UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

GUILHERME SEIZEM NAKIRI

**Experiência da trombectomia mecânica no
tratamento do acidente vascular cerebral
agudo em um hospital universitário brasileiro**

Ribeirão Preto 2017

GUILHERME SEIZEM NAKIRI

**Experiência da trombectomia mecânica no
tratamento do acidente vascular cerebral
agudo em um hospital universitário brasileiro**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de Doutor em
Investigação Clínica.

Área de Concentração: Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Giansante Abud

Ribeirão Preto
-2017-

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

FICHA CATALOGRÁFICA

Nakiri, Guilherme Seizem

Experiência da trombectomia mecânica no tratamento do acidente vascular cerebral agudo em um hospital universitário brasileiro. Ribeirão Preto, 2017.

110 p. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Daniel Giansante Abud

1) Acidente vascular cerebral. 2) Trombectomia mecânica. 3) *Stent retriever*. 4) Saúde pública. 5) Centro de AVC.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Nakiri, Guilherme Seizem

Título: Experiência da trombectomia mecânica no tratamento do acidente vascular cerebral agudo em um hospital universitário brasileiro.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Investigação Clínica.

Área de Concentração: Clínica Médica

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 2017

Dedicatória

Aos meus queridos pais Kenji e Junko,
pelo amor incondicional, ensinamentos
e apoio em todas as conquistas em minha vida.

Às minhas queridas irmãs
Carolina, Mariana e Catherine,
ao meu cunhado Brent e à minha afilhada Olivia
pelo amor e incentivo em todas as fases de minha vida.
Aos meus padrinhos Edison e Massako.

À minha querida Sabrina,
pelo amor sem o qual nada valeria a pena
Amanda, Isabela, Gabriela e Rafael

Agradecimientos

A todos que foram importantes na minha formação profissional, como professores, amigos e incentivadores do meu trabalho.

Ao Professor Doutor Daniel Giansante Abud, meu orientador, pelo constante apoio, amizade e confiança. Mentor na minha formação como neurorradiologista intervencionista, a quem devo o meu crescimento profissional e inspiração dentro desta especialidade.

Ao Professor Doutor Antônio Carlos dos Santos, pelo grande exemplo profissional na dedicação ao ensino e pesquisa.

Ao Professor Doutor Octávio Marques Pontes-Neto pelo apoio ao desenvolvimento e crescimento do serviço de Neurorradiologia Intervencionista do HC- FMRP- USP.

Aos amigos Marcelo Amato e Thiago Abud pela grande amizade e como companheiros de trabalho.

Aos amigos ex-residentes em neurorradiologia intervencionista, Flávio Meirelles de Siqueira e Pedro Pompilho Vilas Boas pela dedicação e entusiasmo durante a residência médica.

Aos médicos assistentes do Serviço de Neurorradiologia Intervencionista do HC- FMRP – USP, Lucas M. Monsignore e Luis Henrique de Castro Afonso.

Ao amigo Luis Henrique de Castro Afonso por todo o trabalho estatístico na elaboração da tese.

Aos funcionários da equipe de enfermagem do Setor de Radiologia da Unidade de Emergência pelo empenho profissional e entusiasmo.

Ao meu pai, Doutor Kenji Nakiri pela paciência na revisão do artigo.

E finalmente, à Sabrina, pela compreensão, ajuda e paciência durante todas as etapas de elaboração desta tese.

Resumo

NAKIRI, G. S. **Experiência da trombectomia mecânica no tratamento do acidente vascular cerebral agudo em um hospital universitário brasileiro**. 2017. 110f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Introdução: O Brasil é um país em desenvolvimento que luta para reduzir sua desigualdade social extrema. Isso se reflete na falta de infraestrutura de cuidados de saúde, principalmente para a classe de baixa renda, que depende exclusivamente do sistema de saúde pública. No Brasil, menos de 1% dos pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) têm acesso a trombólise intravenosa em uma unidade especializada de AVC e as limitações para a implementação da trombectomia mecânica nos hospitais públicos aumentam a carga social do AVC. **Objetivo:** Avaliar a viabilidade da trombectomia mecânica como parte do tratamento de rotina em um hospital universitário público brasileiro. **Pacientes e Métodos:** Foram coletados dados prospectivos de todos os pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo tratados por trombectomia mecânica de junho de 2011 a março de 2016. A trombectomia combinada foi realizada em pacientes elegíveis para trombólise intravenosa e com presença de oclusão de grandes artérias. Para os pacientes não elegíveis para trombólise intravenosa, foi realizada a trombectomia mecânica desde que não existisse evidência de isquemia significativa de circulação anterior (escala de pontuação Alberta Stroke Program Early CT > 6), dentro de uma janela de tempo de 6 horas; e também para pacientes com AVCI ao despertar ou de circulação posterior, independente do tempo de início dos sintomas. **Resultados:** Um total de 161 pacientes foram avaliados, resultando em uma taxa de recanalização global bem sucedida de 76% e taxa de hemorragia intracraniana sintomática de 6,8%. Após 3 meses, 36% dos pacientes apresentaram um índice da Escala de Rankin modificada inferior ou igual a 2. A taxa de mortalidade geral foi de 23%. **Conclusão:** Nosso estudo foi a primeira série grande de trombectomia mecânica no Brasil e demonstrou resultados aceitáveis de eficácia e segurança, mesmo em condições restritas, fora do cenário ideal dos estudos clínicos randomizados.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral, trombectomia mecânica, *stent retriever*, saúde pública, centro de acidente vascular cerebral.

Abstract

NAKIRI, G. S. **Experience on Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment in a Brazilian University Hospital.** 2017. 110f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Background: Brazil is a developing country struggling to reduce its extreme social inequality, which is reflected on shortage of health-care infrastructure, mainly to the low-income class, which depends exclusively on the public health system. In Brazil, less than 1% of stroke patients have access to intravenous thrombolysis in a stroke unit, and constraints to the development of mechanical thrombectomy in the public health system increase the social burden of stroke. **Objective:** Report the feasibility of mechanical thrombectomy as part of routine stroke care in a Brazilian public university hospital. **Patients and methods:** Prospective data were collected from all patients treated for acute ischemic stroke with mechanical thrombectomy from June 2011 to March 2016. Combined thrombectomy was performed in eligible patients for intravenous thrombolysis if they presented occlusion of large artery. For those patients ineligible for intravenous thrombolysis, primary thrombectomy was performed as long as there was no evidence of significant ischemia for anterior circulation stroke (Alberta Stroke Program Early CT score >6) within a 6-hour time window, and also for those patients with wake-up stroke or posterior circulation stroke, regardless of the time of symptoms onset. **Results:** A total of 161 patients were evaluated, resulting in an overall successful recanalization rate of 76% and symptomatic intracranial hemorrhage rate of 6.8%. At 3 months, 36% of the patients had modified Rankin Scale score less than or equal to 2. The overall mortality rate was 23%. **Conclusion:** Our study, the first ever large series of mechanical thrombectomy in Brazil, demonstrates acceptable efficacy and safety results, even under restricted conditions outside the ideal scenario of trial studies.

Keywords: Stroke, mechanical thrombectomy, stent retriever, public health, stroke center

Siglas e Abreviaturas

ACA:	Artéria cerebral anterior
ACI:	Artéria carótida interna
ACM:	Artéria cerebral média
ACoA:	Artéria comunicante anterior
ACoP:	Artéria comunicante posterior
ACP:	Artéria cerebral posterior
Angio RM:	Angioressonância
Angio TC:	Angiotomografia
ANVISA:	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
AVC:	Acidente vascular cerebral
AVCI:	Acidente vascular cerebral isquêmico
EV:	Endovenosa
EV:T	Tratamento Endovascular
HC-FMRP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IDH:	Índice de Desenvolvimento Humano
RM:	Ressonância magnética
r-proUK:	Pró-uroquinase recombinante
rtPA:	Ativador de plasminogênio tecidual recombinante
TC:	Tomografia computadorizada
USP:	Universidade de São Paulo

Lista de Termos em Inglês

<i>ADAPT:</i>	<i>A Direct Aspiration First Pass Technique.</i> Técnica de trombectomia por aspiração do trombo através de cateter de perfusão de grande calibre.
<i>ASPECTS:</i>	<i>Alberta Stroke Program Early CT score.</i> Escore que quantifica de forma padronizada os achados de isquemia precoce na TC do paciente com AVCI.
<i>Concetric retriever:</i>	Dispositivo de trombectomia mecânica de primeira geração.
<i>Core:</i>	Núcleo central de infarto.
<i>DWI:</i>	<i>Diffusion weighted imaging.</i> Sequência de RM ponderada em difusão.
<i>FDA:</i>	<i>Food and Drug Administration.</i> Órgão americano que regula materiais médicos, medicamentos e alimentos.
<i>Merci retriever:</i>	Dispositivo de trombectomia mecânica de primeira geração.
<i>Mismatch:</i>	Dissociação, discrepância.
<i>mRS:</i>	<i>modified Rankin Scale.</i> Escala de 0 a 6, que avalia ao estado clínico funcional após o AVCI (independência funcional = escore menor ou igual a 2).
<i>NIHSS:</i>	<i>The National Institute of Health Stroke Scale-</i> escala (0 a 42) que avalia o estado neurológico dos pacientes, quantificando a gravidade do AVCI.
<i>Penumbra System:</i>	Sistema de tromboaspiração de primeira geração.
<i>Software:</i>	Programa de computação.
<i>Solitaire:</i>	Dispositivo de trombectomia mecânica da categoria <i>stent retriever</i> .
<i>Stent:</i>	Endoprótese expansível, caracterizada como um tubo (geralmente de metal, principalmente nitinol, aço e ligas de cromo e cobalto) perfurado que é inserido em um conduto do corpo.
<i>Stent retriever:</i>	Dispositivo de trombectomia, em forma de <i>stent</i> de malha fechada, que atua prendendo o trombo.
<i>TICI:</i>	<i>Thrombolysis In Cerebral Infarction.</i> Escala (0 a 3) que avalia o grau de perfusão cerebral pós trombectomia.
<i>Trevo:</i>	Dispositivo de trombectomia mecânica da categoria <i>stent retriever</i> .

Lista de Ilustrações

Figura 1. Corte axial de TC de crânio sem contraste demonstrando artéria cerebral média hiperdensa – “sinal do cordão”	30
Figura 2. O escore ASPECTS divide os territórios cerebrais supridos pela artéria cerebral média em dez regiões.....	31
Figura 3. Reconstrução coronal (A) e axial (B) de angio TC evidenciando oclusão do topo carotídeo à esquerda (oclusão em “T” carotídeo)	33
Figura 4. Correlação do achado de oclusão de M1 direita na angio TC (A) e na arteriografia cerebral com subtração digital (B).	34
Figura 5. Esquema demonstrando a região central do núcleo central de infarto (<i>core</i>) e as regiões periféricas de penumbra e oligoemia benigna.....	35
Figura 6. Diagrama representativo da topografia de oclusão arterial nos pacientes com AVCI submetidos à trombectomia.....	57
Figura 7. Angioplastia com colocação de <i>stent</i> na fase aguda.....	58
Figura 8. Acidente vascular cerebral isquêmico de artéria cerebral média direita tratado por trombectomia mecânica com <i>stent retriever</i>	59
Figura 9. Acidente vascular cerebral isquêmico de artéria cerebral média esquerda tratado por trombectomia mecânica com dispositivo de tromboaspiração 5MAX ACE.....	60

Lista de Tabelas

Tabela 1. Escala NIHSS.....	28
Tabela 2. Escala de Rankin modificada (mRS).....	29
Tabela 3. Dados demográficos dos pacientes do estudo.	56
Tabela 4. <i>Stent retrievers</i> versus técnica ADAPT (5MAX ACE).....	60
Tabela 5. Dados dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de circulação anterior divididos em dois grupos de acordo com a independência funcional (mRS≤2) ou não (mRS>2) após 3 meses.	62
Tabela 6. Dados dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de circulação anterior divididos em dois grupos de acordo com a sobrevivência (mRS≤5) ou óbito (mRS=6) após 3 meses.	64
Tabela 7. Dados relativos à eficácia e segurança da trombectomia da circulação anterior em relação à circulação posterior.	65
Tabela 8. Resultados do estudo atual comparado a cinco grandes estudos clínicos randomizados que avaliaram a trombectomia como tratamento no AVC agudo.....	66

Sumário

1. Introdução.....	24
1.1. Circulação cerebral.....	25
1.2. Diagnóstico do AVCI.....	26
Avaliação clínica.....	26
Exame de neuroimagem.....	29
1.3. Tratamento.....	36
Trombólise intravenosa.....	36
1.4. Tratamento endovascular.....	37
2. Objetivos.....	49
3. Pacientes e Métodos.....	51
3.1. Protocolo terapêutico do AVCI.....	51
3.2. Avaliação clínica e radiológica.....	52
3.3. Procedimento de neurointervenção.....	52
3.4. Seguimento.....	53
3.5. Análise estatística.....	54
4. Resultados.....	56
4.1. Aspectos gerais.....	56
4.2. Aspectos radiológicos.....	56
4.3. Aspectos do procedimento.....	57
4.4. Circulação anterior.....	61
Comparativo em relação à independência funcional.....	61
Comparativo em relação à ocorrência de óbito.....	63
4.5. Circulação anterior versus posterior.....	63
4.6. Estudo atual versus ensaios clínicos randomizados.....	65
5. Discussão.....	68
6. Conclusão.....	77
7. Referências Bibliográficas.....	79
8. Anexos.....	88

Introdução

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como uma instalação súbita de déficit neurológico focal devido a um evento vascular não traumático, de natureza hemorrágica ou isquêmica (1). Dentre os subtipos de AVC, o AVC isquêmico (AVCI) é o mais prevalente, correspondendo a cerca de 85% dos casos (2). O AVCI ocorre por interrupção temporária ou permanente do fluxo sanguíneo para determinado território cerebral, causada tipicamente por oclusão de vaso por ação trombótica local ou por embolia de outro território. Os principais mecanismos envolvidos no AVCI, podem ser classificados em: 1) aterotrombose de grandes artérias (intra ou extracraniana); 2) embolia de origem cardíaca; 3) doença de pequenas artérias; 4) outras causas (dissecções, estados pró-trombóticos, abuso de drogas, infecção); 5) causa indeterminada (3).

O cérebro é um dos órgãos com maior atividade metabólica e depende quase que exclusivamente da fosforilação oxidativa para produção de energia, sendo extremamente sensível à carência de oxigênio e glicose (4). No AVCI, a interrupção do fluxo sanguíneo causa a privação de oxigênio e glicose tecidual e, conseqüentemente desencadeia os processos de necrose e de cascata apoptótica celular levando a alterações morfológicas, bioquímicas, farmacológicas ou moleculares, que resultam na disfunção e morte celular (5, 6).

A extensão de dano celular irreversível correlaciona-se com o tempo de instalação e o volume da redução perfusional tecidual. Quase imediatamente após a oclusão vascular uma zona isquêmica central é rapidamente definida em função do nível crítico de oferta de oxigênio, levando à necrose tecidual a não ser que o fluxo sanguíneo seja prontamente restabelecido (7, 8). Circunjacente à zona isquêmica central delimita-se área onde o grau de isquemia é menor, denominada zona de penumbra isquêmica, que é funcionalmente silente, porém ainda metabolicamente ativa (9). A capacidade de maior sobrevivência celular nesta área fronteira aumenta o potencial de recuperação das lesões celulares desde que a perfusão tecidual seja restaurada (por recanalização ou por colaterais suficientes).

Com a persistência da oclusão vascular, a zona isquêmica central sofre aumento às custas da zona isquêmica de penumbra, transformando tecido previamente viável e salvável, em tecido infartado (10). Portanto, o rápido

diagnóstico do AVCI e o seu pronto tratamento objetivam restaurar o fluxo sanguíneo cerebral dentro de intervalo de tempo (janela terapêutica), que permita reperfusão da área de penumbra prevenindo a morte neuronal.

Ao contrário da maioria dos órgãos, o encéfalo é constituído por diversas subunidades celulares, distintas entre si, de acordo com a sua localização anatômica. Consequentemente, insultos vasculares em diferentes territórios irão se manifestar por sinais e sintomas específicos, de acordo com a funcionalidade e susceptibilidade de cada localidade.

Circulação Cerebral

A circulação cerebral é tradicionalmente dividida de acordo com o seu aporte vascular em anterior e posterior. A circulação anterior deriva de ambas as artérias carótidas internas (ACI), que dão origem às artérias cerebrais médias (ACM) e às artérias cerebrais anteriores (ACA). Oitenta por cento do fluxo sanguíneo cerebral é proveniente do sistema carotídeo. A ACI termina na bifurcação entre a ACA e a ACM acima do segmento supra-clinóide. Esta bifurcação é comumente referida como “T” carotídeo devido à sua forma ou nomeada como “topo carotídeo” devido à sua topografia. As ACM fornecem o aporte vascular de maior extensão da circulação intracraniana além da maior parte da superfície cerebral lateral. Seu calibre é tipicamente 75% do diâmetro da terminação carotídea e o dobro do calibre das ACA (11).

A circulação posterior deriva basicamente das artérias vertebrais, basilar e cerebrais posteriores. O polígono de Willis é um anel arterial anastomótico, que liga os sistemas carotídeos direito e esquerdo (circulação anterior) e o sistema vértebro-basilar (circulação posterior), proporcionando assim, uma potencial fonte de colaterais em caso de doenças oclusivas arteriais. O polígono compreende o segmento comunicante das ACI, o segmento horizontal (A1) das ACA, artérias comunicantes anterior (ACoA) e posterior (ACoP), e o segmento pré-comunicante da artéria cerebral posterior (P1). As duas ACA se conectam através da ACoA, unindo as circulações carotídeas direita e esquerda. A ACoP se estende posteriormente para se conectar com o segmento primário da artéria cerebral posterior (ACP), permitindo fluxo colateral entre as circulações anterior e posterior (12).

Um polígono completo, com todos os seus componentes simetricamente bem desenvolvidos, é presente em menos da metade dos indivíduos (13). Além disso, em pelo menos 60% dos espécimes anatômicos, um ou mais dos seus componentes são hipoplásicos, ou seja, seus diâmetros não são maiores do que um milímetro (14), reduzindo drasticamente o seu potencial como uma possível rota colateral.

Diagnóstico do AVCI

O diagnóstico do AVCI é realizado através da história clínica e do exame neurológico, confirmando o diagnóstico clínico com o exame apropriado de neuroimagem. Convulsões, trauma, migrânea e hipoglicemia são algumas das condições clínicas que mais frequentemente mimetizam déficits neurológicos focais do AVCI. Certas apresentações de encefalopatia metabólica também podem simular alterações de nível de consciência semelhantes aos sintomas globais de AVCI. Na grande maioria dos casos, o exame neurológico fornece o diagnóstico clínico de AVCI, entretanto, em certas condições de encefalopatia global como na trombose de seio venoso, vasculite ou embolia multifocal, o diagnóstico presumido depende do exame de neuroimagem (15, 16).

Avaliação Clínica

Os sinais e sintomas do AVCI são diretamente dependentes das áreas do cérebro afetadas pela isquemia. O sítio de uma oclusão embólica ou trombótica determina a classificação anatômica do AVCI. Lesões isquêmicas em território vascular da carótida interna são definidas como AVCI de circulação anterior, e lesões no território vertebrobasilar são referidas como AVCI de circulação posterior. O infarto correspondente à distribuição das diferentes artérias cerebrais costuma produzir síndromes clínicas distintas. O reconhecimento dessas síndromes facilita o diagnóstico anatômico e, às vezes, o diagnóstico etiológico, auxiliando assim na orientação do tratamento. Lesões vasculares da circulação anterior resultam em grande variedade de déficits que envolvem graus variados de perda funcionais motoras e sensoriais, e de desordens cognitivas (15, 16). A exuberante variedade de

sinais e sintomas decorrentes do acidente vascular da circulação posterior, faz com que seu diagnóstico seja potencialmente mais complexo do que o acidente vascular do território anterior, assim como clinicamente mais graves, sobretudo quando há oclusão da artéria basilar (17).

A avaliação do estado neurológico dos pacientes, quantificando a gravidade do AVCI, pode ser mensurada pela escala NIHSS - *The National Institute of Health Stroke Scale* (18), cuja validade e confiabilidade foram validadas também na sua aplicação para a língua portuguesa (19). Essa escala é composta por 11 itens que incluem: nível de consciência, movimentos oculares, campo visual, movimentos faciais, função motora e ataxia de membros superiores e inferiores, assim como sensibilidade, linguagem, presença de disartria e de negligência espacial. A pontuação dessa escala varia de 0 a 42 e quanto maior a pontuação dos sinais e sintomas, mais grave é seu estado neurológico (Tabela 1).

A Escala de Rankin modificada (mRS) é uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar o desfecho funcional após o acidente vascular cerebral. Essa escala avalia 7 pontos, variando de 0 (sem sintomas) a 6 (morte), considerando o escore menor ou igual a 2 como independência funcional (Tabela 2).

Tabela 1. Escala NIHSS.

Avaliação	Resposta	Ponto
1a. Nível de consciência	Acordado; responde corretamente.	0
	Sonolento, mas acorda com um pequeno estímulo, obedece, responde ou reage.	1
	Sonolento; acorda com estímulo forte, requer estimulação repetida ou dolorosa.	2
	Comatoso; apenas respostas reflexas motoras ou autonômicas, ou sem resposta.	3
1b. Orientação (perguntar o mês e idade)	Responde a ambas as questões corretamente.	0
	Responde a uma questão corretamente.	1
	Não responde a nenhuma questão corretamente.	2
1c. Comandos (abrir e fechar os olhos; abrir e fechar a mão)	Realiza ambas as tarefas corretamente.	0
	Realiza uma tarefa corretamente.	1
	Não realiza nenhuma tarefa corretamente.	2
2. Melhor olhar conjugado (movimentos oculares horizontais)	Normal.	0
	Paralisia parcial do olhar conjugado: o olhar é anormal em um ou ambos os olhos.	1
	Desvio forçado ou paresia total do olhar conjugado não revertidos pela manobra oculocefálica.	2
3. Campo Visual (utilizar contagem de dedos ou ameaça visual)	Sem déficits campimétricos.	0
	Hemianopsia parcial.	1
	Hemianopsia completa.	2
	Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).	3
4. Paresia Facial (pedir para mostrar os dentes e fechar com força os olhos)	Movimentos normais simétricos.	0
	Paralisia facial minor (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso).	1
	Paralisia facial central evidente (paralisia facial inferior total ou quase total).	2
	Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior de um lado da face).	3
5. Membros superiores (colocado em extensão a a 90° sentado ou 45° deitado)	Sem queda; mantém o braço a 90° (ou 45°) por um período de 10 segundos.	0
	Queda parcial antes de completar o período de 10 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte.	1
	Algum esforço contra a gravidade; o braço acaba por cair na cama ou noutro suporte antes dos 10 segundos, mas não de forma imediata.	2
5 a. Esquerdo	Nenhum esforço contra a gravidade; o braço cai logo.	3
5 b. Direito	Nenhum movimento.	4
	Amputação ou anquilose.	NT
6. Membros inferiores (colocado em extensão a 30° na posição supina)	Sem queda; mantém a perna a 30° por um período de 5 segundos.	0
	Queda parcial antes de completar o período de 5 segundos; não chega a tocar na cama ou noutro suporte.	1
	A perna acaba por cair na cama antes dos 5 segundos, mas não de forma imediata.	2
6 a. Esquerdo	Nenhum esforço contra a gravidade; a perna cai logo.	3
6 b. Direito	Nenhum movimento.	4
	Amputação ou anquilose.	NT
7. Ataxia de membros	Ausente.	0
	Presente em 1 membro.	1
	Presente em 2 membros.	2
	Amputação ou anquilose.	NT
8. Sensibilidade (usar alfinete em face, tronco e membros)	Normal; sem perda de sensibilidade.	0
	Perda de sensibilidade leve a moderada; o doente sente menos a picada, ou há uma perda da sensibilidade dolorosa à picada, mas o paciente sente tocar.	1
	Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.	2
9. Linguagem (descrever figuras, nomear objetos)	Sem afasia; normal.	0
	Afasia leve a moderada: dificuldade de compreensão.	1
	Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas.	2
	Mutismo, afasia global; sem discurso ou compreensão verbal minimamente úteis.	3
10. Disartria (ler palavras)	Normal.	0
	Disartria leve a moderada; doente com voz arrastada pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses pode ser entendido com alguma dificuldade.	1
	Disartria grave; voz do doente é tão arrastada que chega a ser ininteligível, na ausência ou desproporcionalmente a disfasia, ou tem mutismo ou anartria.	2
	Entubado ou outra barreira física.	NT
11. Desatenção (pode ser obtido durante os testes anteriores)	Nenhuma anormalidade	0
	Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais.	1
	Profunda hemidesatenção; não reconhece a própria mão e se orienta apenas para um lado do espaço.	2

Tabela 2. Escala de Rankin modificada (mRS).

