

Evolução da terapêutica de fase aguda em acidente vascular cerebral isquêmico



Daniel Lordelo San Martin¹, Augusto Júnior Azevedo Bastos¹, Davidson França Pereira¹, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹

RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) define-se como um déficit neurológico súbito com duração maior do que 24 horas. Sua classificação sindrômica tem importantes implicações prognósticas e a classificação etiológica define a conduta em longo prazo. O tratamento da fase aguda vem vivenciando grandes alterações nas últimas três décadas, iniciando com a publicação do primeiro estudo positivo para terapia reperfusional aguda com alteplase venosa em 1995, até três horas do início dos sintomas, e posterior expansão para 4,5 horas em 2008. Outros estudos têm permitido o uso de tenecteplase como terapêutica alternativa se necessário. A evolução da terapêutica inclui os estudos publicados com resultados positivos desde 2015 até 2018, utilizando a trombectomia mecânica inicialmente em até seis horas e, mais recentemente, permitindo até 24 horas do início dos sintomas, em pacientes selecionados.

PALAVRAS-CHAVE: acidente vascular cerebral isquêmico, trombólise venosa, trombectomia mecânica.

KEY WORDS: ischemic stroke, thrombolysis, mechanical thrombectomy.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) define-se como um déficit neurológico súbito motivado por isquemia no sistema nervoso central com duração maior do que 24 horas. Atualmente é a maior causa de morte no Brasil e a segunda maior no mundo, com maior prevalência em adultos de meia idade e idosos. Por conta do grande contingente de pacientes que apresentam sequelas importantes e com dependência funcional, o AVCi insere-se num contexto de grande importância clínica.^{1,2,3}

A fisiopatologia do AVCi envolve oclusão aguda de

artéria que irriga alguma área do sistema nervoso central. Tal área implicada na gênese do evento estará relacionada com os sintomas apresentados pelos pacientes. Há, em termos histológicos, a formação de necrose celular no core arterial e uma área de penumbra isquêmica ao redor do core, que poderá evoluir em maior ou menor grau para necrose na dependência do estabelecimento de reperfusão na área ocluída em função do tempo. Pode haver preservação de função cerebral caso haja o reestabelecimento reperfusional a tempo de salvar o território em risco de isquemia.^{3,4}

Os sintomas de AVCi, de caráter súbito, podem ser associados com a classificação de Oxfordshire, em que há uma divisão anatômica do território arterial agudamente ocluído e o estabelecimento de uma síndrome em função desse território comprometido. A classificação, além de anatômica e funcional, é também prognóstica, dividindo-se em: 1. Circulação Anterior Total: hemiplegia contralateral + novos déficits corticais (60-80% mortalidade); 2. Circulação Anterior Parcial: déficit sensorial e motor, associado a déficit cortical ou hemianopsia; 3. Circulação Posterior: déficit motor/sensorial, associado ou não à lesão de nervo craniano ou alteração na acuidade visual; e 4. Síndrome Lacunar: preservação de funções corticais e acometimento sensorio-motor puro, e por infartos lacunares até 15mm em análise histopatológica.⁵

Há numerosos fatores de risco para AVC. Os principais fatores de risco modificáveis são: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus, sedentarismo e tabagismo. Há ainda os fatores não modificáveis, como: idade > 80 anos, sexo masculino, história familiar, entre outros.⁴

INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA

Ecocardiografia (Transtorácica ou Transesofágica), Doppler de Carótidas e Vertebrais, Angiotomografia Computadorizada de Pescoço e Crânio, Angiorresson-

nância Magnética de Pescoço e Crânio, ECG de Repouso, Arteriografia Cerebral e Holter são ferramentas de propedêutica complementar utilizadas em maior ou menor grau, cruciais para a definição etiológica do evento isquêmico cerebral e, conseqüentemente, à sua profilaxia secundária.⁴

Segundo o TOAST (1993), as causas de AVC isquêmico são: a) aterosclerose de grandes artérias, b) doença de pequenos vasos, c) AVCi cardioembólico, d) outras etiologias por causas determinadas, e) causas indeterminadas.⁶

