

Artigo de Revisão

Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: uma mudança conceitual

Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Changing dogmas

Jamary Oliveira-Filho¹

RESUMO

A trombólise foi a primeira estratégia eficaz no tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo. Desde sua aprovação em 1996 nos Estados Unidos e em 2001 no Brasil, sua utilização tem crescido exponencialmente. Apesar de sua eficácia, poucos pacientes são candidatos ao tratamento, mas novas técnicas de terapia intra-arterial, triagem por neuroimagem e de potencialização da trombólise por ultra-som prometem aumentar ainda mais a proporção de pacientes beneficiados. Nesse artigo, revisamos os principais conceitos no tratamento do AVC agudo que se modificaram com o advento da trombólise.

Unitermos: *Acidente cerebrovascular; Terapia trombolítica; Transtornos cerebrovasculares.*

Citação: Oliveira-Filho J. Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico: uma mudança conceitual. *Rev Neurociências* 2005; 13(2): 100-104.

SUMMARY

Thrombolysis was the first strategy approved for acute stroke treatment. Ever since its approval in 1996 in the United States and in 2001 in Brazil, use has grown exponentially. Despite the efficacy of thrombolysis, few patients are candidates to treatment, but new techniques for intra-arterial thrombolysis, neuroimaging-based patient selection and ultrasound-enhanced thrombolysis have the potential to further increase the proportion of patients who benefit from treatment. In the present article, we review the main concepts in acute stroke treatment that have been modified in the thrombolysis era.

Keywords: *Stroke, Acute; Thrombotic therapy; Cerebrovascular disease.*

Citation: Oliveira-Filho J. Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Changing dogmas. *Rev Neurociências* 2005; 13(2): 100-104.

INTRODUÇÃO

O potencial de reperfundir um tecido cerebral isquêmico não é novo. Desde a década de 60 que os primeiros trabalhos mostraram a capacidade de drogas como a estreptoquinase de dissolver trombos na circulação intracraniana^{1,2}. O risco na época, entretanto, era demasiadamente alto, devido ao elevado índice de hemorragias cerebrais. Foram quase 30 anos até a próxima tentativa de trazer a trombólise à prática clínica.

Neste artigo de revisão, visamos demonstrar por que os estudos a partir da década de 90 tiveram êxito, quais conceitos vêm se modificando no campo da terapia trombolítica e quais as novas perspectivas na atual década.

Erros e acertos

Os estudos da década de 60 foram em grande parte motivados pelo sucesso da terapia trombolítica

Trabalho realizado: Universidade Federal da Bahia

1 - Professor Adjunto de Neuroanatomia. Chefe, Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares. Universidade Federal da Bahia.

Endereço para correspondência: Jamary Oliveira-Filho
jamaryof@ufba.br

Trabalho recebido em 09/06/05. Aprovado em 25/07/05

na cardiologia. Embora compartilhem a oclusão arterial como fator determinante do quadro clínico, existem diferenças fundamentais entre o modelo coronariano e o das artérias cerebrais. O modelo coronariano apresenta uma fisiopatogenia relativamente homogênea, decorrendo da complicação de uma placa aterosclerótica, enquanto na circulação cerebral esse mecanismo é exceção, sendo a maioria dos trombos vindos de fontes proximais como o coração, arco aórtico ou vasos cervicais extracranianos³. Outra diferença importante é decorrente do tecido que está sendo reperfundido. O tecido cerebral é mais sensível à isquemia e à lesão de reperfusão, com maior índice de hemorragia. Dois outros problemas na transposição de modelos surgiram: 1) a dose ideal de trombolítico não era conhecida; convencionou-se utilizar a mesma usada para o modelo coronariano; 2) o conceito de janela terapêutica não era bem determinado, com tratamentos se estendendo além de 12 horas após o início dos sintomas.

Dois principais “acertos” nortearam os estudos da década de 90. Primeiramente, tentou-se limitar a janela terapêutica para 3 ou 6 horas, desta forma selecionando previamente pacientes com maior probabilidade de ter tecido cerebral ainda viável para ser salvo numa terapia de reperfusão. O segundo acerto foi a realização de estudos de fase 1 e 2 para buscar uma dose de trombolítico que fosse segura e ainda mantivesse alguma eficácia.

