

EFICÁCIA DA TERAPIA MISTA EM COMPARAÇÃO COM A TROMBECTOMIA MECÂNICA EM PACIENTES COM AVE ISQUÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Kamilly Rocha¹, Laura Zanetti¹

¹Centro Universitário de Pato Branco - UNIDEP

RESUMO

Atualmente existem três tipos de tratamento para AVEi: (1) trombólise venosa isolada, (2) trombectomia mecânica isolada, e (3) terapia mista. O objetivo deste estudo é analisar a eficácia da terapia mista em comparação com a trombectomia mecânica isolada em pacientes acometidos por AVEi. Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise que abrange artigos publicados de 2021 a 2024, em inglês, disponíveis na base científica *PubMed*. Para comparação de efeitos foi utilizado risco relativo com IC 95%, além do teste Q de Cochran e fórmula estatística I^2 para avaliar heterogeneidade. Os resultados não demonstraram diferença significativa entre os riscos e benefícios das terapias em relação à escala de independência funcional (RR: 0.98; IC 95%: 0-87-1.10; $p = 0.71$) e à hemorragia intracraniana (RR: 1.26; IC 95% 0.94-1.70; $p = 0.12$). Observou-se que os tratamentos não diferem entre si quando comparados em relação a esses dois desfechos.

PALAVRAS-CHAVE

AVC isquêmico. Trombectomia Mecânica. Alteplase.

ÁREA TEMÁTICA

Emergências Neurológicas

INTRODUÇÃO

Globalmente, o Acidente Vascular Encefálico (AVE) é a segunda principal causa de incapacidade e morte em todo o mundo (Saini; Guada; Yavagal, 2021). No Brasil, consoante a dados do Ministério da Saúde, o Acidente Vascular Encefálico isquêmico (AVEi) é o mais comum, representando 85% dos casos. O prognóstico do AVEi, entretanto, foi beneficiado com avanços terapêuticos desde o início da trombólise intravenosa (tPA IV) até a aprovação do uso da trombectomia mecânica (TM). Sobre o tratamento, três (3) formas de terapias são realizadas: trombólise intravenosa isolada, trombectomia mecânica isolada e terapia mista (trombólise intravenosa + trombectomia mecânica).

Sobre a terapia mista, a literatura ainda apresenta certa divergência no que refere a superioridade da realização de tPA IV e TM isolados ou de tPA IV + TM em relação a alguns critérios. Os autores Adusumilli et al. (2021) concluíram em sua metanálise, que envolveu os ensaios clínicos DIRECT-MT, DEVT, SKIP e MR CLEAN-NO IV, que houve revascularização superior após TM se trombólise IV havia sido administrada, apesar disso, não foram encontradas redução de complicações ou aumento da taxa de independência funcional quando comparado com o tratamento isolado por TM. Por outro viés, Zheng et al. (2023) encontraram que a terapia combinada aumentou a taxa de recanalização bem-sucedida e reduziu o risco de mortalidade, além de concluírem, baseado em achados de estudos observacionais, que a combinação de tPA IV e TM é mais benéfica para independência funcional.

Ademais, na trombectomia mecânica, os dispositivos podem ser de dois tipos: *stent retrievers* (STs) e cateteres de aspiração. Os STs são tubos de tela de arame autoexpansíveis entregues por um microcateter, destinados a remover o coágulo causador da oclusão e retirado por tração, enquanto a técnica de aspiração utiliza cateteres de aspiração de grande calibre guiados ao terminal proximal do coágulo, colocando-os sob pressão negativa utilizando métodos elétricos ou sucção manual com seringa (Blanc et al., 2020).

Desse modo, pesquisas adicionais sobre a terapia mista são necessárias para investigar sua atuação no AVEi, uma vez que se mostra como um tratamento promissor dentro da área.

OBJETIVOS

Analisar a eficácia da terapia mista (trombólise intravenosa e trombectomia mecânica) em comparação com a trombectomia mecânica isolada em pacientes acometidos por acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). O presente estudo abrange artigos publicados no período de 2021 a 2024, em inglês, disponíveis na base científica *PubMed*.

Os critérios de elegibilidade incluem: (1) Pacientes acometidos por AVEi; (2) Comparação de tratamento com terapia mista ou trombectomia mecânica isolada; (3) Apresentação dos desfechos de interesse, que consistem em hemorragia intracraniana de qualquer natureza e independência funcional avaliada pela escala de Rankin modificada (mRS) $\leq 0-2$, no período de 90 dias; e (4) Estudos randomizados. Os critérios de exclusão compreendem: (1) Sobreposição de populações; (2) Estudos sem relatório dos resultados de interesse; (3) Pacientes tratados com tenecteplase ou submetidos a placebo; e (4) Artigos pagos.

