

Wake-Up Stroke: relato de caso, importância e perspectivas futuras

Wake-Up Stroke: case report, importance and future perspectives

Natalia Trombini Mendes ¹, Rônney Pinto Lopes ¹, Vivian Dias Baptista Gagliardi ¹,
Rubens José Gagliardi ²

Resumo

Introdução: Um quarto dos pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) despertam com os déficits neurológicos, uma condição denominada wake-up stroke (WUS). A ressonância magnética (RM) vem sendo cada vez mais utilizada na fase aguda desses casos para estimar de forma confiável que o evento cerebrovascular ocorreu em menos de 4.5 horas, tornando esses pacientes candidatos à trombólise endovenosa. O objetivo deste estudo é relatar o primeiro caso de WUS trombolisado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e difundir essa importante modalidade de tratamento. **Relato do Caso:** Paciente do sexo feminino, de 73 anos, admitida com relato de ter despertado com novo déficit neurológico focal, após ter ido dormir assintomática. Ao exame neurológico, apresentava acometimento de múltiplos nervos cranianos, disartria e ataxia à esquerda. RM de crânio evidenciou lesão em região pontina com aumento do sinal na sequência de imagem ponderada em difusão (DWI) e ausência de imagem correspondente na sequência de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR), caracterizando o mismatch DWI-FLAIR. A paciente foi submetida à trombólise endovenosa, com melhora completa dos déficits até o final da internação. **Conclusão:** O caso descrito é comum na prática clínica, porém o uso do trombolítico guiado pela RM ainda é pouco empregado. O conhecimento de que técnicas de neuroimagem podem ser utilizadas como indicativo de janela terapêutica para trombólise é de fundamental importância,

uma vez que pode beneficiar uma parcela significativa de casos selecionados, melhorando consideravelmente o desfecho funcional.

Palavras chave: Acidente vascular cerebral, Trombólise terapêutica, Alteplase

Abstract

Introduction: One in every four patients with ischemic stroke awakens with the neurologic deficits, a condition named wake-up stroke (WUS). Magnetic resonance imaging (MRI) has been increasingly used in the acute phase of these cases to reliably estimate that the event occurred in less than 4.5 hours, identifying those that could benefit from reperfusion treatment. The aim of this study is to report the first case of WUS treated with alteplase in the Santa Casa of Sao Paulo Hospital and to disseminate this important treatment modality. **Case Report:** A 73-year-old woman admitted with a complaint of waking-up with a new focal neurologic symptom after going to sleep asymptomatic. On neurologic exam, she presented multiple cranial nerves disfunctions, dysarthria and left ataxia. MRI showed a left pontine lesion with increased signal in diffusion weighted imaging (DWI) sequence and the absence of a corresponding image in fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence, characterizing the DWI-FLAIR mismatch. The patient underwent intravenous thrombolysis with complete resolution of neurologic deficits before hospital discharge. **Conclusion:** The reported case is common in daily practice; however, MRI-guided thrombolysis is not generally performed. Knowledge that neuroimaging techniques can be used to determine the therapeutic window for thrombolysis is of fundamental importance since it can benefit a substantial group of selected patients by considerably improving their functional outcomes.

Keywords: Stroke, Thrombolytic therapy, Alteplase

Introdução

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVC) é uma causa extremamente comum de morte e in-

1. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. Serviço de Neurologia. São Paulo – SP – Brasil

2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. São Paulo - SP - Brasil

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. Serviço de Neurologia. São Paulo – SP – Brasil

Endereço para correspondência: Natalia Trombini Mendes. Rua Dr. Cesário Motta Jr., 112. Edifício Conde Lara, 3º andar – 01221-020 - São Paulo – SP. E-mail: natalia.tmendes@gmail.com

Declaração de Conflito de Interesse: Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesse sobre o tema apresentado.

capacidade em todo o mundo. Estima-se que 14 a 27% dos pacientes com AVC acordam com déficits neurológicos, uma condição chamada *wake-up stroke* (WUS)⁽¹⁻³⁾. Nesses casos, o horário do ictus é incerto e, se considerado o horário quando o paciente foi visto bem pela última vez, geralmente antes de dormir, possivelmente o enquadraria fora da janela terapêutica para trombólise endovenosa de 4.5h do início dos sintomas. Porém, uma porcentagem considerável desses eventos provavelmente ocorre nas últimas horas antes de despertar e poderia apresentar melhor desfecho com a administração de trombolítico⁽⁴⁾.

