

364 Doenças vasculares encefálicas

Wade S. Smith, Joey D. English,
S. Claiborne Johnston

As doenças vasculares encefálicas incluem algumas das doenças mais comuns e devastadoras: acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, AVE hemorrágico e anomalias vasculares como aneurismas intracranianos e malformações arteriovenosas (MAV). Causam cerca de 200.000 mortes por ano nos EUA e são uma causa importante de incapacidade. A incidência de doenças vasculares encefálicas aumenta com a idade, e espera-se que o número de AVE aumentará à medida que a população idosa aumenta, com o dobro de mortes por AVE em 2030 nos EUA. A maioria das doenças vasculares encefálicas manifesta-se por início abrupto de um déficit neurológico focal, como se o paciente tivesse sido “golpeado pela mão de Deus”. Um AVE, ou derrame, é definido por esse início abrupto de déficit neurológico que é atribuível a uma causa vascular focal. Assim, a definição de AVE é clínica, e usam-se os exames laboratoriais, incluindo os neurorradiológicos, para apoiar o diagnóstico. As manifestações clínicas do AVE são altamente variáveis em virtude da anatomia complexa do encéfalo e sua vasculatura. A *isquemia cerebral* é causada por redução do fluxo sanguíneo durante mais do que vários segundos. Os sintomas neurológicos manifestam-se em segundos porque os neurônios carecem de glicogênio, portanto a insuficiência de energia é rápida. Se a interrupção do fluxo durar mais do que alguns minutos, sobrevém o *infarto* ou morte de tecido cerebral. Quando o fluxo sanguíneo é restaurado rapidamente, o tecido cerebral se recupera totalmente e os sintomas do paciente são apenas transitórios: a isto denominamos *ataque isquêmico transitório* (AIT). A definição padrão de AIT requer que todos os sinais e sintomas neurológicos remitam em 24 h, independentemente da presença de evidências radiológicas de uma lesão cerebral permanente nova; o AVE ocorre quando os sinais e sintomas neurológicos duram mais de 24 h. Contudo, uma definição proposta recentemente classifica os casos com infarto cerebral novo como AVE isquêmicos, não importando se os sintomas persistem ou não. Uma redução generalizada do fluxo sanguíneo cerebral decorrente de hipotensão sistêmica (p. ex., arritmia cardíaca, infarto do miocárdio ou choque hemorrágico) geralmente produz síncope (Cap. 21). Se o hipofluxo sanguíneo cerebral persistir por mais tempo, pode ocorrer infarto nas zonas de fronteira entre as distribuições das principais artérias cerebrais. Nos casos mais graves, a *hipoxia-isquemia global* causa lesão cerebral difusa; a resultante plêiade de seqüelas cognitivas denomina-se *encefalopatia hipóxico-isquêmica* (Cap. 269). Por outro lado, a *isquemia focal* ou infarto focal costuma ser causada por trombose dos vasos cerebrais ou por êmbolos provenientes de uma fonte arterial proximal ou do coração. A *hemorragia intracraniana* é causada por sangramento diretamente dentro ou ao redor do cérebro; produz sintomas neurológicos ao acarretar um efeito de massa sobre as estruturas neurais, pelos efeitos tóxicos do sangue, ou por elevação da pressão intracraniana.

ABORDAGEM AO PACIENTE

Doenças vasculares encefálicas

A avaliação rápida é essencial para o emprego de intervenções sensíveis ao tempo, como a trombólise. Contudo, muitos pacientes com acidente vascular encefálico agudo não procuram auxílio médico por conta própria, porque raramente sentem dor e também porque muitas vezes perdem a noção de que algo está errado (anosognosia); com frequência é um membro da família ou espectador que pede ajuda. Portanto, os pacientes e seus familiares devem ser aconselhados a chamarem o serviço médico de emergência imediatamente caso apresentem ou testemunhem o início súbito de qualquer um dos seguintes sintomas: perda da função sensorial e/ou motora em um lado do corpo (quase 85% dos pacientes com AVE isquêmico têm hemiparesia); alteração da visão, da marcha, ou da capacidade de falar ou compreender; ou caso sintam cefaléia intensa súbita.

Existem várias causas comuns de sintomas neurológicos de início súbito que podem simular o AVE, incluindo crise epiléptica, tumor intracraniano, enxaqueca e encefalopatia metabólica. Uma história adequada por um observador de que não ocorreu atividade epiléptica

no início exclui crises epilépticas de maneira razoável. Os tumores podem se apresentar com sintomas neurológicos agudos devidos a hemorragia, crises epilépticas ou hidrocefalia. Surpreendentemente, a enxaqueca pode simular isquemia cerebral, mesmo em pacientes sem história significativa de enxaqueca. Quando o episódio ocorre sem cefaléia (*enxaqueca acefálica*), o diagnóstico pode permanecer incógnito. Pacientes sem história prévia de enxaqueca podem ter enxaqueca acefálica mesmo após os 65 anos de idade. A perturbação sensorial muitas vezes é proeminente, e o déficit sensorial, bem como quaisquer déficits motores, tende a migrar lentamente ao longo de um membro durante minutos em vez de segundos como no AVE. O diagnóstico de enxaqueca torna-se mais seguro quando a perturbação cortical começa a transpor fronteiras vasculares, ou se houver sintomas visuais típicos, como escotomas cintilantes (Cap. 15). Às vezes, é difícil definir o diagnóstico até que vários episódios tenham ocorrido sem deixar sintomas residuais e com uma RM do encéfalo normal. Classicamente, as encefalopatias metabólicas produzem estado mental flutuante sem achados neurológicos focais. Contudo, no contexto de AVE ou lesão cerebral prévia, um paciente com febre ou sepse pode apresentar hemiparesia, que desaparece rapidamente quando a infecção é resolvida. O processo metabólico serve para “desencobrir” um déficit prévio.

