UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MAYARA THAYS BECKHAUSER

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS À TROMBECTOMIA MECÂNICA
COM JANELA ESTENDIDA PARA O TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO POR OCLUSÃO ARTERIAL PROXIMAL DE
CIRCULAÇÃO ANTERIOR EM UM HOSPITAL PÚBLICO BRASILEIRO**

RIBEIRÃO PRETO - SP
2020

MAYARA THAYS BECKHAUSER

Avaliação de pacientes submetidos à trombectomia mecânica com janela estendida para o tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão arterial proximal de circulação anterior em um hospital público brasileiro

Versão Original

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia.
Área de concentração: Neurologia.
Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto.

RIBEIRÃO PRETO - SP
2020

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Beckhauser, Mayara Thays

Avaliação de pacientes submetidos à trombectomia mecânica com janela estendida para o tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão arterial proximal de circulação anterior em um hospital público brasileiro

Ribeirão Preto, 2020.

61 pág.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

1. Acidente vascular cerebral. 2. Trombectomia mecânica 3. Terapia trombolítica

FOLHA DE APROVAÇÃO

MAYARA THAYS BECKHAUSER

Avaliação de pacientes submetidos à trombectomia mecânica com janela estendida para o tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão arterial proximal de circulação anterior em um hospital público brasileiro

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia.
Área de concentração: Neurologia.

Aprovado em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes que foram ou serão beneficiados pelo tema desta dissertação. Não existe forma mais bela de recompensa do que poder ajudar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador e grande fonte de inspiração **Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto**. Poucas pessoas no mundo são capazes de motivar seus alunos de uma maneira tão gentil, atenciosa e paciente. Foi um verdadeiro privilégio ser sua orientanda.

Agradeço aqueles que foram os maiores responsáveis pela minha formação como neurologista e que me tornaram apaixonada pela especialidade. Tenho a honra de tê-los como meus colegas de profissão e família de coração: **Dr. João Filipe de Oliveira, Dr. Fabio Siquineli e Dra. Juliana Fiquene**.

Agradeço a minha colega de residência na Neurologia Vascular, que sempre está disposta a me motivar, ensinar e contribuir, e certamente será uma amiga para toda a vida: **Dra. Patrícia Approbato Marques**.

Agradeço com todo o carinho à minha família pelo amor e apoio incondicional, combustível para que eu nunca desanime: **Carem Aparecida Bertusso Beckhauser**, José Airton Beckhauser e José Airton Beckhauser Filho.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**), pelo apoio prestado nas atividades e no desenvolvimento desse estudo de mestrado.

EPÍGRAFE

“Assim como três pontos definem um plano, três coisas principais determinam o sucesso profissional de uma pessoa: A **competência**, aí incluída a inteligência e o conhecimento da profissão; a **organização**, para dispendar menos energia e evitar os retrabalhos; e a **determinação**, sem a qual não se chega a lugar nenhum.”
Rapadura é doce, mas não é mole não. OPJ, 2018.

RESUMO

Beckhauser, MT. **Avaliação de pacientes submetidos à trombectomia mecânica com janela estendida para o tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão arterial proximal de circulação anterior em um hospital público brasileiro.** 2020. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Introdução: A trombectomia mecânica (TM) é tratamento padrão para o acidente vascular (AVC) isquêmico agudo causado pela oclusão de grandes vasos da circulação anterior em até 6 horas do início dos sintomas e pode ser realizada com uma janela estendida de até 24 horas em pacientes selecionados. No entanto, os resultados da TM com janela estendida são desconhecidos nos países em desenvolvimento. **Objetivo:** Explorar a segurança e eficácia da TM para AVC isquêmico realizada além de 6 horas do início dos sintomas em um hospital público brasileiro. **Métodos:** Revisamos dados de pacientes com AVC isquêmico tratados com TM além de 6 horas do início dos sintomas, de 2015 a 2018 em um hospital público brasileiro. Os pacientes apresentavam uma oclusão da artéria carótida interna intracraniana e/ou segmento proximal da artéria cerebral média. A TC Perfusão foi avaliada usando o software RAPID®. Avaliamos a escala modificada de Rankin (emR) e mortalidade em 90 dias, e taxa de transformação hemorrágica (TH) sintomática. **Resultados:** Cinquenta e quatro pacientes foram incluídos, com idade média de 65.6 ± 16.1 anos, 55.6% eram do sexo masculino, e o escore NIHSS mediano na apresentação foi 17. Recanalização bem sucedida (TICI 2b a 3) foi obtida em 92.6% dos pacientes e a taxa de transformação hemorrágica (TH) sintomática foi de 11.1%. No geral, 34% dos pacientes tiveram um bom resultado (emR ≤ 2) em 90 dias e a taxa de mortalidade foi de 20.3%. **Conclusão:** Nosso estudo, a primeira série de TM para AVC isquêmico tratado com janela estendida relatada na América Latina, mostra que a TM pode ser realizada com segurança e levar a resultados funcionais adequados neste contexto. Novos estudos devem explorar as barreiras para uma ampla implementação de TM para AVC isquêmico na América Latina.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Trombectomia mecânica. Terapia trombolítica.

ABSTRACT

Beckhauser, MT. **Evaluation of patients undergoing to mechanical thrombectomy with extended window for acute ischemic stroke treatment caused by large vessel occlusion of the anterior circulation in a Brazilian public hospital.** 2020. Thesis (Master) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Background: Mechanical thrombectomy (MT) is the standard of care for acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusion of the anterior circulation within 6 hours of symptoms onset and can be performed with an extended window up to 24 hours in selected patients. Nevertheless, the outcomes of MT with extended window are unknown in developing countries. **Objective:** Explore the safety and efficacy of MT for AIS performed beyond 6 hours from symptoms onset in a Brazilian public hospital. **Methods:** We reviewed data from AIS patients treated with MT beyond 6 hours of stroke onset, from 2015 to 2018 in a Brazilian public hospital. Patients had an occlusion of the intracranial internal carotid artery and/or proximal segment of the middle cerebral artery. CT Perfusion mismatch was evaluated using the RAPID® software. We evaluated the modified Rankin scale (mRS) and mortality at 90 days, and rate of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH). **Results:** Fifty-four patients were included, with a mean age of 65.6 ± 16.1 years, 55.6% were male, and the median NIHSS score at presentation was 17. Successful recanalization (TICI 2b to 3) was obtained in 92.6% of patients and sICH rate was 11.1%. Overall, 34% of the patients had a good outcome (mRS ≤ 2) at 90 days and the mortality rate was 20.3%. **Conclusion:** Our study, the first series of MT for AIS treated with extended window reported in Latin America, shows that MT can be performed with safety and lead to adequate functional outcomes in this context. Further studies should explore the barriers to broad implementation of MT for AIS in Latin America.

Key Words: Stroke. Mechanical thrombectomy. Thrombolytic therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A penumbra isquêmica.

Figura 2 - Objetivo das terapias de recanalização arterial.

Figura 3 - Principais estudos que demonstraram benefício da TM para tratamento do AVC isquêmico de 2014 a 2015.

Figura 4 - Admissões por AVC isquêmico e critérios de elegibilidade do estudo, no período de 2015 a 2018.

Figura 5 - Distribuição da emR em 90 dias dos pacientes do estudo.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Fatores de risco dos pacientes do estudo.

Gráfico 2 - Métodos utilizados para avaliação vascular (pré-arteriografia) dos pacientes do estudo.

Gráfico 3 - Topografia das oclusões arteriais dos pacientes do estudo.

Gráfico 4 - Etiologia do AVC isquêmico dos pacientes do estudo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais fatores de risco modificáveis e não-modificáveis do AVC isquêmico.

Tabela 2 - Critérios de indicação para terapia trombolítica com rTPA-IV para tratamento do AVC isquêmico.

Tabela 3 - Critérios de contraindicação para terapia trombolítica com rTPA-IV.

Tabela 4 - Indicação da TM de acordo com os estudos mais recentes.

Tabela 5 - Características gerais dos pacientes incluídos no estudo (n=54).

Tabela 6 - Grau de colaterais avaliado por ATC (n=54).

Tabela 7 - Tempos relevantes de atendimento dos pacientes em estudo.

Tabela 8 - Desfechos de eficácia analisados na população em estudo.

Tabela 9 - Desfechos de segurança analisados na população em estudo.

Tabela 10 - Distribuição das características avaliadas de acordo com a emR em 90 dias.

Tabela 11 - Resultados do presente estudo comparados com 2 grandes estudos avaliando o tratamento com TM para AVC isquêmico além de 6 horas.

LISTA DE SIGLAS

ACA: artéria cerebral anterior.

ACI: artéria carótida interna.

ACM: artéria cerebral média.

AHA/ASA: do inglês *American Heart Association/American Stroke Association*.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ASPECTS: do inglês *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*.

ATC: angiotomografia craniana.

AVC: acidente vascular cerebral.

DAWN: do inglês *DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*.

DEFUSE-3: do inglês *The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke*.

DP: desvio padrão.

DTC: doppler transcraniano.

emR: escala modificada de Rankin.

ESCAPE: do inglês *The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times*.

FDA: do inglês *Food and Drug Administration*.

FLAIR: do inglês *fluid attenuated inversion recovery*.

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

IQR: intervalo interquartil [IQR].

MR-CLEAN: do inglês *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands*.

mTICI: escala modificada de *Thrombolysis in Cerebral Infarction*.

NEJM: do inglês *The New England Journal of Medicine*.

NIHSS: do inglês *National Institutes of Health Stroke Scale*.

NINDS: do inglês *National Institute of Neurological Diseases and Stroke*.

NNT: número necessário para tratar.

REAYER: Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto.

RESILIENT: do inglês *Randomization of Endovascular Treatment with Stent-retriever and/or Thromboaspiration versus Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial*.

REVASCAT: do inglês *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*.

RNM: ressonância nuclear magnética.

rTPA-IV: ativador de plasminogênio tecidual recombinante intravenoso.

SUS: Sistema Único de Saúde.

SWIFT-PRIME: do inglês *Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment*.

TC: tomografia computadorizada.

TM: trombectomia mecânica.

TH: transformação hemorrágica.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	O acidente vascular cerebral isquêmico.....	16
1.2	Terapias de recanalização arterial	18
1.2.1	Trombólise endovenosa.....	18
1.2.2	Trombectomia mecânica.....	21
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivo Primário	25
2.2	Objetivos Secundários	25
3	MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1	Amostra	26
3.2	Desenho	26
3.3	Análise estatística.....	27
3.4	Aspectos Éticos	28
4	RESULTADOS.....	29
4.1	Características clínicas	29
4.2	Características radiológicas e etiológicas	30
4.3	Tempos relevantes para a realização de procedimentos	32
4.4	Desfechos clínicos e de imagem	33
4.4.1	Desfecho primário	33
4.4.2	Desfechos secundários	33
4.4	Análises de variáveis.....	34
4.5	Comparação das variáveis do presente estudo com ensaios clínicos da literatura.....	35
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	40
	REFERÊNCIAS.....	41

APÊNDICES.....	45
APÊNDICE 1 - Publicação do presente estudo na revista <i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i>	45
ANEXOS	51
ANEXO A - Escala do <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> (NIHSS).....	51
ANEXO C - Escala modificada de <i>Thrombolysis in Cerebral Infarction</i> (mTICI)....	54
ANEXO D - Escala de circulação colateral (<i>Collateral Score System</i>)	55
ANEXO E – Escala modificada de Rankin (emR).....	56
ANEXO F - Folha de rosto do projeto cadastrado na Plataforma Brasil.	57
ANEXO G – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP	58

1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é um problema de saúde mundial, configurando como uma das maiores causas de incapacidade e óbito do adulto em todo o mundo (HANKEY, 2017). O envelhecimento da população e fatores de risco acumulados contribuem expressivamente para o aumento do risco de AVC ao longo da vida. As doenças vasculares cerebrais possuem relevante impacto clínico, econômico e social, desde sua fase aguda até fases crônicas, resultando em incapacidades físicas, cognitivas e demências (ATTWELL *et al.*, 2010; HANKEY, 2017; VIRANI *et al.*, 2020).

