

**Victor Carlos Massena Fernandes**

**“A Razão do uso do rtPA na trombólise do AVE  
isquêmico”**

**Trabalho de Conclusão de Curso**

***Curso de Especialização em Neurointensivismo para  
Adultos***

**Instituto Sírio Libanês de Ensino e Pesquisa  
Hospital Sírio Libanês**

**Orientador: Prof. Dr Fábio Santana Machado  
Colaborador: Dr Daniel Bezerra**

**São Paulo  
2011**

## **Sumario**

**1 – Introdução**

**2 – Objetivos**

**3 – Material e Métodos**

**4 – Fisiopatologia breve do AVCI hiperagudo**

**5 – Racional do uso de Trombolíticos – mecanismo de ação**

**6 – Estudos com rtPA**

**7 – Estudos com outros Trombolíticos**

**8 – Conclusões**

## **Introdução**

No mundo ocidental, as doenças cerebrovasculares são responsáveis pelo comprometimento de uma boa parte da população economicamente ativa. Estima-se que nos países industrializados, 300 a 500 pessoas para cada 100 mil habitantes são vítimas deste grupo de doenças. Isto concorre para o fato de que as doenças cerebrovasculares, especialmente o acidente vascular cerebral ( AVC ), seja a segunda maior causa de morte e a primeira causa de incapacidade física permanente no mundo, porém é, atualmente, a maior causa de morte no Brasil. Os AVCs de etiologia isquêmica ( AVCI ) representam 70 a 80% dos casos, e portanto, são os principais alvos para o desenvolvimento de terapêuticas que visem a redução da mortalidade e incapacidade física decorrentes das doenças cerebrovasculares.

A medida de maior impacto com redução de risco absoluto populacional na mortalidade e incapacidade por AVC são as unidades de AVC, já que o rtPA só é administrado em torno de 5% dos pacientes em serviços capacitados.

Mesmo assim, faz-se necessário a implementação de se difundir o conhecimento já estabelecido sobre o assunto, para que mais e mais serviços e profissionais estejam capacitados.

## **Objetivos**

Não está na essência deste trabalho revisar os mecanismos básicos e nem os fatores de risco associados ao AVCI, uma vez que é fácil encontrar na literatura médica revisões sólidas sobre tais assuntos. Nosso intuito é discutir o tratamento hiperagudo do mesmo, com ênfase no tratamento trombolítico com rtPA.

Considerar-se-á também o porquê do rtPA ser a medicação de eleição atual para a trombólise, em detrimento de outras possibilidades vigentes na literatura e analisar criticamente o porquê outros trombolíticos não merecem ser usados.

## Material e Métodos

Uma revisão bibliográfica dos maiores e mais relevantes estudos randomizados, controlados por placebo do uso do rtPA ( alteplase ) no tratamento do AVCI hiperagudo, bem como os estudos com a estreptoquinase, uroquinase, ancrod, desmoteplase, tenecteplase etc. e outras alternativas à trombólise foi realizada baseado na última revisão sistemática da Cochrane. Estes estudos foram o *"National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study"* ( NINDS ) parte 1 e 2, o *"Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke"* ( ATLANTIS ), o *"European Cooperative Acute Stroke Study"* ( ECASS ) 1,2 e 3, o *"Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial"* ( EPITHET ), o *"Multicenter Acute Stroke Trial Europe"* ( MAST-E ) e o *"Multicenter Acute Stroke Trial Italy"* ( MAST-I ) , *"Australia Streptokinase"* ( ASK ), *"Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke"* ( PROACT ) 1 e 2, *"Stroke Treatment with Ancrod Trial"* ( STAT ), *"Dose Escalation Study of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke"* ( DEDAS ) e *"The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial"* ( DIAS ).

## Fisiopatologia breve do AVCI hiperagudo

Trombólise, como o próprio nome já define, diz respeito a lise de um trombo. Como o AVC isquêmico decorre da obstrução de um vaso arterial cerebral, seja por um êmbolo proveniente de um sítio proximal, seja por um trombo formado *in situ*, a idéia fundamental desta terapia é a desobstrução desta artéria antes que haja um grau de lesão tecidual irreversível.

Considerando-se que o fluxo sanguíneo cerebral ( FSC ) normal é no mínimo de 55ml/100g/min, o tecido neuronal começa a apresentar variados graus de disfunção quando este valor se reduz. Vários estudos animais, corroborados atualmente por estudos de neuroimagem funcional, sugerem que a síntese protéica celular normal começa a diminuir com valores de FSC próximos ao normal ( 40 a 50ml/100g/min ), seguindo a glicólise anaeróbica ( 35ml/100g/min ), perda de transmissão sináptica ( 20ml/100g/min ) e, finalmente, despolarização anóxica das membranas celulares com cessação de atividade elétrica ( 15 a 17ml/100g/min ). Valores de FSC regional abaixo de 12ml/100g/min resultam em necrose e morte celular, enquanto déficits

transitórios ocorrem quando o FSC se mantém acima de 22ml/100g/min. Os valores de FSC entre 12 e 22ml/100g/min são de extrema importância na trombólise, já que o tecido neuronal irrigado através do FSC neste intervalo constitui a preciosa penumbra isquêmica. A penumbra isquêmica representa uma área de tecido neuronal comprometido disfuncional, mas com grande capacidade de recuperação, desde que o FSC seja restaurado rapidamente. Atualmente, a terapêutica mais eficaz na restauração do FSC normal é a trombólise – Jones et. al. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-82 e Baron, na *Cerebrovascular Diseases*.

