

# **Trombólise em janela estendida frente ao AVC isquêmico: uma revisão sistemática sobre o uso da neuroimagem simples e avançada para seleção de pacientes**

Amanda Boutrik

Gabriel Pereira Braga

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS)

Campo Grande, 16 de agosto, 2024

## Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a terceira maior causa de incapacidade no mundo, sendo a maioria de etiologia isquêmica (62,4%)<sup>1</sup>. A trombólise intravenosa é importante opção terapêutica, com melhores resultados de eficácia e segurança com tratamento dentro de 4,5 horas, janela terapêutica estreita recomendada por diretrizes internacionais<sup>6,7</sup>. Quanto mais precoce a reperfusão, melhor o desfecho funcional esperado. Porém, apenas 25% dos pacientes com AVC isquêmico apresentam sintomas iniciados a menos de 3 horas à admissão e, ainda, outros 20 a 40% possuem incerteza acerca do horário do ictus<sup>8,9</sup>. Na última década, houve progresso na expansão da janela terapêutica às custas do emprego de neuroimagem avançada, especialmente o estudo perfusional cerebral pela ressonância nuclear magnética (RMp) ou tomografia computadorizada (TCp), que permite avaliar a extensão do núcleo isquêmico e a qualidade da penumbra em risco por meio de mapas de perfusão. Entretanto, evidência recente aponta que a triagem de pacientes com AVC de ictus incerto para tratamento trombolítico apenas por tomografia de crânio sem contraste (TCs) seria aceitável, com bons desfechos funcionais e perfil de segurança adequado<sup>14</sup>.

Esta revisão sistemática objetiva comparar o uso de neuroimagem avançada (TCp, RMp ou RM) *versus* neuroimagem simples (TCs) na triagem de pacientes para tratamento trombolítico em janela estendida.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados, incluindo indivíduos com idade superior a 18 anos admitidos com AVC isquêmico de duração incerta ou superior a 4,5 horas no momento da realização da trombólise, triados por neuroimagem avançada (RM, RMp ou TCp) ou simples (TCs). O desfecho primário avaliado foi a pontuação na escala modificada de Rankin (mRS) em 90 dias após o evento-índice, e o desfecho de segurança, a incidência de hemorragia sintomática intracraniana.

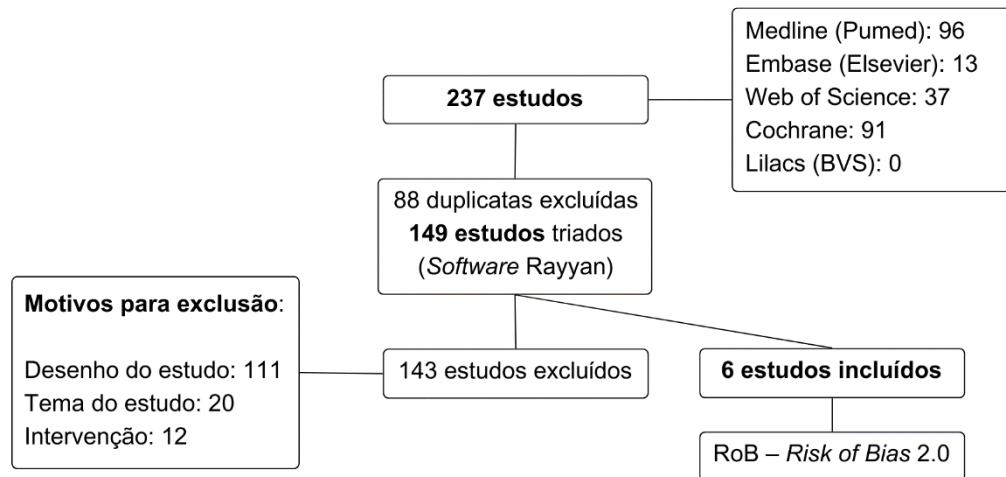


Figura 1. Métodos de busca e seleção de estudos para inclusão na revisão.