Reconhecidamente, quando os pacientes incluídos dentro da janela terapêutica para trombólise endovenosa são submetidos à RM, nota-se um hipsinal na sequência de difusão, DWI (*diffusion-weighted imaging*), que se altera em minutos após o evento isquêmico, e ausência de alteração do sinal radiológico na sequência FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*)⁽⁵⁻⁹⁾. Esse conjunto de achados é denominado *mismatch* DWI-FLAIR e seria preditivo de que os sintomas iniciaram em menos de 4.5 horas, visto que a sequência FLAIR pode demorar de 3 a 4.5h para apresentar alterações. Apesar do conhecimento acerca das alterações radiológicas na fase aguda do AVC não ser recente, apenas nos últimos anos se demonstrou de forma consistente que a trombólise seria benéfica para pacientes com ictus incerto e presença de *mismatch* DWI-FLAIR⁽²⁻³⁾. O objetivo deste estudo é relatar o primeiro caso de WUS submetido à trombólise endovenosa na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, um hospital quaternário de São Paulo, além de difundir o conhecimento desse tipo de abordagem de fundamental importância para os clínicos e neurologistas.

Descrição do Caso

Os procedimentos foram realizados de acordo com os padrões éticos do comitê institucional responsável por experimentação humana e com a Declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 1983.

Número de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: 4.052.907

Número CAAE: 31624620.0.0000.5479

Paciente do sexo feminino, de 73 anos, com antecedente de hipertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo, procurou o Pronto Socorro com queixa de cefaleia, vertigem, alteração da visão e dificuldade para deambular notados ao despertar, duas horas antes da admissão hospitalar. Ela afirmava ter ido dormir assintomática no dia anterior. Ao exame, apresentava-se hemodinamicamente estável, com pressão arterial de 130/70 mmHg, além de evidente ptose palpebral em olho direito, diplopia binocular,

paralisia do olhar conjugado para a esquerda, paralisia facial esquerda, disartria moderada e ataxia à esquerda, totalizando sete pontos na escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Ela foi prontamente encaminhada para realização de RM de crânio, incluindo as sequências DWI, FLAIR e aquelas para avaliação vascular (*susceptibility weighted imaging* [SWI] e angiografia). Uma lesão isquêmica em tronco encefálico, acometendo o colículo facial e o fascículo longitudinal medial à esquerda, era visível na sequência DWI (Figura 1A), sem imagem correspondente na sequência FLAIR (Figura 1B), caracterizando a presença de *mismatch* DWI-FLAIR. A paciente foi então submetida à trombólise endovenosa com dose convencional de alteplase (0.9 mg/kg, sendo 10% da dose administrada em *bolus* e o restante em infusão de 60 minutos) e apresentou melhora completa dos sinais e sintomas neurológicos ao final de um período de 72h de internação, com um escore de zero no NIHSS. Ela não apresentou complicações após o tratamento e o escore na escala de Rankin modificada era de zero, na alta hospitalar.

Discussão

O caso descrito representa um subgrupo específico e frequente no contexto do AVC, porém desprivilegiado do ponto de vista terapêutico devido à necessidade de se confirmar o tempo de início dos déficits neurológicos para instituir o tratamento trombolítico, com base nas mais recentes diretrizes⁽¹⁰⁾.

Estudos observacionais que compararam pacientes com WUS e que apresentaram início conhecido não mostraram diferenças significativas quanto às características demográficas (gênero, idade e fatores de risco) dos dois grupos⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Vários padrões nos exames de imagem têm sido utilizados na identificação de pacientes elegíveis para a terapia de reperfusão. Através de sequências específicas, a RM multiparamétrica identifica as alterações dinâmicas que ocorrem nas primeiras horas da isquemia cerebral aguda. A redução do fluxo sanguíneo cerebral por oclusão de uma artéria intracraniana resulta em disrupção do balanço energético e edema citotóxico nos primeiros minutos do AVC, representado pela hiperintensidade na sequência DWI e reduzido coeficiente de difusão aparente (mapa de ADC). Durante as 1-4h seguintes, com a progressão da cascata isquêmica, há quebra da barreira hematoencefálica e extravasamento de macromoléculas para o espaço extracelular, com aumento da osmolaridade tecidual. A sequência FLAIR é responsável por detectar esse estágio de edema vasogênico, sendo superior à imagem em T2, especialmente em lesões próximas ao espaço do líquido cefalorraquidiano^(4,15,16).