Visto que o mecanismo patogênico do ACVI é a obstrução tromboembólica de uma artéria cerebral, o uso de um agente com propriedades de lise deste trombo seria a escolha lógica. Foi ainda na década de 50 quando ocorreram os primeiros casos de ACVI em que um agente trombolítico foi usado, mas sem sucesso. A ausência de tomografia computadorizada ( TC ) foi uma das causas deste insucesso, pois alguns pacientes com hemorragia intracraniana foram tratados com trombólise piorando sobremaneira a evolução natural destes casos. Em 1985, Zivin et al. Demonstraram que o ativador tissular de plasminogênio recombinante ( rtPA ) foi eficaz em promover recanalização arterial em modelos de ratos. Desde então, a comunidade médica foi tomada por um entusiasmo coletivo no intuito de se estabelecer um tratamento eficaz e seguro, uma droga que promovesse a recanalização arterial com mínimos efeitos colaterais.

### **Racional do uso de Trombolíticos – mecanismo de ação**

O restabelecimento do FSC em uma artéria obstruída é fundamental para o salvamento do tecido neuronal em risco. Logo após a obstrução do vaso, mecanismos fibrinolíticos endógenos entram em ação, culminando com a ativação do plasminogênio em plasmina que, de uma forma geral, quebra a malha de fibrina, dissolvendo o trombo. Os ativadores fisiológicos do plasminogênio são encontrados no soro em quantidades muito baixas, em concentração 100.000 vezes menor que a concentração do plasminogênio, e incluem o ativador do plasminogênio tissular e o ativador uroquinase do plasminogênio. Entretanto, este mecanismo fibrinolítico endógeno não é tão eficaz. Recanalização espontânea ocorre em uma minoria de pacientes com AVCI, e as drogas trombolíticas passam a ser grandes aliados para a restauração do fluxo sanguíneo.

O rt-PA humano, uma glicoproteína de 65 kDA, é uma cadeia simples de 527 aminoácidos organizados em cinco diferentes módulos ou domínios – mais carboidratos. Como ocorre naturalmente como ativador plasminogênico tecidual humano, ele é uma enzima que converte plasminogênio em plasmina, que decompõe a fibrina dos coágulos em produtos de decomposição solúveis (PDFs). Esta conversão ocorre mais eficientemente na superfície do coágulo, já que a fibrina oferece locais de ligação específicos para lisina que proporcionam excelente contato entre o plasminogênio e o ativador.

Com base em dados *in vitro*, os agentes trombolíticos podem ser divididos em duas categorias gerais: agentes seletivos e não seletivos para coágulos. Alternativamente, os termos “específico para fibrina” e “inespecífico para fibrina” ou “seletivo” e “não seletivo para fibrina” também são bastante usados.

Embora se suponha que todos os agentes trombolíticos atuem segundo o mesmo mecanismo básico, eles são diferentes em alguns aspectos importantes. Já ficou claramente estabelecido que alguns agentes possuem alta afinidade de ligação para fibrina e ativam primária e seletivamente o plasminogênio na superfície dos coágulos (isto é, são seletivos para coágulos), enquanto outros agentes não fazem esta seleção e ativam tanto plasminogênio em coágulos quanto em circulação. A plasmina em circulação é rapidamente desativada pela antiplasmina alfa 2, enquanto a plasmina ligada por fibrina é parcialmente protegida da desativação e está disponível para lise do coágulo.

O uso de agentes não seletivos para coágulos também pode resultar em níveis anormais de plasmina circulante. Isto pode provocar depleção das concentrações de fibrinogênio, plasminogênio, proteínas procoagulantes e alfa 2 antiplasmina circulante, promovendo altas concentrações de PDFs. Esta série de eventos aparentemente está implicada em complicações hemorrágicas sistêmicas.

*In vitro* o rtPA (actilyse) tem alta afinidade de ligação para fibrina, o que permite que atue rapidamente na superfície e nos interstícios do coágulo. É um agente trombolítico altamente seletivo para coágulos e específico para fibrina. É o único ativador plasminogênico tecidual recombinante com a mesma sequência primária de aminoácidos que o tPA humano. Ao contrário disto, a reteplase (rPA), um ativador plasminogênico mutante de deleção, não possui os domínios “finger”, “epidermal growth factor” e “kringle-1”, existentes no tPA humano. Assim, a afinidade de ligação da reteplase é bem mais baixa que a do actilyse, sendo também menos seletiva para coágulos.

O desenvolvimento de trombolíticos seletivos para coágulos baseou-se na suposição de que a seletividade para os mesmos forneceria rápida lise sem causar um estado lítico sistêmico, comprometimento hemostático ou reoclusão

prematura. Além disto, acredita-se que agentes específicos para fibrina evitem o fenômeno do “roubo de plasminogênio”, o processo pelo qual o plasminogênio sofre depleção do trombo enquanto tenta manter um equilíbrio com o plasminogênio circulante decomposto por agentes não seletivos para fibrina. A perda de plasminogênio no coágulo deixa menos material para ser convertido em plasmina pelo agente trombolítico dentro do coágulo, teoricamente diminuindo a atividade lítica do agente trombolítico.

## **Estudos com rtPA**

Baseados no sucesso do rtPA em promover recanalização em modelos experimentais, estudos pilotos com esta droga foram iniciados na década de 80 a fim de se estabelecer o tempo ideal e a dose segura no AVCI. Os resultados dos estudos pilotos foram fundamentais para o planejamento do NINDS *tPA Stroke Study*, o primeiro grande estudo randomizado que demonstrou benefício do uso de um agente trombolítico no ACVI na fase hiperaguda. Foram basicamente os resultados deste estudo que fundamentaram a aprovação do uso do rtPA pelo *Food and Drug Administration* ( FDA ), para o tratamento do AVCI, desde que usado numa janela de até 3 horas do início da instalação do quadro.

