

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Trombólise Além de 4,5 Horas: Uma Nova Fronteira no Tratamento do AVC Isquêmico

Intravenous Thrombolysis Beyond 4,5h: A New Frontier in the Treatment of Ischaemic Stroke

Camila Ribeiro^{1*}, Eduardo Costa¹, Paulo S. de Melo¹, Victor Silva¹, Adriana Rapp¹, Brenda Brito¹, Rubson Rocha¹, Renan Castelo Branco¹, Filipe Silva¹, Pedro Antônio Pereira de Jesus¹

¹Departamento de Neurologia do Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Camila Ribeiro
camilambribeiro@gmail.com

Received: September 27, 2025

Revised: November 18, 2025

Accepted: December 1st, 2025

Published: December 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo, e a terapia de reperfusão precoce permanece o pilar do tratamento. Tradicionalmente, a trombólise intravenosa foi restrita à janela de até 4,5 horas após o início dos sintomas. Entretanto, avanços na neuroimagem permitiram expandir o conhecimento da fisiopatologia de áreas de sofrimento vascular potencialmente recuperável (tecido de penumbra), expandindo a possibilidade de trombólise para além desse tempo rígido. Ensaios clínicos randomizados destacam a eficácia da trombólise entre 4,5 e 24h do ictus, com maior taxa de recuperação funcional e sem impacto significativo na mortalidade por complicações hemorrágicas, ressaltando a necessidade de novos protocolos padronizados. Esse novo paradigma amplia o número de pacientes elegíveis e reforça a importância do atendimento especializado e da avaliação rápida por equipe treinada, de tal modo que a integração de novas tecnologias de imagem na avaliação inicial do paciente vítima pode redefinir o cenário terapêutico do AVCi com ictus além de 4,5 horas, proporcionando abordagens personalizadas e ampliando as perspectivas de eficácia do tratamento e qualidade de vida.

Palavras-chave: Trombólise; Tratamento; Acidente Vascular Cerebral.

Ischemic stroke (IS) is a leading cause of mortality and disability worldwide, and early reperfusion remains the cornerstone of treatment. Traditionally, intravenous thrombolysis was restricted to a window of up to 4.5 hours after the onset of symptoms. However, advances in neuroimaging have expanded our understanding of the pathophysiology of potentially recoverable vascular distress areas (penumbra tissue), paving the way for thrombolysis protocols beyond this rigid time limit. Randomized clinical trials highlight the efficacy of thrombolysis between 4.5 and 24 hours after stroke, with a higher rate of functional recovery and no significant impact on mortality from hemorrhagic complications, emphasizing the need for new standardized protocols. This new paradigm expands the number of eligible patients and reinforces the importance of specialized care and rapid assessment by a trained team, such that the integration of new imaging technologies in the initial assessment of stroke victims can redefine the therapeutic landscape for ischemic stroke with an ictus beyond 4.5 hours, providing personalized approaches and expanding the prospects for treatment effectiveness and quality of life.

Keywords: Thrombolysis; Treatment; Stroke.

Abreviações: TC: tomografia computadorizada. RM: ressonância magnética. AVC: acidente vascular cerebral. AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico. rtPA: alteplase. TNK: tenecteplase. DWI: diffusion-weighted imaging. FLAIR: recuperação de inversão atenuada por fluido.

A ampliação do tempo de tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é um tema de grande relevância clínica. (O primeiro estudo a comprovar a eficácia da terapia trombolítica com alteplase (rtPA), o estudo NINDS, em 1995, instituiu uma janela terapêutica de 3 horas.¹ Desde então diversos estudos foram produzidos visando maximizar ao máximo a janela de tempo oportuna na qual a terapia trombolítica pode ser iniciada. De acordo com a diretriz mais atual da Associação Americana de AVC,² a janela terapêutica para tratamento de fase aguda com trombólise química ainda é consideravelmente curta, limitando-se a 4,5 horas do início dos sintomas. Infelizmente, dado fatores adversos múltiplos, como atraso pré-hospitalar ou não reconhecimento precoce do AVC, o número de pacientes elegíveis pode ser tão frustrante quanto menos de 5%, conforme estimativa global.³

A fim de contrapor esses resultados, estudos recentes utilizando ressonância magnética (RM) com mismatch DWI-FLAIR,⁴ e seleção de pacientes baseada em imagens de perfusão cerebral por tomografia (TC) ou RM, e até mesmo seleção por exames não avançados como TC sem contraste, demonstraram que é possível identificar pacientes que ainda apresentam tecido cerebral viável mesmo várias horas após o início do déficit,^{5,6} o que abriu caminho para protocolos de trombólise em janela estendida de 4,5 a 24h. Essa nova fronteira no tratamento do AVC isquêmico representa uma evolução significativa no manejo do AVC, integrando tecnologia, fisiopatologia e medicina individualizada para otimizar o prognóstico neurológico.

