AMPLIANDO O MANEJO DO AVC ISQUÊMICO : PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS PARA ALÉM DA ALTEPLASE

Michael Suan dos Santos Ferreira[1]; Vitória Regina Lima do Nascimento[1]; João Vitor Diniz Ribeiro[1]; Gabriela Morais Andrade de Lima[1]; Mirella Keylla dos Santos Silva[1]; Maria Helena da Silva Prado[1]; Nayra Mayza da Silva[1]; Sara Guilhermino Ferreira Lima[1]; Sara Thaís Neves Ferreira[1]; Yollanda Nayara da Silva[1]

[1] Graduandos de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru-PE

michael.ferreira@ufpe.br

RESUMO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma emergência neurológica muito comum e sua prevalência vem aumentando no mundo todo. No entanto, ainda permanece com alta mortalidade e morbidade, devido às limitações dos tratamentos atualmente aprovados, já que o Ativador de Plasminogênio Tecidual (rt-PA) e a Trombectomia Mecânica tem uma janela terapêutica estreita e riscos, como hemorragia cerebral. Diante disso, surge a necessidade de ampliar as perspectivas para o tratamento dessa condição clínica, ganhando destaque novas abordagens como Tenecteplase, uso de nanopartículas, proteína C ativada e células tronco. Essas abordagens mostraram variados benefícios que representam uma possibilidade para melhorar os desfechos do AVC, embora ainda seja necessário confirmar sua segurança e viabilidade em novos estudos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: AVC Isquêmico. Ativador de Plasminogênio Tecidual. Tratamento.

ÁREA TEMÁTICA: Emergências neurológicas

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma emergência neurológica de grande relevância, por ser uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo. Sua prevalência vem aumentando devido ao envelhecimento da população e à exposição aos fatores de risco, sendo a etiologia isquêmica a sua forma mais comum. Essa doença cerebrovascular aguda tem grande impacto socioeconômico, pois, para além da elevada mortalidade, os pacientes que sobrevivem sofrem com diversas sequelas que comprometem a qualidade de vida futura. Um dos fatores que contribuem para essa problemática é a limitação dos tratamentos disponíveis, já que, atualmente, apenas o Ativador de Plasminogênio Tecidual (rtPA) e a Trombectomia Mecânica (TM) são aprovados mundialmente para o manejo agudo do AVC. Essas terapêuticas tem diversas limitações, sobretudo devido à janela de tempo disponível para sua aplicação segura e eficaz (4,5 h para o rtPA e 6h para a TM), o que justifica o benefício de apenas 5 a 10% dos

pacientes com AVC. Diante disso, o objetivo dessa revisão de literatura é elencar os potenciais tratamentos futuros para o manejo agudo do AVC, destacando as opções terapêuticas que contornam as limitações dos tratamentos atuais e que reduzam os impactos dessa doença (GONZÁLEZ-NIETO *et al*, 2020; NIKITIN *et al*, 2021).

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada na base de dados PUBMED, na qual foi aplicada termos de pesquisa indexados no sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), projetando a seguinte chave de busca: ("AVC Isquêmico" OR "Ischemic Stroke") AND ("Ativador de Plasminogênio Tecidual" OR "Tissue Plasminogen Activator") AND ("Eficácia" OR "Efficacy"). Após a aplicação da chave de busca, foram incluídas as produções científicas dos últimos 5 anos, publicadas nas modalidades de metanálise, ensaio clínico randomizado e controlado ou revisão sistemática e cujos textos completos estivessem disponíveis gratuitamente. Após leitura dos 25 artigos encontrados, foram excluídos aqueles que não contemplavam o objetivo deste estudo, resultando em uma amostra de 20 publicações consideradas para a discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este estudo avaliou a literatura pré-clínica e clínica que aborda as terapêuticas potencialmente aplicáveis e aquelas já utilizadas ao contemplar substituições ou complementações aos protocolos já bem estabelecidos cientificamente.

