UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

DANIEL ESCOBAR BUENO PEIXOTO

Análise do fluxo sanguíneo colateral em paciente com AVC isquêmico por oclusão
proximal da artéria cerebral média

Ribeirão Preto

2018

DANIEL ESCOBAR BUENO PEIXOTO

Análise do fluxo sanguíneo colateral em paciente com AVC isquêmico por oclusão proximal da artéria cerebral média.

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicina - Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

Ribeirão Preto
2018

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.

Catalogação da Publicação
Biblioteca Central - USP Ribeirão Preto

Escobar, Daniel B. P.

Análise do fluxo sanguíneo colateral em pacientes com AVC isquêmico por oclusão proximal da artéria cerebral média. Ribeirão Preto, 2018.

91 p.: il 30cm

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

Orientador: Pontes-Neto, Octavio Marques.

Palavras-Chave: 1. Acidente Vascular Cerebral 2. Fluxo Sanguíneo Colateral 3. rLMC score 4. Oclusão Artéria Cerebral Média

Nome: ESCOBAR, Daniel B.P.

Título: Análise do fluxo sanguíneo colateral em paciente com AVC isquêmico por oclusão proximal da artéria cerebral média.

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicina - Neurologia

RESULTADO E DATA DA APRESENTAÇÃO

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico esta dissertação a minha mãe.
Indubitavelmente responsável por tudo.

AGRADECIMENTOS

A Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto, por me fornecer diariamente inspiração.

Aos membros do Laboratório de Neurologia Vascular, que trabalhando equipe tornam prazerosos cada dia em Ribeirão Preto. Em especial, Brunna, Diandra, Mônica, Pâmela e Flávia que proporcionaram meios para utilizar a base de dados do REAVER.

Ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento e Unidade de Emergência do HCFMUSP – RP, entidades que tornam a pesquisa científica um trabalho gratificante e ético.

Aos Doutores Pedro Cougo, Millene Camilo e a Mestre Clara Barreira, pesquisadores experientes que compartilharam um pouco do seu precioso tempo me ajudando neste trabalho.

A minha namorada Larissa e toda sua família, alicerce da minha vida em Ribeirão Preto.

RESUMO

ESCOBAR, Daniel, Análise do Fluxo Sanguíneo Colateral em pacientes com AVC isquêmico Agudo por Oclusão Proximal de Artéria Cerebral Média. 2018. 90 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

Introdução: Sabe-se que um bom fluxo sanguíneo colateral (FSC) leptomeníngeo está associado a melhor desfecho funcional em paciente com oclusão vascular da circulação anterior. Entretanto, poucos estudos avaliaram os preditores de FSC e seu impacto prognósticos em países em desenvolvimento. O objetivo deste trabalho é avaliar os preditores e o impacto prognóstico do FSC leptomeníngeo nas oclusões do primeiro segmento (M1) da Artéria Cerebral Média (ACM). **Métodos:** Foi avaliado de maneira retrospectiva, uma coorte prospectiva de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC), admitidos em um centro terciário acadêmico de referência para o tratamento de AVC entre janeiro de 2014 e junho de 2017. Foram incluídos pacientes que apresentavam oclusão do segmento M1 da ACM e realizaram angiotomografia de crânio (AngioTC) até 12 horas após o ictus. O FSC foi analisado utilizando uma escala previamente validada na literatura, o rLMC score. Foi avaliado a relação do rLMC score com variáveis clínicas e com desfecho. Na análise univariada foi utilizado o teste de Fisher para variáveis categóricas e t de Student para variáveis quantitativas, também foi utilizado o teste de Spearman para correlação de variáveis contínuas. Características associadas com rLMC score e com desfecho funcional foram incluídas da regressão linear (rLMC não categorizado) e regressão logística binária (rLMC categorizado). Foi utilizado um valor de significância estatística convencional ($p=0,05$) **Resultados:** Dos 1559 pacientes com AVC isquêmico admitidos, foram analisados 121 pacientes que preencheram critérios de inclusão/exclusão do estudo. A idade média foi de 67.1 ± 15 anos, NIHSS 13 [IQR 11-22]. Na regressão linear, menor idade ($\beta = -0.2$; $p=0.005$), Doença de

Chagas ($\beta = 0,22$; $p=0,008$), Tabagismo ($\beta = 0,22$; $p=0,009$), menor NIHSS ($\beta = -0,25$; $p=0,002$) e história de doença coronariana ($\beta = 0,23$; $p=0,005$) foram associados com melhor rLMC score. Menor idade ($\beta = 0,29$; $p<0,001$), menor NIHSS ($\beta = 0,36$; $p<0,001$) e $rLMC \geq 17$ ($\beta = -0,16$; $p=0,04$) foram associados com melhor desfecho clínico. **Conclusão:** Pacientes com bom FSC leptomeníngeo apresentam menor NIHSS, menor idade, maior frequência de doença de Chagas, história de tabagismo e doença coronariana prévia. Um bom FSC leptomeníngeo está associado a melhor desfecho funcional entre paciente com AVC isquêmico por oclusão de artérias proximais da circulação anterior no Brasil.

Palavras chaves: 1. Acidente Vascular Cerebral 2. Fluxo Sanguíneo Colateral 3. rLMC score 4. Oclusão Artéria Cerebral Média

ABSTRACT

ESCOBAR, Daniel. Predictors and Prognostic Impact of Leptomeningeal Collateral Flow in Patients with Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion. Thesis (MS) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, 2018

Background and Aims: A Good leptomeningeal collateral flow has been associated with better outcomes in patients with proximal occlusions of the anterior circulation. Nevertheless, only few studies have assessed the predictors of good leptomeningeal collateral flow and its impact on clinical outcome in developing countries. We aim to evaluate predictors and prognostic impact of leptomeningeal collateral flow among patients with proximal middle cerebral artery (MCA) occlusion. **Method:** We retrospectively analyzed a prospective stroke registry of AIS patients admitted to a tertiary Stroke Center in Brazil, with MCA-M1 occlusion within twelve hours of symptoms onset, admitted from January 2014-June 2017. Leptomeningeal score was evaluated using a previously validated Regional Leptomeningeal (rLMC) score. We evaluated association between rLMC score with clinical variables and outcomes. Univariate analysis was performed using Fisher exact test for categorical variables and t-Student for continuous variables. Spearman's correlation analysis was performed to find the relationship between continuous variables and rLMC. Variables were included in linear regression model (non categorized rLMC) or binary logistic regression model (categorized rLMC). Conventional levels of statistical significance were used ($p=0.05$). **Results:** From 1559 AIS patients, 121 were analyzed. Demographics: age 67.1 ± 15 years, NIHSS 13 [IQR 11-22]. In linear regression, lower age ($\beta = -0.2$; $p=0.021$), Chagas Disease ($\beta = 0.22$; $p=0.008$), smoking ($\beta = 0.22$; $p=0.009$), lower NIHSS ($\beta = -0.25$; $p=0.002$) and history of coronary artery disease ($\beta = 0.23$; $p=0.005$) were associated with better rLMC score. Lower age ($\beta = 0.29$; $p<0.001$), lower NIHSS ($\beta = 0.36$; $p<0.001$) and $rLMC \geq 17$ ($\beta = -0.16$; $p=0.04$) were associated with better functional outcomes. **Conclusion:** Patients with good leptomeningeal collateral flow had lower age, lower NIHSS, Chagas disease and history of smoking. Good leptomeningeal collaterals on CT angiography are associated to good outcome among AIS patients with proximal arterial occlusion of the anterior circulation in Brazil.