No ano de 2015 o AVC foi responsável por 6.4 milhões de óbitos, representando 11.8% do total de mortes em todo o mundo, fazendo desta doença a segunda principal causa global de morte (KATAN; LUFT, 2018). Em 2017, em média, a cada 3 minutos e meio ocorreu uma morte por AVC (VIRANI *et al.*, 2020).

No Brasil, o AVC também é a segunda causa de morte, sendo considerada a principal causa de incapacidade funcional no nosso território (DE CARVALHO *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2013; PONTES-NETO *et al.*, 2008). Dados nacionais de 2017 evidenciam que a taxa de mortalidade por AVC foi de 56.6 a cada 100 mil habitantes, e quando consideramos o AVC isquêmico, a taxa é de 22.6 a cada mil habitantes (MORAES DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). No nosso país não há uma avaliação precisa sobre a incidência do AVC, visto que existem poucos e limitados estudos prospectivos, muitas vezes realizados em um único hospital ou em uma única cidade, assim inseridos em diferentes contextos socioeconômicos.

1.1 O acidente vascular cerebral isquêmico

O AVC isquêmico é definido como um episódio agudo de disfunção focal do encéfalo em decorrência de uma interrupção do fluxo arterial territorial, que quando persistente leva perda de função do território envolvido. É necessário evidenciar lesão encefálica através de exames de neuroimagem como tomografia computadorizada (TC) de encéfalo, ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo, ou autópsia. Aproximadamente 80% dos AVCs são de origem isquêmica (ATTWELL *et al.*, 2010; BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017; HANKEY, 2017).

O AVC isquêmico produz uma redução severa do fluxo sanguíneo territorial cerebral, levando a complexas interações multicelulares com participação ativa de diferentes componentes da barreira hematoencefálica, células da glia, infiltração de células imunes e morte neuronal. As alterações hemodinâmicas cerebrais possuem característica individuais a cada paciente. Com o fluxo sanguíneo interrompido, a morte celular de neurônios mais sensíveis ocorre em minutos. Este é o núcleo do infarto ou *core* isquêmico, e o tecido sofre lesões irreversíveis rapidamente. No entanto, as células em zonas periféricas são sustentadas por circulação colateral, sendo submetidas a redução da oferta de oxigênio e glicose com disfunção, mas ainda sem morte tecidual. Esta área é denominada penumbra (figura 1), sendo que as terapias de recanalização objetivam reverter injúria neste território (figura 2) (ATTWELL *et al.*, 2010; BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017; GONZÁLEZ, 2006; HANKEY, 2017).

Figura 1 - A penumbra isquêmica (Fonte: Adaptada de Gonzáles, 2006), Figura 2 - Objetivo das terapias de recanalização arterial: evitar a isquemia reversível na região de penumbra, que está metabolicamente ativa e não irreversivelmente danificada (Fonte: Adaptado de *StrokeForum*).

O AVC isquêmico se apresenta clinicamente com o surgimento súbito de um déficit neurológico focal, e sua apresentação dependente do território vascular envolvido. O espectro de apresentações clínicas é extenso, entre as principais apresentações destacamos (BOEHME *et al*, 2017; HANKEY, 2017):

- a) Fraqueza e/ou alteração sensitiva súbita unilateral;
- b) Dificuldade ou impossibilidade súbita para falar, expressar ou compreender;
- c) Perda visual súbita uni ou binocular;
- d) Perda súbita do equilíbrio ou incoordenação;
- e) Rebaixamento súbito do nível de consciência;
- f) Vertigem intensa.

Em relação aos fatores de risco para o AVC isquêmico, estudos classificam como modificáveis e não-modificáveis, conforme descrito na tabela 1 (BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017; HANKEY, 2017; VIRANI *et al.*, 2020):

Tabela 1 - Principais fatores de risco modificáveis e não-modificáveis do AVC isquêmico;

Fatores de risco não-modificáveis	Fatores de risco modificáveis
Idade	Hipertensão Arterial Sistêmica
Raça/Etnia	Diabete mellitus
Sexo	Dislipidemia
Genética/História Familiar	Tabagismo
	Sobrepeso/Obesidade
	Alcoolismo
	Doenças Cardiovasculares
	Sedentarismo
	Fatores dietéticos
	Síndrome da apneia obstrutiva do sono

Fonte: BOEHME; ESENWA; ELKIND, 2017; HANKEY, 2017; VIRANI *et al.*, 2020.

1.2 Terapias de recanalização arterial

O expressivo e constante avanço do conhecimento científico do tratamento do AVC isquêmico fez com que esta doença se tornasse uma das emergências médicas com melhor efetividade de tratamento, reduzindo expressivamente a mortalidade e incapacidade no mundo.

Atualmente, o AVC isquêmico possui tratamento de fase aguda embasado por evidências científicas robustas de nível 1A, através do uso do ativador de plasminogênio tecidual recombinante intravenoso (rTPA-IV) dentro das primeiras 4.5 horas do início dos sintomas, internação em unidade de AVC e trombectomia mecânica (TM) em pacientes selecionados (POWERS *et al.*, 2019).

1.2.1 Trombólise endovenosa

A primeira estratégia para recanalização de um vaso cerebral obstruído por trombo foi através do uso de trombolíticos. Os primeiros relatos surgiram em meados de 1958, e até 1995 não havia evidências robustas na efetividade e segurança em seu uso (FITCH; SUSSMAN, 1961).

Porém o tratamento do AVC isquêmico sofreu uma verdadeira revolução em 1995 com a publicação na revista *The New England Journal of Medicine* (NEJM) de um estudo realizado pelo *National Institute of Neurological Diseases and Stroke*

(NINDS), deixando de ser uma doença sem perspectiva de tratamento para uma emergência com uma das janelas de tempo terapêutica mais estreitas da prática médica (NINDS, 1995). Este estudo tornou-se um marco na história do tratamento do AVC isquêmico agudo, comprovando-se a eficácia do uso do rTPA-IV quando comparado com placebo em pacientes com até 3 horas do início dos sintomas, com redução na incapacidade funcional no grupo que recebeu tratamento. Esses resultados levaram o *Food and Drug Administration* (FDA) a aprovar em 1996 o tratamento trombolítico para AVC isquêmico com até 3 horas do início dos sintomas, e a partir de então houve a necessidade de reestruturação dos serviços de emergência no mundo.

Vários estudos com o uso do rTPA-IV continuaram ocorrendo no mundo (CLARK *et al.*, 1999; DAVIS *et al.*, 2008; HACKE, 1995). Destaca-se o *European Cooperative Acute Stroke Study III* (ECASS-III), publicado em 2008, que mostrou efetividade no tratamento do AVC isquêmico com melhora de desfechos funcionais quando pacientes foram tratados até 4.5 horas do início dos sintomas, fazendo com que a janela de tratamento fosse então estendida (HACKE *et al.*, 2008).

Metanálises subsequentes confirmaram a eficácia do tratamento trombolítico para AVC isquêmico com rTPA-IV até 4.5 horas do início dos sintomas, com um número necessário para tratar (NNT) tempo-dependente: NNT de 4.5 em até 90 minutos e NNT de 9 entre 90 e 180 minutos (LANSBERG; BLUHMKI; THIJS, 2009; LEES *et al.*, 2010).

O estudo *Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke* (WAKE-UP), publicado em 2018, randomizou pacientes com AVC isquêmico para receber rTPA-IV ou placebo, que acordaram com sintomas (ou horário de início indeterminado) e que tinham tempo de descoberta dos sintomas < 4.5 horas, através de mismatch entre as sequências de difusão (DWI) e *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) da RNM. Este estudo mostrou redução da incapacidade no grupo que recebeu rTPA-IV selecionados pelo *mismatch* DWI-FLAIR (THOMALLA *et al.*, 2018). A indicação de trombólise em pacientes com o perfil do estudo WAKE-UP tem grau de evidência IIA conforme a última diretriz publicada pela *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) (POWERS *et al.*, 2019).

Em 2019 foi publicado o estudo *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits* (EXTEND), que demonstrou através do uso de neuroimagem avançada que o uso de rTPA-IV entre 4.5 a 9 horas após o início dos

sintomas de AVC isquêmico resultou em melhor desfecho funcional comparando com placebo (MA *et al.*, 2019).

Mesmo com robustas evidências científicas da eficácia do tratamento com rTPA-IV para AVC isquêmico, no Brasil apenas em 2001 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o medicamento, e somente em 2012 começou a ser oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em hospitais credenciados para o tratamento do AVC. Ainda assim, a população brasileira tem acesso limitado a centros de referência em AVC, e estima-se que menos de 2% da população tenha acesso a esse tratamento (MARTINS *et al.*, 2013).

Na tabela 2 contemplamos as principais indicações do rTPA-IV para o tratamento do AVC isquêmico, e na tabela 3 as contraindicações.

Tabela 2 - Critérios de indicação para terapia trombolítica com rTPA-IV para tratamento do AVC isquêmico.

Critérios de inclusão
Diagnóstico de AVC isquêmico com déficit neurológico mensurável
Início dos sintomas $\leq 4,5$ h
Exame de imagem sem evidência de hemorragia
Idade ≥ 18 anos

Fonte: PONTES-NETO *et al.*, 2017; POWERS *et al.*, 2019.

Tabela 3 - Critérios de contraindicação para terapia trombolítica com rTPA-IV.

Critérios de exclusão
Uso de anticoagulantes orais com TP >15 s ou INR $> 1,7$ ou uso de anticoagulante oral direto (DOAC) nas últimas 48 horas
Coagulopatia com INR $> 1,7$, TTPA >40 s ou plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPA elevado ou heparina de baixo peso em dose plena nas últimas 24 horas
AVC isquêmico ou traumatismo crânio-encefálico grave nos últimos 3 meses
Histórico de hemorragia intracraniana, neoplasia intra-axial, aneurisma cerebral* ou malformações arteriovenosas
Hipodensidade extensa no território da artéria cerebral média
Hipertensão arterial grave refratária ao tratamento (sistólica ≥ 185 mmHg ou diastólica ≥ 110 mmHg, em 3 ocasiões com 10 minutos de intervalo)
Cirurgia de grande porte ou procedimento invasivo ou trauma extracraniano grave nos últimos 14 dias
Cirurgia intracraniana ou espinhal nos últimos 3 meses
Sangramento geniturinário ou gastrointestinal nos últimos 21 dias
Punção arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias
Evidência de endocardite bacteriana ou êmbolo séptico
Neoplasia gastrointestinal ou história de varizes esofagianas
Gravidez*
Infarto do miocárdio nos últimos 3 meses*
Suspeita de hemorragia subaracnóideia ou dissecção aguda de aorta
Melhora completa dos sinais e sintomas no período anterior ao início da trombólise
Déficits neurológicos leves, sem repercussão funcional significativa
Glicemia < 50 mg/dL com reversão dos sintomas após correção

*Contraindicação relativa, bem como glicemia > 400 mg/dL ou crise epiléptica no início dos sintomas. Na ocorrência de um ou mais critérios de exclusão relativos, a decisão será tomada baseando-se na

relação entre risco e benefício, sempre levando em conta a opinião de neurologista experiente com terapia trombolítica. Fonte: PONTES-NETO *et al.*, 2017; POWERS *et al.*, 2019.