A aterosclerose de grandes artérias se traduz por uma redução na luz do vaso $\geq 50\%$, devido à aterosclerose do mesmo. A etiologia doença de pequenos vasos caracteriza-se usualmente por síndromes motoras lacunares, intimamente relacionadas ao diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia, porém sem alterações significativas nos exames de investigação que poderiam suscitar outra causa. Já o cardioembólico tem por característica o acometimento de diferentes territórios vasculares, infartos em áreas mais corticais e que tem como determinante uma patologia cardíaca importante – fibrilação atrial, acinesia segmentar, trombo intracavitário, entre outros. Os eventos isquêmicos por outras causas determinadas podem ser vasculites, trombofilias, anemia falciforme. Já a etiologia indeterminada são aqueles AVCis que não foram adequadamente investigados ou apresentam mais de uma etiologia possível, por apresentar alteração em mais de um exame complementar.⁶ O subtipo criptogênico é uma subdivisão das causas indeterminadas, em que não houve uma associação clara com alteração em exame complementar de investigação. Já foi provada a associação do subtipo criptogênico com fibrilação atrial paroxística e forame oval persistente.^{7,8}

ERA PRÉ-REPERFUSIONAL

Os primeiros trabalhos realizados para a fase aguda do AVCI nos mostram tentativas pouco efetivas de tratar o AVC nesta fase, em alguns casos com a terapêutica instituída, provocando até mesmo dano, no que se refere à morte, recorrência de AVCI ou independência funcional. Os princípios de fisiopatologia da isquemia cerebral já estavam presentes nesses estudos, faltando, aparentemente, uma adequada seleção de pacientes e terapêutica com maior eficácia.

Um estudo com 19.345 pacientes comparou o uso de aspirina e heparina não fracionada no AVCi agudo. A heparina não fracionada obteve resultados negativos e até mesmo deletérios em doses mais altas e a aspirina obteve resultados positivos quanto à morte e

AVCI recorrente não fatal, porém com resultados pouco expressivos e número necessário para tratar elevado.⁹ Tentou-se ainda, em outro trabalho, averiguar o uso de corticoide no AVCI, pensando-se no racional teórico de diminuir edema cerebral e prevenir aumento da pressão intracraniana, com resultado negativo.¹⁰

TROMBOLÍTICO VENOSO

O tratamento da fase aguda tem vivenciado uma evolução muito importante. Não havia nenhuma terapia reperfusional aguda autorizada para o AVC isquêmico até 1995. Foram feitos ensaios clínicos negativos, com altas taxas de hemorragia cerebral, com estreptoquinase e outros.¹¹⁻¹³ Até que o estudo NINDS atestou o benefício do uso de Alteplase venosa em pacientes com AVCI até 3 horas de evolução, que não tenham critérios de exclusão absolutos (tabela 1). Os resultados (figura 1) mostraram uma maior taxa de independência funcional (tabela 2 – Rankin Scale Modificada) no grupo intervenção.¹⁴ Essa variação de tempo do ictus do déficit neurológico agudo permaneceu até 2008, quando foi publicado o estudo ECASS III, estendendo o período até 4 horas e 30 minutos.¹⁵

Novos estudos foram feitos e outros estudos estão em andamento para permitir o uso de um novo trombolítico venoso: o tenecteplase, que inclusive possui posologia mais rápida e fácil. O estudo NOR-TEST mostrou que os resultados são semelhantes no que se refere à eficácia e segurança, comparando-se à Alteplase, porém o estudo foi negativo, pois foi uma análise de superioridade.¹⁶ Já o estudo EXTEND-IA TNK, de 2018, atesta que o tenecteplase foi associado com maior incidência de reperfusão e melhores desfechos funcionais do que Alteplase (figura 2) em pacientes com AVCI encaminhados para trombectomia mecânica após trombólise (respeitando-se o limite de 4,5h e os critérios de inclusão já estabelecidos para trombectomia).¹⁷