Para delimitação do tema, foi realizada estratégia de busca com os termos principais da pesquisa e seus sinônimos somados aos operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”, na seguinte ordem: ("AIS" OR "ischemic stroke" OR "ischaemic stroke") AND ("alteplase" OR "ivtpa" OR "intravenous tissue plasminogen activator") AND ("thrombectomy" OR "endovascular treatment" OR "stent-retriever" OR "direct aspiration") AND ("outcomes" OR "mortality" OR "hemorrhage" OR "functional independence") AND ("90 days" OR "3 months") NOT ("placebo" OR "tenecteplase").

A triagem dos artigos foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, por meio do *website* Rayann, com extração dos dados a partir dos textos completos dos estudos incluídos. Quaisquer discordâncias foram resolvidas por meio de consenso.

Para comparação de efeitos dicotômicos foi utilizado risco relativo (RR) com IC 95%, e definiu-se significância estatística como valores-p < 0.05 . O Teste Q de Cochran e a fórmula estatística I^2 foram utilizados para avaliar heterogeneidade, sendo valores-p < 0.10 e $I^2 > 25\%$ considerados significativos. Um modelo de efeitos aleatórios foi aplicado para desfechos altamente heterogêneos e, em casos de baixa heterogeneidade, utilizou-se um modelo de efeitos fixos.

Com a finalidade de análise estatística, se empregou o software *R studios*. Gráficos *forest-plot* foram utilizados para representação visual dos resultados.

DISCUSSÃO

A pesquisa demonstrou que tanto a terapêutica com trombectomia isolada quanto com terapia mista obtiveram benefícios e riscos semelhantes na independência funcional dos pacientes. Quanto à hemorragia intracraniana, também não houve diferença entre os tratamentos. 38% dos pacientes submetidos à terapia mista obtiveram a hemorragia intracraniana como desfecho; entretanto, foi observada heterogeneidade substancial dos estudos e, portanto, para corrigir o erro, foi feita a aplicação do modelo de efeito aleatório, que demonstrou que não há diferença significativa entre os grupos.

Assim, a análise demonstrou que os tratamentos não diferem entre si quando comparados em relação a independência funcional e hemorragia intracraniana nos indivíduos no período de 90 dias; portanto, os dados indicam que, do ponto de vista estatístico, não há evidência de superioridade entre os dois métodos. Destaca-se, ainda, que o número reduzido de artigos contribuiu para a heterogeneidade dos estudos, o que pode ser um fator de confusão na análise da hemorragia intracraniana; além disso, as autoras consideraram qualquer tipo de hemorragia intracraniana, não diferenciando em hemorragia intracraniana assintomática e sintomática.

RESULTADOS

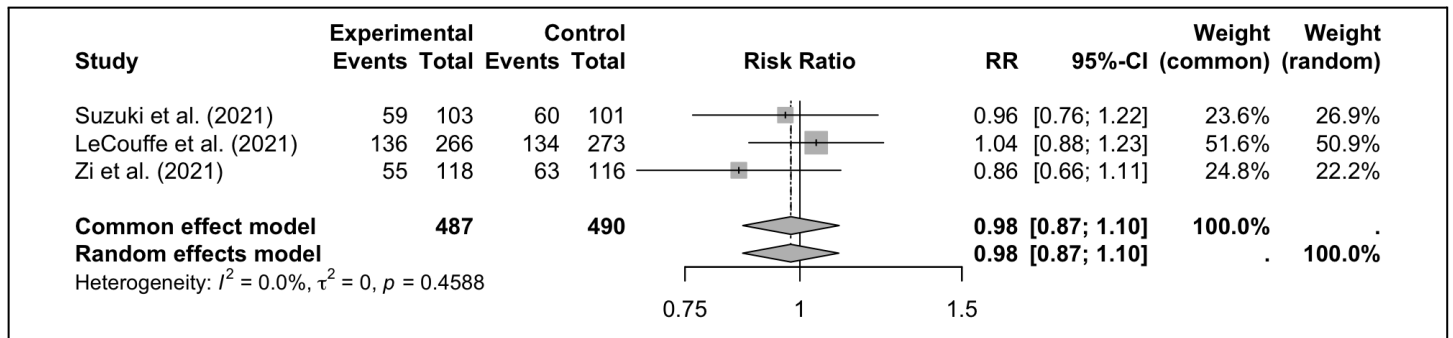
A estratégia de busca identificou 70 resultados. Após exclusão de estudos não relacionados ao tema central da pesquisa baseado em título e resumo, 17 artigos foram analisados a partir do texto completo para avaliar a presença de critérios de inclusão e exclusão. Destes, 14 artigos foram eliminados devido à indisponibilidade de resultados, ausência de randomização ou falta de gratuidade. Portanto, 3 estudos foram incluídos na pesquisa final.