Key Words: 1. Stroke 2. Collateral flow 3. rLMC score 4 Middle Cerebral artery occlusion

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AngioTC	Angio Tomografia
AngioRM	Angio Ressonância Magnética
ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ASPECTS	do inglês, <i>The Alberta stroke programme early CT score</i>
DEBP	Daniel Escobar Bueno Peixoto
DTC	Doppler Transcraniano
FSC	Fluxo Sanguíneo Colateral
FS	Fluxo Sanguíneo
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IC	Intervalo de Confiança
MCZZ	Maria Clara Zanon Zotin
mRS	do inglês, <i>modified Rankin Scale</i> , escala modificada de Rankin
M1	Segmento M1
OD	<i>Odds Ratio</i>
REAYER	Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto
SNC	Sistema Nervoso Central
TICI	do inglês, <i>Trombolysis in cerebral infarction scale</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	16
1.2	AS OCLUSÕES VASCULARES INTRACRANIANAS	17
1.2.1	OS PRIMEIRO TRIALS DE RECANALIZAÇÃO MECÂNICA	19
1.2.2	UM ANO DE ESTUDO POSITIVOS – 2015.....	20
1.2.3	DO PRAGMATISMO AO MUNDO REAL	22
1.3	O FLUXO SANGUÍNEO COLATERAL	23
1.5	REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO COLATERAL	26
1.6	O AVCI E O FSC LEPTOMENÍNGEO	26
1.7	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO FSC.....	27
1.8	A IMPORTÂNCIA DO FSC.....	30
1.9	FATORES ASSOCIADOS AO FSC	31
2	OBJETIVOS	33
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	33
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	33
3	HIPÓTESES.....	34
4	MÉTODOS	35
4.1	DESENHO DO ESTUDO	35
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	35
4.2.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
4.2.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
4.3	VARIÁVEIS ANALISADAS.....	37
4.4	ESPECIFICAÇÕES ANGIOTOMOGRÁFICAS	37
4.5	AVALIAÇÃO ANGIOTOMGRÁFICAS	37
4.6	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA	39
4.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	41
5	RESULTADOS	42
5.1	CASUÍSTICA DO ESTUDO.....	42
5.2	ANÁLISE DE REPRODUTIBILIDADE	47
5.3	ANÁLISE INFERENCIAL.....	48
5.4	AVALIAÇÃO DESCRITIVA DE DESFECHO CLÍNICO	50

5.5	AVALIAÇÃO INFERENCIAL DO DESFECHO CLÍNICO	53
6	DISCUSSÃO	55
6.1	CASUÍSTICA	55
6.2	RELAÇÃO ENTRE FSC E IDADE	58
6.3	RELAÇÃO ENTRE NIHSS E FSC	59
6.4	FSC e DOENÇA CORONARIANA	62
6.5	FSC e TABAGISMO	63
6.6	FSC e DOENÇA DE CHAGAS	64
6.7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	65
7	CONCLUSÕES	66
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
	APÊNDICES	78
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

1.1 O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença extremamente comum, no ano de 2015 foi a segunda causa de mortalidade no mundo, atingindo 6.4 milhões de óbitos nesse ano (World Health Organization; 2017). No Brasil, também é a segunda causa de morte, sendo considerada a principal causa incapacidade funcional no nosso território (DataSUS 2013). Existem dois tipos de AVC, o AVC isquêmico (AVCi) responsável por cerca de 80% dos casos e o AVC hemorrágico, ocasionando os demais eventos vasculares cerebrais.

Nos últimos anos a importância dada ao subtipo isquêmico vem crescendo progressivamente, isso porque desde 1995 com a publicação do estudo NINDS (Welch et al. 1995) foi aprovada uma terapia de reperfusão venosa que quando aplicada nas primeiras horas do início dos sintomas é capaz de modificar o desfecho final desses pacientes - o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA). O rt-PA é uma enzima (serina protéase) que converte a proenzima plasminogênio em plasmina, uma molécula com ação fibrinolítica. A ação da plasmina promove a lise do trombo contribuindo para melhora da perfusão cerebral. O estudo NINDS foi o primeiro a demonstrar eficácia dessa medicação, nele os pacientes tratados com o trombolítico apresentaram um OR de 1.7 para um desfecho funcional positivo. Comparando com o grupo placebo, os pacientes tratados com o rt-PA apresentaram 30% mais chance de apresentarem um déficit mínimo ou nenhum déficit. Sem sombra de dúvidas esse trabalho foi um dos principais marcos na história do tratamento do AVC.

1.2 AS OCLUSÕES VASCULARES INTRACRANIANAS

Com o passar dos anos pode-se perceber que um número significativo de pacientes com AVC isquêmico tratados na fase aguda não respondiam de maneira adequada a terapia de reperfusão venosa com rt-PA e que muito desses pacientes apresentavam na verdade uma oclusão de vasos das grandes artérias intracranianas, acarretando na falha da terapia de fase aguda proposta, ou seja uma falha na recanalização mediada pelo trombolítico venoso. De fato, sabe-se que quanto mais proximal na arquitetura vascular intracraniana estiver localizado a oclusão, menores são as taxas de recanalização (Riedel et al. 2011). Salienta-se também que a prevalência dessas oclusões proximais é extremamente significativa, correspondendo a aproximadamente 25% dos casos de AVC (Dozois et al. 2017).

Figura 1.1 – Local da oclusão proximal e taxa de recanalização com rt-PA. ACM – artéria cerebral média. M1 – segmento M1. M2 – segmento M2. rt-PA – ativador do plasminogênio tecidual recombinante.

Concomitante com a percepção de que as oclusões proximais necessitavam de um tratamento específico, começaram a surgir terapias que visavam a recanalização do vaso ocluído de uma maneira mais agressiva. Inicialmente a prática ocorria por meio de método químicos, como a aplicação local do trombolítico pró-uroquinase, conforme ocorreu em dois grandes estudos o PROACT e o PROACT II (Zoppo et al. 1998; Furlan et al. 2003). Esses dois trabalhos embora não tenham sido desenhados para comparar o tratamento de recanalização intra-arterial com rt-PA venoso tiveram interessantes resultados. O primeiro estudo, um trabalho fase 2, atingiu melhores taxas de recanalização porém as taxas de transformação hemorrágica foram maiores e não houve diferença do ponto de vista de desfecho funcional em 90 dias. Por outro lado, o segundo trabalho atingiu melhores desfechos clínicos, melhores taxas de recanalização, mas as taxas de transformação hemorrágicas continuavam altas.

Posteriormente, surgiram as iniciativas de recanalização mecânicas, de forma a possibilitar o restabelecimento do fluxo sanguíneo a região acometida por meio da retirada local do trombo – foi então desenvolvido o primeiro dispositivo para desobstrução mecânica de um vaso arterial intracraniano – MERCI, junto com 2 estudos que mostraram sua segurança na prática clínica (Smith et al. 2005, 2008). Muito embora os dispositivos atingissem melhores taxas de recanalização ainda não havia sido demonstrado a eficácia clínica desejada.

Tornou-se necessário então a realização de estudos clínicos randomizados que provassem que a desobstrução das grandes artérias intracranianas acarretariam em uma melhora no prognósticos desses pacientes. Possivelmente, devido a maior prevalência e maior facilidade anatômica para o acesso, o principal objetivo era demonstrar que uma oclusão vascular aguda na circulação cerebral anterior poderia ser submetida a terapias de recanalização mecânicas que melhorariam o desfecho funcional do paciente.

1.2.1 OS PRIMEIRO TRIALS DE RECANALIZAÇÃO MECÂNICA

Foram então publicados 3 grandes trabalhos que, surpreendentemente não mostraram benefícios das promissoras terapias de recanalização vascular, o IMS III, MR RESCUE e SYNTHESIS.

O IMS III (Broderick et al. 2013) foi um ensaio publicado em 2013 que randomizou 656 paciente para terapia medicamentosa com rt-PA associado a medidas de recanalização ou tratamento trombolítico venoso sem medidas de intervenção intra-arterial. Não houve diferença entre os dois grupos, dentre as causas para esse achado destaca-se que apenas 47% dos pacientes realizaram exame de imagem vascular para confirmar a oclusão. Um outro importante motivo para a falta de superioridade do tratamento intra-arterial foi que um baixo percentual de pacientes (aproximadamente 40%) atingiu taxas de recanalização satisfatórias – TICI 2b/3 (*Trombolysis in cerebral infarct scale* – Figura 1.6).