Uma vez definido o diagnóstico de AVE, é necessário um exame de neuroimagem para determinar se a causa do AVE é isquemia ou hemorragia (Fig. 364.1). A TC do encéfalo é a técnica padrão para se detectar a presença ou ausência de hemorragia intracraniana (ver Exames de imagem, adiante). Se o AVE for isquêmico, a administração de ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) ou a trombectomia mecânica endovascular podem ser benéficas à restauração da perfusão cerebral (ver Acidente vascular encefálico isquêmico agudo). O tratamento clínico para reduzir o risco de complicações torna-se a próxima prioridade, seguido de planos de prevenção secundária. No caso do AVE isquêmico, diversas estratégias reduzem o risco de AVE subsequente em todos os pacientes, enquanto outras estratégias são eficazes para aqueles que apresentam causas específicas de AVE, como êmbolos cardíacos e aterosclerose da artéria carótida. Para o AVE hemorrágico, a hemorragia subaracnóide (HSA) por um aneurisma e a hemorragia intracraniana hipertensiva são duas causas importantes. O tratamento e a prevenção da hemorragia intracraniana hipertensiva são descritos adiante neste capítulo. A HSA é descrita no Cap. 269.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

FISIOPATOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

A oclusão aguda de um vaso intracraniano reduz o fluxo sanguíneo para a região cerebral que ele supre. O grau de redução do fluxo é uma função do fluxo sanguíneo colateral, e este depende da anatomia vascular e do local da oclusão. Uma queda do fluxo sanguíneo cerebral para zero causa morte do tecido cerebral em 4 a 10 min; valores < 16 a 18 mL/100 g de tecido por minuto causam infarto dentro de 1 h; e valores < 20 mL/100 g de tecido por minuto causam isquemia sem infarto, exceto quando se prolongarem por várias horas ou dias. Se o fluxo sanguíneo for restaurado antes de grau significativo de morte celular, o paciente pode apresentar apenas sintomas transitórios, ou seja, AIT. O tecido em volta da região central do infarto mostra-se isquêmico, mas sua disfunção é reversível, e denomina-se *penumbra isquêmica*. A penumbra pode ser visualizada através das imagens de perfusão-difusão por RM (ver adiante e Fig. 364.16). A penumbra isquêmica sofrerá infarto subsequente se o fluxo não mudar — portanto, salvar a penumbra isquêmica é o objetivo das terapias de revascularização.

O infarto cerebral focal ocorre por meio de duas vias distintas (Fig. 364.2): (1) uma via necrótica na qual a degradação do citoesqueleto celular é rápida, devido principalmente a insuficiência de energia da célula; e (2) uma via apoptótica na qual as células são programadas para morrer. A isquemia produz necrose ao privar os neurônios de glicose, o que por sua vez resulta em incapacidade das mitocôndrias de produzir ATP. Sem ATP, as bombas iônicas da membrana param de funcionar e os neurônios se despolarizam, permitindo que o cálcio intracelular se eleve. A despolarização celular também induz liberação de glutamato pelas terminações sinápticas; o glutamato extracelular em excesso produz neurotoxicidade

ALGORITMO PARA TRATAMENTO DO AVE E AIT

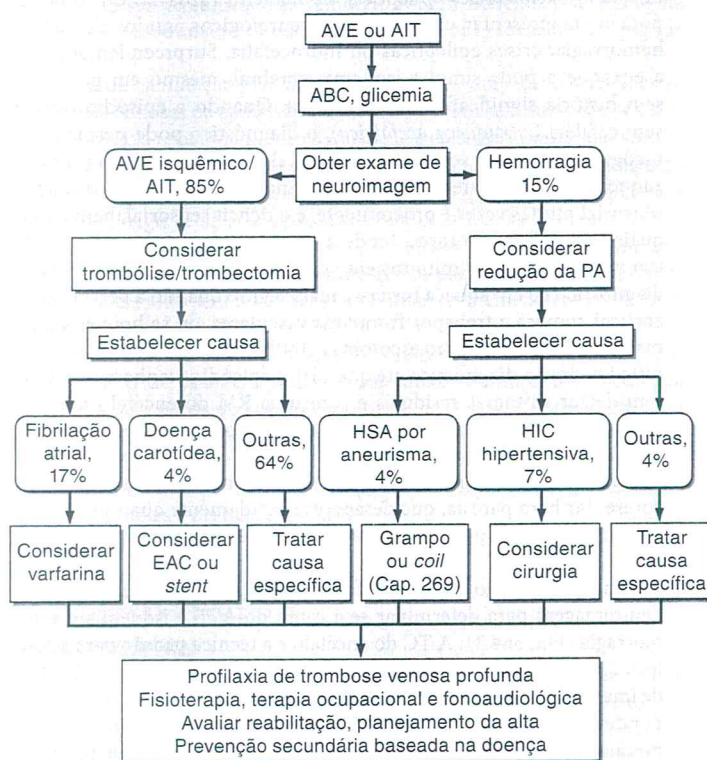


FIG. 364.1 Tratamento clínico do AVE e do AIT. Os polígonos arredondados são diagnósticos; os retângulos são intervenções. Os números são percentuais do total de AVE. Abreviações: AIT, ataque isquêmico transitório; ABC, via respiratória, respiração, circulação; PA, pressão arterial; EAC, endarterectomia carotídea; HSA, hemorragia subaracnóide; HIC, hemorragia intracerebral.

através da ativação dos seus receptores pós-sinápticos, que aumentam o influxo neuronal de cálcio. Radicais livres são produzidos por degradação dos lipídios da membrana e disfunção mitocondrial. Causam destruição catalítica das membranas e provavelmente danificam outras funções vitais das células. Graus menores de isquemia, vistos dentro da penumbra isquêmica, favorecem a morte celular apoptótica, que ocorre dias a semanas depois. A febre agrava o sobrecarga da isquemia, bem como a hiperglicemia [glicose > 11,1 mmol/l (200 mg/dl)], portanto é sensato suprimir a febre e evitar a hiperglicemia tanto quanto possível. A hipotermia moderada induzida para atenuar o AVE é objeto de pesquisas clínicas contínuas.

