**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Guilherme Borghini Pazuello

**TROMBECTOMIA PARA TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
ISQUÊMICO AGUDO CAUSADO POR OCLUSÕES DO SEGMENTO M2 DA
ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA**

RIBEIRÃO PRETO

2019

Guilherme Borghini Pazuello

TROMBECTOMIA PARA TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO CAUSADO POR OCLUSÕES DO SEGMENTO M2 DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para titulação
de Mestrado Profissional.

Área de Concentração: Radiologia
Intervencionista

Orientador: Dr. Luís Henrique de Castro
Afonso

Co-orientador: Prof. Dr Daniel Giansante
Abud

RIBEIRÃO PRETO
2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Pazuello, GB.

Trombectomia para tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo causado por oclusões do segmento m2 da artéria cerebral média, 2018.

50 p.; il.; 30 cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Radiologia intervencionista.

Orientador: Dr. Luís Henrique de Castro Afonso

1. Trombectomia 2. Acidente vascular cerebral 3. Oclusão de M2.

Autor: Guilherme Borghini Pazuello

Título: Trombectomia para tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo causado por oclusões do segmento m2 da artéria cerebral média

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para titulação de Mestrado Profissional.

Área de Concentração: Radiologia Intervencionista

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luís Henrique de Castro Afonso

Instituição: HCFMRP - USP

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Octávio Marques Pontes-Neto

Instituição: HCFMRP - USP

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Dr. Francisco Antunes Dias

Instituição: HCFMRP - USP

Julgamento: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Alzira e Kissiner Pazuello, pelo amor e incentivo aos estudos durante os longos anos de aprendizado.

Aos meus irmãos Verena e Fabrício por todo apoio, incentivo e amizade.

Ao professor Dr. Daniel Giansante Abud pelo exemplo, dedicação, paciência e excelência nos ensinamentos.

Ao meu orientador Dr. Luís Henrique de Castro Afonso por ter me mostrado o caminho certo a percorrer para alcançar esse objetivo.

Aos médicos assistentes e amigos, Lucas Moretti Monsignore e Guilherme Seizem Nakiri, por todo companheirismo e ensinamentos proporcionados ao decorrer desses anos.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem (Sr. Ademar, Eleni, Zilda, Andrea) e técnicos de radiologia (George e Júnior) do setor de Radiologia Intervencionista, pelo auxílio e parceria durante os procedimentos realizados.

NÚCLEO DE PESQUISA/SETOR

Setor de Neurorradiologia Terapêutica e Radiologia Intervencionista, Centro de Ciência das Imagens e Física Médica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP

LOCAL DE EXECUÇÃO

Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (UE-HCFMRP-USP)

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

Dr. Guilherme Borghini Pazuello (<http://lattes.cnpq.br/4230803114554325>)

Médico Residente do Setor de Radiologia Intervencionista e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

Dr. Luís Henrique de Castro Afonso (<http://lattes.cnpq.br/1315000588991086>)

Médico Assistente do Setor de Radiologia Intervencionista e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

Prof. Dr. Daniel Giansante Abud (<http://lattes.cnpq.br/5460321530457922>)

Professor Doutor do Setor de Radiologia Intervencionista e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

PESQUISADORES ENVOLVIDOS

Dr. Guilherme Seizem Nakiri (<http://lattes.cnpq.br/8368524123531250>)

Médico Assistente do Setor de Radiologia Intervencionista e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

RESUMO

Pazuello GB. **Trombectomia para tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo causado por oclusões do segmento m2 da artéria cerebral média. 2019. 50f. Manuscrito (Mestrado)** - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2019.

Introdução: A trombectomia mecânica é o tratamento padrão ouro do acidente vascular cerebral isquêmico agudo, causado por oclusão da artéria carótida interna ou segmento M1 da artéria cerebral média. Entretanto, o benefício da trombectomia para oclusões do segmento M2 da artéria cerebral média ainda permanece controverso. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e segurança da trombectomia em pacientes com oclusão aguda do segmento M2 da artéria cerebral média e a associação entre os sítios de oclusão e as variações anatômicas da divisão de M1. **Métodos:** Estudo prospectivo de uma série consecutiva de 30 pacientes com AVCi devido a oclusão de segmento M2 da artéria cerebral média, que foram submetidos a trombectomia mecânica na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. O desfecho primário foi avaliado pela escala TICI estendida (Treatment In Cerebral Infarction). Os desfechos secundários foram: incidência de transformação hemorrágica sintomática (THS); taxa de mortalidade e bom desfecho funcional em três meses, definido pelo score ≤ 2 pela escala de Rankin modificada (mRS). **Resultados:** Dezesesseis pacientes eram do sexo masculino (55%) e 14 femininos (45%). A média de idade foi 69,2 anos. O escore de NIHSS médio na admissão hospitalar foi de 16. Os pacientes apresentavam um escore de mTICI inicial entre 2a e 2b. A taxa de recanalização eTICI 2b/3 foi de 90% (27/30) e 2c/3 de 60% (18/30). A incidência de transformação hemorrágica sintomática foi de 6,6% (2/30). Após 3 meses a taxa de mortalidade foi de 26,6% (8/30) e um bom desfecho funcional (mRS ≤ 2) foi observado em 15 pacientes (50 %). Quatro pacientes foram tratados por aspiração, 23 com uso de stent retriever e 3 com Solumbra. **Conclusão:** Neste estudo a trombectomia pareceu segura e eficaz no tratamento das oclusões agudas do segmento M2 da artéria cerebral média. A maioria dos casos tem um ramo dominante de M2, e todos eles estavam ocluídos. Estudos randomizados

comparando a trombólise endovenosa e a trombectomia são necessários para verificar o benefício da trombectomia neste contexto.

Palavras-chave: Trombectomia. Acidente Vascular Cerebral. Oclusão de M2. Radiologia intervencionista.

ABSTRACT

Guilherme GB. Thrombectomy for M2 occlusions and the role of the dominant branch. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2019.

Introduction: Thrombectomy is the standard treatment of acute ischemic stroke (AIS), caused by occlusion of the internal carotid artery (ICA) or M1 segment of the middle cerebral artery (MCA). However, the benefits of thrombectomy for occlusion of M2 segments remains controversial. The aim of this study was to assess thrombectomy's efficacy and safety in patients with M2 segment occlusion and associations between occlusion sites and anatomic variations of M1 division.

Method: A prospective series of 30 patients with AIS resulting from M2 segment occlusion of the MCA who underwent thrombectomy was analyzed. The primary endpoint was assessed by the Extended Treatment in Cerebral Infarction scale (eTICI). The secondary endpoints were the incidence of symptomatic hemorrhagic transformation (sICH), mortality, and good functional outcome at three months as defined by a score ≤ 2 based on the modified Rankin scale (mRS). **Results:** The mean patient age was 69.2 years. The mean National Institutes Health Stroke Score (NIHSS) upon hospital admission was 16. The recanalization rates were eTICI 2b/3 in 90% (27/30) and 2c/3 in 60% (15/30) of patients. Spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) incidence was 6.6% (2/30), the mortality rate was 30% (9/30), and a good functional outcome (mRS ≤ 2) was observed in 50% (15/30) of the patients. **Conclusion:** Thrombectomy appears to be safe and effective in the treatment of acute M2 segment occlusion of the MCA. Most of the cases had a dominant M2 branch, and all of them were occluded. Larger studies are necessary to verify the benefits of thrombectomy for different settings involving M2 occlusions.