Pontuação	Descrição
0	Assintomático.
1	Sem incapacidade significativa apesar dos sintomas; capaz de realizar todas as tarefas habituais.
2	Incapacidade leve: incapaz de realizar algumas tarefas que realizava anteriormente, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio.
3	Incapacidade moderada: necessita de alguma ajuda nas atividades diárias, mas capaz de caminhar sem ajuda.
4	Incapacidade moderadamente grave: incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender as suas necessidades sem assistência.
5	Incapacidade grave: acamado, incontinente, totalmente dependente, requer cuidados de enfermagem.
6	Óbito.

Exame de Neuroimagem

A tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste é o método de imagem mais disponível e de rápida execução no atendimento primário do paciente com suspeita de AVCI agudo (tempo de início inferior a 24h). É método excelente para a exclusão de evento hemorrágico, porém é pouco sensível para lesões isquêmicas pequenas e muito precoces, especialmente na fossa posterior. No AVCI, os sinais de isquemia precoce identificáveis na TC de crânio correspondem ao edema citotóxico, que causa perda da diferenciação da interface normal da substância branco/cinza e apagamento dos sulcos corticais. Trombo na ACM proximal pode ser muitas vezes identificado como “sinal do cordão”, correspondente a imagem linear espontaneamente hiperdensa em trajeto da ACM (20) (Figura 1). Já o AVCI subagudo (início entre 24h e 5 dias) apresenta na TC de crânio sinais de edema vasogênico, com efeito de massa e hipoatenuação de margens bem definida do território infartado (21).

Figura 1. Corte axial de TC de crânio sem contraste demonstrando artéria cerebral média hiperdensa – “sinal do cordão” (seta branca).

A TC de crânio na fase aguda tem importância para identificação dos sinais precoces de infarto e sobretudo para se descartar outras condições que possam mimetizar um AVCI, como tumor cerebral ou hemorragia intracraniana (22). O escore ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT score*) (23) foi criado com o intuito de quantificar de forma mais precisa e padronizada os achados de isquemia precoce na TC do paciente com AVCI, reduzindo a variabilidade inter-observador. Nesta escala, são avaliados dois cortes tomográficos axiais padronizados, um no nível do tálamo e dos gânglios da base e outro adjacente à margem superior das estruturas ganglionares, de modo que estas não sejam vistas (Figura 2). Nestas duas secções, que por definição não são contínuas, a área correspondente ao território vascular da ACM foi subdividida em 10 regiões, contabilizando o total de 10 pontos. Um ponto é subtraído de cada região com presença de sinais precoces de isquemia, como edema focal ou hipoatenuação. Uma TC normal recebe um

ASPECTS de 10 pontos. Uma pontuação de zero indica envolvimento isquêmico difuso em todo o território da ACM.

Figura 2. O escore ASPECTS divide os territórios cerebrais supridos pela artéria cerebral média em dez regiões. Figura 2A. Sete ao nível dos gânglios basais (C: cabeça do núcleo caudado; I: ínsula; IC: cápsula interna; L: núcleo lentiforme [putâmen + globo pálido]; regiões corticais M1, M2 e M3). Figura 2B. Três ao nível dos ventrículos laterais (regiões corticais M4, M5 e M6).

A ressonância nuclear magnética (RM) possui sensibilidade para detecção de alterações isquêmicas no parênquima encefálico já nos primeiros minutos após a instalação do déficit perfusional. A sequência de RM ponderada em difusão (DWI - *diffusion weighted imaging*) é capaz de demonstrar a área de alteração de sinal correspondente ao núcleo central de infarto (*core*), comprovando o diagnóstico e predizendo a extensão da progressão do infarto (24, 25). Porém, pequena área periférica na região de alteração de sinal na sequência DWI ainda pode ser reversível, e é denominada área de anormalidade de difusão, não sendo considerada parte do *core*, porém visualmente indistinguível na fase aguda. A RM, apesar da sua acurácia diagnóstica, ainda não é método amplamente disponível e de fácil acesso no atendimento de urgência dos hospitais brasileiros, tanto privados quanto públicos (24, 25).

Após a avaliação do parênquima encefálico, estudo de imagem vascular é realizado para a identificação do correspondente sítio de oclusão arterial. Este estudo pode ser realizado através de ultrassom doppler cervical e transcraniano, angioressonância (angio RM) ou angiotomografia (angio TC). O exame de angio TC é minimamente invasivo, realizado após a infusão endovenosa (EV) de contraste iodado, com aquisições de imagens tomográficas helicoidais durante a fase arterial. Um *software* específico permite a reconstrução e reformatação das imagens em diversos planos, produzindo imagem clara dos vasos cerebrais e cervicais e determinação do ponto de oclusão arterial (26) (Figuras 3 e 4). O exame de angio TC também pode fornecer a avaliação da rede de colaterais através das anastomoses piais com o território sob isquemia (27, 28). A presença de colaterais pode ser graduada de acordo com a quantidade e extensão do leito vascular reperfundido distalmente ao ponto de oclusão vascular. Na técnica de angio TC multifase é possível avaliar a cobertura da rede colateral considerando também o seu tempo de preenchimento vascular em relação ao lado contralateral (29). A avaliação da rede de colaterais fornece dados úteis para prever a evolução do território sob isquemia e, pode ser utilizada como critério complementar para seleção de pacientes candidatos à trombectomia mecânica fora de janela terapêutica da trombólise EV (30) .

Figura 3. Reconstrução coronal (A) e axial (B) de angio TC evidenciando oclusão do topo carotídeo (seta) à esquerda (oclusão em “T” carotídeo).

Figura 4. Correlação do achado de oclusão de M1 direita (seta) na angio TC (A) e na arteriografia cerebral com subtração digital (B).

O território encefálico hipoperfundido, correspondente à área de penumbra, e sob risco de evolução para área de infarto caso não haja recanalização da oclusão vascular em tempo hábil, é estimado pelas técnicas de imagem qualitativas de perfusão por TC ou RM. Através destas técnicas, são detectadas as áreas cerebrais onde o fluxo sanguíneo cerebral (proporcional à quantidade de contraste em função do tempo de passagem pelo parênquima cerebral) está reduzido, estabelecendo-se limiares de fluxo sanguíneo para distinção entre tecido não recuperável do tecido potencialmente recuperável (penumbra) (31).

Na região sob isquemia existem três zonas: núcleo central de infarto (*core*), penumbra (tecido isquêmico sob risco de infarto, que inclui a região de anormalidade de difusão referida anteriormente) e um anel externo de oligoemia benigna (níveis mantidos de hipoperfusão leve, podendo não evoluir pra infarto mesmo quando não tratada) (Figura 5).

Figura 5. Esquema demonstrando a região central do núcleo central de infarto (*core*) e as regiões periféricas de penumbra e oligoemia benigna. A não concordância entre o volume das regiões de *core* e de penumbra demonstra presença de *mismatch*, evidenciando presença de penumbra passível de recuperação.

Quando um volume de *core* (definido a partir do sinal de restrição de difusão na sequência de DWI da RM ou pelos limiares de fluxo na TC/RM com perfusão) é menor que o volume total da região total sob hipofluxo identificada na perfusão, significa que há presença de *mismatch*. Ou seja, há borda de penumbra isquêmica recuperável, caso ocorra reperfusão. Quando há concordância entre os volumes do *core* e da região de hipoperfusão (razão entre o volume da região hipoperfundida/volume do *core* < 1,2) (24, 25). Na maioria dos estudos, considera-se

a indicação de terapia de recanalização para os valores de razão de *mismatch* acima de 1,2 ou 1,8, diferença absoluta de *mismatch* ≥ 10 -15 ml e volume do *core* isquêmico < 50 -80 ml (32-35).

A área de anormalidade de fluxo no estudo de perfusão tem alta correlação com a gravidade da manifestação clínica do AVCI, avaliada pela escala NIHSS (36, 37). Portanto, a expressão clínica do AVCI pode predizer se há volume cerebral sob risco além do *core* já delimitado na sequência DWI da RM ou de perfusão pela TC. A presença desta dissociação clínico-radiológica, denomina-se “*mismatch* clínico” (38). O “*mismatch* clínico” é uma ferramenta diagnóstica adicional para refinamento da seleção de pacientes candidatos à terapia de reperfusão, e quando utilizada apenas com a sequência DWI da RM para definir o *core*, dispensa a utilização de técnicas avançadas de perfusão (37, 38).

Tratamento

Trombólise Intravenosa

O tratamento do AVCI agudo busca portanto o restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral através de terapias de recanalização capazes de reverter o processo isquêmico tecidual. A terapia EV, com infusão de trombolítico (ativador de plasminogênio tecidual recombinante – rtPA), foi a primeira terapia com eficácia comprovada para melhora do desfecho clínico no paciente com AVCI (39).

O estudo NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Study Group*) (39), publicado em 1995, foi o grande marco no tratamento do AVCI, sendo o primeiro estudo clínico randomizado com resultado positivo a favor da terapia EV com rtPA para o tratamento do AVCI. Este estudo demonstrou que pacientes com AVCI, recebendo rtPA EV até 3 horas do início dos sintomas, apresentaram maior incidência de desfecho favorável em 3 meses comparados com o placebo (42,6% rtPA EV versus 26,6% placebo, $p < 0,01$).

Em 2008, o estudo ECASS III (*European Cooperative Acute Stroke Study III*) (40), comprovou benefício do tratamento com rtPA EV mesmo com início dos sintomas acima de 3h, demonstrando melhores desfechos clínicos em 3 meses em

relação ao placebo até 4,5h do início dos sintomas, para casos selecionados (52,4% rtPA EV versus 45,2% placebo, $p < 0,04$).

Entretanto, o número de pacientes elegíveis para tratamento com rtPA EV é limitado por causa da janela de tempo restrita e pelas diversas contraindicações à administração de rtPA, limitando sua indicação a apenas 10 a 15% dos pacientes com AVCI (41, 42). Além disso, a terapia EV isoladamente leva à recanalização em apenas 40% dos pacientes com AVCI, e quando se considera os pacientes com oclusão de grande vaso (artéria carótida intracraniana, segmento proximal da ACM, ACA e ACP, e da artéria basilar), que correspondem entre 33 a 46% dos pacientes com AVCI (43, 44), esta taxa cai para 20% de recanalização (45-47).

Ainda que comprovado o seu benefício à população elegível, em comparação ao uso do placebo, 57 a 58% dos pacientes que recebiam tratamento com rtPA EV evoluíram para óbito ou incapacidade clínica como consequência do AVCI (48-50). Neste contexto, as limitações da terapia EV levaram à pesquisa por alternativas ao tratamento do AVCI. A possibilidade de intervenção intra-arterial, com injeção direta de trombolítico por cateter ou através da trombectomia mecânica por manipulação e extração do trombo, surgiu como possível alternativa para se buscar maior inclusão de pacientes elegíveis ao tratamento do AVCI agudo e com melhores taxas de recanalização e desfecho clínico.

Tratamento Endovascular

O estudo PROACT II (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*) foi o primeiro estudo clínico randomizado com resultado positivo, demonstrando benefício na injeção intra-arterial de trombolítico, quando comparada com placebo. Porém, o estudo foi conduzido no período anterior ao uso difundido do rtPA EV, comparando a injeção intra-arterial de pró-uroquinase recombinante (r-proUK) através de microcateter diretamente no vaso ocluído (ACM) com o grupo controle recebendo apenas heparina. Um total de 180 pacientes com ACVI, com início dos sintomas em menos de 6h e oclusão da ACM comprovada por arteriografia por cateter, foram randomizados para receber 9 mg de r-proUK intra-arterial mais heparina ($n = 121$) ou heparina apenas ($n = 59$) (51).

A taxa de recanalização foi de 66% para o grupo que recebeu r-proUK e 18% para o grupo controle, após 2 h de infusão. No seguimento de 3 meses após a randomização, 40% dos pacientes que receberam r-proUK apresentaram escore mRS entre 0 e 2 versus 25% dos pacientes controle ($p = 0,04$). Hemorragia intracraniana sintomática até 24 horas ocorreu em 10% dos pacientes com r-proUK e em 2% dos pacientes controle (51).

Nos anos seguintes, dois outros ensaios clínicos randomizados e controlados, avaliando a injeção intra-arterial de uroquinase, foram iniciados, porém precocemente descontinuados. O estudo MELT (*Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial*) (52), avaliando a injeção intra-arterial de uroquinase em pacientes com oclusão documentada da ACM (M1 e M2), foi suspenso após a aprovação do uso do rtPA no Japão, em 2005. O estudo AUST (*the Australian Urokinase Stroke Trial*) (53), avaliando a injeção intra-arterial de uroquinase em pacientes com AVCI de circulação posterior foi descontinuado em razão do lento recrutamento.

Desde então, nenhum estudo randomizado controlado foi realizado para a injeção intra-arterial de trombolítico. Apesar da suposição teórica de que a administração de trombolítico intra-arterial pode atingir níveis maiores de concentração dentro do trombo, estudos clínicos e experimentais não confirmaram de forma inequívoca a superioridade da seu uso intra-arterial sobre o uso EV (54).

Concomitantemente aos estudos de injeção intra-arterial de trombolítico, dispositivos endovasculares para a trombectomia mecânica foram sendo desenvolvidos com “*design*” específico para a circulação intracraniana. Os primeiros ensaios clínicos, não controlados e não randomizados, avaliando a utilização de dispositivos endovasculares no AVCI, utilizaram-se dos dados históricos do grupo controle do estudo PROACT II para comparação. O ensaio clínico MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) (55) demonstrou que as taxas de recanalização com o dispositivo de trombectomia *Merci Retriever* (*Concentric Medical, Mountain View, California*) eram maiores que as taxas do grupo placebo do PROACT II (46% e 18%, respectivamente). Demonstrou ainda que a recanalização estava associada a taxas maiores de escore mRS ≤ 2 no controle clínico de 3 meses.

Em 2004, a agência regulatória americana FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou a utilização do dispositivo *Merci Retriever* como o primeiro

dispositivo médico especificamente indicado para remoção de trombo em pacientes com AVCI (56). Anteriormente ao *Merci Retriever*, o *Concentric Retriever* era então o dispositivo endovascular de referência, aprovado em 2001 pelo FDA, para o uso na remoção de corpos estranhos da vasculatura periférica, coronariana e cerebral.

Posteriormente, um ensaio clínico multicêntrico, não controlado (57), avaliou 125 pacientes que foram tratados com a utilização do dispositivo de tromboaspiração *Penumbra* (*Penumbra, Alameda, Califórnia*). Este estudo demonstrou altas taxas de recanalização parcial ou completa (82%) e também reforçou a constatação prévia da associação da recanalização com maiores taxas de independência funcional ($mRS \leq 2$) em 90 dias. Em 2008 o dispositivo de tromboaspiração *Penumbra* foi aprovado pelo FDA, como substancialmente equivalente ao *Merci Retriever* para revascularização de pacientes com AVCI secundário à oclusão de grande vaso, dentro da janela terapêutica de 8 horas.

Em 2012, dois estudos clínicos controlados e randomizados avaliando a não inferioridade da nova geração de dispositivos de trombectomia, conhecidos como *stent retrievers*, em relação ao dispositivo *Merci*, foram publicados. O estudo TREVO 2 comparou a eficácia e segurança do *Trevo* *stent retriever* com o *Merci Retriever* em 178 pacientes com AVCI por oclusão de grande vaso, angiograficamente confirmados (oclusões da artéria carótida interna, segmentos M1 ou M2 da ACM, ou basilar e/ou artérias vertebrais). Esses pacientes não eram elegíveis ou apresentaram falha na resposta à terapia com rt-PA EV, e foram abordados dentro de 8 horas após o início dos sintomas. O estudo SWIFT comparou a eficácia e a segurança do dispositivo *Solitaire* *stent retriever* com o *Merci Retriever* em 113 pacientes com critérios de inclusão semelhantes aos do estudo TREVO 2 (58).

Ambos os ensaios demonstraram a superioridade dos dispositivos *stent retrievers* de nova geração *Trevo* e *Solitaire* em comparação ao *Merci Retriever* em termos de segurança e taxa de recanalização (86% dos pacientes do grupo *Trevo* obtiveram recanalização parcial ou total, versus 60% com *Merci retriever* no ensaio TREVO 2 e, 61% no grupo *Solitaire*, versus 24% no grupo *Merci Retriever* no ensaio SWIFT) (59).

Entretanto, no ano de 2013, os resultados de três ensaios clínicos randomizados (IMS III- *International Management of Stroke Study III*, SYNTHESIS *Expansion* e MR RESCUE- *Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy*) (60-62), avaliando o tratamento endovascular no AVCI, frearam

as perspectivas favoráveis em relação ao impacto da trombectomia mecânica no AVCI, mostrando a não superioridade do tratamento endovascular (EVT) sobre o tratamento EV com rtPA. Porém, esses estudos receberam diversas críticas em razão da sua metodologia, com viés de seleção e, sobretudo, em relação às técnicas endovasculares, que na sua maioria não utilizaram sistematicamente os dispositivos da nova geração.

O estudo IMS III (60) comparou a terapia combinada (rtPA EV seguida de tratamento endovascular) com o tratamento padrão de rtPA EV. De agosto de 2006 a abril de 2012, 656 participantes em 58 centros foram randomizados (aproximadamente 2 pacientes por centro por ano). O estudo foi interrompido precocemente por inutilidade, conforme definido nos seus objetivos pré-especificados (10% de diferença nos pacientes com mRS ≤ 2 em 90 dias). A proporção de pacientes com bom resultado foi ligeiramente, mas não significativamente, maior no grupo com tratamento endovascular (40,8% no braço EVT e 38,7% no braço rtPA EV). Também não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à taxa de mortalidade aos 90 dias, assim como na taxa de hemorragia intracerebral sintomática dentro das 30 horas após o início da infusão do rtPA.

Durante o longo período de inclusão (cerca de 6 anos), as modalidades de processamento de imagem, as técnicas de trombectomia e os dispositivos endovasculares tiveram uma evolução significativa e a utilização desta nova tecnologia foi parcialmente implementada no protocolo do IMS III, enfraquecendo a avaliação dos dados. Apenas 306 dos 656 participantes (46,6%) foram submetidos à angio TC pré tratamento, critério que não foi exigido para a inclusão no estudo. A inclusão de pacientes sem oclusão comprovada de grande vaso, em um estudo randomizado que avalia o impacto da recanalização endovascular, ilustra claramente uma fraqueza e um importante viés de seleção do estudo do IMS III.

Além disso, nos pacientes em que a angio TC foi realizada, a taxa de recanalização parcial ou completa foi diferente nos grupos rtPA EV + EVT versus rtPA EV (81% versus 35%, respectivamente, para oclusão da ACI, 86% versus 68% para oclusão de segmento M1 da ACM e 88% versus 77% para oclusão de segmento M2 da ACM). Portanto, em termos de recanalização, a trombectomia mecânica combinada se mostrou mais eficaz que o rtPA EV isolado em todos os sítios de oclusão e, como demonstrado no IMS III, a proporção de pacientes com

bom resultado clínico foi maior naqueles com reperfusão, indicando que, quando analisado desta forma, a trombectomia mecânica estaria associada a um bom resultado clínico (60).

Outra limitação importante do estudo do IMS III foi que as modalidades de tratamento endovascular adotadas foram extremamente heterogêneas: administração intra-arterial de rtPA (79% dos pacientes), trombectomia mecânica com dispositivos de primeira geração (45%) e apenas 1% com os dispositivos de segunda geração (60).

Como demonstrado pelos ensaios SWIFT e TREVO 2 (58, 59), os dispositivos de segunda geração são mais eficazes do que os dispositivos de primeira geração em termos de recanalização e resultados clínicos. Assim, os resultados do IMS III já eram considerados desatualizados, antes mesmo de serem publicados.

O estudo SYNTHESIS (63) foi um ensaio clínico multicêntrico randomizado italiano, comparando o tratamento padrão utilizando rtPA EV (iniciado dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas) ao tratamento endovascular (dentro de 6 horas após o início dos sintomas). Os pacientes que foram randomizados para o grupo EVT não receberam rtPA EV. Todas as modalidades EVT foram autorizadas. A demonstração da oclusão do vaso, assim como no IMS III, não foi uma condição prévia para inclusão no estudo. De fevereiro de 2008 a abril de 2012, 362 pacientes foram randomizados (3,5 pacientes por centro por ano). O desfecho primário (mRS 0 ou 1 em 90 dias) foi semelhante em ambos os grupos (30,4% no grupo EVT e 34,8% no grupo rtPA EV). A incidência de hemorragia intracraniana sintomática em 7 dias foi de 6% em ambos os grupos. Além disso, a taxa de mortalidade aos 90 dias não foi significativamente diferente entre os dois grupos .

Embora o período de inclusão tenha sido mais curto no estudo SYNTHESIS do que no IMS III (4 versus 6 anos), as mesmas limitações metodológicas e de seleção foram encontradas. Os métodos de avaliação por imagem, como angio TC ou angio RM não foram utilizados para determinar a presença de oclusão de grande vaso. Adicionalmente, a principal modalidade de EVT foi a injeção intra-arterial de rtPA (2/3 dos pacientes que receberam EVT), e os dispositivos de segunda geração (*Solitaire* e *Trevo*) foram utilizados em apenas 12,7% dos pacientes (63).

Duas outras limitações importantes foram encontradas no estudo SYNTHESIS, em relação à seleção de pacientes. Foram incluídos pacientes com

escore NIHSS de até 2, os quais têm probabilidade muito alta de boa recuperação clínica aos 3 meses, independentemente do tratamento administrado. Além disso, o rtPA EV não foi administrado no grupo endovascular. No estudo SYNTHESIS foi feita a comparação entre o tratamento com rtPA EV e o tratamento endovascular isolado, e não como tratamento combinado de rtPA EV e EVT. Como consequência, o grupo endovascular recebeu tratamento 1 hora depois que o grupo rtPA EV, o que explica parcialmente a equivalência relativa do tratamento endovascular e do tratamento com rtPA EV. Diante disso, não foi inesperado o resultado do SYNTHESIS reconfirmando os achados IMS III quanto à eficácia limitada do tratamento endovascular utilizando-se de métodos obsoletos (60, 63).

O estudo MR-RESCUE (62) foi um ensaio multicêntrico randomizado pequeno, controlado, realizado em 22 serviços na América do Norte (0,7 paciente por centro por ano). Pacientes entre 18 e 85 anos, com NIHSS de 6 a 29 e que tiveram um AVCI de circulação anterior por oclusão de grande vaso, foram randomizados dentro de 8 horas após o início dos sintomas para serem submetidos à tromboectomia mecânica (com dispositivos de primeira geração – *Merci Retriever* ou *Penumbra System*), ou para receberem cuidados médicos padrão. Todos os pacientes foram submetidos, previamente ao tratamento, à avaliação multimodal com TC ou RM do cérebro, o que permitiu a estratificação de acordo com a presença de um padrão de penumbra favorável versus um padrão não-favorável.

Entre os 118 pacientes elegíveis (recrutados ao longo de 7 anos), 64 foram randomizados para o grupo de EVT e 54 foram atribuídos ao grupo de cuidados padrão. No total, 68 dos 118 pacientes (57,6%) tiveram um padrão de penumbra favorável após o processamento das imagens. Os 118 pacientes foram classificados em 4 grupos: EVT / penumbra (34 pacientes); cuidados padrão / penumbra (34 pacientes); EVT / sem penumbra (30 pacientes); e cuidados padrão / sem penumbra (20 pacientes). Os testes de análise estatística para determinar se houve uma interação entre a atribuição do tratamento e o padrão de penumbra não demonstraram significância. Os escores médios mRS em 90 dias não foram significativamente diferentes entre os grupos. O número de pacientes com desfecho clínico em 90 dias (mRS 0 a 2) também não foi significativamente diferente entre os grupos. As taxas de mortalidade também não diferiram significativamente (62).