1.2.2 Trombectomia mecânica

Com a percepção de que as oclusões arteriais proximais precisavam de um tratamento específico, principalmente naqueles pacientes com admissão hospitalar acima de 4.5 horas do início dos sintomas ou naqueles com contraindicações ao uso do rTPA-IV, houve a necessidade de demonstrar que terapias de recanalização através da TM seriam benéficas.

Os primeiros estudos com TM não demonstraram benefícios para o tratamento do AVC isquêmico (BRODERICK *et al.*, 2013; CICCONE *et al.*, 2013; KIDWELL *et al.*, 2013), justificado pela utilização de dispositivos de retirada do coágulo de primeira geração com baixas taxas de recanalização; a não utilização de modo universal de exame vascular confirmatório prévio à TM e o longo tempo para início dos procedimentos endovasculares.

Porém, em 2014 a publicação no NEJM do estudo *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands* (MR CLEAN) foi um novo marco para a neurologia vascular, visto que foi o primeiro grande *trial* positivo sobre a TM no tratamento do AVC isquêmico (GOYAL *et al.*, 2015). Tratou-se de um estudo multicêntrico, que comparou o tratamento usando TM com tratamento convencional: pacientes elegíveis à TM apresentavam oclusão da artéria carótida interna (ACI), artéria cerebral média (ACM) ou artéria cerebral anterior (ACA) e deveriam iniciar o tratamento dentro de 6 horas do início dos sintomas. Neste estudo, 32% dos pacientes do grupo de tratamento intervencionista apresentaram desfechos clínicos favoráveis avaliados pela escala modificada de Rankin (emR, desfecho favorável ≤ 2), enquanto somente 19% dos pacientes tratados de maneira conservadora atingiram tal desfecho (GOYAL *et al.*, 2015).

O período entre 2015 e 2016 foi marcado por vários estudos multicêntricos e randomizados, que corroboraram a eficácia do uso de TM no tratamento do AVC isquêmico (comparados com tratamento padrão) (GOYAL *et al.*, 2016).

O estudo *The Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times* (ESCAPE) avaliou o tratamento com TM em pacientes com oclusão de ACM e/ou ACI, pequeno *core* isquêmico (avaliado pelo *Alberta Stroke Program Early Computed*

Tomography Score, ASPECTS entre 6-10) e circulação colateral moderada a boa, incluídos em até 12 horas após o início dos sintomas. Este estudo evidenciou melhora da funcionalidade em 90 dias no grupo tratado com TM (emR ≤ 2 em 53% no grupo intervenção *versus* 29% no grupo controle) (GOYAL *et al.*, 2015).

O estudo EXTEND IA selecionou pacientes com oclusão de ACM e/ou ACI, através do uso de neuroimagem avançada, pequeno núcleo isquêmico (menor que 70ml) e *mismatch* > 1.2 e avaliou o tratamento com TM. Neste estudo, 71% dos pacientes tratados com TM atingiram um desfecho positivo (mRS ≤ 2), comparado com 40% dos pacientes tratados de maneira conservadora (CAMPBELL *et al.*, 2015).

Outros dois estudos, o *Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment* (SWIFT-PRIME) e o *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) também evidenciaram a superioridade da TM comparado ao tratamento conservador em AVC isquêmico de circulação anterior, utilizando critérios de inclusão com métodos de perfusão (neuroimagem avançada): no primeiro estudo, a TM iniciada dentro de 6 horas do início dos sintomas reduziu o grau de incapacidade em 90 dias (mRs ≤ 2 de 60% no grupo intervenção *versus* 35% no controle), e no segundo estudo, a TM iniciada em até 8 horas diminuiu o grau de incapacidade em 90 dias (mRs ≤ 2 de 43% no grupo intervenção *versus* 28% no controle) (JOVIN *et al.*, 2015; SAVER *et al.*, 2015).

A figura 3 ilustra os vários estudos positivos para TM publicados no relativo curto intervalo de tempo entre 2014 a 2015.

Figura 3 - Principais estudos que demonstraram benefício da TM para tratamento do AVC isquêmico de 2014 a 2015.

Fonte: Elaborado pelo autor.

No final de 2017, um estudo multicêntrico de grande impacto científico denominado *DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo* (DAWN) avaliou pacientes com oclusão da ACI e/ou ACM, com início dos sintomas até a TM entre 6 a 24 horas, e que apresentassem um *core* isquêmico pequeno identificado por neuroimagem avançada. O estudo DAWN demonstrou que a independência funcional ($\text{emR} \leq 2$) em 90 dias foi de 49% no grupo TM *versus* 13% no grupo controle (NOGUEIRA *et al.*, 2018).

Em 2018 foi publicado o estudo *The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke* (DEFUSE-3), que avaliou se a TM era benéfica em pacientes 6 a 16 horas após sua última vez visto bem. Pacientes apresentavam oclusão de ACM e/ou ACI, tamanho inicial do infarto menor que 70 ml e razão entre o volume do tecido isquêmico na perfusão e o volume do infarto $\geq 1,8$. Mais uma vez, o grupo submetido a TM apresentou resultados favoráveis na distribuição dos desfechos funcionais na emR aos 90 dias, com 45% dos pacientes conquistando independência funcional (ALBERS *et al.*, 2018).

Os resultados dos ensaios DAWN (6 a 24 horas) e DEFUSE-3 (6 a 16 horas) estenderam o limite terapêutico de tempo para TM e mudaram a elegibilidade do tratamento para um paradigma baseado na fisiologia com foco no tecido recuperável, com um NNT de 2,8 e 3,6, respectivamente (ALBERS *et al.*, 2018; NOGUEIRA *et al.*, 2018).

Em janeiro de 2017 foram publicadas as recomendações brasileiras para tratamento endovascular do AVC isquêmico agudo, validando a indicação da TM como tratamento nível 1A no Brasil (PONTES-NETO *et al.*, 2017).

As diretrizes da AHA/ASA de 2019 ofereceram evidências de nível 1A para TM no período de 6 a 16 horas para pacientes que atendem aos critérios do ensaio DAWN e / ou DEFUSE-3 e evidências de nível 2A para pacientes na janela de 16 a 24 horas que atendem aos critérios do DAWN (POWERS *et al.*, 2019).

Como podemos observar, diversos estudos randomizados que envolveram pacientes com AVC isquêmico demonstraram que o tratamento com TM foi relacionada a bons desfechos clínicos, incluindo casos selecionados em que o tratamento foi em até 24 horas após o início dos sintomas em pacientes selecionados por neuroimagem avançada. Porém, estes estudos foram realizados essencialmente

em países desenvolvidos (alta renda), sendo que implementar esta terapêutica em países em desenvolvimento, como o Brasil, vem sendo um grande desafio.

O estudo brasileiro *Randomization of Endovascular Treatment with Stent-retriever and/or Thromboaspiration versus Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial* (RESILIENT) foi publicado recentemente no NEJM, sendo de alta relevância no cenário do tratamento do AVC isquêmico no Brasil. Este estudo avaliou o tratamento com TM em pacientes no SUS, até o momento sem acesso a esta terapia. Comparou-se o tratamento do AVC isquêmico com TM *versus* tratamento médico convencional, em até 8 horas do início dos sintomas em pacientes com oclusão de grande artéria da circulação anterior (ACM e/ou ACI), sendo precocemente interrompido por eficácia comprovada no grupo intervencionista, com independência funcional (emR ≤ 2) em 90 dias de 35% no grupo TM *versus* 20% no grupo controle (MARTINS *et al.*, 2020).

Os critérios de indicação da TM dos estudos mais recentes estão listados na Tabela 4.

Tabela 4 - Indicação da TM de acordo com os estudos mais recentes.

TEMPO TERAPÊUTICO		
RESILIENT: $\leq 8h$	DEFUSE 3: 6-16h	DAWN: 6-24h

Idade ≥ 18 anos NIHSS ≥ 8 Rankin prévio 0-1 ASPECTS ≥ 6 Colaterais > 0 RNM ou TC perfusão: Núcleo isquêmico $< 70ml$ Razão de <i>mismatch</i> $\geq 1,8$ Diferença absoluta de volume $\geq 15ml$	Idade 18 a 90 anos NIHSS ≥ 6 Rankin prévio 0-2 ASPECTS ≥ 6 RNM ou TC perfusão: Núcleo isquêmico $< 70ml$ Razão de <i>mismatch</i> $\geq 1,8$ Diferença absoluta de volume $\geq 15ml$	Idade ≥ 18 anos NIHSS ≥ 10 Rankin prévio 0-1 Infarto envolvendo menos que 1/3 do território da ACM; RNM ou TC perfusão: Núcleo isquêmico $< 21ml + \geq 80$ anos + NIHSS ≥ 10 Núcleo isquêmico $< 31ml + < 80$ anos + NIHSS ≥ 10 Núcleo isquêmico 31-51ml $+ < 80$ anos + NIHSS ≥ 20

Fonte: MARTINS *et al.*, 2020; PONTES-NETO *et al.*, 2017; POWERS *et al.*, 2019.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Explorar a eficácia da TM com tempo-sintoma punção arterial ≥ 6 horas em pacientes com AVC isquêmico de grandes vasos da circulação anterior em um hospital terciário público brasileiro, através da análise da emR em 90 dias.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a segurança da TM na população em estudo.

Avaliar quais características clínicas estão relacionados com melhor desfecho funcional avaliado pela emR em 90 dias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Analizamos retrospectivamente os dados dos pacientes com AVC isquêmico tratados com TM além 6 horas do início dos sintomas, no período de 2015 a 2018, admitidos em um abrangente centro público de atendimento ao AVC no Brasil - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.1 Amostra

Foram incluídos neste estudo todos os pacientes que:

- a) Sofreram AVC isquêmico de grande vaso da circulação anterior (ACA, ACM, ACI);
- b) Foram encaminhados para arteriografia a fim de realização de TM com tempo sintoma-punção arterial ≥ 6 horas;
- c) Tinham idade maior que 18 anos, sem limite superior de idade.
- d) Eram devidamente registrados no banco REAVER.

Excluimos pacientes com emR anterior à internação ≥ 3 e pacientes que não consentiram com nosso registro institucional.

3.2 Desenho

Todos os pacientes selecionados para este estudo foram tratados de acordo com o protocolo de AVC do HCFMRP-USP, que é baseado nas diretrizes brasileiras e internacionais para o tratamento de AVC isquêmico (PONTES-NETO *et al.*, 2017; POWERS *et al.*, 2019; TURC *et al.*, 2019). Os indivíduos incluídos apresentavam uma oclusão aguda da ACI intracraniana e/ou segmento proximal da ACM com ou sem oclusão carotídea cervical concomitante ou estenose, evidenciada por DTC, ATC ou arteriografia. Os indivíduos poderiam não ser elegíveis para trombólise endovenosa com rTPA-IV, ou tinham recebido a terapia sem evidência de recanalização do vaso.

As seguintes variáveis clínicas foram registradas: idade, sexo e fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana). Também avaliamos o uso de rTPA-IV antes da TM, local da oclusão arterial, e os tempos decorridos entre início dos sintomas e: início da trombólise, punção para TM e recanalização do vaso.

A gravidade do AVC foi avaliada pela escala do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), que varia de 0 a 42 pontos, com pontuações mais altas relacionadas à déficits neurológicos mais graves (Anexo A) (CINCURA *et al.*, 2009).

O escore ASPECTS foi utilizado para avaliação de sinais isquêmicos precoces na TC de crânio (Anexo B) (BARBER *et al.*, 2000).

Avaliamos a TC perfusão usando o software RAPID® (aplicando os critérios DAWN e DEFUSE-3).

