



# Tópicos de Pesquisa





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada



# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada I

## Introdução

- Estudos experimentais e clínicos demonstram eficácia da terapia trombolítica além da janela de 3 horas
- Aproximadamente 80% dos pacientes de AVC agudo apresentam tecido sob risco de infarto durante a janela de 3 a 6 horas
- IRM de AVC caracteriza agudamente o tecido cerebral isquêmico e ajuda a definir a probabilidade de beneficiamento do tecido inclinado ao infarto
- Estudos atuais sobre AVC agudo usam a IRM no AVC para selecionar pacientes com tecido sob risco de infarto que apresentam probabilidade de se beneficiar
- **Porém:** EMEA não recomenda o uso além de 3 horas já que o índice de risco/ benefício além de 3 horas, não foi claramente favorável nos estudos controlados randomizados (RCTs)

Hacke et al Lancet 2004; 363 (9411): 768–774.

Hjort et al. Stroke 2005; 36 (2): 388–397.

Röther et al. Stroke 2002; 33 (10): 2438–2445.

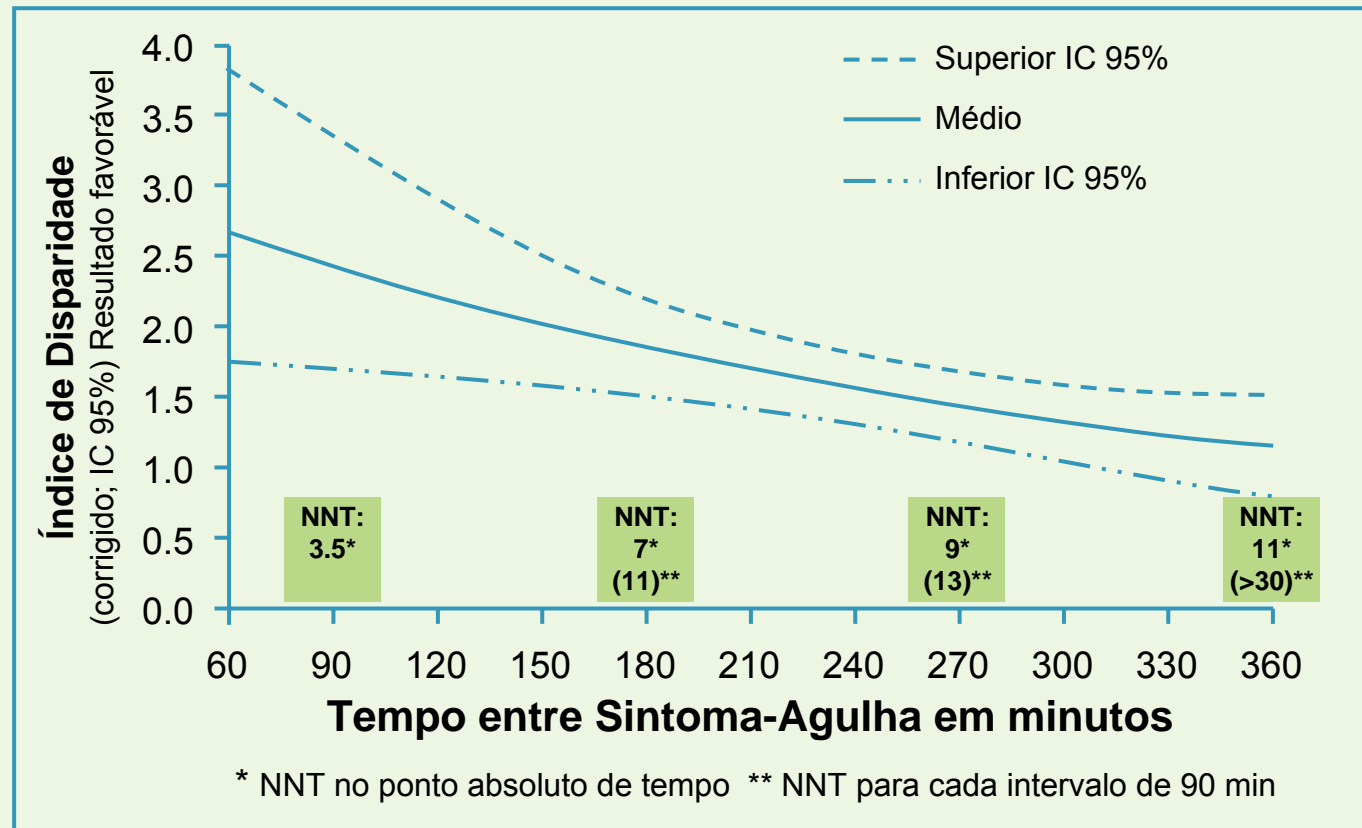





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada II

Análise agrupada do Lancet 2004:

- rt-PA é eficaz até 4,5 horas após a manifestação dos sintomas (ID para desfecho global 1,4)
- É por isso que os investigadores do ECASS III prolongaram a janela de tempo para 3 a 4,5 horas





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada III

Grupo de Estudo Alemão Kompetenznetzwerk Schlaganfall

- Estudo aberto, prospectivo e não randomizado com 139 pacientes de AVC isquêmico agudo (DIA) com AVC de circulação anterior e incongruência de IDP/ IPP
- Protocolo de IRM de AVC dentro de 6 horas após a manifestação dos sintomas
- Tratamento com rt-PA (n = 76) ou tradicional (n = 63)
- Embora os pacientes tenham sido mais severamente afetados (NIHSS 13 vs 10;  $p = 0,002$ ), os índices de recanalização foram maiores (66,2% vs 32,7%;  $p < 0,001$ ), os volumes finais do infarto foram menores (73 vs 35 mL,  $p = 0,079$ ), e resultados independentes e excelentes mais freqüentes (60,5 vs 39,7%,  $p = 0,017$ ) no grupo de trombólise
- Nenhuma diferença em relação ao tamanho final do infarto e ao resultado nos subgrupos de 0–3 e 3–6 horas





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada IV

## Estudo Piloto EPITHET (Parsons et al.)

- 19 pacientes de rt-PA vs 21 pacientes de controle < 6 horas com IRM de AVC
- Pacientes com incongruência de IPP/ IDP apresentaram maiores índices de recanalização e melhor reperfusão no dia 3, quando tratados com rt-PA (81% vs 47% nos controles)
- Mais tecido incongruente sem progressão para infarto (82% vs - 25% nos controles) e menos expansão do infarto (14cm<sup>3</sup> vs 56 cm<sup>3</sup> nos controles)
- Melhora mais acentuada do NIHSS da linha basal para o resultado no grupo de rt-PA em comparação aos controles ≥ 7 pontos

## Estudo EPITHET em andamento (Butcher et al.)

- Estudo duplo-cego, randomizado de rt-PA vs placebo 3–6 horas em pacientes com incongruência de IPP/IDP
- 100 pacientes, resultado primário expansão de infarto em 90 dias
- 53 pacientes admitidos em 13 centros

Parsons et al. *Ann Neurol* 2002; 51 (1): 28–37.