Ao contrário dos ensaios IMS III ou SYNTHESIS, a avaliação pré-tratamento no ensaio MR-RESCUE foi mais precisa, com a angio TC ou angio RM utilizadas

para identificar a presença de oclusão da circulação anterior proximal, e a avaliação do padrão de penumbra. No entanto, a seleção e avaliação dos pacientes no MR-RESCUE ainda apresentava pontos fracos. O número de pacientes em cada grupo foi pequeno (30 pacientes), reduzindo a força estatística para a sua análise. Como no SYNTHESIS e IMS III, foram utilizados dispositivos de trombectomia de primeira geração, deixando claro a limitação da eficácia do EVT com estes dispositivos em relação aos dispositivos de trombectomia de segunda geração. Além disso, o pós-processamento dos padrões de penumbra ainda exigia tempo. Apesar do desenvolvimento de modelos específicos, o *software* do estudo processou apenas 58% dos casos com sucesso em tempo real.

Além disso, no pós-processamento das imagens no laboratório central do estudo, em uma porcentagem elevada de casos (8%) houve mudança na classificação do padrão de penumbra. Também deve-se destacar que o tempo de inclusão para todos os pacientes neste estudo, independentemente do grupo atribuído, foi relativamente longo (de 5,2 a 5,8 horas), e isso pode ter desempenhado um papel importante nos resultados clínicos decepcionantes (62).

Em resumo, IMS III, SYNTHESIS e MR-RESCUE foram 3 ensaios importantes que enfrentaram as dificuldades de randomização para técnicas e dispositivos de trombectomia em rápida evolução.

Os principais pontos fracos desses ensaios foram:

- Longo período de inclusão (todos os estudos).
- Pequeno número de pacientes por centro por ano (todos os estudos).
- Inadequada imagem pré-operatória, incluindo a ausência de angio TC ou angio RM para confirmar oclusão de grande vaso (IMS III e SYNTHESIS).
- Comparação do rtPA EV com o EVT isolado (SYNTHESIS e MR-RESCUE): a abordagem combinada (EVT em conjunto com rtPA EV) permite início do tratamento precocemente e disponibiliza a eficácia da trombólise química já comprovada.
- Heterogeneidade das técnicas EVT, com a maioria delas não mais utilizadas. A administração intra-arterial de fibrinolíticos, bem como o tratamento com dispositivos de trombectomia de primeira geração, tornou-se desatualizada com o desenvolvimento de dispositivos de trombectomia de segunda geração.

Finalmente, em 2015, cinco estudos clínicos randomizados (MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT-PRIME e REVASCAT) (30, 35, 64-66) demonstraram contundente evidência do benefício clínico da trombectomia mecânica no tratamento do AVCI causado por oclusão de grande vaso.

O ensaio clínico randomizado MR CLEAN (*Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke*) (64) forneceu a primeira evidência de que a trombectomia mecânica, dentro da janela de 6 horas após o início dos sintomas, melhora o desfecho clínico em 90 dias, comparado com o tratamento médico padrão em que 90,6% receberam rtPA EV dentro de 4,5 horas. Pacientes com AVCI agudo, apresentando oclusão confirmada de artéria proximal, foram randomizados em 1 de 16 centros na Holanda para tratamento médico padrão (n = 267) ou o para tratamento médico padrão seguido por tratamento intra-arterial (predominantemente com *stent retriever*) (n = 233). Os resultados clínicos foram melhores para os pacientes que foram submetidos ao tratamento intra-arterial (mRS 0-2: 32,6% para EVT versus 19,1% rtPA EV; $p < 0,01$).

No estudo ESCAPE (*Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke*) (30), 316 pacientes apresentando AVCI dentro de 12 horas do início dos sintomas, com oclusão de artéria proximal confirmada por angio TC foram randomizados em 22 centros globais, para a melhor terapia médica padrão (78% receberam rtPA EV no grupo controle) ou para o tratamento intra-arterial associado a melhor terapia padrão (86% utilizaram *stent retriever*). O estudo foi interrompido precocemente devido à constatação da eficácia da terapia endovascular (mRS ≤ 2 : 53,0% para EVT versus 29,3% para o controle, $p < 0,01$) e redução de mortalidade de 19 para 10% ($p=0,04$).

Dentre os critérios de inclusão por imagem, a presença de moderada ou boa rede de colaterais, preenchendo $> 50\%$ da circulação pial da ACM, avaliada por angio TC, preferencialmente multifase, foi exigida. Trombólise EV foi realizada em 76% dos pacientes. Neste estudo, a condução otimizada do organograma de tratamento, com tempo mandatório entre estudo de imagem e punção arterial de até 60 minutos e de tempo de procedimento até 30 minutos (punção até reperusão), destacaram o tempo curto entre o início dos sintomas e a recanalização, com tempo médio de apenas 241 minutos. De modo que apenas 15,5% dos pacientes foram tratados além de 6 horas do início dos sintomas.

Um terceiro estudo, o EXTEND-IA (*the Australian Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits Intra-Arterial*) (35), utilizou imagens de perfusão por TC, análogas ao MR RESCUE, para randomizar os pacientes com padrões de *mismatch* favoráveis para o tratamento com rtPA EV comparados com o tratamento com rtPA EV associado a trombectomia mecânica com *stent retriever*, dentro da janela de 4,5 horas de sintomatologia. Foi utilizado o *software* RAPID para processamento automatizado dos mapas de perfusão, estabelecendo-se os critérios de inclusão: *core* < 70 ml, razão de *mismatch* > 1,2. Todos os pacientes randomizados receberam terapia EV com rtPA e iniciaram o procedimento de trombectomia até 6h do início dos sintomas. Após a publicação dos resultados do MR CLEAN, o estudo foi interrompido precocemente por eficácia técnica a favor do tratamento endovascular, após a inclusão de apenas 35 pacientes em cada grupo, e também encontrou benefício do EVT no desfecho clínico (mRS $\leq$ 2: 71,4% para o rtPA EV em conjunto com EVT versus 40,0% para rtPA EV; $p < 0,01$).

Um quarto estudo randomizado e controlado, SWIFT PRIME (*Solitaire with Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment*) (65), também foi interrompido precocemente após incluir 196 pacientes em 39 centros nos Estados Unidos e na Europa, devido à comprovação da eficácia do tratamento endovascular. Nos 71 primeiros pacientes do estudo, foi exigida a seleção por imagem com estudo por perfusão, definindo a área de penumbra alvo com os parâmetros do *software* RAPID definidos como: *core* isquêmico < 50 ml, tecido isquêmico com tempo de pico crítico ($T_{max} > 10$ s) < 100 ml, volume de *mismatch* > 15 ml e razão de *mismatch* > 1,8. Nos 125 pacientes seguintes, o critério de perfusão não foi exigido.

Este estudo demonstrou que em pacientes tratados com rtPA EV com oclusão de grande vaso da circulação anterior, capazes de receber intervenção endovascular dentro de 6 horas, a associação de trombectomia mecânica, com *stent retriever Solitaire*, foi superior à terapia EV isolada (mRS $\leq$ 2: 60,2% para EVT versus 35,5% para rtPA EV, $p < 0,01$).

O estudo clínico randomizado REVASCAT (66), publicado em abril de 2015, fora planejado para incluir 690 pacientes, mas foi interrompido precocemente por causa da publicação dos resultados positivos dos estudo clínicos randomizados antecessores. Entre fevereiro de 2012 e dezembro de 2014, 206 pacientes foram incluídos (os quais não eram elegíveis para rtPA EV ou não obtiveram recanalização após 30 minutos do início do rtPA EV). Os pacientes foram então randomizados para

receber ou não receber o tratamento endovascular até 8 horas do início dos sintomas, que foi realizado utilizando o *stent retriever Solitaire*. O desfecho primário foi o escore mRS, que mostrou um *odds ratio* de melhoria na sua distribuição de 1,7 (1,05-2,8) favorecendo a trombectomia mecânica. Também mostrou que a independência funcional foi maior em braço de trombectomia, com 43,7% dos pacientes com mRS ≤ 2 contra 28,3% no grupo controle. Não houve diferença entre os grupos nas variáveis de segurança, mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática em 90 dias.

Tomados em conjunto, os resultados destes 5 ensaios estabeleceram um novo padrão de assistência para cerca de 20% dos pacientes com AVC, que se apresentam com oclusão de artéria proximal. No entanto, algumas ressalvas precisam ser consideradas em relação à extensão destes resultados para a aplicação prática em países em desenvolvimento, como o Brasil. Primeiramente, estes resultados positivos foram obtidos em centros integrais de AVC de alto volume e com grande experiência no tratamento com rtPA EV, além da disponibilidade de equipes de AVC em tempo integral, sala de angiografia e de estudos de neuroimagem multimodal. A reprodutibilidade dos resultados em nosso sistema de saúde requer redes de atendimento do AVCI eficientes, capazes de identificar candidatos elegíveis para o tratamento endovascular e encaminhá-los imediatamente para um centro integral de AVC. Isso representa um desafio especial no Brasil, dada a suas dimensões continentais e disparidades geoeconômicas, onde menos de 1% dos pacientes com AVC têm acesso à trombólise endovenosa e internação em uma unidade especializada em AVC (45).

Especificamente para a realização da trombectomia mecânica, fatores limitantes a sua implementação em todo o território nacional estão relacionados à escassez de centros integrais de AVC equipados com salas de angiografia e métodos modernos de diagnóstico por imagem, além da falta de unidades de AVC com equipe especializada no atendimento do AVC e equipes de neurointervenção treinadas e disponíveis 24h. Além das limitações logísticas e estruturais, o não reembolso dos dispositivos de trombectomia pelo sistema público de saúde, limita a sua utilização a poucos centros hospitalares públicos, que alocam recursos próprios para a aquisição destes dispositivos.

Na última década houve importante progresso no desenvolvimento da educação, assistência e pesquisa sobre o AVC em todo o território nacional

brasileiro. Grande parte deste avanço se deu a partir de medidas adotadas pelas sociedades médicas, sem vínculo governamental (45) com participação no projeto Nacional de AVC. Em 2012, o combate ao AVC ganhou respaldo político do Ministério da Saúde, que considerou prioridade nacional de atenção à saúde do Ministério da Saúde – portaria no 665 (46). Dentre as principais ações políticas deste programa nacional, encontrou-se o investimento na criação de centros de AVC estratificados em três níveis de atendimento, de acordo com a complexidade do hospital; e o custeio centralizado no Ministério da Saúde da medicação trombolítica (rtPA).

No entanto, nenhuma política de investimento específica tem sido feita no sentido de desenvolver a terapia endovascular nos centros de AVC, apesar da trombectomia mecânica ser considerada modalidade terapêutica essencial aos centros de alta complexidade. Por outro lado, a inexistência de grandes séries nacionais, que demonstrem a segurança e a eficácia da trombectomia mecânica nestes centros integrais, impede o direcionamento das ações políticas ao desenvolvimento desta modalidade terapêutica no sistema público de saúde brasileiro.

O presente estudo se propôs a analisar os resultados referentes à segurança e à eficácia da trombectomia mecânica realizada na fase aguda dos pacientes com diagnóstico de AVCI, no Serviço de Radiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP).

Objetivos

Objetivos

Verificar a taxa de recanalização e o desfecho clínico em 3 meses nos pacientes submetidos à trombectomia mecânica para tratamento de AVCI agudo, realizadas no HC-FMRP da Universidade de São Paulo, no período de junho de 2011 a março de 2016.

Pacientes e Métodos

Pacientes e Métodos

Foi realizada revisão de dados coletados de forma prospectiva e consecutiva de todos os pacientes com AVCI tratados por trombectomia mecânica, entre junho de 2011 e fevereiro de 2016, na Unidade de Emergência do HC-FMRP da Universidade de São Paulo.

Protocolo terapêutico do AVCI

Os pacientes foram selecionados de acordo com o protocolo de tratamento do AVCI agudo do HC-FMRP da Universidade de São Paulo, que se baseia nas diretrizes brasileiras para tratamento do AVCI (67-69). Essencialmente, o protocolo institucional inclui 2 estratégias para a recanalização endovascular: trombectomia mecânica primária ou tratamento combinado (trombólise EV associada à trombectomia mecânica). O tratamento combinado foi indicado para os pacientes elegíveis ao tratamento EV com rtPA, e com diagnóstico confirmado por método de imagem de oclusão de grande vaso (segmentos proximais da ACM, ACA e ACP; carótida interna ou basilar). Nestes casos, o paciente foi encaminhado à sala de angiografia para realização da trombectomia mecânica imediatamente após o início da terapia EV com trombolítico na dose de 0,9mg/kg de peso (máximo de 90 mg) com administração de 10% em *bolus* e o restante em bomba de infusão em 60 minutos.

Para os pacientes com AVCI da circulação anterior e contra-indicação à trombólise EV, a trombectomia mecânica foi considerada como estratégia primária de reperfusão, exceto nos casos com evidências de sinais precoces de isquemia envolvendo mais de 1/3 do território arterial da ACM na TC (ASPECTS menor que 6) ou constatação de janela de tempo desde o início dos sintomas maior que 6 horas.

Trombectomia primária também foi realizada, independentemente da janela de tempo do início dos sintomas, para aqueles pacientes admitidos com AVCI de circulação anterior ao despertar (*“wake-up stroke”*), porém vistos assintomáticos dentro das últimas 24 horas, associado a um escore ASPECTS maior que 6; e

também para pacientes com AVCI de circulação posterior, quando não elegíveis para a trombólise EV.

Avaliação Clínica e Radiológica

A gravidade do AVCI foi avaliada pela escala NIHSS na admissão hospitalar, conduzida por neurologista vascular, seguida imediatamente por TC de crânio, com disponibilidade de complementação por angio TC ou doppler de carótidas e transcraniano para definição do sítio de oclusão vascular. A interpretação da TC de crânio foi realizada em conjunto pelas equipes de radiologia, neurologia e neurointervenção, considerando o escore ASPECTS para quantificação de sinais precoces de lesão isquêmica.

Procedimento de Neurointervenção

Todos os procedimentos foram executados por membro da equipe de Neurointervenção da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, composta por 4 neurorradiologistas intervencionistas, oferecendo cobertura de 24h, 7 dias/ semana, para atendimento de urgência. A mesma equipe também era responsável pelos procedimentos de embolização dos aneurismas cerebrais rotos e pelo tratamento das emergências hemorrágicas, quando abordáveis por via endovascular.

Os procedimentos foram realizados em sala de angiografia, equipada com angiógrafo modelo *Advant-X (General Electrics Healthcare)* até julho de 2015, quando foi substituído por modelo *Allura XPER FD-10 (Philips Healthcare)*. Os procedimentos foram conduzidos sob supervisão anestésica, sendo a indicação do método anestésico a ser adotado (anestesia local, sedação anestésica ou anestesia geral) decidida a partir das condições clínicas do paciente, em consenso entre as equipes de anestesia e de neurointervenção. Todos os procedimentos foram realizados através de cateter guia (6F ou 7F), continuamente perfundido com solução de 40 mg de verapamil ou de 10 mg de milrinone, diluído em 1000 ml de soro fisiológico (0,9%).

Os materiais para trombectomia utilizados foram: *stent Solitaire* (Covidien, Irvine, California), sistema de tromboaspiração *Penumbra* (Penumbra, Alameda, California), sistema de tromboaspiração 5 *MAX-ACE* (Penumbra, Alameda, California), e *stent Trevo* (Stryker, Kalamazoo, Michigan). Quando oclusão proximal carotídea ou vertebral foi identificada, angioplastia com colocação stent, respectivamente, *stent Wallstent* e *stent Express* (ambos Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts), foi realizada antes do procedimento para trombectomia distal. Os *stent retrievers* foram disponibilizados como parte da quota anual de compra de insumos hospitalares, logo, a sua utilização foi sistematizada desde o início do estudo. Os dispositivos de tromboaspiração foram incluídos posteriormente ao início do estudo, portanto utilizados em menor número de casos.

Seguimento

Controle tomográfico foi realizado imediatamente após a trombectomia, assim como nas 24-48 horas após o tratamento, quantificando a extensão da área de infarto e avaliando a ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática. Para essa análise, foi utilizada a classificação do estudo ECASS III (*The 2008 European Cooperative Acute Stroke Study III*), definida como o surgimento de hematoma parenquimatoso dentro de 36 horas, associado a aumento na pontuação pela escala NIHSS de 4 ou mais pontos, ou associada a morte.

Com relação à eficácia do tratamento endovascular, foram avaliadas as taxas de sucesso de reperfusão cerebral imediata e de bom desfecho clínico em 3 meses. Foi considerado sucesso na reperfusão os escores 2b e 3 pela escala TICI (*Thrombolysis In Cerebral Infarction*), que varia de 0 (sem reperfusão) a 3 (reperfusão completa). O seguimento clínico foi avaliado por neurologista vascular, desde a alta hospitalar até o retorno ambulatorial em 3 meses, utilizando-se a escala modificada de Rankin (mRS), considerando o score menor ou igual a 2 como independência funcional (bom desfecho clínico).

Foram considerados desfechos primários relacionados à segurança: a ocorrência de óbito nos três primeiros meses após o AVCI e a ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática, segundo a classificação utilizada no estudo ECASS III, definida como o surgimento de hematoma parenquimatoso dentro de 36

horas, associado a aumento na pontuação pela escala NIHSS de 4 ou mais pontos, ou associada a morte.

Análise Estatística

A média e o desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQR) foram calculados para a estatística descritiva das variáveis numéricas, conforme apropriado. Porcentagem e modo foram usados para descrever variáveis categóricas. Utilizou-se o teste t de *Student*, teste de *Mann-Whitney*, e o teste exato de *Fisher* como apropriado para análises univariadas. A porcentagem de recanalização, porcentagem de escores mRS inferiores ou iguais a 2 aos 3 meses de controle clínico, taxas de hemorragia sintomática e as taxas de mortalidade no presente estudo foram comparadas com aquelas observadas nos últimos ensaios clínicos. O valor de $P < 0,05$ (2 lados) foi utilizado como limiar para significância estatística. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS versão 20.0 (*IBM Corp., Armonk, New York*).

Resultados

Resultados

Aspectos Gerais

No período de junho de 2011 a fevereiro de 2016, 161 pacientes foram submetidos à trombectomia mecânica para tratamento endovascular no AVCI. A média de idade dos pacientes foi de $65 \pm 14,6$ anos (faixa de 21-89 anos), com escore NIHHS de admissão hospitalar com mediana de 19 pontos (IQR 15 – 24). Entre os 161 pacientes, 93 (57,8%) eram do sexo masculino e 68 (42,2%) eram do sexo feminino. Foi observada a presença de doenças crônicas prévias nestes pacientes, conforme a seguinte distribuição: 125 (77,6%) apresentavam hipertensão, 50 (31,1%) doença arterial coronariana, 47 (29,2%) fibrilação atrial, 30 (18,6%) *diabetes mellitus*, 21 (13%) doença pulmonar obstrutiva crônica e 8 (5%) doença renal crônica. Essas características estão expostas na Tabela 3.

Tabela 3. Dados demográficos dos pacientes do estudo.

Variável (n = 161)	N (%)
Masculino	93 (57,8%)
Feminino	68 (42,2%)
Hipertensão Arterial	125 (77,6%)
Fibrilação Atrial	47 (29,2%)
Diabetes Mellitus	30 (18,6%)
Doença Renal Crônica	8 (5%)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	21 (13%)
Doença Arterial Coronariana	50 (31,1%)

Aspectos Radiológicos

Todos os pacientes foram submetidos a exame diagnóstico de imagem vascular previamente ao procedimento de trombectomia (angio TC com ou sem

doppler transcraniano e de carótidas). A mediana do escore ASPECTS de admissão foi de 10 (IQR 9-10). A topografia da oclusão vascular apresentou a seguinte distribuição (Figura 6): ACM (42,3%, sendo 38,5% no segmento M1 e 3,8% no M2), ACI distal (26%), oclusão *tandem* da ACI - oclusão de vaso intracraniano e da carótida interna cervical (12,5%), ACI proximal (0,6%), ACP (P1 0,6%), artéria basilar (15%), dois ou mais territórios (3,1%).

Figura 6. Diagrama representativo da topografia de oclusão arterial nos pacientes com AVCI submetidos à trombectomia.

Aspectos do procedimento

Trombectomia primária, sem administração prévia de rtPA EV, foi a estratégia endovascular mais indicada, em 54,2% dos casos, enquanto a trombectomia com terapia EV combinada representou 45,8% dos casos. O tempo médio entre o início dos sintomas e a recanalização foi 378 ± 132 minutos. O tempo médio de procedimento foi $62,5 \pm 43$ minutos. Recanalização (TICI de 2b e 3) foi obtida em 76% dos pacientes. Independência clínica ($mRS \leq 2$) foi observada em 36% dos pacientes em 3 meses. Ocorrência de hemorragia sintomática foi vista em

7% dos casos e a mortalidade geral foi de 23%. Angioplastia da carótida cervical com colocação de *stent* foi realizada em 18,7% dos casos (Figura 7). Foi realizada angioplastia com liberação de *stent* na artéria intracraniana em 7 casos, como a única opção para manter a artéria recanalizada pérvia.

Figura 7. Angioplastia com colocação de *stent* na fase aguda. Figura 7A. Angiografia com subtração digital demonstrando oclusão da carótida interna na sua origem. Figura 7B. Dilatação da estenose com balão. Figura 7C. Controle após liberação de *stent* e angioplastia. Figura 7E. Navegação do microcateter além do trombo de “T” carotídeo. Figura 7F. Posicionamento do *stent retriever* através do trombo. Figura 7G. Controle angiográfico final, com restituição da perfusão distal (TICI 3).

Anestesia geral foi a opção anestésica adotada em 68% dos procedimentos. Em relação ao tipo de material de trombectomia utilizado, o *stent retriever Solitaire* foi o dispositivo mais utilizado, tendo sido adotado em 86,5% dos casos (Figura 8).

Figura 8. Acidente vascular cerebral isquêmico de artéria cerebral média (ACM) direita tratado por trombectomia mecânica com *stent retriever*. Figura 8A: angiografia com subtração digital evidenciando oclusão do segmento M1 da ACM direita (seta). Figura 8B: *stent retriever* posicionado através do trombo. Figura 8C: controle angiográfico após a trombectomia. Figura 8D: trombo aderido ao *stent retriever*.

A utilização deste dispositivo foi sistematizada desde o início do estudo, devido a sua disponibilidade na cota programada de compra anual de materiais pelo hospital. A utilização do dispositivo de tromboaspiração (*5MAX ACE* e *Penumbra System, Penumbra, Alameda, California*) foi menor (10% dos casos) por sua compra ter sido autorizada tardiamente na programação orçamentária do hospital, e a sua disponibilidade inicial foi possível somente através de doações pelo fabricante.

Dentro do subgrupo utilizando o método de tromboaspiração, nossa série com o registro dos 15 casos utilizando o dispositivo *5MAX ACE* (Figura 9), demonstrou os seguintes resultados: tempo médio do procedimento variando de $60,6 \pm 31,3$ minutos; TICI 2b-3 em 80% dos casos; taxa de mortalidade em 3 meses de 13,3% e incidência de independência funcional em 3 meses ($mRS \leq 2$) de 60%. Neste subgrupo nenhum evento hemorrágico foi registrado (Tabela 4).

Figura 9. Acidente vascular cerebral isquêmico de artéria cerebral média (ACM) esquerda tratado por trombectomia mecânica com dispositivo de tromboaspiração 5MAX ACE. Figura 9A. Angiografia com subtração digital evidenciando oclusão do segmento M1 da ACM esquerda (seta). Figura 9B. extremidade distal do cateter 5MAX ACE (seta) posicionado no interior do trombo. Figura 9C. controle angiográfico após a trombectomia.

Tabela 4. *Stent retrievers* (Solitaire ou Trevo) versus técnica ADAPT (5MAX-ACE).

