

**Manipulação da pressão arterial no acidente vascular
cerebral isquêmico agudo**

PPG em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Tese de Doutorado

Candidato: Luiz Antônio Nasi

Prof. Orientador: Dr. Miguel Gus

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Nasi, Luiz Antonio

Manipulação da pressão arterial no acidente vascular cerebral isquêmico agudo / Luiz Antonio Nasi. -- 2015.

90 f.

Orientador: Miguel Gus.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. acidente vascular cerebral. 2. acidente vascular cerebral isquêmico agudo. 3. hipertensão arterial. 4. pressão arterial. I. Gus, Miguel, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos	Pag n° 04
Lista de abreviaturas e definições de termos	Pag n° 05
Principais Ensaios Clínicos e Registros citados no estudo	Pag n° 06
Base Teórica	
-Introdução	Pag n° 08
-Mecanismos fisiopatológicos relativos a HAS e ao AVC	Pag n° 09
-Manipulação pressórica no AVC-I agudo	Pag n° 11
-Comparação entre os principais ensaios clínicos que avaliaram o efeito da redução da pressão arterial no AVC agudo	Pag n° 14
-Elevação ativa da PA	Pag n° 15
Justificativa do estudo	Pag n° 17
Hipótese	Pag n° 18
Objetivos	Pag n° 19
Referências da base teórica	Pag n° 20
Artigo em Português	Pag n° 29
Artigo em inglês	Pag n° 55
Conclusões	Pag n° 81
Aplicabilidade clínica	Pag n° 82
Anexo 1 (método e intervenções)	Pag n° 84
Anexo 2 (desenho do estudo)	Pag n° 88
Anexo 3 (termo de consentimento)	Pag n° 89

Agradecimentos

1. aos colegas médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem da Unidade Vascular do Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre responsáveis por manter o cuidado aos pacientes durante todo o período de monitorização e intervenções do estudo.
2. ao grupo de neurologistas, residentes, e *fellows* do Serviço de Neurologia pela avaliação neurológica continuada dos pacientes.
3. ao Dr. Miguel Gus por ter acreditado neste projeto e estimulado a condução de um estudo que tivesse a originalidade de um ensaio clínico na busca da resposta a uma antiga indagação clínica: qual a pressão arterial ideal na fase aguda do AVC?
4. um agradecimento especial à Dra Sheila Martins a qual foi parceira constante desde a criação do projeto AVC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre até a revisão neurológica dos casos e a revisão do artigo original. O talento e o entusiasmo da Dra. Sheila contagia a todos que trabalham com ela.
5. um agradecimento imprescindível à minha mulher Sheila Martins.
6. ao Prof. Craig Anderson o nosso muito obrigado pela inestimável contribuição na revisão do artigo para publicação em língua inglesa.
7. Por fim um agradecimento aos pacientes do estudo que as vezes de forma simplória e talvez sem bem entender a importância da sua participação permitiram conduzir esta pesquisa clínica.

Lista de abreviaturas e definições de termos

AVC-I: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

AVCH: Acidente Vascular cerebral hemorrágico

AVC CE: AVC cardioembólico

ASPECTS: Alberta Stroke Program CT Score

DP: desvio padrão

DE: Departamento de Emergência

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HICs: Hemorragia Intracraniana sintomática

MAPAS: *Manipulation of Arterial blood Pressure in Acute ischemic Stroke* (Manipulação da Pressão Arterial na fase Aguda do AVC Isquêmico)

PA: Pressão Arterial Sistêmica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

TC: Tomografia Computadorizada

(w) **mRs:** *modified Rankin score* (escore de Rankin modificado)

(w) **NIHSS:** *National Institute Health Stroke Scale* (Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde)

(w) **TOAST:** *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (Classificação dos subtipos de AVC Isquêmico)

(w) abreviaturas mantidas originalmente em inglês por serem consagradas na prática médica brasileira.

Principais Ensaios Clínicos e Registros citados no estudo (ano de publicação)

ACCESS¹ Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors (2003)

BEST² Low dose beta blockade in acute stroke (1988)

CATIS³ China antihypertensive trial in acute ischemic stroke (2014)

ENOS⁴ 'Efficacy of nitric oxide in stroke' (2014)

CHHIPS⁵ Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (2009)

INWEST⁶ Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke (2000)

IST⁷ International Stroke Trial (2002)

PROGRESS⁸ Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen (2001)

INTERACT-2⁹ Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage (2013)

SAMURAI rt-PA¹⁰ Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: The SAMURAI rt-pa registry (2013)

SCAST¹¹ The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (2011)

BASE TEÓRICA

Introdução

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é o fator de risco modificável mais importante para a ocorrência do acidente vascular encefálico (AVC).^{12,13} Estima-se que 54% dos casos de AVC no mundo sejam atribuídos a HAS.¹⁴

No Brasil, o AVC é a principal causa de morte e coloca o país como a nação com a maior taxa de letalidade por AVC da América Latina.¹⁵ Além disso, os custos do tratamento na fase aguda estão substancialmente relacionados às complicações clínicas hospitalares: intercorrências pulmonares, cuidados de UTI e neuro-intervenção.¹⁶ Dados de 2007 mostram que o AVC Isquêmico (AVC- I) é a forma de apresentação mais frequente da doença cerebrovascular no Brasil conforme estudo envolvendo 3 capitais das regiões nordeste e sudeste do país (Natal, João Pessoa e São Paulo). Nesta série, o subtipo isquêmico representou 83,6% dos casos comparado ao subtipo hemorrágico (relação 4:1) embora o AVC Hemorrágico (AVC-H) tenha tido taxas de mortalidade de 28 dias superiores às do AVC-I (19,8%; IC95% 13,6–26,0 *versus* 11,1%; IC95% 8,9–13,3).¹⁷

O tratamento anti-hipertensivo é a base da prevenção primária e secundária do AVC. Uma meta-análise envolvendo 108 ensaios clínicos e 464.000 indivíduos demonstrou que a redução de 10 mmHg na pressão sistólica ou 5 mmHg na diastólica reduz em 41% (33% a 48%) a ocorrência de AVC.¹⁸ Este efeito corresponde, de forma bastante aproximada, ao valor de 36% previsto pelas análises observacionais.^{18, 19, 20} Portanto, o benefício do uso de anti-hipertensivos na prevenção do AVC é explicado unicamente pela redução da pressão arterial (PA) independente da classe de antihipertensivos¹⁸.

O controle pressórico na fase aguda do AVC (primeiras 24h) entretanto ainda é controverso especialmente no subtipo isquêmico pelo receio de expansão da área do infarto com a redução da PA durante as primeiras horas do evento.

Mecanismos fisiopatológicos envolvendo a HAS e o AVC

Em condições normais, o fluxo sanguíneo cerebral é regulado pela relação entre a pressão de perfusão cerebral (PPC) e a resistência vascular cerebral, mantendo-se constante ao redor de 50ml/100g/min mesmo com flutuações diárias da PAM entre 60 e 150 mmHg. A PPC por sua vez representa a diferença entre a Pressão Arterial Média (PAM) e a Pressão intracraniana.

Na HAS crônica, várias alterações ocorrem na parede dos vasos sanguíneos incluindo hipertrofia do músculo liso, remodelamento vascular, deposição de colágeno e mudanças no padrão de relaxamento endotélio-dependente.²¹ A diminuição do diâmetro luminal e a menor elasticidade vascular decorrente destas modificações morfológicas elevam os limites da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. Esta resposta adaptativa dos vasos sanguíneos, embora evite que aumentos da PA produzam dano vascular, levam à diminuição da motilidade (vasodilatação e vasoconstrição) face a diferentes demandas metabólicas do tecido cerebral isquêmico. Sintomas de hipóxia cerebral por exemplo, foram observados mesmo com PAM de 68mmHg em pacientes hipertensos crônicos comparados a valores de 40mmHg em indivíduos normotensos.²²

A redução da perfusão cerebral que ocorre ao redor da zona de infarto cerebral durante a fase aguda do AVC leva a perda da atividade elétrica e da função da bomba iônica com consequente acidose e hipóxia regional contribuindo para as alterações do fluxo sanguíneo regional.²³ Esta região de tecido estruturalmente viável, mas funcionalmente comprometido é chamada de penumbra isquêmica. A capacidade da área de penumbra isquêmica permanecer viável depende não só do grau de redução do fluxo local, mas também do tempo de hipoperfusão. A partir de determinado patamar pressórico e de perfusão pode ocorrer recuperação completa da área de penumbra isquêmica ou conversão da área de penumbra isquêmica em zona de infarto com lesão neuronal irreversível.²⁴ A perda da

autorregulação na área do infarto cerebral especialmente na área da penumbra isquêmica foi observada experimentalmente em babuínos.²⁵ Neste modelo animal a perda da autorregulação ocorria quando o fluxo sanguíneo cerebral caía abaixo de 20% do fluxo basal e quando era mantido maior que 40% do basal a perda era apenas parcial. A perda da autorregulação também foi estudada em humanos observando-se que na fase aguda do AVC-I a extensão do infarto pode ter repercussão inclusive no fluxo sanguíneo do hemisfério cerebral contralateral dependendo da extensão e localização do AVC-I.²⁶ Em uma série de 32 pacientes com oclusão da artéria cerebral média, Meyer e cols.²⁷ demonstraram que a perda da autorregulação foi mais pronunciada imediatamente após o episódio isquêmico nos pacientes com acometimento de tronco, hemisférico extenso ou naqueles com lesões sub-corticais. No AVC-I agudo, com a quebra da autoregulação a PPC é praticamente dependente da PAM.²⁴ Apesar disto, estudos com tomografia por emissão de pósitrons (PET) medindo o fluxo sanguíneo cerebral antes e depois da redução da PA em pacientes com AVC-I agudo não mostraram diferenças no tamanho da área de hipoperfusão no hemisfério ipsilateral.²⁸

Tentando relacionar o tipo de AVC e valores pressóricos iniciais com o prognóstico clínico, Semplicini e cols.²⁹ avaliaram uma série de 92 pacientes com idades entre 47 e 96 anos. Destes, 17% apresentaram infarto completo da circulação anterior, 33% parcial, 37% lacunar e 13% infarto da circulação posterior. Trinta por cento tiveram origem cardioembólica, 32% aterotrombótica, e 37% lacunares. Oitenta por cento dos pacientes tinham HAS prévia. Durante as primeiras 24 horas da internação, a PAS variou entre 140 a 220mmHg e a PAD entre 70 e 110mmHg. A PA inicial foi mais elevada no tipo lacunar quando comparado com os demais tipos. Os pacientes com melhor resultado cursaram com maior pressão arterial durante as primeiras 24 horas. A conclusão do estudo foi de que o resultado neurológico foi fortemente influenciado pela gravidade do AVC (estimado pelo NIHSS) e pelo valor da PA na admissão, sugerindo que quanto melhor for a condição

neurológica inicial e maior a pressão arterial melhor o resultado neurológico tardio. AVC lacunar e PA mais elevada na admissão foram associadas com melhor prognóstico, ao passo que a pior evolução foi observada nos os pacientes com infarto de circulação posterior e PA mais baixa. Os autores concluíram também que não foi encontrada nenhuma evidência de que, dentro da faixa de pressão relatada acima, a hipertensão tenha sido prejudicial e que a sua redução possa ser benéfica.

Portanto, o prognóstico do indivíduo durante a fase aguda do AVC-I dependerá da sua condição prévia (na grande maioria são indivíduos com alterações crônicas secundárias à HAS prévia), da extensão e da localização do AVC e, talvez, dos valores pressóricos durante as primeiras horas do evento.

Manipulação pressórica no AVC agudo

Elevação e redução espontânea da PA ocorrem na fase aguda do AVC. Os principais fatores citados como responsáveis pela elevação da PA são: perda da autorregulação,³⁰ dano ou compressão das regiões do cérebro que regulam o sistema nervoso autônomo,³¹ fatores neuroendócrinos,^{32,33} dor, retenção urinária e estresse psicológico.^{34,35} Redução espontânea da PA também costuma ocorrer nas primeiras horas do AVC estendendo-se até o final da primeira semana,³⁶ embora 40% dos pacientes permaneçam hipertensos.³⁷

Fischer e cols.³⁸ mostraram que a PAS eleva-se substancialmente em relação aos níveis habituais na fase aguda do AVC-I e AVC-H, embora tal efeito seja mais acentuado no subtipo hemorrágico. Este achado sugere que os potenciais riscos e benefícios do tratamento da PA na fase aguda devam diferir entre os dois subtipos.

Numa série de 2007 envolvendo 563.704 pacientes adultos com AVC que se apresentaram nos serviços de emergência dos Estados Unidos mais de 2/3 chegaram com PAS maior que 140 mmHg, sendo 67% dos casos AVC-I, 75% dos casos de AVC-H e 100%

daqueles com hemorragia subaracnóide.³⁹ Além disso, parece haver uma associação entre mortalidade e faixa pressórica no momento da apresentação clínica do AVC-I. A análise post-hoc do *International Stroke Trial* (IST) envolvendo 17.398 pacientes com AVC-I agudo,⁷ revelou que há uma relação em forma de "U" entre a PAS inicial e a ocorrência de mortalidade precoce (2 semanas), mortalidade tardia (6 meses) e sequelas neurológicas. A mortalidade precoce elevou-se em 17,9% para cada 10 mmHg de redução da PA abaixo de 150 mmHg (p= 0.0001) e de 3,8% para cada 10 mmHg acima de 150 mmHg (p= 0.016). A taxa de recorrência do AVC isquêmico no prazo de 14 dias igualmente aumentou em 4,2% para cada aumento de 10 mmHg na PAS (p=0.023). Nenhuma relação foi encontrada entre a ocorrência de Hemorragia Intracraniana sintomática (HICs) e a PAS.

Outro aspecto a ser considerado no tratamento da HAS no AVC-I relaciona-se a variabilidade da PA na fase aguda. Na análise do estudo VISTA (*Virtual International Stroke Trial*)⁴⁰ envolvendo 1.772 pacientes com menos de 8h de evolução do AVC-I foi observado que tanto a PAS isoladamente elevada quanto a grande variação da PAS (reduções da PAS > 75 mmHg ou elevações > 25 mmHg) associou-se com pior resultado funcional. Cabe destacar que a pressão arterial diastólica (PAD) elevada no estudo VISTA não mostrou associação com o resultado funcional.

Os efeitos da redução imediata da PA (entre as primeiras horas até o 7º dia do início dos sintomas) sobre a ocorrência de morte e dependência foram testados em pacientes com AVC-I e AVC-H em ensaios clínicos que mostraram resultados divergentes. A redução da PA foi **benéfica** no estudo CHHIPS⁵ e SCAST⁴¹ que envolveram pacientes com AVC-I e AVC-H, **neutra** no CATIS³ analisando apenas pacientes com AVC-I ou **eficaz somente em pacientes com AVC-H** no INTERACT-2.⁴² Na análise *post-hoc* do INTERACT-2 os mais importantes preditores de evolução funcional desfavorável foram a PAS máxima na fase hiperaguda (primeiras 24h) e a variação pressórica da mesma na fase aguda (2 a 7 dias) do

AVC-H (medida em desvios padrão).⁴³ Os autores concluíram que os benefícios do tratamento precoce para reduzir a PAS abaixo de 140 mmHg podem ser reforçados por um controle suave e contínuo da PAS.