Keywords: Thrombectomy. Stroke. M2 occlusions. Radiology Intervencional.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACA: artéria cerebral anterior

ACI: artéria carótida interna

ACM: artéria cerebral média

ATC: angiotomografia computadorizada

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

AVC: acidente vascular cerebral

AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

HP: hematoma parenquimatoso

IH: infarto hemorrágico

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

RM: Ressonância Magnética

r-TPA: ativador de plasminogênio tecidual recombinante

THS: transformação hemorrágica sintomática

TC: Tomografia Computadorizada

TICI: treatment in cerebral infarction

TM: Trombectomia Mecânica

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Trombectomia mecânica de uma oclusão do ramo central de uma trifurcação da artéria cerebral média direita com uso de stent retriever.
- Figura 2. Trombectomia mecânica de uma oclusão da divisão inferior de uma bifurcação da artéria cerebral média esquerda com uso de cateter de aspiração.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Dados individuais dos pacientes
- Tabela 2. Dados dos procedimentos
- Tabela 3. Dados clínicos-radiológicos dos pacientes na admissão hospitalar
- Tabela 4. Resultados
- Tabela 5. Associação entre o ramo M2 dominante e o sítio de Oclusão
- Tabela 6. Comparativo entre os estudos que avaliaram as oclusões de M2

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
1. INTRODUÇÃO.....	165
1.1. Definição e epidemiologia	15
1.2. Opções terapêuticas	17
1.3. Neuroimagem	18
1.5. Onde estamos.....	19
2. OBJETIVOS.....	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1.1. Desenho do estudo e pacientes.....	22
3.1.2. Procedimento endovascular	23
3.1.3. Desfechos primários e secundários	26
3.2. Considerações éticas	26
4.RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÕES	40
7. BIBLIOGRAFIA	42
8. ANEXOS.....	46
8.1. Parecer da comissão de ética.....	45
8.2. Artigo publicado.....	49

1.1 Definição e epidemiologia

De acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), o acidente vascular cerebral (AVC) é definido como o aparecimento súbito de déficits neurológicos característicos com duração superior a 24 horas (1). Historicamente, foi somente com Virchow no século XIX que uma relação causal entre a necrose cerebral focal e uma oclusão arterial foi sugerida. Posteriormente, os trabalhos de Fisher reforçaram a hipótese de que o AVC era causado predominantemente por tromboembolia na circulação arterial intracraniana (2).

Os AVCs podem ser classificados como hemorrágico (AVCh) ou isquêmico (AVCi), com manejos bastante diferentes, sendo este último o mais frequente, representando cerca de 85% dos casos (3). Outros sistemas de classificação do AVC foram impulsionados por ensaios clínicos como o Trial of Org 10172 em Acute Stroke Treatment - TOAST. A classificação TOAST pretende identificar o mecanismo fisiopatológico mais provável no evento isquêmico, baseado em achados clínicos e resultados de investigações adicionais e separa as causas de um AVCi em aterosclerose de grandes artérias, embólica ou trombogênia; cardioembolismo; oclusão de pequenos vasos; AVC por outra causa determinada ou AVC por causa indeterminada (4).

A distinção entre eventos isquêmicos cerebrais sintomáticos que duram menos de 24 horas, os ataques isquêmicos transitórios (AIT) e eventos de maior duração (AVC) é inteiramente arbitrária (3). Essa definição histórica, baseada apenas no tempo tem sido debatida à medida que a Ressonância Magnética (RM) pode demonstrar lesões isquêmicas em 30% a 50% dos pacientes com diagnóstico clínico de AIT (5).

O AVC é a segunda maior causa de morte, atrás apenas da doença isquêmica do miocárdio e é a principal causa de incapacidade no mundo (6,7). Segundo o Ministério da Saúde, são registrados no país aproximadamente 68 mil

mortes por AVC anualmente. No Brasil, a doença é a principal causa de morte e de incapacidade, o que gera um grande impacto econômico para o governo (8). A Sociedade Brasileira de Neurologia afirma que no Brasil são registrados aproximadamente 100 mil óbitos por ano devido ao AVC, e a cada 5 minutos morre uma pessoa em decorrência desta doença (9).

No ano de 2013, o Brasil registrou 26.436 internações referentes ao AIT e 130.278 internações referentes ao AVC não especificado em isquêmico ou hemorrágico (8). O AVC acomete principalmente indivíduos com mais de 50 anos, sendo que os homens são acometidos 19% a mais do que as mulheres (10). Estima-se que em 2030 o número de casos de AVC no mundo aumente para mais de 30 milhões por ano. Esse crescimento será atribuído ao aumento de casos entre os países em desenvolvimento, ao passo que a incidência de AVC em países desenvolvidos deverá permanecer estável (11). Em contrapartida, o verdadeiro impacto do AVC deve ser visto não apenas em termos de incidências e taxas de mortalidade, mas também em perda de funcionalidade, que persiste por bastante tempo ou permanentemente após o AVC (12). Um conceito nomeado DALYs (disability-adjusted life years), sigla em inglês que significa anos de vida ajustados por incapacidade, tem ganhado destaque por valorar o peso da disfuncionalidade no cenário do AVC. Um DALYs representa a perda de um ano de vida saudável e é calculada somando os anos de vida perdidos devido a mortalidade precoce com os anos vividos com incapacidade (13).

A identificação de fatores de risco comuns e emergentes associados ao AVC é essencial para direcionar intervenções que poderiam reduzir substancialmente as taxas dessa doença no mundo. O estudo INTERSTROKE, publicado em 2010, avaliou quais fatores de risco estavam associados com um primeiro episódio de AVC agudo em 22 países. Cinco fatores de risco estavam sempre presentes em 80% dos AVCs: hipertensão, tabagismo, relação cintura-quadril aumentada, dieta inadequada e sedentarismo. Cinco outros fatores de risco acrescentavam 10% de risco de se ter um AVC: diabetes mellitus, uso de álcool, fatores psicossociais (por exemplo, estresse, depressão), causas cardíacas (isto é, fibrilação atrial, infarto do miocárdio, doença cardíaca valvular) e relação da apolipoproteína B com a apolipoproteína A1. (14).

1.2 Opções terapêuticas

A partir de meados do século XX, a busca por terapias de recanalização tornou-se uma constante na pesquisa científica cerebrovascular. Essa busca, cabe ressaltar, se deu no contexto da ausência de qualquer tratamento eficiente até então para as vítimas dessa doença.

O principal estudo nesse sentido foi organizado pelo grupo americano The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS) e publicado em 1995 (15). Esse trial avaliou a eficácia e segurança do r-tpa no tratamento do AVC em até 3 horas do início dos sintomas. Houve uma diferença absoluta de 12% de chance de evoluir com mínimo ou nenhum comprometimento neurológico 3 meses após o AVC, favorecendo o grupo tratado com trombolítico (NNT de 8). Em 2008 foi a vez de Hacke e colaboradores avaliarem o impacto da alteplase no AVC agudo dentro das 4,5 horas após os sintomas, em ensaio clínico duplo-cego randomizado. Após 90 dias, os pacientes foram avaliados pela Escala de Rankin modificada (mRS), tendo sido observado um maior número de desfechos favoráveis (escores de 0 ou 1) no grupo da alteplase com relação ao placebo (52,4% versus 45,2%) (16).

Mais recentemente, o trial EXTEND foi interrompido precocemente após resultados positivos da sua análise interina mostrarem uma razão de chances 1,44 maior dos pacientes tratados com r-tpa entre 4,5 e 9 horas do início dos sintomas ou em wake-up stroke, de evoluir sem ou com mínimos déficits neurológicos (mRS 0 ou 1) após 90 dias de seguimento em relação ao grupo controle. Esses pacientes preenchiem alguns critérios baseados na perfusão por tomografia computadorizada (TC) ou perfusão-difusão por RM como uma área de penumbra com mais de 70 ml, uma relação entre a área hipoperfundida e a área já infartada maior que 1,2 e uma diferença entre essas áreas de mais de 10 ml (17).

No entanto, os expressivos resultados desses trabalhos não foram capazes de contornar uma grande limitação dos trombolíticos no manejo da fase aguda do AVC: a oclusão de grandes artérias. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada na revista Stroke em 2016 por Seners P. e colaboradores, mostraram que as taxas de recanalização, mesmo que parciais, em pacientes que receberam trombolítico endovenoso eram menores quanto mais proximal estivesse o trombo. Esse trabalho

mostrou taxas de apenas 13 % de recanalizações em oclusões na carótida interna intracraniana ou na artéria basilar, 35% no segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) e de 52% em oclusões mais distais, como no segmento M2 ou M3 da ACM (18).