O estudo NINDS foi executado em duas partes, e foi o primeiro estudo randomizado a demonstrar o benefício do uso de rtPA em até 3 horas de instalação do quadro. A primeira parte do estudo foi desenhada com o objetivo de se evidenciar a proporção de pacientes com melhora ou resolução completa e precoce dos sintomas neurológicos, o que era definido como uma redução de 4 pontos ou mais na escala NIHSS ( escala de déficit neurológico ), dentro de um período de 24 horas. Pacientes foram randomizados a receber placebo ou rtPA na dose de 0.9mg/kg, sendo 10% da dose administrada em bolus e o restante através de infusão contínua em 1 hora sem exceder a dose máxima de 90mg. Tais valores foram determinados a partir dos estudos pilotos que precederam o estudo NINDS. Pacientes com todos os tipos de AVC isquêmico foram incluídos, desde que a duração dos sintomas não ultrapassasse 180 minutos. Foram incluídos 291 pacientes, 139 ( 48% ) com até 90 minutos de início dos sintomas. Dos 144 pacientes randomizados para o tratamento com rtPA, 67 ( 46% ) apresentaram melhora precoce, enquanto 57 ( 39% ) dos 147 que receberam placebo apresentaram o mesmo grau de melhora ( risco relativo 1.2;  $p = 0.21$  ). Hemorragia intracraniana sintomática aconteceu em 6% dos

pacientes que receberam rtPA e não foi observada em nenhum paciente randomizado para o placebo.

Embora o desfecho já estivesse definido desde o protocolo do estudo, os resultados da primeira parte do estudo não foram suficientes para se estabelecer um benefício claro, tendo sido necessária a extensão do mesmo, utilizando a mesma droga na mesma dose, mas com objetivos um pouco diferentes. Desta vez, a variável testada foi uma boa recuperação funcional dos pacientes três meses após o tratamento, definida como: escala NIHSS ( que mensura o déficit neurológico ), índice de Barthel ( que mensura a independência para as atividades cotidianas ), Rankin modificada ( que mensura a incapacidade física ) e a escala de Evolução de Glasgow, ou *outcome scale* ( que mensura o estado funcional ).

Nesta segunda parte do estudo, 333 pacientes foram randomizados para receber rtPA ou placebo, e 163 ( 49% ) pacientes foram tratados com até 90 minutos da instalação do quadro. Os pacientes que foram randomizados para receber rtPA apresentaram resultados melhores que os pacientes submetidos ao tratamento com placebo. O *odds ratio* para um resultado favorável no grupo tratado com rtPA foi 1.7 IC 1.2 a 2.6;  $p = 0.008$ . Ao se analisar a diferença absoluta das proporções de bons resultados nos dois grupos, seriam necessários oito pacientes tratados com rtPA para que um paciente adicional apresentasse resolução completa ou recuperação com déficits mínimos. Numa análise combinada das partes 1 e 2 do estudo NINDS, os benefícios do rtPA em 3 meses foram comprovados em cada escala de avaliação funcional utilizada.

Hemorragia intracraniana sintomática em até 36 horas após o início do quadro foi observada em 7% dos pacientes do grupo tratado com rtPA comparado a apenas 1% dos pacientes que fizeram uso do placebo na parte 2 do estudo. A análise combinada das duas partes do estudo evidenciou uma incidência de hemorragia intracraniana sintomática em 6.4% dos pacientes que fizeram uso de rtPA comparado com 0.6% dos pacientes tratados com placebo (  $p < 0.001$  ). Em uma análise multivariada, os únicos fatores que contribuíram independentemente para um risco maior de sangramento foram a gravidade do déficit clínico medido pela escala do NIHSS (  $> 20$  ), com um *odds ratio* de 1.8 IC 1.2 a 2.9 e a presença de edema cerebral evidenciado por hipodensidade hiperaguda ou efeito de massa – *odds ratio* 7.8 IC 2.2 a 27.1. Entretanto, os benefícios do tratamento se mantiveram nesse grupo de pacientes que apresentavam estes achados clínicos ou radiológicos de, em tese, maior risco de sangramento, com uma melhor recuperação funcional em 3 meses e semelhante probabilidade de óbito ou incapacidade física grave, quando comparado ao grupo placebo.



Ainda no NINDS, numa análise diferenciada de subtipos de AVCI, os benefícios do uso do rtPA no estudo foram observados em pacientes representativos de diferentes graus de comprometimento neurológico assim como em todos os tipos de AVCI, segundo a escala TOAST (elaborada em 1990, e que pode ser subdividida em S TOAST – evidente, provável ou possível) em cinco modalidades de AVC: aterotrombótico de grandes vasos, de pequenos vasos lacunar, cardioembólico, outras etiologias e criptogênico. A probabilidade do uso do rtPA resultar em recuperação completa ou quase completa no grupo tratado em até 90 minutos da instalação do quadro, *odds ratio* 2.11; IC 1.33 a 3.35, foi maior que a do grupo tratado entre 90 e 180 minutos, *odds ratio* 1.69; IC 1.09 a 2.62, quando comparados ao grupo placebo. Os benefícios do tratamento com rtPA mantiveram-se por um período mínimo de 1 ano.

Outros estudos com rtPA foram realizados no intuito de se estudar a possibilidade do uso dessa droga em um janela de tempo superior a 3 horas, como o ECASS III. Antes deste, dois grandes estudos randomizados foram realizados na Europa com este objetivo. O ECASS I foi publicado dois meses antes da publicação do estudo NINDS e sete meses antes da aprovação do uso de rtPA pelo FDA. O ECASS foi o primeiro grande estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, que comparou o uso de rtPA com placebo.

O ECASS incluiu pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico de AVCI moderado a grave e com até 6 horas de instalação do quadro clínico. Um total de 620 pacientes foram randomizados para receber rtPA ou placebo. A dose recomendada para ser administrada no grupo que receberia rtPA foi de 1.1mg/kg. Foram excluídos pacientes que apresentassem coma, hemiplegia associada a desvio conjugado do olhar, afasia global, AVC do sistema vertebro basilar ou TC inicial evidenciando hipodensidade em mais de um terço do território da artéria cerebral média. Os objetivos primários foram a análise da melhora funcional definida por índice de Barthel em 15 pontos e Escala de Rankin modificada em 1 ponto, com avaliação tendo sido realizada 90 dias depois do tratamento. O objetivo secundário foi a análise da mortalidade em 30 dias.

