

Aplicabilidade e segurança do nitroprussiato de sódio para controle da pressão arterial durante trombólise no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Applicability and safety of sodium nitroprusside to control arterial pressure during thrombolysis in the treatment of acute ischemic stroke

FÁBIO PASCOTTO DE OLIVEIRA¹
CHARLES LUIZ KLANT²
MAURICIO ANDRÉ GHELLER FRIEDRICH³

RESUMO

Objetivos: relatar a experiência com uso do nitroprussiato de sódio na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico.

Métodos: um estudo retrospectivo, consistindo na revisão de prontuários, incluiu os pacientes que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico e foram trombolisados com alteplase endovenosa, entre maio de 2005 e julho de 2007.

Resultados: dos 48 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, 15 utilizaram nitroprussiato de sódio para controle da pressão arterial. Um paciente apresentou desfecho fatal (6,7%) e nenhum apresentou hemorragia intracraniana sintomática. O escore médio, pela escala de acidente vascular cerebral do *National Institute of Health*, na chegada ao hospital, era 10 e, no momento da alta, era 2,8.

ABSTRACT

Aims: To report the experience with sodium nitroprusside in the treatment of acute ischemic cerebral stroke.

Methods: A retrospective study, conducted by review of hospital charts, included patients who suffered an acute ischemic cerebral stroke and received thrombolytic therapy with alteplase, from May 2005 to July 2007.

Results: Of 48 patients who meet the inclusion criteria, 15 received sodium nitroprusside to control the arterial pressure. One patient (6,7%) died, and none had symptomatic intracerebral hemorrhage. The median score for National Institute of Health Stroke Scale at the arrival was 10, and at discharge was 2,8.

Conclusions: Sodium nitroprusside in the acute ischemic cerebral stroke was applicable and safe. Larger and prospective studies are necessary to corroborate these results and evaluate its potential protective properties.

¹ Médico residente do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

² Médico estagiário do Programa de Doenças Neurovasculares do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Médico neurologista do Hospital São Lucas da PUCRS. Doutor em Ciências da Saúde. Coordenador do Programa de Doenças Neurovasculares do Hospital São Lucas da PUCRS.

Conclusões: o nitroprussiato de sódio foi aplicável e seguro para uso no acidente vascular cerebral isquêmico. São necessários estudos maiores e prospectivos para corroborar estes resultados e avaliar o seu potencial efeito neuroprotetor.

DESCRIPTORIOS: NITROPRUSSIATO; ACIDENTE CEREBRAL VASCULAR; REAÇÃO DE FASE AGUDA; ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TECIDUAL; PRESSÃO ARTERIAL; ISQUEMIA CEREBRAL.

KEY WORDS: NITROPRUSSIDE; STROKE; ACUTE-PHASE REACTION; TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR; BLOOD PRESSURE; BRAIN ISCHEMIA.

INTRODUÇÃO

As doenças cerebrovasculares têm grande impacto sobre a saúde da população, situando-se, conforme o ano e o estado da Federação, entre a primeira e terceira principais causas de mortalidade no Brasil. Essas doenças são compostas por um grupo heterogêneo de transtornos vasculares de diferentes etiologias. Estima-se que cerca de 85% dos acidentes vasculares encefálicos sejam de origem isquêmica e 15% sejam hemorrágicos. Dentre os hemorrágicos, cerca de 10% são hemorragias intraparenquimatosas e 5% hemorragias subaracnóideas.¹

Desde a publicação do estudo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*,² a terapia trombolítica com alteplase, ou ativador recombinante do plasminogênio tecidual (rtPA) é aceita como a terapia de escolha para o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) nas primeiras três horas de evolução do quadro clínico.³ A alteplase, ou rtPA, é a única droga aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, e pela União Européia, para o trombolise endovenosa.