O estudo NINDS

O estudo de trombólise com fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) do *National Institute of Neurological Diseases and Stroke* (NINDS) tornou-se um marco na história do tratamento do AVC agudo⁴. Escolheu-se um trombolítico mais seletivo para o trombo do que a estreptoquinase. Utilizou-se uma dose menor de trombolítico do que os estudos cardiológicos, baseados em estudos de segurança de fase 1 e 2. A seleção dos pacientes foi rigorosa, somente incluindo as primeiras 3 horas do início dos sintomas, com protocolos de controle pressórico e exclusão tomográfica. Um ou mais desses fatores justificam os resultados positivos desse estudo, onde se demonstrou que em várias escalas neurológicas havia um aumento da proporção de pacientes retornando à normalidade, sem aumento da mortalidade apesar da maior proporção de hemorragia cerebral nos pacientes tratados com rtPA quando comparados com placebo. Desde então, vários estudos têm replicado os resultados do

NINDS na janela de 3 horas^{5,6}. Como qualquer terapia nova, a experiência de quem aplica o trombolítico determina o índice de complicações. Grupos com experiência prévia em trombólise demonstram taxas de hemorragia sintomática entre 3,3 e 6,4%^{4,7}, enquanto um único estudo mostrou uma taxa de 15,7%⁸, justificada pelos próprios autores como decorrente de uma elevada proporção de quebras de protocolo.

Conceitos em terapia trombolítica

Alguns conceitos modificaram-se com o advento da terapia trombolítica. O primeiro deles foi o conceito de AVC como uma verdadeira emergência médica. O fato de termos uma janela terapêutica limitada para uma única terapia eficaz na diminuição das seqüelas neurológicas criou a necessidade de centros organizados no atendimento do AVC como uma emergência. Sem uma equipe de prontidão capacitada a triar, diagnosticar, interpretar exames complementares e indicar o tratamento na fase aguda a trombólise simplesmente não acontece, mesmo em hospitais com equipamentos e tecnologia de ponta. Uma re-análise do estudo NINDS demonstrou que no final da janela de 3 horas os benefícios do tratamento já são limitados⁹. Uma metanálise recente de cinco estudos de trombólise até 6 horas sugere que esse benefício pode chegar até 4,5 horas⁵. A interpretação de ambos os estudos é a mesma: o tempo é um fator crucial para o sucesso da terapia. Recomendações de tempos considerados ideais desde a chegada do paciente até a primeira avaliação, realização da tomografia computadorizada e administração do trombolítico foram recentemente publicadas pela Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares¹⁰.

O segundo conceito que vem ganhando atenção nesta década é o da viabilidade tecidual. A depender do grau de redução do fluxo sanguíneo cerebral, alguns pacientes podem permanecer com uma proporção relativamente alta de tecido cerebral isquêmico porém viável (denominado “penumbra”), mesmo após a janela de 3 horas¹¹. Ferramentas como a ressonância magnética (seqüências de difusão e perfusão) e a tomografia computadorizada de perfusão vem sendo utilizadas com uma frequência crescente para determinar quais são esses pacientes, já que clinicamente eles são indistinguíveis daqueles cujo tecido cerebral afetado pela isquemia já evoluiu em sua totalidade para a necrose. Um estudo recente demonstrou que pacientes podem ser trombolisa-

dos com segurança na janela de 3 a 9 horas, contanto que a seleção dos pacientes passe pela determinação de viabilidade tecidual¹².