Já o estudo de base populacional de Oxford³⁸ comparou os valores da PAS pré-AVC (AVC-I e AVC-H) em 636 pacientes com a PA medida na fase aguda (primeiras 24h) pós AVC. Em pacientes com hemorragia intracraniana visto dentro de 90 minutos do ictus, a PAS na fase aguda foi 50 mmHg mais elevada, em média, do que o nível máximo pré-mórbido. No AVC-I a PAS na fase aguda variou apenas 5,2 mmHg ($p < 0,0001$), muito próximo dos valores de longo prazo pré-mórbidos. Estes achados sugerem que possivelmente o tratamento da PA no AVC agudo varie dependendo do tipo de AVC (hemorrágico ou isquêmico). Da mesma forma que no AVC-H, no AVC-I trombolisado, segundo o registro SAMURAI rt-PA,¹⁰ a maior variação da pressão arterial associou-se com pior prognóstico. Neste registro, a PAS isolada da chegada não correlacionou-se com o desfecho mas a variabilidade da PAS foi menor entre os pacientes com mRs 0-1 (mínima ou nenhuma incapacidade) em 3 meses comparados com aqueles com mRs mais altos. Além disso o estudo sugeriu que a maior variação inicial da PAS pode estar associada com maior risco de hemorragia intracraniana sintomática e morte após a trombólise intravenosa.

Todas estas evidências apontam para um possível risco da manipulação da PA durante o AVC agudo especialmente quando envolver grandes oscilações. A **Tabela 1** apresenta o resumo dos principais ensaios clínicos que avaliaram o efeito da manipulação pressórica no AVC.

Tabela 1. Comparação entre os principais ensaios clínicos que avaliaram o efeito da manipulação da pressão arterial no AVC agudo

Ensaio Clínico	N	Intervenção	Tempo de início da intervenção	Resumo do efeito
BEST ² (1988) AVC-I	302	Atenolol ou propranolol vs placebo por 3 semanas	Após 48h	Inconclusivo (problemas na randomização) embora pacientes que usaram atenolol ou propranolol tiveram tendência a maiores taxas de óbito
INWEST ⁶ (2000) AVC-I	265	placebo vs IV nimodipina 1mg/h (baixa dose) ou nimodipine 2 mg/h (alta dose)	24h	Somente a redução da PAD mas não a PAS associou-se com piora neurológica após nimodipina IV em alta dose. Resultados inconclusivos com nimodipina IV em dose baixa.
PROGRESS ⁸ (2001) AVC-I (AIT) e AVC-H	6105	perindopril (4 mg daily), com ou sem indapamida (a critério médico) em pacientes com AVC prévio	> 2 semanas	Somente a terapia combinada (perindopril + indapamida) reduziu o risco de AVC na prevenção secundária em 43%. A PA foi reduzida em 12/5 mm Hg.
ACCESS ¹ (2003) AVC-I	500	candesartan cilexetil (4mg, 8mg ou 16mg) vs placebo. Alvo: redução da PA 10% a 15% em 24h	30h	Estudo de fase II, sem diferenças na avaliação neurológica (índice de Barthel) em 3 meses; apenas houve redução de eventos isquêmicos miocárdicos na primeira semana mas não após 12 meses
CHHIPS ⁵ (2009) AVC-I e AVC-H	179 +1	Labetalol ou lisinopril, ou placebo VO (não disfágicos) ou labetalol IV, lisinopril SL ou placebo (disfágicos). Fenilefrina (braço p/aumentar a PA) incluiu apenas 1 paciente	36h	Apesar da redução da PA, o estudo não mostrou diferença na evolução funcional ou morte em 2 semanas. Em 3 meses houve diferença apenas na mortalidade em favor do tratamento ressaltando-se o reduzido número de pacientes
SCAST ⁴¹ (2011) AVC-I e AVC-H	2029	Candesartan (4 a 16mg) vs placebo do 1º ao 7º dia	30h	Piora funcional no braço candesartan (1.17, 95% IC 1.00-1.38; P=0.048)
INTERACT-2 ⁹ (2013) AVC-H	2839	Alvo de pressão: <140mmHg vs <180mmHg (tipo de antihipertensivo a critério do médico)	6h	mRs significativamente menor com tratamento intensivo (OR para incapacidade maior de 0.87; 95% IC 0.77 a 1.00; P=0.04)
CATIS ³ (2014) AVC-I	4071	antihipertensivos para reduzir a PA em 10 a 25% nas 1 ^{as} 24 h e <140/90 mmHg em 7 dias, mantendo este nível durante toda hospitalização vs descontinuar toda a medicação durante a hospitalização (controle)	48h	Reduzir a PA com antihipertensivos comparado com a suspensão da medicação, não reduziu a probabilidade de morte ou incapacidade após 14 dias ou até a alta hospitalar
ENOS ⁴ (2014) AVC-I e AVC-H	4011	trinitrato de glicerina transdérmico (5 mg/dia), vs nada	48h	Sem diferenças no resultado neurológico funcional em 90 dias comparando-se as duas estratégias.

Uma meta-análise mais recente com 26 estudos⁴⁴ envolvendo 17.011 participantes mostrou que não há dados suficientes até o momento para a recomendação de redução da PA na fase aguda do AVC-I visando melhor resultado funcional tardio. Os autores sugerem entretanto, que o tratamento no prazo de até 6 horas do início dos sintomas talvez deva ser melhor estudado através de ensaios clínicos específicos uma vez que neste prazo de tempo houve redução da ocorrência de morte ou dependência (OR 0,86, 95% CI 0,76-0,99), mas não morte isolada (OR 0,70 IC 95% 0,38-1,26).

Elevação ativa da PA

A elevação ativa da PA com drogas e/ou volume na fase aguda do AVC-I ainda constitui estratégia terapêutica não estabelecida embora alguns estudos mostrem que hipotensão arterial na admissão de pacientes com AVC-I agudo esteja relacionado com pior prognóstico.^{45,46,7,47,30} O pequeno número de ensaios clínicos, o reduzido número de pacientes e a falta de uma definição mais clara do que significa hipotensão na fase aguda do AVC dificultam uma melhor análise desta estratégia. A Diretriz Americana sobre o tratamento do AVC⁴⁸ menciona apenas que a terapêutica deve ser individualizada considerando-se os valores de PA antes do evento.

Sete pequenos estudos^{49,50,51,52,53,54,55} avaliaram os efeitos do aumento da PA no AVC-I incluindo um total de 427 pacientes. Embora todos tenham poder de generalização limitado considerando-se o reduzido número de pacientes arrolados, três mostraram melhora funcional^{49,52,54} e em todos a estratégia terapêutica pareceu viável. No ensaio clínico de Hillis e cols.⁴⁹, por exemplo, com 15 pacientes com AVC-I com grande área de penumbra isquêmica na Ressonância Magnética, 9 tratados com terapia vasopressora (fenilefrina, midodrine, fludrocortisona ou NaCl 0.9%) tiveram escores de NIHSS mais baixos (melhores) quando

comparados com 6 do grupo placebo. Resultados similares também foram relatados com dextran⁵⁰ e fenilefrina.^{52, 54}

A última Diretriz Brasileira de 2012⁵⁶ sobre a abordagem do AVC-I agudo assemelha-se a Diretriz Americana de 2013⁴⁸ e ambas sugerem que em pacientes com AVC-I não candidatos a trombólise a PA deva ser reduzida somente quando a PAS for > 220 mmHg ou a PAD > 120 mmHg. Caso a PAS ultrapasse este limite a redução nas primeiras 24 horas não deve exceder 15% dos valores iniciais. Salienta-se o baixo o nível de evidência para estas recomendações (nível de evidência V com grau de recomendação D pela classificação de Oxford na diretriz Brasileira e Classe I e grau C de recomendação na diretriz Americana). A recomendação atual da Diretriz Americana em relação a elevação da PA é de que a estratégia indutora de elevação pressórica deva ser empregada nos casos em que a PA seja inferior aos níveis habituais do paciente. Já a Diretriz Brasileira de 2012 recomenda que a PA seja tratada com infusão de fluidos isotônicos, expansores plasmáticos ou drogas vasoativas quando a PAM for < 90 mmHg. Noradrenalina, dopamina e fenilefrina podem ser usadas igualmente ressaltando-se apenas que o menor efeito inotrópico e cronotrópico da fenilefrina deve ser considerado no paciente cardiopata.

A falta de evidências mais convincentes para orientar a conduta frente ao controle da PA no AVC agudo parece repercutir na prática clínica. Riese e cols.⁵⁷ em 2012 publicaram que a adesão às recomendações das diretrizes em 16 serviços de emergência nos EUA, envolvendo 1739 pacientes, foi seguida em apenas um terço dos casos.

Justificativa do estudo

A HAS é o principal fator de risco para a ocorrência de AVC e seu controle através do uso de anti-hipertensivos constitui-se a base da prevenção primária e secundária. Grande parte dos pacientes com AVC apresentam elevações significativas da PA na fase aguda mas, no entanto, a melhor forma do controle pressórico neste período ainda não é clara.

Mecanismos fisiopatológicos apontam que a área de penumbra cerebral possa variar conforme o tipo e extensão do AVC-I, a presença de circulação colateral, a ocorrência de mecanismos adaptativos relacionados à autorregulação e aos valores pressóricos iniciais.

Apesar das análises observacionais apontarem para a existência de uma faixa de PA durante o evento agudo que se associe a um melhor prognóstico neurológico, os resultados dos ensaios clínicos até aqui que avaliaram o papel de intervenções para redução ou elevação pressórica nas primeiras horas do AVC são inconclusivos. Como consequência, as Diretrizes não indicam com clareza a melhor conduta nesta situação. Além disso o resultado de uma meta-análise recente indica que a redução da PA nas primeiras horas do AVC pode trazer benefícios.⁴⁴

Considerando-se todos estes aspectos desenhamos um ensaio clínico randomizado aberto com desfecho cego intitulado “Manipulação da Pressão Arterial no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo – Estudo MAPAA “ para avaliar se há uma determinada faixa de PAS que se associe com melhor prognóstico.

Hipótese do estudo

A hipótese chave sob investigação é de que existe uma faixa de PAS na fase hiperaguda (1^{as} 24h) do AVC-I que melhor se correlaciona com a evolução funcional favorável.

Objetivo geral

Avaliar se há uma determinada faixa de PAS nas 1^{as} 24 horas do AVC-I que se associe com melhor prognóstico.

Objetivos específicos

1. Avaliar a exequibilidade e a tolerância dos pacientes à manutenção da PAS em três estratos pressóricos pré-estabelecidos: (1) 140-160 mmHg, (2) 161-180 mmHg e (3) 181-200 mmHg durante as 1^{as} 24h da admissão.
2. Verificar a associação entre as exposições das faixas pressóricas e boa evolução neurológica funcional (mRs 0-2) e mortalidade em 90 dias, além de HICs durante a hospitalização.
3. Avaliar a associação entre a manipulação pressórica (tanto elevação quanto redução da PAS) e boa evolução neurológica funcional (mRs 0-2) em 90 dias, além de HICs durante a hospitalização.
4. Avaliar os efeitos adversos das intervenções farmacológicas para manter as 3 faixas de PAS randomizadas.

Referências (Principais Ensaios Clínicos e Registros e Base Teórica)

1. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The access study: Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34:1699-1703
2. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke ("best" trial): An evaluation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:737-741
3. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: The catis randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311:479-489
4. Investigators ET, Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, Wardlaw JM, et al. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (enos): A partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:617-628
5. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (chhips): A randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *The Lancet. Neurology*. 2009;8:48-56
6. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:1250-1255
7. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, Group ISTC. Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:1315-1320
8. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041

9. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2013;368:2355-2365
10. Endo K, Kario K, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, et al. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: The samurai rt-pa registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:816-818
11. Hankey GJ. Lowering blood pressure in acute stroke: The scast trial. *Lancet*. 2011;377:696-698
12. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern asia. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. *Lancet*. 1998;352:1801-1807
13. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: An overview of published reviews. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:776-785
14. Krishnamoorthy S, Lip GY. Hypertension, stroke and the impact of atrial fibrillation. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2008;6:1287-1289
15. Lotufo PA. Stroke in brazil: A neglected disease. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:3-4
16. Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, Lee WC, Dutcher S, Guimaraes Rocha MS, et al. Acute treatment costs of stroke in brazil. *Neuroepidemiology*. 2009;32:142-149
17. Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in matao, brazil: A population-based prospective study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38:2906-2911
18. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the

- context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338:b1665
19. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-774
 20. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the asia pacific region. *Journal of hypertension*. 2003;21:707-716
 21. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. 1976;53:720-727
 22. Strandgaard S, Tominaga S. Abnormal cerebrovascular regulation in hypertensive patients. *British medical journal*. 1978;2:1230-1231
 23. Powers WJ. Hemodynamics and metabolism in ischemic cerebrovascular disease. *Neurologic clinics*. 1992;10:31-48
 24. Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:2251-2256
 25. Symon L, Branston NM, Strong AJ. Autoregulation in acute focal ischemia. An experimental study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1976;7:547-554
 26. Immink RV, van Montfrans GA, Stam J, Karemaker JM, Diamant M, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:2595-2600

27. Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ouchi T, Okamoto S, Koto A. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1973;4:169-186
28. Powers WJ, Videen TO, Diringner MN, Aiyagari V, Zazulia AR. Autoregulation after ischaemic stroke. *Journal of hypertension*. 2009;27:2218-2222
29. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, et al. Hypertension in acute ischemic stroke: A compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Archives of internal medicine*. 2003;163:211-216
30. Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1983;14:332-341
31. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: Pathophysiology and management. *Circulation*. 2008;118:176-187
32. Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLulich AM, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: A systematic review. *Journal of neurology*. 2014;261:533-545
33. Jansen PA, Thien T, Gribnau FW, Schulte BP, Willemsen JJ, Lamers KJ, et al. Blood pressure and both venous and urinary catecholamines after cerebral infarction. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1988;90:41-45
34. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22:527-530
35. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Gomez-Choco M, et al. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2007;252:29-35

36. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *Jama*. 1981;246:2177-2180
37. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: A systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18-24
38. Fischer U, Cooney MT, Bull LM, Silver LE, Chalmers J, Anderson CS, et al. Acute post-stroke blood pressure relative to premorbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: A population-based study. *The Lancet. Neurology*. 2014;13:374-384
39. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ed in the united states. *The American journal of emergency medicine*. 2007;25:32-38
40. Ali M, Bath PM, Curram J, Davis SM, Diener HC, Donnan GA, et al. The virtual international stroke trials archive. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38:1905-1910
41. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (scast): A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-750
42. Anderson CS, Chalmers J, Stapf C. Blood-pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2013;369:1274-1275
43. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: A post-hoc analysis of interact2, a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2014;13:364-373
44. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD000039