Butcher KS. ISC 2005, New Orleans. Abstract CTP 31.

Butcher et al. *Stroke* 2005; 36 (6): 1153–1159.





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada V

## Estudo da Evolução de IDP para Entendimento da Etiologia do AVC (DEFUSE)

- Estudo aberto, não randomizado; 74 pacientes nos EUA/ Canadá/ Bélgica
- Espera-se que a IPP e a IDP prognostiquem a reação à rt-PA na janela de 3 a 6 horas


## ROSIE (Estudo de Segurança da Reperfusão ReoPro Retavase do AVC)

- Estudo baseado em IRM de AVC, aberto, de segurança e de princípio de prova (72 pacientes planejados, atualmente 28 pacientes recrutados) na janela de tempo de 3 a 24 horas
- Dosagem padrão de ReoPro e dose máxima segura (até 10 U) de reteplase
- Desenho estatístico adaptativo – Desfechos: Máximo de 10% HIC (segurança), mínimo de 50% de reperfusão (eficácia)

Davis et al. *Curr Opin Neurol* 2005; 18 (18): 47–52.

Dunn et al. ISC 2005, New Orleans. Abstract CTP 58.





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada VI

## Estudo de Desmoteplase no AVC Agudo (DIAS)

- Objetivo: avaliar a segurança e a eficácia de desmoteplase intravenosa em um prazo de 3 a 9 horas, em pacientes de DIA com incongruência de perfusão/difusão na IRM
- Estudo de fase II controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, de determinação de dosagem, com 104 pacientes em duas partes
- Índices de reperfusão de até 71,4% (125 microg/kg dSPA) vs 19,2% (placebo) ( $p = 0,0012$ )
- Resultado clínico favorável em 90 dias: 22,2% (placebo) vs 13,3% (62,5 microg/kg;  $p = 0,757$ ) a 60,0% (125 microg/kg;  $p = 0,0090$ ) (dSPA)
- Reperfusão precoce correlacionada ao resultado clínico ( $p = 0,0028$ )
- Resultado favorável ocorreu em 52,5% dos pacientes que apresentaram reperfusão em comparação a 24,6% dos pacientes sem reperfusão

## Estudo DEDAS

- Estudo-irmão do DIAS ( $n = 37$ ) que demonstrou resultados comparáveis (ainda não impresso, apresentado no ISC em New Orleans, 2005)





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada VII

## Estudo de Tratamento Emergente de AVC com Abciximab (AbESTT)

- Estudo de fase II internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 400 pacientes de DIA dentro de 6 horas
- Bolo de 0,25 mg/kg PC i.v. de abciximab (ReoPro) seguido de 12 horas de infusão de 0,125 microg/kg PC/min
- Índice de HIC sintomática 3,6% (7/195) vs 1% (2/199); ID 3,7,  $p=0,09$
- Resultado de ECm favorável em 90 dias ID 1,2 ( $p=NS$ )
- Estudo de Fase III com tamanho planejado de 1800 pacientes que estão sendo recrutados para a janela de 5 horas





# Trombólise em uma Janela de Tempo Prolongada VIII

## Estudos de Fase III Planejados e em Fase de Admissão

- DIAS 2 (em breve)
  - Estudo de Fase III planejado com 186 pacientes
  - Tempo a partir da manifestação: 9 horas
  - Período de acompanhamento: 90 dias
  
- AbESTT 2 (em breve)
  - 1.200 pacientes 0–5 horas, 600 pacientes 5–6 horas
  - Conclusão de admissão programada para 2006
  
- IST-3 (em breve)
  - rt-PA 0–6 horas
  - 6000 pacientes
  - Princípio de incerteza
  - 386 pacientes já haviam sido recrutados até 07-2005



# Trombólise Acelerada por Ultra-Som

## CLOTBUST

- A ultra-sonografia contínua melhora com segurança a atividade trombolítica da rt-PA?
- Inclusão
  - Pacientes com DIA devido à oclusão da ACM com rt-PA < 3 horas
  - 126 pacientes tratados com rt-PA foram aleatoriamente designados a ultra-sonografia transcraniana contínua com Doppler de 2 MHz (o grupo-alvo) ou a placebo (o grupo de controle n = 63 cada)
- Resultados
  - HIC sintomática em 3 pacientes em cada braço
  - Recanalização completa ou recuperação clínica dramática em 2 horas após o bolo de rt-PA ocorreu em 31 pacientes do grupo-alvo (49%), em comparação a 19 pacientes no grupo de controle (30%; p = 0,03)
  - Em 3 meses, 22/53 pacientes no grupo-alvo (42%) e 14 dos 49 no grupo de controle (29%) apresentaram resultados favoráveis (ECm de 0–1)
- Conclusão
  - O Doppler transcraniano contínuo aumenta a recanalização arterial induzida por rt-PA com uma tendência não significativa em relação a um maior índice de recuperação do AVC em comparação ao placebo



# Sonotrombólise Melhorada por Microbolhas

- A trombólise acelerada por ultra-som pode ser ainda melhor com a administração de microbolhas
- Estudos preliminares indicam que o índice de recanalização completa em 2 horas, o tempo de início da recanalização após o bolo de rt-PA e a pontuação NIHSS são melhores em pacientes que recebem rt-PA/ultra-som e microbolhas
- Outros estudos serão conduzidos futuramente





# Terapia de Combinação de rt-PA com GP IIa/IIIb

## FAST – Tratamento Combinado de Fibrinólise Local e Abciximab Intravenoso no AVC Vertebrobasilar Agudo

- Estudo aberto para testar a combinação de rt-PA + abciximab i.v. com angioplastia transluminosa percutânea (ATP) / colocação de stent adicional
- Os índices de TIMI 3 foram acentuadamente maiores sob a terapia combinada (FAST 45%; rt-PA 22%)
- Índice de resultados favoráveis foi melhor sob FAST vs rt-PA: 34% vs 17%; menor índice de mortalidade sob FAST vs rt-PA: 38% vs 68%;  $p = 0,006$

## Terapia de Combinação de rt-PA i.v. e Tirofiban

- rt-PA de dosagem baixa (20 mg) e o antagonista dos receptores GPIIb/IIIa de plaquetas ajustado pelo peso corpóreo (tirofiban) demonstraram resultados favoráveis em pacientes com infarto vertebrobasilar e de ACM. Foram demonstrados efeitos na redução de volume da lesão e dos índices de recanalização. Certamente serão conduzidos RCTs

Eckert et al. *Stroke* 2005; 36 (6): 1160–1165.  
Straub et al. *Stroke* 2004; 35 (3): 705–709.  
Seitz et al. *Neurology* 2004; 62: 2110–2112.