	<i>Stent retrievers</i> (n=139)	ADAPT (n=15)	<i>p</i>
Idade (média; intervalo; DP)	65,9 (21-89; 14,1)	66,1 (34-92; 13)	0,981
Masculino (n, %)	80 (57,5)	9 (60)	1,000
NIHSS na admissão (média; mediana; intervalo; DP)	19,8; 20 (3-40; 7,1)	21,2; 22 (6-30; 7,4)	0,299
mRS na admissão (média; mediana; intervalo; DP)	0,3; 0 (0-5; 0,95)	0,6; 0 (0-3; 1)	0,137
Recanalização (mTICI 2b/3) (n, %)	101 (72,6)	12 (80)	0,825
Recanalização (mTICI 3) (n, %)	60 (43,1)	9 (60)	0,178
Tempo de procedimento (média; intervalo; DP)	62 (8-260; 42)	60,6 (15-120; 31,3)	0,640
Independência funcional em 3 meses (mRS$\leq$2) (n, %)	46 (33)	9 (60)	0,103
Hemorragia sintomática (n, %)	11 (7,9)	0 (0)	0,311
Mortalidade em 3 meses (n, %)	36 (25,8)	2 (13,3)	0,231

Circulação Anterior

Comparativo em relação à independência funcional

Foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes com AVCI de circulação anterior com independência funcional em 3 meses ($mRS \leq 2$) e aqueles sem independência funcional ($mRS > 2$). Foram avaliadas características destes dois grupos e foi observada diferença estatística para as variáveis: idade, hipertensão arterial, escore NIHSS na admissão, tempo de procedimento, escore TICI e ocorrência de hemorragia cerebral. Não houve diferença significativa em relação ao sexo e outras doenças crônicas (Tabela 5).

No grupo sem independência funcional ($mRS > 2$), foi observada uma média de idade mais elevada em relação ao grupo com $mRS \leq 2$. No primeiro grupo, 29,3% desses pacientes tinham 80 anos ou mais, enquanto apenas 0,8% do primeiro grupo pertenciam a essa faixa etária. A hipertensão arterial também esteve associada com um pior desfecho clínico, estando presente em 85,4% dos pacientes com $mRS > 2$ e em 64,7% com $mRS \leq 2$. A mediana do escore NIHSS na admissão foi de 20 no grupo com $mRS > 2$ e 17 com $mRS \leq 2$ (Tabela 5).

Foi observado ainda um tempo médio de procedimento maior no grupo com pior desfecho clínico ($mRS > 2$: 74 minutos; $mRS \leq 2$: 49 minutos). Houve sucesso na reperfusão (TICI 2b-3) em 96,1% dos pacientes com bom desfecho clínico ($mRS \leq 2$) e em 60% com pior desfecho clínico ($mRS > 2$). A ocorrência de hemorragia cerebral ocorreu em 12,2% dos pacientes com pior desfecho clínico ($mRS > 2$) e em nenhum paciente com independência funcional (Tabela 5).

Tabela 5. Dados dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de circulação anterior divididos em dois grupos de acordo com a independência funcional (mRS≤2) ou não (mRS>2) após 3 meses.

	mRS≤2 (n=51)	mRS>2 (n=82)	p
Idade (média; intervalo; DP)	58,6 (21-88; 14,8)	69,7 (34-89; 12,5)	<0,001
Idade ≥ 80 anos (n, %)	5 (0,8)	24 (29,3)	0,009
Sexo Masculino (n, %)	31 (60,8)	41 (50)	0,283
Doenças crônicas prévias			
Hipertensão arterial	33 (64,7)	70 (85,4)	0,010
<i>Diabetes mellitus</i>	10 (19,6)	16 (19,5)	1,000
Fibrilação atrial	14 (27,5)	29 (35,4)	0,446
Doença renal crônica	0 (0)	6 (7,3)	0,082
Doença pulmonar obstrutiva crônica	6 (11,8)	14 (17,1)	0,463
Doença coronariana	17 (33,3)	28 (34,1)	1,000
mRS prévio ao AVCI (mediana; média; intervalo; DP)	0; 0,39 (0-5, 1)	0, 0,48 (0-5, 1)	0,501
NIHSS na admissão (mediana; média; intervalo; DP)	17; 16,2 (3-26; 5,7)	20; 20,3 (4-40; 5,6)	<0,001
Recebeu r-tPA endovenoso (n, %)	26 (51,1)	37 (45,1)	0,587
Anestesia Geral (n, %)	32 (62,7)	55 (67,1)	0,708
Escore TICI (média; intervalo; DP)*	3; 2,6 (2-3; 0,48)	2; 1,9 (0-3; 0,96)	<0,001
Recanalização TICI=2b/3 (n, %)	49 (96,1)	48 (60)	<0,001
Tempo indeterminado do início dos sintomas (n, %)	9 (17,6)	14 (17,1)	1,000
Tempo entre início dos sintomas e recanalização (min) (média; intervalo; DP)	352,3 (146-660; 121,9)	376,7 (168-855; 118,7)	0,405
Tempo entre início dos sintomas e recanalização ≤ 6 h (n, %)	23 (45,1)	31 (37,8)	0,627
Tempo entre início dos sintomas e recanalização > 6 h (n, %)	17 (33,3)	34 (41,5)	0,627
Tempo de procedimento (minutos) (média, intervalo, DP)**	49 (10-140; 29,8)	74 (16-260; 46,7)	<0,001
Implante de <i>stent</i> na carótida (n, %)	12 (23,5)	18 (21,9)	1,000
Hemorragia intracraniana sintomática (n, %)	0 (0)	10 (12,2)	0,013

* TICI foi considerado 0, 1, 2 e 3 (não foram discriminados nesta análise os valores intermediários 2a e 2b).

** Os casos que não recanalizaram (TICI 0, 1 ou 2a), o tempo de procedimento foi considerado 120 minutos (2 horas).

Comparativo em relação à ocorrência de óbito

Adicionalmente, foi realizada uma análise comparativa entre os pacientes com AVCI de circulação anterior com óbito em 3 meses ($mRS = 6$) e aqueles que sobreviveram ($mRS \leq 5$). Entre as características avaliadas desses dois grupos, foi observada diferença estatística nas variáveis: idade, tempo de procedimento, escore TICI e ocorrência de hemorragia cerebral. No grupo com óbito aos 3 meses ($mRS = 6$), foi observada uma média de idade mais elevada em relação ao grupo com $mRS \leq 5$ (71,3 versus 63,9). No primeiro grupo, 39,3% desses pacientes tinham 80 anos ou mais, enquanto apenas 17,1% do primeiro grupo pertenciam a essa faixa etária (Tabela 6).

Foi observado ainda um tempo de procedimento médio maior no grupo com óbito ($mRS = 6$: 85,2 minutos; $mRS \leq 5$: 59,5 minutos). Ocorreu sucesso na reperfusão (TICI 2b-3) em 80% dos pacientes com $mRS \leq 5$ e em 46,4% com $mRS = 6$. A ocorrência de hemorragia cerebral ocorreu em 17,9% dos pacientes com óbito em 3 meses ($mRS = 6$) e 4,8% no grupo sobrevivente (Tabela 6).

Não houve impacto estatístico da colocação de *stent* carotídeo cervical, sobre a incidência de óbito (óbito: 17,1% x não óbito: 17,9% $p = 1$) ou de bom desfecho clínico em 3 meses ($mRS \leq 2$: 13,7% x $mRS > 2$: 19,5% $p = 0.48$), dentro do subgrupo de AVCI de circulação anterior. A incidência de óbito nos pacientes com colocação de *stent* carotídeo cervical foi de 21,7% (Tabela 5, 6).

Circulação Anterior versus Posterior

Foram analisadas comparativamente as seguintes variáveis entre os pacientes com AVCI de circulação anterior e posterior: recanalização (TICI 2b-3), independência funcional em 3 meses ($mRS \leq 2$), ocorrência de hemorragia sintomática e mortalidade. Foi observada uma independência funcional em 3 meses maior (37,5% versus 29,6%) e uma mortalidade menor (21% versus 33%) no grupo de AVCI de circulação anterior em relação ao grupo de circulação posterior. Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 7).

Tabela 6. Dados dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de circulação anterior divididos em dois grupos de acordo com a sobrevida (mRS≤5) ou óbito (mRS=6) após 3 meses.

	Sobrevida (n=105)	Óbito (n=28)	p
Idade (média; intervalo; DP)	63,9 (21-89; 14,1)	71,3 (34-87; 14,2)	0,009
Idade ≥ 80 anos (n, %)	18 (17,1)	11 (39,3)	0,019
Sexo Masculino (n, %)	59 (56,2)	13 (46,4)	0,398
Doenças crônicas prévias			
Hipertensão arterial	80 (76,2)	23 (82,1)	0,616
<i>Diabetes mellitus</i>	18 (17,1)	8 (28,6)	0,187
Fibrilação atrial	36 (34,3)	7 (25)	0,496
Doença renal crônica	3 (2,9)	3 (10,7)	0,107
Doença pulmonar obstrutiva crônica	14 (13,3)	6 (21,4)	0,370
Doença coronariana	33 (31,4)	12 (42,9)	0,269
mRS prévio ao AVCI (mediana; média; intervalo; DP)	0; 0,5 (0-5; 1,1)	0; 0,2 (0-3; 0,68)	0,155
NIHSS na admissão (mediana; média; intervalo; DP)	19; 18,1 (3-29; 5,8)	20; 21 (13-40; 6)	0,072
Recebeu r-tPA endovenoso (n, %)	51 (51)	12 (44,4)	0,665
Anestesia Geral (n, %)	67 (63,8)	20 (71,4)	0,509
Escore TICI (média; intervalo; DP)*	2; 2,3 (0-3; 0,79)	2; 1,84 (0-3; 1)	0,035
Recanalização TICI=2b/3 (n, %)	84 (80)	13 (46,4)	0,005
Tempo indeterminado do início dos sintomas (n, %)	17 (16,2)	6 (21,4)	0,575
Tempo entre início dos sintomas e recanalização (min) (média; intervalo; DP)	369 (146-855; 127)	360 (241-620; 83,1)	0,718
Tempo entre início dos sintomas e recanalização ≤ 6 h (n, %)	42 (40)	12 (42,9)	0,404
Tempo entre início dos sintomas e recanalização > 6 h (n, %)	43 (41)	8 (28,6)	0,404
Tempo de procedimento (minutos) (média; intervalo; DP)**	59,5 (10-182; 36)	85,2 (16-260; 59)	0,027
Implante de stent na carótida (n, %)	24 (22,8)	6 (21,4)	1,000
Hemorragia intracraniana sintomática (n, %)	5 (4,8)	5 (17,9)	0,034

* TICI foi considerado 0, 1, 2 e 3 (não foram discriminados nesta análise os valores intermediários 2a e 2b).

** Os casos que não recanalizaram (TICI 0, 1 ou 2a), o tempo de procedimento foi considerado 120 minutos (2 horas).

Tabela 7. Dados relativos à eficácia e segurança da trombectomia da circulação anterior em relação à circulação posterior.

	Circulação anterior (n=133)	Circulação posterior (n=27)	<i>p</i>
Recanalização (TICI 2b/3) (n, %)	96 (72,1)	23 (85,1)	0,323
Independência funcional (mRS≤2) (n, %)	50 (37,5)	8 (29,6)	0,513
Hemorragia sintomática (n, %)	10 (7,5)	1 (3,7)	1,000
Mortalidade (n, %)	28 (21)	9 (33,3)	0,211

Estudo atual versus Ensaios Clínicos Randomizados

Os desfechos relacionado à eficácia (taxa de sucesso de recanalização, TICI 2b-3, e incidência de independência funcional em 3 meses, mRS ≤ 2) e segurança (taxa de mortalidade e incidência de hemorragia intracraniana sintomática) foram comparados aos 5 primeiros grandes estudos que demonstraram a superioridade da trombectomia mecânica na era dos dispositivos de última geração: MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT-PRIME, EXTEND-IA e REVASCAT (Tabela 8).

Em relação à eficácia, a taxa de sucesso de recanalização (TICI 2b-3) do nosso estudo (75,9%), demonstrou resultados semelhantes aos observados nos estudos recentes ESCAPE (72,4%), EXTEND-IA (86%) e REVASCAT (65%). Essa taxa de sucesso de recanalização foi superior em nosso estudo, quando comparada com a taxa observada no MR CLEAN (58,7%) e inferior à taxa observada no SWIFT-PRIME (88%). Os desfechos em relação à independência funcional em 3 meses (36%), não tiveram diferença estatística com os estudos REVASCAT (43,7%) e MR CLEAN (32,6%); entretanto, foram inferiores aos estudos ESCAPE (53%), EXTEND-IA (71%) e SWIFT-PRIME (60%) (Tabela 8).

Em relação à segurança (taxa de mortalidade e incidência de hemorragia intracraniana sintomática), os resultados foram semelhantes aos observados nos estudos recentes MR CLEAN, EXTEND-IA e REVASCAT. Os desfechos comparados não apresentaram diferença estatística com estes 3 estudos. Em nossa série a taxa de mortalidade em 3 meses foi maior quando comparada com os resultados dos estudos ESCAPE e SWIFT-PRIME (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados do estudo atual comparado a cinco grandes estudos clínicos randomizados que avaliaram a trombectomia como tratamento no acidente vascular cerebral agudo.

Estudo	Tratamento	Recanalização	mRS ≤ 2 em	Hemorragia	Mortalidade
(Ano)	Endovascular	(TICI=2b e 3)	3 meses	Intracraniana	em 3 meses
	(n)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MR-CLEAN					
(2014)	233	115/196 (58,7)	76 (32,6)	14 (6)	49 (21)
		p<0,001	p=0,516	p=0,834	p=0,710
ESCAPE	165	113/156 (72,4)	87 (53)	6 (3,6)	17/164 (10,4)
(2015)		p=0,703	p=0,002	p=0,220	p=0,002
SWIFT-PRIME	98	73/83 (88)	59 (60)	0 (0)	9 (9)
(2015)		p=0,019	p<0,001	p=0,007	p=0,006
EXTEND-IA	35	25/29 (86)	25 (71)	0 (0)	3 (9)
(2015)		p=0,236	p<0,001	p=0,218	p=0,064
REVASCATE	103	67 (65)	45 (43,7)	2 (1,9)	19 (18,4)
(2015)		p=0,126	p=0,244	p=0,085	p=0,441
Estudo atual	161	120/158 (75,9)	58 (36)	11 (6,8)	37 (23)
(2016)					

Discussão

Discussão

O AVC é considerado um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, ocupando a primeira posição mundial em causa de incapacidade e a segunda colocação global de mortalidade, atrás apenas das síndromes coronarianas (70-72).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 89% das mortes causadas por AVC ocorrem em países de média e baixa renda (73), tendo sido registrados, no Brasil, 100.751 óbitos em 2011. Entretanto, apesar do maior impacto do AVC e de seus determinantes recaírem sobre os países em desenvolvimento, ainda são escassas as medidas públicas nacionais destinadas ao desenvolvimento e aplicação de todas as opções terapêuticas disponíveis ao tratamento do AVCI no sistema público de saúde (74).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a terapia trombolítica com rtPA EV para tratamento do AVCI em 2001, 5 anos após a aprovação pelo FDA. Inicialmente, a terapia trombolítica era disponível apenas em hospitais privados e em alguns hospitais universitários que podiam pagar pela medicação. Em 2008, o Projeto Nacional de AVC foi criado através de esforços conjuntos da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, Academia Brasileira de Neurologia, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rede Brasileira de Cooperação em Emergência e Rede Brasil AVC. Dentre as principais diretrizes do Projeto Nacional de AVC encontravam-se: difusão de campanhas educativas, capacitação dos serviços médicos de urgência, desenvolvimento de centros de AVC pelo país, melhoria na implementação de medidas preventivas de fatores de risco vasculares nas unidades básicas de saúde e implementação de reabilitação precoce e suporte familiar (75).

Com a implementação do projeto, foi possível constatar, através de centros médicos universitários pelo país, a eficácia e segurança da trombólise EV para o tratamento do AVCI (75). Entretanto, a viabilidade da reprodução destes resultados no serviço de saúde público brasileiro só foi confirmada após a conclusão de estudo piloto em 2009 (75,76). Os resultados positivos deste estudo, somados à comprovação de custo-efetividade do tratamento trombolítico no AVC agudo no Brasil (77,78) foram fundamentais para a mobilização da política de saúde pública,

culminando, em 2012, com a oficialização do projeto de combate ao AVC, como prioridade nacional de atenção à saúde pelo Ministério da Saúde (75).

Através da política nacional de AVC, houve disponibilização de recursos financeiros do Ministério da Saúde para o investimento em unidades de AVC e o financiamento da medicação trombolítica. Apesar do aumento do aporte financeiro destinado aos gastos intra-hospitalares com paciente com AVC, não houve investimento específico para o desenvolvimento e implementação da trombectomia mecânica desses centros. No mesmo ano de 2012, diretrizes brasileiras para tratamento do AVCI foram publicadas, destinadas a orientar especialistas e não especialistas no tratamento e manejo do pacientes com AVCI. No entanto, naquela época, a eficácia da trombectomia mecânica para tratamento do AVCI ainda se baseava nos resultados dos primeiros estudos e, portanto, o tratamento endovascular ainda era considerado como terapia com nível 2 de evidência e classe B em recomendação (67, 68).

Mesmo que os resultados dos estudos clínicos atuais tivessem sido publicados naquela época, a demanda por apoio governamental para a implementação de trombectomia mecânica no sistema público de saúde, iria se deparar com a escassez de centros qualificados para a realização destes procedimentos, levantando questionamentos sobre a viabilidade da sua implementação tanto no sistema público quanto privado brasileiros. Além disso, não havia dados técnico-científicos nacionais suficientes para suportar qualquer demanda por políticas públicas de investimento no desenvolvimento da trombectomia mecânica nestes centros.

A série de 161 casos apresentada neste estudo, foi a maior casuística nacional já registrada, com o objetivo de demonstrar a viabilidade e eficácia da trombectomia mecânica, no tratamento do AVCI, realizado em um hospital da rede pública brasileira. Os resultados obtidos neste estudo estão alinhados com a evolução observada nos resultados da trombectomia com os dispositivos de nova geração, muito superiores aos resultados obtidos na era do *Merci Retriever*, em que as taxas de recanalização giravam em torno de 46% (55).

Em 2012, quando foi publicada a portaria 665, instaurando a política nacional de AVC, o uso de *stent retrievers* havia acabado de ser aprovado para uso na trombectomia mecânica no AVCI pela ANVISA, e apenas algumas pequenas séries de casos nacionais haviam sido registradas (79).

Os desfechos relacionado à eficácia (taxa de sucesso de recanalização, TICI 2b-3, e incidência de independência funcional em 3 meses, mRS $\leq$ 2) e segurança (taxa de mortalidade e incidência de hemorragia intracraniana sintomática) analisados em nosso estudo, demonstraram resultados semelhantes aos observados nos estudos recentes MR CLEAN, EXTEND-IA e REVASCAT. Os desfechos comparados não apresentaram diferença estatística com estes 3 estudos, exceto pela taxa de sucesso de recanalização que foi superior em nosso estudo, quando comparada com a taxa observada no MR CLEAN, e em relação a incidência de independência funcional em 3 meses, que foi maior no EXTEND-IA (35, 64, 66).

Em nossa série, houve maiores taxas de mortalidade e incapacidade clínica em 3 meses, quando comparadas com os resultados dos estudos ESCAPE e SWIFT-PRIME (30, 65). Entretanto, a seleção de pacientes nestes estudos foi menos inclusiva, utilizando-se de estudos de imagem mais refinados, como perfusão e RM no estudo SWIFT-PRIME e, no estudo ESCAPE, exclusão de pacientes com pobreza de colaterais piaais, identificadas na angio TC multifase. No estudo ESCAPE, também se destaca o menor tempo decorrido entre o início dos sintomas e a recanalização em relação ao nosso estudo (mediana 241 min versus mediana 370 min). Outro ponto fundamental, que provavelmente teve impacto no melhor desfecho clínico em 3 meses no estudo ESCAPE, foi a inclusão nas diretrizes do estudo, além da unidade de AVC multidisciplinar, a disponibilidade de unidade de reabilitação especializada em AVC. Além disso, a população avaliada em nosso estudo incluiu pacientes com AVCI de circulação posterior e pacientes com AVCI ao despertar, que sabidamente apresentam pior evolução clínica e não foram incluídos em nenhum dos estudos clínicos comparados.

A disponibilidade de métodos de imagem avançados com perfusão por TC ou RM no contexto do AVCI agudo, ainda está muito distante da prática rotineira dos serviços de urgência brasileiros. Os critérios de seleção mais abrangentes em nossa série (inclusão de pacientes com AVCI de circulação posterior, janela de tempo indeterminada e ausência de estudos de neuroimagem avançados de perfusão ou RM), reproduzindo a realidade nacional, tornaram a possibilidade da oferta dos benefícios da recanalização mais inclusiva, porém às custas da seleção de casos que independente do tratamento evoluíram com desfechos clínicos piores.

Adicionalmente, ao contrário do que foi preconizado no estudo ESCAPE, os pacientes em nosso estudo não foram sistematicamente referenciados para centros

de reabilitação ou tiveram acesso a assistência de saúde domiciliar. O impacto negativo das infraestrutura pós hospitalar no sistema público de saúde nas taxas de óbito e desfecho clínico em 3 meses, não foram incluídas no escopo deste estudo, e não puderam ser analisadas.

O principal objetivo do estudo foi verificar a viabilidade da trombectomia mecânica no tratamento do AVCI, dentro do contexto de recursos limitados do sistema público de saúde. Apesar de todas as limitações, nossos resultados não apresentaram inferioridade em nenhum dos desfechos finais comparados aos resultados dos grupos submetidos à trombectomia mecânica nos estudos MR CLEAN e REVASCAT. Em ambos os estudos, similarmente ao nosso, condutas mais pragmáticas foram adotadas, sem o uso de seleção de pacientes por métodos avançados de imagem. Entretanto, apesar do início precoce da terapia EV nestes estudos, os tempos de randomização até o início da trombectomia foram prolongados, o que levou à consequente reperfusão mais tardia do que nos outros 3 estudos clínicos randomizados. Esta característica negativa também foi um ponto de semelhança com nosso estudo, que registrou tempos demasiadamente prolongados entre o início dos sintomas até a recanalização.

Considerando apenas os pacientes com AVCI de circulação anterior, obtivemos taxa de sucesso de recanalização (TICI 2b e 3) de 88,6%, maior que os 5 estudos clínicos comparados, com diferença estatística em relação aos estudos MR CLEAN, EXTEND-IA e REVASCAT. Em relação a algumas características avaliadas, observamos em nosso estudo que a presença de maior média de idade, faixa etária acima de 80 anos, hipertensão arterial pregressa, maior escore NIHSS na admissão, maior tempo de procedimento, menor escore TICI e ocorrência de hemorragia intracraniana, tiveram associação estatística negativa sobre o desfecho clínico, estando relacionadas com maior incidência de dependência clínica em 3 meses ($mRS > 2$). Em meta-análise dos 5 grandes estudos randomizados (80), foi observada evidência consistente do benefício da trombectomia mecânica sobre o desfecho clínico em todos os grupos etários, inclusive acima de 80 anos. Apesar da idade não ter modificado o efeito do tratamento na meta-análise, mostrou-se, assim como o NIHSS de admissão elevado e a incidência de hemorragia intracraniana, como fator preditor de pior desfecho clínico e de maior mortalidade (81).

Em nosso estudo, a presença de altas taxas de recanalização apresentou associação estatística com desfecho clínico favorável (TICI 2b-3) e com menores

taxas de mortalidade (82-84). Também foi observada que, a maior duração do procedimento de trombectomia teve associação estatística na incidência sobre piores taxas de mortalidade assim como de pior desfecho clínico em 3 meses. A busca insistente pela recanalização nos casos em que não se obteve reperusão (TICI 0-2a), levou a tempos demasiadamente prolongados de procedimento, e consequentemente, à sua associação com insucesso terapêutico e pior prognóstico.

No presente estudo, o tipo de anestesia não influenciou nas taxas de independência clínica em 3 meses, como constatado em estudo clínico randomizados recente (85), contestando as evidências anteriores baseadas em estudos retrospectivos, que indicavam resultados favoráveis da sedação consciente sobre a anestesia geral.

Em nossa casuística, 18,7% dos casos foram submetidos à colocação de *stent* carotídeo cervical na fase aguda. Não houve impacto negativo no desfecho clínico ou na incidência de óbito nos pacientes que foram submetidos à angioplastia com colocação de *stent* cervical dentro do grupo com AVCI de circulação anterior. Publicação recente (86), incluindo parte dos casos de AVCI tratados em nossa série, já havia registrado os resultados da angioplastia de carótida cervical com *stent* na fase aguda do AVCI (20 casos), com taxas de hemorragia intracraniana sintomática de 5%, independência clínica em 3 meses ($mRS \leq 2$) de 35% e mortalidade de 20%, alinhadas com os resultados observados na literatura (87).