Rx ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO AGUDO

Após a definição do diagnóstico clínico de AVE, deve-se seguir um processo ordenado de avaliação e tratamento (Fig. 364.1). O primeiro objetivo é prevenir ou reverter a lesão cerebral. Dá-se atenção à via respiratória, à respiração e à circulação do paciente, e trata-se a hipoglicemia ou hiperglicemia, se tiver sido identificada. Deve-se realizar uma TC do encéfalo sem contraste de emergência para diferenciar entre AVE isquêmico e hemorrágico; não há achados clínicos fidedignos que permitam uma distinção definitiva entre isquemia e hemorragia, porém uma depressão maior do nível de consciência, pressão arterial inicial mais alta ou piora dos sintomas após o início favorecem a hemorragia, e um déficit remittente sugere isquemia. Os tratamentos que visam a reverter ou minorar a extensão do infarto tecidual e melhorar o desfecho clínico enquadram-se em

seis categorias: (1) apoio médico, (2) trombólise intravenosa, (3) técnicas endovasculares, (4) tratamento antitrombótico, (5) neuroproteção e (6) centros especializados e reabilitação do AVE.

APOIO MÉDICO Quando ocorre infarto cerebral, o objetivo imediato é otimizar a perfusão cerebral na penumbra isquêmica circundante. Também se dá atenção à prevenção das complicações comuns de pacientes confinados no leito — infecções (pneumonia, trato urinário e pele) e trombose venosa profunda (TVP) com embolia pulmonar. Muitos médicos aplicam meias de compressão pneumática para prevenir TVP; heparina subcutânea também parece ser segura e pode ser usada ao mesmo tempo.

Como o fluxo sanguíneo colateral dentro do cérebro isquêmico depende da pressão arterial, há controvérsia sobre a necessidade de reduzir agudamente a pressão arterial. Deve-se reduzir a pressão arterial se houver hipertensão maligna (Cap. 241 ou isquemia miocárdica concomitante, ou se a pressão arterial for > 185/110 mmHg e a terapia trombolítica for planejada. Quando defrontado com as demandas competitivas do miocárdio e do encéfalo, a redução da frequência cardíaca com um bloqueador β_1 -adrenérgico (como o esmolol) pode ser a primeira etapa para diminuir o trabalho cardíaco e manter a pressão arterial. A febre é nociva e deve ser tratada com antipiréticos e resfriamento da superfície. A glicemia deve ser monitorada e mantida < 6,1 mmol/l (110 mg/dl) por meio de infusão de insulina.

Cinco a 10% dos pacientes apresentam edema cerebral suficiente para causar embotamento ou herniação cerebral. O edema atinge o auge no segundo ou terceiro dia, mas pode causar efeito de massa por cerca de 10 dias. Quanto maior o infarto, maior a probabilidade de que haverá edema clinicamente significativo. Podem-se usar restrição hídrica e manitol IV para elevar a osmolaridade sérica, mas deve-se evitar hipovolemia, porque poderia contribuir para hipotensão e agravar o infarto. A análise combinada de três estudos randomizados realizados na Europa sobre a hemicrianiectomia (craniotomia e remoção temporária de parte do crânio) mostra que esse procedimento reduz significativamente a mortalidade, e os desfechos clínicos dos sobreviventes são aceitáveis.

Vigilância especial é oportuna para pacientes com infarto cerebral. Tais AVE podem simular labirintite em virtude da vertigem e dos vômitos proeminentes; a presença de dor na cabeça ou no pescoço deve alertar o médico a considerar um infarto cerebelar por dissecação da artéria vertebral. Até mesmo graus leves de edema cerebral podem elevar agudamente a pressão intracraniana (PIC) ou comprimir o tronco encefálico diretamente. A resultante compressão do tronco encefálico pode resultar em coma e parada respiratória e requer descompressão cirúrgica de emergência. A descompressão suboccipital profilática de grandes infartos cerebelares antes que ocorra compressão do tronco encefálico, embora não tenha sido testada rigorosamente em um estudo clínico, é instituída na maioria dos centros especializados em AVE.

CASCATA DE ISQUEMIA CEREBRAL

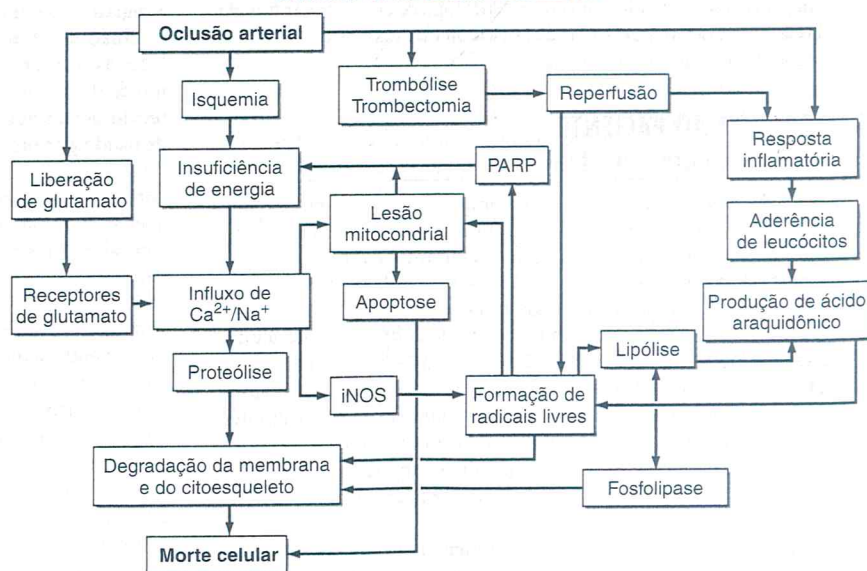


FIG. 364.2 Principais etapas na cascata de isquemia cerebral. Ver detalhes no texto. Abreviações: PARP, poli-A-ribose-polimerase; iNOS, óxido nítrico-sintase induzível.