Os resultados do ECASS não foram empolgantes, pois não houve diferença significativa na análise dos resultados dos objetivos primários entre o grupo rtPA e placebo. A mortalidade em 90 dias foi de 22.4% no grupo tratado com rtPA e 16% no grupo placebo ( $p=0.04$ ). Entretanto, houveram inúmeras violações de protocolo neste estudo. Dos pacientes incluídos, 18% apresentavam algum critério de exclusão. A violação de protocolo mais comum foi a inclusão de pacientes com hipodensidade maior de 30% da área da artéria cerebral média. Em uma análise diferenciada excluindo os pacientes com violação do protocolo, observou-se uma diferença significativa nos resultados da Escala Rankin modificada, favorecendo o grupo que recebeu rtPA. A

mortalidade não foi diferente entre os dois grupos. Infartos hemorrágicos aconteceram com maior frequência no grupo placebo ( 30.3% vs. 23%;  $p < 0.001$  ). Entretanto, hematomas intracranianos foram mais comuns no grupo que recebeu rtPA ( 19.8% VS. 6.5%;  $p < 0.005$  ).

Com o objetivo de excluir o excesso de violações de protocolo e responder outras questões, foi planejado o ECASS II. O estudo foi também duplo-cego, randomizado, multicêntrico, e testou a eficácia e segurança do rtPA em até 6 horas da instalação do quadro clínico. Diferente do ECASS I, a dose de rtPA utilizada foi de 0.9mg/kg e antes do início do estudo os centros envolvidos foram instruídos a cumprir rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão, tendo sido inclusive treinados para uma avaliação mais precisa da TC de crânio. Mesmo com todos estes cuidados, houveram 72 violações de protocolo no universo de 800 pacientes randomizados.

O objetivo principal deste estudo era avaliar a Escala de Rankin modificada em 90 dias, sendo os resultados dicotomizados em favoráveis ( escores 0-1 ) ou desfavoráveis ( escores 2-6 ). Nesta análise, não houve diferença significativa na proporção de resultados favoráveis ou desfavoráveis entre os dois grupos ( 40.3% VS. 36.6% ). Entretanto, numa análise *post-hoc*, foram redefinidos dois grupos fisicamente independentes ( mRS 0-2 ) e dependentes ( mRS 3-6 ). Esta análise revelou um maior número de pacientes independentes entre aqueles que foram tratados com rtPA, quando comparados com o grupo que recebeu placebo ( 54.3% VS. 46%;  $p = 0.024$  ). A incidência de hemorragia intracraniana sintomática foi significativamente maior no grupo tratado com rtPA ( 8.8% VS. 3.4% ), mas não houve diferença significativa na mortalidade em 30 ou 90 dias entre os dois grupos.

Em setembro 2008 ( *The New England Journal of Medicine* ), foi publicado o ECASS III, que alargou o tempo para 4.5 horas. Foram 821 pacientes, dentre os quais 418 utilizaram alteplase e 403 placebo. O tempo médio do uso de alteplase ( rtPA ) foi de 3 horas e 59 minutos. Mais pacientes tiveram um desfecho favorável com rtPA do que com placebo ( 52.4% vs. 45.2%; odds ratio, 1.34; IC 95% 1.02 a 1.76;  $p = 0.04$  ). Este ensaio clínico foi de 3 a 4.5h apenas, tendo como desfecho mRS  $\leq 1$ , da mesma forma que os estudos anteriores. Numa análise geral, a melhora com rtPA foi maior do que com placebo ( *odds ratio* 1.28; 95% IC, 1.00 a 1.65;  $p < 0.05$  ). A incidência de hemorragia intracraniana foi maior com rtPA do que com placebo ( para qualquer hemorragia intracraniana, 27% vs. 17.6%;  $p = 0.001$ ; hemorragia intracraniana sintomática, 2.4% vs. 0.2%;  $p = 0.008$  ). Mortalidade não foi estatisticamente diferente entre rtPA e placebo ( 7.7% e 8.4%, respectivamente;  $p = 0.68$  ). Com isto, uma janela maior para o tratamento foi estabelecida, propiciando uma maior oportunidade de combate a doença.

O ECASS III foi realizado porque na metanálise dos estudos com rtPA em Hacke, Lancet 2004, o intervalo de confiança para mRS  $\leq 1$  tocava a unidade até 4.5h da instalação dos sintomas, mas isto não tinha sido desfecho primário de nenhum estudo até então.

Outro estudo que avaliou a eficácia do rtPA foi o ATLANTIS. Tal estudo foi duplo-cego, randomizado, e inicialmente tentou estudar o uso do rtPA em pacientes com AVCI até 6 horas de instalação do quadro. Após randomização de 142 pacientes, o comitê de segurança do estudo mudou os critérios de inclusão para até 5 horas, pois havia uma grande preocupação com o grupo de pacientes com 5-6 horas de instalação do quadro. Após a aprovação do uso de rtPA em 1996 dentro da janela de até 3 horas, o protocolo deste estudo foi mais uma vez alterado e focalizou a análise de um eventual benefício em pacientes tratados com 3-5 horas do ictus. Em 1998 este estudo foi prematuramente interrompido baseado no parecer do comitê de segurança que concluiu a improbabilidade do estudo em demonstrar benefício com o tratamento trombolítico.