Na mesma época foi publicado o MR RESCUE (Kidwell et al. 2013), esse trabalho randomizou pacientes baseado em critérios de imagem. Foram 118 pacientes em que foi identificado uma penumbra isquêmica potencialmente salvável. Entretanto, o elevado tempo para a realização do procedimento intra-arterial (aproximadamente 6 horas para a punção) somado as baixas taxas de recanalização adequada (TICI 2b/3) contribuíram para que não houvesse diferença no dois grupos estudados. Nesse estudo a taxa desfecho funcional positivo – mRS (modified Rankin Scale) ≤ 2 foi de 19%, muito inferior aos 42% e 44% encontrados nos estudos da mesma época – IMS III e SYNTEHSIS respectivamente.

Por último, o SYNTHESIS (Ciccone et al. 2013) também publicado em 2013, randomizou 362 pacientes para um dos dois tratamentos – apenas rt-PA ou terapia combinada. Novamente a intervenção arterial falhou em atingir superioridade; nesse trabalho além de não ser necessário um exame de imagem para comprovar a oclusão, as taxas de recanalização não foram reportadas o que prejudica a interpretação dos resultados.

Muito se debateu na comunidade acadêmica sobre o motivo no insucesso desse ensaios, os principais motivos apontados foram:

- a) A utilização de dispositivos de retirada do coágulo de primeira geração, com baixas taxas de recanalização;
- b) A não utilização de modo universal de exame vascular confirmatório prévio - Angiotomografia (AngioTC) de crânio ou Angio-ressonância Magnética (AngioRM) de crânio;
- c) O longo tempo para início dos procedimentos endovasculares, fato motivado pela falta de um fluxograma intrahospitalar organizado para o rápido funcionamento das equipes de hemodinâmica.

A ideia de provar que as terapias de recanalização mecânicas estariam associadas a uma melhora funcional dos pacientes com oclusão de grandes vasos não foi abandonada e com certeza o ano de 2015 foi um marco histórico na neurologia vascular.

1.2.2 UM ANO DE ESTUDO POSITIVOS – 2015

O primeiro ensaio clínico que evidenciou que a Trombectomia mecânica era eficaz para o tratamento das oclusões proximais de vasos intracranianas foi o MR CLEAN (Berkhemer et al. 2014), um ensaio clínico publicado, na verdade, em Dezembro de 2014. O desenho do estudo incluiu apenas pacientes com oclusão proximal previamente demonstrada por alguma exame de imagem e que iniciassem a terapia de recanalização mecânica dentro de 6 horas do início dos sintomas. Nesse estudo 32% dos pacientes do grupo de tratamento intervencionista apresentou desfecho clínico favorável ($mRS \leq 2$), ao passo que apenas 19% dos pacientes tratados de maneira conservadora atingiram tal desfecho.

O segundo ensaio clínico, ESCAPE (Goyal et al. 2015) é um trabalho de extrema importância nessa dissertação. Foi primeiro trabalho a selecionar pacientes para trombectomia mecânica baseado no Fluxo Sanguíneo Colateral (FSC). Dessa forma, apenas pacientes com um bom padrão de FSC foram incluídos no trabalho e após randomização aqueles alocados no braço de intervenção apresentaram um melhor desfecho funcional quando comparados aos submetidos a terapia conservadora (com ou sem trombolítico venoso). A mediana do mRS no grupo de intervenção foi de 2, já no grupo tratado de maneira conservadora a mediana foi 4. Nesse estudo 53% dos pacientes tratados com intervenção atingiram um bom desfecho clínico, enquanto que 29,3% atingiram tal condição no grupo conservador. Outro dado interessante desse trabalho é a elevada taxa de pacientes que atingiram boas taxas de reperfusão – 72,4% dos pacientes atingiram TICI 2b/3.

Figura 1.2 – Protocolo de AngioTC utilizado no estudo ESCAPE onde pacientes com padrão de fluxo sanguíneo colateral ruim foram excluídos da randomização. As linhas mostram uma escala decrescente diferentes padrões de fluxo sanguíneo colateral (Menon et al. 2015).

Até então o grande fator de seleção para os pacientes com oclusão proximal era o tempo, a partir do ESCAPE foi possível perceber claramente que não apenas

o tempo seria responsável pelo desfecho, um outro fator passa a ter fundamental importância na seleção de pacientes para as terapias de reperfusão, o FSC.

Os próximos ensaios clínicos randomizados publicados ainda em 2015 também demonstraram uma melhora significativa no desfecho quando comparados os pacientes submetidos a terapia de recanalização mecânica intra-arterial e aqueles tratados de maneira conservadora. O EXTEND IA (Campbell et al. 2015), selecionou pacientes na Austrália e Nova Zelândia utilizando o *Software RAPID* (Albers et al. 2012) – garantiu que apenas aqueles indivíduos com pequeno núcleo isquêmico (menor que 70ml) e área de “mismatch” > 1.2 fossem randomizados. Esse ensaio foi considerado o trabalho que selecionou mais especificamente pacientes para as terapias de recanalização, nele 71% dos pacientes tratados com trombectomia atingiram um desfecho positivo, enquanto 40% dos pacientes tratados de maneira conservadora atingiram mRS $\leq$ 2.

Os 2 últimos trabalhos SWIFT-PRIME (Nambiar et al. 2014) e REVASCAT (Jovin et al. 2015) também foram pragmáticos na seleção de paciente, utilizaram métodos de perfusão e ASPECTS > 6 respectivamente e também demonstraram resultados bastante favoráveis. No primeiro ensaio 60% dos pacientes atingiram desfecho funcional positivo no grupo de intervenção comparado com 35% dos pacientes no grupo conservador. Já no REVASCAT 43,7% dos pacientes do grupo de trombectomia atingiram um mRS $\leq$ 2, enquanto 28,2% alcançaram essa funcionalidade em 3 meses no grupo tratado sem intervenção intra-arterial.

1.2.3 DO PRAGMATISMO AO MUNDO REAL

Considerando os resultados positivos encontrados nesses 6 trabalhos discutidos acima, onde os métodos de seleção foram extremamente específicos tornando-os pragmáticos na seleção de pacientes, uma pergunta tornou-se de suma importância: Como trazer os resultados encontrados nesses trabalhos à prática clínica do dia-a-dia?

Sem dúvidas, a seleção de pacientes por meio de um exame vascular intracraniano foi um dos pontos chaves nessa sequência de resultados positivos. Logo, aplicar essa seleção na prática diária seria uma forma eficaz de tentar trazer esses resultados para a vida real. Mais do que isso, o mesmo exame que identifica pacientes com oclusão proximal pode dar informações valiosas sobre o FSC – uma das principais armas na escolha do paciente certo que pode ser submetido a terapia de reperfusão. Portanto conhecer de modo integral sua fisiologia, anatomia, fatores clínicos e demográficos associados a sua presença, bem como sua relação com o desfecho clínico dos paciente é fundamental na nova era de atendimento ao paciente com acidente vascular cerebral agudo. Além disso, um melhor entendimento dos determinantes do padrão de FSC pode fornecer subsídios a intervenções para incrementar este fluxo e assim influenciar positivamente desfechos clínicos e a resposta a terapia de recanalização na fase aguda do AVC por oclusão de artérias proximais intracranianas.