A TM foi realizada com *stent-retriever* e/ou tromboaspiração. Em relação ao tratamento endovascular, a recanalização cerebral foi avaliada por meio da escala modificada de *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (mTICI), que varia de 0 a 3 (com grau de 2b ou 3 indicando recanalização > 50% do território afetado). A recanalização bem-sucedida foi definida como um mTICI 2b-3 (Anexo C) (GERBER; MIAUX; VON KUMMER, 2015).

Os graus de circulação colateral foram avaliados com o *Collateral Score System* na ATC (Anexo D) (YOO *et al.*, 2012).

O desfecho funcional foi avaliado por meio da emR em 90 dias, sendo esta métrica comumente utilizada para avaliar o grau de incapacidade ou dependência nas atividades diárias, variando de 0 a 6 (Anexo E). Uma pontuação de 2 ou menos está ligada à independência funcional (CINCURA *et al.*, 2009) e foi o resultado de eficácia primária deste estudo. Foi optado por utilizar esta escala para fins de comparação com os grandes *trials* de TM com janela estendida, que também a utilizaram para avaliação de desfechos funcionais (ALBERS *et al.*, 2018; NOGUEIRA *et al.*, 2018).

A transformação hemorrágica (TH) sintomática foi definida de acordo com os critérios do ECASS III, ou seja: um hematoma parenquimatoso associado a um aumento de 4 ou mais pontos no NIHSS ou morte devido deterioração neurológica, dentro de 36 horas após o início dos sintomas (HACKE *et al.*, 2008). Também avaliamos a mortalidade em 90 dias.

3.3 Análise estatística

O SPSS versão 20 (IBM Corp., Armonk, NY) foi usado para análises estatísticas. Variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e porcentagens. As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrão (DP), ou medianas e intervalos interquartis [IQR]. As características basais foram avaliadas com os testes t de Student, χ^2 , Mann-Whitney ou exato de Fisher,

conforme apropriado na análise univariada. Realizamos análise de regressão logística univariada e multivariada (método stepwise backward) para identificar preditores independentes de bom resultado funcional em nossa amostra. O limite de significância estatística foi definido como $p < 0,05$ (bicaudal).

3.4 Aspectos Éticos

Este estudo foi conduzido eticamente de acordo com a Declaração da Associação Médica Mundial de Helsinque.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP (Anexo F e G).

Utilizamos como base de pesquisa o registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto (REAVR), um registro clínico prospectivo de pacientes com AVC já aprovado no comitê de ética do HCFMRP-USP (CAAE: 19624213.6.0000.5440) para o qual já é coletado um termo de consentimento. Para este subprojeto do estudo específico, encaminhamos uma nova submissão ao comitê de ética em pesquisa do HCFMRP-USP (CAAE: 03684918.9.0000.5440) com a solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, sendo a mesma aprovada (Anexo G).

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas

Entre 2015 e 2018, de um total de 1739 pacientes admitidos na instituição com AVC isquêmico agudo, 208 (12%) foram submetidos à TM e forneceram consentimento para registro em banco de dados. Destes, 54 (26%) tinham AVC isquêmico de circulação anterior e foram tratados com janela estendida, definido pelo tempo desde o início dos sintomas até a punção arterial para TM igual ou acima de 6 horas (Figura 4).

Figura 4 - Admissões por AVC isquêmico e critérios de elegibilidade do estudo, no período de 2015 a 2018.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Nenhum paciente teve algum critério de exclusão, portanto todos os 54 pacientes foram incluídos nesta análise. A idade média foi de 65.6 anos, com desvio padrão de 16.1, e 55.6% eram do sexo masculino. A mediana da emR prévia à admissão foi 0. A mediana da pontuação da escala do NIHSS à admissão foi de 17, ou seja, os pacientes apresentavam déficit neurológicos de importante repercussão clínica. (Tabela 5).

Tabela 5 - Características gerais dos pacientes incluídos no estudo (n=54).

Variável	Valores
Idade (anos)	65.6 ± 16.1
Sexo masculino, n (%)	30 (55.6)
emR prévio à admissão, mediana [DP]	0 [0-0]
NIHSS prévio à admissão, mediana [DP]	17 [13-21]

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação aos fatores de risco (Gráfico 1), o mais encontrado foi hipertensão arterial sistêmica, identificada em 44 pacientes (81.5%), seguida por dislipidemia em 27 pacientes (50%), tabagismo em 22 pacientes (40.7%), insuficiência cardíaca em 19 pacientes (35.2%), diabetes e doença coronariana em 17 pacientes (31.5%) e fibrilação atrial em 10 pacientes (18.5%).

Fonte: Elaborado pelo autor.

Antes da TM, 11 dos 54 pacientes (20.3%) receberam trombólise endovenosa com rTPA-IV. Metade dos pacientes tinham o horário do início dos sintomas não presenciado, ou seja, considerou-se como *ictus* o último horário no qual o indivíduo foi visto em seu estado habitual.

4.2 Características radiológicas e etiológicas

A mediana do escore ASPECTS encontrado em nossa amostra foi de 7.5 [6-9].

Em relação ao método para avaliação vascular, 47 pacientes (87%) fizeram estudo de vaso pré-arteriografia (Gráfico 2), sendo a ATC o método mais comumente utilizado, realizado em 42 pacientes (78%). A análise de Perfusão por TC (RAPID®, iSchemaView) foi indicada a todos os pacientes, mas os resultados foram adequadamente processados e usados para a decisão clínica em apenas 24 pacientes (44.4%).

Gráfico 2 - Métodos utilizados para avaliação vascular (pré-arteriografia) dos pacientes do estudo, n=54.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação a topografia das oclusões arteriais (Gráfico 3), observamos que o território mais acometido foi o da ACM, com 35 pacientes (64.8%), seguido pela ACI intracraniana com 12 pacientes (22.2%) e oclusão em tandem em 7 pacientes (13%).

Gráfico 3 - Topografia das oclusões arteriais dos pacientes do estudo, n=54.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação ao grau de colaterais, foi observado que 31 pacientes (73,8%) possuíam um grau de colaterais entre 0 a 2, e 11 pacientes (26,2%) apresentava um grau de colaterais de 3 ou 4 (Tabela 6).

Tabela 6 - Grau de colaterais avaliado por ATC (n=54).

Variável	Valores (%)
0	7 (13)
1	6 (11.1)
2	18 (33.3)
3	9 (16.7)
4	2 (3.7)
Não avaliado*	12 (22.2)

* Não realizaram ATC.

Fonte: elaborado pelo autor.

Em relação ao perfil etiológico de AVC isquêmico na nossa população (Gráfico 4), observamos que a causa mais prevalente foi cardioembólica, identificada em 20 pacientes (37%), seguido por aterosclerose de grandes vasos em 17 pacientes (31.5%) e indeterminado em 15 pacientes (27.8%). Outras causas foram identificadas em 2 pacientes (3.7%), sendo um provável acometimento vasculítico com formação de trombo associado a mucormicose e outro associado à poliglobulia.

Gráfico 4 - Etiologia do AVC isquêmico dos pacientes do estudo.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Tempos relevantes para a realização de procedimentos

Os tempos de desempenho (mediana) foram: porta-agulha (34 minutos) e porta-avulsa (136 minutos). Atrasos potenciais no tempo de porta à avulsa podem ser atribuída à curva de aprendizado do tratamento endovascular e seu processo de ativação em nosso centro. Em relação aos tempos, observamos maiores detalhes descritos na tabela 6:

Tabela 6 - Tempos relevantes de atendimento dos pacientes em estudo.

Variável	Valores
Tempos, mediana (minutos), [IQR]	
Sintoma-Agulha (rTPA-IV)	245 [238-270]
Sintoma-Punção (TM)	440 [389-717]
Sintoma-Recanalização	504 [441-724]
Tempos, mediana (minutos), [IQR]	
Porta-Agulha (rTPA-IV)	34 [27-57]
Porta-Punção (TM)	136 [107-156]

Fonte: Elaborado pelo autor.

Observamos em alguns casos um atraso em relação ao tempo porta-agulha para o tempo porta-punção. Este fato foi justificado por questões técnicas e disponibilidade de sala de hemodinâmica, em outros houve necessidade de transferência de pacientes entre unidades de atendimento do paciente (campus e unidade de emergência).

4.4 Desfechos clínicos e de imagem

4.4.1 Desfecho primário

No geral, 18 (34%) pacientes alcançaram independência funcional ($\text{emR} \leq 2$) em 90 dias (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição da emR em 90 dos pacientes do estudo (n=53, apenas um paciente perdeu o seguimento em 90 dias).

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4.2 Desfechos secundários

A recanalização bem sucedida por TM (TICI 2b/3) foi obtida em 50 pacientes (92.6%). A mediana da escala de NIHSS em 90 dias foi de 5 [2-13.5] (tabela 8).

Tabela 8 - Desfechos de eficácia analisados na população em estudo.

Variável	Valores
Desfecho primário Independência funcional em 90 dias, n (%) [*]	18 (34)
NIHSS em 90 dias, mediana [IQR]	5 [2-13.5]
Desfechos de imagem mTICI 2b/3, n (%)	50 (92.6)

^{*} Apenas um paciente perdeu o seguimento em 90 dias.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação aos desfechos de segurança (tabela 9), a taxa de TH sintomática foi de 11.1%, todas relacionadas a hematoma intraparenquimatoso do tipo 2. Do total de 54 pacientes, 9 (16.6%) foram submetidos a craniectomia descompressiva.

Em relação a complicações infecciosas durante a internação hospitalar, 22 pacientes (40%) apresentaram alguma infecção, sendo a pneumonia a mais frequente (13 pacientes, 24%). Houve 10 óbitos (18.5%) durante a hospitalização. A taxa de mortalidade foi de 20.3% em 90 dias. Apenas um paciente perdeu o acompanhamento em 90 dias.

Tabela 9 - Desfechos de segurança analisados na população em estudo.

Variável	Valores
Desfechos de segurança	
Infecção hospitalar, n (%)	22 (40)
Transformação hemorrágica sintomática, n (%)	6 (11.1)
Hematoma parenquimatoso tipo 2, n (%)	6 (11.1)
Craniectomia, n (%)	9 (16.6)
Mortalidade durante hospitalização, n (%)	10 (18.5)
Mortalidade em 90 dias, n (%)	11 (20.3)

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 Análises de variáveis

Quando realizadas as análises univariadas com a variável de interesse (emR em 90 dias), foi possível identificar uma associação de melhor desfecho clínico (emR 0-2) com:

- a) menor tempo de sintoma-punção para TM ($p = 0,015$);
- b) menor tempo sintoma-recanalização ($p = 0,014$);
- c) AVC de início presenciado ($p = 0,021$).

A tabela 8 descreve todas as características avaliadas nas análises univariadas com relação às categorizações da emR.

Na regressão logística multivariada, o horário de início presenciado foi o único preditor independente de bom resultado funcional em nossa amostra de estudo (OR: 4,4, intervalo de confiança de 95% (IC): 1,27-15,18; $p = 0,019$).

Tabela 10 - Distribuição das características avaliadas de acordo com a emR em 90 dias.