Sobre o atual emprego de fibrinolíticos, especialmente o rt-PA, apesar da constatação da dose padrão (0,9 mg/Kg) ainda ser a melhor opção para pacientes com AVC isquêmico agudo, metanálises analisadas afirmam que, a partir de relações individuais de pacientes, alguns podem se beneficiar de uma dosagem mais baixa e, assim, reduzir as chances de complicações advindas da terapia; são aqueles os pacientes com AVC moderado (NIHSS 5 - 14), idade mais jovem, comprometimento neurológico leve e pressão arterial mais baixa. Além disso, no intuito de melhorar o desfecho clínico, há um ascendente campo de estudo de medidas gerais complementares às diretrizes tradicionais, como o resfriamento gradual até 33ºC (hipotermia) e a terapia com oxigênio hiperbárico. Entretanto, apesar de aplicáveis, ainda não possuem evidência suficiente para uso clínico (KAREDATH *et al*., 2023; POPIELA *et al.*, 2022).

O artifício terapêutico que pareceu mais promissor a partir desta revisão foi o Tenecteplase - proteína produzida a partir de análises mutagênicas da alteplase. Há prósperas evidências que defendem o uso rotineiro do fibrinolítico e sua inserção em diretrizes de conduta internacionais, não só devido a maior incidência de reperfusão que, consequentemente, resulta em melhor resultado funcional, mas também devido à redução de complicações hemorrágicas, extracranianas inclusive. O motivo do seu sucesso é a composição de plasminogênio modificado que proporciona maior especificidade para a fibrina no local do trombo quando comparado ao rt-PA intravenoso comum. Além disso, a tenecteplase como terceira geração de trombolítico garante uma conveniência prática que enriquece a seleção do medicamento em contexto agudo

do AVC: diferente da infusão lenta tradicional do rt-PA (60 minutos), o tenecteplase, por ter uma meia-vida mais longa, exige somente uma injeção (bolus único) dentro de 10 segundos, caracterizando uma vasta lista de vantagens em custo, preparação e administração (ALHADID; OLIVEIRA; ETHERTON, 2023; CHEN *et al.*, 2021; DESILLES *et al*., 2022; KIM, 2019; LIMA *et al.*, 2019; PATEL; YAVAGAL; KHANDELWAL, 2020; ZHU *et al*., 2022).

Apesar das expectativas positivas do tenecteplase, ainda há a busca constante de um trombolítico ideal. Espera-se que o futuro dos trombolíticos intravenosos seja o aumento da janela de oportunidade - em tempo - para otimização do benefício terapêutico. Além disso, que ele seja capaz de agir mais rápido, que previna reoclusões, que seja retido ao sangue por um período maior e, assim, exija menores doses, entre outros inúmeros requisitos que foram adquiridos a partir da observação da prática clínica e laboratorial (NIKITIN et al., 2021; ZHU et al., 2022).

Neste intuito de aumentar a eficácia trombolítica, as nanopartículas têm-se mostrado potenciais aliadas como tratamento adjuvante. As abordagens de sua aplicação são variadas, por exemplo, ao proporcionar encapsulamento de fármacos é possível diminuir as doses terapêuticas e melhorar a biocompatibilidade. Entretanto, o maior foco nos estudos envolvendo as ferramentas nanomédicas é para direcionar o fármaco especificamente para a região do coágulo, com o objetivo de induzir a liberação controlada do trombolítico e aumentar a sua eficácia enquanto reduz o risco de hemorragia. Essa estratégia utiliza carreadores poliméricos, magnéticos ou microbolhas, juntamente com nanossistemas responsivos aplicados estrategicamente por meio da manipulação de enzimas, pH ou temperatura. Esse método baseado em cobrir a falta de eficácia clínica nas terapias atuais, tem sido explorado por outros biomateriais como os hidrogéis. Os hidrogéis de matriz extracelular de bexiga urinária porcina podem promover controle inflamatório, neovascularização e infiltração de população celular neural quando implantados na cavidade do AVC; aspectos neuroprotetores semelhantes também foram constatados em hidrogéis de ácido hialurônico (CORREA-PAZ *et al.*, 2021; GONZÁLEZ-NIETO *et al*., 2020).