# Trombólise em Pacientes Idosos $\geq 80$ Anos

## ▪ Métodos:

- Análise retrospectiva de 38 (16%) pacientes  $\geq 80$  anos (média 83, 81–85) vs 190 pacientes  $< 80$  anos (média 65; 57–71) tratados com rt-PA i.v. nos três centros alemães de AVC

## ▪ Resultados:

- Menos pacientes  $\geq 80$  anos obtiveram resultados favoráveis (26,3% vs 46,8%,  $p = 0,021$ ) e a mortalidade foi maior nos pacientes mais idosos (21,1% vs 5,3%,  $p = 0,004$ )
- Nenhuma diferença no índice de HP (6,3%  $< 80$  anos vs 5,3%  $\geq 80$  anos,  $p = 1,000$ ) e HICs (2,6%  $< 80$  anos vs 2,6%  $\geq 80$  anos,  $p = 1,000$ )

## ▪ Conclusão:

- Nesta análise retrospectiva não há aumento de HICs após rt-PA i.v. em pacientes muito idosos, mas o resultado é pior quando comparado a pacientes mais jovens
- A bula atual de Actilyse<sup>®</sup> afirma que o medicamento é contra-indicado para pacientes acima dos 80 anos de idade. Até que novos dados dos estudos randomizados com esta faixa etária estejam disponíveis, o uso rotineiro nestes pacientes não pode ser recomendado devido à ausência de dados de segurança e eficácia.





# Hipotermia



# Hipotermia

- Infarto maligno da ACM tem uma mortalidade de ~ 80%
- Hipotermia moderada diminui os danos isquêmicos em modelos experimentais de AVC
- Estudo multicêntrico para avaliar a segurança e viabilidade de hipotermia moderada e seu potencial de reduzir a hipertensão intracraniana em pacientes de AVC agudo
- 50 pacientes prospectivos com AVC completo de ACM
- Hipotermia (cobertores resfriados, bolsas de álcool e gelo) a 33° C (tempo de resfriamento de 3,5 a 11 horas) dentro de 22+/-9 horas após a manifestação do AVC e mantida por 24 a 72 horas
- Reaquecimento passivo por um período de duração médio de 17 horas 33°C variou de 3,5 a 11 horas
- Complicações: trombocitopenia (70%), bradicardia (62%), pneumonia (48%) causando 4 óbitos (8%) durante a hipotermia
- 15 pacientes (30%) faleceram durante ou após o reaquecimento devido ao aumento de rebote da pressão intracraniana (PIC) e herniação fatal

Schwab et al. *Stroke* 1998; 29 (12): 2461–2466.

Schwab et al. *Stroke* 2001; 32 (9): 2033–2035.



# COOLAID

- Estudo piloto randomizado sobre a viabilidade clínica de resfriamento endovascular em pacientes com AVC isquêmico
- 40 pacientes com AVC isquêmico < 12 horas após a manifestação dos sintomas
- Temperatura corpórea principal de 33°C por 24 horas
- Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica e a IRM inicialmente, nos dias 3 a 5 e nos dias 30 a 37
- 18 pacientes randomizados para hipotermia, 22 para tratamento médico padrão
- 13 pacientes atingiram a temperatura alvo em uma média de 77 +/- 44 minutos
- Os resultados clínicos foram similares em ambos os grupos
- O crescimento médio da lesão de IDP no grupo de hipotermia (n = 12) foi de 90,0 +/- 83,5% comparados a 108,4 +/- 142,4% no grupo de controle (n = 11) (NS)
- Estudos adicionais são necessários para determinar se a hipotermia melhora o resultado





# Neuroproteção



# Neuroproteção

## Definição

- Interfere com a cascata isquêmica
  - Facilita a sobrevivência dos neurônios
  - Evita danos aos neurônios
  - Aumenta a janela de tempo
- 
- Até o momento, nenhum estudo de neuroproteção demonstrou de forma convincente melhoras no resultado após o AVC
  - Atualmente, nenhuma recomendação pode ser feita para tratar pacientes com medicamentos neuroprotetores após AVC isquêmico sem estudos randomizados

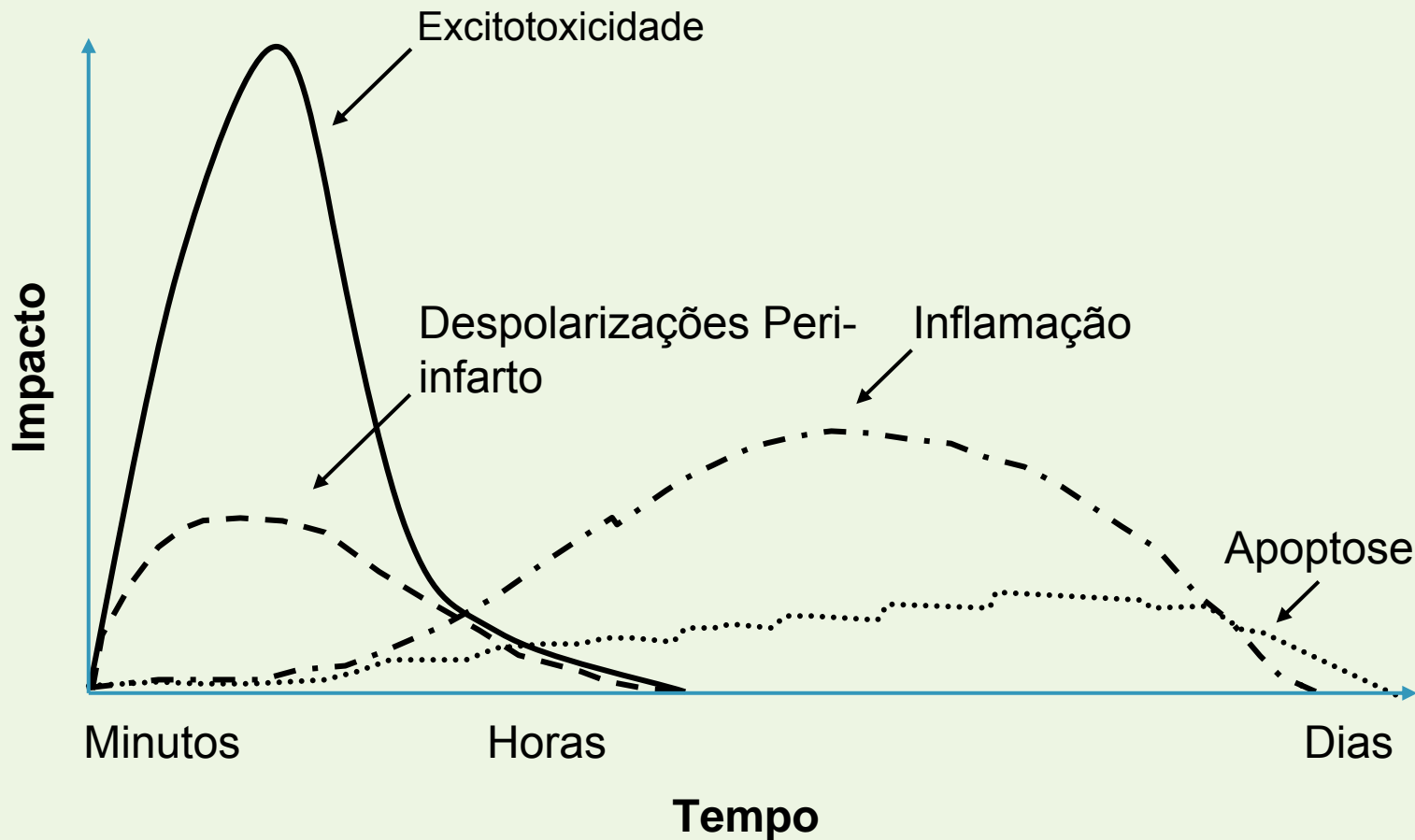
De Keyser et al. *Trends Neurosci* 1999; 22 (12): 535–540.