45. Vemmos KN, Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N, Manios E, Kotsis V, et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *Journal of human hypertension*. 2004;18:253-259
46. Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35:520-526
47. Okumura K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K, Takishita S. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *Journal of hypertension*. 2005;23:1217-1223
48. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947
49. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, Torbey M, Ziai W, Beauchamp NJ, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: Effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovascular diseases*. 2003;16:236-246
50. Koenig MA, Geocadin RG, de Grouchy M, Glasgow J, Vimal S, Restrepo L, et al. Safety of induced hypertension therapy in patients with acute ischemic stroke. *Neurocritical care*. 2006;4:3-7
51. Marzan AS, Hungerbuhler HJ, Studer A, Baumgartner RW, Georgiadis D. Feasibility and safety of norepinephrine-induced arterial hypertension in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2004;62:1193-1195
52. Meier F, Wessel G, Thiele R, Gottschild D, Brandstatt H. Induced hypertension as an approach to treating acute cerebrovascular ischaemia: Possibilities and limitations. *Experimental pathology*. 1991;42:257-263

53. Rordorf G, Cramer SC, Efird JT, Schwamm LH, Buonanno F, Koroshetz WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28:2133-2138
54. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology*. 2001;56:1210-1213
55. Saxena R, Wijnhoud AD, Man in 't Veld AJ, van den Meiracker AH, Boomsma F, Przybelski RJ, et al. Effect of diaspirin cross-linked hemoglobin on endothelin-1 and blood pressure in acute ischemic stroke in man. *Journal of hypertension*. 1998;16:1459-1465
56. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part i. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70:621-629
57. Grise EM, Adeoye O, Lindsell C, Alwell K, Moomaw C, Kissela B, et al. Emergency department adherence to american heart association guidelines for blood pressure management in acute ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:557-559
58. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *Jama*. 2014;311:507-520
59. Tyrrell P, Swain S, Rudd A, Acute S, Group TIAGD. Nice guideline on acute stroke and tia: Commentary. *Heart*. 2009;95:843-845
60. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades

- on the modified rankin scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:2243-2246
61. Nasi LA, Ferreira-Da-Silva AL, Martins SC, Furtado MV, Almeida AG, Brondani R, et al. Implementation of a dedicated cardiovascular and stroke unit in a crowded emergency department of a tertiary public hospital in brazil: Effect on mortality rates. *Acad Emerg Med*. 2014;21:40-46
 62. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Aspects study group. Alberta stroke programme early ct score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674
 63. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:35-41
 64. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19:604-607
 65. Baggio JA, Santos-Pontelli TE, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified rankin scale in brazilian stroke patients. *Cerebrovascular diseases*. 2014;38:297-301
 66. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282

67. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1581-1587
68. Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34:699-704
69. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke units in their natural habitat: Systematic review of observational studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38:1886-1892
70. Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: The brazilian experience. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2013;8 Suppl A100:106-111
71. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second european-australasian acute stroke study investigators. *Lancet*. 1998;352:1245-1251

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Manipulação Precoce da Pressão Arterial no AVC isquêmico Agudo: resultados de um ensaio clínico randomizado controlado

Luiz Antonio Nasi MD,¹ Sheila Cristina Ouriques Martins MD,^{1,2} Miguel Gus MD,³ Gustavo Weiss MD,^{1,2} Andrea Garcia de Almeida MD,^{1,2} Rosane Brondani MD,^{1,2} Letícia Costa Rebello MD,^{1,2} Angélica Dal Pizzol MD,^{1,2} Flávio Danni Fuchs,³ Maria Júlia Monteiro Valença MD,^{1,2} Letícia Fleck Wirth MS,¹ Gerson Nunes MD,¹ Craig S Anderson MD PhD⁴

¹Unidade Vascular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

²Divisão de Neurologia Vascular do Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³Grupo de Hipertensão do Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

⁴The George Institute for Global Health, Royal Prince Alfred Hospital and University of Sydney, Sydney, Australia

Endereços dos Autores:

SCOM, MG, GW, AGA, RB, LCR, ADP, FDF, MJMV, LW and GN: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Bom Fim, Porto Alegre/RS, Brazil, CEP 90035-903

CSA: The George Institute for Global Health, University of Sydney, Level 10, King George V Building, PO Box M201, Camperdown, NSW 2050, Australia

Endereço para correspondência:

Dr. Luiz Antônio Nasi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-903, Porto Alegre-RS,
Brasil

Fone/Fax: + 5551-2101 8420

E-mail: lnasi@terra.com.br

Número de palavras: 2781

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características basais por Grupo randomizado

Tabela 2. Evolução funcional e segurança em 90 dias

Tabela 3. Boa evolução funcional por Grupo MAPAS após análise de regressão logística

Tabela 4. Desfechos em 90 dias conforme manipulação ou não da pressão arterial

Lista das Figuras:

Figura 1. Fluxograma apresentando os pacientes alocados nos três Grupos

Figura 2. Médias da Pressão Arterial Sistólica durante as primeiras 24 horas nos três Grupos
MAPAS pré-especificados

Figura Suplementar 1: Desenho do estudo

Palavras Chave: acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico agudo,
hipertensão arterial, pressão arterial

Resumo

Base teórica e propósito: há incerteza sobre o nível ideal de pressão arterial sistólica (PAS) no acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVC-I). O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi determinar a eficácia da manipulação precoce da PAS em pacientes não-trombolisados. (ClinicalTrials.gov number, NCT00848770).

Método: 218 pacientes foram randomizados dentro de 12h do AVC-I agudo para manter a PAS durante 24h em uma das três faixas: 140 a 160 mmHg, 161-180 mmHg ou 181-200 mmHg. Drogas vasoativas e solução salina 0,9% foram usadas quando necessário para atingir estes alvos. Boa evolução foi definida como o escore de Rankin modificado entre 0 e 2 em 90 dias.

Resultados: a média da PAS em 24 horas foi de 153mmHg, 160mmHg e 175mmHg, respectivamente em cada grupo ($p < 0,0001$). Boa evolução não diferiu entre os grupos (51% vs 52% vs 39%, $p = 0,27$). Hemorragia intracraniana sintomática (HICs) foi mais frequente no Grupo com PAS mais alta (1% vs 2,7% vs 9,1%, $p = 0,048$) mas com mortalidade similar. O modelo de regressão logística demonstrou que a chance de ocorrer evolução favorável foi maior no Grupo 2 (OR 2,83) quando comparado com o grupo 3. A probabilidade de boa evolução foi maior nos pacientes que não tiveram a PA manipulada (44% vs 62%, $p = 0,04$). Os efeitos adversos relacionados a manipulação da PAS ocorreram apenas nos grupos 2 e 3 e foram associadas ao uso da noradrenalina.

Conclusão: boa evolução em 90 dias não diferiu significativamente entre as 3 faixas de PAS. HICs ocorreu com maior frequência no Grupo 3. A manipulação da PAS associou-se com pior prognóstico. Noradrenalina para aumentar a PAS aumenta o risco de eventos adversos.

Financiamento: Hospital de Clínicas de Porto Alegre e CAPES

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ocorre comumente em pacientes com AVC-I agudo e está associada com pior prognóstico, incluindo a recorrência de eventos.¹ Embora os benefícios do tratamento a longo prazo da redução da Pressão Arterial (PA) na prevenção primária e secundária do AVC estejam bem estabelecidos,²⁻⁴ incertezas persistem sobre os benefícios e os riscos do tratamento anti-hipertensivo nas primeiras horas do AVC-I.^{5,6}

Estudos observacionais, como a análise post-hoc do estudo *International Stroke Trial* (IST),¹ indicam uma associação em forma de “U” da PA e o resultado, com aumento da mortalidade e do grau de incapacidade tanto com valores baixos quanto altos da PA. Já os estudos randomizados de redução da PA a partir da 6ª hora até 7 dias produziram resultados mistos.⁷⁻¹⁰ As diretrizes atuais^{5,11} ressaltam os riscos da PAS muito elevada (>220 mmHg) mas geralmente não recomendam a redução da PA abaixo destes níveis, exceto no contexto da trombólise, quando um nível intermediário de PAS (<185mmHg) é considerado adequado para minimizar o risco de transformação hemorrágica. No caso excepcional de hipotensão arterial sistêmica no AVC-I agudo com agravamento dos sintomas neurológicos, agentes vasopressores podem ser usados na tentativa de melhorar o fluxo sanguíneo cerebral com estrita avaliação neurológica e monitorização cardíaca.^{5, 11} Nenhum ensaio clínico foi realizado especificamente para avaliar os efeitos comparativos diretos da manipulação da PAS (reduzindo ou aumentando) para manter um alvo ideal na fase hiperaguda (primeiras 24 horas) do AVC-I.

O estudo da Manipulação Aguda da PAS no AVC-I Agudo (MAPAS - *Manipulation of Arterial blood Pressure in Acute ischemic Stroke*) foi concebido com o objetivo de determinar a eficácia da manipulação da PAS nas primeiras 24 horas do AVC-I em pacientes não-trombolisados. A hipótese chave sob investigação foi avaliar se a evolução funcional em 3 meses varia entre as diferentes faixas de PAS.

Método

Desenho do estudo (Figura Suplementar 1)

O estudo MAPAS foi um ensaio clínico randomizado unicêntrico, prospectivo, aberto, avaliado de forma “cega” para os desfechos. O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul, um hospital público terciário universitário localizado na região sul do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo está registrado no trials.gov Clínica (NCT00848770).

Participantes

A população planejada envolveu pacientes ≥ 18 anos de idade com AVC-I agudo dentro de 12 horas do início dos sintomas. Pacientes potencialmente elegíveis foram aqueles considerados sem contraindicação clínica para a manipulação da PA e sem indicação para a terapia trombolítica com ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) conforme recomendação das diretrizes atuais. Foram excluídos pacientes com qualquer uma das seguintes condições: expectativa de vida pobre (< 3 meses), gravidez, insuficiência cardíaca descompensada, evento coronariano agudo atual ou nos últimos 3 meses, história de qualquer hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico prévio com déficit residual > 1 avaliado pelo escore de Rankin modificado (mRs),¹² história de diátese hemorrágica ou coagulopatia (incluindo o uso corrente de anticoagulante oral), trombocitopenia (< 100.000 por mm^3), cirurgia de grande porte há menos de seis semanas, e insuficiência renal dialítica. Todos os pacientes (ou parente próximo) forneceram o consentimento informado.

Randomização e mascaramento

Os pacientes foram alocados de acordo com uma sequência aleatória de posições gerada pelo programa Research Randomizer (<http://www.randomizer.org>) que alocou os pacientes em um dos três grupos de intervenção com alvos definidos de PAS nas 1^{as} 24h. De

acordo com o subestudo do *International Stroke Trial*¹, os alvos definidos foram: (1) 140 a 160 mmHg, (2) 161 a 180 mmHg e (3) 181 a 200 mmHg. Um de quatro neurologistas “cegos” para o tratamento recebido na fase aguda avaliou o grau de incapacidade do paciente no momento da alta hospitalar e em 90 dias após a randomização.

Procedimentos

Os pacientes foram avaliados e tratados na Unidade Vascular, uma divisão do Departamento de Emergência que trabalha com rotinas assistenciais de uma unidade de terapia intensiva.¹³ As características demográficas e clínicas dos pacientes foram registradas no momento da randomização. Uma tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste foi realizada para confirmar diagnóstico do AVC-I agudo. Um neurologista vascular experiente cego para o grupo da randomização e para os resultados revisou todos os exames tomográficos e calculou o escore Alberta Stroke Program Score CT (ASPECT)¹⁴ para cada paciente no final do estudo. Um de três neurologistas vasculares conduziram a avaliação da severidade do déficit neurológico usando a escala do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). A classificação de TOAST¹⁵ foi usada para classificar a etiologia presumida do AVC-I: aterotrombótico de grandes vasos (AT); cardioembólico (CE); de pequenos vasos ou infarto lacunar; de outras etiologias ou de causa indeterminada.

Um de quatro neurologistas que eram “cegos” para o tratamento recebido na fase aguda avaliou o grau de incapacidade do paciente de acordo com o mRs,¹⁶ no momento da alta hospitalar e em 90 dias através da visita ambulatorial ou por telefone.¹⁷

A PAS dos pacientes foi mantida de acordo com o alvo randomizado durante as 24 horas iniciais, utilizando-se uma das seguintes estratégias: (a) se a PAS estivesse no alvo selecionado, nenhuma intervenção específica era utilizada para manipular a PA; (B) se a PAS fosse inferior ao alvo randomizado, solução salina 0,9% intravenosa (IV) entre 500 a 1000 ml era infundido em bolo seguido por solução de noradrenalina IV se necessário; e (c) se a PAS

fosse superior ao alvo randomizado, solução de esmolol IV seguido de nitroprussiato IV era utilizado até reduzir a PAS para o nível randomizado. A PAS foi medida a cada 15 minutos na primeira hora, e que a cada 60 minutos durante as primeiras 24 horas, por meio de um sistema de registro digital não invasivo que registra diversos parâmetros clínicos de beira de leito além da PA (Siemens AG, Erlangen, Alemanha). Nas primeiras 3 horas após a randomização a PA era ajustada para atingir a meta da PAS randomizada. Se os sintomas cardiovasculares ou de instabilidade hemodinâmica ocorressem durante a manipulação da PAS, um eletrocardiograma e duas medidas de troponina ultra-sensível eram obtidas. As alterações dos parâmetros hemodinâmicos ocorridas durante a administração das drogas vasoativas eram registradas procedendo-se em seguida a interrupção da infusão. Estes pacientes seguiram tendo os cuidados de acordo com a melhor prática médica. Após as primeiras 24 horas de monitorização da PA os pacientes foram mantidos com terapia anti-hipertensiva de acordo com as recomendações das diretrizes.^{5,11}

Desfechos

O desfecho primário do estudo foi boa evolução funcional em 90-dias definido pelo mRS 0-2.¹² Os desfechos secundários foram: a ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática (HICs) durante a hospitalização de acordo com a definição padrão, com queda na pontuação do NIHSS ≥ 4 pontos do valor basal e evidência de hemorragia intraparenquimatosa tipo 2 na TC de controle¹⁸ e/ou qualquer efeito adverso secundário ao uso das drogas vasoativas.

Análise estatística

Assumindo-se a probabilidade de 25% de ocorrer mínima ou nenhuma incapacidade nos pacientes com AVC-I sem qualquer manipulação da PA,¹⁹ foi calculado um tamanho de amostra de 220 pacientes para fornecer um poder de 80% e nível de significância de 0,05, na detecção de 20% de diferença no resultado entre qualquer um dos 3 grupos randomizados.

Assim 79 pacientes foram alocados em cada grupo de faixa pressórica. As análises foram realizadas com base no princípio da intenção de tratar. As comparações entre as variáveis categóricas foram feitas utilizando o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para variáveis contínuas. A análise de regressão logística foi utilizada para avaliar a associação independente entre os três grupos de PAS e o resultado ajustando-se para os possíveis desequilíbrios nas características basais. Os dados foram analisados com SPSS 20.0 (SPSS, Inc).

Fonte de financiamento

O estudo foi projetado, conduzido, analisado e interpretados pelos investigadores independentes dos patrocinadores. O autor correspondente teve acesso completo a todos os dados do estudo e teve a responsabilidade final e decisão de submissão para publicação.