1.3 O FLUXO SANGUÍNEO COLATERAL

O FSC cerebral é uma rede de comunicação que se estabelece nos vasos intracranianos de modo a proporcionar suprimento de oxigênio a um local que teve sua perfusão prejudicada, ou seja uma rede de comunicação arterial/arteriolar bidirecional capaz de movimentar sangue para um local com maior demanda energética em um determinado momento. Nesse sentido, de modo a garantir a chegada de sangue arterial ao tecido nervoso, existem três mecanismos que constituem o FSC (Shuaib et al. 2011):

- a) Comunicações entre a carótida externa e a artéria carótida interna. Os dois principais vasos que fazem essas ligações são a artéria oftálmica e artéria temporal superficial. Já na circulação posterior ramos dos ramos musculares das artérias cervicais comunicam-se com as artérias vertebrais (Krishnaswamy, Klein, and Kapadia 2010);

- b) Por meio do polígono de Willis podem ocorrer comunicações nos principais vasos da base do crânio. Cerca de 50% das pessoas possuem um polígono completo; as variações como atresia ou ausência de comunicantes anterior e posterior, triplicação ou duplicação de vasos e origem fetal da artéria cerebral posterior ocorrem de maneira considerável. A presença dessas anormalidades pode prejudicar de modo significativo essa importante rede de fluxo colateral (Liebeskind et al. 2005);
- c) A terceira rede de comunicação é formada por anastomoses de pequenas arteríolas distais que possuem uma capacidade de remodelamento e redirecionamento do sentido de fluxo dinâmicas – guiados pela demanda energética local. Essas conexões ocorrem entre os segmentos distais da Artéria Cerebral Média (ACM) com Artéria Cerebral Posterior (ACP) e ACM com Artéria Cerebral Anterior (ACA) (Toriumi et al. 2009).

Figura 1.2 – Os 3 tipos de FSC. Figura A ilustra as comunicações extracranianas por meio da artéria facial (1), maxilar (2) e meníngea média (3) com a artéria oftálmica. Anastomoses durais da Artéria Meníngea Média e Artéria Occipital pelo forame mastoideo (5) e forame occipital (6). As figuras B e C mostram comunicações arteriais intracranianas em uma visão frontal e sagital. Artéria Comunicante posterior (1); Anastomose leptomeníngeas entre a ACM e

Artéria cerebral Anterior (2) e entre a ACM e Artéria Cerebral Posterior (ACP) (3); Plexo tectal e anastomoses entre ACP e artéria cerebelar superior (4) ; anastomose das artérias cerebelares distais (5); Artéria comunicante anterior (6) (Liebeskind et al 2003).

Do ponto de vista histológico, as artérias intracranianas possuem duas características que facilitam o fluxo interarterial. Uma delas é a presença de protusões valvares que mecanicamente contribuem para auto regulação do fluxo sanguíneo cerebral. A outra é o fato de possuírem dilatações intimais, processos anatômicos formados por células musculares lisas ricamente innervados pelo sistema nervoso autônomo, principalmente nas bifurcações dos vasos, facilitando a vascularização cortical (Goadsby et al. 2002).

Figura 1.4 – É possível aferir e quantificar o comprimento, diâmetro e o número de anastomoses que compõem a região Leptomeníngea. Na figura acima as anastomoses entre a ACA e ACM em ratos de duas linhagens distintas de camundongos, acima C57BL, com bom padrão de colaterais e abaixo, BALB/c com padrão pobre de colaterais (Defazio et al. 2011). ACA – artéria cerebral anterior. ACM – artéria cerebral média.

1.5 REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO COLATERAL

A regulação de fluxo sanguíneo ao SNC é feita por neurônios e astrócitos, a concentração tecidual de oxigênio é o principal regulador da dinâmica de capilares e arteríolas mantendo fluxo cerebral constante, ou seja, quanto maior a demanda energética maior a dilatação capilar e a perfusão arterial do tecido (Attwell et al. 2010).

Além disso, existe um controle que ocorre mediado por áreas específicas do tronco encefálico – por exemplo um estímulo da região do locus ceruleus e núcleo parabraquial leva a uma descarga simpática e uma consequente redução do Fluxo Sanguíneo (FS) ao SNC; ao passo que estímulos na região ventro lateral do bulbo, formação reticular bulbar dorsal, núcleos da rafe dorsais e núcleos fastigiais do cerebelo levam a vasodilatação e aumento do FS em áreas corticais.

1.6 O AVCI E O FSC LEPTOMENÍNGEO

Após instalada uma oclusão de uma grande artéria intracraniana dois eventos ocorrem de maneira sequencial. Em primeiro lugar ocorre uma queda imediata da pressão distal ao ponto de oclusão. Logo depois, os demais vasos com perfusão preservada e que fazem anastomoses leptomeníngicas com esse vaso ocluído passam a nutri-lo já que o gradiente de pressão criado favorece o fluxo nesse sentido. Portanto os vasos leptomeníngicos funcionam como uma ponte que viabiliza sangue arterial de maneira bidirecional, conforme a necessidade perfusional do tecido em questão.

Figura 1.5 – 3D reconstruction of a cerebral vasculature model. The model shows a complex network of arteries. A large, thick red vessel at the bottom left represents the anterior cerebral artery (ACA). From this vessel, several thinner red branches extend upwards and outwards. Interspersed among these are green vessels, which represent the posterior cerebral artery (PCA) and its branches. A yellow vessel is also visible, likely representing the middle cerebral artery (MCA). White arrows are placed on some of the vessels to indicate the direction of blood flow. The overall structure is a branching, tree-like network typical of the cerebral arterial system.

1.7 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO FSC

Existem alguns métodos bem consolidados na literatura para aferir o padrão de FSC, cada um deles possui determinadas vantagens e desvantagens.

A arteriografia é considerada o padrão ouro para avaliação da anatomia vascular, fornece informações dinâmicas sobre a velocidade e direção do fluxo sanguíneo. Sua principal desvantagem é ser um exame invasivo necessitando de cateterização arterial e infusão de altas doses de contraste para realização do exame. Existem várias escalas para avaliação de recanalização arterial que fornecem informações objetivas do FSC, desde a primeira delas, descrita em 1988

(Zoppo et al. 1988) até a escala mais utilizada na prática – a escala de TICl modificada (Zaidat et al. 2013).

mTICI Grades	Definitions
Grade 0	No perfusion
Grade 1	Antegrade reperfusion past the initial occlusion, but limited distal branch filling with little or slow distal reperfusion
Grade 2a	Antegrade reperfusion of less than half of the occluded target artery previously ischemic territory (eg, in 1 major division of the MCA and its territory)
Grade 2b	Antegrade reperfusion of more than half of the previously occluded target artery ischemic territory (eg, in 2 major divisions of the MCA and their territories)
Grade 3	Complete antegrade reperfusion of the previously occluded target artery ischemic territory, with absence of visualized occlusion in all distal branches

Figura 1.6 – Escala de TICl Modificada, Grau 0 – Ausência de Fluxo. Grau 1 – Fluxo anterógrado passa a oclusão, mas com enchimento distal limitado, apresenta pouco e lenta reperusão distal. Grau 2a – Reperusão anterógrada de menos da metade do território previamente ocluído, Grau 2b – Reperusão anterógrada de mais de 50% do território previamente ocluído. Grau 3 – Reperusão anterógrada completa, ausência de oclusões em todos os ramos.

Apesar de não contar com o padrão de informações dinâmicas como a arteriografia a AngioTC possui ampla disponibilidade e fornece informações que em diversos trabalhos já confirmaram predizer fatores associados ao desfechos dos pacientes (Lima et al. n.d.; Menon et al. 2011; Menon et al. 2012), soma-se a esse fato a vantagem de possuir excelente coeficiente de correlação intraclasse entre diferente examinadores, ser um exame pouco invasivo e poder ser feito rapidamente no âmbito de uma situação de emergência.

Várias escalas de avaliação de FSC foram descritas utilizando a AngioTC, desde escalas onde se faz uma aquisição de imagem unidirecional (Krupp et al.