Grotta JC. *Stroke* 2002; 33 (1): 306–307.

Lees KR. *Stroke* 2002; 33 (1): 308–309.



# Dependência do Tempo na Cascata Isquêmica



# Meta-Análise de Citicolina

- 7 estudos, 1.963 pacientes com CDP-colina (citicolina) 500–2000 mg/ dia, no prazo de 24 horas do AVC
- ID de óbito ou invalidez 0,64 (0,53–0,77),  $p < 0,0001$
- 4 estudos  $> 100$  pacientes cada: ID 0,70 (0,58–0,85),  $p < 0,0003$
- ID de mortalidade 0,93 (0,72–1,21),  $p = 0,6$
- 10–12% de redução absoluta em mortes ou invalidez
- Citicolina demonstra efeitos neuroprotetores que cooperam com a diminuição de liberação de glutamato cerebral após a isquemia



# Por Que Estudos de Neuroproteção Podem ter Falhado?

- Conceito
  - O tecido cerebral não pode ser salvo sem reperfusão
- Desenho e condução do estudo
  - Alvo incorreto (pacientes ou desfecho)
  - Critérios de inclusão incorretos
  - Janela de tempo
  - Abordagem estatística
  - Falha em controlar fatores confundíveis
  - Parâmetro substituto incorreto
- Medicamento e Dosagem
  - Mecanismo irrelevante
  - Muito pequena
  - Benefício compensado pelos efeitos adversos
- Falha em testar neuroproteção com reperfusão



# Motivos para Esperança e Perseverança

- Seleção mais cuidadosa de medicamento candidato
  - Critérios STAIR, revisão independente
- Estímulo a indicações com citicolina,  $Mg^{2+}$
- Desenhos aperfeiçoados de estudos
  - Alocação de dose adaptativa, análise seqüencial
  - Melhor poder de estudo por seleção de desfecho
  - Enriquecimento do paciente (IRM, métodos clínicos)
  - Abordagens para tratamentos mais precoces, p. ex. FAST-MAG
  - Controle das variáveis confundíveis, p. ex. glicose
- Maior acesso a dados para desenho (VISTA)



STAIR Recommendations. *Stroke* 1999; 30 (12): 2752–2758.

Lees KR. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19 (Suppl 2): 31.



# Estudos Clínicos de Neuroproteção em Andamento I

- Estudo Piclozotan, Daiichi Asubio Pharmaceuticals
  - Estudo de Fase IIb com piclozotan, que é um agonista de receptor 5HT1a. Estudo mundial, randomizado, duplo-cego controlado por placebo em pacientes com AVC isquêmico agudo e penumbra mensurável na IRM de AVC em 9 horas a partir da manifestação dos sintomas. No estágio 1, 112 pacientes serão randomizados. Com base no estágio 1, uma dose será usada em mais 94 pacientes para determinar a eficácia de piclozotan em inibir o crescimento da lesão
- COCTAIL – Estudo de Citoproteção Combinada t-PA em AVC, James Grotta, Universidade do Texas - Houston
  - Estudo de Fase IIa sobre Cafeína (9 mg/kg) e etanol (0,4 mg/kg). O medicamento será administrado dentro de 4 horas a partir do início do AVC se NIHSS > 7. Hipotermia sistêmica é iniciada através de um sistema de resfriamento baseado em um catéter femoral dentro de 5 horas da manifestação do AVC. A hipotermia (alvo: 34,5°C) será mantida por 24 horas

Zimmerman et al. ISC 2005, New Orleans. Abstract CTP 46.

Shaltoni et al. ISC 2005, New Orleans. Abstract CTP 15.



# Estudos Clínicos de Neuroproteção em Andamento II

- Estudo FAST-MAG, Jeffrey Saver UCLA, prêmio NINDS
  - Estudo de Fase III para demonstrar que a iniciação dos paramédicos com sulfato de magnésio i.v. em 2 horas da manifestação dos sintomas melhora o resultado funcional em longo prazo dos pacientes de AVC hiperagudo. 1.298 pacientes devem ser incluídos. O magnésio é neuroprotetor em modelos pré-clínicos e demonstrou sinais de eficácia potencial nos estudos clínicos
- AXIS – Tratamento com AX 200 para AVC Isquêmico Agudo Axaron
  - Ax 200 (Fator Estimulante de Colônia de Granulócitos) será administrado em quatro doses diferentes para avaliar sua segurança e tolerância. Neste estudo de fase IIa 42 pacientes com NIHSS 4–20, AVC isquêmico com incongruência de perfusão-difusão serão randomizados dentro de uma janela de tempo de 12 horas. Ax 200 efetivamente antagoniza os efeitos de excitação e apoptose após o AVC. A eficácia será explorada como objetivo secundário.

Saver et al. ISC 2005, New Orleans. Abstract CTP 44.

Schäbitz et al. ISC 2005, New Orleans. Abstract CTP 53.



# Estudos Clínicos de Neuroproteção em Andamento III

## SAINT I (concluído), Ken Lees

- Mecanismo: agente de encarceramento de radicais livres
- 1.700 pacientes em 6 horas após a manifestação do AVC, OTTT médio < 4 horas; rt-PA permitida na janela de tempo de 0–3-horas
- Resultado primário (alteração geral da ECm): benefício significativo
- Nenhum efeito significativo na alteração de pontuação NIHSS por teste paramétrico pré-especificado
- SAINT II (em andamento): 3.200 pacientes
- CHANT (estudo de HIC de fase II) em andamento





# DIAGNÓSTICO



# Estudos de Ultra-som

- Doppler de onda contínua (oc) e onda pulsada (op) e/ou sonografia dupla das artérias extracranianas e intracranianas basais (TCD)
- Identifica estenose ou oclusão, vasoespasmos, estado de colaterais e recanalização
- Também, o monitoramento ultra-sônico transcraniano por Doppler durante a trombólise é um procedimento seguro, que pode levar a maiores índices de recanalização, conforme testado no estudo Clotbust



EUSI. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16 (4): 311–337.

Alexandrov et al. *N Engl J Med* 2004; 351 (21): 2170–2178.