Técnicas de Neuroimagem Avançada

Para entender o que são as técnicas de neuroimagem avançada, é necessário primeiramente compreender o papel da neuroimagem padrão (TC de crânio sem contraste e RM convencional). Basicamente, a função da TC de crânio simples é excluir rapidamente

sangramento intracraniano - contraindicação absoluta para trombólise;⁷ ao passo que algumas das principais vantagens da ressonância convencional são a visualização do infarto precoce (minutos após o AVCi), a identificação de lesões isquêmicas muito pequenas (difíceis de visualizar na TC) e a diferenciação de AVC de quadros mimetizadores, como transtornos do espectro funcional e enxaqueca hemiplégica.⁸ A neuroimagem avançada, por sua vez, refere-se a TC/RM com estudo de perfusão cerebral (CTP/PWI), RM com difusão (DWI) e RM protocolo DWI-FLAIR.^{7,8} Essas modalidades de exame têm o intuito de diferenciar o core isquêmico - área de tecido já irreversivelmente lesado - da penumbra: área ainda viável, que pode ser salva.⁹ Na prática, enquanto a neuroimagem padrão auxilia na decisão de trombólise em até 4,5 horas, a neuroimagem avançada (ao visualizar tecido potencialmente recuperável mesmo após várias horas do AVC) identifica quem pode se beneficiar da trombólise em janela estendida (entre 4,5 a 24h).¹⁰

Seleção de Paciente com Base em Neuroimagem Avançada

Ressonância Magnética/Tomografia com Estudo de Perfusão ou RM Protocolo DWI-FLAIR

O racional para utilização de neuroimagem avançada no atendimento agudo do paciente com AVC têm diversas razões bem estabelecidas no cenário médico. E a base fisiopatológica para tal é porque o AVC não evolui igualmente em todos.¹¹ Pacientes com boa circulação colateral têm progressão lenta do infarto, mantendo tecido viável por muitas horas a partir do início dos sintomas.¹² E é essa população que mais se beneficia da intervenção tardia. Outra razão para a utilização da neuroimagem avançada inclui a seleção de pacientes elegíveis para a trombólise que tiveram ictus incerto, como aqueles com acidentes vasculares não testemunhados ou que ocorrem durante o sono, um cenário comum em

que o tempo exato de início é desconhecido.⁴ Com base em estudos de base populacional, estima-se que 20% dos pacientes vítimas de AVCi foram vistos bem pela última vez antes de dormir.¹³ Outros 70%, seja por atraso de reconhecimento dos sintomas por familiares, seja por demora de transporte pré-hospitalar, chegam na emergência após 4,5 horas.¹⁴ Neste contexto, a janela estendida pode ter impacto significativo. Tal benefício é particularmente notável como mostra uma metanálise recente de 8 ensaios clínicos randomizados (ECR) em 263 centros na qual pacientes que receberam terapia trombolítica em janela estendida apresentaram taxa significativamente maior de recuperação em comparação com o grupo controle, 43,9% versus 36%, respectivamente, indicando uma ampla gama de melhorias nos desfechos funcionais.¹⁵

Seleção de Pacientes com Base em Neuroimagem Padrão

Tomografia de Crânio sem Contraste e Ressonância Magnética Convencional

Os ensaios clínicos randomizados EXPECTS¹⁶ e TWIST¹⁷ utilizaram tomografia computadorizada sem contraste, sem, necessariamente, lançar mão de técnicas de neuroimagens avançadas, em pacientes com AVCi além de 4,5 horas. Nestes estudos, eram trombolisados pacientes com discrepância clínica-radiológica, isto é, pacientes com sintomas graves e incapacitantes de AVC, mas TC inicial com poucas ou nenhuma alteração, sugerindo indiretamente que há tecido cerebral viável (discrepância entre o core e a penumbra isquêmica). Notavelmente, o uso de neuroimagem avançada versus imagem padrão não modificou significativamente o efeito do tratamento, conforme demonstrado em metanálise recente¹⁸ que avaliou tais estudos, apoiando a viabilidade da trombólise endovenosa mesmo em ambientes sem acesso a imagens avançadas. No entanto, é importante ressaltar que a maioria dos estudos

incluídos foi realizada em países com sistemas de cuidados para AVC bem estabelecidos em caso de complicações pela trombólise estendida. No mundo real, sem parâmetros objetivos para identificar tecido cerebral ainda salvável, muitos serviços optam pela segurança e não trombolisam pacientes com ictus além de 4,5h, o que pode resultar em risco maior de decisões excessivamente conservadoras, menor número de pacientes beneficiados e pior desfecho funcional.¹⁹