Resultados

A Figura 1 apresenta o fluxograma do estudo. Foram atendidos 1033 pacientes com AVC-I agudo na Unidade Vascular que chegaram dentro de 12 horas do início dos sintomas no período de 2 de dezembro de 2009 a 23 de dezembro de 2013. Entre estes, 371 pacientes (36%) foram excluídos por terem recebido terapia trombolítica; 238 (23%) por escore de mRS >1; 83 (8%) por insuficiência cardíaca descompensada; 31 (3%) devido a síndrome coronariana aguda; 31 (3%) devido a pobre expectativa de vida; 41 (4%) por AVC hemorrágico prévio e 7 (0,7%) devido a outras razões. Foram randomizados 231 pacientes mas 13 (5,6%) foram excluídos porque a investigação adicional não confirmou AVC-I. Portanto, um total de 218 pacientes foram seguidos e analisados: 77 no Grupo 1 (PAS 140-160mmHg), 75 no Grupo 2 (PAS 161-180mm Hg) e 66 no Grupo 3 (181-200 mmHg). Os pacientes foram randomizados dentro de 12 horas do início dos sintomas com um tempo médio de 5 horas do início dos sintomas até a randomização. O tratamento para atingir os

alvos de PAS foi iniciado imediatamente após a randomização e o tempo médio para atingir os estratos foi de 126 ± 15 minutos.

A Tabela 1 mostra que as características basais dos participantes foram bem distribuídas entre os três grupos, embora o Grupo 1 tenha tido níveis ligeiramente mais elevados de glicemia. Não houve diferenças significativas nos tempos médios de início dos sintomas para a randomização. Aproximadamente um terço dos pacientes em cada grupo tinham infartos extensos envolvendo mais de um terço do território da artéria cerebral média. AVC da circulação anterior foi o território mais frequentemente acometido.

A Figura 2 mostra que as médias de em cada hora nas primeiras 24 horas em cada grupo de tratamento. As médias de PAS foram 153 ± 9 mmHg, 160 ± 13 mmHg e 175 ± 14 mmHg nos Grupos 1, 2 e 3 respectivamente ($P < 0,0001$). A média da PAS no Grupo 3 foi inferior ao esperado devido a maior dificuldades em manter-se a PAS nessa faixa mais alta (181-200 mmHg).

A Tabela 2 mostra que houve maior proporção de boa evolução em 90 dias nos Grupos 1 e 2 quando comparados ao Grupo 3 mas estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Além disso, não houve diferença de mortalidade entre os três grupos, embora a frequência de HICs tenha sido maior nos pacientes alocados para a faixa de PAS mais alta. No modelo de regressão logística ajustado para idade, glicemia, escore do NIHSS basal, hipodensidade $> 1/3$ do território da ACM, classificação de TOAST e manipulação ou não da PAS, a probabilidade de boa evolução em 90 dias foi maior para o Grupo 2 quando comparado ao grupo 3 (Tabela 3).

A PAS foi manipulada em 176 pacientes (81%) e não foi manipulada em 42 (19%), Tabela 4. A probabilidade de boa evolução foi maior no grupo não manipulado (44% vs 62%, $P = 0,04$). Houve tendência para redução das taxas de morte (nenhum caso vs 5,1%; $P = 0,21$) ou de HICs (7,1% vs 16,5%; $P = 0,15$,) nos pacientes não-manipulados.

Quando comparado separadamente os pacientes randomizados para elevação da PAS (90 pacientes; 41,2%) ou redução (86 pacientes; 39,4%) nas primeiras 24 horas, nenhuma estratégia mostrou superioridade em relação ao desfecho boa evolução: 47% dos que aumentaram, 42% dos que reduziram e 62% dos que não manipularam ($P = 0,1$). Houve tendência para ocorrer mais casos de HICs em pacientes submetidos a elevação da PAS (8% nos que aumentaram vs 2% nos que reduziram; $P = 0,06$). A mortalidade foi semelhante (14% no grupo que aumentou vs 19% no grupo que reduziu, $P = 0,23$).

Os efeitos adversos relacionados com a manipulação da PAS foram restritos aos grupos 2 e 3 e todos foram associados com a infusão de noradrenalina. Síndrome coronária aguda ocorreu em 5 pacientes (1,3% no Grupo 2 e 6,0% no Grupo 3) e bradicardia sintomática ocorreu em 1 paciente (1,5% no Grupo 3). Em todos os casos, a medicação foi descontinuada. Um paciente no Grupo 3 teve hipotensão arterial atribuída a infarto maligno da cerebral média e não devido à manipulação PA.

Discussão

Neste ensaio clínico randomizado, nós mostramos que a manipulação da PAS com fluidos ou drogas vasoativas IV nas primeiras 24 horas do AIS é viável mas isso não se traduziu em melhora significativa do resultado funcional após 90 dias. A frequência de HICs foi maior nos pacientes alocados para a faixa de PAS mais alta. Eventos adversos cardiovasculares ocorreram apenas em pacientes que tiveram a PAS aumentada com noradrenalina. Os pacientes que tiveram a PAS manipulada, particularmente para níveis mais altos, tenderam a apresentar pior evolução. Na análise ajustada, entretanto os pacientes cuja PAS foi mantida na faixa entre 161-180 mmHg tiveram melhor evolução neurológica que aqueles com PAS mais elevada (181-200 mmHg).

Hipertensão arterial é comum após o AVC-I agudo e é considerada um fenômeno de compensação fisiológica relacionada à isquemia cerebral, portanto a redução imediata da PA é controversa principalmente devido a preocupações quanto a redução da perfusão na área de penumbra isquêmica.²⁰ Embora a auto-regulação esteja comprometida na área de infarto cerebral,²¹ estudos com tomografia por emissão de pósitrons medindo o fluxo sanguíneo cerebral antes e depois da redução da PA não mostraram diferenças significativas na perfusão dentro da área do infarto, na região peri-infarto, ou em outras partes do hemisfério cerebral ipsilateral.²²

Vários estudos têm analisado o papel da redução da PA no AVC agudo (BEST²³, ACCESS²⁴, INWEST²⁵, CHHIPS⁷), mas eles não tiveram poder suficiente para detectar diferenças importantes nas taxas de morte e incapacidade. Somente o estudo CHHIPS (que incluiu ambos, pacientes isquêmicos e hemorrágicos) foi projetado especificamente para testar os efeitos depressor agudo e de elevação da PA até 36 horas pós-ictus sobre a ocorrência de morte e dependência. O braço depressor do CHHIPS mostrou que a redução precoce da PA com lisinopril ou labetalol parecem ser uma abordagem promissora. No entanto, o braço para elevação da PA incluiu apenas um paciente e portanto nenhuma conclusão pode ser aferida sobre os efeitos desta estratégia de intervenção. Já o estudo chinês CATIS¹⁰, que incluiu 4.071 pacientes, não mostrou benefício na redução da PAS nas primeiras 48 horas após o AVC-I.

Uma recente meta-análise com 26 estudos envolvendo 17.011 participantes²⁶ mostrou que não há evidência suficiente que a redução da PA durante a fase aguda do AVC (48 horas) melhore o resultado funcional. No entanto, o tratamento precoce no período de até 6 horas do AVC pareceu ser eficaz na redução de morte ou dependência (OR 0,86, IC de 95% 0,76-0,99), mas não de morte isolada (OR IC 0,70, 95% de 0,38-1,26). Este foi o racional para o

desenho do estudo MAPAS que randomizou pacientes dentro de 12 horas do início dos sintomas, com um tempo médio de 5 horas.

Os nossos resultados alertam para as consequências da manipulação para cima da PA considerando-se que HICs foi mais elevada no Grupo 3 em comparação com os outros dois grupos. Esses pacientes também utilizaram com maior frequência noradrenalina (62%). Esta é uma questão clínica importante que ainda não havia sido respondida no contexto do tratamento do AVC-I especialmente porque as diretrizes ainda recomendam o uso de drogas vasopressoras em pacientes hipotensos, mas não definem claramente o que é hipotensão arterial no AVC-I agudo.

O aspecto mais forte do nosso estudo foi que os principais resultados foram avaliados por neurologistas vasculares que desconheciam a alocação do tratamento numa população cujas características de base foram semelhantes a de outros ensaios clínicos com AVC-I agudo. A melhor faixa de PAS ainda é uma questão em aberto no tratamento desses pacientes mas a análise de regressão logística mostrou que bom resultado funcional ocorreu principalmente no Grupo 2 (PAS 161-180 mmHg) com OR de 2,8 após o ajuste para fatores importantes, como idade, glicemia, escore basal do NIHSS, hipodensidade > 1/3 do território da ACM, classificação de TOAST e manipulação ou não a PAS. Esses achados foram independentes do tamanho do infarto opondo-se ao pensamento usual da prática clínica que considera que grandes infartos cerebrais necessitam PAS mais altas. Entretanto, o estudo tem limitações por ter sido conduzido em um único centro, ser aberto e ter uma amostra relativamente pequena.

Em conclusão, os resultados do estudo MAPAS sugerem que o prognóstico neurológico avaliado pelos mRs em 90 dias não foi significativamente diferente entre os três grupos de PAS pré-estabelecidos. HICs ocorreu com maior frequência no grupo com PAS mais alta (181-200 mmHg). A manipulação PAS tanto aumentando ou diminuindo-a

associou-se com pior evolução. A elevação da PA com noradrenalina, especialmente empregada para manter a faixa mais elevada de PAS, sugeriu ser prejudicial. Após ajustada para idade, glicemia, NIH, extensão do AVC, classificação de TOAST e manipulação ou não da PAS, a probabilidade de ocorrer boa evolução em 90 dias foi 2,8 vezes maior nos pacientes do Grupo 2 (PAS 160-180mmHg).

Contribuição

LAN planejou e supervisionou o estudo, interpretou os dados e escreveu a primeira versão do artigo. SCOM analisou os dados, planejou e supervisionou o estudo, interpretou os dados e escreveu o artigo. MG planejou o estudo, interpretou os dados e escreveu o artigo. GW, AGA e RB supervisionou o estudo e contribuiu com o artigo.. LCR, ADP, MJMV, LFW e GN contribuíram com o artigo. FDN revisou e contribuiu com o artigo. CSA interpretou os dados e escreveu o artigo.

Declaração de Conflito de Interesse

CSA relata ser membro dos conselhos consultivos para a Pfizer e The Medicines Company, e receber o reembolso de viagens e honorários de Takeda China e Covidien. Os demais autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos Magda Carla Ouriques Martins pelo suporte de pesquisa.

Referências

1. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, Group ISTC. Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:1315-1320
2. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *Jama*. 2014;311:507-520
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338:b1665
5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947
6. Tyrrell P, Swain S, Rudd A, Acute S, Group TIAGD. Nice guideline on acute stroke and tia: Commentary. *Heart*. 2009;95:843-845
7. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (chhips): A randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *The Lancet. Neurology*. 2009;8:48-56

8. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (scast): A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-750
9. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2013;368:2355-2365
10. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: The catis randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311:479-489
11. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part i. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70:621-629
12. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:2243-2246
13. Nasi LA, Ferreira-Da-Silva AL, Martins SC, Furtado MV, Almeida AG, Brondani R, et al. Implementation of a dedicated cardiovascular and stroke unit in a crowded emergency department of a tertiary public hospital in brazil: Effect on mortality rates. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2014;21:40-46
14. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Aspects study group. Alberta stroke programme early ct score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674

15. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:35-41
16. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19:604-607
17. Baggio JA, Santos-Pontelli TE, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified rankin scale in brazilian stroke patients. *Cerebrovascular diseases*. 2014;38:297-301
18. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282
19. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1581-1587
20. Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:2251-2256
21. Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ouchi T, Okamoto S, Koto A. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1973;4:169-186
22. Powers WJ, Videen TO, Diringner MN, Aiyagari V, Zazulia AR. Autoregulation after ischaemic stroke. *Journal of hypertension*. 2009;27:2218-2222

23. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke ("best" trial): An evaluation. *British medical journal*. 1988;296:737-741
24. Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34:699-704
25. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:1250-1255
26. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:CD000039

Tabela 1. Características basais por Grupo randomizado

Variável	140-160 mmHg	160-180 mmHg	180-200 mmHg	P
	n=77	n=75	n=66	
<i>Demográfica</i>				
Idade, anos	68 (12)	69 (11)	67 (11)	0.64
Sexo feminino	34 (44)	32 (43)	35 (53)	0.42
Etnia, branca	66 (86)	65 (87)	60 (91)	0.61
<i>História médica</i>				
Hipertensão	64 (83)	65 (87)	60 (91)	0.39
Diabetes mellitus	30 (39)	20 (27)	18 (27)	0.19
Hipercolesterolemia	31 (40)	38 (51)	29 (44)	0.43
Tabagismo ativo	22 (29)	20 (27)	19 (29)	0.44
Abuso de álcool	6 (8)	13 (17)	6 (9)	0.32
Insuficiência Cardíaca Congestiva	5 (7)	8 (11)	5 (8)	0.63
Cardiopatia Isquêmica	22 (29)	13 (17)	11 (17)	0.14
Fibrilação Atrial conhecida	16 (21)	13 (17)	7 (11)	0.26
AVC ou AIT prévio	24 (31)	19 (25)	15 (23)	0.50
Uso atual de antiagregante plaquetário	32 (42)	29 (39)	31 (45)	0.82
Pressão Arterial Sistólica	166 (30)	167 (32)	176 (33)	0.19
Glicemia	149 (63)	156 (79)	128 (47)	0.05
Escore do NIHSS	7 (3-6)	8 (4-16)	8 (3-16)	0.56
<i>Localização do AVC e subtipo</i>				
Circulação Anterior	72 (94)	67 (89)	56 (85)	0.24
Cardioembólico	18 (23)	20 (27)	6 (9)	0.09
Aterotrombótico de Grande Vaso	14 (18)	18 (24)	19 (29)	
Lacunar	20 (26)	10 (13)	13 (19)	
Outros	2 (3)	0	2 (3)	
Indeterminado	23 (30)	27 (36)	26 (39)	
<i>Parâmetros de Imagem</i>				
Hipodensidade >1/3 território ACM	22 (29)	21 (28)	16 (24)	0.42
ASPECTS ≤7	27 (38)	22 (32)	16 (26)	0.38
Sinal Arterial Hiperdenso	23 (30)	23 (31)	17 (27)	0.89

Dados são n (%), média (SD), ou mediana (IQR). Valores de P são baseados no teste do qui-quadrado ou teste de Kruskal-Wallis.

NIHSS indica *NIH Stroke Scale*; ACM, artéria cerebral média; ASPECTS, *Alberta Stroke Program CT Score*

Tabela 2. Evolução funcional e segurança em 90-dias

	140-160	161-180	181-200	<i>p</i>
	mmHg	mmHg	mmHg	
Desfecho	(n=77)	(n=75)	(n=66)	
Boa evolução, mRS 0-2	39 (51)	39 (52)	26 (39)	0.27
Hemorragia intracraniana sintomática	1 (1)	2 (3)	6 (9)	0.05
Mortalidade	11 (14)	14 (19)	7 (11)	0.40

Dados são n (%), média (SD). Valores de P são baseados no teste do qui-quadrado.