No estudo NINDS,² 624 pacientes com AVCI agudo (menos de três horas) foram aleatoriamente selecionados para tratamento com alteplase ou placebo; no grupo tratado, 38% dos pacientes tiveram recuperação completa ou quase completa nos três meses subseqüentes, versus 21% no grupo placebo. O benefício foi sustentado em um ano de acompanhamento.^{4, 5} Houve vários estudos nos quais foi permitido que os pacientes com maior tempo de evolução dos sintomas fossem tratados com alteplase (0 a 6 horas), porém nenhum deles mostrou resultado tão animador quanto o do estudo NINDS.⁶⁻⁸ Nesses estudos, foi possível observar que alguns pacientes beneficiam-se do uso de alteplase além das 3 horas inicialmente propostas.^{9,10}

Pacientes com AVCI agudo são elegíveis para o uso de alteplase se forem enquadrados numa extensa lista de critérios de inclusão e exclusão.³ Portanto, apesar do comprovado benefício no uso do trombolítico, alguns pacientes são privados desse tratamento por não apresentarem critérios de elegibilidade para aplicação da droga. A *American Heart Association* publicou em 2007 novas diretrizes para a trombolise, tendo havido algumas mudanças em relação aos critérios previamente vigentes; os critérios utilizados para pacientes com até 3 horas do início dos sintomas estão relacionados no Quadro 1. Em tese, se estes critérios não forem seguidos, os pacientes submetidos a trombolise apresentarão maior risco de hemorragia intracraniana e óbito.³

A hipertensão costuma ser um achado precoce nos pacientes que estão sofrendo um AVCI agudo, tanto nos previamente normotensos quanto nos previamente hipertensos, mesmo quando em uso de anti-hipertensivos.¹¹ A pressão arterial eleva-se devido a um ou mais dos seguintes mecanismos: sistemas neurogênicos de controle cardiovascular prejudicados, desregulação autonômica, falha do mecanismo de barorreflexo, aumento da carga adrenérgica, resposta ao insulto da isquemia cerebral e estresse.¹¹ Assim, um fator limitante muitas vezes encontrado na prática clínica para o tratamento trombolítico é a pressão arterial, a qual não deve exceder 185 mmHg de sistólica e/ou 110mmHg de diastólica antes de iniciar o trombolítico, e não deve exceder 180 mmHg de sistólica e/ou 105mmHg de diastólica durante o procedimento.³ Frequentemente, o paciente chega à emergência com pressão arterial acima desses limites. Nesses casos, a literatura mundial recomenda que seja utilizada nicardipina, ou pasta tópica de nitroglicerina, ou labetalol, para reduzir a pressão arterial de forma a permitir a trombolise.³

No Hospital São Lucas da PUCRS, a droga costumeiramente utilizada para o controle da pressão arterial nos pacientes com AVCI agudo é o nitroprussiato de sódio (NPS), eleita para este uso não só pela indisponibilidade das drogas previamente citadas, mas também por sua fácil titulação e pela rapidez com que o efeito hipotensor é verificado. Utilizamos a dose necessária para reduzir a pressão arterial a níveis aceitáveis, nunca reduzindo a pressão excessivamente, e jamais excedendo a dose limite de 10 microgramas/kg/minuto.

O objetivo deste estudo é relatar nossa experiência com o uso de NPS durante a trombólise em pacientes com AVCI agudo.

QUADRO 1 – Critérios de elegibilidade para administração de alteplase (ativador recombinante do plasminogênio tecidual – rtPA), a pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (adaptado da referência 3).

