

# FIBRINÓLISE NO AVC AGUDO: ESTADO ACTUAL

MARIA ANTÓNIA FERRO\*

Serviço de Neurologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

## RESUMO

A utilização de terapêutica trombolítica no AVC isquémico agudo é ainda hoje um tema algo controverso. Encontramos autores que defendem a sua utilização incontestável em casos adequadamente seleccionados, outros mais cépticos, que se manifestam habitualmente colocando o tema sobre a forma de interrogação e um terceiro grupo expectante. A trombólise intra-arterial tem indicações muito precisas, permanecendo em aberto a sua utilização no AVC isquémico vértbro-basilar, eventualmente com uma janela mais alargada. Nos últimos anos decorreram 5 importantes estudos randomizados com trombólise por administração endovenosa. Todos os 3 estudos com Estreptoquinase - MAST-E, MAST-I e ASK - terminaram prematuramente pelos elevados índices de mortalidade e hemorragia intracraniana observados no grupo de doentes tratados com o fármaco. Dos dois principais estudos com rt-PA - ECASS e NINDS, o ensaio americano mostrou resultados algo superiores. Apresentam-se as linhas orientadoras da American Heart Association para a utilização do rt-PA no AVC isquémico. A fibrinólise, quando bem sucedida, permitirá, apenas, restaurar o aporte sanguíneo na área em sofrimento isquémico. Isto significa que, em simultâneo, outras medidas terapêuticas terão de ser implementadas.

## SUMMARY

### Fibrinolysis in acute stroke: State of the art

The use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke is still today a somewhat controversial subject. We come across authors who defend its undisputed use in adequately selected cases, others who are more sceptical and habitually place a question mark on this subject and a third group in expectation. Intra-arterial thrombolysis has very precise indications, its use in vertebrobasilar ischemic stroke remains inconclusive, eventually with a wider window. Five important randomised studies have taken place in recent years with thrombolysis administered intravenously. All three studies with Streptokinase - MAST-E, MAST-I and ASK - ended prematurely due to the high rates of mortality and intracranial haemorrhage observed in the group of patients treated with this drug. From the two main studies with rt-PA-ECASS and NINDS, the American trial showed somewhat higher results. The Guidelines from the American Heart Association for the use of rt-PA in ischemic stroke are presented. Fibrinolysis, when successful, only permits the restoration of blood flow in the area of ischemic suffering. This implies that, simultaneously, other therapeutic measures will have to be implemented.

A utilização de terapêutica trombolítica no Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico agudo é ainda hoje um tema algo controverso<sup>1,2</sup>. Encontramos autores que defendem a sua utilização incontestável em casos adequadamente seleccionados, outros mais cépticos, que se manifestam habitualmente colocando o tema sobre a forma de interrogação e um terceiro grupo expectante.

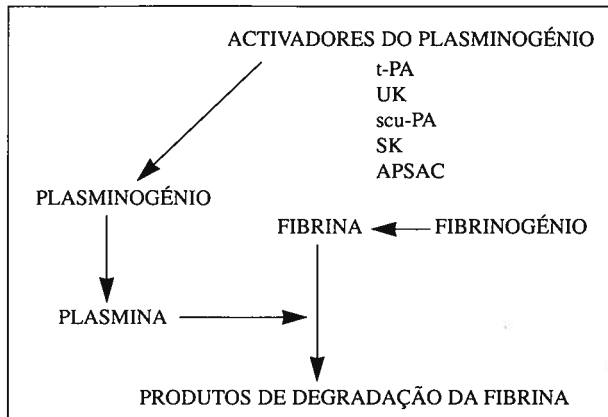
Uma vez que mais de 70% dos AVCs isquémicos são de natureza trombo-embólica<sup>3</sup>, a lise do trombo será a

terapia de eleição nestes casos, ao permitir a repermeabilização da artéria ocluída. No entanto é importante ter-se presente que múltiplos factores actuam e se interligam, desde a formação do trombo à oclusão do vaso e consequente falência da actividade metabólica e morte neuronal. A fibrinólise, quando bem sucedida, permitirá, apenas, restaurar o aporte sanguíneo na área em sofrimento isquémico. Isto significa que, em simultâneo, outras medidas terapêuticas terão de ser implementadas.