Tabela 3. Boa evolução funcional por Grupo MAPAS após análise de regressão logística*

Grupo	n	mRS 0-2	OR	95% IC	P
90 dias					
Grupo 1: 140-160	77	39 (51)	1,5	(0,63 a 3,56)	0,36
Grupo 2: 161-180	75	39 (52)	2,83	(1,16 a 6,91)	0,02
Grupo 3: 181-200	66	26 (39)	ref.	ref	-

*ajustado para escore do NIHSS, idade, glicemia, hipodensidade > 1/3 do território da Artéria Cerebral Média, classificação de TOAST e manipulação ou não da Pressão Arterial

Tabela 4. Desfechos em 90 dias conforme manipulação ou não da pressão arterial

	Não Manipulados	Manipulados	<i>p</i>
	n=42	n=176	
Desfecho	19%	81%	
Boa evolução, mRS 0-2	26 (62%)	78 (44%)	0·04
Hemorragia Intracraniana Sintomática	0	9 (5·1%)	0·21
Mortalidade	3 (7%)	29 (16·5%)	0·13

Dados são n (%). Valores de P são baseados no teste do qui-quadrado.

mRS indica Escala de Rankin modificada

Figura 1. Fluxograma apresentando os pacientes alocados nos três Grupos

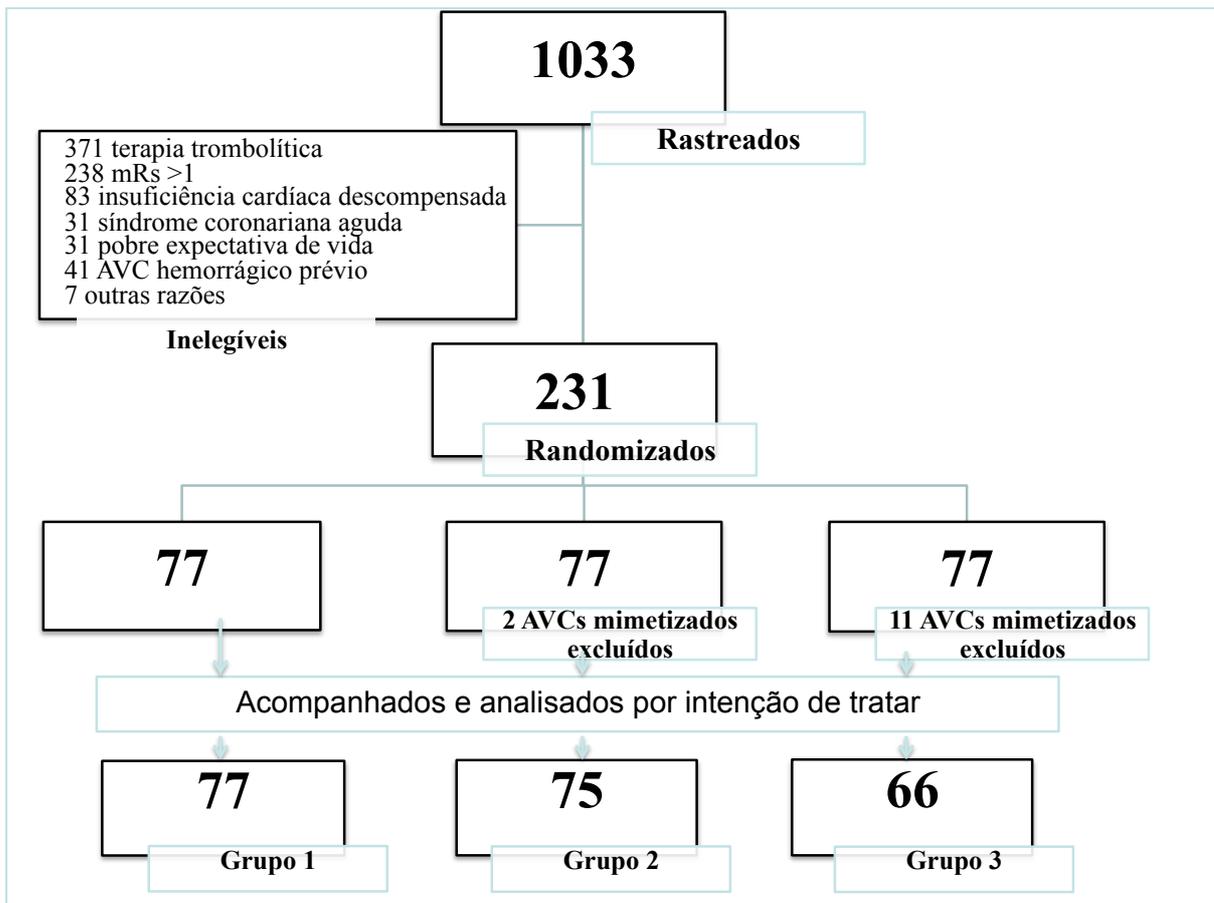
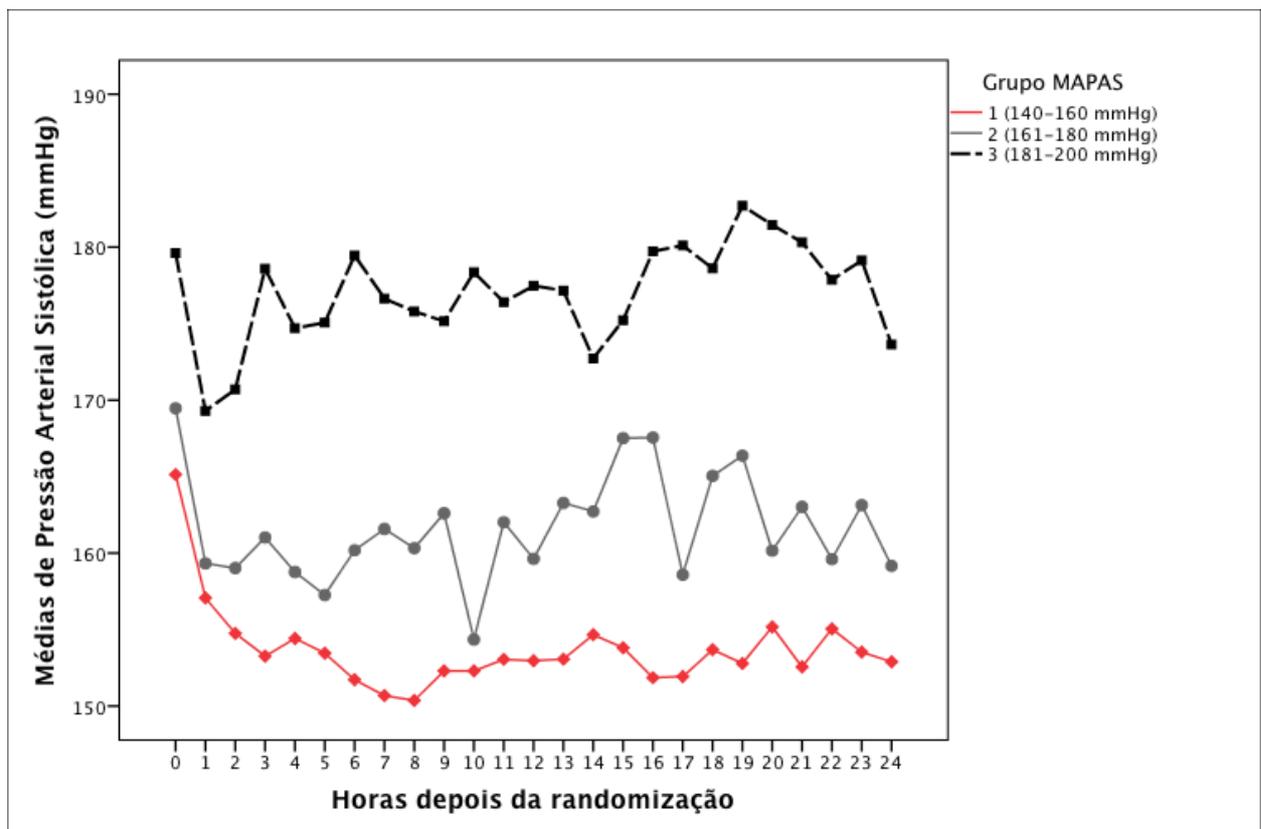
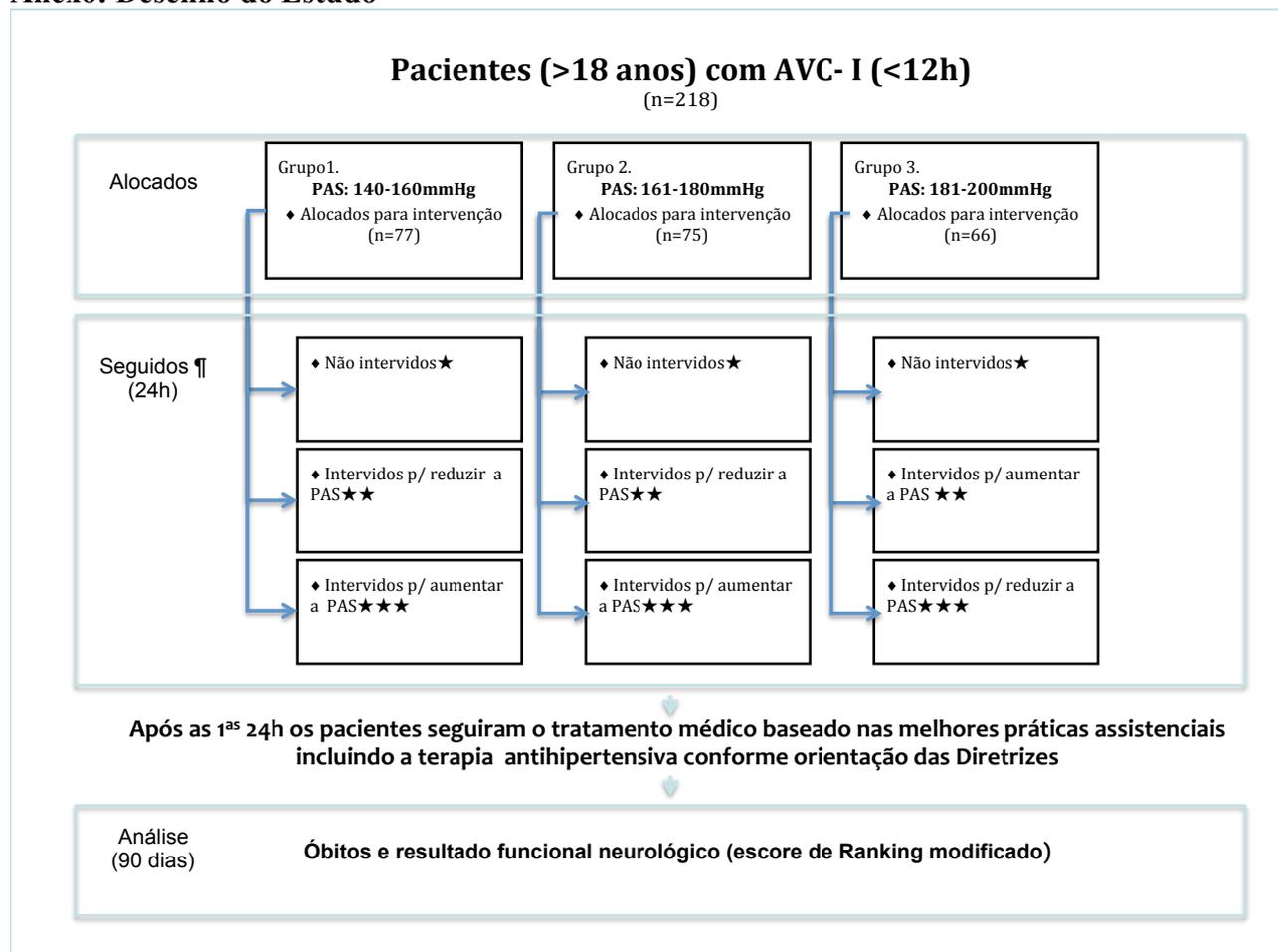


Figura 2. Médias da Pressão Arterial Sistólica durante as primeiras 24 horas nos três Grupos MAPAS pré-especificados



Anexo: Desenho do Estudo



* **Nenhuma intervenção** = se a PAS da chegada estivesse no intervalo pressórico randomizado nenhuma droga vasoativa era utilizada

** **Intervenções para aumentar a PAS** = se a PAS da chegada fosse inferior ao intervalo alvo randomizado, 500 a 1000 ml de 0,9% de solução salina (em bolus) era administrado seguido de solução intravenosa de noradrenalina se necessário

*** **Intervenções para reduzir a PAS** = se a PAS da chegada fosse maior do que o intervalo alvo randomizado, solução de esmolol intravenosa era administrada seguido, se necessário depois de 1 hora, por solução de nitroprussiato.

¶ Durante as primeiras 3 horas a PA era medida a cada 15 minutos para alcançar a PAS randomizada e após, a cada 60 minutos por 24 horas

ARTIGO EM INGLÊS

Early manipulation of arterial blood pressure in acute ischemic stroke: results of a randomized controlled trial

Luiz Antonio Nasi PhD,¹ Sheila Cristina Ouriques Martins PhD,^{1,2} Miguel Gus PhD,³ Gustavo Weiss MD,^{1,2} Andrea Garcia de Almeida PhD,^{1,2} Rosane Brondani PhD,^{1,2} Leticia Costa Rebello MD,^{1,2} Angélica Dal Pizzol MD,^{1,2} Flávio Danni Fuchs PhD,³ Maria Júlia Monteiro Valença MD,^{1,2} Leticia Fleck Wirth MSc,¹ Gerson Nunes MD,¹ Craig S Anderson PhD⁴

¹Vascular Unit of Emergency Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Stroke Division of Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³Hypertension Group, Cardiology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

⁴The George Institute for Global Health, Royal Prince Alfred Hospital and University of Sydney, Sydney, Australia

Addresses of the Authors:

SCOM, MG, GW, AGA, RB, LCR, ADP, FDF, MJMV, LW and GN: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Bom Fim, Porto Alegre/RS, Brazil, CEP 90035-903

CSA: The George Institute for Global Health, University of Sydney, Level 10, King George V Building, PO Box M201, Camperdown, NSW 2050, Australia

Address for correspondence:

Dr. Luiz Antônio Nasi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90-035-903, Porto Alegre-RS,
Brazil

Fone/Fax: + 55(51)33464085

E-mail: lnasi@terra.com.br

Word count: 2603

List of Tables:

Table 1. Baseline characteristics by randomized group

Table 2. Functional and safety outcomes at 90 days

Table 3. Good outcome by randomized group, after logistic regression analysis

Table 4. Outcomes at 90 days according to blood pressure manipulation status

List of Figures:

Figure 1. Flow chart showing the patients allocated to the three groups

Figure 2. Systolic Blood Pressure means during the first 24 hours according to the three pre-specified MAPAS Group

Supplemental Figure 1. Study Design

Key words: stroke, ischemic stroke, acute stroke, hypertension, blood pressure

Abstract

Background: There is uncertainty over the optimal level of systolic blood pressure (SBP) in the setting of acute ischemic stroke (AIS). The aim of this open-label randomized clinical trial was to determine the efficacy of the early manipulation of SBP in non-thrombolized patients (ClinicalTrials.gov number, NCT00848770).

Methods: 218 patients were randomized within 12h of AIS to maintain the SBP during 24h within three ranges: 140 to 160 mmHg, 161 to 180 mmHg or 181 to 200 mmHg. Vasoactive drugs and fluids were used to achieve these targets. Good outcome was defined as a modified Rankin score 0-2 at 90-days.