Duas grandes meta-análises foram realizadas para avaliar o benefício do tratamento trombolítico no AVCI. A primeira delas publicada em 1999 incluiu 2044 pacientes dos estudos NINDS e ECASS I e II ( 1034 pacientes submetidos a trombólise ). Os pacientes tratados com trombolítico apresentaram uma leve tendência de redução da mortalidade quando tratados até 3 horas do início dos sintomas ( *odds ratio* 0.91; IC 0.63-1.32 ). Já a variável morte ou dependência foi reduzida em 37% entre aqueles tratados com trombolítico, independente da janela temporal ( *odds ratio* 0.63; IC 0.53-0.76 ). Hemorragia intracraniana foi mais comum entre os pacientes que receberam o tratamento ( 144/1034 ) do que entre aqueles que receberam placebo ( 43/1010 ). A outra meta-análise é do banco de dados da Cochrane e avaliou 17 estudos incluindo aqueles que usaram estreptoquinase além dos estudos intra-arteriais randomizados ( PROACT I e II ). Apesar dos pacientes submetidos a trombólise demonstrarem um aumento no número de hemorragias intracranianas sintomáticas ( *odds ratio* 3.53; IC 2.79-4.45 ) e fatais ( *odds ratio* 4.15; IC 2.96-5.84 ), menos pacientes apresentaram morte ou dependência ao final de 3-6 meses ( *odds ratio* 0.83; IC 0.73-0.94 ). Quando o tratamento foi realizado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas, a redução de morte ou dependência foi ainda maior ( *odds ratio* 0.58; IC 0.46-0.74 ). Warlaw, *Neurology* 1999, Hacke, *Lancet* 2004 e Lees, *Lancet* 2010.

Avaliando-se somente os pacientes tratados com rtPA, evita-se morte ou dependência em 57/1000 pacientes tratados dentro das 6 horas do início dos sintomas, e em 140/1000 se antes das três horas, um resultado de alto impacto clínico. Sendo assim, fica comprovado mais uma vez que torna-se má prática médica a negligência do uso de rtPA intravenoso nas primeiras 4.5 horas do AVCI, quando se estabelece os critérios de inclusão.

## Estudos com outros Trombolíticos

Estreptoquinase e uroquinase são os agentes fibrinolíticos de primeira geração e apesar de serem efetivos, não têm especificidade para fibrina, criando um estado trombolítico sistêmico.

Os agentes trombolíticos de segunda geração ( alteplase e pro-uroquinase ) já são seletivos à fibrina, e apesar de terem sido desenvolvidos para reduzir os efeitos sistêmicos, as doses necessárias para recanalização com estas drogas podem levar a uma redução do plasminogênio e fibrina sistêmicos.

Tentando extrapolar os resultados obtidos no tratamento do infarto agudo do miocárdio ( IAM ), vários estudos com estreptoquinase foram planejados e executados. Entretanto, tais estudos evidenciaram altos níveis de hemorragia intracraniana, hipotensão e desfechos desfavoráveis. Os estudos MAST-E, ASK e MAS-I, avaliaram o uso de estreptoquinase intravenosa na dose de 1.5MUI em pacientes com AVCI na fase hiperaguda, e tiveram que ser prematuramente encerrados em razão da excessiva mortalidade e das hemorragias intracranianas sintomáticas nos pacientes tratados quando comparados com o grupo que fez uso de placebo.

A estreptoquinase foi a primeira droga trombolítica utilizada em seres humanos, mas sua eficácia no AVCI não pôde ser comprovada. Vários fatores contribuíram para o insucesso da estreptoquinase . Os pacientes foram tratados em média 4.2 horas após a instalação dos sintomas, janela temporal maior que a utilizada nos estudos posteriores com rtPA. Os critérios de inclusão também não foram tão rigorosos quanto aos estudos com rtPA, e pacientes com sinais precoces de infarto maior à TC não foram excluídos. É bom lembrar que também não houve exclusão de pacientes com base em área extensa ( > 1/3 da ACM ) de hipodensidade nos estudos de rtPA com o NINDS, ECASS I e II e ATLANTIS. Este critério somente veio a ser adotado no ECASS III e os estudos de janela mais tardia como DEDAS e DIAS. Um outro aspecto negativo na metodologia desses estudos foi que a dose da estreptoquinase utilizada foi a mesma usada nos estudos de IAM, e não houve escalonamento prévio da dose a fim de se estabelecer qual seria a menor dose eficaz. Tais críticas suscitam a possibilidade de uma eventual eficácia da estreptoquinase no AVCI, caso a mesma seja utilizada em doses menores e numa janela de tempo mais curta. Esta hipótese ainda não foi testada.

O Ancrod, por exemplo, é uma droga derivada do veneno de uma cobra existente na Malásia. Seu comportamento biológico é o de uma serase com

propriedades de retirar o fibrinogênio do sangue. O STAT é um grande estudo duplo-cego, randomizado e multicêntrico, que avaliou a eficácia do ancrod no AVCI hiperagudo. Neste estudo, foram randomizados 500 pacientes para receber ancrod ou placebo, sendo o início do tratamento com até 3 horas da instalação do quadro. Os pacientes que receberam ancrod apresentaram menor incapacidade física após 3 meses do tratamento, comparados ao grupo que recebeu placebo. Houve também maior tendência a sangramento intracraniano no grupo que recebeu a droga do que no grupo placebo. Em uma recente revisão do banco de dados da Cochrane, concluiu-se que apesar do ancrod ser promissor, ainda não existem dados suficientes para garantir o seu uso em AVCI na fase hiperaguda.

Uma quinase com altíssima seletividade para fibrina, promissora, pois seu mecanismo de ação é voltado para o plasminogênio ligado a fibrina parcialmente degradada e a plasmina, facilitando sua ação sobre o trombo em lise é a estafiloquinase. Até o momento, porém, esta droga só foi utilizada em estudos experimentais.

A tenecteplase é uma droga ativadora do plasminogênio, 14 vezes mais seletiva para a fibrina que o alteplase e também apresenta uma relativa resistência ao inibidor do ativador de plasminogênio ( PAI ). Apresenta também uma meia vida maior, sendo possível o seu uso em bolus. Esta droga já foi utilizada em alguns estudos de IAM e parece não estar associada com uma maior chance de hemorragia intracraniana. Para o tratamento do AVCI, esta droga ainda não foi testada em humanos, mas estudos com ratos já demonstram alguns benefícios. Um estudo experimental testou a associação de tenecteplase-alteplase, com bons resultados.