QUADRO 364.1 ADMINISTRAÇÃO DE ATIVADOR TECIDUAL DE PLASMINOGÊNIO RECOMBINANTE INTRAVENOSO (rtPA) PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO AGUDO^a

Indicação	Contra-indicação
Diagnóstico clínico de AVE	PA persistente > 185/110 a despeito do tratamento
Início dos sintomas até o momento de administração do fármaco ≤ 3 h	Plaquetas < 100.000; Ht < 25%; glicemia < 50 ou > 400 mg/dl
TC mostrando ausência de hemorragia ou edema de > 1/3 do território da ACM	Uso de heparina nas últimas 48 h e PTT prolongado, ou INR elevado
Idade ≥ 18 anos	Sintomas em rápida melhora
Consentimento pelo paciente ou seu representante	AVE ou traumatismo craniano prévio nos últimos 3 meses; hemorragia intracraniana prévia
	Grande cirurgia nos últimos 14 dias
	Sintomas de AVE leve
	Hemorragia digestiva nos últimos 21 dias
	Infarto do miocárdio recente
	Coma ou estupor

Administração do rtPA

Acesso intravenoso com dois cateteres IV periféricos (evitar colocação de cateter arterial ou central)
 Rever elegibilidade para rtPA
 Administrar 0,9 mg/kg (máximo, 90 mg) IV como 10% da dose total em *bolus*, seguidos pelo resto da dose total durante 1 h
 Monitoração contínua da pressão arterial com manguito
 Nenhum outro tratamento antitrombótico por 24 h
 Se houver declínio do estado neurológico ou pressão arterial descontrolada, suspender infusão, fornecer crioprecipitado e repetir imagem cerebral como emergência
 Evitar cateterismo uretral por ≥ 2 h

^aVer no prospecto da embalagem do ativador tecidual de plasminogênio a lista completa de contra-indicações e doses.

Nota: PA, pressão arterial; TC, tomografia computadorizada; Ht, hematócrito; INR, índice internacional de normalização; PTT, tempo parcial de tromboplastina.

TRATAMENTO ANTITROMBÓTICO Inibição plaquetária O ácido acetilsalicílico é o único agente antiplaquetário que se mostrou eficaz no tratamento agudo do AVE isquêmico; existem diversos agentes antiplaquetários comprovados para a prevenção secundária do AVE (ver adiante). Dois estudos de grande porte, o International Stroke Trial (IST) e o Chinese Acute Stroke Trial (CAST), concluíram que o uso de ácido acetilsalicílico nas primeiras 48 h após o início do AVE reduziu minimamente o risco de recorrência e a mortalidade do AVE. Entre 19.435 pacientes no IST, aqueles alocados para receber ácido acetilsalicílico, 300 mg/dia, tiveram um número pouco menor de mortes nos primeiros 14 dias (9,0 *versus* 9,4%), um número significativamente menor de AVE isquêmico recorrente (2,8 *versus* 3,9%), nenhum excesso de AVE hemorrágico (0,9 *versus* 0,8%) e uma tendência à redução das mortes ou dependência após 6 meses (61,2 *versus* 63,5%). No CAST, 21.106 pacientes com AVE isquêmico receberam 160 mg/dia de ácido acetilsalicílico ou placebo por até 4 semanas. No grupo do ácido acetilsalicílico, houve reduções muito pequenas da mortalidade precoce (3,3 *versus* 3,9%), do AVE isquêmico recorrente (1,6 *versus* 2,1%) e da dependência por ocasião da alta ou morte (30,5 *versus* 31,6%). Esses estudos mostraram que o uso de ácido acetilsalicílico no tratamento de AVE isquêmico agudo é seguro e traz um benefício final pequeno. Para cada 1.000 AVE agudos tratados com ácido acetilsalicílico, aproximadamente 9 mortes ou recorrências não-fatais do AVE serão prevenidas nas primeiras semanas, e menos cerca de 13 pacientes estarão mortos ou dependentes após 6 meses.

O inibidor do receptor de glicoproteína IIb/IIIa, abciximabe, mostrou-se promissor para o tratamento agudo, mas um estudo clínico recente foi interrompido em virtude de excesso de hemorragia intracraniana.

Anticoagulação Numerosos estudos clínicos não mostraram nenhum benefício da anticoagulação no tratamento primário da isquemia cerebral aterotrombótica. Vários estudos investigaram os agentes antiplaquetários *versus* anticoagulantes administrados nas primeiras 12 a 24 h após o evento inicial. O estudo norte-americano Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), que usou uma heparina de baixo peso molecular experimental, não mostrou qualquer benefício sobre o ácido acetilsalicílico. O uso de heparina não-fractionada subcutânea *versus* ácido acetilsalicílico foi testado no IST. A heparina fornecida SC não demonstrou benefício sobre o ácido acetilsalicílico e aumentou as taxas de sangramento. Diversos estudos das heparinas de baixo peso molecular também mostraram ausência de benefício constante no AVE isquêmico agudo. Além disso, os estudos em geral mostraram risco excessivo de hemorragia cerebral e sistêmica com anticoagulação aguda. Portanto, os estudos não apoiam o uso de heparina ou outros anticoagulantes em pacientes com AVE aterotrombótico.