Variável	emR 0–2 (n=18)	emR 3–6 (n=35)	Valor de p
Sexo Masculino, n (%)	8 (44.4)	22 (62.9)	0.25
Idade (anos), média $\pm$ DP	62 $\pm$ 19	67 $\pm$ 13	0.29
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	15 (83.3)	28 (80)	0.99
Diabetes, n (%)	4 (22.2)	13 (37.1)	0.35
Dislipidemia, n (%)	9 (50)	17 (48.6)	0.99
Tabagismo, n (%)	7 (38.9)	15 (42.9)	0.99
Fibrilação Atrial, n (%)	5 (27.8)	5 (14.3)	0.27
Insuficiência Cardíaca, n (%)	7 (38.9)	11 (31.4)	0.76
Doença coronariana, n (%)	3 (16.7)	13 (37.1)	0.20
Início dos sintomas não presenciado, n (%)	5 (27.8)	22 (62.9)	0.021
NIHSS, mediana (IQR)	18 [12-21]	16 [13-22]	0.70
ASPECTS, mediana (IQR)	8 [7-9]	7 [6-9]	0.26
Trombólise endovenosa, n (%)	4 (22.2)	7 (20)	0.99
Local da oclusão arterial, n (%)			0.23
ACM proximal	9 (69.2)	23 (66.4)	
ACI intracraniana	1 (7.7)	11 (26.8)	
Tandem	3 (23.1)	4 (9.8)	
Grau de colaterais, n (%)			0.30
0	0	6 (21.4)	
1	3 (23.1)	3 (10.7)	
2	7 (53.8)	11 (29.3)	
3	3 (23.1)	6 (21.3)	
4	0	2 (7.1)	
mTICI 2b/3, n (%)	18 (100)	31 (88)	0.29
Tempo sintoma-agulha (rTPA-IV), min, média $\pm$ DP	254 $\pm$ 16.2	226 $\pm$ 52.6	0.35
Tempo sintoma-punção (TM), min, média $\pm$ DP	484 $\pm$ 153	643 $\pm$ 301	0.015
Tempo sintoma-recanalização, min, média $\pm$ DP	531 $\pm$ 144	693 $\pm$ 307	0.014
Etiologia do AVC, n (%)			0.58
Aterosclerose de grandes vasos	7 (38.9)	9 (25.7)	
Cardioembolismo	5 (27.8)	15 (42.9)	
Indeterminado	5 (27.8)	10 (28.6)	
Outras causas	1 (5.6)	1 (2.9)	

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5 Comparação das variáveis do presente estudo com ensaios clínicos da literatura

A Tabela 11 apresenta os principais desfechos do presente estudo em comparação com dois grandes ensaios clínicos recentes que avaliaram a TM para AVC isquêmico agudo além de 6 horas (DAWN e DEFUSE-3) (ALBERS *et al.*, 2018; NOGUEIRA *et al.*, 2018).

Tabela 11 - Resultados do presente estudo comparados com 2 grandes estudos avaliando o tratamento com TM para AVC isquêmico além de 6 horas.

Estudo, ano	NIHSS [IQR]	Uso de rTPA-IVa n (%)	mTICI 2b/3, n (%)	TH sintomática, n (%)	emR ≤2 em 90 dias n (%)	Óbito em 90 dias n (%)
DAWN, 2017	17 [13-21]	5 (5)	90 (84)	6 (6)	52 (49)	20 (19)
DEFUSE-3, 2018	16 [10-20]	10 (11)	69 (76)	6 (7)	41 (45)	13 (14)
Presente estudo, 2020	17 [13-21]	11 (20)	50 (92)	6 (11)	18 (34)	11 (20)

Fonte: Elaborado pelo autor.

5 DISCUSSÃO

O número de casos de AVC está crescendo em todo o mundo, sendo uma das principais causas de mortalidade e incapacidade. Assim, melhorar o resultado funcional após um AVC isquêmico é uma grande prioridade no mundo. Recentemente o estudo RESILIENT avaliou o desempenho da TM no tratamento de pacientes com AVC isquêmico atendidos em 12 hospitais da rede pública espalhados por todo o Brasil, e mostrou que TM reduz substancialmente a incapacidade e a mortalidade de pacientes com oclusão de grandes vasos dentro de 8 horas do início dos sintomas (MARTINS *et al.*, 2020).

Neste estudo, a primeira série brasileira de TM para pacientes com AVC isquêmico em janela de tempo estendida, avaliamos 54 pacientes: com idade média de 65 anos, a maioria do sexo masculino, com o fator de risco mais presente sendo hipertensão arterial sistêmica e com oclusão de ACM em 65% dos casos. Obtivemos um alto índice de recanalização arterial, os procedimentos foram realizados com segurança e sem atrasos substanciais, e cerca de um terço dos pacientes alcançou independência funcional em 90 dias. Outros estudos demonstraram a experiência de nosso serviço (HCFMRP-USP) com o tratamento do AVC isquêmico com TM em até 6 horas do início dos sintomas, com bons resultados técnicos e de segurança (DE CASTRO-AFONSO *et al.*, 2012; NAKIRI *et al.*, 2017).

Apesar de uma taxa de recanalização mais alta (92%), descobrimos que os resultados funcionais da TM em nossa série (emR ≤ 2 de 34%) foram piores do que aqueles relatados pelo DAWN (emR ≤ 2 de 49%) e DEFUSE-3 (emR ≤ 2 de 45%) (ALBERS *et al.*, 2018; NOGUEIRA *et al.*, 2018). Acreditamos que os cuidados pós-AVC agudo possam ser responsáveis pela maior parte dessa diferença, dado o menor acesso à reabilitação em nossa amostra de pacientes do SUS em comparação aos pacientes com AVC que participaram de estudos realizados em países desenvolvidos (OURIQUES MARTINS *et al.*, 2019).

Comparando os resultados do presente estudo com dois ensaios de TM em pacientes com AVC na prática clínica diária (TRACK e registro NASA), obtivemos resultados de segurança e eficácia semelhantes: emR de 90 dias ≤ 2 (34% em nosso estudo *versus* 47,9 % e 42% nos estudos TRACK e NASA, respectivamente), taxas de TH sintomática (11.1% em nosso estudo *versus* 7,1% e 9.9% nos estudos TRACK e NASA, respectivamente), mortalidade em 90 dias (20.3% em nosso estudo *versus*

19.8% e 30.2% nos estudos TRACK e NASA, respectivamente) e uma taxa de recanalização mais alta (92.6% em nosso estudo *versus* 80.3% e 87.5% nos estudos TRACK e NASA, respectivamente) (ZAIDAT *et al.*, 2014, 2018).

O AVC presenciado foi um preditor independente de bom resultado funcional em nossa amostra, uma tendência que também foi relatada em outras séries (AGHAEBRAHIM *et al.*, 2015). Dada a pequena amostra e à natureza observacional de nosso estudo, não podemos descartar que esse achado possa ser atribuído a desequilíbrios entre grupos (presenciado e não presenciado).

Menos de 2% dos pacientes com AVC no Brasil têm acesso à trombólise intravenosa e a TM ainda não é financiada pelo SUS. A baixa disponibilidade de neuroimagem multimodal avançada (ou seja, protocolos agudos de RNM e TC perfusão) é outra limitação importante para a terapia de recanalização além da janela de tempo de 6 horas (OURIQUES MARTINS *et al.*, 2019).

Em nosso estudo, a TC Perfusão com o software RAPID® foi utilizada para decisão clínica em 24 pacientes (44,4%) e não foi associada a melhores desfechos funcionais. Esses dados indicam que muitos pacientes, na prática clínica diária, podem se beneficiar potencialmente da TM na janela de tempo expandida fora do cenário ideal de ensaios clínicos randomizados. Mais estudos devem ser realizados para verificar se os pacientes com AVC com oclusão de grandes vasos podem ser selecionados para TM sem estudos avançados de neuroimagem e perfusão.

Este estudo deve ser interpretado no contexto de seu desenho retrospectivo, com um pequeno tamanho da amostra coletada em um único centro e a falta de um grupo controle, limitações que podem ter dificultado as análises. No entanto, até o momento, este foi a primeira série de casos de TM com janela de tempo estendida para AVC na América Latina. Nos últimos 5 anos não encontramos diferenças significativas relacionados a escolha de dispositivos de TM, tempo de resposta de um intervencionista ou diferenças em resultados funcionais no período.

Este estudo foi recentemente publicado na revista *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (Fator de impacto em 2019: 1.787), com o título *Extended Time Window Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke in Brazil* (Apêndice A).

Considerando os esforços recentes para organizar o tratamento de AVC agudo no Brasil, acreditamos que nossos resultados são importantes para incitar as autoridades governamentais, hospitais e administradores de saúde pública na América Latina e outros países em desenvolvimento a apoiar e promover a

incorporação da TM para pacientes com AVC isquêmico por oclusão de grandes vasos.

6 CONCLUSÕES

Nosso estudo, a primeira série de TM para AVC isquêmico tratado com janela estendida publicada na América Latina, sugere que a TM pode ser realizada de forma eficaz em hospitais públicos no Brasil, levando a resultados funcionais adequados neste contexto.

Obtivemos um alto índice de recanalização arterial, os procedimentos foram realizados com segurança e sem atrasos substanciais, e cerca de um terço dos pacientes alcançou independência funcional em 90 dias

No presente estudo foi possível identificar uma associação de melhor desfecho clínico (emR 0-2) com menor tempo de sintoma-punção para TM; menor tempo sintoma-recanalização e AVC de início presenciado. O AVC presenciado foi um preditor independente de bom resultado funcional em nossa amostra.

Novos estudos devem explorar as barreiras para uma ampla implementação de TM para AVC isquêmico na América Latina.

REFERÊNCIAS

- AGHAEBRAHIM, A. et al. Outcomes after endovascular treatment for anterior circulation stroke presenting as wake-up strokes are not different than those with witnessed onset beyond 8 hours. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 7, n. 12, p. 875–880, 2015.
- ALBERS, G. W. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 8, p. 708–718, 2018.
- ATTWELL, D. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. **Nature**, v. 468, n. 7321, p. 232–243, 2010.
- BARBER, P. A. et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. **The Lancet**, v. 355, n. 9216, p. 1670–1674, 2000.
- BOEHME, A. K.; ESENWA, C.; ELKIND, M. S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. **Circulation Research**, v. 120, n. 3, p. 472–495, 2017.
- BRODERICK, J. P. et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 10, p. 890–903, 2013.
- CAMPBELL, B. C. V. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 11, p. 1009–1018, 2015.
- CICCONE, A. et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 10, p. 904–913, 2013.
- CINCURA, C. 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. **Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 2, p. 119–122, 2009.
- CLARK, W. M. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset the ATLANTIS study: A randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 21, p. 2019–2026, 1999.
- DAVIS, S. M. et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 4, p. 299–309, 2008.
- DE CARVALHO, J. J. F. et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: A hospital-based multicenter prospective study. **Stroke**, v. 42, n. 12, p. 3341–3346, 2011.

DE CASTRO-AFONSO, L. H. et al. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. **Clinics**, v. 67, n. 12, p. 1379–1386, 2012.

FITCH, T. S. P.; SUSSMAN, B. J. Thrombolysis With Fibrinolysin in Cerebral Arterial Occlusion. **Angiology**, v. 12, n. 5, p. 169–173, 1961.

GERBER, J. C.; MIAUX, Y. J.; VON KUMMER, R. Scoring flow restoration in cerebral angiograms after endovascular revascularization in acute ischemic stroke patients. **Neuroradiology**, v. 57, n. 3, p. 227–240, 2015.

GONZÁLEZ, R. G. Imaging-guided acute stroke therapy: From “time is brain” to “physiology is brain”. **American Journal of Neuroradiology**, v. 27, n. 4, p. 728–735, 2006.

GOYAL, M. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 11, p. 1019–1030, 2015.

GOYAL, M. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. **The Lancet**, v. 387, n. 10029, p. 1723–1731, 2016.

HACKE, W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). **The Journal of the American Medical Association**, v. 274, n. 13, p. 1017–1025, 1995.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, p. 1317–29, 2008.

HANKEY, G. J. Stroke. **The Lancet**, v. 389, n. 10069, p. 641–654, 2017.

JOVIN, T. G. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 24, p. 2296–2306, 2015.

KATAN, M.; LUFT, A. Global Burden of Stroke. **Seminars in Neurology**, v. 38, n. 2, p. 208–211, 2018.

