

# Avanços na avaliação e tratamento do acidente vascular cerebral

Advances in stroke evaluation and treatment

Flavio Augusto de Carvalho<sup>1</sup>, Gisele Sampaio Silva<sup>1</sup>

## RESUMO

A neurologia vascular é uma das áreas mais envolventes e um dos maiores desafios para o neurologista, e tem chamado constantemente a atenção. Desde pequenos estudos revolucionários até grandes ensaios randomizados, a necessidade de novas respostas no tratamento do acidente vascular cerebral tem trazido inúmeros avanços, problemas e soluções conforme novos estudos clínicos são publicados.

**Descritores:** Acidente vascular cerebral; Neuroimagem; Reperusão

## ABSTRACT

One of neurology's most challenging and evolving fields, vascular neurology has been constantly calling for attention. From small breakthroughs to large randomized trials, the quest for new answers in stroke treatment has brought us many advances and keeps bringing problems and solutions as new trials are coming.

**Keywords:** Stroke; Neuroimaging; Reperfusion

## INTRODUÇÃO

### Terapias de recanalização e reperusão em acidente vascular cerebral isquêmico

A recanalização arterial, o “Santo Graal” da terapia aguda do acidente vascular cerebral isquêmico, tem se demonstrado factível por meio de diversas técnicas<sup>(1)</sup>. Atualmente, a trombólise intravenosa com ativador do plasminogênio tecidual (rt-PA) nas primeiras 4,5 horas para pacientes selecionados permanece o tratamento padrão, e sua associação com monitorização através do Doppler transcraniana é indicada, já que as taxas de recanalização arterial são maiores com esse método<sup>(1-3)</sup>. Entretanto, a terapia intra-arterial até 8 horas após o início dos sintomas do acidente vascular cerebral é realizada com frequência em pacientes cujos vasos não são

abertos com rt-PA intravenoso ou naqueles que não são elegíveis para trombólise sistêmica. Dispositivos para trombectomia mecânica, como o MERCI (Concentric Medical, Mountain View, Califórnia) e o sistema PENUMBRA (Penumbra, Alameda, Califórnia), atingem excelentes taxas de recanalização<sup>(4,5)</sup>. Recentemente, o dispositivo SOLITAIRE (ev3, Plymouth, Minnesota), um *stent* autoexpansível, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de acidente vascular cerebral baseado nos resultados positivos do estudo SWIFT. Em comparação com o MERCI, o dispositivo SOLITAIRE alcança taxas de recanalização de 83,3% versus 48,1% ( $p < 0,0001$ ), respectivamente, também atingindo resultados clínicos melhores, como menor mortalidade em 3 meses e taxas menores de hemorragia intracraniana sintomática<sup>(6)</sup>.

### Neuroimagem e acidente vascular cerebral

O uso de métodos de imagem para selecionar pacientes para terapias de recanalização tardias, baseados na presença de tecido viável estudado através da Ressonância Magnética (RM) (*mismatch* difusão/perfusão), também está em avaliação. Apesar dos resultados negativos, estudos recentes têm chamado a atenção para essa questão. O ensaio MR-RESCUE, estudo baseado em RM que investiga os benefícios do resgate com trombectomia mecânica em pacientes com *mismatch* difusão/perfusão, atualmente busca evidência para essa metodologia. Esse estudo somente há pouco tempo concluiu a fase de recrutamento de pacientes, e seus resultados estão para ser anunciados<sup>(7)</sup>.

Outras técnicas de imagem têm sido de grande importância no tratamento de doenças vasculares. A imagem da parede dos vasos é hoje utilizada para di-

<sup>1</sup> Programa Integrado de Neurologia, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Gisele Sampaio Silva – Avenida Albert Einstein 627, suíte 218 – Morumbi – CEP: 05652-000 – São Paulo (SP), Brasil – Tel: (11) 2151-3340 – Email: giselesampaio@hotmail.com

Data de submissão: 23/3/2012 – Data de aceite: 7/5/2012

ferenciar e identificar algumas condições vasculares. A inflamação nas placas ateroscleróticas pode ser identificada tanto por tomografia por emissão de pósitrons com 2-[F-18]-fluoro-2-deoxi-d-glicose quanto por técnicas de RM<sup>(8,9)</sup>. O realce pós contraste da parede arterial na RM sugere fortemente inflamação da parede arterial, podendo se diferenciar entre síndrome da vasoconstrição cerebral e vasculites<sup>(10)</sup>.