TERAPIA TROMBOLÍTICA INTRA-ARTERIAL

Conjecturou-se a hipótese de realizar trombolíticos intra-arteriais para AVCI, porém, com resultados questionáveis. A prourokinase intra-arterial (PROACT) foi testada em um estudo de 180 pacientes com AVCI há menos de 6 horas, com oclusão de artéria cerebral média (ACM), com Rankin Scale ≤ 2 . Obteve resultados positivos quanto à funcionalidade, porém, observou-se uma alta taxa de sangramento intracraniano sintomático (10%) no grupo intervenção.¹⁸ Outro estudo conhecido, o MELT de 2007, obteve resultados negativos no seu desfecho primário e maior mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática.¹⁹

Tendo em vista esses estudos relatados e outros estudos desanimadores, o uso rotineiro de trombolíticos intra-arteriais para AVCi foi desencorajado. Começou-se então a buscar outras soluções, entrando na era dos estudos de trombectomia mecânica no AVCi.

TROMBECTOMIA MECÂNICA INTRA-ARTERIAL

Os primeiros estudos utilizando essas técnicas foram negativos. Ambos de 2013, o SYNTHESIS (362 pacientes) e o IMS III (656 pacientes) obtiveram resultados desanimadores. O SYNTHESIS comparou terapia intra-arterial sem trombólise venosa, sendo o grupo-controle terapia padrão – trombólise venosa, em pacientes com AVCi até 4,5h do ictus, enquanto no IMS III foram incluídos na intervenção pacientes com AVCi até 3h do ictus e que tinham sido submetidos à trombólise venosa. A terapia intra-arterial era feita com trombolíticos intra-arteriais, incluindo alteplase ou trombectomia mecânica com dispositivos de primeira geração. Postula-se que os resultados foram negativos justamente por ter incluído os trombolíticos intra-arteriais e esses dispositivos mais antigos, além de menor experiência de neurorradiologista e a não utilização de exames de imagem para incluir apenas pacientes com oclusões proximais de grandes vasos.^{20,21}

O MR CLEAN (2015) foi o primeiro estudo que utilizou trombectomia mecânica com resultados positivos. Ensaio clínico randomizado, cego para desfechos, envolveu 502 pacientes com AVCi até 6 horas do ictus com oclusão de artéria carótida interna (ACI) intracraniana distal, ACM, segmentos M1 ou M2, artéria cerebral anterior (ACA), segmentos A1 ou A2. Utilizou, em sua grande maioria (82%), o stent retrievable de segunda geração após trombólise venosa, comparado com terapia trombolítica venosa padrão, e foram vistos resultados de desfecho primário positivos, estatisticamente significantes, quanto à funcionalidade em 90 dias e com boas taxas de segurança.²² Novos estudos foram lançados seguindo a mesma linha de pesquisa e resultados²³⁻²⁶ e uma metanálise agrupou-os estatisticamente. Os critérios gerais dessa metanálise foram: diagnóstico clínico de AVC agudo ≤ 12 horas (porém, a grande maioria dos estudos só permitia até 6 horas) e idade ≥ 18 anos, com um infarto pequeno e área de penumbra isquêmica passível de preservação, oclusão arterial intracraniana da ACI distal, ou segmentos M1 ou M2 da ACM, ou segmentos A1 ou A2 da ACA, vistas em AngioTC, angioRM ou angiografia por subtração digital. Os resultados apresentaram maior independência funcional, com boa segurança, inclusive para aqueles que utilizaram ou não a alteplase venosa antes da trombectomia (figura 3).²⁷

Muitos pacientes se apresentam à emergência fora dessa janela terapêutica de 6 horas, principalmente os

denominados wake-up stroke, pacientes que estavam dormindo e acordaram com o déficit, não podendo precisar ao certo o horário que o mesmo ocorreu. A necessidade de novos estudos era imperiosa. O estudo DAWN (2018) envolveu 206 pacientes com AVCi de 6 até 24 horas do ictus, tendo oclusão da ACI intracraniana ou ACM M1, vista em Angio TC/RM, além de $\leq 1/3$ infartado do território da ACM, pacientes com NIH-SS ≥ 10 e área de penumbra isquêmica a ser salva. Esse estudo utilizou os stents retrievable de segunda geração em 98% do grupo intervenção. Os resultados foram positivos para o grupo intervenção (figura 4): independência funcional em 90 dias: 49% x 13% (diferença ajustada 33 IC 95% 21-44). Desfechos secundários relativos à segurança, semelhantes em ambos os grupos.²⁸ Já o estudo DEFUSE 3 realizou a trombectomia naqueles pacientes com ictus de 6 até 16 horas, com critérios muito semelhantes ao DAWN, e também mostrou resultados positivos em relação à terapia médica padrão até então.²⁹