Riscos da Terapia com Janela Estendida

A trombólise química com janela estendida não adiciona riscos completamente novos, mas aumenta a probabilidade de eventos adversos já bem estabelecidos.¹⁶ O risco mais importante, sem dúvida, é a hemorragia intracraniana (HIC) sintomática, complicação estimada em cerca de 6% dos pacientes tratados com alteplase em até 4,5h.²⁰ Outras complicações são HIC assintomática e hemorragias em outros sítios.²¹

Porém, ainda que a trombólise entre 4,5 - 24h tenha aumentado as taxas de todos os tipos de hemorragias, com destaque para a HIC sintomática, a mortalidade aos 90 dias não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento (janela padrão x janela estendida), traduzindo-se em um “custo aceitável” e apoiando a segurança geral do tratamento na janela estendida, sobretudo pelo melhor desfecho funcional mesmo no grupo que intercorre com sangramento intracraniano.¹⁵

Qual o Trombolítico de Escolha na Trombólise em Janela Estendida

Tanto o Alteplase (rtPA) quanto o Tenecteplase (TNK) estiveram associados a melhores resultados funcionais,^{15,19} sugerindo que qualquer um dos agentes pode ser usado de forma eficaz na janela de tempo estendida.

O TNK, contudo, oferece vantagens práticas sobre o tPA, com destaque para a administração em bolo único. Assim, dispensa a necessidade

de bomba de infusão, reduzindo o tempo porta-agulha e estando propenso a menos interrupções por extravasamento, por exemplo.²² Ademais, há conjunto mais consistente de dados demonstrando que TNK é superior à tPA na recanalização de pacientes com oclusão proximal de grandes vasos que serão submetidos a trombectomia,^{23,24} sendo preferível neste subgrupo de pacientes. No entanto, no AVC isquêmico em geral (não necessariamente por oclusão de grandes vasos), ensaios clínicos mostraram não inferioridade, mas não clara superioridade da TNK sobre o rtPA para todos os perfis de AVC, conjuntamente.²²

Limitações e Desafios

A seleção para janela estendida costuma depender de imagem que detecte tecido viável (TC/RM com estudo de perfusão ou RM protocolo DWI-FLAIR). Muitos hospitais de referência, sobretudo nos países em desenvolvimento, não têm acesso rotineiro a essas modalidades e não reúnem todos os recursos necessários para avaliar e tratar pacientes em janelas estendidas com segurança.¹⁹ Isso traduz-se em muitos pacientes potenciais, mas serviços de ponta concentrados em grandes centros. Essa heterogeneidade dificulta a identificação e encaminhamento imediato dos pacientes elegíveis, limitando a triagem segura para trombólise tardia.²⁶ Neste contexto, a habilitação e reorganização da rede de atenção são necessárias, e não apenas o acesso às novas tecnologias.

Estudos em Andamento e Perspectivas Futuras

O futuro do tratamento do AVC na janela estendida vai além do relógio. A tendência é uma abordagem totalmente personalizada guiada pela fisiologia e inteligência artificial.²⁷

Futuramente, decisões em janela de AVC podem ser automatizadas e padronizadas, acelerando decisões. Ademais, há crescente relato de casos e estudos sobre ultra-slow progressor,

isto é, pacientes com progressão muito lenta da área de infarto e, neste caso, o limite de 24h pode deixar de existir para pacientes com excelente circulação colateral.¹¹ Outro ponto de destaque é que novos trombolíticos estão sendo estudados, com metas de maior eficácia, especificidade de fibrina e menor risco de hemorragia.²⁸

Conclusão

Ao usar técnicas de imagem para identificar pacientes com tecido cerebral recuperável, os estudos de AVC em fase aguda mudaram paradigmas, reiterando que “tempo é cérebro”, porém mostrando que nem todo infarto cerebral evolui no mesmo ritmo. Isso reforça a ideia de tratamentos personalizados baseados em novas tecnologias, e não apenas no critério tempo. Neste contexto, integrar sistemas de software com neuroimagem avançada no atendimento agudo rotineiro para AVC pode facilitar efetivamente a detecção de tecido cerebral viável e amplificar a seleção de pacientes elegíveis, o que parece ser mais relevante do que o tempo desde o início dos sintomas, melhorando potencialmente os desfechos funcionais das vítimas desta tão devastadora doença. Assim, tradicionalmente limitada a 4,5 horas, a trombólise venosa no AVC agora pode ser oferecida em cenários expandidos e se ainda há tecido viável detectado, a fronteira terapêutica não foi ultrapassada.