Seidel et al. *Stroke* 2004; 35 (5): 1107–1111.

# Seleção de Pacientes Baseados na IRM

- Conceito de incongruência ( mismatch )
- A incongruência diminui com o tempo, mas pode ser encontrada nos pacientes individualmente em até 12 horas
- ~ 85% dos pacientes de AVC agudo apresentam incongruência na janela de tempo de 3 a 6 horas
- A imagem de incongruência pode ajudar a aumentar a janela de tempo e permitir o tratamento em pacientes cuja manifestação do AVC é desconhecida
  - 15-20 minutos de varredura
  - Alguns pacientes não toleram o estudo de RM

Warach et al. *Ann. Neurol* 2000; 48 (5): 713–722.

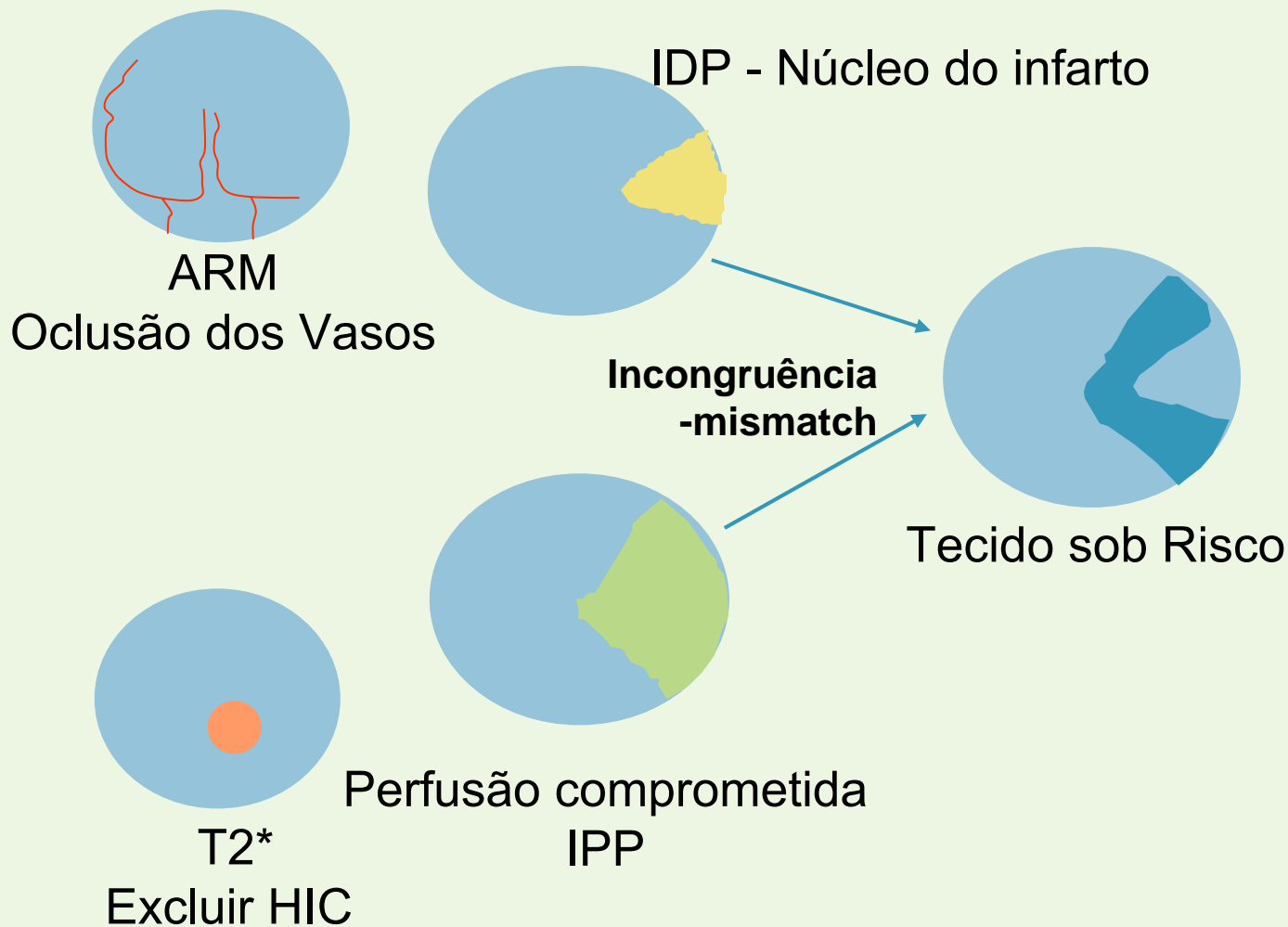
Kidwell et al. *Stroke* 2002; 33 (1): 95–98.

Röther et al., *Stroke* 2002; 33 (10):2438–2445.

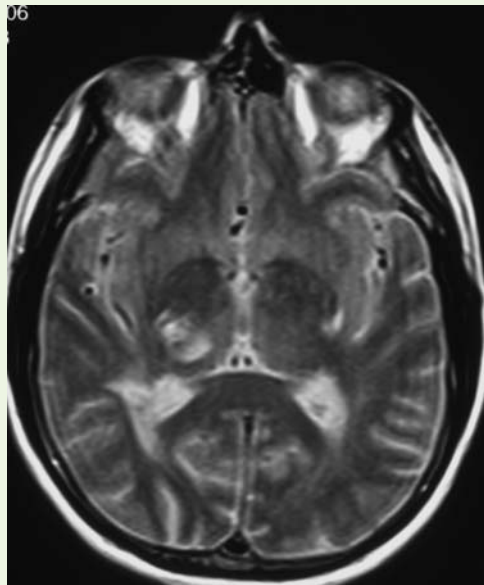
Schellinger PD, Fiebach JB. In Fiebach JB, Schellinger PD 2003; 6: 31–34.