Findings: The mean SBP in 24 hours was 153mmHg, 160mmHg and 175mmHg, respectively, $p < 0.0001$. The good outcome did not differ between groups (51% vs 52% vs 39%, $p = 0.27$). Symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) was more frequent in higher SBP range (1% vs 2.7% vs 9.1%, $p = 0.048$) with similar mortality. Logistic regression analysis showed that the Group 2 odds ratio for good outcome was 2.82 (1.09-7.33, $p = 0.03$) compared to the Group 3. The probability of good outcome was higher in patients who did not have their BP manipulated (44% vs 62%, $p = 0.04$). Adverse effects related to SBP manipulation were confined to Groups 2 and 3 and were associated with the use of norepinephrine.

Interpretation: Good outcome in 90 days was not significant different among the 3 blood pressure ranges. SICH occurred more frequently in the Group 3. The SBP manipulation was associated with poor outcome and the up-manipulation of BP with norepinephrine, may be harmful.

Funding: Hospital de Clínicas de Porto Alegre and CAPES

High blood pressure (BP) occurs commonly in patients with acute ischemic stroke (AIS) and is associated with poor outcomes including early recurrent events.¹ Although the benefits of long-term lowering BP for primary and secondary prevention of stroke are well established,^{2,3,4} uncertainly persist regarding the benefits and risks of early initiation of antihypertensive treatment after the onset of AIS.^{5,6}

Observational data, such as post-hoc analysis of the first International Stroke Trial (IST),¹ indicate a U-shaped association of BP and outcome, with increased mortality and disability at both low and high levels of BP, whereas randomized trials of immediate BP reduction (from 6 hours to 7 days) have produced mixed results in AIS.⁷⁻¹⁰ Clinical stroke guidelines^{5,11} highlight the perceived risks associated with extremely high SBP (>220 mmHg) but generally do not recommend reducing BP in AIS, except in the context of thrombolysis where an intermediate level (SBP <185mmHg) is considered appropriate to reduce the risk of hemorrhagic transformation of the ischemic lesion. In the exceptional case of systemic hypotension in AIS with neurological symptoms, vasopressor agents are recommended to improve cerebral blood flow with associated close neurological and cardiac monitoring of the patient.^{5,11} No trial has been conducted to specifically assess the direct comparative effects of BP manipulation, either decreasing or increasing, to maintain an ideal SBP target in the hyperacute phase (first 24 hours) of AIS.

The early Manipulation of Arterial blood Pressure in Acute ischemic Stroke (MAPAS) trial was undertaken with the aim to determine the efficacy of the early manipulation of SBP in the first 24 hours in non-thrombolized AIS patients. The key hypothesis under investigation was if prognosis varies across ranges of SBP in AIS.

Methods

Study design (Supplemental Figure 1)

The MAPAS trial was a randomized single center, prospective, open-label, blinded outcome assessed, controlled trial. The study was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a university tertiary public hospital located in the southern region of Brazil. The study was approved by the Ethical Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The trial is registered at Clinical trials.gov (NCT00848770).

Participants

The planned population involved patients (age ≥ 18 years) with clinically definite AIS within 12 hours of a definite time of onset. Potential eligible patients were those considered by the attending clinician to be unsuitable for thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) according to current guidelines, and there was neither a defined indication nor a contraindication to manipulation of SBP. Patients with any of the following conditions were excluded: poor life expectancy, pregnancy, acute heart failure, acute coronary event in the previous 3 months, history of any intracranial hemorrhage, previous ischemic stroke with residual disability defined by a premorbid modified Rankin score (mRs) >1 ,¹² history of bleeding diathesis or coagulopathy (including warfarin use), thrombocytopenia ($<100,000$ per mm^3), major surgery within the previous 6 weeks, and renal failure on renal dialysis. All patients (or close relative) provided informed consent.

Randomization and masking

Patients were centrally allocated according to a computer-generated randomized sequence (Research Randomizer: <http://www.randomizer.org>) to one of three intervention groups with defined target levels for control of SBP in the next 24 hours. According to the substudy of International Stroke Trial¹, we chose: (1) 140 to 160 mmHg, (2) 161 to 180 mmHg, and (3) 181 to 200 mmHg. One of four stroke neurologists who were blind to the treatment

assignment obtained an assessment of a patient's disability status at the time of a patient's discharge from hospital and at 90-days post-randomization.

Procedures

Patients were assessed and treated in the Vascular Unit, a section of the Emergency Department with intensive care monitoring facility.¹³ Demographic and clinical characteristics were recorded at the time of enrolment. A non-contrast CT head scan was performed to confirm the diagnosis of AIS. One experienced stroke neurologist blinded to randomized group and outcomes reviewed all CT scans to calculate an Alberta Stroke Program CT Score (ASPECTS)¹⁴ for each participant. One of three stroke neurologists performed all assessments of the baseline severity of neurological deficit using the National Institute of Health stroke scale (NIHSS). The TOAST classification¹⁵ was used to classify the presumed pathological etiology of AIS: large-vessel atherothrombotic (LVA); cardioembolic (CE); small-vessel or lacunar infarct (LACI); another cause; and undetermined cause.

One of four other stroke neurologists who were blind to the treatment assignment obtained an assessment of a patient's disability status according to the mRS,¹⁶ administered either by in-person or by telephone¹⁷, at the time of a patient's discharge from hospital and at 90-days post-randomization.

The SBP of patients was maintained according to the randomized target during the first 24 hours using one of following strategies: (a) SBP in the target range: no specific intervention to manipulate BP; (b) SBP lower in the target range: intravenous (IV) 500 to 1000ml bolus of 0.9% saline solution and if necessary followed by IV norepinephrine; and (c) SBP higher than the target range: IV esmolol followed by nitroprusside to lower SBP to target level. SBP was measured each 15 minutes in the first hour, and then every 60 minutes during the first 24 hours, through a non-invasive multiparameter digital system (Siemens AG, Erlangen, Germany). In the first three hours post-randomization, BP was adjusted according to need to

use routine vasoactive drugs and/or fluids to achieve the randomized SBP target. If cardiovascular symptoms or hemodynamic instability occurred during the manipulation of SBP, an electrocardiogram and two measures ultra-sensitive troponin were obtained. Changes in hemodynamic parameters during the administration of vasoactive drugs was followed by interruption of the infusion, registration of the side effects, and care of the patients according to standard best practice. After first 24 hours of BP management, patients were prescribed antihypertensive therapy according to guidelines recommendations for secondary prevention.^{5,11}

Outcomes

The primary endpoint was ‘good outcome’, defined as a mRS of 0-2 at 90-days.¹² Secondary endpoints were occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) during hospitalization, according to standard definitions that require deterioration in NIHSS score of ≥ 4 points from baseline and type 2 parenchymal intraparenchymal hemorrhage in a follow-up CT scan¹⁸ and any adverse effect of vasoactive drugs.

Statistical analysis

Assuming a frequency of 25% of minimal or no disability in patients without any BP manipulation,¹⁹ a sample size of 220 patients was determined to provide 80% power and a significance level of 0.05 to detect 20% difference in the outcome between any of the three randomized groups (79 patients for each group). Analyses were based on the intention-to-treat principle. Comparisons between categorical variables were made using Chi square or Fisher’s exact tests. Analysis of variance (ANOVA) was used for continuous variables. A logistic regression analysis was used to evaluate the independent association between BP groups and outcome, with adjustment for imbalances in baseline characteristics. Data were analyzed with SPSS 20.0 (SPSS, Inc).

Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Figure 1 presents the study flow diagram. There were 1033 ischemic stroke patients assisted in the Vascular Unit that arrived within 12 hours from symptoms onset, between December 2, 2009 and December 23, 2013. Among those, 371 patients (36%) were excluded for receiving thrombolytic therapy; 238 (23%) because the previous mRS score was >1 ; 83 (8%) for acute cardiac heart failure; 31 (3%) due to acute coronary syndrome; 31 (3%) because of poor life expectancy; 41 (4%) for previous hemorrhagic stroke and 7 (0.7%) due to other reasons. There were 231 patients randomized, but 13 of them (5.6%) were excluded due to the final diagnosis being non-stroke after subsequent investigations. Thus, a total of 218 patients were included as the protocol population for analyses: they were allocated to one of the three BP ranges as 77 in Group 1 (SBP 140-160mmHg), 75 in Group 2 (SBP 161-180mm Hg), and 66 in Group 3 (181-200 mmHg). The patients were randomized within 12 hours of symptoms onset, with a mean time of five hours from symptoms onset to randomization. The treatment to achieve the SBP goal was started immediately after the randomization and the mean time from the randomization to reach the SBP stratus was 126 ± 15 minutes.

Table 1 shows that the baseline characteristics of participants were well matched across the three groups, although Group 1 had slightly higher levels of blood glucose ($p=0.05$). There was no significant difference in the mean time from the symptoms onset to randomization. Approximately one third of patients in each group had large infarcts involving greater than one third distribution of the middle cerebral artery territory, and strokes of anterior circulation were the most frequent.

Figure 2 shows the means of SBP in each hour over 24 hours in each treatment group. The 24 hours means of SBP was 153 ± 9 mmHg, 160 ± 13 mmHg, and 175 ± 14 mmHg, in Groups 1, 2 and 3, respectively ($P<0.0001$). The mean SBP in Group 3 was lower than expected due to difficulties in maintaining SBP in the range 181-200 mmHg.

Table 2 shows there was a higher proportion of 90-day good outcome in the Groups 1 and 2, as compared to Group 3, but these differences were not statistically significant. Moreover, there was no difference in mortality across all three groups but the frequency of symptomatic intracranial hemorrhage was greatest in the patients allocated to the higher range target. In the logistic regression model after adjusting for age, blood glucose, baseline NIHSS score, hypodensity $>1/3$ MCA territory, TOAST classification and blood pressure manipulation status the probability of a good outcome at 90 days was greatest for Group 2 compared to the Group 3 (Table 3).

SBP was manipulated in 176 patients (81%) and in 42 (19%) it was not (Table 4). The probability of good outcome was greatest in the latter group (44% vs 62%; $P=0.04$). There was a trend towards a lower occurrence of death or SICH in non-manipulated patients (none vs 5.1%; $P=0.21$ and 7.1% vs 16.5%; $P=0.13$, respectively).

When we compared separately patients randomized to an increase (90 patients; 41.2%) or to a decrease (86 patients; 39.4%) in SBP in the first 24 hours, neither strategy showed a difference in good outcome: increased 47%, decreased 42% and non-manipulated 62% ($P=0.1$). There was a trend for more SICH in patients with up manipulation of SBP (increase 8% vs decreased 2%; $P=0.06$). Mortality was similar (increased 14% vs decreased 19%, $P=0.23$).

Adverse effects related to SBP manipulation appeared confined to Groups 2 and 3; all were associated with infusion of norepinephrine. Acute coronary syndromes occurred in 5 patients (1.3% and 6.0 % in Group 2 and Group 3, respectively) and symptomatic bradycardia

occurred in 1 patient (1.5%) in Group 3. In all cases, medication was discontinued. One patient in Group 3 was considered to have their hypotension related to the underlying malignant middle cerebral artery infarction rather than due to BP manipulation.

Discussion

In this randomized clinical trial, we have shown that the manipulation of SBP using routinely available IV drugs or fluid strategies is feasible in the first 24 hours of AIS but this did not translate into significantly improved functional outcome after 90 days. The frequency of symptomatic ICH was higher in patients allocated to the higher BP target, and adverse cardiovascular events only occurred in patients who had their BP increased with norepinephrine. Patients who had their BP manipulated, particularly to higher levels, tended to have worst outcomes. However, in adjusted analysis, patients whose SBP was maintained in the range 161 to 180 mmHg appeared to have a better neurologic outcome than those with higher (181 to 200 mmHg) sustained SBP.

Hypertension is common after AIS and is often considered a physiological compensation phenomenon related to brain ischemia but the immediate BP reduction is controversial, largely due to concerns over a decrease in perfusion within the penumbra area.²⁰ Although autoregulation has been shown to be lost in the area of cerebral infarction,²¹ studies with positron emission tomography measured cerebral blood flow before and after BP reduction have shown no significant differences in the size of perfusion within the infarct area, peri-infarct region, or elsewhere in the ipsilateral cerebral hemisphere.²²

Several studies have addressed BP reduction after acute stroke (BEST²³, ACCESS²⁴, INWEST²⁵, CHHIPS⁷), but they have been insufficiently powered to detect important differences on death and disability. Only the CHHIPS trial⁷ (which included both ischemic and hemorrhagic patients) was specifically designed to test the effects of acute pressor and depressor SBP up to 36 hours post-ictus on death and dependency following acute stroke.

The depressor arm of CHHIPS trial showed that early BP lowering with lisinopril or labetalol seemed the promising approach to improved outcome. However, as the trial included only 1 patient in the arm to increase BP, no conclusions could be drawn about the effects of this intervention. The Chinese CATIS trial¹⁰ of 4071 patients did not show any benefit of SBP reduction within the first 48 hours after acute ischemic stroke.

A recent meta-analysis with 26 trials involving 17011 participants²⁶ indicates there is insufficient evidence that BP lowering during the acute phase of stroke (48 hours) improves functional outcome. Nonetheless, early treatment within 6 hours of stroke appeared effective in reducing death or dependency (OR 0.86, 95% CI 0.76 to 0.99) but not death (OR 0.70, 95% CI 0.38 to 1.26). This was the rationale for the design of the MAPAS trial that randomized patients within 12 hours of symptoms onset, with a mean time of 5 hours.

Our results showed concern about the up-manipulation of BP considering that the occurrence of SICH was higher in the Group 3 compared to the other two strategies. These patients used more frequently norepinephrine (62%). This is an important clinical question not answered yet in the AIS management especially because the guidelines still recommend the use of vasopressor drugs in hypotensive patients but there is no clear definition of hypotension.

One major strength of our study was that the main outcomes were assessed by stroke neurologists unaware to the treatment allocation in patients whose baseline characteristics reflected the profile of study populations in other clinical trials of AIS. The best SBP range is still an open question in management of these patients. In our logistic regression analysis the functional good outcome was greater in the Group 2 (SBP 161-180 mmHg) with an OR 2.8 after adjusting for important confounders such as age, blood glucose, baseline NIHSS score, hypodensity >1/3 MCA territory, TOAST classification and blood pressure manipulation status. This findings were independent of the infarct size opposing the usual thinking in the clinical practice that large cerebral infarction needs higher SBP. However, the study has

limitations related to be a single center open trial with a relatively small sample.

In conclusion the results of the MAPAS trial suggests that the neurological functional outcome assessed by the mRS at 90 days was not significantly different among three pre-specified SBP groups of MAPAS trial. SICH occurred more frequently in patients with higher SBP (181-200 mmHg). The SBP manipulation either increasing or decreasing was associated with worst outcome and the up-manipulation using vasopressor therapy with norepinephrine, appeared especially harmful. After adjusting for age, blood glucose, baseline NIH score, extension of stroke, TOAST and blood pressure manipulation status, the chance of good outcome in 90 days was greater in patients in whose SBP was maintained in the range 161-180mmHg.

Contributors

LAN planned and supervised the study, interpreted the data and wrote the first draft of the report. SCOM did the analyses, planned and supervised the study, interpreted the data and wrote the report. MG planned the study, interpreted the data and wrote the report. GW, AGA and RB supervised the study and contributed to the report. LCR, ADP, MJMV, LFW and GN contributed to the report. FDN reviewed and contributed to the report. CSA interpreted the data and wrote the report.