Além de terapêuticas fibrinolíticas, há um empenho adicional em desenvolver técnicas que garantam um controle de danos, tanto da patologia em si, quanto dos eventuais efeitos adversos do tratamento. Nesse sentido, a proteína C ativada é uma serinoprotease plasmática com função anticoagulante que estabiliza a integridade da barreira hematoencefálica e previne a propagação da trombose, promovendo facilitação da neurogênese e da neovascularização. Além dos efeitos pleiotrópicos à terapêutica tradicional, a proteína C ativada protege o tecido cerebral da toxicidade do rt-PA ou da trombectomia mecânica, prevenindo edema cerebral e transformação hemorrágica. As drogas lipossomais demonstraram efeitos semelhantes no sentido de tratamento da lesão cerebral induzida após restauração do fluxo sanguíneo com rt-PA ou cirurgias ao inibir seus efeitos deletérios por meio da lipossomalização neuroprotetora. Outra conclusão recente no campo de controle dos efeitos adversos, nesse caso também para a aspirina, foi a associação entre a ginkgo terpeno lactonas - classe de composto extraído da folha de *Ginkgo biloba* - e o aumento da eficácia clínica e função neurológica em casos de AVC. Esse composto ginkgolide da medicina tradicional chinesa foi estabelecido pela sua atuação em doenças cardiovasculares e cerebrovasculares por

serem antagonistas dos receptores do fator ativador de plaquetas. Vale salientar que a maioria das terapias adjuvantes descritas ainda possuem sua segurança pré-clínica e perfil farmacocinético caracterizados em modelos de camundongos e macacos (AMAR *et al*., 2018; FUKUTA *et al*., 2019; GRIFFIN; ZLOKOVIC; MOSNIER, 2018; ZHAO *et al*., 2022).

Considerando o contexto de recuperação neurológica, a terapia com células-tronco parece ser o método mais promissor de tratamento após a morte celular. O único estudo encontrado nesta revisão sobre o assunto demonstrou a NCS-01 com propriedades muito animadoras no que concerne à secreção celular de fatores de crescimento e interleucinas que promovem a possibilidade de resgatar a morte celular, além de efeitos protetores com 4 semanas após o AVC. Apesar do tratamento ter-se mostrado mais eficaz se utilizado em menos de 3 dias do início do AVC, esta janela terapêutica já é maior que as terapias disponíveis atualmente (SAFT; KOGA; BORLONGAN, 2021).

Apesar do desenvolvimento de várias técnicas promissoras, algumas ainda não possuem arcabouço científico e prático suficiente para gerar resultados clinicamente significativos. Nesta revisão foram encontradas em estados de desenvolvimento mais precoce três opções terapêuticas: a estimulação das fibras parassimpáticas do sistema nervoso facial, o Otapplimastato (neuroprotetor que, teoricamente, reduz efeitos deletérios do rt-PA) e os imunomoduladores (teoricamente, redutores da neuroinflamação); estas técnicas possuem desfechos clínicos e pré-clínicos ainda pouco concretos e seus resultados devem ser interpretados com cautela (BAKER *et al.,* 2021; KIM *et al.*, 2019; YE *et al.*, 2020).

Este estudo apresentou algumas limitações. Embora a revisão tenha sido realizada através de uma busca extensa, não é possível negligenciar a literatura menos específica apresentada acerca do tema e, por isso, não inclusa. Não só isso, mas devido a complexidade do objeto de estudo, há trabalhos inseridos que podem apresentar viés devido à baixa amostragem analisada. Entretanto, considerando a intenção de apresentar direcionamentos futuros capazes ou não de eventual aplicação em campo clínico, é garantida a validade e confiabilidade dos resultados apresentados.