Referências

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581–7. doi:10.1056/NEJM199512143332401.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines. *Stroke.* 2019;50(12):e344–418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
3. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology.* 2021;97(20 Suppl 2):S6–16. doi:10.1212/WNL.0000000000012781.

4. Zhang YL, Zhang JF, Wang XX, et al. Wake-up stroke: imaging-based diagnosis and recanalization therapy. *J Neurol*. 2021;268(11):4002–12. doi:10.1007/s00415-020-10055-7.
5. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795–803. doi:10.1056/NEJMoa1813046.
6. Xiong Y, Campbell BCV, Schwamm LH, et al. Tenecteplase para AVC isquêmico entre 4,5 e 24 horas sem trombectomia. *N Engl J Med*. 2024;391(3):203–12. doi:10.1056/NEJMoa2402980.
7. Leiva-Salinas C, Jiang B, Wintermark M. CT, CTA, and perfusion CT evaluation of acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018;28(4):565–72. doi:10.1016/j.nic.2018.06.002.
8. Bateman M, Slater LA, Leslie-Mazwi T, et al. Diffusion and perfusion MR imaging in acute stroke. *Top Magn Reson Imaging*. 2017;26(2):77–82. doi:10.1097/RMR.000000000000124.
9. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–5. doi:10.1161/01.str.12.6.723.
10. Demeestere J, Wouters A, Christensen S, et al. Review of perfusion imaging in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2020;51(3):1017–24. doi:10.1161/STROKEAHA.119.028337.
11. Rocha M, Jovin TG. Fast versus slow progressors of infarct growth. *Stroke*. 2017;48(9):2621–7. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017673.
12. Seo WK, Liebeskind DS, Yoo B, et al. Predictors and outcomes of infarct progression subtypes. *Stroke*. 2020;51(8):2553–7. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030010.
13. Rubin MN, Barrett KM. What to do with wake-up stroke. *Neurohospitalist*. 2015;5(3):161–72. doi:10.1177/1941874415576204.
14. Menon B, Conjeevaram J, Amavarapu S. Barriers to early hospital presentation in acute stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2025;28(4):554–9. doi:10.4103/aian.aian_225_25.
15. Günkân A, Ferreira MY, Vilardo M, et al. Thrombolysis for ischemic stroke beyond the 4.5-hour window. *Stroke*. 2025;56(3):580–90. doi:10.1161/STROKEAHA.124.048536.
16. Yan S, Zhou Y, Lansberg MG, et al. Alteplase for posterior circulation ischemic stroke at 4.5 to 24 hours. *N Engl J Med*. 2025;392(13):1288–96. doi:10.1056/NEJMoa2413344.
17. Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, et al. Tenecteplase in wake-up stroke assessed by NCCT (TWIST). *Lancet Neurol*. 2023;22(2):117–26. doi:10.1016/S1474-4422(22)00484-7.
18. Palaiodimou L, Papageorgiou NM, Safouris A, et al. Thrombolysis in extended window for AIS: review & meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14(15):5474. doi:10.3390/jcm14155474.
19. Ghandehari K. Barriers of thrombolysis therapy in developing countries. *Stroke Res Treat*. 2011;2011:686797. doi:10.4061/2011/686797.
20. Bar B, Biller J. Hyperacute complications of ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(10):749–59. doi:10.1080/14737175.2018.1521723.
21. Potla N, Ganti L. Tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a review. *Int J Emerg Med*. 2022;15(1):1. doi:10.1186/s12245-021-00399-w.
22. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase vs alteplase before thrombectomy. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573–82. doi:10.1056/NEJMoa1716405.
23. Yogendrakumar V, Churilov L, Mitchell PJ, et al. Tenecteplase and alteplase in tandem lesion stroke. *Neurology*. 2023;100(18):e1900–11. doi:10.1212/WNL.000000000000207138.
24. Kwan J, Hand P, Sandercock P. Review of barriers to thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33(2):116–21. doi:10.1093/ageing/afh064.
25. Ben Alaya I, Limam H, Kraiem T. AI in DWI/PWI processing in AIS: current/future. *Clin Imaging*. 2022;81:79–86. doi:10.1016/j.clinimag.2021.09.015.
26. Hotz JF, Kaindl L, Krebs S, et al. Novel thrombolytics for AIS: review of evidence. *J Neurol Sci*. 2025;476:123653. doi:10.1016/j.jns.2025.123653.