### Prevenção secundária de acidente vascular isquêmico

Se as terapias de reperfusão intra-arterial ainda são uma questão de debate, a prevenção secundária com aspirina foi reafirmada após os resultados negativos do estudo PERFORM, que testou o antagonista seletivo do receptor de prostaglandinas e tromboxano, o terutroban, *versus* a aspirina<sup>(11)</sup>. Por outro lado, nunca se vislumbraram tantas novas possibilidades para prevenção secundária do acidente vascular, graças ao desenvolvimento de três novos anticoagulantes orais para pacientes com fibrilação atrial não valvular. O estudo RELY comparou a dabigatran, inibidor direto do trombina com varfarina<sup>(12)</sup> sendo observadas taxas similares de evento hemorrágicos e menores taxas de acidente vascular cerebral com 150mg duas vezes ao dia de dabigatran.

Recentemente, o rivaroxaban e o apixaban, dois inibidores do fator Xa, também mostraram resultados positivos em comparação com a varfarina, como observado nos estudos ARISTOTLE e ROCKET AF<sup>(13,14)</sup>. Pode-se imaginar a possibilidade de um aumento no número de indivíduos tratados com sucesso com o aparecimento dessas opções; todavia, o verdadeiro impacto do uso dessas novas drogas no cenário de prevenção do acidente vascular cerebral ainda precisa ser analisado.

### Tratamento do acidente vascular cerebral hemorrágico

O tratamento agudo do acidente vascular cerebral hemorrágico também é uma área promissora em neurologia vascular. Não apenas compreende-se melhor as potenciais complicações (por exemplo, com métodos que podem prever as chances de expansão do hematoma como o “*spot sign*”), mas inicia-se mais precocemente os tratamentos, como ocorre com o controle agressivo da hipertensão arterial, sugerido ser seguro pelo estudo INTERACT<sup>(15)</sup>. Esta abordagem ainda está em investigação pelo estudo INTERACT 2 e seus resultados são aguardados<sup>(16)</sup>.

Além disso, novos modos de tratamento estão surgindo, tais como a cirurgia minimamente invasiva, atualmente em avaliação pelo estudo MISTIE, e o uso de rt-PA intraventricular em pacientes com hemorra-

gias intraventriculares, que constitui o foco do estudo CLEAR-IVH<sup>(17,18)</sup>.

### CONCLUSÕES

A avaliação e o tratamento do acidente vascular cerebral têm certamente melhorado nos últimos anos, principalmente devido a ensaios clínicos bem desenhados e focados no paciente. Apesar de diversas questões ainda não terem sido respondidas, atualmente os clínicos estão cada vez mais capazes de tratar seus pacientes com acidente vascular cerebral agudo e oferecer prevenção secundária utilizando-se de medicina baseada em evidência mais do que já foi possível em qualquer momento da história.

Um desafio que ainda permanece é a implementação de esforços para assegurar que os avanços na avaliação e no tratamento do acidente vascular cerebral estejam disponíveis para mais pacientes, independente de suas localizações geográficas e situações socioeconômicas.

### REFERÊNCIAS

- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115(20):e478-534. Erratum in: *Circulation*. 2007;116(18):e515.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
- Alexandrov AV. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S107-10.
- Grunwald IQ, Wakhloo AK, Walter S, Molyneux AJ, Byrne JV, Nagel S, et al. Endovascular stroke treatment today. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(2):238-43.
- Pierot L, van der Bom IM, Wakhloo AK. Advances in stroke: advances in interventional neuroradiology. *Stroke*. 2012;43(2):310-3.
- SolitaireTM FR with the intention for thrombectomy (SWIFT) study [Internet]. 2012 [cited 2012 Mar 12]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01054560>
- Mechanical retrieval and recanalization of stroke clots using embolectomy (MR RESCUE) [Internet]. 2012 [cited 2012 Mar 12]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389467>
- Kidwell GS, Heiss WD. Advances in stroke: imaging. *Stroke*. 2012;43(2):302-4.
- Kwee RM, Truijman MT, Mess WH, Teule GJ, ter Berg JW, Franke CL, et al. Potential of integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ct in identifying vulnerable carotid plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(5):950-4.
- Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, Krings T, Agid R, terBrugge K, et al. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: preliminary results. *Stroke*. 2012;43(3):860-2.
- Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici

- MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoüe A, Fratacci MD; PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2013-22.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
  13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
  14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
  15. Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Peng B, Li Q, Su S, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J, Wang JG; INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke*. 2010;41(2):307-12.
  16. Delcourt C, Huang Y, Wang J, Heeley E, Lindley R, Stapf C, Tzourio C, Arima H, Parsons M, Sun J, Neal B, Chalmers J, Anderson C; INTERACT2 Investigators. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke*. 2010;5(2):110-6.
  17. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:147-51.
  18. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:217-20.