Novas estratégias na terapia trombolítica

Apesar de eficaz, a terapia trombolítica vem encontrando uma série de dificuldades na sua implantação mundialmente. Nos Estados Unidos, a proporção de pacientes efetivamente tratados é de 4%¹³. A baixa proporção decorre de uma série de dificuldades organizacionais desde a ausência de centros especializados em cidades menores até limitações no sistema de transporte^{14,15}. Essas dificuldades estimularam pesquisas no sentido de ampliar os número de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento. Em centros que conseguiram organizar o sistema de atendimento pré-hospitalar, os índices de pacientes submetidos à trombólise chegam a 15%^{13,16}. O conceito de que na circulação posterior a janela terapêutica pode ser mais ampla (até 6 a 12 horas) tem estimulado vários grupos a tratar pacientes nesta janela com eficácia superior à história natural da doença^{17, 18}.

Uma das estratégias para aumentar os potenciais candidatos à trombólise é a utilização de métodos endovasculares para iniciar ou complementar o tratamento. O principal estudo nesta área foi o PROACT II (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*), que demonstrou a eficácia da trombólise intra-arterial nas oclusões agudas da artéria cerebral média¹⁹. O principal atrativo desse tratamento foi o potencial de estender a janela terapêutica para 6 horas. Apesar de a pro-uroquinase não ser uma medicação aprovada no AVC, vários centros no mundo estão utilizando o conceito de que a trombólise intra-arterial pode ser eficaz para tratar pacientes com rtPA intra-arterial acima das 3 horas do início dos sintomas.

Outros estudos investigaram doses menores de rtPA intravenoso seguido de rtPA intra-arterial²⁰⁻²². Esses estudos mostram índices de recanalização arterial melhores com a terapia combinada (56%), associada a uma evolução clínica semelhante ao grupo de pacientes que fez uso de rtPA no estudo NINDS. Entretanto, são até o momento estudos com pequeno número de pacientes e que devem ser confirmados em ensaios clínicos randomizados antes de ganhar a prática clínica rotineira.

O estudo DIAS (*Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*) foi um estudo fase II de um novo agente trombolítico, a desmoteplase, em paci-

entes admitidos até 9 horas após o início dos sintomas¹². O motivo da janela terapêutica mais ampla foi a forma de seleção dos pacientes, admitindo apenas pacientes com ressonância magnética de difusão e perfusão demonstrando a presença de tecido cerebral ainda viável. Nesse estudo, os índices de recanalização foram 71% no grupo da desmoteplase (dose de 125 mcg/kg intravenoso) em comparação com 19% no grupo placebo, associado também a uma maior proporção de pacientes atingindo a independência funcional. O dado mais interessante foi o fato de que as hemorragias intracranianas (presentes em apenas 2,2% dos pacientes) não se correlacionaram com o tempo até o tratamento, sugerindo esta forma de seleção aumenta a segurança da trombólise em pacientes tratados acima das 3 horas.

Alguns grupos têm estudado o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, como abciximab ou tirofiban, no tratamento do AVC isquêmico agudo²³⁻²⁷. Abciximab na dose de 0,25 mg/kg intravenoso seguido de 0,125 mcg/kg/min (máximo 10 mcg/min) isoladamente mostrou uma tendência de melhor evolução clínica em comparação com placebo após 3 meses (OR= 1,2; intervalo de confiança 95%=0,84-1,70)²⁷. Outros estudos menores mostram relatos de melhor índice de recanalização com a combinação de rtPA e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa²³⁻²⁶.

Um estudo surpreendente avaliou o potencial terapêutico de um exame diagnóstico, o Doppler transcraniano²⁸. Baseado em modelos experimentais que mostram que propriedades físicas do ultra-som podem potencializar a ligação do rtPA com o coágulo, foi desenhado o estudo multicêntrico CLOTBUST (*Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic tPA*)²⁸. Nesse estudo, os índices de recanalização após 2 horas da terapia trombolítica foram 38% no grupo monitorizado continuamente pelo Doppler, em comparação a 13% no grupo com monitorização intermitente. Houve também uma tendência não-significativa de melhor evolução clínica nos pacientes monitorizados pelo Doppler.