1. Diagnóstico de AVC isquêmico causando déficit mensurável
2. Os sintomas neurológicos não devem estar melhorando espontaneamente
3. Os sintomas neurológicos não devem ser menores e isolados
4. Cuidado deve ser tomado no tratamento de pacientes com déficit severo
5. Os sintomas não devem ser sugestivos de AVC hemorrágico
6. O início dos sintomas não deve ter ocorrido há mais de 3 horas
7. Sem histórico de trauma, AVC ou infarto do miocárdio nos 3 meses anteriores
8. Sem hemorragia gastrointestinal ou urinária nos últimos 21 dias
9. Não ter realizado cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias
10. Sem punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias
11. Sem histórico de hemorragia intracraniana
12. Pressão arterial não elevada (sistólica < 185 e diastólica < 110mmHg)
13. Sem evidência de sangramento ou trauma ao exame físico
14. Não estar fazendo uso de anticoagulante oral, e se estiver, INR < 1,5
15. Se recebeu heparina nas últimas 24 horas o TTPa deve estar normal
16. Contagem de plaquetas acima de 100.000
17. Glicemia superior a 50mg/dl.
18. Sem crise epilética ou pós-ictal residual.
19. TC não mostra infarto multilobar (>1/3 da artéria cerebral média)
20. Paciente ou familiar cientes dos riscos e benefícios do tratamento

AVC = acidente vascular cerebral
 INR = *International Normalized Ratio* ou *Razão Normalizada Internacional*
 TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada
 TC = tomografia computadorizada

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, em pacientes com AVCI atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, RS, no período de maio de 2005 a julho de 2007. Foram incluídos pacientes submetidos à terapia trombolítica, que necessitaram utilizar NPS antes, durante ou após o uso de alteplase. As variáveis pesquisadas foram: idade, sexo, raça, escore pela escala de acidente vascular cerebral do *National Institute of Health* (NIHSS) no início da trombólise, NIHSS ao fim da trombólise, NIHSS na alta hospitalar, fatores de risco cardiovascular, mortalidade, tempo decorrido até o óbito e hemorragia intracraniana sintomática.

Os dados foram analisados no programa SPSS 10.0 e descritos por frequências percentuais e medidas de dispersão (média, desvio padrão, valores mínimos e máximos).

RESULTADOS

No período de maio de 2005 a julho de 2007, 48 pacientes foram submetidos a trombólise endovenosa com alteplase para AVCI agudo. Destes, 15 necessitaram NPS para controle da pressão arterial. A Tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes.

Tabela 1 – Dados demográficos e antecedentes clínicos dos 15 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo submetidos a trombólise endovenosa com alteplase, que receberam nitroprussiato de sódio para controle da pressão arterial.

Característica ou antecedente clínico	N (%)
Sexo masculino	10 (66,6)
Cor	
Branco	14 (93,4)
Negro	1 (6,6)
Tabagismo	
Tabagistas	3 (20)
Ex-tabagistas	1 (6,6)
Hipertensão arterial sistêmica prévia	15 (100)
Dislipidemia	8 (53,3)
Diabetes	5 (33,3)
Cardiopatia isquêmica	4 (26,6)
Acidente vascular cerebral prévio	4 (26,6)
Fibrilação atrial	1 (6,6)
Etilismo	1 (6,6)

O tempo médio entre o início dos sintomas e o início da infusão de alteplase foi 148 minutos com desvio padrão de 42,6 minutos (mínimo 100 minutos, máximo 235 minutos). Três pacientes foram tratados além da janela de 3 horas do início dos sintomas.

A pressão sistólica média antes do início da trombólise nos 15 pacientes tratados com NPS foi 187,9 mmHg, com desvio padrão de 28,4mmHg (mínima 138, máxima 250). A pressão diastólica média foi 101mmHg, com desvio padrão de 14mmHg (máxima 130, mínima 80). Os pacientes que iniciaram a trombólise com pressão arterial sistólica menor que 180 e diastólica menor que 105mmHg apresentaram aumento da pressão arterial durante o procedimento.

O NIHSS dos pacientes na chegada ao hospital era em média 10 (máximo 21 e mínimo 3). Um paciente apresentou parada cardíaco-respiratória 3 horas após a administração do trombolítico. Após 24 horas de trombólise nos 14 pacientes sobreviventes, o NIHSS médio era 4 (máximo 10, mínimo 1). No momento da alta o NIHSS em média era 2,8 (máximo 8, mínimo 0). Nenhum paciente sofreu hemorragia intracraniana sintomática, e apenas dois (13,3%) apresentaram sinais de hemorragia na tomografia computadorizada de crânio de controle em 24 horas.