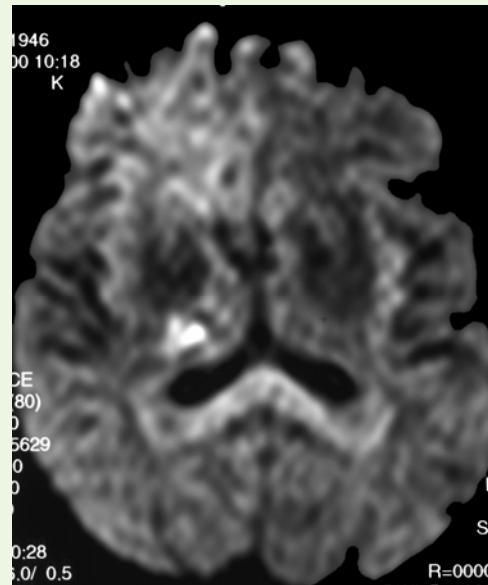
# IRM de AVC: Conceito



# Detecção confiável de HIC pela IRM?



T2-ponderada



IDP



T2\*-ponderada

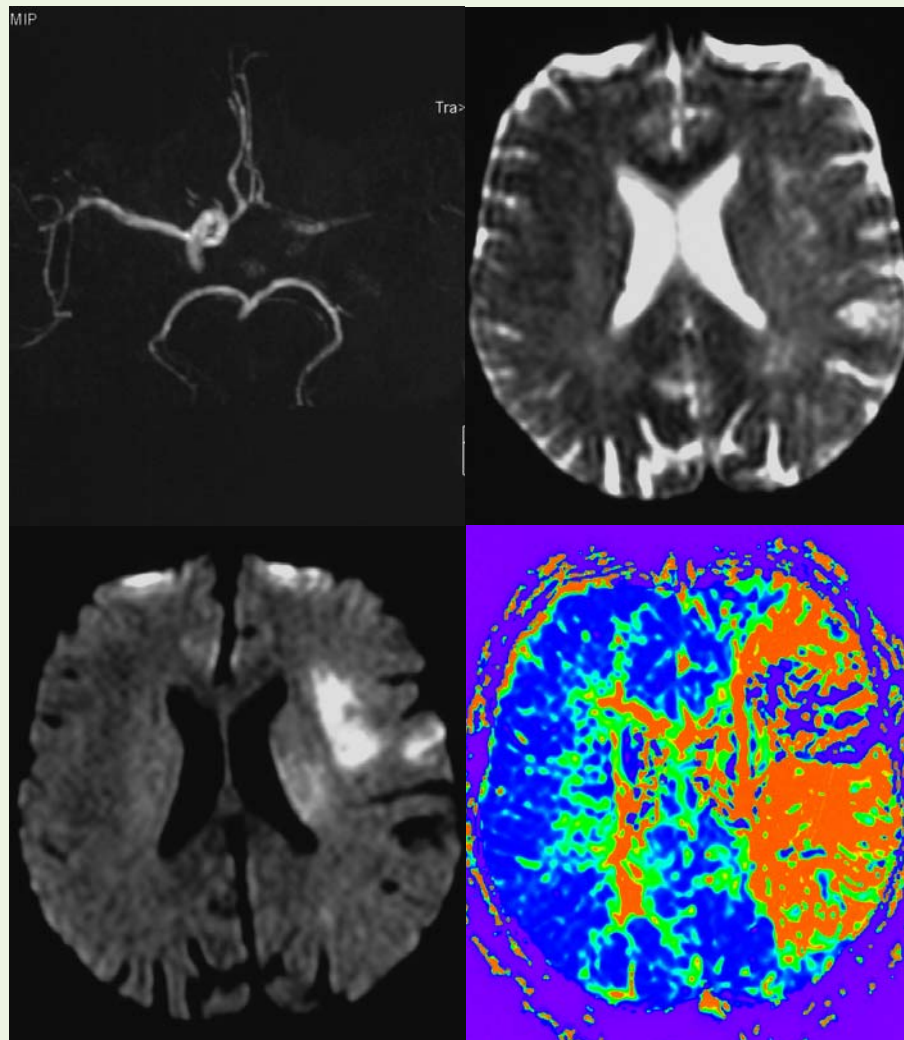


Fiebach et al. *Stroke* 2004; 35 (2): 502–506.

Kidwell et al. *JAMA* 2004; 292 (15):1823–1830.

# Melhor Seleção de Pacientes com IRM Dinâmica?

## Caso 1



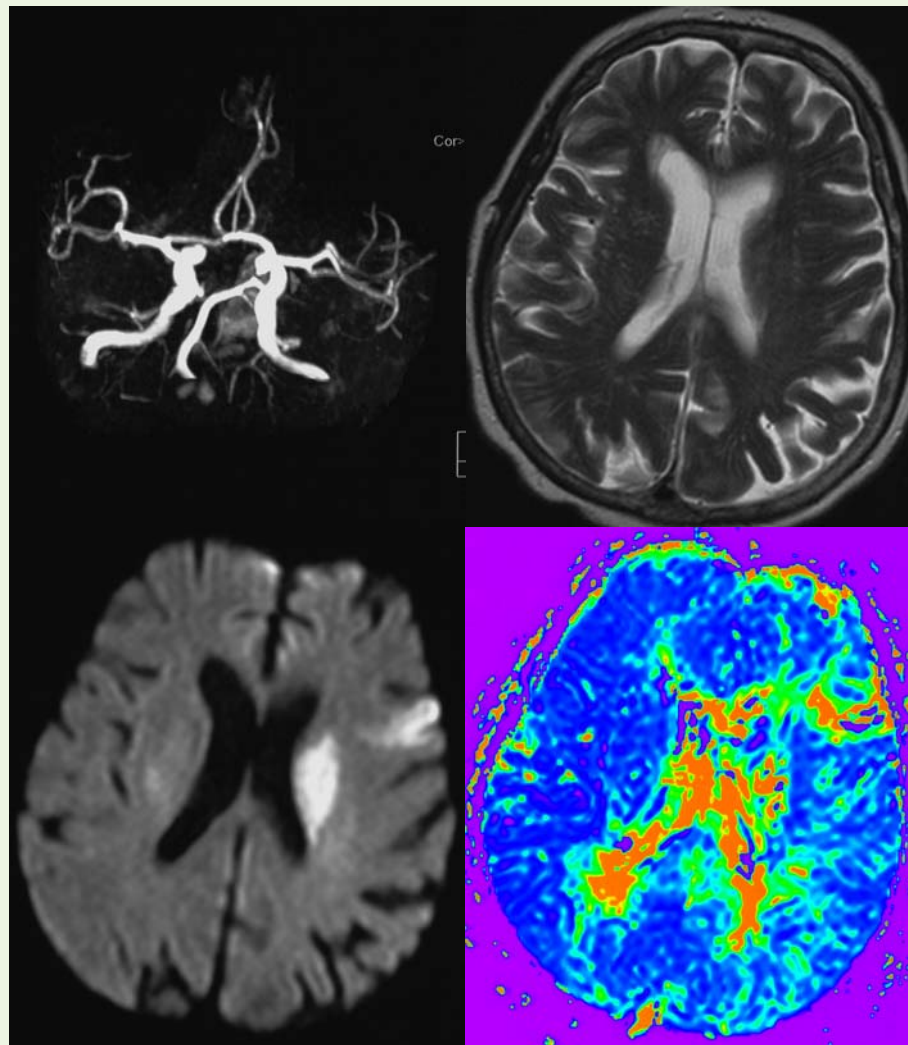
Schellinger PD, Fiebach JB. In Fiebach JB, Schellinger PD 2003; 12: 75–81.  
Jansen et al. *Lancet* 1999; 353 (9169): 2036–2037.