CONCLUSÃO

A análise pormenorizada e baseada em evidências do estado da arte atual permite-nos afirmar que a trombólise venosa com alteplase e tenecteplase pode ser feita em até 4,5 horas do início do AVCi, respeitando-se os critérios definidos nos estudos já citados. A terapia trombolítica intra-arterial não obteve resultados animadores e deve ser desencorajada. Por sua vez, a trombectomia mecânica é uma realidade mundial, já atestada por diversos estudos, tendo sido recentemente ampliado o intervalo de tempo de 6 para 24 horas para os pacientes que se incluem nos critérios estabelecidos.

FIGURAS E TABELAS

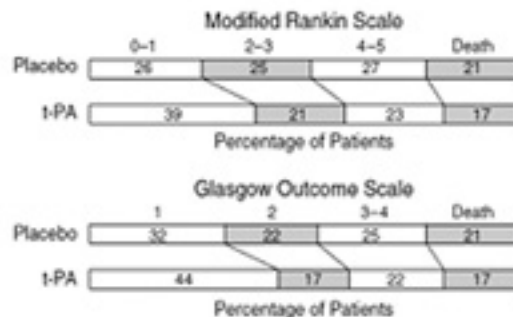


Figura 1 - Desfecho em termos da escala Rankin modificada e de desfecho de Glasgow em pacientes tratados com alteplase até 3 horas. (Adaptado de: Brott T, et al. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 1995;333:1581).



Table 2. Outcomes.

Outcome	Tenecteplase Group (N=101)	Alteplase Group (N=101)	Effect Size (95% CI)	P Value
Primary efficacy outcome				
Substantial reperfusion at initial angiographic assessment — no. (%) ^a	22 (22)	10 (10)		
Difference — percentage points			12 (2–21)	0.002
Adjusted incidence ratio			2.2 (1.1–4.4)	0.03
Adjusted odds ratio			2.6 (1.1–5.9)	0.02
Secondary outcomes				
Score on the modified Rankin scale at 90 days [†]				
Median score (IQR) on ordinal analysis [‡]	2 (0–3)	3 (1–4)	1.7 (1.0–2.8)	0.04
Functionally independent outcome — no. (%) [§]	65 (64)	52 (51)		
Adjusted incidence ratio			1.2 (1.0–1.5)	0.06
Adjusted odds ratio			1.8 (1.0–3.4)	0.06
Excellent outcome — no. (%) [§]	52 (51)	43 (43)		
Adjusted incidence ratio			1.2 (0.9–1.6)	0.20
Adjusted odds ratio			1.4 (0.8–2.6)	0.23

Figura 2 - Desfecho quanto à reperfusão e escala de Rankin Modificada no estudo EXTEND-IA TNK, testando tenecteplase x alteplase em AVCI. (Adaptado de Campbell BCV, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. N Engl J Med 2018; 378:1573-1582).