KIDWELL, C. S. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 10, p. 914–923, 2013.

LANSBERG, M. G.; BLUHMKI, E.; THIJS, V. N. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: A metaanalysis. **Stroke**, v. 40, n. 7, p. 2438–2441, 2009.

LEES, K. R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. **The Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1695–1703, 2010.

MA, H. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. **The New England journal of medicine**, v. 380, n. 19, p. 1795–1803, 2019.

MARTINS, S. C. O. et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: The Brazilian experience. **International Journal of Stroke**, v. 8, n. 100 A, p. 106–111, 2013.

MARTINS, S. O. et al. Thrombectomy for stroke in the public health care system of Brazil. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2316–2326, 2020.

MORAES DE OLIVEIRA, G. M. et al. Estatística Cardiovascular - Brasil 2020. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, n. 3, p. 308–439, 2020.

NAKIRI, G. S. et al. Experience on Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke Treatment in a Brazilian University Hospital. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 3, p. 532–537, 2017.

NINDS. TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 24, p. 1581–87, 1995.

NOGUEIRA, R. G. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 1, p. 11–21, 2018.

OURIQUES MARTINS, S. C. et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 7, p. 674–683, 2019.

PONTES-NETO, O. M. et al. Stroke awareness in Brazil: Alarming results in a community-based study. **Stroke**, v. 39, n. 2, p. 292–296, 2008.

PONTES-NETO, O. M. et al. Diretrizes Brasileiras para o tratamento endovascular de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 1, p. 50–56, 2017.

POWERS, W. J. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 50, n. 12, p. 344–418, 2019.

SAVER, J. L. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 24, p. 2285–2295, 2015.

THOMALLA, G. et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 7, p. 611–622, 2018.

TURC, G. et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, p. 1–30, 2019.

VIRANI, S. S. et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from

the American Heart Association. **Circulation**, v. 144, n. 9, p. 139-596, 2020.

YOO, A. J. et al. Malignant CTA Collateral Profile Is Highly Specific for Large Admission DWI Infarct Core and Poor Outcome in Acute Stroke. **American journal of neuroradiology**, n. 33, p. 1331–1336, 2012.

ZAIDAT, O. O. et al. North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry: Post-marketing revascularization and clinical outcome results. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 6, n. 8, p. 584–588, 2014.

ZAIDAT, O. O. et al. TREVO stent-retriever mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to large vessel occlusion registry. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, v. 10, n. 6, p. 516–524, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Publicação do presente estudo na revista *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (Fator de impacto em 2019: 1.787), com o título *Extended Time Window Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke in Brazil*.

Extended Time Window Mechanical Thrombectomy for Acute Stroke in Brazil

Mayara Thays Beckhauser,^{*} Luis Henrique Castro-Afonso,[†]
Francisco Antunes Dias,^{*} Guilherme Seizem Nakiri,[†]
Lucas Moretti Monsignore,[†] Rui Kleber Martins Filho,^{*}
Millene Rodrigues Camilo,^{*} Frederico Fernandes Aléssio Alves,^{*}
Milena Libardi,^{*} Guilherme Riccioppo Rodrigues,^{*}
Octavio Marques Pontes-Neto,^{*,1} and Daniel Giansante Abud,^{*,1}

Background: Mechanical thrombectomy (MT) is the standard of care for acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusion of the anterior circulation within 6 hours of symptoms onset and can be performed with an extended window up to 24 hours in selected patients. Nevertheless, the outcomes of MT with extended window are unknown in developing countries. **Objective:** Explore the safety and efficacy of MT for AIS performed beyond 6 hours from symptoms onset in Brazil. **Methods:** We reviewed data from AIS patients treated with MT beyond 6 hours of stroke onset, from 2015 to 2018 in a Brazilian public hospital. Patients had an occlusion of the intracranial internal carotid artery and/or proximal segment of the middle cerebral artery. CT Perfusion mismatch was evaluated using the RAPID[®] software. We evaluated the modified Rankin scale (mRS) and mortality at 90 days, and rate of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH). **Results:** Fifty-four patients were included, with a mean age of 65.6 ± 16.1 years, 55.6% were male, and the median NIHSS score at presentation was 17. Successful recanalization (TICI 2b to 3) was obtained in 92.6% of patients and sICH rate was 11.1%. Overall, 34% of the patients had a good outcome (mRS ≤ 2) at 90 days and the mortality rate was 20.3%. **Conclusion:** Our study, the first series of MT for AIS treated with extended window reported in Latin America, shows that MT can be performed with safety and lead to adequate functional outcomes in this context. Further studies should explore the barriers to broad implementation of MT for AIS in Latin America.

Key Words: Stroke—Thrombectomy—Thrombolytic therapy—Tissue plasminogen activator

© 2020 Published by Elsevier Inc.

From the ^{*}Department of Neurosciences and Behavioral Sciences, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil; and [†]Interventional Neuroradiology Division, Department of Radiology, Hematology and Oncology, Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

Received March 27, 2020; revision received June 2, 2020; accepted July 5, 2020.

Address correspondence to Octavio Marques Pontes-Neto, MD, PhD, Centro de Estudos - R. Bernardino de Campos, 1000, Centro, Ribeirão Preto, SP, 14015-130, Brazil E-mail: opontesneto@fmrp.usp.br.

¹Both authors equally contributed as last authors of this manuscript.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2020 Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105134>

Introduction

Stroke is one of the leading causes of mortality and disability in middle-income countries like Brazil. Most of Brazilian population has limited access to acute stroke treatment, and only around 2% of acute ischemic stroke (AIS) patients have access to recanalization therapy.¹ Several factors contribute to this scenario including poor knowledge about stroke within the population, low availability of computed tomography (CT) scans and a limited number of stroke units throughout the country.^{2,3} Nevertheless, stroke care in Brazil has improved dramatically in recent years after implementation of national stroke policies and stroke line of care.³

Mechanical thrombectomy (MT) in addition to best medical therapy has become the standard of care for patients with AIS caused by a large vessel occlusion (LVO) of the anterior circulation within 6 hours of stroke onset,^{4,5} but it has not yet been adequately implemented in the public health care systems of developing nations.² Few studies have demonstrated the experience with MT for AIS within the Brazilian population, with good technical and safety results.^{6,7} Recently, the RESILIENT trial (Endovascular Treatment with Stent-retriever and/or Thromboaspiration vs Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke) tested the efficacy and feasibility of MT for patients within 8 hours of AIS caused by LVO of the anterior circulation in Brazil. The study was stopped early because of a clear crossing of the boundary for efficacy of MT at the first interim analysis.⁸

DAWN and DEFUSE-3 trials have further extended the time window for MT up to 24 h in selected patients using advanced perfusion neuroimaging.^{9,10} Nevertheless, outcomes of MT patients within extended windows are unknown in the setting of low resources, like public health care system in Brazil.

In this study, we aim to explore the safety and efficacy of MT for AIS performed beyond 6 hours from symptom's onset in a Brazilian public tertiary hospital.

Materials and Methods

We retrospectively analysed data from all consecutive patients from 2015 to 2018 with AIS treated with MT beyond 6 hours of stroke onset admitted to a public comprehensive stroke center in Brazil - Hospital das Clínicas at Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. This study was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The Ribeirão Preto Medical School's Committee on Human Research approved this study. Written informed consent was obtained from all subjects or their parents or guardians.

All patients were treated according to our institution's AIS protocol, in accordance with Brazilian and international ischemic stroke guidelines.^{5,11–13} Included subjects had an acute occlusion of the intracranial internal carotid artery (ICA) and/or proximal segment of the middle

cerebral artery (MCA), with or without concomitant cervical carotid occlusion or stenosis, evidenced by transcranial Doppler (TCD), CT angiography or digital subtraction angiography (DSA). Subjects were either ineligible for intravenous (IV) alteplase or had received IV alteplase therapy without recanalization. We excluded patients with a previous mRS ≥ 3 , age ≤ 18 years and patients who did not consent for our institutional registry. We evaluated CT Perfusion mismatch using the RAPID® software (DAWN and DEFUSE-3 criteria). MT was performed with stent-retriever and/or thromboaspiration. Baseline clinical variables were recorded: age, gender and cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, atrial fibrillation, heart failure, coronary artery disease). We also assessed the use of IV alteplase prior to MT, site of occlusion, time elapsed between onset-to-needle, onset-to-groin time and onset-to-recanalization time.

The stroke severity was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; range from 0 to 42 points, with higher scores showing more severe neurologic deficits).¹⁴ Regarding endovascular treatment, cerebral recanalization was assessed using the modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scale (mTICI), which ranges from 0 to 3 (with a grade of 2b or 3 indicating recanalization of $>50\%$ of the affected territory). Successful recanalization was therefore defined as a mTICI 2b–3.¹⁵

The functional outcome was assessed using the mRS scale at 90 days. The mRS is commonly used for measure the degree of disability or dependence in the daily activities, ranging from 0 (no symptoms) to 6 (death). A score of 2 or less is linked to functional independence¹⁴ and was the primary efficacy outcome of this study.

Symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) was defined according to the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III criteria, i.e., a parenchymal hematoma associated with an increase of 4 or more points on the NIHSS or death and judged to be the predominant cause of neurologic deterioration, within 36 hours after symptom onset.¹⁶ We also evaluated mortality at 90 days.

Collateral grades were assessed with the Collateral Score System on CT angiography described by Souza et al. (17). This grade system is a 5-grade scale: 0 = absent collaterals in $>50\%$ of an MCA M2 branch (superior or inferior division) territory; 1 = diminished collaterals in $>50\%$ of an MCA M2 branch territory; 2 = diminished collaterals in $<50\%$ of an MCA M2 branch territory; 3 = collaterals equal to the contralateral hemisphere; and 4 = increased collaterals (17).

The SPSS version 20 (IBM Corp., Armonk, NY) was used for statistical analyses. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Quantitative variables are expressed as means and standard deviations (SD), or medians and interquartile ranges [IQR]. Baseline characteristics were assessed with Student *t*, χ^2 , Mann-Whitney, or Fisher exact tests as appropriate at univariate analysis. We performed univariate and multivariate

Fig. 1. Stroke admissions and study eligibility in our center from 2015 to 2018.

logistic regression analysis (stepwise backward method) to identify independent predictors of good functional outcome in our sample. The threshold for statistical significance was set as a $p < 0.05$ (two-tailed).

Results

Between 2015 and 2018, of a total of 1739 patients admissions presenting with acute stroke, 208 (12%) underwent mechanical thrombectomy and provided informed consent for stroke registry. From those, 54 (26%) had anterior circulation stroke and were treated in a late time window, defined by time from symptoms onset to arterial puncture more than 6 hours (Fig. 1). No patient had any exclusion criteria, therefore all 54 patients were included in this analysis. The mean age was 65.6 ± 16.1 years and 55.6% were male. The median NIHSS score at presentation was 17 [IQR: 13-21]. Table 1 summarizes demographic and clinical characteristics of included patients.

Prior to MT, 11 of 54 patients (20.3%) received IV alteplase. Vessel occlusions were located in the proximal (M1) segment of the MCA (64.8%), ICA (22.2%) and tandem carotid occlusion (13%). CT Perfusion (RAPID® software, iSchemaView) was performed in all patients but results were adequately processed and used for clinical decision in only 24 (44.4%) patients. Successful recanalization (TICI 2b/3) was obtained in 50 (92.6%) patients. Cardioembolism was the most frequent stroke etiology identified (37%). The sICH rate was 11.1%. The performance times (median) were: door-to-needle (34 minutes) and door-to-groin (136 minutes). Potential delays on door-to-groin time may be attributed to the learning curve of endovascular treatment and its activation process in our center.