No total, estão incorporados no estudo 977 pacientes acometidos por AVEi, dos quais 487 (49.8%) foram submetidos à tPA IV + TM e 490 (50.1%) à trombectomia mecânica isolada.

As taxas de independência funcional ($mRs \leq 0-2$) não diferiram significativamente entre os grupos abordados na pesquisa (RR: 0.98; IC 95%: 0.87-1.10; $p = 0.71$). Da quantidade total de pacientes submetidos à terapia mista, 250 (51.3%) alcançaram independência funcional dentro de 90 dias (Figura 1).

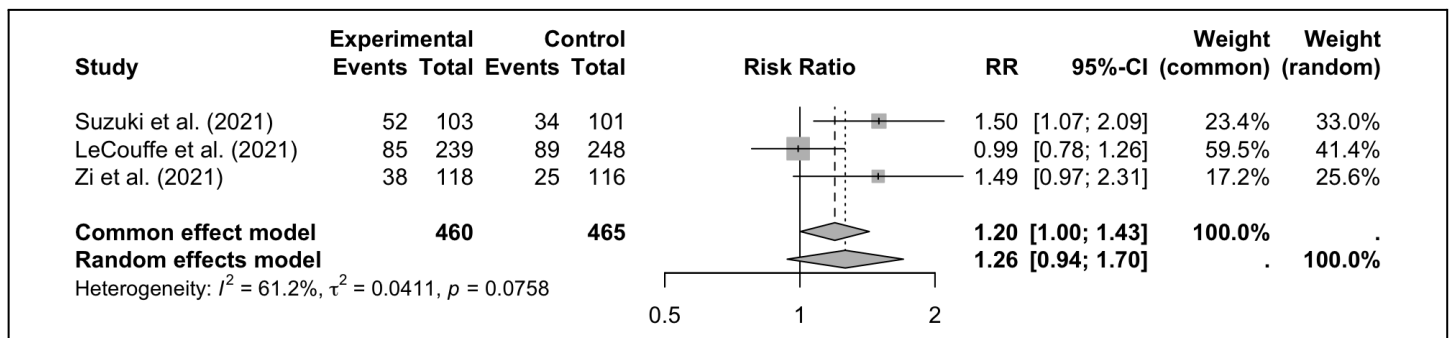
Os números de hemorragia intracraniana de qualquer natureza não estão associados a diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (RR: 1.26; IC 95% 0.94-1.70; $p = 0.12$). Devido à heterogeneidade substancial ($I^2 = 61.2\%$; $p = 0.07$), um modelo de efeito aleatório foi utilizado. Ocorreu hemorragia intracraniana em 175 (38.0%) dos pacientes submetidos à tPA IV + TM (Figura 2).

Figura 1 - Avaliação da independência funcional (mRs ≤ 0-2).



Fonte: Autoria própria.

Figura 2 - Hemorragia intracraniana de qualquer natureza.



Fonte: Autoria própria.

CONCLUSÃO

O presente estudo, que agrupou e analisou ensaios clínicos randomizados que comparam os desfechos de pacientes com AVEi submetidos à trombectomia mecânica isolada ou à terapia de *bridging* (tPA IV + TM), concluiu que não há superioridade de tratamento no que refere à ocorrência de hemorragia intracraniana de qualquer natureza ou alcance de independência funcional no período de 90 dias após o evento inicial de acordo com os critérios estabelecidos. Pesquisas abrangendo maior número de estudos e desfechos de interesse necessitam ser realizadas para maior investigação e acurácia da forma de manejo com melhor eficácia na população abordada.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

- LECOUFFE, Natalie E. et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. **New England journal of medicine**, v. 385, n. 20, p. 1833-1844, 2021.
- SUZUKI, Kentaro et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 3, p. 244-253, 2021.
- ZI, Wenjie et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 3, p. 234-243, 2021.