TROMBÓLISE INTRAVENOSA O estudo Recombinant tPA (rtPA) Stroke Study do The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), mostrou benefício claro do rtPA IV em pacientes selecionados com AVE agudo. O estudo do NINDS usou rtPA IV (0,9 mg/kg até no máximo 90 mg; 10% em *bolus*, o restante durante 60 min) *versus* placebo em pacientes com AVE isquêmico nas primeiras 3 h após o início. Metade dos pacientes foi tratada nos primeiros 90 min. Hemorragia intracerebral sintomática ocorreu em 6,4% dos pacientes tratados com rtPA e em 0,6% daqueles com placebo. Houve redução não-significativa de 4% na mortalidade nos pacientes sob rtPA (21% com placebo e 17% com rtPA); houve aumento absoluto significativo de 12% no número de pacientes com incapacidade apenas mínima (32% com placebo e 44% com rtPA). Assim, a despeito da maior incidência de hemorragia intracerebral sintomática, o tratamento com rtPA IV em 3 h após o início do AVE isquêmico melhorou o desfecho clínico.

Os resultados de outros estudos do rtPA foram negativos, talvez em decorrência da dose de rtPA e do momento de administração. O estudo European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I usou dose mais alta de rtPA (1,2 mg/kg), e o ECASS II testou a dose de rtPA do NINDS (0,9 mg/kg; dose máxima, 90 mg) mas permitiu que os pacientes recebessem o fármaco até a sexta hora. Nenhum benefício significativo foi encontrado, mas análises *post hoc* detectaram melhora. O estudo ATLANTIS testou a dose de rtPA do NINDS entre 3 e 5 h e não observou benefício. Em virtude das diferenças acentuadas dos estudos, incluindo o fármaco e a dosagem empregados, o momento da trombólise e a gravidade do AVE, a eficácia precisa dos trombolíticos IV para o AVE isquêmico agudo permanece incerta. O risco de hemorragia intracraniana parece aumentar com AVE maiores, períodos mais longos desde o início dos sintomas e administração de doses de rtPA administradas mais altas. A dose estabelecida de 0,9 mg/kg fornecida IV em 3 h do início do AVE parece ser segura. Quando os dados de todos os estudos randomizados sobre rtPA IV são combinados, a eficácia é confirmada na janela temporal de < 3 h, e a eficácia provavelmente se estende até 4,5 h. Talvez seja possível selecionar pacientes após a janela de 3 h que se beneficiarão da trombólise por meio de técnicas neurorradiológicas avançadas (ver Exames de neuroimagem, adiante), mas esse recurso atualmente é experimental. O fármaco foi aprovado nos EUA, no Canadá e na Europa para o AVE agudo quando administrado nas primeiras 3 h após o início dos sintomas de AVE, e devem-se envidar todos os esforços para fornecê-lo o mais cedo possível dentro dessa janela de 3 h. O momento do início do AVE é definido como o momento em que os sintomas do paciente começaram ou o momento em que ele foi visto normal pela última vez. Um paciente que acorda com AVE tem o início definido como o momento em que ele foi dormir. O Quadro 364.1 resume os critérios de elegibilidade e as instruções para administração de rtPA IV.

TÉCNICAS ENDOVASCULARES O AVE isquêmico por oclusão de um grande vaso intracraniano resulta em altas taxas de morbidade e mortalidade. As oclusões desses vasos calibrosos [artéria cerebral média (ACM), artéria carótida interna e artéria basilar] geralmente envolvem um coágulo volumoso e com frequência não são desobstruídas apenas pelo rtPA IV. Por conseguinte, há interesse crescente no uso de trombolíticos por via intra-arterial para aumentar a concentração do fármaco no coágulo e minorar as complicações hemorrágicas sistêmicas. O estudo Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II detectou benefício da pró-uroquinase intra-arterial em oclusões agudas da ACM até a sexta hora após o início do AVE. O tratamento intra-arterial de oclusões da artéria basilar também pode ser benéfico a alguns pacientes. A administração intra-arterial de um agente trombolítico para AVE isquêmico agudo não foi aprovada pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA); muitos centros de AVE oferecem esse tratamento com base nesses dados.

A trombectomia mecânica endovascular recentemente mostrou-se promissora como tratamento alternativo do AVE agudo em pacientes que não são elegíveis, ou têm contra-indicações, aos trombolíticos ou naqueles que não apresentaram recanalização vascular com trombolíticos IV (ver Fig. 364.15). O estudo de braço único MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) investigou a capacidade de um novo dispositivo de trombectomia endovascular restaurar a permeabilidade de vasos intracranianos ocluídos em 8 h após o início de sintomas de AVE isquêmico. A recanalização do vaso-alvo ocorreu em 48% dos pacientes tratados e em 60% após o uso de métodos endovasculares adjuvantes, e a recanalização bem-sucedida após 90 dias correlacionou-se bem com um desfecho favorável. Com base nesses dados não-randomizados, o FDA aprovou esse dispositivo para revascularização de vasos ocluídos no AVE isquêmico agudo em 8 h após o início dos sintomas. Estudos recentes mostraram que é seguro empregar essa técnica até mesmo em pacientes que receberam rtPA IV mas não sofreram recanalização. Essa estratégia permite que centros especializados em AVE administrem rtPA aos pacientes elegíveis, e em seguida transfiram rapidamente os pacientes a centros gerais de AVE que ofereçam técnicas endovasculares.