Finalmente, vinte anos após a publicação do estudo NINDS, chegamos na era da trombectomia mecânica (TM). Armados com stents retriever de última geração, 5 grandes estudos mostraram que pacientes vítimas de AVC por oclusão de grandes vasos com até 8 horas do início dos sintomas, apresentavam melhores taxas de recanalização e melhores desfechos neurológicos em comparação com a melhor terapia medicamentosa isolada (19 - 23). Mais recentemente foi mostrado que seguindo alguns critérios mais restritos de seleção, pode-se identificar pacientes que se beneficiariam da terapia de reperfusão endovascular em até 16 a 24 horas do início dos sintomas (24, 25).

1.3 Neuroimagem

Basicamente, a tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste é usada para avaliar a existência e extensão dos sinais (precoces, subagudos ou crônicos) de isquemia cerebral, além de afastar AVCh e outras patologias que possam causar o déficit neurológico focal. As alterações precoces do infarto são graduadas usando a escala de ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score), que foi desenvolvida no início dos anos 2000 como uma ferramenta confiável e razoavelmente simples para se avaliar a extensão das alterações precoces do infarto na TC de crânio sem contraste (26). Já a angiotomografia computadorizada (ATC) de crânio é útil para topografar o local exato da oclusão arterial, além de estudar possíveis variações anatômicas vasculares e a circulação colateral. Por fim, grandes esforços têm sido concentrados no estudo da área de penumbra, o grande alvo das terapias de revascularização.

Desde o ano de 1981, quando Jones e colaboradores em testes cruentos com primatas, estabeleceram os limiares do fluxo sanguíneo cerebral (CBF, sigla em inglês) capazes de causar danos isquêmicos reversíveis e irreversíveis (27), até os dias de hoje, com softwares de inteligência artificial que automatizaram a avaliação quantitativa e qualitativa das áreas salváveis das não salváveis (28). De fato, os

critérios avançados de seleção de imagens poderão tornar obsoleta qualquer janela de tratamento baseada apenas no tempo de sintomas.

Partindo de uma perspectiva fisiológica, os estados hipoperfusionais cerebrais (oligoemia, penumbra e core infartado) são definidos através dos seus valores de CBF, que refletem a severidade do dano isquêmico e, portanto, influenciam a decisão terapêutica (29). Imagens de RM ponderadas em difusão (DWI), imagens de perfusão por TC ou perfusão por RM são métodos ainda imperfeitos, e não completamente validados, para se mensurar os reais valores do CBF, pois tendem a superestimar as áreas de penumbra e de core. De fato, as alterações precoces na difusão por RM são passíveis de “normalização” se alguma terapia de reperfusão for aplicada com sucesso em até 3 horas do início do quadro (30). Como resultado, a escolha da melhor estratégia terapêutica baseada nos critérios de imagem ainda está sujeita a falhas (29).

1.4 Onde estamos

A TM hoje é o tratamento padrão ouro para a oclusão aguda da artéria carótida interna ou do segmento M1 da ACM (19 - 23). Dentre as oclusões por vasos de grande calibre, M1 representa o mais comum sítio arterial, seguido por oclusões de M2. No entanto, os benefícios da trombectomia, tão bem estabelecidos para oclusões proximais, ainda permanecem desconhecidos para as oclusões de ramos do segmento M2 da ACM. Dos cinco trials citados anteriormente, apenas dois deles (MR CLEAN e EXTEND-IA) incluíram pacientes com oclusões de M2, os outros três (ESCAPE, REVASCAT e SWIFT PRIME) incluíram apenas pacientes com oclusões proximais (apesar de terem erroneamente classificado alguns casos como oclusões distais do segmento M1 quando de fato eram oclusões de segmentos proximais de M2. Em resumo, do total de 1287 pacientes incluídos nos cinco trials apenas 94 (4%) tinham oclusões de M2 e desses, 51 foram randomizados para o braço endovascular.

Apesar do perfil baixo dos dispositivos atuais, quanto mais distal um trombo, maior é a dificuldade técnica. Um artigo publicado em julho de 2019 por Munich S A,

Vakharia K e Levy E, orienta que com a atual tecnologia disponível a trombectomia está limitada ao segmento proximal de ramos M3 da ACM, pois o sulco angular seria um perigoso obstáculo ao se recolher o stent retriever (31).

A história natural de uma oclusão de artérias menos calibrosas, como no caso de um segmento M2, pode ser de uma disfuncionalidade severa (32) com um grande volume de infarto cerebral. Sabe-se que um terço dos pacientes com oclusão de M2 tem mais de 50 ml de core infartado e 11% mais de 90 ml (33), determinando importante prejuízo neurológico para o paciente a depender: da eloquência do território irrigado pela artéria, da rede de colaterais e da dominância do hemisfério cerebral envolvido (34 - 37).

O presente trabalho tem o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da TM em oclusões de ramos do segmento M2 da ACM.

2. OBJETIVOS

O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia e segurança da terapia endovascular em uma série de casos realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - São Paulo, em pacientes com quadro de AVCi causado por oclusão de um ramo do segmento M2 da artéria cerebral média.

3.1.1 Desenho do estudo e pacientes

Uma série consecutiva de 30 pacientes com diagnóstico de AVCi por oclusão de um ramo M2 da artéria cerebral média e que foram submetidos a tratamento endovascular do período de novembro de 2012 a maio de 2018. Os pacientes foram selecionados para o tratamento endovascular de acordo com protocolo de estratégias de recanalização da nossa instituição. Os pacientes eram selecionados para TM se apresentassem os seguintes critérios: (1) NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≥ 6 ; (2) ASPECTS na tomografia de admissão ≥ 6 ; (3) uma oclusão de M2 confirmada por ATC; tempo do início dos sintomas até a punção femoral ≤ 6 h; (5) casos apresentando entre 6 e 24 horas de início dos sintomas e/ou casos com AVCs não testemunhados que foram tratados após a avaliação da Perfusão por TC e avaliação da equipe de AVC. O ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rTPA) foi indicado para pacientes internados em até 4,5 horas a partir do início dos sintomas.

Na ocasião, todos os pacientes foram examinados por neurologistas vasculares certificados, que obtiveram as informações necessárias ao estudo: idade; gênero; o NIHSS na admissão; e a escala de Rankin modificada (mRS) prévia. Uma TC com aquisição axial sem contraste do crânio e um estudo de vasos através da ATC foram prontamente realizados para confirmar o diagnóstico, avaliar o ASPECTS e o sítio da oclusão. Os dados seguintes foram conseguidos através da angiografia com subtração digital (ASD) e o próprio procedimento da trombectomia: tipo de divisão de M1 (bifurcação ou trifurcação); ramo M2 dominante (superior, inferior ou central) definido como o ramo arterial de maior calibre. Simetrias entre os ramos de M2 foram tidos como codominância. Os dados do procedimento foram registrados, tais como: anestesia geral; trombólise intravenosa; recanalização definida como eTICI 2b/3; tipos de dispositivos e técnicas utilizadas durante o procedimento; embolização para outros territórios arteriais; o tempo do procedimento, da punção arterial até a melhor recanalização obtida; tempo do início dos sintomas até a punção arterial; número de

pacientes admitidos com tempo de início dos sintomas desconhecido; incidência de transformação hemorrágica sintomática (THS) que foi definida como uma hemorragia parenquimatosa na região infartada associada a um aumento de ao menos 4 pontos no NIHSS; o NIHSS na alta hospitalar; mRS e mortalidade após três meses de seguimento.