Disclosures

C.S.A reports membership of Advisory Boards for Pfizer and The Medicines Company, and receiving travel reimbursement and honorarium from Takeda China and Covidien.

The other authors declare no potential conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Magda Carla Ouriques Martins for the contribution and continuous support to finish this study.

References

1. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA, Group ISTC. Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:1315-1320
2. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-1041
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *Jama*. 2014;311:507-520
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338:b1665
5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. 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; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947
6. Tyrrell P, Swain S, Rudd A, Acute S, Group TIAGD. Nice guideline on acute stroke and tia: Commentary. *Heart*. 2009;95:843-845
7. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (chhips): A randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *The Lancet. Neurology*. 2009;8:48-56

8. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (scast): A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-750
9. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2013;368:2355-2365
10. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen CS, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: The catis randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311:479-489
11. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part i. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70:621-629
12. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:2243-2246
13. Nasi LA, Ferreira-Da-Silva AL, Martins SC, Furtado MV, Almeida AG, Brondani R, et al. Implementation of a dedicated cardiovascular and stroke unit in a crowded emergency department of a tertiary public hospital in brazil: Effect on mortality rates. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2014;21:40-46
14. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. Aspects study group. Alberta stroke programme early ct score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674

15. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24:35-41
16. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988;19:604-607
17. Baggio JA, Santos-Pontelli TE, Cougo-Pinto PT, Camilo M, Silva NF, Antunes P, et al. Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified rankin scale in brazilian stroke patients. *Cerebrovascular diseases*. 2014;38:297-301
18. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282
19. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1581-1587
20. Aiyagari V, Gorelick PB. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40:2251-2256
21. Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, Ouchi T, Okamoto S, Koto A. Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1973;4:169-186
22. Powers WJ, Videen TO, Diringner MN, Aiyagari V, Zazulia AR. Autoregulation after ischaemic stroke. *Journal of hypertension*. 2009;27:2218-2222

23. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke ("best" trial): An evaluation. *British medical journal*. 1988;296:737-741
24. Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34:699-704
25. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:1250-1255
26. Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:CD000039

Table 1. Baseline characteristics by randomized group.

Variable	140-160 mmHg n=77	160-180 mmHg n=75	180-200 mmHg n=66	P
<i>Demographic</i>				
Age, yr	68 (12)	69 (11)	67 (11)	0.64
Female	34 (44)	32 (43)	35 (53)	0.42
Ethnicity, white	66 (86)	65 (87)	60 (91)	0.61
<i>Medical history</i>				
Hypertension	64 (83)	65 (87)	60 (91)	0.39
Diabetes mellitus	30 (39)	20 (27)	18 (27)	0.19
Hypercholesterolemia	31 (40)	38 (51)	29 (44)	0.43
Currently smoking	22 (29)	20 (27)	19 (29)	0.44
Alcohol excess	6 (8)	13 (17)	6 (9)	0.32
Congestive heart failure	5 (7)	8 (11)	5 (8)	0.63
Ischemic heart disease	22 (29)	13 (17)	11 (17)	0.14
Known atrial fibrillation	16 (21)	13 (17)	7 (11)	0.26
Prior stroke or TIA	24 (31)	19 (25)	15 (23)	0.50
Current use of antiplatelet agent	32 (42)	29 (39)	31 (45)	0.82
Systolic blood pressure	166 (30)	167 (32)	176 (33)	0.19
Blood glucose	149 (63)	156 (79)	128 (47)	0.05
NIHSS score	7 (3-6)	8 (4-16)	8 (3-16)	0.56
<i>Stroke location and subtype</i>				
Anterior circulation	72 (94)	67 (89)	56 (85)	0.24
Cardiac embolism	18 (23)	20 (27)	6 (9)	0.09
Large vessel atherothrombotic	14 (18)	18 (24)	19 (29)	
Lacunar	20 (26)	10 (13)	13 (19)	
Other	2 (3)	0	2 (3)	
Undetermined	23 (30)	27 (36)	26 (39)	
<i>Imaging parameters</i>				
Hypodensity >1/3 MCA territory	22 (29)	21 (28)	16 (24)	0.42
ASPECTS ≤7	27 (38)	22 (32)	16 (26)	0.38
Hyperdense arterial sign	23 (30)	23 (31)	17 (27)	0.89

Data are n (%), mean (SD), or median (interquartile range). P values are based on chi-squared or Kruskal-Wallis test.

NIHSS indicates NIH Stroke Scale; MCA, middle cerebral artery; ASPECTS, Alberta Stroke Program CT Score

Table 2. Functional and safety outcomes at 90-days

	140-160	161-180	181-200	<i>p</i>
	mmHg	mmHg	mmHg	
Outcome	(n=77)	(n=75)	(n=66)	
Good outcome, mRS 0-2	39 (51)	39 (52)	26 (39)	0.27
Symptomatic intracranial hemorrhage	1 (1)	2 (3)	6 (9)	0.05
Mortality	11 (14)	14 (19)	7 (11)	0.40

Data are n (%), mean (SD). P values are based on chi-squared test.

Table 3. Good outcome by randomized group, after multivariate regression analysis*

Group	n	mRS (0-2)	OR	95% CI	<i>p</i>
90 days					
Group 1: 140-160	77	39 (51)	1.5	(0.63 to 3.56)	0.36
Group 2: 161-180	75	39 (52)	2.83	(1.16 to 6.91)	0.02
Group 3: 181-200	66	26 (39)	ref.	ref	-

*adjusted by NIHSS score, age, blood glucose, hypodensity >1/3 Middle Cerebral Artery territory, TOAST classification and blood pressure manipulation status

Table 4. Outcomes at 90 days according to blood pressure manipulation status

	No Manipulation	Manipulation	<i>p</i>
	n=42	n=176	
Outcome	19%	81%	
Good outcome, mRS 0-2	26 (62%)	78 (44%)	0·04
Symptomatic intracranial hemorrhage	0	9 (5·1%)	0·21
Mortality	3 (7%)	29 (16·5%)	0·13

Data are n (%). P values are based on chi-squared test.

mRS indicates modified Rankin Scale

Figure 1. Flow chart showing the patients allocated to the three groups

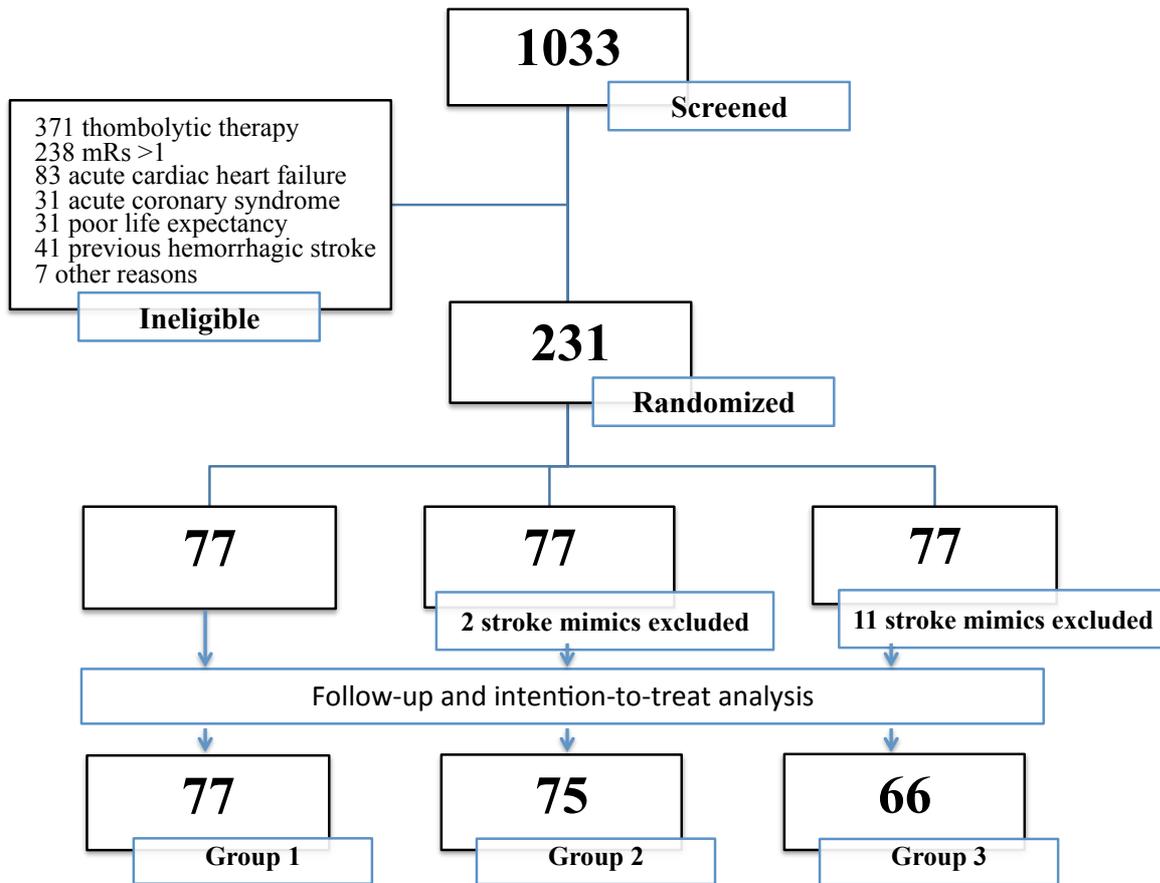
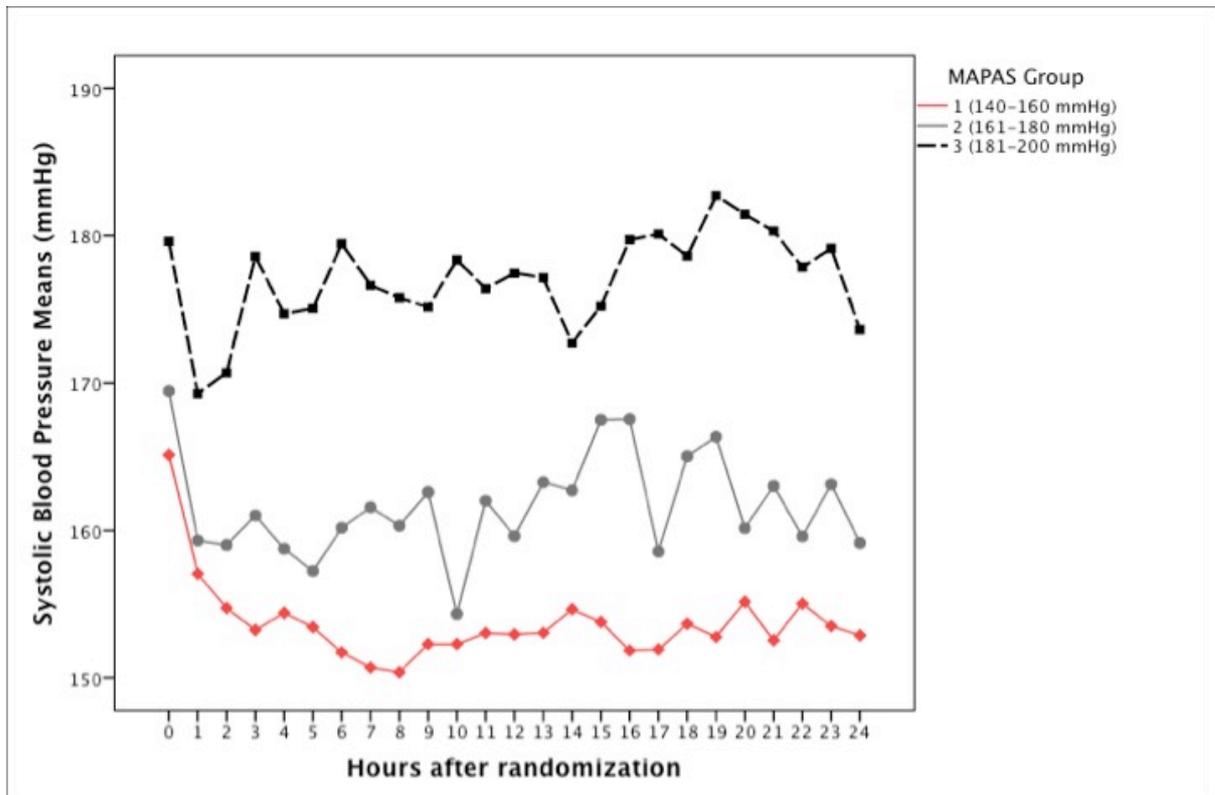
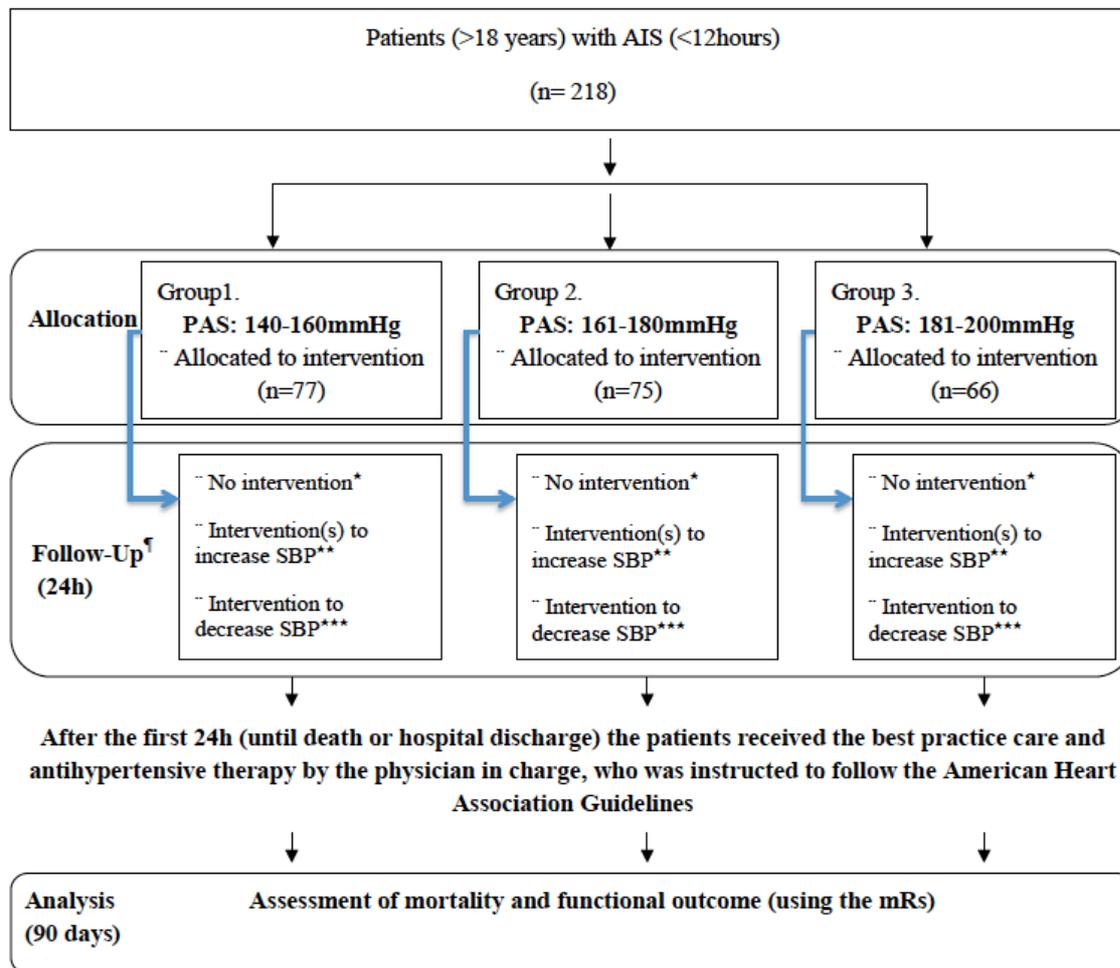


Figure 2. Systolic Blood Pressure means during the first 24 hours according to the three pre-specified MAPAS Group



Supplemental Figure 1: MAPAS Trial Design



*No intervention= if the arriving SBP was in the randomized target range no specific fluid or vasoactive drugs was used.