Overall, 18 (34%) patients achieved functional independence ($mRS \leq 2$) at 3 months and the mortality rate was 20.3%. Only one patient was lost to follow up at 90 days. Table 2 summarizes the clinical and imaging outcomes of the included patients and Fig. 2 shows the distribution of mRS at 90-day ($n=53$). Lower onset-to-groin time

($p=0.015$), lower onset-to-recanalization time ($p=0.014$) and a witnessed time-of-onset ($p=0.021$) were associated with good functional outcomes (Table 3). On multivariate logistic regression, witnessed time-of-onset was the only independent predictor of good functional outcome in our study sample (OR: 4.4, 95% confidence interval (CI): 1.27-15.18; $p=0.019$). Table 4 shows outcomes of the present study compared with two recent large clinical trials that have assessed MT for acute ischemic stroke beyond 6 hours.

Discussion

Improving functional outcome after an AIS is a major priority in developing countries, and the RESILIENT trial has recently shown that MT substantially reduces disability and mortality of patients with LVO within 8 h of symptom's onset in these settings.⁸ In this study, the first Brazilian series of MT for AIS patients in extended time window, we have obtained a high rate of arterial recanalization, procedures were performed safely and without substantial delay, and around one third of the patients achieved functional independence at three months. Other studies have demonstrated our experience with MT for AIS within 6 hours of symptom onset in a Brazilian population, with good technical and safety results.^{6,7}

Despite a higher recanalization rate (92%), we have found that the functional outcomes of mechanical thrombectomy in our series ($mRS \leq 2$ of 34%) seem to be worse than those reported by the DAWN ($mRS \leq 2$ of 49%) and DEFUSE-3 trials ($mRS \leq 2$ of 45%).^{9,10} We believe that post-acute stroke care may be responsible for most of these differences, given the lower access to rehabilitation in our region compared to major US centers.¹⁹ Comparing results of the present study with two trials of MT in patients with AIS with LVO in everyday clinical practice (TRACK and NASA Registry), we obtained similar safety and efficacy outcomes: 90-day $mRS \leq 2$ (34% in our study vs 47.9% and 42% in TRACK and NASA studies,

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients and Features of Thrombectomy.

Variables	All patients (n=54)
Age (years)	65.6 ± 16.1
Male, n (%)	30 (55.6)
Hypertension, n (%)	44 (81.5)
Diabetes, n (%)	17 (31.5)
Dyslipidemia, n (%)	27 (50)
Smoking, n (%)	22 (40.7)
Atrial fibrillation, n (%)	10 (18.5)
Heart failure, n (%)	19 (35.2)
Coronary Artery Disease, n (%)	17 (31.5)
Unknown onset time, n (%)	27 (50)
NIHSS, median [IQR]	17 ^{13–21}
ASPECTS, median [IQR]	7.5 ^{6–9}
Intravenous thrombolysis, n (%)	11 (20.3)
Occlusion site — n (%)	
Proximal Middle cerebral artery (M1)	35 (64.8)
Intracranial internal carotid artery	12 (22.2)
Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery	7 (13)
Collaterals grade, n (%)	
0 to 2	31 (73.8)
3 to 4	11 (26.2)
Stroke subtype, n (%)	
Cardioembolic	20 (37)
Large-artery atherosclerosis	17 (31.5)
Indeterminate	15 (27.8)
Other causes	2 (3.7)
Process measures, median (minutes), [IQR]	
Onset-to-needle (intravenous thrombolysis)	245 [238–270]
Onset-to-groin	440 [389–717]
Onset-to-recanalization	504 [441–724]
Performance times, median (minutes), [IQR]	
Door-to-needle (intravenous thrombolysis)	34 [27–57]
Door-to-groin	136 [107–156]

ASPECTS, the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; IQR, interquartile range; mRs, modified Rankin Scale; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale.

respectively), rates of sICH (11.1% in our study vs 7.1% and 9.9% in TRACK and NASA studies, respectively), 90-day mortality (20.3% in our study vs 19.8% and 30.2% in TRACK and NASA studies, respectively) and a higher recanalization rate (92.6% in our study vs 80.3% and

Table 2. Clinical and imaging outcomes.

Variable	All patients*
Efficacy outcome	
Functional independence at 90 days, n (%)	18 (34)
NIHSS at 90 days, median [IQR]	5 [2–13.5]
Safety outcomes	
Death during hospitalization, n (%)	10 (18.5)
Death at 90 days, n (%)	11 (20.3)
Symptomatic intracranial hemorrhage, n (%)	6 (11.1)
Parenchymal hematoma type 2, n (%)	6 (11.1)
Craniectomy, n (%)	9 (16.6)
Imaging outcomes	
Grade 2b to 3 on mTICI scale, n (%)	50 (92.6)

IQR, interquartile range; mTICI, the modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scale; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale.

* Only one patient was lost to follow up at 90 days.

87.5% in TRACK and NASA studies, respectively).^{20,21} Witnessed time-of-onset was an independent predictor of good functional outcome in our sample, a trend that has also been reported in other series.²² Given the small sample of our study, we cannot rule out that this finding may be attributable to imbalances between witnessed and unwitnessed groups.

Less than 2% of stroke patients in Brazil have access to IV thrombolysis and MT is not yet covered by the Brazilian public health care system. Low availability of advanced multimodal neuroimaging (i.e., acute MRI and CT Perfusion protocols) is another important limitation for recanalization therapy beyond 6 h time window.¹⁹ In our study, CT Perfusion with the RAPID® software was used for clinical decision in 24 (44.4%) patients and was not associated with functional outcomes. These data indicate that many patients, in every day clinical practice, can potentially benefit from MT in the expanded time window outside the ideal scenario of randomized clinical trials. Further studies should be performed to verify whether stroke patients with LVO can be selected for MT without advanced neuroimaging and perfusion studies.

This study should be interpreted in the context of its retrospective design, the small sample size collected in a single center and the lack of a control group, limitations which may have hampered the analyses. Nevertheless, to our

Fig. 2. Distribution of modified Rankin scale scores at 90 days (n = 53).

Table 3. Baseline characteristics according to outcomes.

Variable	mRs 0–2 (n=18)	mRs 3–6 (n=35)	p value
Male, n (%)	8 (44.4)	22 (62.9)	0.25
Age, years, mean $\pm$ SD	62 $\pm$ 19	67 $\pm$ 13	0.29
Hypertension, n (%)	15 (83.3)	28 (80)	0.99
Diabetes, n (%)	4 (22.2)	13 (37.1)	0.35
Dyslipidemia, n (%)	9 (50)	17 (48.6)	0.99
Smoker, n (%)	7 (38.9)	15 (42.9)	0.99
Atrial fibrillation, n (%)	5 (27.8)	5 (14.3)	0.27
Heart failure, n (%)	7 (38.9)	11 (31.4)	0.76
Coronary Artery Disease, n (%)	3 (16.7)	13 (37.1)	0.20
Unknown onset time, n (%)	5 (27.8)	22 (62.9)	0.021
NIHSS, median (IQR)	18 ^{12–21}	16 ^{13–22}	0.70
ASPECTS, median (IQR)	8 ^{7–9}	7 ^{6–9}	0.26
Intravenous thrombolysis, n (%)	4 (22.2)	7 (20)	0.99
Occlusion site, n (%)			0.23
Proximal Middle cerebral artery	9 (69.2)	23 (66.4)	
Intracranial internal carotid artery	1 (7.7)	11 (26.8)	
Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery	3 (23.1)	4 (9.8)	
Collaterals, n (%)			0.30
0	0	6 (21.4)	
1	3 (23.1)	3 (10.7)	
2	7 (53.8)	11 (29.3)	
3	3 (23.1)	6 (21.3)	
4	0	2 (7.1)	
Grade of 2b or 3 on mTICI scale, n (%)	18 (100)	31 (88)	0.29
Onset-to-needle, h, mean $\pm$ SD	254 $\pm$ 16.2	226 $\pm$ 52.6	0.35
Onset-to-groin time, h, mean $\pm$ SD	484 $\pm$ 153	643 $\pm$ 301	0.015
Onset-to-recanalization time, h, mean $\pm$ SD	531 $\pm$ 144	693 $\pm$ 307	0.014
Stroke subtype, n (%)			0.58
Large-artery atherosclerosis	7 (38.9)	9 (25.7)	
Cardioembolism	5 (27.8)	15 (42.9)	
Undetermined	5 (27.8)	10 (28.6)	
Other causes	1 (5.6)	1 (2.9)	

ASPECTS, the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score; IQR, interquartile range; mRs, modified Rankin Scale; mTICI, the modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scale; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 4. The outcomes of the present study compared with 2 large trials assessing mechanical thrombectomy treatment for acute ischemic stroke beyond 6 h.

Trial, year	Endovascular sample (n)	Intravenous thrombolysis n (%)	Recanalization (mTICI = 2b/3) n (%)	3-Months mRs $\leq$ 2 n (%)	sICH n (%)	3-Months mortality n (%)	NIHSS median [IQR]
DAWN, 2017	107	5 (5)	90 (84)	52 (49)	6 (6)	20 (19)	17 ^{13–21}
DEFUSE 3, 2018	92	10 (11)	69 (76)	41 (45)	6 (7)	13 (14)	16 ^{10–20}
Present study, 2019	54	11 (20)	50 (92)	18 (34)	6 (11)	11 (20)	17 ^{13–21}

DAWN: DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo; DEFUSE 3: The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke; IQR, interquartile range; mRs, modified Rankin Scale; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; mTICI, the modified Thrombolysis in Cerebral Infarction scale.

knowledge, this is the first case series of extended time window MT for AIS with LVO in Latin America. We have not found significant differences in terms of choice of thrombectomy devices nor response time of an interventionist over the last five years, neither the functional outcomes have changed much over the same period.

Considering the recent efforts to organize acute stroke care in Brazil, we believe that our results are important to incite government authorities, hospitals and public health care administrators in Latin America and other developing countries to support and promote incorporation of MT for LVO stroke patients.

In conclusion, our results suggest that MT in LVO patients admitted beyond 6 hours can be performed with safety and achieve adequate functional outcomes as in developed countries, even under low resource conditions and outside the ideal scenario of clinical trials.

Declarations of interest

None.

Acknowledgments: OMPN has received research grant support from The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq 311209/2019-0; 443861/2018-8); received speaker fees for scientific lectures from Medtronic, Boehringer-Ingelheim and Pfizer.

Department and institution where work was performed:

Department of Neurosciences and Behavioral Sciences and Interventional Neuroradiology Division, Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

Grant support: CNPq (311209/2019-0; 443861/2018-8)

References

- De Carvalho JFF, Alves MB, Viana GAA, et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: A hospital-based multicenter prospective study. *Stroke* 2011;42:3341-3346.
- Pontes-Neto OM, Silva GS, Feitosa MR, de Figueiredo NL, Fiorot Jr JA, Rocha TN, et al. Stroke awareness in Brazil: Alarming results in a community-based study. *Stroke* 2008;39:292-296.
- 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;8:106-111.
- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet Neurol* 2016;17:23-31.
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2019;1-30.
- de 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.
- Abud D, Nakiri GS, de Castro-Afonso LH, et al. Experience on mechanical thrombectomy for acute stroke treatment in a Brazilian University Hospital. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(3):532-537.
- Nogueira RG, Lima FO, Pontes-Neto OM, et al. Randomization of Endovascular Treatment with Stent-retriever and/or Thromboaspiration versus Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial (RESILIENT): Rationale and Design. *Int J Stroke* 2019. <https://doi.org/10.1177/1747493019890700>.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49(3):46-99.
- Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: Part II: Stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(11):885.
- Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SC, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(1):50-56.
- 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.
- Gerber JC, Miaux YJ, von Kummer R. Scoring flow restoration in cerebral angiograms after endovascular revascularization in acute ischemic stroke patients. *Neuroradiology* 2015;57:227-240.
- 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;359:1543-1554.
- Souza LCS, Yoo AJ, Chaudhry ZA, et al. Malignant CTA collateral profile is highly specific for large admission DWI infarct core and poor outcome in acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1331-1336.
- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: A systematic review. *J Am Med Assoc* 2015;313:1451-1462.
- Martins SC, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019;18:674-683.
- Zaidat OO, Castonguay AC, Nogueira RG, Haussen DC, English JD, Satti SR, et al. TREVO stent-retriever mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to large vessel occlusion registry. *J Neurointerv Surg* 2018;10:516-524.
- Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, et al. North American solitaire stent retriever acute stroke registry: post-marketing revascularization and clinical outcome results. *J Neurointerv Surg* 2014;6:584-588.
- Aghaebrahim A, Leiva-Salinas C, Jadhav AP, et al. Outcomes after endovascular treatment for anterior circulation stroke presenting as wake-up strokes are not different than those with witnessed onset beyond 8 hours. *J Neurointerv Surg* 2015;7(12):875-880.