Sabe-se que a escala TICI vem sendo aprimorada com o tempo e hoje referimos às suas versões como original (oTICI), modificada (mTICI) e estendida (eTICI). A versão original considera o grau 2b como reperfusão de ao menos metade do território referente à artéria ocluída, enquanto a versão modificada estabelece que o grau de reperfusão 2b significa que mais de 2/3 deste território foi revascularizado. Na versão estendida, o novo grau 2c é considerado como uma reperfusão próxima da completa, exceto por lentificação do fluxo em vasos corticais distais ou mesmo presença de mínimos êmbolos distais (38).

3.1.2 Procedimento endovascular

Na Unidade de Emergência do Hospital das clínicas de Ribeirão Preto, a TM é um procedimento realizado exclusivamente pela equipe de Radiologia intervencionista em sala de angiografia digital dedicada, equipada com materiais de suporte para a equipe de anestesiologia.

Alguns exames laboratoriais são previamente solicitados pela equipe da neurologia no momento da admissão do paciente e condutas são tomadas previamente ao procedimento dependendo dos resultados. Os exames solicitados de rotina são o tempo de protrombina (TP) para cálculo do INR, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), hemograma completo, ureia e creatinina. Se o paciente apresentar instabilidade hemodinâmica ou qualquer outra intercorrência que ameace a sua vida, essas alterações são corrigidas para posterior prosseguimento da terapêutica endovascular.

Todos os pacientes foram submetidos a tricotomia na região inguinal bilateral. Após isso procedeu-se o posicionamento de introdutor valvulados 8F na artéria femoral comum preferencialmente à direita, utilizando-se da técnica de Seldinger. As

vias de lavagem do introdutor foram conectadas a sistemas de perfusão de solução fisiológica acoplados a manômetro de pressão, mantendo-se fluxo padrão de 3-5 ml por minuto durante todo o procedimento, para diminuir a possibilidade de complicações tromboembólicas regionais.

Os pacientes foram tratados com o apoio da equipe de anestesiologia. Nenhum paciente foi tratado sob anestesia local e a indicação entre sedação consciente ou anestesia geral foi definida caso a caso. O uso de heparina endovenosa, acessos arteriais, dispositivos e técnicas de trombectomia foram indicados a critério da equipe de Neurorradiologia Intervencionista. Os cateteres de acesso utilizados foram cateter-guia convencional 7 ou 8 F ou bainhas longas Destination 6 F (Terumo) ou NeuronMax 088 (Penumbra). Os dispositivos de trombectomia utilizados foram os stents retrievers Solitaire FR (Medtronic) ou TREVO (Stryker) e os cateteres de aspiração ACE64 e 3MAX (Penumbra). Foram realizadas até cinco passadas com o dispositivo escolhido antes de decidir associar dispositivos (stent retriever e cateter de aspiração). Falha na recanalização foi definida como ausência de revascularização após um máximo de 10 passadas . Figuras 1 e 2.

Figura 1. Sequência mostrando os passos da TM de uma oclusão do ramo central de uma trifurcação da ACM direita (estrela vermelha), posicionamento dos dispositivos e reperusão total alcançada.

Figura 2. Sequência mostrando os passos da TM de uma oclusão da divisão inferior de uma bifurcação da ACM esquerda (estrela vermelha) e posicionamento dos dispositivos.

3.1.3 Desfechos primários e secundários

O desfecho primário foi a melhor recanalização alcançada, avaliada pela escala de eTICI (extended Treatment in Cerebral Infarction). Como desfechos secundários foram considerados a incidência de THS, taxa de mortalidade por qualquer causa até 90 dias após o procedimento e por fim, independência funcional em três meses, definido pelo score ≤ 2 na escala de Rankin modificada (mRS).

3.2 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, com dispensa da realização de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) das

pacientes específico ao estudo, e segue a resolução CNS 466/2012 que regulamenta a pesquisa em seres humanos. Como protocolo do serviço, todos os pacientes que são submetidos a tratamentos invasivos ou seus responsáveis legais são orientados quanto à indicação do procedimento, sendo apresentados os possíveis benefícios e eventuais riscos relacionados, seguido de assinatura do TCLE.

Dos 30 pacientes incluídos no estudo, 16 (55%) eram do sexo masculino e 14 (45%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de 69,2 anos. Dezenove pacientes (63,3%) receberam terapia trombolítica com rTPa endovenosa e 11 (36,6%) não foram elegíveis para o tratamento medicamentoso, seja por exceder a janela de tratamento ou por apresentarem alguma outra contra-indicação (como AVC prévio em menos 3 meses, discrasia sanguínea, AVC em mais de 1/3 do hemisfério cerebral, etc). O NIHSS médio na admissão hospitalar foi de 16 pontos. A mediana e a média do mRS foram, respectivamente, 0 e 0,3 (variando de 0-4, DP=1,5). A mediana e a média do ASPECTS na admissão era de 9 com média de 8,5, respectivamente (variando de 6-10, DP=1,5). A oclusão da artéria cerebral média esquerda representou 46,6 % dos casos enquanto oclusões em Tandem da carótida ocorreram em apenas 2 casos (6,6 %). Os dados individuais dos pacientes e dos procedimentos foram agrupados nas Tabelas 1 e 2. Na tabela 3 estão agrupados os dados clínico-radiológicos dos pacientes na admissão hospitalar.

Tabela 1 - Dados Individuais dos pacientes

Paciente	Idade/ sexo	mRS admissão/ 3 meses	NIHSS admissão / alta	ASPECTS admissão	Anatomia de M2/ segmento dominante/ segmento ocluído
1	79/M	0 / 6	13 / -	8	Bif/sup/sup
2	78/F	0 / 2	19 / 2	10	Bif/cod/inf
3	60 / M	0 / 2	8 / 0	10	Bif/inf/inf
4	52 / M	0 / 2	4 / 0	9	Bif/sup/sup
5	81 / M	0 / 6	14 / -	10	Tri/cent/cent
6	88 / F	0 / 2	17 / 3	10	Bif/sup/sup
7	59 / M	0 / 6	15/-	6	Tri/cent/cent
8	57/M	0 / 3	13 / 18	8	Bif/sup/sup
9	78 / M	0 / 0	7 / 0	10	Bif/inf/inf
10	54 / M	0 / 3	11 / 12	6	Bif/sup/sup
11	78 / F	0 / 3	13 / 10	7	Bif/sup/sup
12	78 / F	0 / 4	22 / 11	10	Bif/inf/inf
13	40/ F	0 / 3	23 / 15	7	Bif/inf/inf
14	62 / M	4 / 6	16 / 14	10	Bif/inf/inf
15	88 / F	3 / 6	24 / -	8	Bif/sup/sup
16	68 / M	0 / 1	6 / 0	10	Tri/cent/cent
17	84/M	0 / 6	24 / 14	7	Bif/sup/sup
18	63 / F	0 / 6	9 / 6	9	Bif/sup/sup
19	76 / F	0 / 2	14 / 3	10	Bif/inf/inf
20	54 / M	0 / 6	23 / -	6	Bif/cod/both
21	74 / F	0 / 0	15 / 6	10	Bif/sup/sup
22	49/ M	0 / 0	28 / 10	6	Bif/cod/sup
23	67 / M	0 / 4	16 / 21	9	Bif/inf/inf
24	83 / F	0 / 0	23 / 3	9	Tri/cent/cent
25	83 / M	0 / 0	16 / 9	7	Tri/cent/cent
26	83/F	2 / 6	13 / -	8	Tri/cent/cent
27	75 / F	0 / 5	31 / 32	6	Bif/inf/inf
28	48 / M	0 / 1	8 / 8	9	Bif/sup/sup
29	50 / M	0 / 2	19 / 8	10	Bif/inf/inf
30	89 / M	0 / 3	18 / 13	10	Bif/sup/sup