2013; Maas et al. 2009; Menon et al. 2011; Miteff et al. 2009), até uma escala onde a pontuação se faz com três aquisições de imagens, de modo a possibilitar mais informações dinâmicas ao processo de avaliação de FSC (Menon et al. 2015). Todas essas escalas demonstraram ser capazes de prever desfecho clínico/funcional 3 meses após a aquisição das imagens, ou seja, podem ser úteis na seleção de pacientes para terapias específicas de reperfusão.

Figura 1.7 – As escalas de avaliação angiotomográficas conseguem prever desfecho clínico, bom parâmetros perfusionais e menor volume de área isquêmica (Menon et al. 2015)

As outras duas formas de avaliação de FSC consolidadas na literatura são o Doppler Transcraniano (DTC) e a Angiorressonância Magnética (AngioRM) de crânio. O DTC pode estimar o grau de FSC por meio da velocidade de fluxo sanguíneo e índice de pulsatilidade vascular, trazendo informações indiretas da capilarização distal a um segmento ocluído (Kim et al. 2008). Por último, a AngioRM pode avaliar fluxo colateral por meio da detecção de hiperintensidade vascular na sequência

FLAIR, embora as informações fornecidas por esse exame sejam confiáveis (Lee et al. 2009), a demora para sua realização e a pouca disponibilidade, principalmente nos serviços de emergência, tornam pouco prática sua utilização rotineira.

1.8 A IMPORTÂNCIA DO FSC

Já existem diversos trabalhos na literatura que relacionam FSC e desfecho clínico. Ou seja, aqueles paciente com melhor padrão de FSC apresentam melhores desfecho funcional após 3 meses do evento, quando aferidos pela escala de Rankin (Menon et al. 2011; Menon et al. 2015; Miteff et al. 2009; Nambiar et al. 2014).

Além disso, paciente com melhor padrão de FSC apresentam menores índices transformação hemorrágica (Bang et al. 2011), menores volumes finais de área isquêmica (Seyman et al. 2016) e menores taxas crescimento da área isquêmica (Nambiar et al. 2014)

Não há duvidas que a avaliação das colaterais leptomeníngicas é uma importante ferramenta que modifica a conduta médica na fase aguda do AVC isquêmico. Atualmente é possível associar que dentro das primeiras 6 horas de um AVC o FSC seja o principal modulador da relação penumbra isquêmica e tempo após uma oclusão de ACM. Nesse sentido, quanto maior o tempo dentro dessas 6 horas, maior o recrutamento colateral e maior a área de penumbra isquêmica (Agarwal et al. 2018). Mais do que isso, já que os dois estudos de janela estendida (> 6 horas) de tratamento com trombectomia mecânica publicados até o momento utilizaram métodos perfusionais (*RAPID*) (Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2017), provavelmente a seleção de pacientes para este tratamento por meio da avaliação de FSC também poderá ser útil na escolha dos pacientes candidatos a intervenção.

Por outro lado, o FSC também possui a capacidade de auxiliar na decisão de não intervir em determinados pacientes. Já que sabidamente os pacientes com FSC ruim não evoluem bem após intervenção mecânica – mesmo dentro de 4.5

horas do ictus (Flores et al. 2015) – a utilização desse recurso pode ser considerada fútil, principalmente no âmbito do Sistema Único de Saúde do Brasil, onde a priorização de recursos é fundamental. Neste contexto, o principal estudo Nacional para avaliar a eficácia, custo efetividade da trombectomia mecânica no Brasil, o RESILIENT (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT02216643), exclui do protocolo de randomização os pacientes com FSC leptomeníngeo ruim.

1.9 FATORES ASSOCIADOS AO FSC

Existem algumas associações entre o FSC e a idade na literatura relacionando FSC e Idade, atribuindo aos pacientes mais velhos um pior padrão de FSC (Arsava et al. 2014; Faber et al. 2011). Outro característica bem estudada nos trabalhos científicos é a associação entre hipertensão e FSC, entretanto aqui os resultados são mais complexos, enquanto alguns desses artigos apontam que pacientes com pressão alta apresentam FSC mais proeminente (Rusanen et al. 2015), outros mostram que animais previamente hipertensos possuem uma menor capacidade de desenvolvimento de FSC (Chan et al. 2016).

Além disso, outros fatores já foram previamente relacionados com pior padrão de FSC: síndrome metabólica e hiperuricemia (Menon et al. 2013), sexo masculino (Zhang et al. 2016) e uso de estatinas (Malik et al. 2014). Ao passo que, em outros trabalhos, preditores como menor NIHSS (Menon et al. 2011) e tabagismo (Zhang et al. 2018) associam-se com melhor FSC.

Entretanto, até o momento, não há na literatura científica nacional estudos sistemáticos sobre os determinantes do padrão de fluxo sanguíneo cerebral na área de AVC isquêmico por oclusão de artérias intracranianas proximais da circulação anterior. Portanto, nesse trabalho será discutido os fatores clínicos e demográficos associados ao FSC bem como a relação do mesmo com o desfecho clínico dos pacientes em uma casuística brasileira. Será utilizada como ferramenta de avaliação do fluxo sanguíneo colateral a AngioTC, já que além de disponível é amplamente

empregada na nossa instituição nos casos de AVC agudo, fornece informações fidedignas para avaliação do padrão de vasos leptomeníngios colaterais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O Objetivo primário deste trabalho é analisar quais fatores clínicos e demográficos estariam relacionados com FSC por meio da utilização do rLMC score em uma base de dados prospectiva nacional.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar quais características clínicas e demográficas, incluindo o padrão de FSC, estão relacionados com o desfecho funcional – avaliado pela mRS em 90 dias após o ictus.

3 HIPÓTESES

- a) Paciente com maior idade e com NIHSS mais alto apresentam um rLMC score mais elevado;
- b) O rLMC score é um preditor independente de melhor desfecho funcional avaliado pela mRS.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada uma avaliação retrospectiva de um coorte prospectiva - Registro de Acidente Vascular Cerebral de Ribeirão Preto (REAVÉR) que inclui prospectivamente todos os pacientes com AVC admitidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos no presente estudo todos os pacientes admitidos na unidade de emergência com diagnóstico de AVC isquêmico e que preencheram os critérios de inclusão. O tamanho da amostra foi determinado por conveniência, baseado no número de pacientes admitidos no serviço no período do estudo, bem como na comparação com os principais estudos publicados na literatura que dissertaram sobre esse tema.

4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados critérios de inclusão no trabalho:

- a) Ter sofrido AVC isquêmico e realizado TC crânio;
- b) Idade maior que 18 anos de idade, sem limite superior de idade;
- c) Realizado AngioTC em até 12 horas do início dos sintomas;

- d) Oclusão do segmento M1 da ACM*, com ou sem oclusão carotídea associada;
- e) mRS prévia ao AVC < 3 (Anexo 1) (Cincura et al. 2009)

4.2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentaram algum dos seguintes critérios:

- a) Exame de AngioTC de baixa qualidade com enchimento arterial precário ou enchimento venoso excessivo;
- b) Alta/transferência em menos de 24 horas da admissão;
- c) Não assinatura do termo de consentimento para participar do REAVER.

4.1 VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis demográficas estudadas foram: sexo e idade. Como características clínicas analisou-se: NIHSS na admissão, presença de hipertensão, diabetes, fibrilação atrial, etilismo, tabagismo, dislipidemia, doença de Chagas, pressão sistólica e diastólica na entrada e história prévia de doença coronariana. Do ponto de vista radiológico estudamos: presença de oclusão tipo tandem e a presença de estenose carotídea. Foi estudada a relação dessas variáveis com o FSC e além disso a capacidade do rLMC e demais variáveis em predizer o desfecho clínico avaliado pelo mRS.