No estudo atual, com casuística ampliada em relação ao estudo anterior (30 casos), a incidência de óbito nos pacientes com colocação de *stent* carotídeo cervical foi de 20% e de independência clínica em 3 meses ($mRS \leq 2$) de 40%. A estratégia de angioplastia com colocação de *stent* carotídeo na fase aguda do AVCI, foi adotada considerando-se dois pontos: primeiramente, trata-se de uma estenose sintomática, e portanto, com indicação de abordagem cirúrgica ou endovascular segundo recomendações atuais (88). Em segundo lugar, o acesso distal à estenose carotídea, para realização da trombectomia mecânica intracraniana, é facilitado pela possibilidade de posicionamento do cateter guia no segmento cervical alto, acima da estenose tratada. A angioplastia com balão, sem a colocação de *stent*, também pode ser considerada opção terapêutica, tendo como vantagem a não necessidade de terapia de dupla anti-agregação concomitante, especialmente nos casos com terapia trombolítica, cuja associação pode levar ao aumento do risco de hemorragia intracraniana. Porém, estudos recentes não apontaram esta associação com o

aumento de hemorragia intracraniana sintomática (89, 90).

Por outro lado, a angioplastia apenas com balão, além de não ser considerada o tratamento padrão para as estenoses carotídeas, expõe o paciente ao risco maior de dissecação intra-procedimento e de recorrência de estenose. Outro ponto favorável ao tratamento com *stent* na fase aguda é a resolução da lesão carotídea, que quando não tratada apresenta risco de cerca de 10% de novo evento isquêmico em 7 dias (91).

As taxas de sucesso de recanalização (TICI 2b e 3) nos casos de circulação posterior foram superiores às de circulação anterior (85,1% versus 72,1% $p=0,323$). Entretanto, os desfechos clínicos foram piores, com taxas de independência funcional em 3 meses de 29,6% (circulação anterior: 37,5% $p=0,513$) e de mortalidade de 33,3% (circulação anterior: 21% $p=0,211$).

Oclusões de circulação posterior, sobretudo de basilar, correspondem a 1 % de todos os AVCI. O oclusão basilar leva a quadro clínico grave, com déficit neurológico importante, coma e síndrome de encarceramento, com altas taxas de mortalidade e morbidade (92) (93). Devido ao seu curso clínico extremamente agressivo, nosso estudo incluiu pacientes com oclusão de circulação posterior, independente da janela de início de sintomas.

Análise dos casos de oclusão de basilar em nosso serviço, incluindo parte dos casos da série atual, observou que a obtenção de recanalização da basilar foi o fator preditor independente mais importante e consistente de melhor desfecho clínico (93).

O subgrupo tratado com o dispositivo de tromboaspiração *ACE 5MAX*, quando comparado com o grupo geral, constatou taxas mais elevadas de melhor desfecho clínico ($mRS \leq 2$ em 60%) e de sucesso de recanalização (TICI 2b-3 em 80%). Estes valores são surpreendentemente elevados, considerando-se que 40% da população deste subgrupo apresentaram oclusão de basilar, 20% oclusão em tandem e 60% tiveram tempo médio entre sintomas e recanalização acima de 6 horas e 13% tiveram janela indeterminada. Neste mesmo subgrupo, também foi observada ausência de complicações hemorrágicas e menor taxa de mortalidade em 3 meses (13,3%).

É importante destacar, que em 2 casos dos paciente tratados com o dispositivos *ACE 5 MAX*, o uso de *stent retriever* adjuvante foi necessário para obtenção da recanalização (13,5%). A introdução tardia do dispositivo *ACE 5 MAX*

em nosso estudo pode ter favorecido positivamente os seus resultados em relação aos demais dispositivos, por ter ocorrido em fase já avançada da curva de aprendizado, com conhecimentos técnicos e clínicos bem mais apurados do que no início do estudo. Diferença estatística não foi atingida, provavelmente em razão do pequeno número de casos tratados com o dispositivo de tromboaspiração *ACE 5MAX*.

Todos os dados do estudo foram adquiridos dentro de um centro de AVC integral, utilizando os recursos já disponíveis e utilizados na rotina da estrutura de um hospital público universitário. Ao longo da implementação da trombectomia mecânica como opção terapêutica no AVCI dentro da rotina do atendimento de urgência, algumas reestruturações foram desenvolvidas em cooperação entre as equipes de Radiologia Intervencionista e Neurologia junto à direção hospitalar, para otimização dos recursos já disponíveis. Dentre as principais medidas adotadas encontram-se:

- 1- Plantão presencial de neurologista clínico vascular 24h/ 7 dias por semana, na unidade de AVC e outro neurologista na admissão de urgência.
- 2- Plantão à distância de neurorradiologista intervencionista de sobreaviso para emergências 24h/ 7 dias por semana.
- 3- Radiologista de plantão para discussão de imagens e processamento de estudos vasculares avançados.
- 4- Inclusão de dispositivos de trombectomia no orçamento anual de insumos hospitalares, com a possibilidade de utilização de material consignado em caso de utilização além da quantidade anual prevista.

Para a disponibilização de equipe de plantão na área de neurointervenção não houve necessidade de contratação médica adicional, pois a rotina ambulatorial dentro do Hospital Universitário já dispunha de equipe atuante nos tratamentos eletivos de neurorradiologia intervencionista. Desta forma houve apenas ajuste adicional nos honorários referentes aos períodos de plantão. Outro benefício em relação a custo-efetividade ao hospital, com a implementação do atendimento de urgência pela equipe de neurointervenção, foi a agregação de cobertura a outros tipos de procedimentos de emergência pela mesma equipe, como o tratamento do

aneurisma cerebral roto e de sangramentos incoercíveis abordáveis por via endovascular.

O Brasil é um país de proporções continentais com disparidades socioeconômicas tão grandes quanto seu território. Apesar de ser a nona maior economia do mundo, o Brasil ainda é um país em desenvolvimento que está lutando na 75ª posição do IDH (Índice de Desenvolvimento Humano). No entanto, quando o IDH é calculado considerando o grau de desigualdade, ele cai de 0,755 para 0,557, uma perda de 26,3%, o que demonstra o impacto significativo dessas disparidades nas conquistas de desenvolvimento humano do país.

No sistema de saúde brasileiro, esse cenário é evidente quando tecnologias de ponta e recursos médicos estão disponíveis para a população de alta renda no sistema médico privado, enquanto mais de 75% da população depende exclusivamente do sistema de saúde público com escassez constante na infraestrutura essencial da saúde. Diante dessa situação, a comunidade acadêmica médica tem a responsabilidade de fornecer dados científicos que demonstrem a aplicabilidade e viabilidade de novas tecnologias médicas no sistema público de saúde, a fim de otimizar os investimentos governamentais para incluir esses avanços médicos para toda a população.

Isso é extremamente importante no cuidado do AVC, pois essa é a segunda causa de morte e a principal causa de incapacidade adulta, com impacto particular na população de baixa renda, que depende do sistema de saúde pública. No Brasil, onde menos de 1% dos pacientes com AVC têm acesso a trombólise EV e admissão em uma unidade de AVC, pareceria impossível considerar os benefícios comprovados da trombectomia mecânica como opção viável de tratamento. Além disso, a falta de dados científicos nacionais restringiu as ações políticas para investimentos nesta modalidade de tratamento. Neste contexto, apresentamos a primeira grande série brasileira de trombectomia mecânica para AVC agudo, mostrando sua viabilidade e segurança em um centro abrangente de AVC em um hospital universitário da rede pública brasileira.

Conclusão

Conclusão

Esse é o primeiro trabalho da América Latina reportando grande série de casos de trombectomia mecânica realizada para o tratamento do AVCI agudo. Os resultados do tratamento endovascular no AVCI agudo, avaliando as taxas de recanalização e de desfecho clínico em 3 meses, dentro da estrutura hospitalar universitária do sistema público brasileiro, foram compatíveis com os resultados positivos observados nos maiores estudos randomizados internacionais recentes.

Nosso estudo reforça a demanda às autoridades de saúde pública pelo investimento no desenvolvimento de centros integrais de AVC, demonstrando a viabilidade de sua implementação dentro de uma infraestrutura hospitalar pública. Apesar das limitações do sistema público brasileiro, a estrutura de atendimento ao AVCI organizada em nosso estudo obteve resultados positivos, os quais poderiam ser reproduzidos em outros serviços do país, onde a população desprivilegiada ainda não tem acesso aos cuidados integrais no AVCI.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, 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*. 2013;44(7):2064-89.
2. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360.
3. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
4. Siesjo BK. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. *J Neural Transm Suppl*. 1978(14):17-22.
5. Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005;36(2):189-92.
6. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol*. 1995;146(1):3-15.
7. Stys PK, Waxman SG, Ransom BR. Effects of temperature on evoked electrical activity and anoxic injury in CNS white matter. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(6):977-86.
8. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci*. 1994;17(6):251-7.
9. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
10. Ginsberg MD, Belayev L, Zhao W, Huh PW, Busto R. The acute ischemic penumbra: topography, life span, and therapeutic response. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;73:45-50.
11. Gibo H, Carver CC, Rhoton AL, Jr., Lenkey C, Mitchell RJ. Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*. 1981;54(2):151-69.
12. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279-84.
13. Krabbe-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, de Groot JC, Algra A, Hillen B, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology*. 1998;207(1):103-11.

14. Saeki N, Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg.* 1977;46(5):563-78.
15. Kumral E, Ozdemirkiran T, Alper Y. Strokes in the subinsular territory: clinical, topographical, and etiological patterns. *Neurology.* 2004;63(12):2429-32.
16. Bogousslavsky J CL. *Stroke Syndromes.* 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2001.
17. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2618-26.
18. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-70.
19. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(2):119-22.
20. Koo CK, Teasdale E, Muir KW. What constitutes a true hyperdense middle cerebral artery sign? *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(6):419-23.
21. Bouchez L, Sztajzel R, Vargas MI, Machi P, Kulcsar Z, Poletti PA, et al. CT imaging selection in acute stroke. *Eur J Radiol.* 2016.
22. Birenbaum D, Bancroft LW, Felsberg GJ. Imaging in acute stroke. *West J Emerg Med.* 2011;12(1):67-76.
23. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1534-42.
24. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, Hamberg LM, Hunter GJ, Sorensen AG, et al. Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(3):436-43.
25. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The infarct core is well represented by the acute diffusion lesion: sustained reversal is infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(1):50-6.
26. Garcia-Bermejo P, Castano C, Davalos A. Multimodal CT versus MRI in Selecting Acute Stroke Patients for Endovascular Treatment. *Interv Neurol.* 2013;1(2):65-76.
27. Menon BK, Smith EE, Modi J, Patel SK, Bhatia R, Watson TW, et al. Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging

outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(9):1640-5.

28. Miteff F, Levi CR, Bateman GA, Spratt N, McElduff P, Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain.* 2009;132(Pt 8):2231-8.
29. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology.* 2015;275(2):510-20.
30. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-30.
31. Campbell BC, Christensen S, Levi CR, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM, et al. Cerebral blood flow is the optimal CT perfusion parameter for assessing infarct core. *Stroke.* 2011;42(12):3435-40.
32. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke.* 2009;40(2):469-75.
33. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M, Wechsler LR, Jovin TG, et al. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):860-7.
34. Bivard A, Levi C, Krishnamurthy V, McElduff P, Miteff F, Spratt NJ, et al. Perfusion computed tomography to assist decision making for stroke thrombolysis. *Brain.* 2015;138(Pt 7):1919-31.
35. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-18.
36. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Modder U, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke.* 1999;30(8):1591-7.
37. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O'Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology.* 1998;50(4):864-70.
38. Davalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar JM, et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology.* 2004;62(12):2187-92.
39. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.

40. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
41. Kleindorfer D, Kissela B, Schneider A, Woo D, Khoury J, Miller R, et al. Eligibility for recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2004;35(2):e27-9.
42. de Los Rios la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke*. 2012;43(6):1591-5.
43. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke*. 2009;40(12):3834-40.
44. Beumer D, Mulder MJHL, Saiedie G, Fonville S, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, et al. Occurrence of intracranial large vessel occlusion in consecutive, non-referred patients with acute ischemic stroke. *Neurovascular Imaging*. 2016;2(1):11.
45. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-8.
46. Seners P, Turc G, Maier B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(9):2409-12.
47. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007;38(3):948-54.
48. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
49. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283(9):1145-50.
50. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9834):2364-72.
51. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a

- randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999;282(21):2003-11.
52. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke. 2007;38(10):2633-9.
 53. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2005;20(1):12-7.
 54. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, Connors JJ, Hanel RA, Hassan AE, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. J Vasc Interv Neurol. 2014;7(1):56-75.
 55. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke. 2005;36(7):1432-8.
 56. Felten RP, Ogden NR, Pena C, Provost MC, Schlosser MJ, Witten CM. The Food and Drug Administration medical device review process: clearance of a clot retriever for use in ischemic stroke. Stroke. 2005;36(2):404-6.
 57. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke. 2009;40(8):2761-8.
 58. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. Lancet. 2012;380(9849):1231-40.
 59. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9849):1241-9.
 60. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013;368(10):893-903.
 61. Ciccone A, Valvassori L, Investigators SE. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2013;368(25):2433-4.

62. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23.
63. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13.
64. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
65. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
66. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
67. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CH, Jesus PA, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):885-93.
68. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(8):621-9.
69. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SC, Abud DG, Nogueira RG, Miranda M, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):50-6.
70. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291(21):2616-22.
71. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
72. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):362-72.
73. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182-7.
74. Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, de Figueiredo NL, Fiorot JA, Jr., Rocha TN, et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. *Stroke*. 2008;39(2):292-6.

75. Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:106-11.
76. Hachinski V, Donnan GA, Gorelick PB, Hacke W, Cramer SC, Kaste M, et al. Stroke: working toward a prioritized world agenda. *Int J Stroke*. 2010;5(4):238-56.
77. Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, Lee WC, Dutcher S, Guimaraes Rocha MS, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):142-9.
78. Araujo DV, Teich V, Passos RB, Martins SC. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):12-20.
79. Castro-Afonso LH, Abud TG, Pontes-Neto OM, Monsignore LM, Nakiri GS, Cougo-Pinto PT, et al. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(12):1379-86.
80. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
81. Nogueira RG, Gupta R, Jovin TG, Levy EI, Liebeskind DS, Zaidat OO, et al. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(1):16-21.
82. Soize S, Barbe C, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Pierot L. Predictive factors of outcome and hemorrhage after acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy with a stent-retriever. *Neuroradiology*. 2013;55(8):977-87.
83. Ozdemir O, Giray S, Arlier Z, Bas DF, Inanc Y, Colak E. Predictors of a Good Outcome after Endovascular Stroke Treatment with Stent Retrievers. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:403726.
84. Linfante I, Walker GR, Castonguay AC, Dabus G, Starosciak AK, Yoo AJ, et al. Predictors of Mortality in Acute Ischemic Stroke Intervention: Analysis of the North American Solitaire Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2015;46(8):2305-8.
85. Lowhagen Henden P, Rentzos A, Karlsson JE, Rosengren L, Leiram B, Sundeman H, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017;48(6):1601-7.

86. Lucena AF, Castro-Afonso LH, Monsignore LM, Nakiri GS, Fabio SR, Pontes Neto O, et al. Carotid artery stenting in the context of endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(3):212-8.
87. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(14):1451-62.
88. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke*. 2011;42(8):e464-540.
89. Behme D, Mpotsaris A, Zeyen P, Psychogios MN, Kowoll A, Maurer CJ, et al. Emergency Stenting of the Extracranial Internal Carotid Artery in Combination with Anterior Circulation Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Multicenter Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(12):2340-5.
90. Sivan-Hoffmann R, Gory B, Armoiry X, Goyal M, Riva R, Labeyrie PE, et al. Stent-Retriever Thrombectomy for Acute Anterior Ischemic Stroke with Tandem Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(1):247-54.
91. Tsantilas P, Kuhn A, Kallmayer M, Knappich C, Schmid S, Kuetchou A, et al. Stroke risk in the early period after carotid related symptoms: a systematic review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56(6):845-52.
92. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):1002-14.
93. Dias FA, Alessio-Alves FF, Castro-Afonso LH, Cougo PT, Barreira CMA, Camilo MR, et al. Clinical Outcomes of Patients with Acute Basilar Artery Occlusion in Brazil: An Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017.

Anexos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

PROJETO DE PESQUISA

Ribeirão Preto, 15 de agosto 20 14.

Ilustríssima Senhora
Dr.^a Marcia Guimarães Villanova
MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Sistema UPC nº 7975

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado

Estado retrospectivo dos pacientes com acidente vascular isquêmico e oclusões proximais coronárias tratados na fase aguda do hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão - USP

juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto acima mencionado será desenvolvido no (a) Setor de Ciências da Imagem e Física Médica do HCFMRP-USP

Informo também que o pesquisador responsável e o orientador possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi Aprovado.

Equipe Técnica UPC

Atenciosamente,

Adilson Freitas de Sousa

Pesquisador Principal ou Aluno (nome completo e assinatura)

Prof. Dr. DANIEL GIANISANTE ABUS
Docente responsável pela
Neuroradiologia Terapêutica
e Radiologia Intervencionista
HCFMRP-USP

Pesquisador Principal ou Orientador (nome completo e assinatura)

De acordo:

Prof.^a Dra. Margaret de Castro
Chefe do Departamento de Clínica Médica

Chefe de Departamento (assinatura e carimbo)

Prof. Dr. Jorge Elias Junior

Vice-Coordenador do Centro de Ciências

Chefe do Laboratório (assinatura e carimbo)
HCFMRP-USP

Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.

Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Fone: (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962

Experience on Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment in a Brazilian University Hospital

Guilherme S. Nakiri, MD, MSc,* Luis H. Castro-Afonso, MD, PhD,*
 Lucas M. Monsignore, MD, PhD,* Francisco A. Dias, MD, MSc,†
 Frederico F. Alessio-Alves, MD, MSc,† Soraia Ramos C. Fabio, MD, PhD,†
 Millene R. Camilo, MD, MSc,† Pedro T. Cougo-Pinto, MD, MSc,†
 João Pereira Leite, MD, PhD,† Octavio M. Pontes-Neto, MD, PhD,† and
 Daniel G. Abud, MD, PhD*

Background: Brazil is a developing country struggling to reduce its extreme social inequality, which is reflected on shortage of health-care infrastructure, mainly to the low-income class, which depends exclusively on the public health system. In Brazil, less than 1% of stroke patients have access to intravenous thrombolysis in a stroke unit, and constraints to the development of mechanical thrombectomy in the public health system increase the social burden of stroke. **Objective:** Report the feasibility of mechanical thrombectomy as part of routine stroke care in a Brazilian public university hospital. **Methods:** Prospective data were collected from all patients treated for acute ischemic stroke with mechanical thrombectomy from June 2011 to March 2016. Combined thrombectomy was performed in eligible patients for intravenous thrombolysis if they presented occlusion of large artery. For those patients ineligible for intravenous thrombolysis, primary thrombectomy was performed as long as there was no evidence of significant ischemia for anterior circulation stroke (Alberta Stroke Program Early CT score >6) within a 6-hour time window, and also for those patients with wake-up stroke or posterior circulation stroke, regardless of the time of symptoms onset. **Results:** A total of 161 patients were evaluated, resulting in an overall successful recanalization rate of 76% and symptomatic intracranial hemorrhage rate of 6.8%. At 3 months, 36% of the patients had modified Rankin Scale score less than or equal to 2. The overall mortality rate was 23%. **Conclusion:** Our study, the first ever large series of mechanical thrombectomy in Brazil, demonstrates acceptable efficacy and safety results, even under restricted conditions outside the ideal scenario of trial studies. **Key Words:** Stroke—mechanical thrombectomy—stent-retriever—public health—stroke unit—stroke center—developing country—Brazil.
 © 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

From the *Interventional Radiology Division, Department of Internal Medicine, Hospital das Clínicas—Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil; and †Department of Neurosciences and Behavioural Sciences, Hospital das Clínicas—Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Received September 24, 2016; revision received November 7, 2016; accepted November 29, 2016.

Address correspondence to Guilherme S. Nakiri, MD, MSc, Interventional Radiology Division, Department of Internal Medicine, Hospital das Clínicas—Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil. E-mail: gsnakiri@yahoo.com.br.
 1052-3057/\$ - see front matter

© 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.128>

Introduction

Stroke is the world's leading cause of adult disability and the second-leading global cause of death behind ischemic heart disease.^{1,2} According to the World Health Organization, 89% of the deaths caused by stroke occur in low- and middle-income countries.² In the last decade there has been significant progress in the education, care, and research on stroke throughout the Brazilian territory. Much of this breakthrough has been a result of measures adopted by nongovernmental medical societies through the implementation of the National Stroke Project.³ In 2012, the campaign against stroke earned political support from the Ministry of Health, becoming a national health-care priority. Among the main elements of this political action were investments in the creation of stratified stroke centers, which were classified in 3 levels of care according to hospital complexity, and provision of centralized funding for thrombolytic medication by the Brazilian Ministry of Health.³ However, despite new overwhelming evidence of the effectiveness of mechanical thrombectomy in the treatment of ischemic stroke caused by large vessel occlusion,^{4,8} it is still scarcely available in comprehensive stroke centers in the country because endovascular therapy is not reimbursed within the Brazilian public health-care system. On the other hand, a public health-care policy proposal for financing the availability of mechanical thrombectomy across the country would be weakened if not supported by a large case series confirming its feasibility in a public Brazilian stroke center.

In this study, we sought to evaluate the efficacy, safety, and feasibility of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke treatment in a comprehensive stroke center at a Brazilian public university hospital.

Methods

We reviewed prospectively collected data from all patients with acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy at our center from June 2011 to March 2016. The primary end points related to safety were death in the first 3 months after stroke and occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage (European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II criteria)⁹—defined as parenchymal hematoma within 36 hours, associated with increase of 4 or more points on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; range, 0–42, with higher scores indicating more severe neurologic deficits).¹⁰ Regarding the efficacy of the endovascular treatment, cerebral reperfusion was assessed using the thrombolysis in cerebral infarction (TICI) score (which ranges from 0 [no reperfusion] to 3 [complete reperfusion]). Successful reperfusion was defined as a TICI 2b–3.¹¹ Good clinical outcome was defined as functional independence in 90 days after stroke, assessed by the modified Rankin Scale (mRS, a 7-point scale ranging from 0 [no symptoms] to

6 [death], considering a score of 2 or less as functional independence).

Clinical and Radiological Assessment

The stroke severity was assessed by the NIHSS upon hospital admission. A brain computed tomography (CT) scan was promptly performed, followed by additional imaging methods to assess the artery occlusion site, depending on their availability (transcranial color Doppler, carotid ultrasound, and CT angiography). The brain CT scan was assessed, in joint analysis with a general radiologist, using the Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS)¹² to quantify the presence of early signs of ischemic injury. Brain CT scan control was performed immediately after the thrombectomy as well as 24–48 hours after treatment. Clinical outcome was assessed at 3-month follow-up by certified examiners, considering independent functional outcome as mRS less than or equal to 2. We collected clinical and radiological data from all of the study subjects.

Acute Stroke Protocol

All patients were treated according to our institution's acute stroke protocol, which is based on Brazilian Guidelines for Acute Ischemic Stroke Treatment.^{13,14} Essentially, the protocol includes 2 strategies for endovascular recanalization: either primary thrombectomy or combined treatment with intravenous thrombolysis. For all patients who were eligible for standard intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and presented with occlusion of large artery (proximal middle cerebral artery, proximal posterior or anterior cerebral artery, carotid or basilar occlusion), endovascular treatment was considered as a combined treatment, and patients were taken to the angiography room for mechanical thrombectomy immediately after the initiation of the intravenous thrombolysis as possible. For patients who were ineligible for intravenous thrombolysis^{13,14} and had an acute stroke of the anterior circulation, endovascular recanalization was considered the primary reperfusion strategy as long as there was no evidence of early signs of ischemia involving more than one third of the middle cerebral artery territory on brain CT scan or ASPECTS greater than 6, and provided that patients were within a 6-hour window since symptoms onset. Primary thrombectomy was also performed, regardless of the time of symptoms onset, for those patients who were admitted to our hospital with a wake-up stroke of anterior circulation, but seen last time well within 24 hours, if ASPECTS is greater than 6, and for patients with posterior circulation stroke, when intravenous thrombolysis was contraindicated.