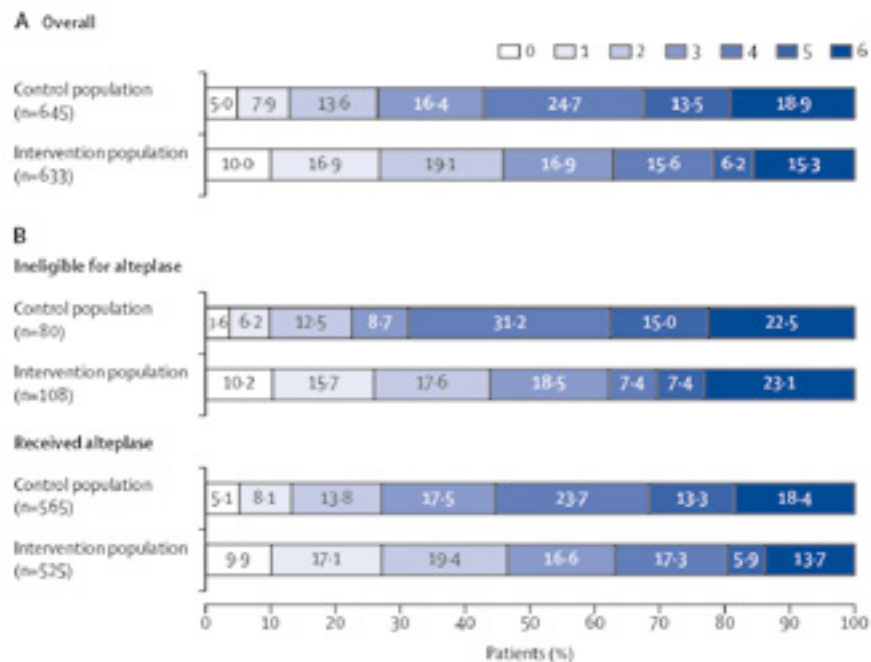


Figura 3 - Escala de Rankin Modificada na metanálise envolvendo cinco artigos acerca da trombectomia mecânica no AVCI. (Adaptado de Goyal M, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 2016;387(10029):1723-31).

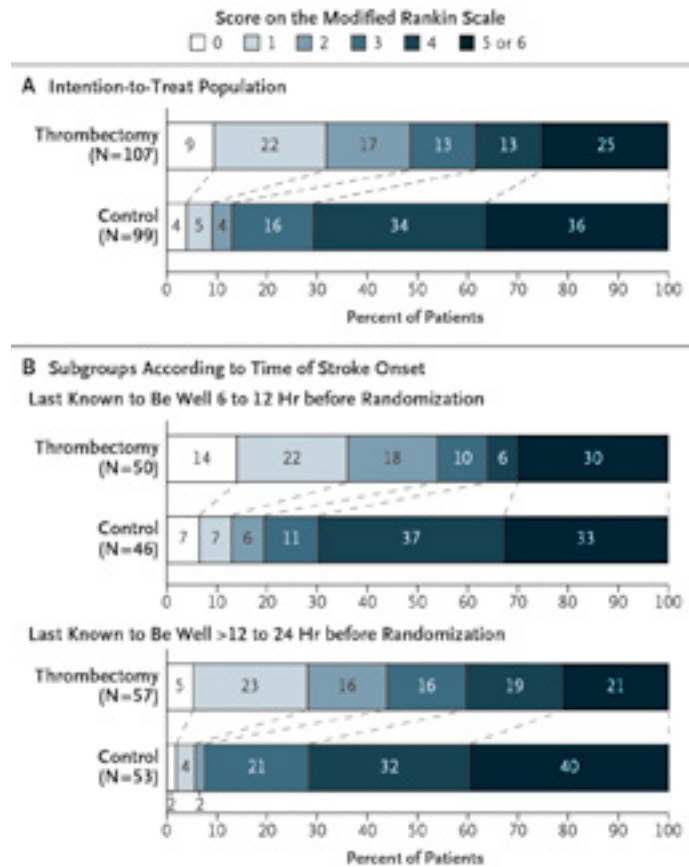


Figura 4 - Escala de Rankin Modificada nos pacientes que realizaram trombectomia mecânica no AVCi com sintomas iniciados de 6 até 24 horas. (Adaptado de Nogueira RG, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378:11-21.)

