

## Tem Início a Era da Terapêutica Combinada no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo

Ver artigo relacionado  
na página 263

Robert M. Bersin<sup>1</sup>

O trabalho de Falcão et al.<sup>1</sup>, publicado nesta edição da **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, resume a experiência do uso de trombólise intra-arterial e angioplastia transluminal percutânea adjunta para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico, na fase aguda, em 30 pacientes de três hospitais terciários, não-universitários, em um período de oito anos. Embora a trombólise intra-arterial com rt-PA seja frequentemente realizada no acidente vascular cerebral isquêmico, com ou sem terapia endovascular adjunta, muito pouco foi publicado sobre a efetividade do rt-PA intra-arterial nesse cenário. Esse estudo nos dá uma visão dos resultados de mundo real, obtidos com o uso do rt-PA intra-arterial, no acidente vascular cerebral isquêmico.

O estudo randomizado NINDS, que utilizou o rt-PA intravenoso no acidente vascular cerebral isquêmico, estabeleceu a trombólise intravenosa como referência para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes tratados dentro de três horas após o início dos sintomas.<sup>2</sup> Logo depois, a ênfase passou a ser a redução do risco de hemorragia intracraniana, infundindo doses menores de trombolíticos por via intra-arterial. O estudo PROACT II demonstrou que taxas de reperfusão mais elevadas poderiam ser obtidas, com a mesma segurança, com o uso de pro-uroquinase intra-arterial.<sup>3</sup> Demonstrou também que essa terapia foi igualmente segura nos pacientes que se apresentaram posteriormente, dentro das primeiras seis horas após o início dos sintomas.<sup>3</sup> Vários outros estudos de pro-uroquinase intra-arterial apresentaram resultados semelhantes, que foram resumidos pelo grupo de análise Cochrane, em 2003 (Tabela 1).<sup>4</sup>

Infelizmente, a pro-uroquinase nunca obteve aprovação do mercado para uso em acidente vascular cerebral isquêmico, mas esses resultados encorajadores com a pro-uroquinase levaram ao uso de rt-PA, sem a mesma evidência obtida em um estudo sistemático. O rt-PA intra-arterial foi inicialmente avaliado como

terapia adicional em pacientes nos quais a trombólise intravenosa não foi bem-sucedida.<sup>5</sup> O uso intravenoso foi então comparado ao uso intra-arterial em um estudo observacional, não-randomizado, em pacientes com oclusões da artéria cerebral média, cujos resultados sugerem que a abordagem intra-arterial proporciona maior patência, com menor taxa de mortalidade.<sup>6</sup> Essas observações, entre outras, levaram pesquisadores italianos a organizar um estudo randomizado, prospectivo, comparando o uso intravenoso ao uso intra-arterial de rt-PA no acidente vascular cerebral isquêmico. O *SYNTHESIS Expansion: A Randomized Controlled Trial on Intra-Arterial Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke*, estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, comparou a administração de rt-PA intravenoso em pacientes encaminhados dentro de três horas após o início dos sintomas à administração de rt-PA intra-arterial a pacientes encaminhados dentro de seis horas após o início dos sintomas no acidente vascular cerebral isquêmico. Esse estudo está em fase de inclusão e mais de 100 pacientes foram randomizados, sem qualquer advertência do comitê de monitoração dos dados de segurança até o momento. O estudo deve responder à questão da superioridade da trombólise intra-arterial com rt-PA em relação à trombólise intravenosa com rt-PA.

O advento de dispositivos mecânicos para acidente vascular cerebral isquêmico, como o MERCI, em 2005, causou entusiasmo no que se refere à abordagem endovascular primária, já que as taxas de recanalização parecem ser semelhantes às da trombólise intra-arterial (67%), embora com menor incidência de hemorragia intracraniana (9%).<sup>7</sup> O dispositivo MERCI também demonstrou ser seguro quando utilizado como resgate, nos casos em que houve falha da trombólise intravenosa, ou quando utilizado como adjunto à trombólise intra-arterial.<sup>8</sup> Um dispositivo mais recente, o Penumbra®, apresentou taxas de recanalização ainda mais elevadas (81,6%).<sup>9</sup> A abordagem mecânica do

<sup>1</sup> Endovascular Services – Seattle Cardiology and Swedish Medical Center – Seattle, Estados Unidos.

**Correspondência:** Robert M. Bersin. 1730 Minor Avenue – Suite 1010 – Seattle, Washington, USA – 98101

E-mail: rbersin@comcast.net

Recebido em: 28/8/2010 • Aceito em: 30/8/2010

**TABELA 1**  
**Mortalidade e incapacidade em estudos com trombólise intra-arterial e intravenosa avaliados na meta-análise Cochrane<sup>10</sup>**

Estudo	Tratamento n/N (%)	Controle n/N (%)	RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Trombólise IA (pro-UK < 6 horas)	91/147 (62)	55/73 (75)	0,82 (0,69-0,99)	-0,13 (-0,26-0,01)	8 (4-100)
Trombólise IV (rt-PA < 6 horas)	232/465 (50)	280/465 (60)	0,90 (0,84-0,97)	-0,05 (-0,09-0,02)	20 (11-50)

IA = intra-arterial; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; IV = intravenosa; n = número de pacientes que morreram ou ficaram dependentes; N = número de pacientes em cada braço de tratamento; NNT = número de pacientes necessários para tratar e obter um caso com resultados favoráveis; pro-UK = pro-uroquinase recombinante; RR = risco relativo; RRA = redução do risco absoluto.

acidente vascular cerebral isquêmico, com ou sem o uso de trombolíticos, tornou-se, deste então, uma prática comum, embora as diretrizes para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico da American Heart Association não recomendem terapias combinadas e ainda considerem o dispositivo Penumbra® e a angioplastia/implante de stent terapias em investigação.<sup>10</sup>

Falcão et al.<sup>1</sup> documentam que ótimas taxas de patência (70%) podem ser obtidas com rt-PA intra-arterial e angioplastia transluminal percutânea adjunta quando necessário (8 de 30 pacientes), e acrescenta dados que corroboram o uso da abordagem intervencionista para o acidente vascular cerebral isquêmico. Espera-se que os grandes estudos randomizados IMS III<sup>11</sup> (Estados Unidos) e COMBATSTROKE<sup>12</sup> (Europa), desenhados para comparar o rt-PA intravenoso com o rt-PA intra-arterial/intervenção mecânica, possam proporcionar evidências de nível I necessárias para validar a eficácia e a segurança da combinação de estratégias intervencionistas para o acidente vascular cerebral isquêmico apresentadas por esses autores.

## CONFLITO DE INTERESSES

O autor declarou inexistência de conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Falcão CH, Falcão ALE, Ulhoa A, Rezende MT, Gonzáles Salgado C, Malheiros WG, et al. Trombólise intra-arterial associada a angioplastia adjunta na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2010;18(3):263-72.
2. National Institute of Neurologic Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333(24):1581-7.
3. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase

- C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The PROACT II Study: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;282(21):2003-11.
4. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD000213.
5. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, Kissela B, Woo D, Kanter D, et al. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Stroke. 2000;31(11):2552-7.
6. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. Stroke. 2008;39(2):379-83.
7. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke. 2008;39(4):1205-12.
8. Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) trial, part I. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(6):1177-82.
9. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke. 2009;40(8):2761-8.
10. 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. Stroke. 2007;38(5):1655-711.
11. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozzella JA, et al. Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. Int J Stroke. 2008;3(2):130-7.
12. Combatstroke Organization [Internet]. [cited 2010 July 20]. Available from: <http://www.combatstroke.org>