Tabela 2 - Dados dos procedimentos

Paciente	Dispositivo/ rTPA	Tempo do procedimento (min)	Inicial eTICI/ final eTICI	Embolia	THS/morte/ causa
1	Solitaire/N	150	2b/2c	N	N/Y/pneumonia
2	Solitaire/Y	60	2a/2b	N	N/N/-
3	Solitaire/Y	50	2a/3	N	N/N/-
4	Solitaire/N	30	2a/3	N	N/N/-
5	Solitaire/N	60	2a/3	N	N/Y/pneumonia
6	Solitaire/N	48	2a/2c	N	N/N/-
7	Solitaire/N	35	2a/2a	M3 distal	N/Y/pneumonia
8	Solitaire/Y	120	2a/2a	N	N/N/-
9	Solitaire/Y	25	2a/3	N	N/N/-
10	Solitaire/Y	45	2a/2b	N	N/N/-
11	Solitaire/Y	102	2a/2b	N	N/N/-
12	Solitaire/Y	41	2a/2b	N	N/N/-
13	Solitaire/Y	90	2a/3	Left A2	N/N/-
14	Solitaire/Y	-	2a/3	N	N/Y/pneumonia
15	ACE/Y	45	2a/2b	N	Y/Y/pneumonia
16	ACE/N	107	2a/2c	A2 Direita	N/N/-
17	Solitaire/Y	71	2a/3	A2 Direita	Y/Y/ Hipertensão Intracraniana
18	Wallstent+ACE/Y	33	2a/2c	N	N/Y/ choque hipovolêmico
19	Solitaire/Y	103	2a/2b	M3 Distal	N/N/-
20	Solitaire/Y	63	2a/2b	A2 esquerd	N/Y/Hipertensão intracraniana
21	Solitaire/Y	65	2b/3	N	N/N/-
22	Solitaire/Y	44	2a/3	N	N/N/-
23	Solitaire/N	86	2b/2b	N	N/Y/pneumonia
24	Trevo/Y	25	2b/3	N	N/N/-
25	ACE/Y	74	2b/3	N	N/N/-
26	Trevo/N	116	2a/2b	N	N/Y/Arritmia
27	Trevo+ACE/N	87	2a/3	N	N/N/-
28	Solitaire/Y	28	2a/2a	N	N/N/-
29	Solitaire/N	35	2a/3	N	N/N/-
30	ACE+Trevo/N	43	2a/3	A2 direita	N/N/-

Tabela 3 - Dados clínico-radiológicos dos pacientes na admissão hospitalar

	Pacientes (n=30)
Idade (média; variação; DP)	69,2; 40-89; 14)
Sexo masculino (n; %)	16; 53,3
mRS (média; variação; DP)	0,3; 0-4; 0,9
NIHSS (mediana; média; variação; DP)	15,5; 16.4; 6-31; 6,2
ASPECTS (mediana; média; variação; DP)	9; 8,5; 6-10; 1,5
Oclusão da ACM esquerda (n; %)	14; 46,6
Lesões em Tandem (n; %)	2; 6,6
Número de oclusões (n; %)	
Um ramo de M2 ocluído	26; 86,6
Um ramo de M2 + um ramo A2 ocluídos	3; 10
Dois ramos de M2 ocluídos	1; 3,3
Tipos de divisão de M1 (n; %)	
Bifurcação	24; 80
Trifurcação	6; 20
Dominância dos ramos de M2 (n; %)	
Ramos codominantes	3; 10
Divisão superior	12; 40
Divisão inferior	9; 30
Divisão central	6; 20
Ramo M2 ocluído (n; %)	
Divisão superior	13; 43,3
Divisão inferior	10; 33,3
Divisão inferior + superior	1; 3,3
Divisão central	6; 20

Quanto a técnica utilizada, 23 pacientes foram tratados com uso de stent retriever, 4 pacientes por tromboaspiração e 3 com a associação de ambas as técnicas. Vinte e dois pacientes (73,3%) receberam anestesia geral e os outros 8 restantes (26,6 %) foram sedados. Vinte e cinco pacientes apresentavam um score TICI inicial de 2a (83,3%) e 5 pacientes apresentavam TICI inicial 2b (16,6%). O tempo médio dos procedimentos foi de 62 minutos, considerando o início a punção femoral e o fim a máxima reperfusão alcançada. O desfecho primário (mTICI 2b ou 3) foi obtido em 27 (90 %), enquanto eTICI 2c/3 foi obtido em 18 pacientes (60 %). Os desfechos secundários foram THS em 2 pacientes (6,6%), mortalidade em nove pacientes (30%), e um independência funcional ($mRS \leq 2$) em 15 pacientes (50%). Os resultados estão apresentados na Tabela 4. Em relação aos nove pacientes que morreram nos 3 meses de seguimento, dois pacientes tiveram hemorragia intracraniana sintomática, vindo a óbito ainda na internação hospitalar, outros dois morreram de sepse de foco pulmonar e outro devido a hemorragia intestinal massiva.

Tabela 4 – Resultados

	Pacientes (n=30)
Anestesia geral (n; %)	22; 73,3
rtPA intravenoso (n; %)	19; 63,3
Recanalização (eTICI=2b/3) (n; %)	27; 90
eTICI=2a (n; %)	3; 10
eTICI=2b (n; %)	9; 30
eTICI=2c (n; %)	4; 13,3
eTICI=3 (n; %)	14; 46,6
Dispositivos/técnicas de recanalização	
Cateter-guia balão (n; %)	4; 13,3
Angioplastia de carótida (n; %)	2; 6,6
Stentriever (n; %)	24; 80
Cateter de aspiração (n; %)	4; 13,3
Stentriever + aspiração (n; %)	2; 6,6
Embolização para outras artérias (n; %)	4; 13,3
Tempo de procedimento em min (média; variação; DP)	63,7; 25-150; 33
Tempo íctus - punção (min) (média; variação; DP)	261,3; 82-454; 104
Ictus desconhecido (n; %)	7; 23,3
Hemorragia intracraniana sintomática (n; %)	2; 6,6
NIHSS na alta (mediana; média; variação; DP)	8,5; 9,1; 0-32; 7,7
mRS após 3 meses (mediana; média; variação; DP)	2,5; 3,1; 0-6; 2,2
mRS ≤ 2 em 3 meses (n; %)	15; 50
Mortalidade (n; %)	9; 30

No tocante à anatomia da divisão M1, observamos que seis pacientes (20%) apresentaram trifurcação de M1 com ramo central dominante, sendo esse o ramo ocluído em todas as situações. A maioria dos pacientes (24/30, 80%) apresentou bifurcações de M1, das quais 12 (40%) apresentaram divisão superior dominante, nove (30%), divisão inferior dominante e três (10%), ramos M2 codominantes. Entre os três pacientes com ramos M2 simétricos, um paciente apresentou oclusão de dois ramos M2 e os outros dois pacientes apresentaram oclusões de divisão superior e inferior, respectivamente. Todos os 27 pacientes restantes (100%) que tinham um ramo dominante apresentaram oclusão justamente nessa localidade. (Tabela 5). Em relação ao sítio da oclusão em um ramo M2, 22 pacientes (74%) tiveram uma oclusão proximal, enquanto 8 pacientes (26%) tiveram uma oclusão mais distal nesse segmento da cerebral média.

Tabela 5 - Associação entre o ramo M2 dominante e o sítio de oclusão

Características dos ramos de M2 (n=27)	Artéria dominante ocluída	Artéria dominante não ocluída	<i>p</i>
Dominância da divisão superior (n=12)	12 (100)	0 (0)	<0.001
Dominância da divisão inferior (n=9)	9 (100)	0 (0)	<0.001
Dominância da divisão central (n=6)	6 (100)	0 (0)	<0.001

5. DISCUSSÃO

A trombectomia tem taxas de complicação relativamente baixas (<5%) e altas taxas de recanalização (> 75%), resultando em uma redução significativa da incapacidade funcional após três meses, com um número necessário para tratar (NNT) baixo, variando de três a sete (33, 35). Esses benefícios da trombectomia foram demonstrados em um cenário específico de AVCi resultante de oclusões carotídeas ou M1. Tais resultados impressionantes imediatamente levantaram discussões sobre seus potenciais benefícios para o tratamento de outros locais de oclusão, tais como os ramos da MCA distal (M2 ou M3), ramos da artéria cerebral anterior (A1 ou A2) e circulação posterior.

