

## Como será o tratamento do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico amanhã?

Dr. Maurício Friedrich

Doutor em Neuro-ciências pela PUCRS

### Introdução

Nos últimos anos poucas doenças ganharam tantos avanços diagnósticos e terapêuticos como o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI). Desde a publicação do estudo NINDS (NEJM.1995;333:1581-1587) em dezembro de 1995, houve crescente avanço no conhecimento da neuro imagem e técnicas de reperfusão no AVCI agudo proporcionando avanços terapêuticos. Apesar dos inequívocos avanços e da consolidação do conceito “tempo é cérebro” um percentual significativo de pacientes permanecem incapacitados definitivamente do ponto de vista motor, cognitivo e psíquico jamais retornando a sua situação prévia, isto é de vida produtiva. Conseqüências sócio econômicas para si, para a família e a sociedade também são evidentes.

Vejamos a seguir o que é praticado atualmente nas melhores instituições hospitalares no mundo, incluindo alguns centros de excelência em nosso meio e após faremos uma abordagem do futuro do tratamento do AVC. Basearemos toda a discussão no tratamento hospitalar.

### Tratamento atual

Após a chegada do paciente na emergência, é fundamental o pronto reconhecimento dos sintomas de alerta do AVC, aplicação da escala do NIHSS, coleta de sangue, ECG e rápido encaminhamento para o Centro de Imagem. O exame de imagem inicial realizado na maioria dos centros é a Tomografia de Crânio (TC), embora exista um corpo de evidências na literatura apontando para a superioridade da Ressonância Magnética (RM) (*Stroke* 1995;26:807-812) no diagnóstico radiológico mais precoce da lesão, especialmente isquêmica, maior precisão no diagnóstico diferencial entre lesões antigas e agudas e especialmente possibilitando a ampliação da janela terapêutica com maior segurança além das 3 horas através das técnicas de perfusão e difusão (*Neurology* .1998;51. S47-49). Entretanto a TC é o exame mais rápido, disponível na maioria dos centros, inclusive os mais afastados e de menor custo. A sensibilidade da CT para a lesão isquêmica aguda tem melhorado com técnicas de modificação das janelas de densidade, uso da *CT Source Image* (parenquimografia) e técnicas de perfusão, permitindo mais dados no momento da decisão terapêutica. Ambos métodos de imagem permitem adequado diagnóstico da oclusão arterial cerebral (*Stroke* 1998;29:935-938) , fator determinante da escolha da via terapêutica, chances de recanalização e prognóstico neurológico. É importante salientar que ambos os métodos são muito sensíveis para o diagnóstico de hemorragia intracraniana na fase aguda, sem a qual inviabilizaria a terapêutica trombolítica .

No caso de AVCI (AVC Isquêmico), preenchendo-se os critérios de inclusão a terapêutica indicada nas primeiras 3 horas é o rt-Pa EV, 0,9mg/Kg, 10% da dose em 1 minuto e o restante em 60 minutos de infusão. A droga aumenta em 30% as chances de uma completa recuperação. Quanto antes for administrada maior a chance de sucesso, mas tem valor mais limitado em oclusões proximais como nas oclusões carotídea, basilar e tronco de cerebral média. Além disso aproximadamente 30% dos pacientes que recanalizam reocluem precocemente, impedindo um melhor resultado nestes casos. O risco maior da administração do rt-Pa é a hemorragia intracraniana que ocorre entre 6 -7 % dos casos.

Para pacientes que não recanalizam precocemente, o tamanho do infarto, a presença de circulação colateral e o manejo ideal dos

parâmetros fisiológicos darão o prognóstico neurológico o qual será avaliado através de escalas como Rankin e Barthel.

Recentemente, dados preliminares de uma série de estudos renovaram a esperança de alcançamos ainda melhores resultados na fase aguda e modificar o prognóstico de reabilitação dos pacientes vitimados pelo AVCI.