Uma última estratégia com resultados animadores foi a criação das unidades de AVC. Impulsionadas pelo sucesso da terapia trombolítica, essas unidades vem aumentando em número exponencialmente e permitem uma atenção especializada multi-disciplinar à vítima do AVC agudo. Uma revisão sistemática recente mostra que as unidades de AVC apresentam melhores resultados em termos de tem-

po de internação, mortalidade e morbidade, em comparação à internação em unidades de terapia intensiva geral (mesmo com equipes de AVC disponíveis 24 horas por dia) ou tratamento domiciliar²⁹.

Terapia trombolítica no Brasil

A terapia trombolítica vem sendo utilizada em quantidade crescente no Brasil desde a sua liberação pelo Ministério da Saúde em 2001. Poucos são os dados publicados, mas já há centros com mais de 100 pacientes tratados, com resultados de eficácia e segurança semelhantes ao estudo NINDS³⁰. Entretanto, a maioria dos hospitais no Brasil não dispõe de equipes habilitadas a fornecer a trombólise em tempo hábil, o que limita o

acesso da população. Em um país onde o AVC é a principal causa de óbito na população, políticas³¹ públicas para tornar esse tratamento mais difundido são urgentemente necessárias.

CONCLUSÕES

O advento da terapia trombolítica trouxe profundas modificações relacionadas a como o paciente com AVC é atendido na prática clínica. Com novas técnicas de trombólise intra-arterial primária ou de resgate, avaliação de viabilidade tecidual por neuroimagem e potencialização da terapia por ultra-som, é esperado que um número crescente de pacientes possa se beneficiar do tratamento. O conceito de que AVC não tem tratamento já mudou.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964;189:373.
2. Fletcher AP, Alkjaersig N, Lewis M et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* 1976;7:135-142.
3. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-2740.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581.
5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768.
6. Szoek CE, Parsons MW, Butcher KS et al. Acute stroke thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in an Australian tertiary hospital. *Med J Aust* 2003;178:324-328.
7. Albers GW, Bates VE, Clark WM et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283:1145.
8. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283:1151.
9. Marler JR, Tilley BC, Lu M et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55:1649.
10. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBD-CV). Consenso brasileiro de trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60:675-680.
11. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L et al. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiol* 1999;210:519-527.
12. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36:66.
13. Silverman IE, Beland DK, Bohannon RW, Ohki SK, Spiegel GR. Expanding the range of therapies for acute ischemic stroke: the early experience of the Regional Stroke Center at Hartford Hospital. *Conn Med* 2004; 68:419-429.
14. Kothari R, Jauch E, Broderick E et al. Acute stroke: Delays to presentation and emergency department evaluation. *Ann Emerg Med* 1999; 33:3.
15. O'Connor RE, McGraw P, Edelsohn L. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: Why the majority of patients remain ineligible for treatment. *Ann Emerg Med* 1999; 33:9.
16. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009-2013.

17. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppens M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27:875.
18. Arnold M, Nedeltchev K, Schroth G et al. Clinical and radiological predictors of recanalisation and outcome of 40 patients with acute basilar artery occlusion treated with intra-arterial thrombolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75:857.
19. Furlan A, Higashida R, Wechsler L et al. Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Polysin in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA* 1999; 282:2003.
20. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial *Stroke* 1999; 30:2598.
21. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T et al. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:2552.
22. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004; 35:904.
23. Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ et al. Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases. *Radiology* 2001; 221:795.
24. Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke* 2003; 34:1932.
25. Straub S, Junghans U, Jovanovic V et al. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004; 35:705.
26. Seitz RJ, Meisel S, Moll M et al. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. *Neurol* 2004; 62:2110.
27. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.
28. Alexandrov, AV Molina CA, Grotta JC et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351:2170.
29. Advisory Working Group on Stroke Center Identification Options of the American Stroke Association. Recommendations for improving the quality of care through stroke centers and systems: an examination of stroke center identification options. *Stroke* 2002;33:e1-7.
30. Friedrich MAG, Martins SO, Almeida AG et al. Safety and efficacy of IV thrombolysis in ischemic stroke: The experience from Porto Alegre, Brazil. *Stroke* 2005 (Resumo da World Stroke Conference).
31. DATASUS, 1998.