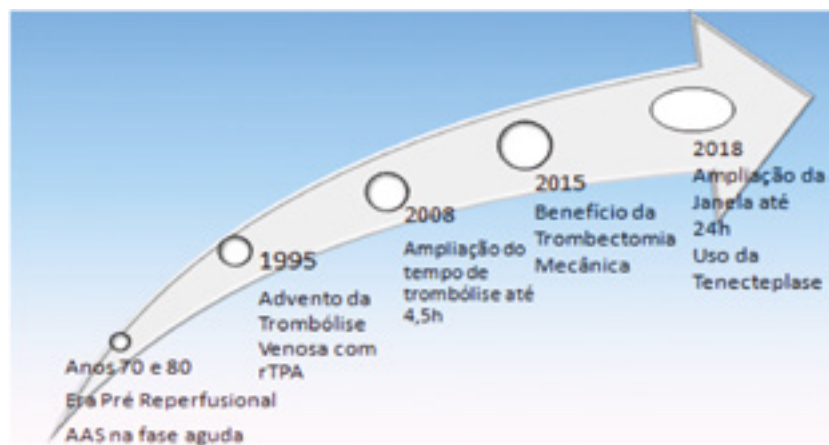


Figura 5 - Evolução Temporal da Terapêutica Aguda em AVCi



Tabela 1 - Critérios de exclusão para trombólise venosa em Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.

Critérios de Inclusão
Clínica de AVC, TC sem achados ou compatíveis com AVCi, causando déficit neurológico mensurável
Idade ≥ 18 anos
Sintomas iniciados ou paciente visto bem pela última vez há < 3 h
AVC isquêmico ou trauma cranioencefálico grave nos três meses anteriores
Hemorragia intracraniana prévia
Neoplasia intracraniana intra-axial
Malignidade gastrointestinal ou hemorragia nos 21 dias anteriores
Cirurgia intracraniana ou intra-espinhal nos três meses anteriores
Sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóide
Elevação persistente da pressão arterial (PAS ≥ 185 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg)
Sangramento interno ativo, suspeita de dissecção de aorta ou endocardite infecciosa
Discrasia sanguínea/Contagem de plaquetas $< 100.000 / \text{mm}^3$ /INR $> 1,7$ ou TP > 15 s ou TTPa > 40 s/ Doses terapêuticas de heparina de baixo peso molecular
Uso atual de inibidor direto da trombina ou inibidor direto do fator Xa
TC de crânio com evidência de hemorragia ou hipodensidade extensa

Tabela 2 - Modified Rankin Scale

Escala	Quadro clínico
0	Ausência de sintomas.
1	Apesar dos sintomas, ausência de comprometimento funcional significativo; capaz de executar atividades e funções usuais.
2	Comprometimento leve da funcionalidade; incapaz de executar todas as atividades prévias, mas capaz de realizar os cuidados pessoais sem assistência.
3	Comprometimento moderado da funcionalidade; precisa de ajuda, contudo, é capaz de andar sozinho.
4	Comprometimento moderadamente severo; incapaz de andar e do autocuidado sem assistência.
5	Funcionalidade severamente comprometida; acamado; incontinência; necessitando de cuidado e atenção constantes.
6	Morte.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. (WHO). The top 10 causes of death. [Internet] Geneva; 2014. [Cited in 2018 May]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/em>.
2. Brasil. Ministério da saúde. Informações de saúde TABNET - Estatísticas vitais. Datasus. [internet]. [citado em Maio 2018] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
3. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 2010; 17:197–218.
4. Oliveira-Filho J, Martins SCO, Pontes-Neto OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part I. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(8):621-629.
5. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-26.
6. Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993;24(1):35.
7. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-2486.
8. Handke, M; Harloff A; Olschewski M, et al. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Older Patients. *N Engl J Med* 2007; 357:2262-2268
9. Sandercock P, Collins R, Counsell C. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
10. Bauer RB, Tellez H. Dexamethasone as Treatment in Cerebrovascular Disease. 2. A Controlled Study in Acute Cerebral Infarction. *Stroke* 1973; 4:547-55.
11. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al. A Pilot Study of Urokinase Therapy in Cerebral Infarction. *Stroke* 1976; 7(2):135-142.
12. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996;276:961-966.
13. Multicenter Acute Stroke Trial European Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.
14. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581.
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
16. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(10):781-788
17. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2018; 378:1573-1582
18. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;282(21):2003-2011.
19. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2633-9.
20. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:904-913.
21. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:893-903
22. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11.
23. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019.
24. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285.
25. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009.
26. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296.
27. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387(10029):1723-31
28. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; 378:11-21.

29. Albers, GW, Marks MP, Kemp S. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018; 378:708-718.

1- Serviço de Neurologia do HSI.
Endereço para correspondência:
daniel_lordelo@hotmail.com