Table 6 - Estudos que avaliaram oclusões de M2

Autor	Amostra (N)	Média do NIHSS na admissão	mTICI 2b/3 (%)	THS (%)	Mortalidade aos 3 meses (%)	mRS ≤2 (%)
Bhogal et al (12)	106	11.8	90.5	NA	14.2	54.3
Munich et al (10)	53	16	76.9	0	NA	NA
Flores et al (17)	65	16	78.5	9	NA	66.3
Altenbernd et al (15)	31	15	100	0	NA	96.8
Gory et al (19)	79	13.4	87.3	5	19.6	52.6
Saber et al (13)	1080	13.5	81	10	16	59
Sarraj et al (18)	288	16	78	5.6	NA	62.8
Mueller-Kronast et al (14)	172	15.8	82	NA	13.4	58.7
Pazuello et al (presente estudo)	30	19.2	90	6.6	30	44.4

Os principais estudos já publicados que avaliaram a TM para oclusões de M2 foram resumidos na Tabela 6. Em uma coorte retrospectiva, Sarraj et al. mostrou taxa de recanalização de 78%, incidência de THS de 5,6% e independência funcional em 62,8% dos pacientes (39). Outro interessante estudo avaliou um subgrupo de oclusões M2 do registro STRATIS (Systematic Evaluation of Patients Treated With Stroke Devices for Acute Ischemic Stroke), e os autores encontraram uma taxa de recanalização de 82%, uma taxa de independência funcional de 58,7%

e uma taxa de mortalidade de 13,4% aos três meses (40). Em uma metanálise, a reperfusão satisfatória foi alcançada em 81%, a taxa de sangramento intracraniano sintomático foi de 10%, a taxa de mortalidade foi de 16% e a mRS ≤ 2 foi alcançada em 59% dos pacientes (41). A análise de um subgrupo de pacientes com oclusão de M2 no trial ASTER (Contact Aspiration vs Stent Retriever for Successful Revascularization), não mostrou diferenças estatísticas entre as técnicas utilizadas.

Os autores encontraram uma taxa de recanalização de 87,3%, taxa de THS de 5%, independência funcional em 52,6% e uma taxa de mortalidade de 19,6% nos três meses de seguimento (42). Mais recentemente, uma subanálise de 184 trombectomias de M2 do registro japonês RESCUE (Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism) mostrou 3,8% de taxa de THS, 3,8% de mortalidade e 57% dos pacientes com bom desfecho neurológico após 3 meses (38). Tem sido mostrado também benefício do tratamento endovascular inclusive em pacientes oligossintomáticos com NIHSS menor que 5 na admissão, com melhores taxas de independência funcional após 3 meses (44), indicando que o médico assistente não deve desconsiderar o tratamento endovascular em AVCi minor. Em relação ao desfecho primário neste estudo, obteve-se uma taxa de recanalização de 90% (eTICI = 2b ou 3), enquanto estudos anteriores relataram taxas de recanalização variando de 76,9% a 100%. Em nosso estudo, a taxa de recanalização total de M2 foi de 53,3%, o que significa que 47% dos pacientes tratados tiveram recanalização parcial do ramo M2 devido à migração distal do trombo. A taxa de recanalização completa do M2 provavelmente seria maior se tivéssemos usado um cateter de grande calibre com um stent recuperável desde o início do procedimento.

Os desfechos secundários incluíram uma incidência de 6,6% de THS, que estava dentro da faixa de 0% a 10%, conforme relatado por estudos anteriores. A taxa de mortalidade aos três meses foi de 30%, superior às taxas anteriormente relatadas (3,8% -19,6%), e foi causada por um alto e inesperado índice de pneumonia (Tabela 1). Um bom resultado funcional foi observado em 50% dos pacientes e também foi semelhante aos estudos anteriores (47,9% -96,8%) (Tabela 4).

Como já dito anteriormente, as oclusões M2 podem resultar em grandes infartos. Um terço das oclusões de M2 resultam em 50 ml de um núcleo infartado, enquanto 11% dos casos tiveram mais de 90 ml de infarto. A gravidade do déficit

neurológico estará associada ao volume infartado, à eloquência do território suprido pelo ramo M2, às colaterais e à dominância do hemisfério cerebral envolvido (45, 41). Do ponto de vista neurológico, quando comparamos a média de 16 pontos no NIHSS basal dos pacientes com oclusão de M2 do presente estudo, com a média de 17 pontos no NIHSS dos pacientes com oclusões de carótida interna/segmento M1 da meta-análise trial HERMES (Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke trials), podemos inferir que oclusões da divisão principal de M2 são funcionalmente semelhantes as oclusões da carótida interna/segmento M1.

Por outro lado, em um estudo comparando TM para oclusões de M1 e M2 por Bhogal e colaboradores, mostrou que em comparação com o grupo M1, o grupo M2 apresentou menores escores NIHSS (11,8 vs 15,7, $p < 0,001$) e melhores resultados funcionais (54,3% vs 37,2%, $p < 0,001$) (46). Esse achado sugere que as oclusões de M2 analisadas por Bhogal podem ter tido oclusões de M2 mais distais em comparação com nosso estudo. Comparamos as oclusões de M2 no presente estudo entre oclusões proximais (22 casos) e distais, mas não foram encontradas diferenças significativas em relação às variáveis e desfechos iniciais. Isso pode ser explicado pela pequena amostra do presente estudo e pela falta de poder estatístico suficiente, e um grande estudo pode mostrar diferenças entre oclusões proximais e distais.

A excelência dos novos dispositivos em termos de eficácia e segurança já foi comprovada em estudos prévios (34, 46) e deve-se provavelmente a sua capacidade de alcançar sítios de oclusão com anatomia desfavorável. Altenbernd et al (34) mostrou que o Penumbra ACE e o sistema de reperfusão 3MAX podem alcançar altas taxas de recanalização em oclusões de M2 e de M3 (100% de TICl 2b/3), além de baixas complicações como hemorragia intracraniana sintomática (0%) e embolia distal por ser menos traumática ao prescindir de ultrapassar o trombo com o microguia. Já Protto et al (46), comparou a eficácia dos stents retrievers TREVO e Capture LP em oclusões proximais e distais e mostrou que ambos os métodos são bastante similares, tendendo discreta superioridade do Capture LP na reperfusão de sítios mais distais, provavelmente devido a sua arquitetura, forjada especificamente para vasos mais tortuosos e de menores calibre.

A melhor definição para o segmento M2 ainda carece de consenso. A classificação baseada em limites antômicos considera o início de M2 quando a artéria cerebral média se curva superiormente na fissura sylviana e o seu fim quando

alcança o ápice do sulco circular (45). Outra nomenclatura define os segmentos pelo padrão de ramificação, na qual ramos pós bifurcação do segmento M1, já são considerados como M2 (41). Ambas as classificações apresentam limitações, especialmente devido à baixa correlação entre elas e quanto aos sintomas neurológicos. O presente estudo usou a segunda classificação por considerar mais apropriada e gerar menos dúvidas diagnósticas. Além disso, registramos ramos dominantes ou co-dominantes do segmento M2 e descobrimos que 90% dos casos tinham um ramo M2 dominante, e todos estavam ocluídos pelo trombo (Tabela 3). Uma oclusão de 100% dos ramos M2 dominantes neste estudo pode ser explicada pelo tamanho do trombo, pelo diâmetro do ramo dominante e pelo ângulo entre o ramo M2 dominante e o segmento M1. Os trombos grandes podem ter uma tendência a passar por ramos arteriais maiores, já que o ramo M2 dominante tem diâmetro maior que os outros ramos M2, aparecendo como uma continuação do segmento M1. Além disso, os ângulos entre o ramo M2 dominante e o segmento M1 são geralmente próximos a 180°. Essa hipótese é apoiada pela analogia com o fato de que as oclusões do M1 são muito mais freqüentes do que as oclusões de A1. Portanto, uma relação de continuidade anatômica entre a ACI distal e o segmento M1 parece explicar por que grandes trombos são mais propensos a ocluir o segmento M1 em relação à A1. Essa similaridade entre o eixo ICA-M1 e o eixo M1-dominante M2 pode explicar os achados deste estudo.