A estratégia de busca incluiu termos referentes à condição alvo, à intervenção e às modalidades de neuroimagem em questão, adaptados para o vocabulário específico de cada base de dados. Os estudos identificados foram selecionados por dois autores independentes com mediação de um terceiro autor na presença de discordâncias (Figura 1). Posteriormente, os dados dos estudos incluídos foram extraídos em uma planilha, com consequente avaliação comparativa para elaboração de conclusões.

O instrumento para avaliação do risco de vieses da Cochrane, versão 2.0 (*Risk of Bias 2.0*) foi utilizado para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

## Resultados

Seis estudos clínicos foram incluídos (Tabela 1). Michel *et al.* investigaram a viabilidade do uso de alteplase em pequena amostra de pacientes com AVC isquêmico de ictus associado a volume significativo de tecido cerebral em risco avaliado em TCp<sup>15</sup>. Concluiu-se viabilidade parcial de realização de estudo clínico randomizado sobre trombólise guiada por TCp em AVC de ictus incerto<sup>15</sup>. Anos após, o estudo WAKE-UP objetivava determinar se a trombólise guiada pela RM ocasionaria melhores desfechos em pacientes em contexto similar<sup>16</sup>, com evidências positivas de melhor desfecho funcional (53,3%) no grupo intervenção quando comparado ao placebo (41,8%). Os estudos EXTEND, por sua vez, concluiu que a trombólise realizada entre 4,5h e 9h do ictus resultou em déficits neurológicos ausentes ou mínimos mais frequentemente em

comparação ao placebo, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, fato também verificado pelo estudo ECASS-4. Paralelamente, o estudo THAWS verificou segurança da trombólise com uma menor dose de trombolítico comparada à padrão, guiada por RM em pacientes com AVC com início incerto de sintomas, porém não houve diferença significativa no desfecho funcional entre o grupo intervenção e o controle<sup>19</sup>. Por fim, o estudo TWIST investigou o uso da trombólise guiada por TCs em *wake-up stroke* dentro de 4,5h do momento que acordaram com sintomas<sup>20</sup>. Apesar de ser o único trabalho a utilizar neuroimagem simples, concluiu-se não haver associação entre a trombólise endovenosa com melhor desfecho funcional em 90 dias.

A análise metodológica evidenciou risco intermediário de vieses em todos os estudos incluídos (Tabela 2).

Estudo	<i>Michel et al.</i> <sup>15</sup>	WAKE-UP <sup>16</sup>	EXTEND <sup>17</sup>	ECASS-4 <sup>18</sup>	THAWS <sup>19</sup>	TWIST <sup>20</sup>
Ano	2011	2018	2019	2019	2020	2022
Desenho	ECR fase 2, centro único, controlado por placebo, duplo-cego	ECR, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego	ECR fase 3, multicêntrico, controlado por placebo	ECR fase 3, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego	ECR multicêntrico	ECR multicêntrico
Participantes	12	503	225	119	113	578
Idade média	49-69,9	65	71-73	78	73-75	73,7
Critérios de inclusão	- 18-80 anos - Tempo incerto desde o ictus - NIHSS 6-22 - mRS prévio 0-1 - Barthel Index prévio $\geq$ 95 - Tempo entre TC e trombólise < 60 min - Perfil favorável em TCp	- 18-80 anos - Sintomas reconhecidos ao acordar ou tempo incerto desde o ictus (> 4,5h) - Ausência de necessidade de suporte para atividades diárias antes do AVC - <i>Mismatch</i> DWI-FLAIR em RM	- > 18 anos - Sintomas reconhecidos ao acordar ou tempo incerto de ictus entre 4,5h e 9h - NIHSS 4-26 - mRs prévio < 2 - <i>Mismatch</i> em imagem de perfusão	- > 18 anos - Admissão entre 4,5 e 9h desde o ictus - NIHSS 4-6 - <i>Mismatch</i> PWI-DWI em RM	- > 20 anos - Sintomas reconhecidos ao acordar ou tempo incerto desde o ictus > 4,5h - Possibilidade e de trombólise dentro de 4,5h do reconhecimento dos sintomas - <i>Mismatch</i> DWI-FLAIR em RM	- > 18 anos - Sintomas reconhecidos ao acordar - Possibilidade de trombólise dentro de 4,5h do acordar - NIHSS $\geq$ 3 - Realização de TC sem contraste
Trombectomia mecânica associada	-	Exclusão	Exclusão	Exclusão	Exclusão	Inclusão
Tempo aproximado de estudo	3 anos	5 anos	8 anos	3 anos	4 anos	4 anos
Janela para trombólise	Tempo incerto	> 4,5h	4,5-9h	4,5-9h	> 4,5h UMVB < 4,5h acordar	< 4,5h acordar
Exame de imagem realizado	TCp	RM	TCp e RM	RM	RM	TCs
Trombolítico utilizado	Alteplase	Alteplase	Alteplase	Alteplase	Alteplase	Tenecteplase
Tempo médio entre ictus e trombólise	7,3-9,4h (UMVB-agulha)	10,3-10,4h	7,2-7,5h	6,9-7,6h	10h	10,8h (UMVB-porta) 0,93h (porta-agulha)
mRS em 90 dias	Alteplase não inferior ao placebo 1,5 (int.) x 3 (placebo)	Alteplase associada a um desfecho favorável 1 (int.) x 2 (cont.)	Sem diferença significativa	Sem diferença significativa	Sem diferença significativa	Sem diferença significativa
Hemorragia intracraniana	0 x 0	2,8% (int.) x 1,2% (cont.)	6,2% (int.) x 0,9% (cont.)	1,6% (int.) x 0 (cont.)	1,4% (int.) x 0 (cont.)	2% (int.) x 1% (cont.)