A desmoteplase é um outro ativador do plasminogênio gerado por biotecnologia a partir de células de ovários de hamsters chineses. O composto original foi isolado na saliva de um morcego chamado *Desmodus rotundus*. É provável que esta droga tenha uma afinidade seletiva pela fibrina maior que o alteplase, e, portanto, com menor probabilidade de transformação hemorrágica do AVCI. Já foi realizado um estudo de fase IIA com esta droga em IAM, e um estudo em AVC, denominado “*Dose Escalation Study of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke*” ( DEDAS ), já foi publicado – Furlan, *Stroke* 2006.

O estudo DIAS-4, é um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo e fase III para avaliação e segurança da desmoteplase em indivíduos com AVCI hiperagudo. Com aproximadamente 80 centros participantes, com planejamento de aproximadamente 160 indivíduos por grupo, tem como objetivo avaliar a desmoteplase na dose de 90mcg /Kg vs. placebo em relação ao resultado favorável em 3 meses. Estudo em andamento, tem ainda uma alíquota pequena de pacientes selecionados, devido aos rígidos critérios de inclusão e exclusão.

Esforços da bioengenharia para criação de mutantes moleculares do rtPA mais eficazes levaram ao desenvolvimento do reteplase obtido através da *Escherichia Coli*. Tem uma menor afinidade de ligação às células endoteliais e monócitos, e uma maior meia-vida comparado ao alteplase. Estudos realizados com pacientes com IAM revelaram maior potência trombolítica que o alteplase. Também apresenta uma menor especificidade pela fibrina e nenhum grande estudo em AVC usou a droga como trombolítico de escolha.

Abciximab é um bloqueador dos receptores IIb/IIIa ( GPIIb/IIIa ), que são os mediadores finais da agregação plaquetária intermediada pelo fibrinogênio. É um fármaco amplamente usado na cardiologia para redução da incidência de complicações isquêmicas periprocedurais em angioplastia/stent coronarianos e, apesar de ser considerado um agente antitrombótico, há um corpo crescente de evidências demonstrando seu efeito trombolítico.

O estudo AbESTT fase II ( *Stroke*, 2005 ), avaliou o abciximab no AVCI e demonstrou ser uma droga segura, mas com eficácia muito discreta. Nenhum dos pacientes que recebeu a droga apresentou hemorragia intracraniana sintomática e ainda houve uma tendência a um melhor prognóstico entre estes pacientes, comparado ao grupo que recebeu placebo. Na fase III o estudo foi interrompido devido a um aumento na frequência de hemorragia intracraniana sintomática e fatal ( Adams AbESTT II, *Stroke*, 2008 ).

A combinação da trombólise intravenosa e intra-arterial parte do princípio do potencial aproveitamento do que há de melhor em cada uma destas modalidades, a rapidez de início do tratamento intravenoso associado à melhor definição diagnóstica e efetividade do tratamento intra-arterial. Após exclusão inicial de hemorragia intracraniana, inicia-se a trombólise intravenosa enquanto aprimora-se o diagnóstico ( angiografia precedida ou não por outros exames de neuroimagem ) e na presença de oclusão arterial que sabidamente responde melhor à trombólise arterial ( oclusão de tronco da artéria cerebral média ), interrompe-se a trombólise intravenosa e inicia-se intra-arterial. Alguns estudos já mostraram resultados bastante encorajadores com esta estratégia, mas estudos controlados com maior número de pacientes precisam ser realizados para melhor apreciação.

Já existe um grande corpo de evidências sobre o efeito trombolítico do ultrassom, sobretudo em baixas frequências ( < 300 kHz ). O mecanismo de ação mais provável é a facilitação da quebra de ligações moleculares dos polímeros de fibrina, aumentando assim a superfície de exposição do trombo aos trombolíticos endógenos ou exógenos.

Algumas séries de pacientes com AVCI hiperagudo submetidos a insonação prolongada da artéria obstruída sugerem que o Doppler transcraniano ( DTC ) exerce efeito potencializador na recanalização arterial, com ou sem o uso concomitante de trombolíticos. Esta é uma estratégia

terapêutica bastante interessante devido ao baixo custo e fácil disponibilização do DTC.

.A simples manipulação do trombo com um microcateter pode promover recanalização do vaso ocluído. A técnica aparentemente é mais eficaz quando associada à trombólise química, já que a fragmentação do trombo permite uma maior superfície de contato do trombo com a droga trombolítica. Nestes casos o trombolítico pode ser usado em doses menores e é de grande utilidade devido à potencial embolização distal pós-manipulação do trombo.

Vários dispositivos têm sido desenvolvidos com o objetivo de quebrar ou até mesmo retirar o trombo com a maior rapidez e menores riscos de complicações possíveis. Entre estes dispositivos destacam-se microbalões e microcateteres com alças de sucção ou captura de trombos, além de dispositivos para ablação do trombo através de ultrassom ou laser. Uma das razões mais importantes para eventual ineficácia do tratamento trombolítico é a resistência à trombólise de um êmbolo de maiores dimensões ou de uma oclusão aterotrombótica, não permitindo uma recanalização adequada e, quando permite, apresenta grandes chances de reoclusão.

Embora o uso de stents intracranianos não caracterizem uma boa estratégia, a restauração do fluxo sanguíneo por meio de trombectomia mecânica associado ao rtPA intravenoso ainda constituem as únicas opções autorizadas pelo FDA nos Estados Unidos.