# Melhor Seleção de Pacientes com IRM Dinâmica?

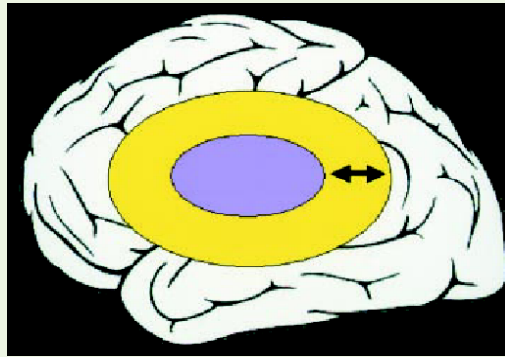
## Caso 2





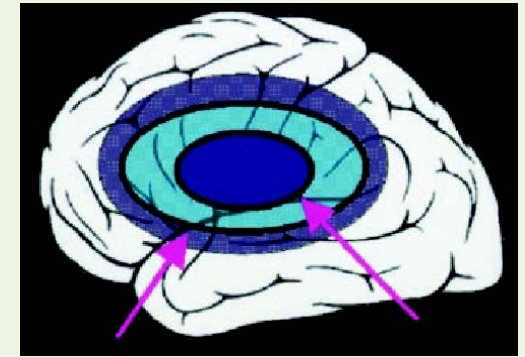
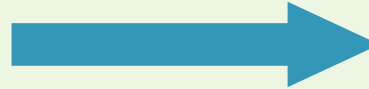
Schellinger PD, Fiebach JB. In Fiebach JB, Schellinger PD 2003; 12: 75–81.  
Jansen et al. *Lancet* 1999; 353 (9169): 2036–2037.






# Além do Conceito de Incompatibilidade

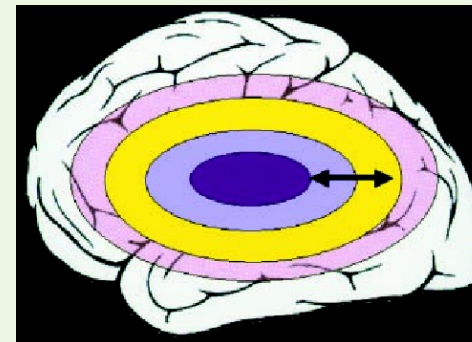





-  Anormalidade da IDP :  
Comprometimento Bioenergético = Núcleo
-  Anormalidade de Perfusão:  
Comprometimento hemodinâmico
- $\leftrightarrow$  Incompatibilidade de  
Difusão/Perfusão = Penumbra



Linha diferenciando penumbra de oligoemia      Linha diferenciando o núcleo de penumbra

-  Oligoemia benigna
-  Penumbra
-  Núcleo



-  Oligoemia benigna
-  Anormalidade de Perfusão
-  Anormalidade de Difusão
- $\leftrightarrow$  Núcleo
- Penumbra

Kidwell et al. *Stroke* 2003; 34 (11): 2729–2735.

Fiehler et al. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14 (3–4): 187–196.



# Recomendações EUSI

1. A TC de crânio é a ferramenta de diagnóstico mais importante em pacientes com suspeita de AVC para diferenciar entre isquemia e hemorragia
2. Imagens vasculares (ultra-som, ATC e ARM) na condição aguda fornece informações adicionais sobre a desobstrução de vasos no cérebro e nos vasos do pescoço e deve complementar todos os procedimentos de imagem já na fase aguda
3. IRM/ARM pode substituir a TC se realizada adequadamente e particularmente a imagem de T2 ponderada é necessária para identificar até mesmo pequenas hemorragias
4. RM de difusão e perfusão podem ser de ajuda adicional para avaliar o índice de risco/ benefício para terapia precoce de revascularização
5. A avaliação precoce dos parâmetros fisiológicos, bioquímicos, hematologia, e função cardíaca (ECG, oximetria de pulso, raio X do tórax) é recomendada no tratamento dos pacientes de AVC agudo (**Nível IV**)





# Infarto Cerebral Maligno



# Edema Cerebral

- O edema cerebral é responsável pela progressão do AVC, com rebaixamento do nível de consciência, e de outras funções neurológicas
- Principal determinante do curso clínico no infarto maligno de ACM
- O infarto maligno de ACM pode ser previsto pela apresentação clínica e pelas imagens de TC/RM
- O edema cerebral pode ser agravado por febre, hipertensão arterial e hiperglicemia

Toni et al. *Arch Neurol* 1995; 52 (7): 670–675.

Davalos et al. *Stroke* 1999; 30 (12): 2631–2636.

Rieke et al. *Crit Care Med* 1995; 23 (5): 1576–1587.

Hacke et al. *Arch Neurol* 1996; 53 (4): 309–315.

Steiner et al. *Neurology* 2001; 57 (5 Suppl 2): S61–S68.

von Kummer et al. *Am J Neuroradiol* 1994; 15 (1): 9–15.

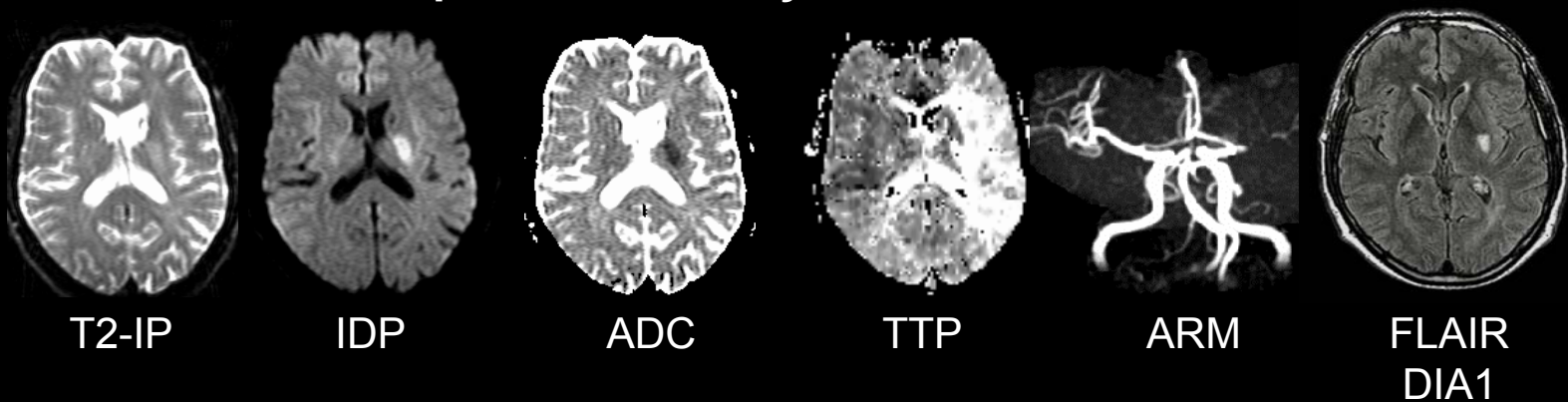
Oppenheim et al. *Stroke* 2000; 31 (9): 2175–2181.

Thomalla et al. *Stroke* 2003; 34 (8): 1892–1899.