** Interventions to increase the SBP = if the arriving SBP was lower than randomized target range we started with intravenous 500 to 1000ml 0.9% saline solution (in bolus) and if necessary started with intravenous norepinephrine solution to achieved it.

*** Interventions to decrease the SBP = if the arriving SBP was higher than the randomized target range we started with intravenous esmolol (followed if necessary after 1 hour by nitroprusside solution) to achieved it.

†During the follow up the SBP was measured each 15 minutes in the 3 hours to achieved the randomized SBP and than every 60 minutes during the first 24 hours.

CONCLUSÕES E IMPLICAÇÃO CLÍNICA

Conclusões

1. A manipulação da PAS e a manutenção nos três estratos pressóricos pré-estabelecidos foi exequível apesar da maior dificuldade de mantê-la no extrato mais alto (181-200 mmHg). Houve boa tolerabilidade à manutenção dos estratos pressóricos, apesar de 6 pacientes terem sido excluídos por efeitos colaterais decorrentes do aumento da PAS.
2. A ocorrência de boa evolução (mRs 0-2) e a mortalidade ao final de 90 dias não diferiu significativamente entre os 3 grupos de PAS. HICs ocorreu com maior frequência no grupo com PAS mais alta. Depois de ajustar para idade, NIH, glicemia, extensão do AVC, classificação de TOAST e manipulação ou não da PAS a probabilidade de boa evolução em 90 dias foi maior em pacientes na faixa de 161-180mmHg.
3. Pacientes que manipularam a PAS tiveram pior evolução funcional em relação aos não manipulados e houve uma tendência a maior ocorrência de HICs nos pacientes com elevação da PAS.
4. Manipular a PAS, especialmente aumentando-a com noradrenalina, aumentou o risco de eventos adversos. Não foram observados efeitos adversos com a redução da PAS.

Implicação clínica (aplicabilidade)

Apesar do estudo MAPAA não mostrar uma faixa de PAS que melhor se correlacione com boa evolução alvos menores parecem ter melhor prognóstico especialmente na faixa entre 161 e 180mmHg. Hemorragia intracraniana sintomática é mais provável de ocorrer quando a PAS atinge valores entre 181 e 200mmHg. Manipular a pressão especialmente visando aumentá-la com noradrenalina não só não traz benefício funcional como aumenta o risco de hemorragia intracraniana sintomática e eventos cardiovasculares adversos.

ANEXOS DA TESE

Anexo 1 (Método, intervenções e definições de variáveis)

Cenário do estudo

O estudo foi conduzido na Unidade Vascular (UV) do Departamento de Emergência (DE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A UV é uma unidade destinada para o atendimento de pacientes com doença vascular aguda (Síndrome Coronariana Aguda, AVC, Síndromes Aórticas Agudas, Tromboembolismo Pulmonar e estados de choque) cujas rotinas assistenciais são equiparadas as de uma unidade de terapia intensiva convencional. Na revisão sistemática de estudos observacionais, o atendimento do AVC em unidades de AVC mostrou impacto na redução da mortalidade e na redução do grau de dependência após 1 ano do evento.⁶⁹ A UV assemelha-se funcionalmente a uma unidade de AVC no que se refere a rapidez do atendimento e a multidisciplinaridade do cuidado. Os resultados do atendimento da nossa UV foram publicadas comparando-se o período pré com o período pós criação da unidade.^{61,70}

Diagnóstico do AVC-I

O diagnóstico do AVC-I foi confirmado por um neurologista vascular independente (antes da randomização) conjuntamente com a Tomografia Computadorizada (TC) de crânio sem contraste na chegada ao hospital. A investigação adicional excluiu alguns pacientes que apresentaram outros diagnósticos (*stroke mimics*). O déficit neurológico foi quantificado pela escala do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com AVC-I agudo maiores de 18 anos, não candidatos à

trombólise, dentro de 12 horas do início dos sintomas.

Foram excluídos pacientes que apresentassem contraindicação à manipulação da PAS incluindo: insuficiência cardíaca descompensada, síndrome coronariana aguda ou nos últimos 3 meses, história prévia de hemorragia intracraniana, história de diátese hemorrágica, uso de anticoagulante oral, contagem de plaquetas <100.000 por mm^3 , cirurgia de grande porte há menos de seis semanas e insuficiência renal dialítica. Também foram excluídos pacientes com AVC prévio com $\text{mRs} > 1$, gestantes ou aqueles com expectativa de vida menor que 3 meses.

Manipulação da PAS

A PAS foi mantida na faixa randomizada por 24 horas utilizando-se uma das seguintes estratégias:

- (a) se a PAS da chegada estivesse no alvo e se mantivesse na faixa nas 24 horas da monitorização nenhuma intervenção específica era utilizada;
- (b) se a PAS estivesse abaixo da faixa randomizada, 500 a 1000 ml de SF 0,9% era infundido em bolo seguido por uma infusão padrão IV de noradrenalina até atingir o alvo pressórico selecionado;
- (c) se a PAS inicial fosse mais alta que o alvo selecionado uma solução padrão de esmolol seguida por nitroprussiato EV era administrada até ser atingido o alvo de pressão selecionado.

Conduta relacionada à ocorrência de efeitos adversos

No caso de qualquer piora neurológica nas primeiras 24h do estudo uma nova TC de crânio era realizada para excluir complicações do SNC. Sintomas cardiovasculares incluindo instabilidade hemodinâmica durante a infusão das drogas vasoativas foram seguidos da

realização de um eletrocardiograma e duas medidas séricas de troponina ultra sensível intervaladas por 4 a 6 horas. No caso de qualquer efeito adverso ser detectado, a infusão era interrompida. Os casos que necessitaram interrupção da infusão foram igualmente analisados ao final dos 90 dias pois a análise dos desfechos foi baseada no princípio da intenção de tratar. As principais complicações clínicas até 3 meses foram registradas. Para facilitar a compreensão o desenho do estudo no **anexo 2**.

Classificação etiológica do AVC-I

A etiologia do AVC-I foi classificada pelo critério de TOAST⁶³ que divide em 5 tipos: aterotrombótico de grandes vasos, cardioembólico (CE), lacunar ou de pequenos vasos, infarto de outras causas e de causa indeterminada.

Escala de avaliação funcional (score de Ranking modificado)

O score de Raking modificado (mRs)⁶⁴ é uma escala de avaliação funcional que avalia o grau de incapacidades e de dependência pós AVC envolvendo as atividades diárias do paciente. O score varia de varia de 0 a 6 sendo:

0 = nenhum sintoma ou sinal

1 = nenhuma incapacidade significativa apesar dos sintomas; capaz de realizar todas as tarefas habituais diárias.

2 = alguma incapacidade; dificuldade de realizar todas as atividades prévias, mas sem necessidade de assistência.

3 = incapacidade moderada; necessita assistência, mas caminha sem ajuda (pode usar apoio).

4 = incapacidade grave; necessita assistência e é incapaz de caminhar.

5 = incapacidade muito grave; restrito ao leito.

6 = morte

Score ASPECTS (*Alberta Stroke Program CT Score*)

Um neurologista vascular experiente, cego para o grupo da randomização e para os

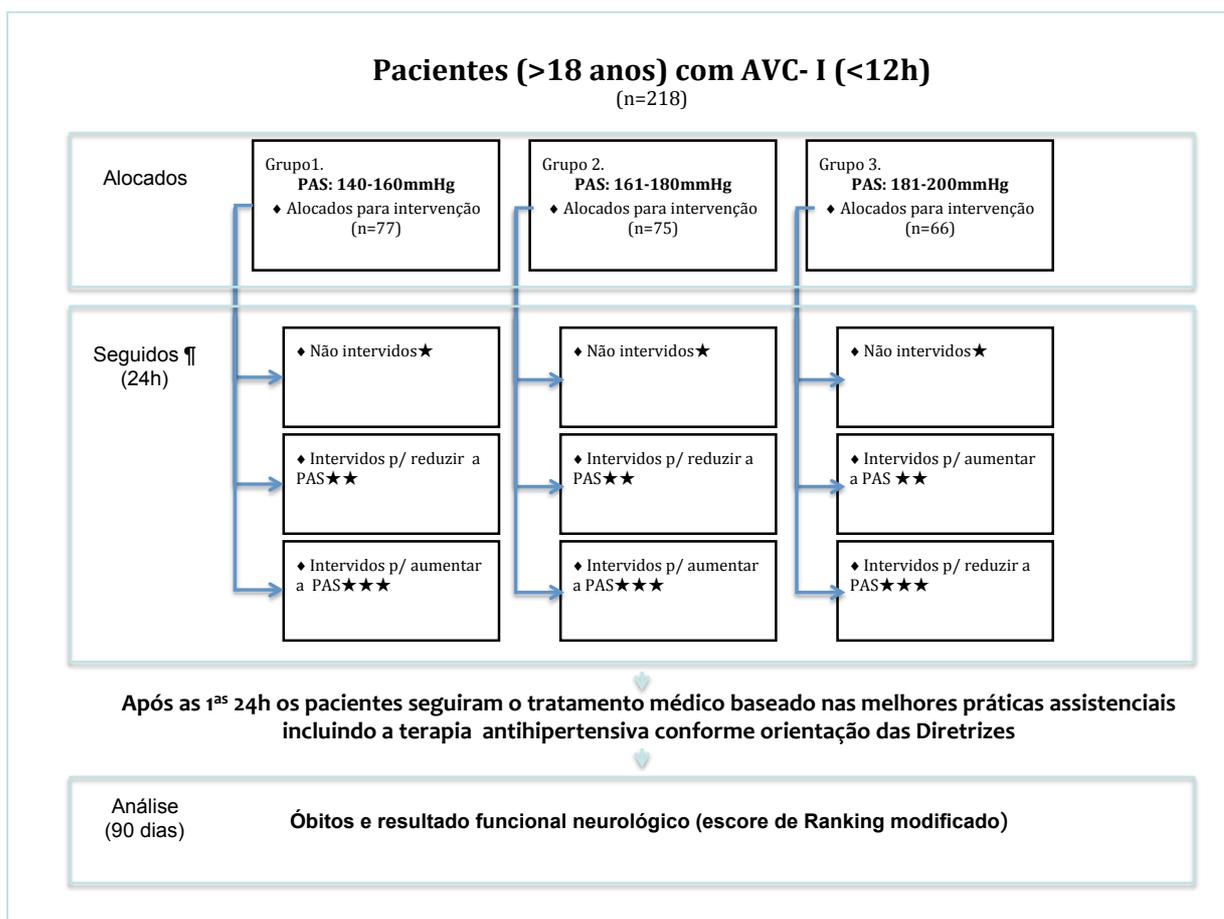
resultados do estudo, revisou todas as TCs de crânio e calculou o escore ASPECTS para cada paciente.

Avaliação dos resultados

O desfecho primário do estudo MAPAA foi a ocorrência de boa evolução funcional medido pelo mRs 0-2 em 90 dias. Os desfechos secundários foram a ocorrência de HICs e qualquer evento adverso relacionado à infusão das drogas vasoativas.

Foi utilizada a classificação do *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) II⁷¹ para estimar a extensão da HICs na TC e a definição de hemorragia intracraniana sintomática do *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST)⁶⁶: aumento do escore do NIHSS ≥ 4 pontos e evidência de HICs tipo 2 na TC durante o seguimento dos casos.

Anexo 2 (Desenho do estudo)



A figura representa o desenho do estudo, um ensaio clínico randomizado, aberto, com desfecho cego, com 218 pacientes alocados em três faixas de PAS pré-estabelecidas: Grupo(1) 140-160 mmHg, Grupo(2) 161-180 mmHg e Grupo(3) 181-200 mmHg. Cada grupo foi mantido na faixa de PAS randomizada por 24 horas. Uma parcela de pacientes em cada grupo manteve-se na faixa de PAS randomizada sem qualquer intervenção (pacientes não manipulados), outros necessitaram aumentar a PAS com solução salina e noradrenalina EV (pacientes manipulados para aumentar a PAS) e outros ainda precisaram reduzir a PAS com esmolol ou nitroprussiato de sódio (pacientes manipulados para reduzir a PAS). Após 90 dias foi realizada a análise da repercussão das intervenções sobre a mortalidade e boa evolução funcional (mRs 0-2).



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UNIDADE VASCULAR /SERVIÇO DE EMERGÊNCIA

**Estudo: Manipulação da pressão arterial na fase aguda do AVC isquêmico;
ensaio clínico randomizado considerando três níveis alvo de pressão arterial**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____ abaixo
assinado, residente à _____
documento de identidade _____ concordo que o paciente
_____ com documento de identidade
_____ participe da investigação proposta.

Estou ciente que o presente estudo tem por objetivo saber se o controle da pressão arterial dentro de determinados valores durante a fase aguda da isquemia cerebral exerce benefícios pois não está estabelecido pelo conhecimento médico atual qual a pressão arterial ideal nesta fase.

Foi-me informado que através de sorteio o paciente poderá receber uma medicação para aumentar ou diminuir a pressão arterial por até 48h. Esmolol será usada para reduzir a pressão arterial e Noradrenalina para aumentar a pressão arterial. Ambas medicações já são utilizadas para baixar ou aumentar a pressão normalmente, não sendo remédios novos. O paciente será submetido a um exame chamado Ecodoppler Transcraniano para avaliar como está evoluindo o tratamento bem como a extensão da isquemia cerebral e o fluxo de sangue

através das artérias cerebrais. Estes exames não acarretarão nenhum risco extra para o paciente. Fora este aspecto todos os outros procedimentos do atendimento serão os já utilizados na rotina do atendimento no HCPA. O paciente será reavaliado diariamente até a alta hospitalar e mensalmente durante 3 meses no ambulatório de doença cerebrovascular do serviço de neurologia onde serão verificadas as eventuais sequelas ou complicações.

Foi-me assegurado o direito de solicitar o afastamento do estudo a qualquer momento, bastando, para isto, comunicar a decisão sem prejuízo do atendimento que o paciente esteja recebendo na instituição.

Nome paciente: _____

Assinatura: _____

Data: Porto Alegre, _____, _____ de 20__.

Nome responsável pelo consentimento: _____

Assinatura responsável pelo consentimento: _____

Data: Porto Alegre, _____, _____ de 20__.

Médico responsável pelo estudo: Dr. Luiz Antônio Nasi (fone 9982 18 44)