Tabela 1. Análise comparativa dos dados extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	<i>Michel et al.</i> <sup>15</sup>	WAKE-UP <sup>16</sup>	EXTEND <sup>17</sup>	ECASS-4 <sup>18</sup>	THAWS <sup>19</sup>	TWIST <sup>20</sup>
Avaliação metodológica (risco de viés – RoB 2.0)	Risco intermediário	Risco intermediário	Risco intermediário	Risco intermediário	Risco intermediário	Risco intermediário

Tabela 2. Classificação metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática, definida por meio do instrumento *Risk of Bias 2.0*.

## Discussão

A neuroimagem avançada permite a definição da diferença de volume tecidual entre a área recuperável e o núcleo isquêmico, denominada *mismatch*<sup>10</sup>. Os estudos DEFUSE e DEFUSE 2 (*Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution*) aperfeiçoaram o conceito de *mismatch* alvo para descrever pacientes com melhor resposta às terapias de reperfusão, definido como *mismatch ratio* (MMR) > 1.8, volume mínimo de penumbra > 15 ml, volume do núcleo isquêmico < 70 ml e Tmax (*time to maximum contrast intensity*) > 10 segundos<sup>11,12</sup>. Devido à publicação anterior a estes estudos, o estudo de Michel *et al.* avaliou mapas perfusionais pela quantificação em porcentagem da área de lesão em relação ao território total irrigado pela artéria cerebral média, o que distinguiu a sua metodologia do uso da imagem de perfusão em relação aos outros trabalhos incluídos. Segundo os autores, o uso de critérios complexos para a seleção de pacientes poderia limitar gravemente o número de pacientes elegíveis à trombólise.

O estudo WAKE-UP representou um marco na pesquisa da trombólise em janela estendida, agregando valor à neuroimagem avançada. A publicação deste estudo e de outros relacionados ao benefício da trombectomia mecânica levou à interrupção precoce do recrutamento de pacientes dos estudos EXTEND e ECASS-4 por perda de *equipoise*, fato que limitou a interpretação dos dados obtidos<sup>17,18</sup>. Vale notar que o estudo THAWS também recrutou amostra menor do que a prevista, além de não possuir desenho de estudo duplo-cego, fatos que incrementam o seu risco de viés. Os autores destacam que, durante o período estudado, a trombectomia mecânica foi incluída no rol de tratamentos recomendados para AVC agudo, com consequente exclusão de pacientes com sintomas de maior gravidade e inclusão daqueles com sintomas leves. Além disso, a dose de

trombolítico utilizada dificulta a comparação dos resultados encontrados com os evidenciados por outros estudos clínicos que utilizaram a dose padrão em contexto similar.