## FIBRINÓLISE e FIBRINOLÍTICOS

Interessa recordar o sistema fibrinolítico, embora de uma forma esquemática (Quadro I), para melhor se entender a acção da terapêutica fibrinolítica.

Quadro I - Esquema do Sistema Fibrinolítico



As substâncias trombolíticas podem ser classificadas em endógenas, originadas no organismo humano - Activador do Plasminogénio Tipo Tissular (rt-PA), Activador do Plasminogénio tipo Uroquinase de cadeia simples (scu-PA) e Uroquinase (UK) - e exógenas, de fonte bacteriana ou artificial, como a Streptoquinase (SK) e Complexos acilados (APSAC). Todos estes actuando por clivagem do plasminogénio com passagem a plasmina e esta degradando a fibrina. A actividade fibrinolítica fisiológica pode ser aumentada por meio de fármacos, como os activadores exógenos do plasminogénio. Um dos mais utilizados é o activador do plasminogénio tissular recombinado (rt-PA), sintetizado por técnicas de recombinação genética.

Uma outra substância começou a ser utilizada também na lise de trombos vasculares, o Ancrod. Ancrod é uma enzima extraída de veneno de víbora, que não activa o plasminogénio, mas estimula a libertação do activador do plasminogénio endotelial. Pensa-se que o mecanismo primário de actuação seja o seu efeito proteolítico na molécula do fibrinogénio e, ao contrário de outros anticoagulantes, raramente está associado a hemorragias significativas<sup>4</sup>. Um outro aspecto frequentemente referido é a baixa dos níveis de fibrinogénio plasmáticos que provoca logo após o início da sua administração e a consequente diminuição da viscosidade sanguínea<sup>5</sup>.

## TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL

Os resultados obtidos no tratamento do enfarto agudo

do miocárdio (EAM) com trombolíticos, em meados dos anos 50 inspiraram a sua utilização no AVC isquémico. Os primeiros resultados foram pouco encorajadores e só em meados dos anos 80, se reiniciaram estudos com controlo angiográfico, ante e pós administração, de uma forma mais organizada<sup>6,7</sup> e com resultados mais prometedores. Hoje em dia a administração intra-arterial tem indicações muito precisas. Permanece em aberto a sua utilização no AVC isquémico vértebro-basilar, eventualmente com uma janela mais alargada<sup>8</sup>.

## TROMBOLISE POR ADMINISTRAÇÃO ENDO-VENOSA

A terapêutica trombolítica com administração de fármacos por via endovenosa foi considerada um grande avanço neste tipo de tratamento, já que oferecia uma maior comodidade ao doente e a relação risco/eficácia parecia ser idêntica ou mesmo superior à da administração intra-arterial<sup>9</sup>.

Nos últimos anos decorreram 5 importantes estudos randomizados (Quadro II) utilizando esta via de administração.

Quadro II - Estudo Randomizado da Trombólise Endovenosa

- ASK - Australian Streptokinase Trial
- ECASS - European Cooperative Acute Stroke Study
- MAST-E - Multicenter Acute Stroke Trial - Europe
- MAST-I - Multicenter Acute Stroke Trial - Italy
- NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Todos os 3 estudos com Estreptoquinase - MAST-E<sup>10</sup>, MAST-I<sup>11</sup> e ASK<sup>12,13</sup> - terminaram prematuramente pelos elevados índices de mortalidade e hemorragia intracraniana observados no grupo de doentes tratados com o fármaco. A dose administrada era igual (1.5Mu) em todos e o tempo para inclusão igual nos dois primeiros (6 h) e menor no Australiano (4 h).

Os dois principais estudos com rt-PA - ECASS<sup>14</sup> e NINDS<sup>15</sup> - apresentaram algumas diferenças nos critérios de inclusão (Quadro III).