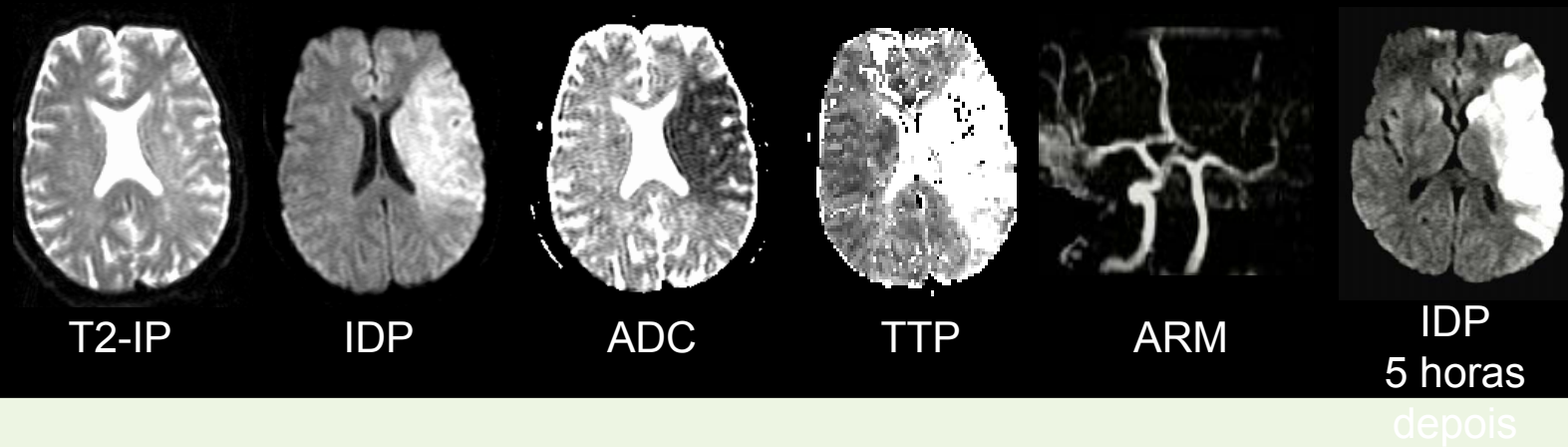


# Previsão de Infarto Maligno de ACM por Imagens

## A. NIHSS 14, 1,5h após a manifestação dos sintomas




## B. NIHSS 21, 2h após a manifestação dos sintomas: craniectomia após 12 hs





# Tratamento de Complicações Secundárias





# Eficácia/ Segurança de Medicamentos Anti-edema I


- Glicerol é seguro e reduz significativamente o índice de mortalidade durante o tratamento em pacientes com AVC isquêmico definido ou provável, mas
  - Não reduz significativamente os índices de mortalidade ao final do seguimento
  - Não reduz óbitos/ dependência ao final do seguimento em pacientes com infarto cerebral ou hemorragia
- Manitol não exerce efeitos nem benéficos e nem prejudiciais
- Corticosteróides não reduzem os índices de fatalidade nem melhoram os resultados clínicos e, se administrados por 2 semanas, não são seguros

Righetti et al. *J Neurol* 2002; 249 (4): 445–451.

Bereczki et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001153.

Qizilbash et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD000064.





# Eficácia/ Segurança de Medicamentos Anti-edema II

- Pequenos volumes de soluções hipertônicas parecem exercer efeitos positivos sobre a pressão intracraniana (PIC)
- Seriam mais eficazes em edema pós-traumático ou pós-cirúrgico
- Os dados disponíveis até o momento não são suficientes

Shackford et al. *J Neurosurg* 1992; 76 (1): 91–98.

Schwarz et al. *Stroke* 1998; 29 (8): 1550–1555.

Schwarz et al. *Stroke* 2002; 33 (1): 136–140.

Qureshi et al. *Crit Care Med* 1998; 26 (3): 440–446.

Prough et al. *Crit Care Med* 1998; 26 (3): 421–422.



# Edema Cerebral: Tratamento Médico

- Tratamento médico
  - Posicionamento da cabeça  $< 30^\circ$
  - Alívio da dor e sedação
  - Oxigenação adequada
  - Controle da PA, NGSs, temperatura corpórea
  - Agentes osmóticos
  - Soluções hipertônicas
  - Corticosteróides não devem ser usados
  - Em pacientes intubados
    - Barbitúricos
    - Hiperventilação



# Edema Cerebral: Tratamento Cirúrgico

- Opções cirúrgicas
  - Derivação ventricular externa
    - Infarto ocupando espaço da fossa posterior
    - Infartos talâmicos (raro)
  - Cirurgia descompressiva
    - Infarto ocupando espaço da fossa posterior
    - Infarto maligno de ACM

Qizilbash et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD000064.

Heros R. *Stroke* 1992; 23 (7): 937–938.

Rieke et al. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 45–55.

Mori et al. *Acta Neurochir* 2001; 143 (5): 483–492.

Schwab et al. *Stroke* 1998; 29 (9): 1888–1893.



# Edema Cerebral e Hipotermia

- Hipotermia é neuroprotetora após parada cardíaca
- Hipotermia leve reduz o índice de mortalidade em infartos de ACM severos
- Muitos efeitos colaterais possíveis, particularmente crises de PIC durante o reaquecimento, que podem ser reduzidos por protocolos de reaquecimento lento

The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 549– 556.

Bernard et al. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 557–563.

Schwab et al. *Stroke* 2001; 32 (9): 2033–2035.

Steiner et al. *Neurology* 2001; 57 (5 Suppl 2): S61–S68.

Georgiadis et al. *Stroke* 2002; 33 (6): 1584–1588.



# Infartos Malignos de ACM: Estudos

## Cirurgia Descompressiva

- Baseado no estudo norte-americano HEADFIRST, patrocinado pelo NIH
- ~ 50 pacientes, mortalidade reduzida, resultado funcional não está claro devido ao número pequeno da amostra
- Estudo holandês de 3 braços
- Estudo alemão randomizado DESTINY recrutando

## Hipotermia

- Estudo COOLAID :
  - 40 pacientes de DIA no prazo de 12 horas
  - Dispositivo de resfriamento endovascular, temperatura corpórea geral de 33°C
  - 18 randomizados para hipotermia, 22 para tratamento padrão
  - Hipotermia moderada induzida foi viável para a maioria dos pacientes de DIA
  - Outros estudos são necessários para determinar se a hipotermia melhora os resultados



# Recomendações EUSI

- Recomenda-se osmoterapia para pacientes cuja condição está se deteriorando em decorrência de aumento de PIC, incluindo os que apresentam sinais de herniação (**Nível IV**)
- Derivação ventricular ou descompressão cirúrgica e evacuação de grandes infartos cerebelares que comprimem o tronco cerebral é justificável (**Nível III**)
- Descompressão cirúrgica e evacuação de um grande infarto hemisférico podem ser providências que salvam vidas e os sobreviventes podem ter um déficit neurológico que permite uma vida independente (**Nível III**)