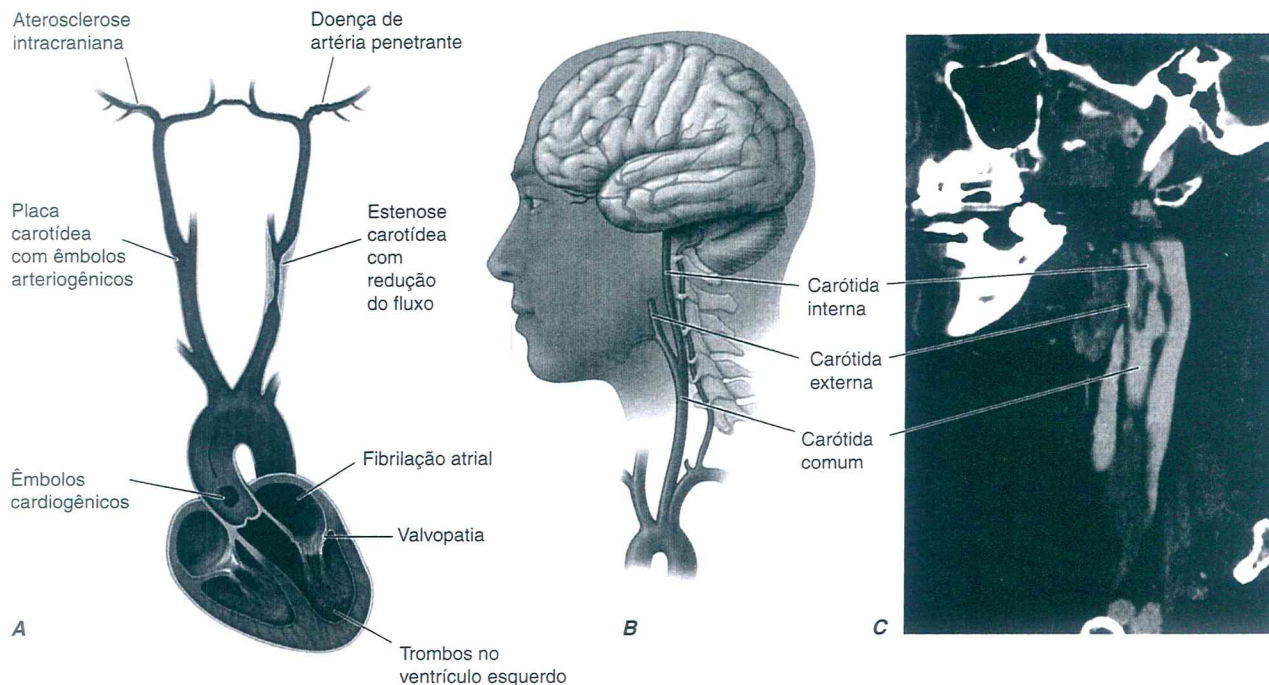


FIG. 364.3 Fisiopatologia do AVE isquêmico. **A.** Diagrama ilustrativo dos três principais mecanismos que originam o AVE isquêmico: (1) oclusão de um vaso intracraniano por êmbolo que se origina em local distante (p. ex., fontes cardiogênicas como fibrilação atrial ou êmbolos artério-arteriais de placas ateroscleróticas carotídeas), muitas vezes acometendo os grandes vasos intracranianos; (2) trombose *in situ* de um vaso intracraniano, geralmente afetando as pequenas artérias penetrantes que se originam nas principais artérias intracranianas; (3) hipoperfusão

causada por estenose limitante do fluxo de um grande vaso extracraniano (p. ex., carótida interna) ou intracraniano, freqüentemente gerando isquemia na "zona de fronteira". **B e C.** Diagrama e angio-TC reformada das artérias carótidas comum, interna e externa. Neste paciente, identificou-se uma estenose de alto grau da artéria carótida interna, que pode estar associada a êmbolos cerebrais ou a isquemia limitante do fluxo.

NEUROPROTEÇÃO A neuroproteção é o conceito de instituir um tratamento que prolonga a tolerância do cérebro à isquemia. Os fármacos que bloqueiam as vias dos aminoácidos excitatórios mostraram-se capazes de proteger os neurônios e a glia em animais, mas, apesar de vários estudos clínicos, seus efeitos benéficos ainda não foram demonstrados em seres humanos. A hipotermia é um tratamento neuroprotetor potente em pacientes com parada cardíaca (Cap. 269), e é neuroprotetora em modelos de AVE em animais, mas não foi estudada adequadamente em pacientes com AVE isquêmico.

CENTROS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E REABILITAÇÃO A assistência aos pacientes em unidades de AVE abrangentes seguida de serviços de reabilitação melhora os resultados neurológicos e reduz a mortalidade. A aplicação de protocolos clínicos e profissionais dedicados ao paciente com AVE pode melhorar a assistência. As equipes de AVE que oferecem avaliação de emergência 24 h por dia a pacientes com AVE agudo para tratamento clínico agudo e consideração de trombólise ou terapias endovasculares são importantes.

A reabilitação apropriada do paciente com AVE inclui fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia precoces. Visa a educar o paciente e sua família sobre o déficit neurológico do paciente, prevenir as complicações da imobilidade (p. ex., pneumonia, TVP e embolia pulmonar, escaras de decúbito na pele e contraturas musculares) e oferecer incentivo e instrução para a superação do déficit. O objetivo da reabilitação é possibilitar o retorno do paciente ao lar e maximizar a recuperação através de um esquema individualizado seguro e progressivo. Além disso, mostrou-se que o uso da terapia de contenção (imobilização do lado não-afetado) melhora a hemiparesia após o AVE, até mesmo anos após o evento, o que sugere que a fisioterapia pode recrutar vias neurais não utilizadas. Esse achado sugere que o sistema nervoso humano é mais adaptável do que originalmente se acreditava e estimulou pesquisas ativas sobre as estratégias físicas e farmacológicas que possam aumentar a recuperação neural a longo prazo.

ETIOLOGIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO

(Figs. 364 a 1 e 364.3 e Quadro 364.2.) Embora o tratamento inicial do AVE isquêmico agudo muitas vezes independa da etiologia, definir a causa é essencial para a redução do risco de recorrência. Deve-se dar atenção especial a fibrilação atrial e aterosclerose das carótidas, pois essas etiologias

têm estratégias comprovadas de prevenção secundária. A apresentação clínica e os achados do exame físico muitas vezes estabelecem a causa do AVE ou reduzem o número de possibilidades. O uso criterioso dos exames laboratoriais e neurorradiológicos conclui a avaliação inicial. No entanto, quase 30% dos AVE permanecem inexplicados após avaliação extensa.

O exame físico deve concentrar-se no sistema vascular periférico e cervical (ausculta das carótidas à procura de sopros, pressão arterial e comparação da pressão entre os braços), no coração (arritmia, sopros), nos membros (êmbolos periféricos) e na retina (efeitos da hipertensão e êmbolos de colesterol [placas de Hollenhorst]). Realiza-se um exame neurológico completo para localizar o AVE. O exame de neuroimagem quase sempre é realizado e é essencial para os pacientes que são candidatos a trombólise; pode ser combinado com a angiografia por TC ou RM para se avaliarem os vasos intracranianos (ver Exames de imagem, adiante). Uma radiografia de tórax, eletrocardiograma (ECG), exame de urina, hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, eletrólitos séricos, uréia e creatinina séricas, glicemia, teste sorológico para sífilis, lipidograma, tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina (PTT) muitas vezes são úteis e devem ser considerados em todos os pacientes. Um ECG pode mostrar arritmias ou revelar evidências de infarto agudo do miocárdio (IAM) recente.

Acidente vascular encefálico cardioembólico A embolia cardíaca é responsável por cerca de 20% de todos os AVE isquêmicos. O AVE causado por cardiopatia advém principalmente de embolia de material trombótico que se forma na parede atrial ou ventricular ou nas valvas cardíacas esquerdas. Então, esses trombos se desprendem e embolizam para a circulação arterial. O trombo pode fragmentar-se ou sofrer lise rapidamente, produzindo apenas um AIT. De outro modo, a oclusão arterial pode durar mais tempo, produzindo um AVE. Os AVE embólicos tendem a ter início súbito, com o déficit neurológico máximo aparecendo de uma vez. Com a reperfusão após isquemia mais prolongada, pode ocorrer hemorragia petequial dentro do território isquêmico. Isto em geral não tem importância clínica e deve ser distinguido da hemorragia intracraniana franca na região do AVE isquêmico, na qual o efeito de massa da hemorragia pode causar declínio da função neurológica.

QUADRO 364.2 CAUSAS DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Causas comuns	Causas incomuns
Trombose	Distúrbios com hipercoagulabilidade
AVE lacunar (de pequenos vasos)	Deficiência de proteína C
Trombose de grandes vasos	Deficiência de proteína S
Desidratação	Deficiência de antitrombina III
Oclusão embólica	Síndrome de anticorpos antifosfolípidios
Artério-arterial	Mutação do fator V de Leiden ^a
Bifurcação carotídea	Mutação G20210 da protrombina ^a
Arco da aorta	Câncer sistêmico
Dissecção arterial	Anemia falciforme
Cardioembólica	β -talassemia
Fibrilação atrial	Policitemia vera
Trombo mural	Lúpus eritematoso sistêmico
Infarto do miocárdio	Homocisteinemia
Miocardioinfarto dilatado	Púrpura trombocitopênica trombótica
Lesões valvares	Coagulação intravascular disseminada
Estenose mitral	Disproteïnemias
Valva mecânica	Síndrome nefrótica
Endocardite bacteriana	Doença inflamatória intestinal
Embolia paradoxal	Contraceptivos orais
Comunicação interatrial	Trombose de seio venoso ^b
Persistência do forame oval	Displasia fibromuscular
Aneurisma do septo atrial	Vasculite
Contraste do eco espontâneo	Vasculite sistêmica (PAN, de Wegener, de Takayasu, arterite de células gigantes)
	Vasculite primária do SNC
	Meningite (sífilis, tuberculose, fúngica, bacteriana, herpes-zoster)
	Cardiogênicas
	Calcificação da valva mitral
	Mixoma atrial
	Tumor intracardíaco
	Endocardite marântica
	Endocardite de Libman-Sacks
	Vasospasmo da hemorragia subaracnóide
	Drogas: cocaína, anfetamina
	Doença de moimoi
	Eclâmpsia

^aCausam principalmente trombose de seio venoso.

^bPode estar associada a qualquer distúrbio com hipercoagulabilidade.

Nota: SNC, sistema nervoso central; PAN, poliarterite nodosa.

Os êmbolos oriundos do coração alojam-se com maior frequência na ACM, na artéria cerebral posterior (ACP), ou em um de seus ramos; infreqüentemente, o território da artéria cerebral anterior (ACA) é envolvido. Êmbolos grandes o suficiente para ocluir o tronco da ACM (3 a 4 mm) acarretam grandes infartos que afetam a substância cinzenta e branca profunda e algumas partes da superfície cortical e sua substância branca subjacente. Um êmbolo pequeno pode ocluir um ramo arterial cortical ou penetrante pequeno. A localização e o tamanho do infarto dentro de um território vascular dependem da extensão da circulação colateral.