Tradicionalmente e de acordo com a literatura, o segmento M1 da ACM é considerado o segmento horizontal do vaso. Entretanto, os novos trabalhos vem utilizando um ponto de vista mais fisiológico para sua definição (Goyal et al. 2016). No presente estudo o segmento M1 é considerado do início do vaso até a bifurcação nos troncos M2.

4.2 ESPECIFICAÇÕES ANGIOTOMOGRÁFICAS

Utilizou-se o aparelho de Sensation 64 (Siemens AG, Erlangen, Alemanha) disponível na UE HCFMRP, com as seguintes características:

- a) Meio de contraste - Iodado não-iônico (Omnipaque®, 300mg/mL, GE Healthcare AS, Oslo, Noruega);
- b) Volume de contraste – 50 a 80ml;
- c) Velocidade de infusão – 5ml/segundo;
- d) Volume de Flush de Salina/ Velocidade de infusão – 60ml;
- e) kV/mAS – 120kV/160mAS;
- f) Espessura do corte/pitch – 0.75mm /1.2;
- g) Tempo de rotação – 0.33 segundo;
- h) Tempo de aquisição – 6s 55ms;
- i) FOV – Aquisição única (unidirecional) – Desde os troncos supra-aórticos até os segmentos distais das artérias intracranianas;
- j) Pós processamento disponível/Software utilizado – MIP, MPR / Osirix.

4.3 AVALIAÇÃO ANGIOTOMOGRÁFICAS

Foi utilizado um escore Angiotomográfico para avaliação de FSC com base no enchimento leptomeníngeo, o Regional Leptomeningeal Score (rLMC) (Menon et al. 2011). Esse escore utiliza um sistema de pontuação que varia de 0 a 20, quanto maior a pontuação melhor o perfil de FSC. O rLMC score pontua 2 pontos em cada uma de 7 regiões específicas dos cortes axiais, similares às regiões do ASPECTS score (Anexo A), 4 pontos na região da Fissura Sylviana devido a importância desses vasos na perfusão colateral, por último em um corte coronal é avaliado e pontua-se 2 pontos para o enchimento colateral das artéria lenticulo estriadas (Figura 4.5).

Um examinador neurologista, com especialização em neurologia vascular (DEBP) avaliou todas as imagens e, de maneira cega para todas as variáveis – incluindo nome e idade do paciente, classificou o rLMC score. Foi realizada uma análise de reprodutibilidade com a correlação entre intraclasse entre o examinador principal e uma Radiologista com especialização em neuroradiologia (MCZZ) comparando-se 10% da amostra.

Figura 4.5.1 – Pontos de avaliação do rLMC score, em cada uma das 3 linhas um paciente diferente. Dois cortes axiais onde são avaliados 8 regiões e um corte coronal onde é avaliada uma região (Menon et al. 2011).

Figura 4.5.2 – Tabela de pontuação do rLMC score, a pontuação é feita de modo comparativo com hemisfério cerebral contralateral. 0 - Enchimento arterial não visualizado, 1 - Visualizado porém menos proeminente, 2 - Enchimento Igual ou maior. Na fissura Sylviana a pontuação é aplicada em dobro (Menon et al. 2011).

4.4 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Neste estudo, considerou-se inicialmente como variáveis independentes os dados demográficos dos pacientes (Idade e sexo), principais comorbidades clínicas prévias (hipertensão, diabetes, dislipidemia, fibrilação atrial, doença de coronariana prévia, tabagismo e etilismo); a variável dependente estudada foi o FSC. Para análise do desfecho clínico a variável dependente foi a mRS.

Na análise descritiva, as variáveis numéricas foram caracterizadas em medidas de tendência central (média e mediana), dispersão (desvio-padrão e intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram descritas em porcentagens de suas distribuições (frequências).

Na análise univariada para preditores de FSC foram criados dois modelos de estudo, no primeiro deles a variável de interesse foi analisada de forma contínua, já no segundo o rLMC score foi categorizado: $rLMC > 10$ e $rLMC \leq 10$. Essa forma de categorização foi escolhida baseada em trabalhos previamente publicados (Menon et al. 2011; Menon et al. 2013), e também com base estatística já que a mediana do rLMC score na amostra foi 10. Na análise univariada foi utilizado o teste t de Student, teste exato de Fisher, teste de Spearman e regressão linear univariada conforme apropriado. Variáveis que apresentaram associações com o desfecho com um valor de $p < 0.1$ na análise univariada foram posteriormente incluídas nos modelos multivariados.

Para análise do desfecho clínico o mRS score foi analisado como variável contínua e categorizada. A relação com o rLMC foi estudada de três formas: como variável contínua e categorizada em > 10 e ≥ 17 – conforme estudos prévios na literatura (Menon et al. 2011, Menon et al. 2013).

A análise multivariada para avaliar preditores do FSC foi realizada com modelos de regressão linear e regressão logística binária. Para avaliar os preditores da mRS (Swieten et al. 1988) foi criado modelos de regressão linear baseados na análise univariada. Os modelos finais foram descritos através dos seus coeficientes, intervalos de confiança, p-valor, estatística F e R^2 .

Para todas as análises realizadas, um valor de $p < 0.05$ (bicaudal) foi utilizado para definição de significância estatística. Utilizou-se o pacote estatístico: SPSS 20.0

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo usou como principal base de dados o REAVER – Registro de Acidentes Vasculares de Ribeirão Preto. Foi solicitado ao Comitê de Ética dispensa de TCLE que foi concebida sob os seguintes argumentos:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários eletrônicos e registros de pesquisa, o que não interfeririam no cuidado recebido pelo paciente
2. População de estudo atualmente não se encontraria mais em seguimento na instituição (pacientes de outras localidades ou falecidos);
3. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes foi garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes foram identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, sendo aprovado sob o número 1.700.312 e foi registrado no sistema nacional de informatização em pesquisa “Plataforma Brasil” sob o número CAAE 56816516.0.0000.5440.

5 RESULTADOS

5.1 CASUÍSTICA DO ESTUDO

Entre janeiro de 2014 e junho de 2017 foram admitidos 1559 pacientes com AVCi na Unidade de Emergência do HCFMRP-USP. Dentre esses, 128 indivíduos realizaram AngioTC de crânio e foi possível detectar oclusão do segmento M1 da artéria cerebral média. Foram excluídos 7 pacientes, 6 por apresentarem um enchimento pial ruim e 1 por apresentar enchimento venoso proeminente. A figura 5.1 demonstra o fluxograma de recrutamento.

Figura 5.1 – Fluxograma com pacientes incluídos no trabalho

O tempo médio para realização da AngioTC de crânio foi de 273 minutos, não houve diferença em relação ao rLMC score (IC = -0,13 a 0,23; $p=0,21$). Com relação ao ASPECTS a mediana da amostra foi de 8, e também não houve

diferença na comparação com o rLMC score (IC = -0,03 a 0,31; p=0,12).

A Casuística possui uma distribuição populacional apresentada na tabela 5.1, todas as variáveis clínicas e demográficas analisadas estão expostas nessa tabela.

Tabela 5.1 – Distribuição das variáveis analisadas na população estudada

Características	N=121
NIHSS (mediana)	18 [11-22]
Idade (anos)	67,18 ± 15
Sexo masculino	61 (50,4%)
Tabagismo	29 (24%)
Etilismo	35 (28,9%)
Hipertensão arterial	87 (71,9%)
Diabetes mellitus	25 (20,7%)
Dislipidemia	43 (35,5%)
Fibrilação Atrial	53 (43,8%)
Chagas	23 (19%)
Doença Coronariana	12 (9,9%)
Pressão Sistólica	150,45± 28,5
Pressão Diastólica	86,6 ± 19
Estenose Carotídea	13 (15%)
Lesão Tandem	31 (26,5%)
rLMC Score: Regional Leptomeningeal Score. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, Pressão Sistólica e Diastólica registradas na admissão.	

