsia, na medida em que se reconhece existem situações em que a anticoagulação possa ser benéfica (com um RNI entre 2,0-3,0), como por exemplo, em AIT ou AVC menor com fonte cardioembólica comprovada¹⁶.

A indicação de anticoagulação oral após a fase inicial do AVC tem sido demonstrada como benéfica em pacientes selecionados com doença isquêmica cerebral e fibrilação atrial **(NE I)**. Esta conduta foi reforçada por uma metanálise publicada recentemente¹⁷. Entretanto, não temos conhecimento seguro, ainda, de quais subgrupos de pacientes com fibrilação atrial são os que apresentam real benefício. Claro que a decisão do uso de anticoagulantes deve levar em consideração o risco relacionado a sangramento intracerebral e sistêmico.

Estudo recente¹⁸ mostrou que, em pacientes de alto risco, com fibrilação atrial, uma dose fixa de ximelagatran (que tem a vantagem de não necessitar controle freqüente do RNI) foi pelo menos tão eficaz quanto a warfarina na prevenção do AVC e de embolia sistêmica **(NE I)**. Há previsão de esta medicação entrar no mercado brasileiro no primeiro semestre de 2005.

A discussão de quando usar anticoagulantes num paciente com AVC isquêmico envolve um dos aspectos que devemos levar em consideração quando lidamos com uma medicina baseada em evidências: "sua prática significa integrar a experiência clínica individual com a melhor evidência clínica externa disponível a partir de pesquisas sistemáticas"¹⁹.

Ou seja, devemos utilizar toda nossa proficiência e julgamento adquiridos na experiência e na prática clínica no tratamento de vários casos de AVC, para interpretar e aplicar ao nosso paciente individual evidências clínico-epidemiológicas, tomando as decisões que nos pareçam as mais corretas para cada caso.

AAS e as tienopiridinas são as opções como antiagregantes plaquetários

Como já demonstrado em dois megaensaios clínicos randomizados, o International Stroke Trial⁹, que teve a participação de quatrocentos brasileiros por nós coordenados, e o Chinese Acute Stroke Trial (CAST)²⁰, o ácido acetilsalicílico é opção recomendada para uso na fase aguda do AVC **(NE I)**. As doses recomendadas variam entre de 75 e 325 mg **(NE I)**^{3,4,21}.

O benefícios das tienopiridinas na prevenção secundária do AVC isquêmico já foi bem demonstrada em ensaios clínicos randomizados: o TASS e o CATS^{22,23} para a ticlopidina e o CAPRIE²⁴ para o clopidogrel **(NE I)**. Os riscos de neutropenia e púrpura trombótica trombocitopênica da ticlopidina tem determinado uma escolha preferencial inicial de tratamento pelo clopidogrel **(NE IV)**.

O aguardado estudo MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke), teve seus resultados apresentados pela primeira vez na "13th European Stroke Conference", em Maio de 2004, em Manheim, na Alemanha, e seus resultados publicados no Lancet de 24 de Julho²⁵.

Os objetivos deste estudo foram o de avaliar a longo prazo (18 meses) a eficácia e a segurança do AAS 75 mg versus placebo adicionado ao clopidogrel em pacientes de alto risco com uma AVC isquêmico ou AIT recentes. Suas conclusões foram de que o clopidogrel associado ao AAS não mostrou eficácia superior à monoterapia com clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos e que esta combinação apresentou taxa de sangramento maior do que a monoterapia com clopidogrel **(NE I)**.

A associação de dipiridamol + AAS mostrou-se benéfica quando comparada ao AAS, no ensaio clínico randomizado European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2)²⁶ **(NE I)**. No entanto, a formulação utilizada nesse estudo (200 mg de dipiridamol de liberação modificada mais 50 mg de AAS, duas vezes ao dia) não é disponível comercialmente no Brasil.

As questões, entre outras, de quando usar uma dose maior ou menor de AAS, quando e qual tienopiridina escolher, ou quando usar anticoagulação, têm relação com o fato de que as doenças cerebrovasculares são, em realidade, um grupo heterogêneo de doenças. É fundamental o diagnóstico fisiopatogênico (aterotrombótico x tromboembólico x hemodinâmico x outros x múltiplo) de cada paciente para a tomada de decisão terapêutica adequada, a qual, como citado, depende da aplicação da experiência clínica individual à melhor evidência clínica externa.

Estatinas são possivelmente benéficas para a prevenção secundária

Diversos estudos já demonstraram o benefício das estatinas para a prevenção primária das doenças cerebrovasculares em pacientes com fatores de risco, como doença coronariana, diabetes e hipertensão arterial, incluindo os com níveis basais normais de colesterol **(NE I)**^{27,28,29}.

Como exemplo mais recente, temos os resultados do ensaio clínico randomizado CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), apresentados no Congresso da American Diabetes Association, em junho deste ano, em Orlando, Estados Unidos. Este estudo foi interrompido antes do seu final por ter sido demonstrado, no grupo de pacientes diabéticos que receberam 10mg de atorvastatina por dia, uma redução do risco de eventos vasculares de 37%. Houve importante redução do risco de AVC de 48% no grupo de diabéticos tratados.

Apesar de existirem indicativos de benefício das estatinas na

prevenção secundária do AVC isquêmico, os resultados obtidos nos estudos, até o momento, não podem ser aplicados diretamente aos pacientes com AVC. Isto deve-se ao fato de que, em estudos como o Heart Protection Study (HPS)³⁰, os desfechos foram obtidos primariamente para pacientes com doença coronariana estabelecida e não para pacientes com AVC sem doença coronariana (que são a maioria dos pacientes com AVC).

No estudo HPS, a redução dos desfechos vasculares compostos foi inteiramente devida a uma incidência menor de eventos coronarianos, sem decréscimo na recorrência de AVC. Nos 3280 pacientes com AVC prévio, as taxas de recorrência foram de 10,4% para o grupo que recebeu sinvastatina e de 10,5% no grupo placebo³¹. Ressalte-se, também, que as taxas de recorrência de AVC (3-5% em 5-6 anos) foram bastante baixas se comparadas às habituais dos pacientes com AVC prévio (4-8% ao ano). Possivelmente isto se deva ao fato de os pacientes incluídos terem uma média de duração do AVC longa, de 4,3 anos³².

Outros aspectos a serem considerados são de que a maioria dos pacientes nos ensaios clínicos com estatinas foram masculinos (o AVC ocorre com uma distribuição semelhantes entre os sexos), relativamente jovens, e com taxas mais baixas de hipertensão arterial (menos do que 40% versus os 50-60% habituais)

Possivelmente uma resposta mais segura sobre o benefício das estatinas na prevenção secundária do AVC será dada pelo estudo SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)³³.

Esse estudo, que conta com a participação de um centro gaúcho, é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de atorvastatina 80 mg em pacientes com AVC isquêmico ou AIT, tendo como desfecho primário a recorrência de AVC fatal e não fatal. Os 4.735 pacientes terão seu seguimento de cinco anos encerrados no ano de 2005, ao final do qual deveremos conhecer os resultados desse estudo.