O manejo clínico do paciente com suspeita de AVCI na fase hiperaguda requer inicialmente a pronta confirmação do evento isquêmico, além da definição do tipo de AVC ( lacunar, embólico etc ), do território arterial acometido ( grandes vasos, pequenos vasos ), e se possível também o mecanismo etiológico envolvido ( tromboembólico, cardioembólico, lacunar, hipotensão etc ).

Devido à grande heterogeneidade dos pacientes com AVCI, é absolutamente necessária a definição de critérios cada vez mais refinados para seleção dos pacientes em que o tratamento trombolítico é eficaz. Evitaria-se assim o aumento do risco de sangramento intra e extracraniano em pacientes em que a trombólise não tem utilidade. A neuroimagem tem sido uma das ferramentas que mais tem proporcionado progressos na precisão da seleção de pacientes, ajudando a prever quais os pacientes se beneficiarão do tratamento trombolítico.

O objetivo principal do tratamento trombolítico é a recanalização precoce de uma artéria intracraniana ocluída. O candidato ideal à trombólise é aquele com um severo déficit neurológico em que se identifica uma oclusão de grande vaso sem sinais precoces de infarto no parênquima cerebral. Apesar de não

ser indispensável, a identificação de oclusão arterial é altamente recomendável.

Um dos métodos mais disponíveis para o acesso não invasivo do status neurovascular intra e extracraniano é o ecodoppler, que permite não só a identificação da oclusão arterial pré-tratamento, mas possibilita também a monitorização do processo de recanalização. O grupo de pesquisadores da Universidade de Texas-Houston liderado por Andrei Alexandrov realizou vários estudos demonstrando excelente acurácia do DTC na identificação de oclusão arterial e acompanhamento da recanalização após trombólise, além de ótima correlação com os achados da angiografia digital. O DTC tem a vantagem do baixo custo e de ser portátil, podendo ser realizado à beira do leito do paciente quantas vezes for necessário, mas apresenta potenciais desvantagens em relação a outros métodos de neuroimagem: depende muito da experiência do examinador e em até 10% dos indivíduos a janela de insonação não é adequada.

Da mesma forma que o DTC, a angiografia por TC ou por ressonância magnética ( RM ) são métodos reconhecidamente sensíveis para a detecção de oclusão intra-arterial nos segmentos proximais dos principais vasos intracranianos, mas são pouco sensíveis na detecção de oclusões em ramos mais distais. A angiografia é outra ferramenta de grande valor, mas seu uso deve ser habitualmente reservado aos pacientes candidatos a trombólise intra-arterial após análise não invasiva do status neurovascular.

O estudo NINDS usou como único critério de neuroimagem para exclusão de pacientes a presença de hemorragia na TC. O estudo ECASS analisou a presença de sinais precoces de infarto na TC e o impacto sobre o prognóstico. Os sinais de infarto precoce mais comuns são hipodensidade do parênquima cerebral, desaparecimento da fita insular ( borramento da interface entre córtex, substância branca e núcleos da base ), apagamento de sulcos por edema, e o sinal hiperdenso da artéria cerebral média. O tratamento trombolítico não se mostrou eficaz na presença de hipodensidade precoce maior que 1/3 da extensão do território da artéria cerebral média, e ainda aumentou o risco de hemorragia intracraniana. Quanto aos sinais precoces mais sutis de infarto, ainda não se pode definir com segurança se estes têm real impacto no resultado do tratamento trombolítico. Além disso, a detecção destes sinais por neurologistas e radiologistas têm baixa uniformidade e sensibilidade, o que os torna ferramentas pouco acuradas na seleção de pacientes. Um bom sistema de pontuação em que o território da artéria cerebral média é dividido em dez regiões para melhor definir a extensão de sinais de infarto precoce é o ASPECTS, na TC. Tem sido utilizado em vários centros de AVC, como mais um instrumento para o neurologista no AVC hiperagudo.



Um dos conceitos mais relevantes no tratamento do AVC na fase hiperaguda é o de penumbra isquêmica. Este tecido potencialmente viável deve ser distinguido do tecido já com morte irreversível ( centro do infarto ) e do tecido que não está em risco de desenvolver lesão apesar de apresentar uma leve hipoperfusão.

A RM, particularmente as técnicas ponderadas em difusão e perfusão, revolucionaram o papel da neuroimagem na avaliação dos pacientes com doença cerebrovascular aguda. As imagens ponderadas em difusão refletem o status bioenergético do cérebro, enquanto as imagens ponderadas em perfusão refletem o status hemodinâmico. A análise conjunta destas duas técnicas propicia um modelo bastante atraente para a delimitação da área de penumbra isquêmica: a anormalidade de difusão representaria o tecido com lesão irreversível enquanto a margem externa da anormalidade perfusional representaria a periferia da região de penumbra isquêmica. A região de *mismatch*, é aquela com perfusão alterada, mas sem alteração de difusão, e representaria a região de penumbra isquêmica.

Há um robusto corpo de evidências que apóiam o modelo de *mismatch* para a identificação da penumbra isquêmica. Em pacientes não tratados, anormalidades de difusão precocemente discordantes das de perfusão evoluem rapidamente para as dimensões da anormalidade perfusional inicial. Por outro lado, em pacientes em que a reperfusão foi possível, há inibição do crescimento da anormalidade de difusão. A duração do *mismatch* depende de inúmeros fatores, entre eles talvez o mais importante seja a competência da circulação colateral. Bastante relevante é o fato de ainda se poder observar *mismatch* mesmo após 24h do início do processo isquêmico, o que sugere que em pacientes selecionados, a janela temporal para se atuar na preservação da região de penumbra isquêmica poderia ser maior que as tradicionais 4.5 horas.

O modelo de penumbra isquêmica pelo *mismatch*, entretanto, não é exato. Há dados suficientes demonstrando que a extensão da anormalidade de perfusão superestima a região de penumbra isquêmica ao incluir regiões de oligoperfusão benigna. Além disto, as anormalidades de difusão precoces são parcialmente reversíveis, sugerindo que as mesmas refletem uma combinação de tecido com infarto irreversível e penumbra isquêmica. Vários grupos de pesquisa têm investido no aperfeiçoamento deste modelo através de análises envolvendo múltiplas variáveis obtidas de diferentes aquisições de imagens de RM, no sentido de obter uma delimitação mais exata da penumbra isquêmica.