A trombectomia está associada com melhores resultados quando o início do procedimento se dá até 7.3 horas do aparecimento dos sintomas neurológicos. Além disso, o grau de funcionalidade do paciente foi melhor quanto mais cedo a reperfusão foi alcançada (47). Daqui se extrai a necessidade de educação por parte da população em reconhecer precocemente os sinais e sintomas do AVC, treinar os envolvidos no atendimento pré-hospitalar e encurtar o tempo da entrada no hospital até a reperfusão. As empresas que fornecem os dispositivos (liberados pela US Food and Drug Administration) recomendam seu uso em até 8 horas do início dos sintomas. Saver et al (48) , salienta que os tempos alvos de cada etapa do atendimento ao paciente candidato a trombectomia devem ser próximos ao percentil 25 dos tempos atingidos nos grandes trials, que inclui 50 minutos da aquisição de imagem até a punção arterial, 75 minutos da entrada no hospital até a punção arterial e 110 minutos da entrada do hospital até a máxima reperfusão. Dessa maneira, o tempo de procedimento

considerado ideal desde a punção femoral até a máxima recanalização é de 35 minutos. No presente trabalho o tempo médio do procedimento foi de 62 minutos.

A indicação da TM para todo paciente com oclusão de M2 permanece controversa. Um AVCi causado por uma oclusão de M2 apresenta um amplo espectro clínico baseado no tipo de ramo M2 ocluído (bifurcação ou trifurcação, dominante ou não dominante), sítio de oclusão (proximal ou distal), tamanho do trombo, rede de colaterais, severidade dos sintomas neurológicos e as regiões cerebrais a serem salvas. Um estudo com o objetivo de comparar a trombólise com a trombectomia deveria ser desenhado levando em consideração todas variáveis descritas acima.

Este trabalho apresenta algumas limitações, sendo a primeira delas o seu caráter retrospectivo. As informações obtidas a partir do prontuário médico e a necessidade de coleta de exames laboratoriais focaram a assistência ao paciente e não em protocolos de pesquisa.

A pequena amostragem e a ausência de grupos controles randomizados não permitem a comparação concreta entre técnicas e métodos de tratamento, que poderiam demonstrar superioridade um em relação a outro, não sendo este o enfoque do estudo.

6.CONCLUSÕES

Neste estudo a trombectomia pareceu segura e eficaz no tratamento das oclusões agudas do segmento M2 da artéria cerebral média. Estudos randomizados comparando a trombólise endovenosa e a trombectomia são necessários para verificar o benefício da trombectomia neste contexto.

7. BIBLIOGRAFIA

1 - Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. Bull World Health Organ 1980; 58: 113–30

2 - WARLOW, C. P. et al. Stroke: practical management. 3rd. ed. Malden: Blackwell Publishing, 2008. p. 995

3 - Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371:1612-23.

4 - 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.

5 - Coutts SB, et al. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. American Academy of Neurology 2017. 23: 82-92.

6 - GBD Stroke collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019; 18: 439–58

7 - Lavados PM, Hennis HJN, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, Sacks C, Jadue L, Salinas R. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. Lancet Neurology 2007;6: 362-372.

8 - BOTELHO, T. et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. Temas em Saúde. 16(2): 361-377, 2016.

9 - CESÁRIO, C. M. M.; PENASSO, P.; OLIVEIRA, A. P. R. Impacto da disfunção motora na qualidade de vida em pacientes com Acidente Vascular Encefálico. Revista Neurociências. 14(1): 6-9,2006.

10 - POLESE, J. C. et al. Avaliação da funcionalidade de indivíduos acometidos por Acidente Vascular Encefálico. Revista Neurociências. 16(3): 175-78, 2008.

11 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Global Infobase. Disponível em: <<https://apps.who.int/infobase/>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2018.

12 - Norriving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. Neurology. 2013; 80: 5-12.

13 - World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update.

14 - O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010; 376:112–123

15 - 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.

16 - 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;359:1317-29

17 - Ma H. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. N Engl J Med 2019;380:1795-803

18 - Seners P. et al. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis. Stroke 2016;47:2409–2412

19 - Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intra arterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11–20

20 - Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:1019–30

21 - Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009–18

22 - 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;372:2285–95

23 - Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296–306

24- Nogueira R.G., et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct *N Engl J Med* 2018;378:11-21

25- Albers G. W., et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-18

26 - Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta stroke programme early CT score. *Lancet*. 2000; 355:1670-4.

27 – Jones T H, Morawetz R B, Crowell R M, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54:773-782, 1981

28 – Austein F, Riedel C, Kerby T, et al. Comparison of Perfusion CT Software to Predict the Final Infarct Volume After Thrombectomy. *Stroke*. 2016. 47(9), 2311-2317.

29 – Wu L, Wu W, Tali T E, et al. Oligoemia, penumbra, infarction. Understanding hypoperfusion with neuroimaging. *Neuroimag Clin N Am* 28 (2018) 599–609

30 - Leslie-Mazwi T, Lev M H, Schaefer P W, et al. MR Imaging Selection of Acute Stroke Patients with Emergent Large Vessel Occlusions for Thrombectomy. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2018; 28: 1-12

31 - Munich S, Vakharia K, Levy E. Overview of Mechanical Thrombectomy Technique. *Neurosurgery* 85:S60–S67, 2019

32 - Saber H, Narayanan S, Palla M, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *NeuroIntervent Surg* 2017;0:1–6

33 - Bhogal P, Bücke P, AlMatter M, et al. A Comparison of Mechanical Thrombectomy in the M1 and M2 Segments of the Middle Cerebral Artery: A Review of 585 Consecutive Patients. *Intervent Neurol* 2017;6:191–198.

34 - Altenbernd J, Kuhnt O, Hennigs S, et al. Frontline ADAPT therapy to treat patients with symptomatic M2 and M3 occlusions in acute ischemic stroke: initial experience with the Penumbra ACE and 3MAX reperfusion system. *J NeuroIntervent Surg.* 2017; 0:1-6

35 - Munich S, Hall S, Cress M, et al. To Treat or Not to Treat M2 Occlusions? The Question (and Answer) From a Single Institution. *Neurosurgery* 2015; 0:1–8

36 - Ching-Jen Chen¹, Connor Wang¹, Thomas J. Buell, et al. Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Middle Cerebral Artery M2 Segment Occlusion: A Systematic Review. *World neurosurgery* 2017; 107: 684-691

37 - Flores A, Tomasello A, Cardona P, et al. Endovascular treatment for M2 occlusions in the era of stentriever: descriptive multicenter experience. *NeuroIntervent Surg* 2014;0:1–4

38 - Goyal M, Fargen K, Turk A, 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 March ; 6(2): 83–86

39 - Sarraj A, Sangha N, Hussain M S, et al. Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke With Occlusion of the Middle Cerebral Artery M2 Segment. *JAMA Neurology* 2016; E1-E6

40 - Mueller-Kronast NH, Zaidat O O, Froehler M T, et al. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke Primary Results of the STRATIS Registry. *Stroke.* 2017;48:00-00

41 - Saber H, Narayanan S, Palla M, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *NeuroIntervent Surg* 2017;0:1–6

42 - Gory B, Lapergue B, Blanc R, et al. Contact Aspiration Versus Stent Retriever in Patients With Acute Ischemic Stroke With M2 Occlusion in the ASTER Randomized Trial (Contact Aspiration Versus Stent Retriever for Successful Revascularization). *Stroke* 2018; 49: 461–464