Neurointerventional Procedure

All mechanical thrombectomy procedures were performed by a member of the neurointerventional team,

staffed with 4 interventional neuroradiologists providing 24/7 on-call coverage for emergency care. In addition to acute ischemic stroke, this team was also responsible for attending emergencies such as ruptured brain aneurysm and acute hemorrhagic events that were also treatable by endovascular approach.

Type of anesthesia (local, sedation, or general anesthesia) for each case was determined according to the patient's clinical condition and agreed upon by the anesthesiologist and performing interventional neuroradiologist.

All procedures were performed through a 6F or 7F guiding catheter, continuously perfused with a solution of 40 mg of verapamil hydrochloride or 10 mg of milrinone, diluted in 1000 mL of saline solution (.9%). The following thrombectomy devices were available: Solitaire stent-retriever (Covidien, Irvine, CA), Penumbra aspiration system (Penumbra, Alameda, CA), ACE aspiration system (Penumbra), and Trevo stent-retriever (Stryker, Kalamazoo, MI). If proximal carotid or vertebral occlusion was identified, either a Wallstent or an Express stent (both by Boston Scientific, Marlborough, MA), respectively, was used to perform angioplasty and stenting before the distal mechanical thrombectomy procedure. Stent-retrievers have a preset quota within the annual purchase of hospital materials, so its use was systematized since the beginning of the study. The use of thrombus-aspiration device had a lower sampling because its acquisition by the hospital had been only recently authorized.

Statistical Analysis

The mean and standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR) were calculated for the descriptive statistics of numeric variables as appropriate. Percentage and mode were used to describe categorical variables. We used Student's *t*-test, Mann-Whitney test, and Fisher's exact test as appropriate for univariate analyses. The percentage of recanalization, percentage of mRS scores less than or equal to 2 at 3 months, symptomatic hemorrhage rates, and mortality rates in the present study were compared with those in the earlier large trials. A *P* value <.05 (2-sided) was used as the threshold for statistical significance. All of the statistical analyses were performed with SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Results

One hundred sixty-one patients subjected to mechanical thrombectomy for endovascular treatment in acute stroke were evaluated. The mean patient age was 65 ± 14 (SD) years (range 21-89 years) and the patients' median NIHSS score was 19 (IQR, 15-24) at admission. Demographic characteristics of the patients treated are shown in Table 1. Vessel imaging (either transcranial color Doppler US: duplex ultrasonography (TCDD) plus cervical US or

Table 1. Demographic data of study

Total number of patients	161
Male : female	93:68
Hypertension	125 (77.6%)
Atrial fibrillation	47 (29.2%)
Diabetes	30 (18.6%)
Renal chronic disease	8 (5%)
Pulmonary chronic obstructive disease	21 (13%)
Coronary artery disease	50 (31.1%)

computed tomography angiography (CTA)) was performed in all patients. Median ASPECTS score was 10 (IQR, 9-10).

Vessel occlusions were located in the middle cerebral artery in 42.3% of cases (38.5% M1, 3.8% M2), distal internal carotid artery in 26%, tandem carotid occlusion in 12.5%, cervical carotid artery alone in .5%, posterior cerebral artery (P1) in .5%, multiple locations in 3%, and basilar artery in 15%.

General anesthesia was performed in 68% of procedures. Primary thrombectomy and combined approach were performed in 54.2% and 45.8% of cases, respectively. The mean time from symptom onset to recanalization was 378 ± 132 (SD) minutes. The mean procedure length was 62.5 ± 43 (SD) minutes. We obtained an overall recanalization rate (TICI scores of 2b and 3) of 76% and a symptomatic intracranial hemorrhage rate of 7%. At 3 months, 36% of the patients had mRS score less than or equal to 2. The overall mortality rate was 23%. The results were compared with the primary outcomes of the latest major international clinical trials that analyzed the results of mechanical thrombectomy over medical therapy alone (Table 2).

Regarding the type of thrombectomy material used, the Solitaire stent-retriever was the most used device, having been adopted in 86.5% of cases. Of those, the stent-retriever has been intentionally detached inside the occluded vessel in 7 cases as the only strategy to keep the artery patent after unsuccessful prior attempts of clot retrieval. Thrombus-aspiration system was used as the primary thrombectomy device in 10% of cases (5MAX ACE and Penumbra System, Penumbra, Alameda, CA). Carotid artery stenting with the Wallstent stent was performed in 18.7% of cases.

Discussion

The Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) only approved thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke in 2001, 5 years after approval by the American regulatory agency (Food and Drug Administration). Initially, thrombolytic therapy was available only in private hospitals and some university hospitals that could afford the

Table 2. The outcomes of the present study compared with 5 large trials assessing intra-arterial treatment for acute ischemic stroke

Trial (year)	Endovascular sample (n)	Recanalization (TICI = 2b/3) n (%)	3 Months mRS ≤ 2 n (%)	sICH n (%)	3 Months mortality n (%)	Median NIHSS (IQR)
MR-CLEAN (2014)	233	115/196 (58.7) $P < .001$	76 (32.6) $P = .516$	14 (6) $P = .834$	49 (21) $P = .710$	17 (14-21)
ESCAPE (2015)	165	113/156 (72.4) $P = .703$	87 (53) $P = .002$	6 (3.6) $P = .220$	17/164 (10.4) $P = .002$	17 (12-20)
SWIFT-PRIME (2015)	98	73/83 (88) $P = .019$	59 (60) $P < .001$	0 (0) $P = .007$	9 (9) $P = .006$	17 (13-20)
EXTEND-IA (2015)	35	25/29 (86) $P = .236$	25 (71) $P < .001$	0 (0) $P = .218$	3 (9) $P = .064$	17 (13-20)
REVASCAT (2015)	103	67 (65) $P = .126$	45 (43.7) $P = .244$	2 (1.9) $P = .085$	19 (18.4) $P = .441$	17 (14-20)
Present study (2016)	161	120/158 (75.9)	58 (36)	11 (6.8)	37 (23)	19 (15-24)

Abbreviations: ESCAPE, Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimising CT to recanalisation times; EXTEND-IA, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial; IQR, interquartile range; MR CLEAN, Multicenter Collaboration for Endovascular Treatment of Acute Ischaemic Stroke in The Netherlands; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; REVASCAT, Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; SWIFT-PRIME, Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment; TICI, thrombolysis in cerebral infarction.

medication. In 2008, the National Stroke Project was created by conjoint efforts from the Brazilian Stroke Society, the Brazilian Academy of Neurology, the Brazilian Medical Association, the Brazilian Society of Cardiology, and the Brazilian Emergency Network. The main objectives of the National Stroke Project included improvement in stroke awareness through educational campaigns, training of health-care professionals in stroke care, development of stroke centers across the country, improvement in primary and secondary stroke prevention, and implementation of programs for early rehabilitation and family support.

Implementation of the National Stroke Project enabled several academic medical centers across the country to verify the efficacy and safety of intravenous thrombolysis for the treatment of ischemic stroke.³ The results of those studies were fundamental in mobilizing public health policy, culminating with the publication in 2012 of the Brazilian National Stroke Policy Act by the Brazilian Ministry of Health.³ This Act established the battle against stroke as a national health priority.

The Ministry of Health then provided financial resources for investment in stroke units and for reimbursement of thrombolytic medication within the public health system. Despite the budget increase for intrahospital expenses related to stroke care, no specific investment was directed to the development and implementation of mechanical thrombectomy in the stroke centers. In the same year of 2012, the Brazilian Guidelines for Acute Ischemic Stroke Treatment^{13,14} was published, as a result of several scientific meetings of the Brazilian Stroke Society, intended to guide specialists and nonspecialists in stroke care on managing patients with acute

ischemic stroke. However, at that time, efficacy of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke treatment was still based on results of early studies, and therefore, the procedure was considered as level 2 evidence, class B recommendation.¹⁴ Even if current trial results were available at that time, the demand for governmental support for implementation of mechanical thrombectomy would have faced a national shortage of centers qualified for this type of procedure, raising questions about the viability of its implementation within both public and private health systems.^{15,16} Furthermore, there was still not enough techno-scientific national data to support any calls on the government for direct investments in the development of mechanical thrombectomy in these centers.^{15,16}

The results obtained in this series of 161 cases of ischemic stroke from large vessel treated with mechanical thrombectomy showed a recanalization success rate (TICI 2b-3) in 75.9% of cases and a 36% rate of favorable outcome at 3-month follow-up (considered as mRS ≤ 2). Incidence of death in the first 3 months after stroke and occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage were 23% and 6.8%, respectively.

These results are in line with the evolution of the new thrombectomy devices, improved from those observed during the era of the Merci Retriever, the first reperfusion therapy device specifically for use in acute ischemic stroke, which during the first trial showed a 48% recanalization rate, a 7.8% rate of symptomatic intracerebral hemorrhage, and a 44% 3-month mortality rate.¹⁷ By the time the Brazilian National Stroke Policy Act was published in 2012, the use of stent-retrievers in mechanical thrombectomy for stroke therapy had just been ap-

proved by the Brazilian National Health Surveillance Agency, and only a few national case reports were available.¹⁸

The efficacy and safety end points analyzed in our study showed similar results to those observed for mechanical thrombectomy in Multicenter Collaboration for Endovascular Treatment of Acute Ischaemic Stroke in The Netherlands (MR CLEAN),⁴ Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial (EXTEND-IA),⁵ and Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT)⁷ recent trials. All compared end points showed no statistically significant differences from those 3 studies, except for successful vessel revascularization, which was higher in our study compared with the MR CLEAN trial, and for functional independence at 3 months, which had a higher incidence at the EXTEND-IA trial. We presented higher rates of mortality and clinical disability at 3-month follow-up compared with the results of the Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on Minimising CT to recanalisation times (ESCAPE)⁶ and Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME)⁸ trials. However, patient selection in those trials was subject to more refined imaging criteria with the disposal of CT perfusion and magnetic resonance imaging (MRI) (SWIFT PRIME), which were not available in our study. Moreover, our patient population included patients with posterior circulation stroke and unknown time window (including wake-up stroke) cases, which are known to have worse clinical course and were not included in any of the referenced trials. Less than 1% of stroke patients in the Brazilian public health system have access to intravenous thrombolysis and admission to a stroke unit, and regular availability of CT perfusion and MRI for stroke acute care is still far from routine practice. In addition to less selective criteria (inclusion of patients with posterior circulation stroke, unknown time window stroke, and no functional imaging studies—Perfusion CTA or MRI), which are expected to lead to worse clinical outcomes, the patients in this study were not systematically referred to stroke rehabilitation centers nor did they have access to home care assistance. The probable negative impact on death rates and clinical recovery from the public health postdischarge infrastructure was not within the scope of this study and could not be analyzed.

Our aim was to analyze the feasibility of mechanical thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke in this context of limited resources. Despite all limitations, we obtained results fully comparable with the MR CLEAN and REVASCAT trials. Considering only those patients with anterior circulation strokes treated within

6 hours, we obtained a successful recanalization rate (TICI 2b/3) of 88.7%, with no statistically significant difference from the rates observed at the ESCAPE and SWIFT PRIME trials, and higher than those at the MR CLEAN, EXTEND-IA, and REVASCAT trials.

The in-hospital data were obtained from the routine practice in a comprehensive stroke center, using the resources already available in a tertiary public university hospital structure, after reorganization of the working conditions for the inclusion of mechanical thrombectomy within its therapeutic options.

The establishment of this restructure had the cooperation between the clinical staff of Interventional Radiology and Neurology services, alongside the administrative direction of the university hospital, which met the demands of the medical staff listed below.

1. Availability of clinical vascular neurologist on duty 24/7.
2. Availability of interventional neuroradiologist on call 24/7.
3. Strong and consistent involvement of neuroradiologists in providing CT data to rule out hemorrhage, but more importantly in providing prompt advanced imaging-based decision-making data, including on stroke volume, penumbra, status of collateral circulation, size and location of thrombus, and status of arterial access to cerebral circulation.
4. Inclusion of thrombectomy devices in the annual budget of hospital supplies, with the possibility of material consignment in case of exceeding the annual purchase.

There was no need for additional medical recruitment because the hospital already had an active interventional neuroradiology staff providing emergency coverage for ruptured brain aneurysm and incoercible bleeding treatable by endovascular interventions.

Conclusion

The lack of large records showing the feasibility of mechanical thrombectomy in Brazilian stroke centers weakened political actions toward the development of this type of treatment in the public health system. Our study confronts this issue, demonstrating the efficacy and safety of mechanical thrombectomy performed in a Brazilian public university hospital, even under limited conditions outside the ideal scenario of the trial studies.

References

1. Yach D, Hawkes C, Gould CL, et al. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616-2622.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001:

- systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
3. Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. *Int J Stroke* 2013;8(Suppl A100):106-111.
 4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
 5. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
 6. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
 7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
 8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
 9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
 10. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:119-122.
 11. Higashida T. Thrombolysis in acute ischemic stroke. Intra-arterial and intra-venous. *Interv Neuroradiol* 2003;9(Suppl 2):39-40.
 12. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1534-1542.
 13. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:621-629.
 14. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:885-893.
 15. Evaristo EF. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: a major breakthrough and a big challenge for Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:1-2.
 16. Ferri CP, Buehler A, Flato UA, et al. Endovascular thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:67-74.
 17. Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
 18. Castro-Afonso LH, Abud TG, Pontes-Neto OM, et al. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1379-1386.

ARTICLE

The direct first pass aspiration technique in the treatment of acute ischemic stroke resulting from large vessel occlusions

Técnica de aspiração primária no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico por oclusões de grandes vasos

Luís Henrique de Castro-Afonso¹, Guilherme Seizem Nakiri¹, Lucas Moretti Monsignore¹, Pedro Telles Cougo-Pinto², Francisco Antunes Dias², Frederico Aléssio-Alves², Octávio Marques Pontes-Neto², Daniel Giansante Abud¹

ABSTRACT

Mechanical thrombectomy using stent retrievers is the standard treatment for acute ischemic stroke that results from large vessel occlusions. The direct aspiration first pass technique (ADAPT) has been proposed as an efficient, fast, and cost-effective thrombectomy strategy. The aim of this study was to assess the safety and efficacy of ADAPT. **Methods:** Recanalization was assessed using the modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI) score. Neurological outcomes were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale and modified Rankin Scale. **Results:** Fifteen patients were evaluated. The mTICI score was 2b-3 in 80%, and it was 3 in 60% of patients. No intracranial hemorrhage was seen. At three months, modified Rankin Scale scores ≤ 2 were observed in 60% of patients and the mortality rate was 13.3%. **Conclusions:** The ADAPT appears to be a safe, effective, and fast recanalization strategy for treatment of acute ischemic stroke resulting from large vessel occlusions.

Key words: stroke; stents; catheters.

RESUMO

A trombectomia mecânica com stent retrievers é o tratamento padrão ouro do acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCi) por oclusão de grandes artérias. A técnica de aspiração primária (ADAPT) tem sido proposta como uma estratégia de trombectomia rápida e com boa custo-efetividade. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia da técnica ADAPT. **Métodos:** A recanalização foi avaliada utilizando a escala mTICI. Os desfechos neurológicos foram avaliados utilizando as escalas do NIHSS e mRS. **Resultados:** Quinze pacientes foram avaliados. Foram obtidas taxas de mTICI = 2b-3 em 80% e TICI = 3 em 60% dos pacientes. Não ocorreram hemorragias intracranianas. Em 3 meses as taxas de mRS ≤ 2 e mortalidade foram respectivamente 60% e 13.3%. **Conclusão:** A técnica ADAPT parece ser uma estratégia de recanalização rápida, segura e efetiva para o tratamento do AVC por oclusão de grandes artérias.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; stents; cateteres.

Mechanical thrombectomy, using stent retrievers as an adjunct to intravenous thrombolysis, is the standard treatment for acute ischemic stroke (AIS) that results from carotid or proximal middle cerebral artery occlusions^{1,2,3}. This treatment strategy improves functional outcomes for patients if started within the first six hours of symptom onset. More complete and faster recanalization and more pronounced brain collaterals are among the most important variables directly associated with better neurologic outcomes after endovascular treatment of AIS. Although

these concepts were already known, the introduction of stent retrievers in the endovascular armamentarium represented a cornerstone for achieving more complete and faster recanalizations, which consistently improves neurologic outcomes across results of recent trials^{2,3}. Despite emerging endovascular stent retriever technology, AIS resulting from large vessel occlusions (LVOs) remains a serious condition. In general, even among patients receiving the best stroke management, AIS from LVOs leads to poor functional outcomes 50% to 60% of the time and

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Divisão de Neurorradiologia Intervencionista, Ribeirão Preto SP, Brasil;

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Divisão de Neurologia, Ribeirão Preto SP, Brasil.

Correspondence: Daniel Giansante Abud; Divisão de Neurorradiologia Intervencionista, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; Avenida Bandeirantes, 3900; 4048-090 Ribeirão Preto SP, Brasil; E-mail: dgabud@fmrp.usp.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Received 12 July 2016; Received in final form 17 October 2016; Accepted 20 December 2016.

mortality 10% to 20% of the time^{2,3}. Therefore, ameliorations in stroke care are still needed and, in this context, strategies to improve complete recanalization rates and reduce procedure times should be continuously pursued. The direct aspiration first pass technique (ADAPT), using large bore aspiration catheters, has been proposed as an efficient, fast, and cost-effective thrombectomy strategy and may improve rates of complete recanalization while reducing procedure times^{4,5,6,7,8,9,10,11,12}.

The aim of this study was to assess the safety and efficacy of ADAPT using the 5MAX-ACE catheter (Penumbra, Oakland, California, USA) for treatment of acute stroke resulting from LVOs.

METHODS

Patients, clinical and imaging assessments, and follow-up

We prospectively evaluated data from 15 consecutive patients who underwent mechanical thrombectomy for AIS secondary to LVO between November 2015 and January 2016. The study was approved by the ethics committee at our institution. Patients, or their legal representatives, signed consent forms, which were previously approved by the institutional review board. All patients underwent a brain CT scan and a supra-aortic vessel CT angiography at admission to assess the arterial occlusion site. On the preprocedure brain CT, the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) was assessed for all patients. The National Institutes of Health Stroke Scale was determined by stroke neurologists upon patient admission to hospital and again 24 hours after admission. The modified Rankin Scale (mRS) was assessed on admission and at the three-month follow-up by a stroke neurologist. Of 15 patients treated at our institution, nine (60.0%) were men, and the mean age was 66.1 years (SD = 13). Baseline National Institutes of Health Stroke Scales ranged from 6 to 30 (mean = 21.2, SD = 7.4), and baseline mRS ranged from 0 to 3 (median = 0, mean = 0.7, SD = 1).

In general, patients were assessed for eligibility for intravenous thrombolysis using the National Institutes of Neurological Disorders and the European Cooperative Stroke Study 3 trial criteria^{13,14}. If indicated, patients presenting with LVOs received intravenous thrombolysis and were immediately referred for thrombectomy. We included patients whose ASPECTS scores were at least 6 within the first six hours of symptom onset. We did not define a limited time window for performing endovascular treatment of posterior circulation stroke. We also did not define specific cut-offs in patient age, previous clinical conditions, baseline National Institutes of Health Stroke Scale, or baseline mRS for indicating thrombectomy. Patients presenting with

LVOs who were ineligible for intravenous fibrinolysis were treated with direct thrombectomy.

Endovascular procedure

Each patient was transferred to our angiography suite, where thrombectomy was performed by our interventional neuroradiology team using ADAPT with a 5MAX-ACE catheter (Penumbra, Oakland, CA, USA). Local anesthesia and conscious sedation were used. General anesthesia via intubation was performed if necessary at the discretion of the neurointerventional staff and the anesthesiologist.

All procedures were performed using the femoral artery approach. An intravenous bolus (5,000 IU) of standard heparin was administered after puncture if intravenous thrombolysis was not previously indicated. If intravenous thrombolysis was indicated prior to the endovascular procedure, no heparin was administered after the femoral puncture. An 8-Fr guiding catheter (Guider Softip; Boston Scientific, Natick, MA) or a NeuronMax 088 sheath (Penumbra, Alameda, CA) or a 7-Fr Destination (Pinnacle-Terumo) was introduced through a femoral sheath into the internal carotid artery or the most navigable vertebral artery. The guiding catheter was continuously perfused with 10 mg milrinone diluted in 1,000 mL of physiological saline (0.9%). Frontal, oblique, and lateral angiographies were completed to determine the cervical vessel related to the ischemic territory of the brain and to define the occluded intracranial vessels.

If a cervical carotid occlusion was identified, a Wallstent (Boston Scientific Target, Fremont, CA, USA) was used to perform an angioplasty stenting procedure. After this step, or if no occlusion was identified in the proximal cervical artery, a coaxial system was used to navigate to the arterial occlusion. The system consisted of a 5MAX-ACE (Penumbra), a microcatheter (3MAX [Penumbra], or Velocity [Penumbra], or a 0.027-inch Rebar 27 microcatheter [Medtronic, Irvine, CA, USA] or a 0.021-inch Orion microcatheter [Medtronic]), and a 0.014-inch steerable microwire (Transend EX Platinum; Stryker) or a 0.014-inch microwire SilverSpeed [Medtronic]. Both the microwire and the microcatheter were used to perforate the thrombus (Figures 1 and 2), followed by insertion of the 5MAX-ACE catheter into the thrombus. Then, the microwire and the microcatheter were removed, and the 5MAX-ACE was connected to an aspiration tube (Penumbra System) for thromboaspiration for five minutes (Figures 1 and 2). After five minutes, if the blood flow was blocked in the aspiration tube, the 5MAX-ACE was removed under aspiration. If, however, blood flowed freely into the aspiration tube, we aspirated the 5MAX-ACE with a 20 mL syringe and performed an angiogram through the catheter. If the artery remained occluded, we advanced the catheter 5MAX-ACE again into the thrombus to continue aspiration. We indicated

thrombectomy using a stent retriever (Solitaire-FR [Microvention-Covidien, Irvine, CA] or Trevo [Stryker, Fremont, CA]) if recanalization could not be achieved after five attempts to aspirate the thrombus, or if the angiogram revealed a distal occlusion after aspiration. Figures 1 and 2 show examples of the procedure.

Successful recanalization was defined as a modified thrombolysis in cerebral infarction (mTICI) score of 2b or 3 in all treatable vessels. No intra-arterial thrombolysis was administered, even if the recanalization was unsuccessful. Groin punctures were closed with Angio-Seal (St. Jude Medical, St. Paul, MN).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean (range, $\pm$ standard deviation [SD]) or median (interquartile [IQR]). Categorical data are presented as numbers and percentages. The IBM SPSS Statistics software version 20.0 (Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

The ASPECTS scores on CT scans at admission ranged from 6 to 10 (median = 10, mean = 9, SD = 1.4). The mTICI score was 2b-3 for 80% (12/15) of patients, whereas it was 3 for 60% (9/15) of patients. The median number of device passes was 2. Intravenous thrombolysis was performed in 46.7% of patients. Stent retrievers were used in two patients (13.3%). Embolization to other vascular territories was observed in one patient (6.6%) during traction of an entrapped 5MAX-ACE catheter from the basilar artery; the right post-inferior cerebellar artery remained occluded after catheter retrieval.

Procedure times ranged from 15 to 120 minutes (mean = 60.6, SD = 31.3). We had no intracranial hemorrhage, nor any kind of hemorrhagic transformation. At three months, the mRS ranged from 2 to 6 (median = 2, mean = 3.2, SD = 1.6), and it was 2 or less for 60% (9/15) of the patients. The mortality rate was 13.3% (2/15). Individual patient data are summarized in Table 1. Baseline patient data results are

Figure 1. (A) Digital subtraction angiography (DSA), frontal view, shows an occlusion of the left internal carotid artery (LICA) (arrow); (B) road map of the LICA, lateral view, shows the occlusion at the distal carotid artery (arrow); (C) figure shows a micro-wire in the thrombus (black arrow) and the distal tip of the 5MAX-ACE catheter (white arrow); (D) a microcatheter is inserted into the thrombus (black arrow) and the distal tip of the 5MAX-ACE is engaged in the thrombus (white arrow) while micro-wire is removed (arrowhead); (E) both micro-wire (arrowhead) and microcatheter (black arrow) been removed while the 5MAX-ACE catheter remains into the thrombus ready for aspiration; (F) DSA frontal view, shows a complete recanalization of the LICA territory.