As causas mais significativas de AVE cardioembólico na maior parte do mundo são fibrilação atrial não-reumática (muitas vezes chamada de não-valvar), IAM, valvas protéticas, cardiopatia reumática e cardiomiopatia isquêmica (Quadro 364.2). Os distúrbios cardíacos que produzem embolia cerebral são discutidos nos capítulos sobre cardiopatias. Alguns aspectos pertinentes serão enfatizados aqui.

A fibrilação atrial não-reumática é a causa mais comum de embolia cerebral. O suposto mecanismo de AVE é a formação de trombo no átrio fibrilante ou apêndice atrial, com subsequente embolização. Os pacientes com fibrilação atrial correm um risco anual médio de AVE de cerca de 5%. O risco varia segundo a presença de certos fatores de risco, como idade mais avançada, hipertensão, disfunção do ventrículo esquerdo, embolia prévia de origem cardíaca, estenose mitral, valva cardíaca protética ou diabetes. Os pacientes com menos de 65 anos sem nenhum desses fatores de risco correm um risco anual médio de AVE de cerca de 0,5%, enquanto aqueles com a maioria dos fatores têm uma taxa de cerca de 15% por ano. O aumento do átrio esquerdo e a insuficiência cardíaca congestiva são fatores de risco adicionais para a formação de trombos atriais. A cardiopatia reumática geralmente causa AVE isquêmico quando há estenose mitral proeminente ou

QUADRO 364.3 RECOMENDAÇÕES DE CONSENSO PARA PROFILAXIA ANTITROMBÓTICA NA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Idade	Fatores de risco ^a	Recomendação
Idade \leq 65	≥ 1	Varfarina para INR de 2 a 3
	0	Ácido acetilsalicílico
Idade 65 a 75	≥ 1	Varfarina para INR de 2 a 3
	0	Varfarina para INR de 2 a 3 ou ácido acetilsalicílico
Idade > 75		Varfarina para INR de 2 a 3

^aOs fatores de risco incluem ataque isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico prévio, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, diabetes, embolia sistêmica, estenose mitral, valva cardíaca protética.

Fonte: modificado de DE Singer et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 126:4295, 2004, com autorização.

fibrilação atrial. As diretrizes para o uso de varfarina e ácido acetilsalicílico na prevenção secundária baseiam-se nos fatores de risco (Quadro 364.3).

Um IAM recente pode ser fonte de êmbolos, especialmente quando é transmural e afeta a parede ventricular anteroapical, e mostrou-se que a anticoagulação profilática após o IAM reduz o risco de AVE. O prolapso da valva mitral não costuma ser fonte de êmbolos, a menos que seja grande.

A embolização paradoxal ocorre quando trombos venosos migram para a circulação arterial, em geral através de um forame oval persistente ou comunicação interatrial. O ecocardiograma com contraste de bolha (injeção IV de solução salina agitada associada a ecocardiografia transtorácica ou transesofágica) pode demonstrar um *shunt* cardíaco direita-esquerda, revelando o percurso da embolização paradoxal. Como alternativa, deduz-se a presença de *shunt* direita-esquerda se, imediatamente após a injeção IV de solução salina agitada, a "assinatura" ultra-sonográfica das bolhas é observada durante avaliação da ACM por Doppler transcraniano; devem-se considerar MAV pulmonares se esse teste for positivo mas o ecocardiograma não revelar um *shunt* intracardíaco. Ambas as técnicas são altamente sensíveis para a detecção de *shunts* direita-esquerda. Além de coágulo venoso, os êmbolos de gordura e tumor, endocardite bacteriana, ar intravenoso e êmbolos de líquido amniótico associado ao parto às vezes são responsáveis por embolização paradoxal. A importância do *shunt* direita-esquerda como causa de AVE é controversa, particularmente porque tais *shunts* ocorrem em cerca de 15% da população geral. Alguns estudos sugeriram que o risco só está elevado na presença de aneurisma coexistente do septo atrial. A presença de uma fonte venosa de êmbolo, mais comumente trombose venosa profunda, pode servir de confirmação da importância do *shunt* direita-esquerda em determinado caso.

A endocardite bacteriana pode causar vegetações valvares que às vezes geram vários êmbolos sépticos. O aparecimento de sinais e sintomas multifocais em paciente com AVE torna mais provável a endocardite bacteriana. Ocorrem infartos de tamanho microscópico, e grandes infartos sépticos podem evoluir para abscessos cerebrais ou causar hemorragia dentro do infarto, o que geralmente impede o uso de anticoagulação ou trombolíticos. Os aneurismas micóticos causados por êmbolos sépticos dão origem a HSA ou hemorragia intracerebral.

Acidente vascular encefálico embólico artério-arterial A formação de trombos em placas ateroscleróticas pode embolizar para artérias intracranianas, produzindo AVE embólico artério-arterial. De outro modo, um vaso enfermo pode sofrer trombose aguda; o resultante bloqueio causa AVE devido à isquemia dentro da região cerebral por ele suprida. À diferença dos vasos miocárdicos, a embolia artério-arterial, em vez de trombose local, parece ser o mecanismo vascular dominante que causa isquemia. Qualquer vaso enfermo pode ser a fonte, incluindo o arco aórtico e as artérias carótidas comuns, as carótidas internas, vertebrais e basilar. A aterosclerose da bifurcação carotídea é a fonte mais comum de embolia artério-arterial, e tratamentos específicos mostraram-se eficazes na redução do risco.

ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA A aterosclerose dentro da artéria carótida ocorre mais freqüentemente na bifurcação da artéria carótida comum e na carótida interna proximal. Ademais, o sifão carotídeo (dentro do seio cavernoso) também é vulnerável a aterosclerose. Sexo masculino, idade mais avançada, tabagismo, hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia são fatores de risco da doença carotídea, bem como para AVE em geral (Quadro 364.3).