43 - Miura M, Yoshimura S, Sakai N, et al. Endovascular therapy for middle cerebral artery M2 segment occlusion: Subanalyses of RESCUE-Japan Registry 2. *J Neurointerv Surg.* Epub ahead of print 9 March 2019. doi:10.1136/ neurintsurg-2018-014627

44 - Haussen DC, Lima FO, Bousslama M, et al. Thrombectomy versus medical management for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an analysis from STOPStroke and GESTOR cohorts. *J NeuroIntervent Surg.* 2017;0:1–5

45 - Bhogal P, Bücke P, AlMatter M, et al. A Comparison of Mechanical Thrombectomy in the M1 and M2 Segments of the Middle Cerebral Artery: A Review of 585 Consecutive Patients. *Intervent Neurol* 2017;6:191–198

46 - Protto S, Pienimäki J-P, Seppänen J, et al. TREVO and Capture LP have equal technical success rates in mechanical thrombectomy of proximal and distal anterior circulation occlusions. *J NeuroIntervent Surg* 2016;0:1–6

47 - Saver J, Goyal M, Lutge A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA Neurology* 2016; 1279-88

48 - Urra X, Abilleira S, Dorado L, et al. Mechanical Thrombectomy in and Outside the REVASCAT Trial: Insights From a Concurrent Population-Based Stroke Registry. *Stroke.* 2015;46:00-00

Anexo 1. Parecer do comitê de ética em pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Trombectomia mecânica no acidente vascular cerebral por oclusão do segmento M2 da artéria cerebral média

Pesquisador: GUILHERME B PAZUELLO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10501219.6.0000.5440

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.335.057

Apresentação do Projeto:

Os benefícios da trombectomia para as oclusões mais distais ainda não estão estabelecidos (19), pois estudos que comprovaram as vantagens dessa técnica (1-5) não incluíram número suficiente de pacientes com oclusões de M2 (apenas 4 % dos casos) (15, 18). A trombectomia se tornou o tratamento padrão ouro para a oclusão aguda da artéria carótida interna ou do segmento M1 da artéria cerebral média após 5 grandes estudos clínicos randomizados (1-5), terem mostrado benefício no tratamento endovascular em relação ao tratamento medicamentoso isolado. A oclusão de artérias menos calibrosas, como no caso de um segmento M2 pode determinar importante prejuízo neurológico para o paciente a depender: da eloquência do território irrigado pela artéria, da rede de colaterais e da dominância do hemisfério cerebral envolvido (12, 19, 22,23). Até o presente momento não existem estudos clínicos randomizados comparando a eficácia e segurança de pacientes com oclusões do segmento M2 da artéria cerebral média em relação ao melhor tratamento medicamentoso proposto.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse estudo será avaliar a eficácia e segurança da terapia endovascular em uma série de casos realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - São Paulo, em pacientes com quadro de AVCi causado por oclusão do segmento M2 da artéria cerebral média.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 3.335.057

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos referente a pesquisa propriamente dita se baseiam na possibilidade de revelar os possíveis participantes da pesquisa (pacientes), assim como confidencialidade e sigilo das informações coletadas. Neste estudo nenhum dado que possibilite a identificação do paciente será revelado como por exemplo nome, identificação do hospital, endereço de residência ou foto de identificação pessoal; as informações do prontuário eletrônico e físico se baseiam no sexo, gênero, idade, NIHSS de entrada, ASPECTS inicial, escala de Rankin modificada prévio ao evento, horário do início dos sintomas, e duração do procedimento. Em nenhuma hipótese o paciente será reconvocato para tratamento ou aplicação de formulários referentes a pesquisa, sendo assim somente sendo utilizado dados já incluídos retrospectivamente nos prontuários.

Benefícios: Possibilidade de implantação de tratamento endovascular no sistema único de saúde como forma de tratamento de pacientes que apresentem oclusão arterial aguda do segmento M2 da artéria cerebral média.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de análise retrospectiva de 30 pacientes. O estudo incluirá a análise retrospectiva de uma série de 30 pacientes tratados em um centro único devido a um AVCi por oclusão de um ramo M2 da artéria cerebral média e que foram submetidos a tratamento endovascular do período de novembro de 2012 a maio de 2018. Na ocasião, todos os pacientes foram examinados por neurologistas vasculares certificados, que obtiveram as seguintes informações: idade, gênero, o score da National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) na admissão e a escala de Rankin modificada (mRS) prévia. Posteriormente a avaliação clínica, foi realizada uma tomografia computadorizada, com aquisição axial sem contraste do crânio, além do estudo de vasos pela angiogramia. Nesse momento o ASPECTS e o sítio de oclusão foram definidos e a decisão de levar o paciente para a mesa da arteriografia foi tomada em conjunto pelas equipes assistentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A justificativa desta solicitação se dá pelo desenho retrospectivo deste estudo, em que grande parte dos dados analisados serão obtidos do sistemas eletrônicos do hospital e prontuários de pacientes que já receberam tratamento. Estes pacientes foram acompanhados pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e atualmente muitos já receberam alta hospitalar, perderam o acompanhamento clínico ou mesmo não têm cadastro e contatos atualizados na instituição.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 3.335.057

Recomendações:

O pesquisador atendeu as recomendações solicitadas no parecer anterior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 2 datada de 08/05/2019, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1252075.pdf	08/05/2019 13:39:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa2.docx	08/05/2019 13:38:43	GUILHERME B PAZUELLO	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	22/04/2019 14:48:43	GUILHERME B PAZUELLO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa.docx	29/03/2019 11:32:57	GUILHERME B PAZUELLO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	29/03/2019 11:22:12	GUILHERME B PAZUELLO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	29/03/2019 11:09:47	GUILHERME B PAZUELLO	Aceito
Outros	Folha_de_UPC.pdf	29/03/2019 10:09:31	GUILHERME B PAZUELLO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Anexo 2. Artigo publicado

Original Article

Thrombectomy for M2 occlusions and the role of the dominant branch

Luís Henrique de Castro Afonso¹ , Guilherme Borghini Pazuello¹,
Guilherme Seizem Nakiri¹, Lucas Moretti Monsignore¹,
Francisco Antunes Dias², Octávio Marques Pontes-Neto² and
Daniel Giansante Abud¹

INR INTERVENTIONAL
NEURORADIOLOGY

Interventional Neuroradiology
0(00) 1–8
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1591019919847693
journals.sagepub.com/home/ine

Abstract

Introduction: The benefits of thrombectomy for occlusion of M2 segments remain controversial. The aim of this study is to assess thrombectomy's efficacy and safety in patients with M2 segment occlusion and associations between occlusion sites and anatomic variations of M1 division.

Materials and methods: A prospective series of 30 patients with acute ischemic stroke (AIS) resulting from M2 segment occlusion of the middle cerebral artery (MCA) who underwent thrombectomy was analyzed. The primary endpoint was assessed by the Extended Treatment in Cerebral Infarction scale (eTICI). The secondary endpoints were the incidence of symptomatic hemorrhagic transformation (sICH), mortality and good functional outcome at three months.

Results: The mean patient age was 69.2 years. The mean National Institutes Health Stroke Scale score (NIHSS) upon hospital admission was 16. The recanalization rates were eTICI 2b/3 in 90% and 2c/3 in 60% of the patients. Total recanalization of the M2 branch was achieved in 53% of patients. sICH incidence was 6.6%, the mortality rate was 30%, and a good functional outcome (mRS ≤ 2) was observed in 50% of the patients. Twenty-seven patients (90%) had a dominant M2 branch and all were occluded. Regarding the site of M2 occlusions, 74% of patients had proximal M2 occlusions.

Conclusions: Thrombectomy appears to be a safe and effective method for the treatment of acute M2 segment occlusions of the MCA. Most of the cases had a dominant M2 branch, and all of them were occluded. Larger studies are needed to verify the benefits of thrombectomy for different settings of M2 occlusions.