De acordo com a classificação de TOAST (Adams et al. 1993) evidenciou-se que mais da metade dos casos de oclusão proximal detectados foram do tipo cardioembólicas, conforme demonstrado pelo gráfico 5-1.

Gráfico 5.1 – Distribuição dos casos de acordo com a classificação de TOAST

Já em relação ao subtipo clínico da síndrome apresentada pelo paciente na entrada, avaliada pela classificação de BAMFORD (Lindley et al. 1993), o trabalho mostrou que o principal subtipo encontrado são as TACS (Síndrome Cerebral Total de Circulação Anterior), seguido pelas PACS (Síndrome Parcial de Circulação Anterior), por último as LACS (Síndromes Lacunares) conforme destacado no gráfico abaixo.

Gráfico 5.2 – Distribuição das oclusões de M1 de acordo com a classificação de BAMFORD. TACS - Síndrome Cerebral Total 75 - 62%. PACS - Síndrome Cerebral Circulação Anterior Parcial – 30,6% LACS - Síndrome Lacunar – 7,43%.

Quando realizada as comparações entre a variável de interesse de forma contínua (rLMC score 0 a 20), foi possível identificar uma relação com NIHSS de admissão, Idade, Tabagismo, História de Doença Coronariana e Pressão Sistólica na admissão (Tabela 5.2).

Tabela 5-2 - Distribuição do rLMC score na amostra

Características	Análise Univariada	
	(IC95%)	p-valor
NIHSS	-0,4 a -0,036	0,013
Idade (anos)	-0,46 a -0,13	<0,001
Sexo masculino	-1,47 a 1,16	0,91
Tabagismo	-3,51 a -0,34	0,017
Etilismo	-2,61 a 0,41	0,15
Hipertensão arterial	-1,06 a 2	-0,54
Diabetes mellitus	-1,02 a 2,38	0,43
Dislipidemia	-1,27 a 1,61	0,81
Fibrilação Atrial	-0,68 a 2,08	0,31
Chagas	-3,12 a 0,36	0,12
Doença Coronariana	-5,45 a -0,98	0,005
Pressão Sistólica	-0,4 a -0,04	0,013
Pressão Diastólica	-0,24 a 0,14	0,49
Tandem +	-0,11 a 3,03	0,068
Estenose Carotídea	-2,22 a 2,39	0,93

rLMC Score: Regional Leptomeningeal Score. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, Pressão Sistólica e Diastólica registradas na admissão

Em seguida, a partir desta análise inicial do perfil dos pacientes, foi realizada a categorização do rLMC score em acordo com a mediana da amostra. Foram 63 pacientes no grupo de $rLMC \leq 10$ e 58 pacientes no grupo com $rLMC > 10$. Pacientes com menor NIHSS, menor idade e história de IAM apresentam maior rLMC score (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 – Distribuição das características avaliadas de acordo com o rLMC score categorizado

Características	<i>rLMC</i> ≤ 10 N = 63 (52,1%)	<i>rLMC</i> > 10 N = 58 (47,9%)	<i>p</i>-valor
NIHSS (mediana)	19 [15-24]	16 [9-22]	0,003
Idade (anos)	70,87 (±13,5)	63,17 (±15,5)	0,004
Sexo masculino	32 (50,8%)	19 (32,7%)	0,93
Tabagismo	11 (17,4%)	18 (31%)	0,081
Etilismo	14 (22,2%)	21 (36,2%)	0,09
Hipertensão arterial	47 (74,6%)	40 (68,9%)	0,49
Diabetes mellitus	14 (22,2%)	11 (18,9%)	0,65
Dislipidemia	24 (38,1%)	19 (32,7%)	0,54
Fibrilação Atrial	28 (44,4%)	25 (43,1%)	0,88
Chagas	11 (17,4%)	12 (20,7%)	0,65
Doença Coronariana	3 (4,7%)	9 (15,5%)	0,048
Pressão Sistólica	154,27 (±23,7)	146,14 (±32,78)	0,121
Pressão Diastólica	87,48 (±18,8)	85,75 (±19,4)	0,624
Estenose Carotídea	6 (9,4%)	7 (12%)	0,7
Lesão Tandem	18 (28,5%)	13 (22,4%)	0,53

rLMC Score: Regional Leptomeningeal Score. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, Pressão Sistólica e Diastólica registradas na admissão.

5.2 ANÁLISE DE REPRODUTIBILIDADE

O coeficiente de correlação intraclasse (Kappa) foi calculado entre dois examinadores, um Neurologista com especialização em Neurologia Vascular (DEBP) e uma radiologista com especialização em Neuroradiologia (MCZZ). Os dois avaliadores estavam cegos para todas as características, avaliando apenas a exame angiotomográfica. Foi realizada a comparação de 10% da amostra, o resultado encontrado foi um coeficiente de correlação de 0.912

5.3 ANÁLISE INFERENCIAL

Após o reconhecimento da amostra, seguem-se as análises inferenciais. Na avaliação dos preditores de FSC na análise multivariada (regressão linear) percebeu-se uma relação entre menor NIHSS na admissão (β -0,24, IC -0,24 a -0,009, $p = <0,045$), menor idade (β -0,29, IC -0,13 a -0,016, $p = <0,014$) e Doença de Chagas (β 0,24, IC 0,22 a 4,6 $p = <0,047$) com melhor FSC (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 – Regressão Linear dos preditores de fluxo sanguíneo colateral

Características	Análise Multivariada		
	Beta	(IC95%)	p-valor
NIHSS	-0,24	-0,24 a -0,009	0,035
Idade (anos)	-0,29	-0,13 a -0,016	0,014
Sexo masculino	0,015	-1,62 a 1,77	0,88
Tabagismo	0,27	-0,21 a 4,77	0,076
Etilismo	-0,01	-2,58 a 2,02	0,91
Hipertensão arterial	0,1	-1,28 a 2,74	0,83
Diabetes mellitus	0,093	-1,32 a 3,11	0,43
Dislipidemia	0,05	-1,35 a 2,11	0,59
Fibrilação Atrial	-0,03	-2,05 a 1,4	0,77
Chagas	0,24	0,22 a 4,6	0,032
Doença Coronariana	0,21	-0,11 a 533	0,06
Pressão Sistólica	-0,04	-0,05 a 0,035	0,77
Pressão Diastólica	-0,07	-0,07 a 0,047	0,56
Estenose Carotídea	-0,036	-2,86 a 2,24	0,78
Lesão Tandem	-0,013	-7,7 a 6,9	0,9

rLMC Score: Regional Leptomeningeal Score. NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, Pressão Sistólica e Diastólica registradas na admissão.

Destaca-se o modelo de regressão linear multivariado final criado com aqueles fatores que apresentaram $p < 0,1$ na análise univariada e na regressão linear. Menor idade, menor NIHSS, tabagismo, doença de Chagas e história de doença coronariana estiveram significativamente relacionados com maior rLMC score (Tabela 5- 5).

Tabela 5.5 – Modelo final de regressão linear final onde foram incluídos variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada e na regressão linear

Características	Modelo Regressão Multivariada			R^2 ajustado	F	p- valor
				0,23	8,2	<0,001
	B	(IC 95%)	p-valor			
Idade	-0,2	-0,09 a -0,008	0,021			
Chagas	0,22	0,51 a 3,74	0,008			
Tabagismo	0,22	0,5 a 3,45	0,009			
NIHSS	-0,25	-0,22 a -0,52	0,002			
Doença Coronariana	0,23	0,9 a 5,04	0,005			
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale						

Quando categorizada, a variável de interesse foi estudada por meio de um modelo de regressão logística binária (Tabela 5.6), foi incluído no modelo inicial as que apresentaram $p < 0,1$ na distribuição categorizada do rLMC score. O modelo final relacionou menor NIHSS e menor idade com o rLMC score > 10 .