### Novos tratamentos

Novas drogas trombolíticas estão sendo testadas, a mais promissora parece ser a Desmoteplase. No estudo de fase II, o *DIAS Trial* (*Stroke*.2005;36:66-73) a droga foi utilizada em janelas de 3-9 horas, com 3 doses diferentes, utilizando o critério de pelo menos 20% de “Mismatch” pela RM (defeito na perfusão > 20% da hiperintensidade na difusão) em 102 pacientes. A dose de 125µg/Kg utilizada em 15 pacientes teve taxas de reperfusão de 70% e completa recuperação neurológica em 60% dos casos. Nesta dose não houve nenhum caso de hemorragia intracraniana sintomática. O estudo de fase III já iniciou e aguardamos os resultados.

Uma série de novos “*devices*” para embolectomia estão sendo testados. O estudo MERCI (*Stroke* 2004; 35:2848-2854) utilizou um cateter em forma de saca rolha nas primeiras 8 horas do AVCI em pacientes com contra-indicação ao uso de rt-Pa. A média do NIHSS nos 28 pacientes tratados foi de 22(casos muito graves), houve 43% de recanalização com esta técnica isolada e 64% com auxílio do rt-Pa intra-arterial, 30% dos pacientes alcançaram índices de melhora substancial neurológica. O *device* foi aprovado pelo FDA para uso em casos selecionados quando há contra-indicação a terapêutica fibrinolítica standart.

Uma vez desencadeada a cascata isquêmica uma serie de fenômenos levam ao fenômeno da apoptose neuronal com injúria e morte tecidual progressiva ao longo de semanas após o evento agudo. Nas últimas duas décadas dezenas de drogas foram testadas como neuroprotetoras com resultados desapontadores. Mais recentemente o NXY 059 testado no estudo SAINT I (NEJM . 2006;354:588-600) mostrou redução da chance de transformação hemorrágica quando usado em conjunto com rt-Pa nas primeiras 4 horas e redução das incapacidades neurológicas em 3 meses quando usado em até 6 horas. A inclusão de pacientes do estudo SAINT II cessou recentemente e aguardemos os resultados da análise combinada destes estudos considerando que os dados preliminares mostraram-se promissores.

Vários estudos em animais evidenciaram que o uso crônico de estatinas levam a redução do tamanho do infarto cerebral em ratos. O uso das estatinas possivelmente tenha um mecanismo neuroprotetor na fase aguda que atualmente está sendo investigado em alguns estudos.

### Terapia Celular

Uma vez que o dano tecidual tenha sido estabelecido pouco pode ser oferecido para melhoras na reabilitação. Dados de estudos em animais suportam a segurança e efetividade do transplante celular para reforçar e acelerar a recuperação neurológica pós AVCI. Uma variedade de linhagens celulares tem sido investigadas, incluindo células mononucleares da medula óssea, cultura de células mesenquimais da medula óssea, cultura de células tronco neurais derivadas de teratocarcinomas entre outras.

A terapia celular no AVCI é objeto de vários estudos experimentais e clínicos e merece atenção especial pelo alto impacto dos seus possíveis resultados. Entretanto uma série de considerações são pertinentes. Em contraste com as doenças neuro-degenerativas como a doença de Parkinson, que destrói uma população relativamente homogênea de neurônios, o AVC afeta múltiplos diferentes fenótipos neuronais, além de lesar oligodendrócitos, astrócitos e células endoteliais. Deste modo as células transplantadas necessitariam permanecer inicialmente imaturas e fenoticamente plásticas para diferenciarem-se em células neurais, gliais e endoteliais. Além disso a lesão isquêmica pode afetar a substância branca, rompendo as conexões axonais, inviabilizando o processamento das vias neurais.

## **Futuro**

Apesar da complexidade do reparo do tecido neural pela terapia celular, estudos animais mostram-se promissores e dados clínicos em seres humanos tanto na fase aguda quanto na fase crônica já mostram resultados interessantes quanto a possibilidade de recuperação neurológica e regeneração tecidual. O avanço da pesquisa clínica nesta área possibilitará fazer crescer a esperança aos que aguardam por resultados melhores da medicina nesta área tão desafiadora.