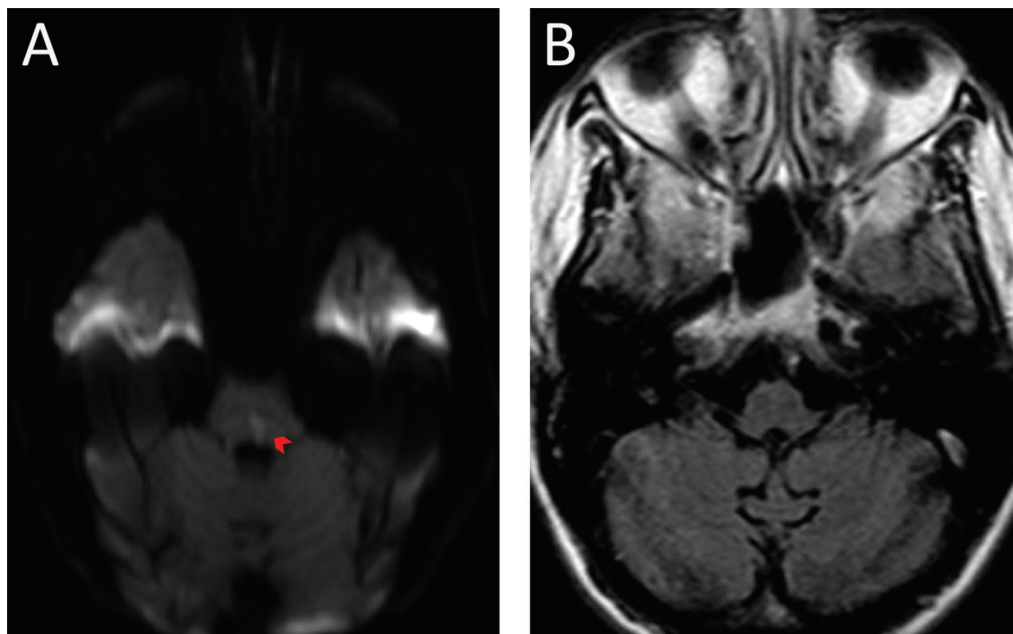


Figura 1. Ressonância magnética do encéfalo. **A**, sequência DWI mostrando lesão isquêmica em ponte (seta vermelha). **B**, ausência de imagem isquêmica correspondente na sequência FLAIR (presença de *mismatch* DWI-FLAIR).

O estudo observacional multicêntrico PRE-FLAIR mostrou que o conceito baseado na negatividade da sequência FLAIR apresenta especificidade e valor preditivo positivo de 78% e 83%, respectivamente, para prever que o AVC ocorreu na janela terapêutica de 4.5h⁽⁹⁾.

A partir dessas observações, o estudo multicêntrico WAKE-UP⁽³⁾ demonstrou melhor desfecho funcional dos pacientes com WUS, em que o *mismatch* DWI-FLAIR foi utilizado como critério para tratamento trombolítico com alteplase, em relação ao placebo (53.3% e 41.8% com escala modificada de Rankin de 0-1 em 90 dias, respectivamente). A presença de lesão maior que um terço do território da artéria cerebral média, indicação de trombectomia e AVC com NIHSS maior que 25 foram excluídos do estudo. Este estudo também demonstrou que a taxa de transformação hemorrágica sintomática, complicação mais temida do tratamento trombolítico, foi de 2% no grupo tratado com alteplase, cuja frequência é semelhante àquela encontrada no tratamento convencional.

No caso relatado, além das sequências DWI e FLAIR, foram realizadas a imagem ponderada em suscetibilidade magnética (*susceptibility weighted imaging* – SWI) e angiografia por RM para excluir sangramento e oclusão de grande vaso viável ao tratamento endovascular, respectivamente. O benefício da alteplase no paciente selecionado é evidente pela redução importante do NIHSS após o tratamento, assim como a ausência de sintomas na alta hospitalar.

Outro importante padrão radiológico é o *mismatch* difusão-perfusão, que também tem sido investigado

na detecção de sinais precoces de isquemia. Enquanto o *mismatch* DWI-FLAIR estima informação de tempo de lesão, as sequências de difusão e perfusão no exame de RM de crânio determinam a qualidade do dano tecidual agudo, distinguindo um *core* isquêmico irreversível de uma área de parênquima cerebral hipoperfundida potencialmente viável, denominada penumbra⁽⁴⁾. Segundo uma recente meta-análise, os pacientes com AVC que apresentaram *mismatch* pela análise de tomografia computadorizada (TC) com perfusão ou RM com perfusão-difusão e receberam alteplase entre 4.5-9h do início dos sintomas ou após acordar sintomáticos (WUS) apresentaram melhor desfecho funcional em relação ao grupo placebo⁽¹⁷⁾. Além disso, o risco foi comparável a estudo prévio que utilizou a alteplase na janela terapêutica de 0 a 4.5h⁽¹⁸⁾.