O estudo TWIST, por sua vez, visava agregar informações aos estudos anteriores visto a maior disponibilidade de neuroimagem simples mundialmente. Entretanto, neste estudo, 14% dos participantes realizaram tanto trombólise quanto trombectomia e, em análise de subgrupo, não foi encontrado efeito de tratamento do trombolítico nos casos de terapia combinada. Portanto, os autores mencionam possível atenuação de resultados em relação à terapia trombolítica.

Ao avaliar desfechos de segurança dos estudos incluídos, vê-se maiores taxas de hemorragia intracraniana sintomática em grupos de intervenção quando comparado ao placebo, com exceção do primeiro estudo, fato pode ser explicado pela pequena amostra de participantes. Vale notar que alguns autores ressaltaram o aumento do tempo do processo de decisão terapêutica causado pela demora do processamento de imagens em modalidades avançadas e procedimentos inerentes à pesquisa, como obtenção de TCLE e randomização. Por outro lado, estima-se que o uso de neuroimagem simples pouparia cerca de 20 minutos neste processo<sup>20</sup>.

## **Conclusão**

A neuroimagem avançada permite ampliar a janela terapêutica da trombólise em AVC isquêmico com duração de sintomas superior a 4,5 horas ou ictus incerto. Entretanto, estudos com uso de neuroimagem simples tendem a evidenciar segurança do método com desfechos funcionais similares aos obtidos com neuroimagem avançada, porém são escassos e possuem diversos vieses, impossibilitando conclusões assertivas sobre a questão. Esta revisão limita-se pela inclusão de estudos com qualidade metodológica intermediária. Portanto, tornam-se necessários estudos sobre o tema que possibilitem a formulação de conclusões com alto nível de evidência.

## **Referências**

1. FEIGIN, V. L. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 10, p. 795–820, 3 set. 2021.
2. RIMMELE, D. L.; THOMALLA, GÃ. Wake-Up Stroke: Clinical Characteristics, Imaging Findings, and Treatment Option, an Update. **Frontiers in Neurology**, v. 5, 26 mar. 2014.
3. KUMAR, G. et al. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: Current evidence. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 288, n. 1-2, p. 13–24, jan. 2010.
4. SACCO, R. L. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 7, p. 2064–89, 7 maio 2013.
5. POWERS, W. J. et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 50, n. 12, 30 out. 2019.
6. THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 24, p. 1581–1588, 14 dez. 1995.
7. HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 13, p. 1317–1329, 25 set. 2008.
8. BARBER, P. A. et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy?: An analysis of patient eligibility. **Neurology**, v. 56, n. 8, p. 1015–1020, 24 abr. 2001.
9. ABDALKADER, M. et al. Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke: Multimodal Imaging Approach for Acute Endovascular Therapy. **Journal of Stroke**, v. 25, n. 1, p. 55–71, 31 jan. 2023.
10. FLADT, J. et al. Acute Stroke Imaging Selection for Mechanical Thrombectomy in the Extended Time Window, is it time to go back to basics, A Review of Current

- Evidence. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 93, p. 238-245, mar. 2022.
11. ALBERS, G. W. et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. **Annals of Neurology**, v. 60, n. 5, p. 508–517, nov. 2006.
  12. LANSBERG, M. G. et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 10, p. 860–867, 1 out. 2012.
  13. THOMALLA, G. et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 11, p. 978–986, nov. 2011.
  14. SYKORA M. et. Al. Thrombolysis in Stroke With Unknown Onset Based on Non-Contrast Computerized Tomography (TRUST CT). *Journal of the American Heart Association*, v. 9, e014265, 18 feb. 2020.
  15. MICHEL, P. et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. **Neuroradiology**, v. 54, n. 6, p. 579–588, 2 ago. 2011.
  16. THOMALLA, G. et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 7, p. 611–622, 16 ago. 2018.
  17. MA, H. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 19, p. 1795–1803, 9 maio 2019.
  18. RINGLEB, P. et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. **International Journal of Stroke**, v. 14, n. 5, p. 483–490, 4 abr. 2019.
  19. KOGA, M. et al. Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset. **Stroke**, v. 51, n. 5, p. 1530–1538, maio 2020.
  20. ROALDSEN, M. B. et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 22, n. 2, p. 117–126, 1 fev. 2023.