ANEXOS

ANEXO A - Escala do *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*.

Categorias	Pontuação
1a. Nível de consciência	0 = alerta 1 = desperta com estímulo verbal 2 = desperta somente com estímulo doloroso 3 = respostas reflexas ou sem resposta aos estímulos dolorosos
1b. Orientação (Idade e mês)	0 = ambas corretas 1 = uma correta 2 = ambas incorretas
1c. Comandos (abrir e fechar os olhos, apertar e soltar a mão)	0 = ambas corretas 1 = uma correta 2 = ambas incorretas
2. Motricidade ocular (voluntária ou involuntária)	0 = normal 1 = paresia do olhar conjugado 2 = desvio conjugado do olhar
3. Campos visuais	0 = normal 1 = hemianopsia parcial, quadrantopsia, extinção 2 = hemianopsia completa 3 = cegueira cortical
4. Paresia facial	0 = normal 1 = paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico) 2 = paresia em segmento inferior da face 3 = paresia em segmentos superior e inferior da face
5. Força de membros superiores (braços estendidos por 10s a 90° se sentado ou 45° se deitado) a = lado esquerdo b = lado direito	0 = sem queda 1 = queda, mas não atinge o leito 2 = força contra a gravidade, mas não sustenta 3 = sem força contra a gravidade, mas apresenta mínimos movimentos 4 = sem movimento
6. Força de membros inferiores (pernas elevadas por 5s a 30° deitado) a = lado esquerdo b = lado direito	0 = sem queda 1 = queda, mas não atinge o leito 2 = força contra a gravidade, mas não sustenta 3 = sem força contra a gravidade, mas apresenta mínimos movimentos 4 = sem movimento
7. Ataxia apendicular	0 = sem ataxia 1 = ataxia em membro superior ou inferior 2 = ataxia em membro superior e inferior
8. Sensibilidade dolorosa	0 = normal 1 = déficit unilateral, mas identifica o estímulo 2 = não identifica o estímulo, déficit bilateral ou coma
9. Linguagem (descrever figura, nomear objetos, ler frases)	0 = normal 1 = afasia leve a moderada 2 = afasia grave 3 = mudo, afasia global
10. Disartria (ler palavras)	0 = normal 1 = leve a moderada 2 = grave, ininteligível ou mudo X = intubado
11. Negligência/extinção	0 = normal 1 = negligência ou extinção em uma modalidade sensorial

	2 = negligência em mais de uma modalidade sensorial
--	---

Você sabe como fazer.

De volta pra casa.

Eu cheguei em casa do trabalho.

Próximo da mesa, na sala de jantar.

Eles ouviram o Pelé falar no rádio.

Mamãe

Tic-Tac

Paralelo

Obrigado

Estrada de ferro

Jogador de futebol

Fonte: CINCURA *et al.*, 2009

ANEXO B - Escore de ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*).

Desenho ilustrativo das regiões analisadas no escore ASPECTS. Este escore subdivide o território da ACM em 10 regiões avaliadas em 2 cortes da TC de crânio: na altura do tálamo e dos núcleos da base e o próximo corte logo acima dos núcleos da base. Cada uma das áreas com hipodensidade precoce na TC diminui 1 ponto no escore. Uma TC normal tem escore ASPECTS de 10, enquanto um escore zero indica isquemia difusa em todo o território da ACM.

Territórios do escore ASPECTS: C = caudado; L = núcleo lentiforme; CI = cápsula interna; I = insula; MCA = artéria cerebral média; M1 = córtex anterior da ACM; M2 = córtex da ACM lateral à insula; M3 = córtex posterior da ACM; M4, M5 e M6 são territórios da ACM anterior, lateral e posterior imediatamente superiores a M1, M2 e M3, rostrais aos núcleos da base.

Fonte: Imagem adaptada de BARBER *et al.*, 2000.

ANEXO C - Escala modificada de *Thrombolysis in Cerebral Infarction* (mTICI).

Grau	Descrição
0	Sem reperfusão do vaso
1	Reperfusão após a oclusão inicial, mas reperfusão distal pequena ou lenta
2A	Reperfusão de menos da metade da artéria alvo obstruída
2B	Reperfusão de mais da metade do território isquêmico da artéria alvo previamente ocluído
3	Reperfusão completa do território isquêmico da artéria alvo previamente ocluída, com ausência de oclusão visualizada em todos os ramos distais

Fonte: adaptada de GERBER; MIAUX; VON KUMMER, 2015.

ANEXO D - Escala de circulação colateral (*Collateral Score System*)

Os graus de circulação colaterais da ACM avaliados com o *Collateral Score System* na ATC. Este escore é uma escala de 5 graus: 0 = colaterais ausentes em > 50% de um território do ramo M2 da ACM (divisão superior ou inferior); 1 = colaterais diminuídas em > 50% de um território do ramo M2 da ACM; 2 = colaterais diminuídas em < 50% de um território de ramo M2 da ACM; 3 = colaterais iguais ao hemisfério contralateral; e 4 = colaterais aumentadas.

Fonte: YOO *et al.*, 2012.

ANEXO E – Escala modificada de Rankin (emR).

Escore	Grau	Descrição
0	Sem sintomas	
1	Nenhuma incapacidade significativa, a despeito da presença de sintomas	Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Incapacidade leve	Incapaz de conduzir todas as atividades prévias, porém independente para cuidados pessoais
3	Incapacidade moderada	Requer alguma ajuda, mas é capaz para caminhar sem assistência de terceiros (pode usar bengala ou andador)
4	Incapacidade moderadamente grave	Incapaz de caminhar sem assistência ou atender a suas próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Incapacidade grave	Confinado à cama, incontinente, requer cuidados e atenção constantes de cuidador/enfermagem
6	Óbito	

Fonte: Adaptada de CINCURA *et al.*, 2009.

ANEXO F - Folha de rosto do projeto cadastrado na Plataforma Brasil.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TROMBECTOMIA TARDIA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SÃO PAULO			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 60			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Mayara Thays Beckhauser			
6. CPF: 007.404.989-59	7. Endereço (Rua, n.º): Rua Antonio Diomario da Rosa Centro Centro ARMAZEM SANTA CATARINA 88740000		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (48) 3645-0954	10. Outro Telefone:	11. Email: mayara.beck@hotmail.com
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> <p>Data: <u>22</u> / <u>10</u> / <u>2018</u></p> <p style="text-align: right;"><u>Mayara Thays Beckhauser</u> Assinatura</p>			
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP		13. CNPJ: 56.023.443/0001-52	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone: (16) 3602-2228	16. Outro Telefone:		
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> <p>Responsável: <u>Prof. Dr. Eduardo B. Coelho</u> CPF: <u>058.132.438-28</u></p> <p>Cargo/Função: <u>Coordenador Técnico Científico da Unidade de Pesquisa Clínica HCFMRP-USP</u></p> <p>Data: <u>24</u> / <u>10</u> / <u>18</u></p> <p style="text-align: right;"><u>Eduardo B. Coelho</u> Assinatura</p>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO G – Aprovação do estudo no Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TROMBECTOMIA TARDIA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SÃO PAULO

Pesquisador: Mayara Thays Beckhauser

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03684918.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.052.645

Apresentação do Projeto:

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma das maiores causas de incapacidade e óbito do adulto em todo o mundo, apesar de progressivos avanços no seu manejo terapêutico. Recentemente, diversos ensaios clínicos demonstraram segurança e eficácia do tratamento endovascular das oclusões arteriais agudas proximais, sendo o tratamento de escolha neste contexto. Estudos randomizados que envolveram pacientes com AVCi agudo demonstraram que a trombectomia endovascular apresentou benefício clínico quando foi realizada dentro de 24 horas após o início dos sintomas nestes pacientes com janela estendida quando selecionados por estudos de neuroimagem avançada com perfusão. Estes estudos foram realizados essencialmente em países desenvolvidos, assim, as informações são limitadas sobre o efeito da trombectomia realizada acima de 6 horas após a última vez que o paciente esteve bem em nosso meio.

Objetivo da Pesquisa:

1. Avaliar se a trombectomia mecânica tardia (tempo-sintoma punção arterial > 6 horas) em pacientes com AVCi de grandes vasos da circulação anterior quando realizada em um centro terciário brasileiro do SUS tem associação com melhor desfecho funcional avaliado pela mRS em 90 dias

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

Continuação do Parecer: 3.052.645

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como o estudo tem um desenho retrospectivo e observacional, os riscos para os participantes desta pesquisa são essencialmente de perda de privacidade e confidencialidade de informações pessoais. Para minimizar estes riscos serão tomadas as seguintes providências:

- As informações pessoais coletadas serão de-identificadas e armazenadas na forma de códigos;
- Todas informações obtidas serão armazenadas em computador encriptado de uso exclusivo dos pesquisadores.

Com essas medidas, os riscos de quebra de confiabilidade e confidencialidade e anonimato são minimizados.

Benefícios:

Não há reais benefícios diretos esperados aos participantes de pesquisa pela participação neste estudo. Os resultados deste estudo podem entretanto beneficiar outros pacientes com AVCi no futuro por contribuírem para um melhor conhecimento desta condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será realizada análise retrospectiva do banco de dados REAVER (Registro de Acidente Vascular Encefálico de Ribeirão Preto; CAAE: 19624213.6.0000.5440) de uma coorte prospectiva de pacientes com doenças cerebrovasculares do HCFMRP-USP para identificação de todos pacientes com AVCi que foram encaminhados para arteriografia com tempo sintoma-punção > 6 horas no período de 2015 a 2018, que terão seus dados analisados de forma retrospectiva, através de revisão do banco de dados e de seus prontuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Será utilizada como base de pesquisa o registro REAVER, um registro clínico prospectivo de pacientes com AVC já aprovado no comitê de ética do HCFMRP-USP (CAAE: 19624213.6.0000.5440) para o qual já é coletado um termo de consentimento.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

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: 3.052.645

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_P ROJETO_1243124.pdf	29/11/2018 12:09:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	29/11/2018 12:09:10	Mayara Thays Beckhauser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	toleausencia.pdf	29/11/2018 12:08:57	Mayara Thays Beckhauser	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	28/11/2018 13:23:09	Mayara Thays Beckhauser	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao.pdf	28/11/2018 13:21:13	Mayara Thays Beckhauser	Aceito
Cronograma	cronograma_estudo.docx	28/11/2018 13:20:18	Mayara Thays Beckhauser	Aceito
Folha de Rosto	181024091021_0001.pdf	31/10/2018 14:41:30	Mayara Thays Beckhauser	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRÃO PRETO, 03 de Dezembro de 2018

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

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