Caplan e colaboradores chegam a considerar a decisão de trombólise guiada pela TC sem contraste como uma estratégia do tipo “roleta russa”. A simples exclusão de hemorragia ou sinais precoces de edema extenso pela TC não é suficiente para prevenir a indicação de trombólise em pacientes com

severo déficit neurológico, mas com quadros que sabidamente não respondem bem ao tratamento trombolítico.

Apesar da menor disponibilidade da RM em comparação à TC, a RM na avaliação do AVC hiperagudo já é uma rotina em vários centros, e é crescente o número de hospitais que vêm disponibilizando serviço de RM em regime de 24h. Além disto, já há evidências de que a RM é capaz de detectar hemorragia intraparenquimatosa hiperaguda de forma acurada, sugerindo que a TC possa vir a ser dispensada para exclusão de hemorragia. Talvez o maior impacto do modelo do *mismatch* no AVC seja a possibilidade de otimizar a seleção de candidatos à trombólise, mesmo numa janela temporal maior que 3 horas.

Apesar do PET ( tomografia por emissão de pósitrons ) e o SPECT ( tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos ) permitirem valiosas análises da hemodinâmica cerebral, são modalidades de neuroimagem que têm aplicabilidade limitada no paciente com AVC, na fase hiperaguda, além da baixa disponibilidade.

## **Conclusões**

O paradigma no tratamento do AVCI hiperagudo mudou completamente nos últimos anos, colocando o neurologista na ponta do atendimento, e o neurointensivismo como foco horizontal na gestão intrahospitalar destes pacientes. Apesar do ganho de 4.5h para a introdução do rtPA nos pacientes elegíveis, ainda se observa uma grande necessidade de informação e educação continuada na abordagem da doença.

As doenças cerebrovasculares andam em disparada como causa mais comum de óbito no Brasil. Com o envelhecimento da população e a modificação de nossa pirâmide etária, o AVC ganha proporções de peso, como um fato real de saúde pública, aquilatando a gravidade e impondo uma necessidade de tratamento mais integrado.

Como vimos acima, fica claro que o uso do rtPA hoje, fica como o uso de ceftriaxona nas meningites ou de corticóide no herpes temporal. Seu impacto muda a história natural da doença, e o não uso quando indicado constitui má prática médica.

A estreptoquinase, por exemplo, causou hipotensão e hemorragia, ficando atrás do rtPA nos AVCI hiperagudos. A tenecteplase, desmoteplase e

outras substâncias que possam vir ficam na fila de horizontes claros de uma mudança que pode ser próxima e que nos ajude a combater a doença.

As abordagens arteriais têm em si próprias tanto facilidades como alto poder iatrogênico intrínseco, nos deixando ainda uma impressão que ensaios clínicos ainda precisam acontecer.

É evidente que um trabalho de conclusão de curso *latu sensu* não apresenta condições científicas de refutar argumentos que o tema possa trazer a memória, mas o simples fato de trazê-los já satisfaz o escopo da monografia. Com certeza não faltam à disposição de todos material abundante sobre o tema.

### **Referências Bibliográficas**

1 – Hacke W, Kaste M, Fieschi C, ET AL. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study. JAMA 1995; 274: 1017 – 1025

2 – Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares ( SBDCV ). Brazilian consensus for the thrombolysis in acute ischemic stroke. Arq Neuropsiquiatr 2002 Sep; 60 (3-A): 675-80.

3 – Caplan LR (Ed). Stroke: a clinical approach. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 115-161.

4 – Zivin JA, Fish M, DeGirolami U, Hermenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological damage after cerebral embolism. Science 1985 Dec 13; 230 (4731): 1289-92.

5 – Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) Group. Randomised controlled Trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. Lancet 1995; 346: 1509-1514.

6 – Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. N Engl J Me 1996; 335: 145-150.

7 – Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, ET AL. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. JAMA 1996; 276: 961-966.

8 – The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581 – 1587.

9 – Hacke W, Kaste M, Fieschi C, ET AL. Randomized Double-blind placebo-controlled Trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.

10 – Clark WM, Wissman S, Albers GW et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled Trial. *Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*. *JAMA* 1999; 281: 2019 – 2026.

11 – Wardlaw JM, Del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 2001.

12 – Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, ET AL. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled Trial. *Stroke Treatment with Ancrod Trial*. *JAMA*. 2000 May 10; 283(18): 2395-403.

13 – The abciximab in ischaemic stroke investigators. Abciximab in acute ischaemic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke*, 2000; 31: 601-609.

14 – Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA ET AL. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000; 31: 610 – 614.

15 – Schellinger PD, Flebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischaemic stroke. Present status. *Stroke* 2003; 34: 575 – 583.

16 – Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo e fase III para avaliação da eficácia e segurança de desmoteplase em indivíduos que apresentam acidente vascular cerebral isquêmico agudo DIAS 4 – International Clinical Research H. Lundbeck A/S 2500 Valby Copenhagen /Denmark 2008.

17 – Hakim AM. The cerebral ischaemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 557 – 559.

18 – Caplan LR, Mohr JP, Kistler JP, Koroshetz W. Should thrombolytic therapy be the first-line treatment for acute ischaemic stroke? Thrombolysis-not a panacea for ischaemic stroke. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1309-10.

19 – Mielke O, Wardlaw JM, Liu M Thrombolysis, different doses, routes of administration and agents for acute ischaemic stroke Review The Cochrane Library Collaboration 2009

20 – Liu M, Counsell C, Zhao XL, Wardlaw JM Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Ver.* 2003;(3): CD000091.