DISCUSSÃO

No estudo NINDS,² no grupo tratado com alteplase ocorreu hemorragia intracraniana sintomática em 6,4% nas primeiras 24 horas e mortalidade de 17% em 3 meses. Nosso estudo mostrou que mesmo em pacientes severamente hipertensos que necessitaram de NPS, ou seja, pacientes excluídos do NINDS por apresentarem pressão arterial de difícil controle, a taxa de hemorragia intracraniana sintomática e óbito foram baixas, mostrando a aplicabilidade e segurança do NPS.

Um viés de confusão que talvez possa ter ocorrido neste estudo é que, conforme estudos populacionais, a relação entre desfechos clínicos adversos e pressão arterial apresenta uma curva em U, significando que se a pressão arterial for muito elevada ou muito baixa, mais eventos desfavoráveis ocorrerão.¹¹ Os mesmos estudos evidenciam que os níveis pressóricos que estariam relacionados a um melhor desfecho situam-se entre 150 e 180 mmHg.^{11,12,13} Isto pode signi-

ficar que os pacientes que usaram NPS por se manterem no limite superior aceitável de pressão apresentem um prognóstico melhor que o esperado em relação aos pacientes que não fizeram uso de anti-hipertensivos na fase aguda do AVCI, simplesmente porque os últimos estavam com a pressão arterial em níveis inferiores.

Outro aspecto que deve ser comentado é que talvez ocorra neuroproteção com o uso de NPS em eventos isquêmicos, fato já demonstrado em ratos. Acredita-se que por ser doador de óxido nítrico, que é um potente vasodilatador, ocorra vasodilatação na área de penumbra, diminuindo assim a área em sofrimento isquêmico e, também, ocorra citoproteção por mecanismos não vasculares relacionados ao óxido nítrico, incluindo redução da citotoxicidade do glutamato por inibição do receptor NMDA; atenuação do dano causado por radicais livres, pela inibição resultante da ligação com íons oxigênio; redução da atividade inflamatória por inibição da adesão e migração de leucócitos; e neuroproteção por liberação de adenosina pelo óxido nítrico.^{14,15}

Concluimos que o NPS foi aplicável e seguro para redução da pressão arterial no AVCI agudo. São necessários novos estudos, maiores e prospectivos, para corroborar estes resultados e avaliar o potencial efeito neuroprotetor da droga.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). Primeiro Consenso Brasileiro para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002;60:675-80.
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
3. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38:1655-711.
4. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med.* 1999;340:1781-7.
5. Schmülling S, Grond M, Rudolf J, et al. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke.* 2000;31:1552-4.
6. Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators.* *Stroke.* 2000;31:811-6.
7. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. *The*

- ATLANTIS study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282:2019-26.
8. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245-51.
 9. Kent DM, Ruthazer R, Selker HP. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset?. *Stroke*. 2003;34:464-7.
 10. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
 11. Semplicini A, Calò L. Administering antihypertensive drugs after acute ischemic stroke: timing is everything. *CMAJ*. 2005;172:625-6.
 12. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315-20.
 13. Castillo J, Leira R, García MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:520-6.
 14. Salom JB, Ortí M, Centeno JM, et al. Reduction of infarct size by the NO donors sodium nitroprusside and spermine/NO after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 2000;865:149-56.
 15. Khan M, Jatana M, Elango C, et al. Cerebrovascular protection by various nitric oxide donors in rats after experimental stroke. *Nitric Oxide*. 2006;15:114-124.
- Endereço para correspondência:**
FÁBIO PASCOTTO DE OLIVEIRA
Rua Professor Cristiano Fisher, 906 apto. 201
CEP 91410-001, Porto Alegre, RS
Telefone: (51) 9249-2566
E-mail: fpascotto@bol.com.br