Figure 2. (A) Digital subtraction angiography (DSA) of LICA, oblique view, shows an occlusion of the distal M1 segment of the left middle cerebral artery (MCA) (arrow); (B) distal tip of the 5MAX-ACE is engaged in the thrombus (arrow); (C) distal tip of the 5MAX-ACE and a micro-catheter engaged in the thrombus (arrow); (D) DSA of LICA, oblique view, shows the exact moment of thrombus is removed from circulation entrapped in the 5MAX-ACE catheter (arrow); (E) DSA frontal view, shows a complete recanalization of the LICA territory; (F) picture of thrombus entrapped in the 5MAX-ACE catheter.

aggregated and summarized in Tables 2 and 3. Table 4 summarizes all studies published on thrombus aspiration using large bore catheters for treatment of acute stroke.

DISCUSSION

Recent trials have consistently proven the clinical benefits of mechanical thrombectomy using stent retrievers for AIS secondary to distal carotid or proximal middle cerebral artery occlusions^{12,3}. A recent meta-analysis showed that endovascular treatment resulted in good functional neurologic outcomes (mRS = 0-2) for 54% of the patients and excellent functional neurologic outcomes (mRS = 0-1) for 36% of patients. The rates of symptomatic intracranial hemorrhage and mortality were 2.5% and 12%, respectively. The recanalization rate (mTICI = 2b-3) was 71% with a mean procedure time (groin puncture to maximum mTICI score) of 38 minutes (range from 24 to 60 minutes). A complete recanalization (mTICI = 3) was achieved in 33% of patients^{2,3}.

When performing an endovascular treatment of AIS, procedure times and recanalization rates are two important

variables directly associated with better outcomes; therefore, efforts have been made to reduce procedure times and improve recanalization rates. Large bore aspiration devices are emerging thrombectomy devices, and they have been investigated to enhance recanalization and allow faster procedures. The 5MAX-ACE is a large bore, highly flexible, and atraumatic catheter capable of navigating through intracranial arteries, allowing for thrombus aspiration. Few studies have proposed a thrombectomy technique using simultaneous stent retrieval and aspiration with a distal access catheter^{15,16}. However, despite these new thrombectomy strategies and devices, they were not compared head-to-head with stent retrieval alone or while using ADAPT. In this setting, ADAPT appears to be a more rational and cost-effective strategy^{12,17}.

In our experience, the 5MAX-ACE catheter could be safely navigated to a variety of distal M1 segments of the middle cerebral arteries or to a selection of proximal P1 segments of non-hypoplastic cerebral posterior arteries that present with favorable angles. We also noted an advantage of the 5MAX-ACE: it can be used to assess difficult cervical arteries before proceeding with

Table 1. Individual data of patients.

Patient	Gender / Age	NIHSS at admission / 24 hours after treatment	Aspects	Symptomatic intracranial hemorrhage	Artery site occluded	IV rTPA / Intubation	Recanalization time (minutes)	Procedure time (minutes)	Device passes(n) / Carotid stenting	mTICI	Baseline mRS / 3-months mRS
1	M / 74	12/ago	10	N	Basilar artery	N / N	-	120	5 / N	0 / 3	0 / 2
2	F / 65	30/abr	10	N	Basilar artery	Y / Y	810	50	2 / N	3	0 / 2
3	M / 60	19/abr	10	N	Basilar artery	N / N	355	35	1 / N	3	0 / 2
4	M / 62	24 / 20	10	N	Distal LICA	N / N	480	60	3 / N	3	0 / 3
5	F / 76	26 / 26	9	N	Tandem proximal and distal RICA	Y / Y	-	120	7 / Y	0	0 / 6
6	M / 61	22/jul	10	N	Proximal left M1	N / N	255	15	1 / N	3	1/2
7	M / 34	20 / 18	9	N	Distal LICA	N / N	350	60	2 / N	3	0 / 2
8	M / 66	28 / 30	10	N	Basilar artery	Y / Y	480	45	2 / N	2b	0 / 5
9	F / 73	30 / 30	6	N	Basilar artery	Y / Y	475	30	2 / N	3	0 / 5
10	M / 52	14/dez	10	N	Tandem proximal RICA + right M1	N / N	450	80	1 / Y	3	2/2
11	M / 62	12/dez	8	N	Tandem proximal and distal RICA	N / N	600	60	3 / Y	2b	2/2
12	F / 68	06/jun	6	N	Basilar artery	N / N	450	40	1 / N	3	2/2
13	F / 79	30 / 30	7	N	Distal LICA	Y / Y	320	45	3 / N	2b	0 / 6
14	M / 68	25/dez	10	N	Distal LICA	Y / N	375	50	3 / N	3	0 / 2
15	F / 92	25 / 23	7	N	Proximal left M1	N / Y	-	100	8 / N	2a / 2a	3/5

M: male; F: female; Y: yes; N: no; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; mTICI: modified thrombolysis in cerebral infarction score; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; RICA: right internal carotid artery; LICA: left internal carotid artery.

Table 2. Aggregated baseline clinical and radiologic data of patients.

Variable	Patients (n = 15)
Age (mean, range, SD)	66.1 (34–92, 13)
Age > 80 years (n, %)	1 (6.6)
Male sex (n, %)	9 (60)
Previous chronic conditions (n, %)	
High blood pressure	13 (86.7)
Alcoholism	4 (26.6)
Smoking	6 (40)
Hyperlipidemia	7 (46.7)
Diabetes mellitus	2 (13.3)
Atrial fibrillation	2 (13.3)
Baseline mRS (mean, median, range, SD)	0.7, 0 (0–3, 1)
NIHSS at admission (mean, range, SD)	21.2 (6–30, 7.4)
ASPECTS (mean, median, SD)	9, 10 (6–10, 1.4)
10	9 (60)
9	2 (13.3)
8	1 (6.7)
7	2 (13.3)
6	1 (6.7)

mRS: modified Rankin Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS: Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; SD: standard deviation.

intracranial thrombectomy. The coaxial system allows an atraumatic distal cervical artery position of the guide catheter, even passing through critical carotid or vertebral loops or kinks. Moreover, if aspiration alone fails, a stent retriever can be used through the large bore catheter, and retrieval can be performed under distal aspiration with the large bore catheter.

When compared to recent thrombectomy trials^{2,3}, we obtained unexpectedly higher rates of good clinical outcomes, considering that 40% of our patients had basilar occlusions, 20% had carotid tandem occlusions, 60% had mean recanalization times greater than six hours, and 13% had unknown times of symptom onset^{18,19}. We obtained a relatively high rate of mTICI = 3 (60%), a low rate of adjunctive use of a stent retriever (13%), and a low rate of emboli after thrombectomy (6.6%). Another interesting finding was our zero incidence of intracranial hemorrhage, especially considering that 80% of the patients had mTICI scores of 2b-3, and 73% were treated outside the level A evidence, which is less than six hours. Our mean

Table 3. Aggregated results.

Variable	Patients (n= 15)
Site of vessel occlusion (n, %)	
Tandem carotid artery	3 (20)
Distal carotid artery	4 (26.6)
Middle cerebral artery M1	2 (13.3)
Basilar artery	6 (40)
General anesthesia (n, %)	6 (40)
Device passes (median, mean, range, SD)	2, 2.6 (1–7, 1.6)
Recanalization mTICI = 2b–3 (n, %)	12 (80)
Recanalization mTICI = 3 (n, %)	9 (60)
Received intravenous r-tPA (n, %)	7 (46.7)
Use of adjunctive stentriever (n, %)	2 (13.3)
Embolization (n, %)	1 (6.6)
Procedure time (minutes, mean, range, SD)	60.6 (15–120, 31.3)
Time from symptoms onset to recanalization (min) (mean, range, SD)	475.3 (255–810, 167)
Time from symptoms onset to recanalization > 6 h (n, %)	9 (60)
Unknown time of symptoms onset (n, %)	2 (13.3)
Any intracranial hemorrhage (n, %)	0 (0.0)
Symptomatic intracranial hemorrhage (n, %)	0 (0.0)
NIHSS at 24 hours (mean, range, SD)	16.1 (4–30, 9.7)
mRS at 3 months (mean, median, range, SD)	3.2, 2 (2–6, 1.6)
mRS ≤ 2 at 3 months (n, %)	9 (60)
mRS = 6 (Mortality, n, %)	2 (13.3)

mTICI: modified thrombolysis in cerebral infarction score; r-tPA: recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; SD: standard deviation.

procedure time (one hour) was relatively long when compared to results of previous studies²⁻¹². We believe that this finding may be explained by the use of an adjunctive stent retriever in two patients, which was demonstrated to extend procedure time by 21 minutes²⁰. Where recanalization could not be achieved, we considered a maximum procedure time of 120 minutes. In addition, before preparing thrombectomy devices and systems, we routinely performed a diagnostic angiography, which may have lengthened overall procedure time (from puncture to maximum mTICI). Although this strategy may lengthen procedure times, intravenous thrombolysis eventually opened the vessel, and we were able to save devices. However, if thrombectomy devices were prepared and ready for use before femoral puncture, overall procedure time would certainly have been shortened, but with a probability of finding an opened intracranial vessel at the first angiographic run.

More data must be collected to confirm whether the ADAPT used in conjunction with stent retriever devices, compared to use of stent retrievers alone, would improve outcomes for patients presenting with AIS due to LVOs. Moreover, studies are needed to define the best recanalization strategy, aspiration or stentriever, for distal occlusions aiming to achieve mTICI 3.

Despite encouraging results using ADAPT in our series, these findings may have an inherent statistical bias because of the small sample, and our data is exposed to random effects. Another limitation of this study is the lack of a control group.

We find that ADAPT appears to be a safe, effective, and fast recanalization strategy for treatment of acute ischemic stroke resulting from large vessel occlusions.

Table 4. An overview of the published studies on mechanical thrombectomy using new large bore aspiration devices.

Author - Year	N	Mean NIHSS baseline	mTICI 2b-3 n (%)	mTICI 3 n (%)	Mean procedure time (min) / Use of stentriever (%)	Thrombus fragmentation n (%)	Mean recanalization time (min)	sICH n (%)	mRS ≤ 2 3 months n (%)	Mortality n (%)
Turk et al. 2014 ⁴	100	17.2	95 (95)	51 (51)	37 / NR	10	544	0 (0)	40 (40)	20 (20)
John et al. 2015 ⁵	15	13	11 (73)	5 (33)	46 / 33	NR	NR	0 (0)	4 (33)	2 (13.3)
Stampfl et al. 2015 ⁶	115	16.8	100 (86.9)	NR	73 / NR	5.2	267	7 (6.1)	NR	16 (13.9)
Jankowitz et al. 2015 ⁷	112	17	96 (86)	34 (31)	70 / 28.5	3.5	337	7 (6.2)	52 (46)	35 (31)
Comai et al. 2015 ⁸	16	22	14 (87.5)	8 (50)	47 / 31.2	12.5	NR	1 (6.2)	9 (56)	4 (25)
Delgado Almandoz et al. 2015 ⁹	45	19.2	40 (89)	NR	50 / 0	4	274	1 (2)	25 (56)	8 (18)
Romano et al. 2016 ¹⁰	152	19	115 (75.6)	NR	57.8 / 36.8	1.9	284.8	12 (7.8)	77 (50.6)	12 (7.8)
Kowoll et al. 2016 ¹¹	54	15	50 (93)	35 (65)	41 / 44.4	6	220	2 (4)	25 (46)	6 (11)
Vargas et al. 2016 ¹²	191	15.4	180 (94.2)	85 (44.5)	37.3 / 22.5	0	468.3	13 (6.8)	98 (54.1)	27 (14.1)
Authors 2016	15	21.2	12 (80)	9 (60)	60.6 / 13.3	6.6	475.3	0 (0)	9 (60)	2 (13.3)
Total	815	17.5	87.5	27.8	52 / 26.2	5.5	358.8	4.3	37.7	13.2

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mTICI: modified thrombolysis in cerebral infarction score; sICH: symptomatic intracranial hemorrhage; mRS: modified Rankin Scale;

References

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020-35. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000074>
2. Goyal M, Menon BK, Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
3. Campbell BC, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan GA et al. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke*. 2016;47(3):798-806. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012360>
4. Turk AS, Spiotta A, Frei D, Mocco J, Baxter B, Fiorella D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(3):231-7. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010713>
5. John S, Hussain MS, Toth G, Bain M, Uchino K, Hui FK. Initial experience using the 5MAX™ ACE reperfusion catheter in intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2014;16(4):350-7. <https://doi.org/10.7461/jcen.2014.16.4.350>
6. Stampfl S, Kabbasch C, Muller M, Mpotsaris A, Brockmann M, Liebig T et al. Initial experience with a new distal intermediate and aspiration catheter in the treatment of acute ischemic stroke: clinical safety and efficacy. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):714-8. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011801>
7. Jankowitz B, Grandhi R, Horev A, Aghaebrahim A, Jadhav A, Linares G et al. Primary manual aspiration thrombectomy (MAT) for acute ischemic stroke: safety, feasibility and outcomes in 112 consecutive patients. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(1):27-31. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-011024>
8. Comai A, Haglmüller T, Ferro F, Dall'Ora E, Currò Dossi R, Bonatti G. Sequential endovascular thrombectomy approach (SETA) to acute ischemic stroke: preliminary single-centre results and cost analysis. *Radiol Med (Torino)*. 2015;120(7):655-61. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0501-9>
9. Delgado Almandoz JE, Kayan Y, Young ML, Fease JL, Scholz JM, Milner AM et al. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg*. 2015;8(11):1123-8. <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012122>
10. Romano DG, Cioni S, Vinci SL, Pero G, Cornelli C, Comai A et al. Thromboaspiration technique as first approach for approach for endovascular treatment of acute ischemic stroke: initial experience at nine Italian stroke centers. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(1):6-10. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012298>
11. Kowoll A, Weber A, Mpotsaris A, Behme D, Weber W. Direct aspiration first pass technique for the treatment of acute ischemic stroke: initial experience at a European stroke center. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(3):230-4. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011520>
12. Vargas J, Spiotta A, Fargen K, Turner R, Chaudry I, Turk A. Long term experience using the ADAPT technique for the treatment of acute ischemic stroke. *NeuroInterv Surg*. 2016;pii: neurintsurg-2015-012211. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012211>
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
14. 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(24):1581-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
15. Humphries W, Hoyt D, Doss VT, Eljovich L, Frei D, Loy D et al. Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(2):90-4. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010986>
16. Massari F, Henninger N, Lozano JD, Patel A, Kuhn AL, Howk M et al. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): initial clinical experience. *Interv Neuroradiol*. 2016;22(3):325-32. <https://doi.org/10.1177/1591019916632369>
17. Turk AS, Turner R, Spiotta A, Vargas J, Holmstedt C, Ozark S et al. Comparison of endovascular treatment approaches for acute ischemic stroke: cost effectiveness, technical success, and clinical outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(9):666-70. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011282>
18. Son S, Choi DS, Oh MK, Hong J, Kim SK, Kang H et al. Comparison of Solitaire thrombectomy and Penumbra suction thrombectomy in patients with acute ischemic stroke caused by basilar artery occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(1):13-8. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011472>
19. Mokin M, Sonig A, Sivakanthan S, Ren Z, Eljovich L, Arthur A et al. Clinical and procedural predictors of outcomes from the endovascular treatment of posterior circulation strokes. *Stroke*. 2016;47(3):782-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011598>
20. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(2):83-6. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010665>

ARTICLE IN PRESS

Clinical Outcomes of Patients with Acute Basilar Artery Occlusion in Brazil: An Observational Study

Francisco Antunes Dias, MD, MSc,* Frederico Fernandes Alessio-Alves, MD,*
 Luis Henrique Castro-Afonso, MD, PhD,† Pedro Telles Cougo, MD, MSc,*
 Clara Monteiro Antunes Barreira, MD, MSc,* Millene Rodrigues Camilo, MD, MSc,*
 Guilherme Seizem Nakiri, MD, MSc,† Daniel Giansante Abud, MD, PhD,† and
 Octavio Marques Pontes-Neto, MD, PhD*

Background: Intravenous thrombolysis (IVT) and endovascular therapy (EVT) were proven safe and effective for anterior circulation proximal occlusions. However, the most appropriate recanalization strategy in patients with acute basilar artery occlusion (BAO) is still controversial. This study aimed to assess outcomes of patients with BAO at an academic stroke center in Brazil. **Methods:** This is a retrospective analysis of consecutive patients with BAO from a prospective stroke registry at Ribeirão Preto Medical School. Primary outcomes were mortality and favorable outcome (modified Rankin score [mRS] ≤ 3) at 90 days. After univariate analyses, multivariate logistic regressions were used to identify independent predictors of primary outcomes. **Results:** Between August 2004 and December 2015, 63 (65% male) patients with BAO and median National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 31 (interquartile range: 19-36) were identified. Twenty-nine (46%) patients received no acute recanalization therapy, 15 (24%) received IVT, and 19 (30%) received EVT (68% treated with stent retrievers). Twenty-four (83%) patients treated conservatively died, and only 2 (7%) achieved an mRS less than or equal to 3. Among patients treated with acute recanalization therapies, 15 (44%) died, and 9 (26.5%) had a favorable outcome. On multivariate analysis, baseline systolic blood pressure (odds ratio [OR] = .97; 95% confidence interval [CI]: .95-.99; $P = .023$), posterior circulation Alberta Stroke Program Early CT score (OR = .62; 95% CI: .41-.94; $P = .026$), and successful recanalization (OR = .18; 95% CI: .04-.71; $P = .015$) were independent predictors of lower mortality. Baseline NIHSS (OR = 1.40; 95% CI: 1.08-1.82; $P = .012$), prior use of statins (OR = .003; 95% CI: .001-.028; $P = .012$), and successful recanalization (OR = .05; 95% CI: .001-.027; $P = .009$) were independent predictors of favorable outcome. There was no significant

From the *Department of Neurosciences and Behavioural Sciences, Hospital das Clínicas—Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil; and †Department of Internal Medicine, Radiology Division, Hospital das Clínicas—Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Received September 5, 2016; revision received April 28, 2017; accepted April 30, 2017.

Grant support: Dr Pontes-Neto received research support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: 474295/2010-9; 402388/2013-5) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: 2016/15236-8).

Disclosures: The authors have no conflicts to report. The content is solely the responsibility of the authors.

Address correspondence to Francisco Antunes Dias, MD, MSc, Unidade de Emergência—Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP), Rua Bernardino de Campos 1000, Centro, Ribeirão Preto, SP CEP 14015-130, Brazil. E-mail: franciscodias.neuro@usp.br.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.043>

ARTICLE IN PRESS

2

F.A. DIAS ET AL.

difference between the IVT group and the EVT group on primary outcomes. **Conclusions:** BAO is associated with high morbidity and mortality in Brazil. Access to acute recanalization therapies may decrease mortality in those patients. **Key Words:** Acute ischemic stroke—basilar artery occlusion—intravenous thrombolysis—endovascular therapy.

© 2017 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Acute basilar artery occlusion (BAO) accounts for approximately 1% of all ischemic stroke, but usually leads to severe neurological deficits—coma and locked-in syndrome—with high morbidity and mortality rates.^{1,3}

Intravenous thrombolysis (IVT) within 4.5 hours was proven safe and effective for acute ischemic stroke (AIS) independently of the involved arterial territory.^{4,5} Nevertheless, patients with BAO have only around 30%–50% of successful recanalization rates after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV tPA) administration.^{6–8} In theory, these patients would be candidates for an endovascular approach; however, patients with BAO were not included in the recent positive stroke trials of endovascular recanalization therapy with stent retrievers, which enrolled only patients with anterior circulation occlusions.^{9–14} Among the observational studies on BAO, successful recanalization rates after intra-arterial thrombolysis have been consistently higher than that of IVT, although this has not resulted in improved outcomes.^{8,15} In addition, data about clinical outcomes of patients with acute BAO in developing countries are very limited. In this study, we aimed to evaluate the clinical and functional outcome of patients with acute BAO treated with either endovascular approach or IVT at an academic stroke center in Brazil.

Methods

Participants

Patients were retrospectively selected from a prospective registry of patients with acute cerebrovascular diseases admitted to a public academic stroke center in Brazil. The institutional review board at our center approved this study. An informed consent was required for inclusion in our stroke registry. The study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and its later amendments. We included all consecutive patients above 18 years old and with posterior circulation AIS due to total occlusion of the basilar artery, which had been diagnosed through clinical suspicion and with 1 of the following criteria: (1) computed tomography angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA), digital subtraction angiography (DSA), or transcranial color-coded duplex sonography (TCCS); (2) presence of hyperdense basilar artery sign on admission cranial non-contrast computed tomography (NCCT) scan and follow-

up NCCT scan with ischemic signs involving the whole basilar artery territory; or (3) postmortem anatomic examination.

We excluded patients with bilateral vertebral artery occlusion and signs of complete or partial retrograde basilar artery filling on CTA, MRA, or DSA; patients with a previous poor functional status, verified by a modified Rankin score (mRS) more than 3; and also those who died before vascular neuroimaging, when a postmortem evaluation was not performed.

Clinical Assessment

Patients with BAO were evaluated and treated according to our institutional protocol based on the Brazilian guidelines for the treatment of AIS as well as other international guidelines.^{16,17} In this protocol, IVT for patients with AIS, including patients with BAO, had to be initiated within 4.5 hours of symptoms onset, and no concomitant use of antithrombotics or heparins was allowed within the first 24 hours after tPA infusion. Endovascular procedures for posterior circulation AIS had to be initiated within 9 hours of symptoms onset. However, considering the high severity of the disease, patients with BAO may have been treated outside the protocol time windows at the discretion of the neurologist on call. The treating neurologist was also responsible for the decision of which modality of acute recanalization therapy should be used for each patient. According to our prospective stroke registry protocol, upon hospital admission, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and Glasgow coma scale (GCS) score were assessed and recorded from all patients, and the following demographic data were also systematically obtained: age, gender, cardiovascular risk factors, prior medication use (anti-hypertensive, antithrombotic, and statin drugs), baseline systolic and diastolic blood pressure, and baseline serum glucose. Regarding clinical presentation severity on hospital admission, patients with BAO were classified as having severe symptoms (tetraplegia, coma, or locked-in syndrome), whereas all other presentations were classified as mild-to-moderate symptoms.

Times to events were also prospectively collected on our stroke registry and included onset-to-arrival, onset-to-needle, and onset-to-groin times. We also collected type of recanalization therapy used, successful recanalization rates, and etiological classification of the index stroke according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment criteria.¹⁸

ARTICLE IN PRESS

OUTCOMES OF ACUTE BASILAR OCCLUSION IN BRAZIL

3

Imaging Evaluation

NCCT scans were acquired for all patients upon hospital admission. The posterior circulation Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS-pc) in Acute Stroke Triage scores¹⁹ were calculated by 2 independent stroke experts who were blinded to the treatment modality. The site of BAO was evaluated on CTA, MRA, DSA, TCCS, or postmortem analysis, and classified as proximal, middle, or distal, as previously reported.²⁰

The degree of basilar artery recanalization of patients submitted to endovascular treatment was classified using the thrombolysis in cerebral infarction (TICI) score²¹ by 2 experienced neuroradiologists who were blinded to clinical outcome. In each case, a TICI score of 2B or 3 was considered as successful recanalization. For other patients, recanalization was assessed with CTA, MRA, DSA, or TCCS at least once during the first 7 days after stroke onset. For patients assessed with TCCS, successful recanalization was defined as grades 4 and 5 on the TICI scale.²² On CTA and MRA, successful recanalization was defined as a complete resolution of the initial BAO.

Outcome Assessment

Patients were classified in 3 groups according to treatment applied: (1) endovascular therapy (EVT), with or without prior IV tPA infusion (bridging therapy concept), (2) IVT only, and (3) conservative treatment group: patients managed without any acute recanalization strategies (neither IVT nor EVT).

Primary outcomes were death and a favorable functional outcome, which was defined as mild-to-moderate disability at 3 months from symptom onset (mRS grade 0-3). All patients alive were reevaluated at our stroke outpatient clinic, by trained and certified researchers who were blinded to treatment allocation. Hemorrhagic transformations were defined using the European Cooperative Acute Stroke Study criteria.²³ Symptomatic intracranial hemorrhage (SICH) was defined as any parenchymal hematoma associated with neurological deterioration or death according to the protocol described for the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study.²⁴

Statistical Analysis

Continuous variables were described as means and standard deviations ($\pm$ standard deviation) or medians and interquartile ranges ($\pm$ IQR). Categorical variables were shown as percentages. Baseline characteristics were assessed with Student *t*-test, χ^2 test, Mann-Whitney *U* test, or Fisher exact test as appropriate on univariate analysis. All variables that were associated with primary outcomes on univariate analysis with a *P* value less than .1 were included in the multivariate analysis. Multivariate logistic regression (backward selection method) was then used to assess independent predictors of primary outcomes. We used *P* value less than

.05 (2-sided) as the threshold for statistical significance. We used SPSS Statistics version 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY) statistical package for all the analyses.