Além da trombolise, a compreensão da fisiopatologia do AVC aliada às técnicas de imagem modernas possibilitou a identificação de candidatos à trombectomia mecânica. Os estudos DEFUSE-3⁽¹⁹⁾ e DAWN⁽²⁰⁾ mostraram benefício da trombectomia estendida em até 16h ou 24h da última vez em que o paciente foi visto bem, respectivamente, nos casos envolvendo oclusão de grande vaso, com grandes áreas de penumbra e pequeno volume de *core* isquêmico. Os dois estudos demonstraram, numa população altamente selecionada, que para atingir a independência funcional de um paciente 90 dias após o AVC (escala de Rankin modificada 0-2), o número necessário de pacientes para tratar com sucesso (NNT) foi de 3.6 no estudo DEFUSE-3 e 2.8 no estudo DAWN.

A importância dessa pesquisa se situa fundamen-

talmente na possibilidade de ofertar, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento trombolítico guiado por recursos diagnósticos avançados que predizem o tempo de início dos sintomas do AVC isquêmico. Além disso, destaca-se que os recursos técnicos e profissionais permitem realizar esse tratamento em nosso serviço, incluindo a equipe de neurocirurgia no apoio ao tratamento dos eventos adversos da trombólise com alteplase, dos quais a hemorragia intracraniana sintomática é a mais temida.

Uma limitação do estudo é a ausência de efeito comparativo da intervenção realizada no caso devido à ausência de grupo controle. Além disso, como se trata de um estudo de centro único com disponibilidade de exame de neuroimagem avançada no contexto das emergências neurológicas, são escassos os estudos clínicos nacionais para fins de comparação.

Comentários Finais

Diversos estudos já demonstraram que o *mismatch* DWI-FLAIR por meio da RM é capaz de prever de forma confiável que o evento isquêmico ocorreu em menos de 4.5 horas^(5,7-9). O benefício do uso de alteplase para pacientes com *mismatch* DWI-FLAIR também já foi elucidado em estudos internacionais recentes^(3,6). No entanto, essa abordagem ainda não havia sido implementada no nosso serviço, assim como em diversos centros hospitalares do SUS.

Conclusão

O conhecimento dessa modalidade diagnóstica utilizada para guiar a conduta terapêutica deve ser difundido, pois pode impactar positivamente uma parcela significativa de pacientes na fase aguda do AVC, reduzindo as sequelas neurológicas e melhorando o desfecho global.

Referências

- Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke*. 1998; 29(9):1873-5.
- Barreto AD, Martin-Schild S, Hallevi H, Morales MM, Abraham AT, Gonzales NR, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*. 2009; 40:827-32.
- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379(7):611-22.
- Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update. *Front Neurol*. 2014; 5:35.
- Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krützelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009; 65(6):724-32.
- Thomalla G, Fiebich JB, Østergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*. 2014; 9(6):829-36.
- Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Sakai K, Iwanaga T. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2010; 293(1-2):39-44.
- Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas J-L, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology*. 2010; 257(3):782-92.
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):978-86.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3):e46-110.
- Silva GS, Lima FO, Camargo ECS, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(4):336-42.
- Moradiya Y, Janjua N. Presentation and Outcomes of "Wake-Up Strokes" in a Large Randomized Stroke Trial: Analysis of Data from the International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8):e286-92.
- Reid JM, Dai D, Cheripelli B, Christian C, Reidy Y, Gubitza GJ, et al. Differences in wake-up and unknown onset stroke examined in a stroke registry. *Int J Stroke*. 2015;10(3):331-5.
- Dankbaar JW, Bienfait HP, van den Berg C, Bennink E, Horsch AD, van Seeters T, et al. Wake-Up Stroke versus Stroke with Known Onset Time: Clinical and Multimodality CT Imaging Characteristics. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(5-6):236-44.
- Thomalla G, Gerloff C. Treatment concepts for wake-up stroke and stroke with unknown time of symptom onset. *Stroke*. 2015;46(9):2707-13.
- Huang X, Alakbarzade V, Khandanpour N, Pereira AC. Management of a wake-up stroke. *Pract Neurol*. 2019;19(4):326-31.
- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; 394(10193):139-47.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384(9958):1929-35
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378(8):708-18.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018; 378(1):11-21.

Trabalho recebido: 20/04/2020
Trabalho aprovado: 01/10/2020
Trabalho publicado: 28/10/2020