No NINDS stroke study foram incluídos 624 doentes, a janela terapêutica era de 3 horas e a dose de 0,9mg/Kg em perfusão ev durante 1 hora. Foram incluídos doentes com AVC isquémico de qualquer território vascular e do ponto de vista imagiológico bastava a ausência de hemorragia observada na TAC. No ECASS foram estudados 620 doentes, incluídos até às 6 horas após o estabelecimento do AVC, com alteração vascular correspondente ao território carotídeo, critérios imagiológicos

Quadro III -

	ECASS (n=620) Europa	NINDS (n=624) EUA
	Europa	EUA
Janela Terapêutica	6 horas	3 horas
Dose	1.1mg/Kg	0.9mg/Kg
Nº doentes tratados até 90'	12	302
Nº doentes tratados 90-180'	80	322
Crítérios imagiológicos	TAC sem hemorragia ou sinais de enfarte extenso	TAC sem hemorragia
Território cerebral atingido	Carotídeo	Qualquer

mais restritivos, a dose do fármaco mais elevada, 1.1 mg/kg em perfusão e.v. e também durante uma hora. Os critérios imagiológicos foram irregularmente cumpridos o que levou a uma diferença de resultados nas duas populações - **Intention-to-treat** e **Target population**. Destes dois ensaios, o americano mostrou resultados algo superiores (menor mortalidade, menor nº de hemorragias e melhor evolução clínica aos 90 dias). Excluindo as diferenças populacionais, dois factores poderão ser apontados na explicação deste facto: a precocidade de tratamento e a menor dose utilizada. O número de doentes incluídos nas primeiras horas, no ECASS, é mínimo, não permitindo portanto estabelecer comparações com o estudo americano. A realização de um segundo estudo com uma dose mais baixa do fármaco (0,9mg/Kg), o ECASS II, está actualmente a decorrer (também com a participação da Austrália). Irá possivelmente trazer-nos mais alguma informação, sobretudo no que se refere à eficácia dos fibrinolíticos até às 6 horas, uma vez que tem sido demonstrado em estudos no animal, que a partir das 2-3 horas de oclusão vascular, ocorrem lesões cerebrais irreversíveis<sup>16</sup>.

Além destes, outros fibrinolíticos, com a pretensão de ter uma acção mais eficaz e menor número de efeitos secundários, têm estado a ser ensaiados em animais nos últimos anos<sup>17,18</sup>.

Os resultados dos ensaios clínicos realizados com Ancred terão apontado a sua eficácia e segurança<sup>19,20</sup> e levado à realização de outros estudos multicêntricos, estando actualmente a decorrer um nos Estados Unidos e um na Europa com um número significativamente mais elevado de doentes .

## COMO E QUANDO TRATAR COM FIBRINOLÍTICOS

É sabido que a trombólise é mais eficaz nos trombos recentes e com maior quantidade de fibrina<sup>21</sup>; que o esta-

do da circulação colateral desempenha igualmente um papel de grande importância no êxito do tratamento<sup>22</sup>; que as oclusões distais recanalizam mais facilmente do que as do tronco comum da artéria cerebral média<sup>23</sup>; entre outros aspectos. No entanto, é do ponto de vista clínico que são necessárias regras de orientação, para que no mais breve período de tempo seja possível tomar uma decisão terapêutica, uma vez que a trombólise é eficaz e segura no tratamento do AVC isquémico agudo, quando utilizada adequadamente.

O fibrinolítico que tem apresentado até ao momento melhores resultados é o rt-PA (Alteplase). Já em princípios dos anos 90, num estudo internacional, com a utilização de diferentes trombolíticos no tratamento do enfarto agudo do miocárdio, demonstrou ter um menor risco de hemorragia cerebral em relação à SK<sup>24</sup>.

Com base nos resultados dos 5 ensaios clínicos com trombolíticos, a *American Heart Association* (AHA) traçou linhas de orientação para a sua utilização no AVC isquémico<sup>25</sup>, das quais se destacam:

- rt-PA é tratamento recomendado no AVC isquémico
- Dose de 0,9mg/Kg ( máx 90mg ) em que 10% são administrados em bolus e o resto em perfusão durante 60 minutos.
- Tempo máximo de 3 horas entre o AVC e o início da terapêutica.
- Não utilizar no AVC grave.
- A TAC é um pré requisito , deve ser observada por um médico com experiência e não deve ter sinais de hemorragia nem de enfarte **major** recente.
- A terapêutica só deve ser instituída numa Unidade de tratamento inserida num hospital onde as complicações hemorrágicas possam ser tratadas de imediato.
- O doente / familiar deve ser informado do risco / benefício do tratamento com rt-PA.

Estas recomendações podem ser alteradas com base nos resultados dos estudos em curso ou no futuro.

Entre nós parece da maior importância que seja estabelecido e divulgado o conceito de Urgência Médica para o AVC agudo, tal como já o é no EAM .