Results

Seventy-two patients with suspected acute BAO were admitted to our hospital from the period between August 2004 and December 2015. Among these, we excluded 1 patient because of bilateral vertebral artery occlusions with retrograde basilar artery partial filling, 2 patients with previous mRS more than 3, 1 patient because of death before control cranial NCCT and CTA scan examination could be done to confirm BAO, and 5 patients with incomplete or missing data. Sixty-three patients were included in the present analyses. Their mean age was 67 ± 12 years, and 41 (65%) were male. The most common baseline risk factors for stroke included arterial hypertension, diabetes mellitus, and current smoking (Supplementary Table S1).

Twenty-nine (46%) patients received no recanalization therapy. The main reasons for exclusion from acute recanalization therapies were prolonged onset-to-arrival times or presence of extensive infarction on admission cranial NCCT scans. Patients in this group were more severely impaired and had worst glycemic profile on admission (diabetes mellitus was also more frequent), and previous transient ischemic attack or minor stroke was more frequent than in those who were treated with acute recanalization therapies (Supplementary Table S1). Patients in the conservative group were usually treated with antithrombotic agents as aspirin or low-dose subcutaneous heparins. Death occurred in 24 (83%) patients, and 2 (7%) patients had a favorable outcome.

Our center started to use IV tPA for stroke in 2001. We started to treat stroke patients with endovascular treatment in 2008, but only began to use stent retrievers for selected stroke cases in 2011.²⁵ Among 34 patients with BAO treated with recanalization strategies, 15 (44%) and 19 (56%) received IVT and EVT, respectively. Among patients treated with EVT, 7 (37%) also received prior IV tPA, 13 (68%) used a stent retriever (Solitaire AB device and Solitaire FR device; Covidien/ev3, Dublin, Ireland), 3 (16%) used an aspiration system (Penumbra 5MAX, ACE; Penumbra, Alameda, CA), 1 was treated with intra-arterial tPA and subsequent basilar artery angioplasty, and 2 were treated with IVT plus basilar or vertebral artery angioplasty. In our study, 47% of the patients in the IVT group were treated outside the 4.5 h time window. On the other hand, in our EVT group, 26% of patients were treated after 9 hours of symptoms onset.

Considering treated patients only, baseline characteristics did not differ significantly between IVT and EVT groups. Severe symptoms at hospital admission (*P* = .03) and male sex (*P* = .03) were more frequent on the EVT group (Table 1). There were no significant differences on primary outcomes between patients in the IVT group and those in the

ARTICLE IN PRESS

4

F.A. DIAS ET AL.

Table 1. Baseline characteristics according to treatment modality

	Conservative group (n = 29)	IVT group (n = 15)	EVT group (n = 19)	P value*
Male sex (%)	18 (62)	7 (47)	16 (84)	.03
Age, mean $\pm$ SD	70 $\pm$ 13	64 $\pm$ 14	65 $\pm$ 9	.79
Hypertension (%)	24 (83)	11 (73)	14 (74)	1.0
Diabetes (%)	13 (45)	4 (27)	2 (11)	.37
Dyslipidemia (%)	10 (34)	2 (13)	6 (32)	.24
Current smoker (%)	10 (34)	4 (27)	7 (37)	.71
Atrial fibrillation (%)	3 (10)	4 (27)	2 (11)	.37
Congestive heart failure (%)	4 (14)	1 (7)	4 (21)	.34
Coronary artery disease (%)	5 (17)	3 (20)	1 (5)	.29
Prior minor stroke or TIA (%)	15 (52)	3 (20)	4 (21)	1.0
Prior aspirin use (%)	11 (38)	4 (27)	4 (21)	1.0
Prior statin use (%)	6 (21)	2 (13)	5 (26)	.41
Unknown stroke onset time (%)	9 (31)	1 (7)	3 (16)	.61
Onset-to-arrival time, min, median (IQR)	471 (321-761)	169 (108-237)	231 (114-344)	.15
Onset-to-needle time, median (IQR)	N/A	275 (159-331)	280 (170-336) [†]	.85
Onset-to-groin time, median (IQR)	N/A	N/A	452 (302-625)	N/A
NIHSS, median (IQR)	36 (27-38)	28 (13-36)	29 (15-33)	.90
GCS, median (IQR)	4 (3-7)	9 (4-14)	6 (4-11)	.56
Severe symptoms on admission (%)	24 (83)	7 (47)	16 (84)	.03
Progressive symptoms (%)	12 (41)	3 (20)	7 (37)	.26
Baseline systolic BP, mean $\pm$ SD	141 $\pm$ 39	147 $\pm$ 31	144 $\pm$ 37	.80
Baseline diastolic BP, mean $\pm$ SD	79 $\pm$ 21	80 $\pm$ 14	86 $\pm$ 19	.27
Baseline glucose level, mean $\pm$ SD	181 $\pm$ 81	130 $\pm$ 38	153 $\pm$ 43	.11
BAO site				
Proximal (%)	13 (45)	7 (47)	9 (47)	.33
Middle (%)	10 (34)	2 (13)	6 (32)	
Distal (%)	6 (21)	6 (40)	4 (21)	
ASPECTS-pc, median (IQR)	6 (4-8)	8 (7-10)	8 (7-8)	.43
Recanalization rate (%)	N/A	6 (40)	15 (79)	.056
TOAST classification				
Large-artery atherosclerosis (%)	14 (48)	7 (47)	9 (47)	.91
Cardioembolism (%)	5 (17)	4 (27)	6 (32)	
Undetermined etiology (%)	9 (31)	4 (27)	4 (21)	
Other etiology (%)	1 (4)	0	0	
Mortality (%)	24 (83)	7 (46)	8 (42)	1.0
Favorable outcome (%)	2 (7)	3 (20)	6 (31)	.69

Abbreviations: ASPECTS-pc, Alberta Stroke Program Early CT score of posterior circulation; BAO, basilar artery occlusion; BP, blood pressure; EVT, endovascular therapy; GCS, Glasgow coma scale; IQR, interquartile range; IVT, intravenous thrombolysis; N/A, not applicable; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, standard deviation; TIA, transient ischemic attack; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

*P values were calculated regarding IVT versus EVT analyses.

[†]Seven (37%) EVT patients received IV tPA before the endovascular procedure.

EVT group. Death rate was 46.6% on the IVT group and 42.1% on the EVT group ($P = 1.0$), and favorable functional outcomes were 20% on IVT and 31.5% on EVT patients ($P = .69$) (Table 1). Successful recanalization rate of the basilar artery on the EVT group was 79%. Two patients treated with stent retrievers without previous IV tPA (TICI 0 and 2A, respectively), 1 patient treated with intra-arterial (IA) tPA and basilar angioplasty (TICI 0), and 1 patient treated with IVT plus vertebral artery angioplasty (TICI 2A) did not achieve successful recanalization. All 3 patients treated with the Penumbra ACE system and 11 of 13 (85%) pa-

tients treated with stent retriever achieved successful recanalization. Among IVT-treated patients, recanalization was assessed with CTA, DSA, MRA, or TCCS as available within the first 7 days, mostly (47%) within the first 24 hours. Six (40%) IVT-treated patients had successful recanalization. There were no significant differences on further outcomes between acute recanalization treatment groups. SICH was diagnosed in only 2 (3.2%) patients: one received bridging therapy, IVT plus EVT with stent retriever; and another patient on the conservative group. Both patients died during hospitalization.

ARTICLE IN PRESS

OUTCOMES OF ACUTE BASILAR OCCLUSION IN BRAZIL

5

Table 2. Independent predictors of 90-day mortality on multivariate analysis

	OR	95% CI	P value
ASPECTS-pc	.62	.41-0.94	.026
Systolic blood pressure	.97	.95-0.99	.023
Successful recanalization	.18	.04-0.71	.015

Abbreviations: ASPECTS-pc, Alberta Stroke Program Early CT score for posterior circulation; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Variables included in the entering logistic regression model (backward selection): admission NIHSS, ASPECTS-pc, acute recanalization treatment, successful recanalization, and systolic blood pressure.

Mortality rate was significantly lower with use of any recanalization strategy: 83% in the conservative group, and 44% in treated patients ($P = .02$). On univariate analysis, successful recanalization ($P = .02$), lower admission NIHSS score ($P = .01$) and higher admission GCS score ($P = .002$), mild-to-moderate symptoms on admission ($P = .006$), ASPECTS-pc ($P = .005$), and systolic blood pressure ($P = .06$) were significantly related to 90-day mortality (Supplementary Table S2). On multivariate logistic regression, systolic blood pressure on admission (odds ratio [OR] = .97; 95% confidence interval [CI]: .95-0.99; $P = .023$), the baseline ASPECTS-pc (OR = .62; 95% CI: .41-0.94; $P = .026$), and achieving successful recanalization (OR = .18; 95% CI: .04-0.71; $P = .015$) were the only independent predictors of mortality (Table 2). Regarding predictors of favorable outcomes, on univariate analysis, successful recanalization ($P = .02$), lower admission NIHSS ($P \leq .001$) score and higher admission GCS ($P \leq .001$) score, mild-to-moderate symptoms on admission ($P = .004$), age ($P = .04$), ASPECTS-pc ($P = .004$), and previous use of statins ($P = .007$) were significantly related to favorable outcomes (Table 3). After multivariate logistic regression, the baseline NIHSS score (OR = 1.40; 95% CI: 1.08-1.82; $P = .012$), prior use of statins (OR = .003; 95% CI: .001-0.28; $P = .012$), and successful recanalization (OR = .05; 95% CI: .001-0.27; $P = .009$) were the only independent predictors of favorable functional outcome (Table 4).

Discussion

This study performed at an academic stroke center in Brazil found high morbidity and mortality of BAO and suggests that the use of any acute recanalization therapy may be associated with lower death rates in those patients, when compared with conservative treatment. We could not find a significant difference between IVT and EVT in terms of functional outcomes or mortality. To our knowledge, this is the first case series of patients with BAO treated with recanalization therapies in Latin America.

This cohort of patients with BAO was very representative of stroke patients in Brazil based on general

demographic characteristics. It was mostly composed of severe clinically impaired patients: 47 (75%) patients were diagnosed with severe symptoms (coma, tetraplegia, or locked-in syndrome), and median baseline NIHSS score and median baseline GCS score on hospital admission for the entire cohort were 31 (IQR: 19-36) and 6 (IQR: 3-11), respectively. Almost half of all patients were not able to receive any acute recanalization therapy. Our conservative group, which consisted of 29 patients, had a similar outcome to previous international studies: a catastrophic clinical course following BAO without arterial recanalization.^{2,3,8} Patients in the conservative group did not receive acute recanalization therapies mainly owing to prolonged onset-to-arrival time, or extensive ischemic lesions throughout basilar territory on admission cranial NCCT scan with frequent early withdrawal of care. Patients in the conservative group had the worst clinical profile on admission within the entire cohort, as expected (Supplementary Table S1). Similar to a previous study of Schonewille et al,³ which reported a 90-day death or poor functional status rate of 79%, our conservative group death rate was 83%, and only 2 (7%) patients had a favorable functional outcome.

IVT and EVT groups had no significant difference on outcomes after baseline characteristic adjustments. Death rate was 46.6% on the IVT group and 42.1% on the EVT group ($P = 1.0$), and favorable functional outcomes were 20% on IVT and 31.5% on EVT patients ($P = .69$) (Fig. 2). These results are similar to previous published observational data. There are no available randomized controlled trials comparing safety and efficacy between IVT and EVT therapies in patients with BAO. The only small randomized trial compared IA pro-urokinase and systemic anticoagulation in vertebrobasilar occlusions. In this trial, there was a slight tendency of better efficacy toward IA thrombolytic treatment, but the study was prematurely terminated owing to low recruitment after only 16 patients were included.²⁶ One meta-analysis showed better successful recanalization rates with use of IA thrombolytic agents either alone, in most cases, or associated with other EVT techniques compared with IVT. However, the higher recanalization rate did not impact on improved death rate or 90-day functional outcomes.⁸ According to the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS)¹⁵—the largest published multicenter registry of treated patients with BAO—patients admitted with severe symptoms had similar outcomes with both IVT and EVT (adjusted RR: 1.06; 95% CI: .91-1.22 for poor outcomes) after 30 days of symptoms onset, whereas those with mild-to-moderate symptoms showed better outcomes with IVT because of an absolute increase of 20% in the risk of death or dependency associated with EVT (adjusted RR: 1.49; 95% CI: 1.00-2.23).¹⁵ In our study, we were also able to perform a direct comparison of the 2 treatment modalities, and we have found a slightly worse death and functional outcome rate tendency on the IVT group instead,

ARTICLE IN PRESS

6

F.A. DIAS ET AL.

Table 3. Characteristics of patients according to functional outcome at 90 days

	Favorable outcome (n = 11)	Death or severe disability (n = 52)	P value
Male sex (%)	6 (55)	35 (67)	.49
Age, mean $\pm$ SD	60 $\pm$ 9	68 $\pm$ 12	.04
Hypertension (%)	9 (82)	40 (77)	1.0
Diabetes (%)	3 (27)	16 (31)	1.0
Dyslipidemia (%)	6 (55)	12 (23)	.06
Current smoker (%)	2 (18)	19 (37)	.30
Atrial fibrillation (%)	2 (18)	7 (13)	.65
Congestive heart failure (%)	2 (18)	7 (13)	.65
Coronary artery disease (%)	2 (18)	7 (13)	.65
Prior stroke or TIA (%)	2 (18)	20 (38)	.30
Prior aspirin use (%)	3 (27)	16 (31)	1.0
Prior warfarin use (%)	1 (9)	0	.17
Prior statin use (%)	6 (55)	7 (13)	.007
Known stroke onset time (%)	9 (82)	41 (79)	1.0
Onset-to-arrival time, min, median (IQR)	219 (136-319)	278 (196-491)	.14
NIHSS, median (IQR)	17 (13-30)	36 (27-38)	<.001
GCS, median (IQR)	12 (9-14)	6 (3-7)	<.001
Severe symptoms on admission (%)	4 (36)	43 (83)	.004
Progressive symptoms (%)	3 (27)	19 (37)	.51
Baseline systolic BP, mean $\pm$ SD (mm Hg)	151 $\pm$ 31	143 $\pm$ 37	.44
Baseline diastolic BP, mean $\pm$ SD (mm Hg)	81 $\pm$ 17	81 $\pm$ 20	.94
Baseline glucose level, mean $\pm$ SD (mg/dL)	156 $\pm$ 51	161 $\pm$ 68	.80
BAO site			
Proximal (%)	4 (36)	25 (48)	.76
Middle (%)	4 (36)	14 (27)	
Distal (%)	3 (28)	13 (25)	
ASPECTS-pc, median (IQR)	8 (7-10)	7 (5-8)	.004
Acute recanalization therapy used (%)	9 (82)	25 (48)	.052
Successful recanalization (%)	8 (73)	14 (27)	.012
TOAST classification			
Large-artery atherosclerosis (%)	3 (27)	27 (52)	.24
Cardioembolic (%)	5 (46)	10 (19)	
Undetermined stroke (%)	3 (27)	15 (29)	

Abbreviations: ASPECTS-pc, Alberta Stroke Program Early CT score for posterior circulation; BAO, basilar artery occlusion; BP, blood pressure; GCS, Glasgow coma scale; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, standard deviation; TIA, transient ischemic attack; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Table 4. Independent predictors of favorable outcome at 90 days on multivariate analysis

	OR	95% CI	P value
Admission NIHSS	1.40	1.08-1.82	.012
Prior statin use	.003	.001-0.28	.012
Successful recanalization	.05	.01-0.27	.009

Abbreviations: ASPECTS-pc, Alberta Stroke Program Early CT score for posterior circulation; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; OR, odds ratio.

Variables included in the entering logistic regression model (backward selection): admission NIHSS, ASPECTS-pc, acute recanalization treatment, successful recanalization, systolic blood pressure, and prior statin use.

but without statistical significance. This may be possibly related to the greater clinical severity of our patients, but it may also reflect important differences on EVT patients' characteristics between these studies. Whereas in the BASICS registry, 63% of patients on the EVT group were treated with IA thrombolysis, in our study, 84% of EVT patients were treated with new-generation mechanical thrombectomy devices. More recently, some case series have shown safety and better recanalization rates of BAO with stent retrievers. In a recent meta-analysis, Gory et al have demonstrated 81% (95% CI: 73%-87%) of successful recanalization and an overall mortality rate of 30% (95% CI: 25%-36%) in a pooled analysis.²⁷ The rates of 90-day favorable outcomes (mRS $\leq$ 2) and SICH were 42% (95% CI: 36%-48%) and 4% (95% CI: 2%-8%), respectively.²⁷ When we

ARTICLE IN PRESS

OUTCOMES OF ACUTE BASILAR OCCLUSION IN BRAZIL

7

analyzed patients with severe symptoms at admission separately in our cohort, all 4 patients with favorable functional outcome were treated with EVT. However, our small sample size did not have adequate statistical power to confirm such tendency.

Many previous studies reported an association between basilar artery recanalization and better functional outcomes and lower mortality.^{8,15,28,29} The successful recanalization rates of 79% and 40% in the EVT and IVT groups in our study, respectively, are comparable with previous data. In the same meta-analysis cited above, successful recanalization rate with EVT was 65%, whereas with IVT, it was 53%.⁸ In the BASICS registry, successful recanalization rates were 72% and 67% with EVT and IVT, respectively.¹⁵ In contrast to the BASICS registry methodology, patients undergoing combined recanalization therapy were allocated to the EVT group in our study, and this may explain the higher rate of successful recanalization of BAO with IVT in the BASICS registry. Moreover, in our study, there was a median 3-hour delay to EVT, when compared with IVT, which may have contributed to a less robust response to recanalization in the EVT group. Besides successful recanalization of BAO, the most frequently reported predictors of favorable outcomes after BAO stroke are lower NIHSS score^{30,31} and higher GCS score on hospital admission,³² ASPECTS-pc greater than or equal to 7,^{19,29,31} age,³³ and lack of coma or altered consciousness before treatment.^{2,20,34} In our series, we also found that baseline ASPECTS-pc and successful recanalization of BAO were related to lower mortality on multivariate analyses, along with systolic blood pressure. As previously reported, we found that lower NIHSS score and successful recanalization were independent predictors of favorable functional outcomes for patients with BAO, along with the prior use of statins. Previous statin use has already been suggested as a predictor of good outcomes in atherothrombotic and lacunar AIS.³⁵ To the best of our knowledge, this is the first report on the association between prior statin use and favorable outcome for patients with BAO stroke, and therefore, further studies are necessary to confirm this association. Notably, previous transient ischemic attack and minor stroke was not an independent predictor of outcome in our cohort. In a substudy of the BASICS registry,¹⁵ Conforto et al have demonstrated an association of poor outcomes and the presence of prodromal previous minor stroke in patients with BAO (RR: 1.26; 95% CI: 1.12-1.42). In that study, 76 of 92 (83%) patients with BAO and previous minor stroke had a poor outcome.³⁶

Our study has important limitations and should be interpreted in the context of its observational and retrospective design. Patients who were treated conservatively had more evidence of extensive infarction on admission NCCT scan (ASPECTS-pc), were more severely impaired, and had worse glycemic profiles. Even after adjusting for some baseline imbalance between our groups (baseline NIHSS, ASPECTS-pc on admission NCCT scan,

and time to treatments) in our multivariate regression model, we may not exclude a potential effect of confounding by indication to treatment allocation. In the real world, the decision about the recanalization strategy is usually complex and may have influenced treatment allocation and, therefore, the subsequent outcome. As in any observational retrospective study, we could not control for unmeasured and unknown confounders in our analysis. In addition, as in any observational study about basilar occlusion published so far, the relative rarity of the condition and the fast evolution of stroke care leads to some heterogeneity that cannot be completely resolved by statistical analysis. Only prospective randomized clinical trials with large sample sizes could lead to a robust conclusion about the impact of acute recanalization therapies in the outcomes of those patients. The small sample size of patients with BAO from a single academic stroke center with large experience with IVT and EVT may not represent the overall scenario in Brazil. However, we believe that even small case series from a single center are important and informative in this context, especially when they come from developing countries.

Our results support the routine use of IVT for patients with BAO in Brazil and worldwide, particularly at stroke centers without access to endovascular procedures, because no significant difference on efficacy or safety could be demonstrated when compared with EVT-treated patients. Considering the higher rates of successful recanalization and good safety profile of the new mechanical thrombectomy devices—compared with IA thrombolytic agents alone—endovascular treatment with these techniques, with or without previous IVT, may be an option at comprehensive stroke centers. However, this has yet to be tested in a randomized controlled trial.

Conclusions

BAO is a catastrophic event with high morbidity and mortality in Brazil. Current acute recanalization therapies including IVT and EVT may be associated with reduced mortality. We found no significant differences between recanalization strategies in terms of mortality or functional outcomes. Achieving basilar artery recanalization was the most important and consistent independent predictor of better outcomes in our sample. Our results reinforce the need for randomized trials in BAO to find the best treatment strategy for this dramatic condition.

Appendix: Supplementary Material

Supplementary data to this article can be found online at [doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.043](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.043).

References

1. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, et al. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol* 2011;10:1002-1014.

ARTICLE IN PRESS

8

F.A. DIAS ET AL.

2. Devuyst G, Bogousslavsky J, Meuli R, et al. Stroke or transient ischemic attacks with basilar artery stenosis or occlusion: clinical patterns and outcome. *Arch Neurol* 2002;59:567-573.
3. Schonewille WJ, Algra A, Serena J, et al. Outcome in patients with basilar artery occlusion treated conventionally. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1238-1241.
4. 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.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
6. Alexandrov AV. Current and future recanalization strategies for acute ischemic stroke. *J Intern Med* 2010;267:209-219.
7. Pagola J, Ribo M, Alvarez-Sabin J, et al. Thrombolysis in anterior versus posterior circulation strokes: timing of recanalization, ischemic tolerance, and other differences. *J Neuroimaging* 2011;21:108-112.
8. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
9. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.
12. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
13. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
14. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:3020-3035.
15. Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8:724-730.
16. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:885-893.
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
19. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, et al. Extent of hypoaattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion. *Stroke* 2008;39:2485-2490.
20. Archer CR, Horenstein S. Basilar artery occlusion: clinical and radiological correlation. *Stroke* 1977;8:383-390.
21. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:e109-e137.
22. Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2001;32:89-93.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
25. Castro-Afonso LH, Abud TG, Pontes-Neto OM, et al. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. *Clinics* 2012;67:1379-1386.
26. Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, et al. Results of a multicenter, randomized controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
27. Gory B, Eldesouky I, Sivan-Hoffmann R, et al. Outcomes of stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion: an observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:520-525.
28. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
29. Strbian D, Sairanen T, Silvernoinen H, et al. Thrombolysis of basilar artery occlusion: impact of baseline ischemia and time. *Ann Neurol* 2013;73:688-694.
30. Baek JM, Yoon W, Kim SK, et al. Acute basilar artery occlusion: outcome of mechanical thrombectomy with solitaire stent within 8 hours of stroke onset. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:989-993.
31. Yoon W, Kim SK, Heo TW, et al. Predictors of good outcome after stent-retriever thrombectomy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* 2015;46:2972-2975.
32. Nagel S, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Therapy of acute basilar artery occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy. *Stroke* 2009;40:140-146.
33. Huemer M, Niederwieser V, Ladurner G. Thrombolytic treatment for acute occlusion of basilar artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:227-228.
34. Ohe Y, Dembo T, Horiuchi Y, et al. Clinical review of 28 patients with basilar artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:358-363.
35. Martínez-Sánchez P, Rivera-Ordóñez C, Fuentes B, et al. The beneficial effect of statins treatment by stroke subtype. *Eur J Neurol* 2009;16:127-133.
36. Conforto AB, de Freitas GR, Schonewille WJ, et al. Prodromal transient ischemic attack or minor stroke and outcome in basilar artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2117-2121.