CONCLUSÃO

Diante do que foi discutido, é possível verificar que existe uma vasta literatura voltada para a investigação de novas terapias para o AVC isquêmico, motivada pelas limitações dos tratamentos atualmente aprovados. Apesar de ainda não terem aprovação para uso clínico, opções como tenecteplase, tecnologias como nanomedicina, biomoléculas e células tronco, mostram-se promissoras e representam possibilidades para avanço nos desfechos do AVC. São necessários maiores empenhos da comunidade científica para evoluir nas fases clínicas dos estudos e regulamentar a eficácia e a segurança dessas terapias, assim como discutir as melhores maneiras práticas e viáveis de aplicá-las no contexto das emergências no mundo.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

ALHADID, K.; OLIVEIRA, L.; ETHERTON, M. R. Intravenous Thrombolytics in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**. [*online*], v. 25, n. 1, p. 15-28, 2023. DOI: 10.1007/s11936-022-00973-2.

AMAR, A. P. et al. Can adjunctive therapies augment the efficacy of endovascular thrombolysis? A potential role for activated protein C. **Neuropharmacology** [*online*]. v. 134, p. 293-301, 2018. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.021.

CHEN, G. et al. Effectiveness and safety of different doses of tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine** (*Baltimore*), v. 100, n. 3, 2021. DOI: 10.1097/MD.0000000000023805.

CORREA-PAZ, C. et al. New Approaches in Nanomedicine for Ischemic Stroke. **Pharmaceutics**. [*online*], v. 13, n. 5, p. 757, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050757.

FUKUTA, T. et al. Applications of Liposomal Drug Delivery Systems to Develop Neuroprotective Agents for the Treatment of Ischemic Stroke. **Biol Pharm Bull**. [*online*], v. 42, n. 3, p. 319-326, 2019 DOI: 10.1248/bpb.b18-00683.

GONZÁLEZ-NIETO, D. et al. Biomaterials to Neuroprotect the Stroke Brain: A Large Opportunity for Narrow Time Windows. **Cells** [*online*], v. 9, n. 1074, p. 1-42, 2020. DOI: 10.3390/cells9051074.

KAREDATH, J. et al. Comparison of Effectiveness and Safety of Low-Dose Versus Standard-Dose Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. **Cureus**. [*online*], v. 15, n. 2, 2023. DOI: 10.7759/cureus.35571.

KIM, J. S. tPA Helpers in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: Are They Ready for Clinical Use? **J AVC**. [*online*], v. 21, n. 2, p. 160-174, 2019. DOI: 10.5853/jos.2019.00584.

KIM, J. S. et al. SAFE-TPA Investigators. Safety and Efficacy of Otaplimastat in Patients with Acute Ischemic Stroke Requiring tPA (SAFE-TPA): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. **Ann Neurol**. [*online*] v. 87, n. 2, p. 233-245, 2020. DOI: 10.1002/ana.25644.

NIKITIN, D. et al. Development and Testing of Thrombolytics in Stroke. **J AVC**. [*online*], v. 23, n. 1, p. 12-36, 2021. DOI: 10.5853/2020.03349.

LIMA, F. O. et al. Pre-hospital Assessment of Large Vessel Occlusion Strokes: Implications for Modeling and Planning Stroke Systems of Care. **Front Neurol.** [*online*], v. 10, n. 955, 2019 DOI: 10.3389/fneur.2019.00955.

SAFT, M.; KOGA, M.; BORLONGAN, C. V. Bone marrow‐derived NCS‐01 cells for ischemic stroke. **Brain Circulation**. [*online*], v. 30, n. 7, p. 44-47, 2021. DOI: 10.4103/bc.bc_23_21.

YE, Y. et al.. The Protective Role of Immunomodulators on Tissue-Type Plasminogen Activator-Induced Hemorrhagic Transformation in Experimental Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Pharmacol**. [*online*], v. 11, n. 615166, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.615166.

ZHAO, H. et al. The Efficacy and Safety of Ginkgo Terpene Lactone Preparations in the Treatment of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Front Pharmacol**. [*online*], v. 13, n. 821937, 2022.

ZHU, A. *et al.* Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review. **Res Pract Trombo Hemost.** [*online*], v. 20, n. 6, 2022. DOI: 10.1002/rth2.12795.