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Thrombolysis for Stroke - Time for a consensus. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6:376-380
- 2- Controversies in Neurology. *Arch Neurol* 1996; 53: 1305-08
- 3- FIESCHI C, ARGENTINO C, LENZI GL, SACCHETTI ML, TONI D, BZZAO L: Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the six hours. *J Neurol Sci* 1989; 91: 311-322
- 4- POLLAK VE, GLAS-GREENEWALT P, OLINGER CP,

- WADHAWA NK, MYRESA: Ancrod causes rapid thrombolysis in patients with acute stroke. *Am J Med Sci* 1990; 299: 319-325 .
- 5- WRIGHT JG, GEROUKAKOS G.: *Semin Vasc Surg* 1996 ; 9: 315 - 328
- 6- DEL ZOPPO GJ et al: Local intra-arterial therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study. *Stroke* 1988; 19: 307-313
- 7- HACKE W, ZEUMER H, FERBERT A, BRUCKMANN H, DEL ZOPPO GJ: Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
- 8- BRANDT T, KUMMER R VON, MUELLER-KUEPPERS M, HACKE W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27 (5) , 875-881
- 9- WARDLAW JM, WARLOW CP: Thrombolysis in acute ischaemic stroke: Does it work? *Stroke* 1992;23:1826-1839.
- 10- HOMMEL M, BOISSEL JP, CORNU C, BOUTITIE F, LEES KR, BESSON G, LEYS D, AMARENCO P, BOGAERT M, for the Multicentre Acute Stroke Trial- Europe (MAST-E) Study Group: Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. *Lancet* 1994;345:57.
- 11- Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke: *Lancet* 1995;346:1509-1514.
- 12- DONNAN GA, DAVIS SA, CHANBERS BR, et al: Australian SKT (ASK) in : del Zoppo GI, Mori E, Hacke W, eds. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke II*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1993: 80-85
- 13- DONNAN GA, DAVIS SA, CHANBERS BR, GATES PC, HANKEY GJ, MCNEIL JJ, ROSEN D, STEWARTWYNNE EG, TUCK RG: Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke: *Lancet* 1995; 345: 578-579.
- 14-HACKE W, KASTE M, FIESCHI COM, TONI D, LESAFFRE E, VON KUMMER R, BOYSEN G, BLUHMKI E, HOXTER G, MAHAGNE M-H, HENNERICI M, for the Ecass study group: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Actue Stroke Study Group (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
- 15- 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;333:1581-1587.
- 16- X -JONES TH, MORAWETZ RB, CROWELL RM; MARCOUJ FW et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg.* 1981; 54: 773-782
- 17- MELLOTT MJ, STABILITO II, HOLAHAN MA, et al: Vampire bat salivary plasminogen activator promotes rapid and sustained reperfusion without concomitant systemic plasminogen activation in a canine model of arterial thrombosis. *Arterioscleros Thromb* 1992; 12:212-221
- 18- NICOLINI FA, NICHOLS WW, MEHATA JQ, et al. Sustained reflow in dogs with coronary thrombosis with K2P, a novel mutant of tissue plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:228-235
- 19- OLINGER CP, BROTT TG, BARSAN WG: Use of ancrod in acute and progressing ischemic cerebral infarction. *Ann Emerg Med* 1988;17:1208-1209
- 20- SHERMAN DG for the Ancrod Stroke Study Investigators: Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. *Stroke* 1994; 25: 1755-1759
- 21- HACKE W: Thrombolysis: Stroke subtype and embolus type. En: del Zoppo GI, Mori E, Hacke W, eds. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke II*. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 1993:153-59
- 22- BRUCKER AB, POTTUSCHACK H, LAICH E, TRENKLER J, BOHM-JORKOVIC M, DEISENHAMMER E: Relation of thrombolytic reperfusion and of collateral circulation to outcome in patients suffering cerebral main artery occlusion. En del Zoppo GI, Mori E, Hacke W, eds. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke II*. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 1993:288-293
- 23- WOLPERT SM, BRUCKMANNH, GREENLEE R, WECHSLER L, PESSIN MS, DEL ZOPPO GJ: rt-PA Acute Stroke Study Group. Neuroradiologic evaluations of patients with acute stroke treatment with recombinant tissue plasminogen activator. *AJNR* 1993;14:3-13
- 24- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82
- 25- ADAMS HP JR et al : Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke. A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94:1167-1174