Tabela 5- 6 – Modelo de regressão logística binária para preditores de FSC >10

Características	Modelos		
	Modelo 1		
	OR	(IC 95%)	p-valor
Idade	0,97	0,94 a 0,99	0,037
NIHSS	0,92	0,87 a 0,92	0,11
Doença Coronariana	2,03	0,54 a 7,62	0,29
Tabagismo	2	0,77 a 5,09	0,15
Constante			0,01
	Modelo 2		
	OR	(IC 95%)	p-valor
Idade	0,96	0,94 a 0,99	0,02
NIHSS	0,93	0,87 a 0,98	0,01
Tabagismo	1,88	0,74 a 4,76	0,18
Constante			0,004
	Modelo 3		
	OR	(IC 95%)	p-valor
Idade	0,96	0,93 a 0,99	0,008
NIHSS	0,93	0,88 a 0,98	0,014
Constante			0,002
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale			

5.4 AVALIAÇÃO DESCRITIVA DE DESFECHO CLÍNICO

Para estudo do desfecho funcional avaliou-se a relação entre a mRS em 90

dias e as demais variáveis estudadas no trabalho. Inicialmente a mRS foi estudada como variável contínua e na análise univariada foi possível identificar que pacientes com maior idade, maior NIHSS, menor rLMC e presença de lesão em tandem apresentaram um desfecho funcional pior (Tabela 5- 7).

Tabela 5- 7 – Distribuição da mRS nas variáveis analisadas

Características	mRS	
	(IC95%)	p-valor
Idade (anos)	0,2 a 0,53	<0,001
NIHSS	0,2 a 0,53	<0,001
Sexo masculino	-0,88 a 0,46	0,54
Tabagismo	-0,6 a 0,98	0,63
Etilismo	-0,04 a 1,42	0,06
Hipertensão arterial	-1,33 a 0,15	0,11
Diabetes mellitus	-1,4 a 0,24	0,17
Dislipidemia	-0,18 a 1,22	0,14
Fibrilação Atrial	-0,88 a 0,48	0,56
Chagas	-0,8 a 0,92	0,88
Doença Coronariana	-0,76 a 1,5	0,52
Pressão Sistólica	-0,02 a 0,34	0,07
Pressão Diastólica	-0,21 a 0,15	0,74
Lesão Tandem	-2 a -0,55	0,001
Estenose Carotídea	-1,18 a 1,04	0,9
rLMC score	-0,39 a -0,74	0,009
rLMC > 10	0,18 a 1,5	0,013
rLMC ≥ 17	0,46 a 2,57	0,005

mRS - Escala Modificada de Rankin (do inglês - Modified Rankin Scale) NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, , Pressão Sistólica e Diastólica registradas na admissão. rLMC - Regional Leptomeningeal Score

Quando estudado de maneira categorizada, de modo a avaliar a distribuição

das variáveis naqueles com desfecho funcional positivo e negativo ($mRS \leq 2$ ou >2 respectivamente), as variáveis associadas a um desfecho negativo foram: maior idade, maior NIHSS, Oclusão tipo Tandem e menor rLMC score (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Distribuição das variáveis de acordo com desfecho clínico categorizado ($mRS \leq 2$ / $mRS > 2$)

Características	<i>mRS</i> ≤ 2 n= 38	<i>mRS</i> > 2 n= 83	<i>p</i>-valor
Idade (anos)	61,8 ± 15	69,6 ± 14,64	0,007
NIHSS (mediana)	14	19	<0,001
Sexo masculino	20 (52,6%)	41 (49,4%)	0,74
Tabagismo	10 (26,3%)	19 (22,9%)	0,68
Etilismo	14 (36,8%)	21 (25,3%)	0,2
Hipertensão arterial	25 (65,8%)	62 (74,7%)	0,31
Diabetes mellitus	5 (13,1%)	20 (24,1%)	0,17
Dislipidemia	16 (42,1%)	27 (32,5%)	0,3
Fibrilação Atrial	15 (39,4%)	38 (45,8%)	0,51
Chagas	8 (21%)	15 (18%)	0,7
Doença Coronariana	4 (10,5%)	8 (9,6%)	0,87
Pressão Sistólica	146,1 ± 29,7	152,4 ± 27,8	0,26
Pressão Diastólica	87 ± 17	86,5 a 19,7	0,88
Tandem +	3 (7,9%)	28 (33,7%)	0,003
Estenose Carotídea	4 (10,5%)	9 (10,8%)	0,54
rLMC score	12,1 ± 4	10,5 ± 3,6	0,03
rLMC > 10	23 (60,5%)	35 (42,1%)	0,06
rLMC ≥ 17	8 (21%)	5 (6%)	0,013

mRS - Escala Modificada de Rankin (do inglês - Modified Rankin Scale) NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, , Pressão Sistólica e Diastólica registradas na admissão. rLMC - Regional Leptomeningeal Score

5.5 AVALIAÇÃO INFERENCIAL DO DESFECHO CLÍNICO

Para avaliação dos preditores independentes de desfecho funcional favorável, foi realizada uma regressão linear onde foram incluídas as variáveis que apresentaram um $p < 0,1$ na análise univariada. Dessa forma, conforme demonstrado na tabela 5.9, houve uma associação entre pior desfecho clínico com maior idade, maior NIHSS e lesão tipo tandem; nesse primeiro modelo onde o rLMC score foi categorizado em >10 e ≤ 10 .

Tabela 5- 9 – Regressão Linear para preditores do mRS (rLMC > 10)

Características	Modelo Regressão Linear Multivariada preditores do mRS			R ² ajustado	F	p- valor
	Beta	(IC 95%)	p-valor	0,32	10.1	<0,001
Idade	0,34	0,02 a 0,06	>0,001			
NIHSS	0,34	0,04 a 0,13	>0,001			
Lesão Tandem	0,21	0,32 a 1,67	0,004			
rLMC > 10	-0,04	-0,77 a 0,42	0,56			
Pressão Sistólica	-0,09	-0,01 a 0,005	0,25			
Etilismo	-0,09	-1 a 0,25	0,24			

mRS - Escala Modificada de Rankin (do inglês - Modified Rankin Scale) NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, Pressão Sistólica registrada na admissão. rLMC - Regional Leptomeningeal Score

Quando realizada a análise de preditores de desfecho funcional utilizando a categorização do rLMC de ≥ 17 e <17 (Tabela 5- 10) foi possível observar que menor idade, menor NIHSS e melhor FSC (rLMC ≥ 17) são preditores independentes de melhor desfecho clínico (mRS ≤ 2).

Tabela 5- 10 – Regressão linear para preditores do mRS (rLMC ≥ 17)

Características	Modelo Regressão Linear Multivariada			R² ajustado	F	p-valor
	Beta	(IC 95%)	p-valor	0,27	15.7	<0,001
Idade	0,29	0,01 a 0,05	>0,001			
NIHSS	0,36	0,05 a 0,13	>0,001			
rLMC ≥ 17	-0,16	-1,9 a - 0,01	0,048			

mRS - Escala Modificada de Rankin (do inglês - Modified Rankin Scale) NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale, Pressão Sistólica registrada na admissão. rLMC - Regional Leptomenigeal Score

6 DISCUSSÃO

Neste trabalho, realizado em um hospital universitário na cidade de Ribeirão Preto, no estado de São Paulo, foi possível observar de maneira pioneira na literatura brasileira a relação entre fatores clínicos e demográficos com o FSC na fase aguda do AVC isquêmico em paciente com oclusão do segmento M1 da ACM. Além disso foi possível confirmar a relação entre bom FSC e melhor desfecho clínico funcional, um dado já bem consolidado na literatura. Nesse sentido, a casuística estudada traz informações que possibilitam empregar as conclusões previamente reportadas na literatura internacional ao nosso meio, validando a avaliação de FSC como um importante instrumento a ser considerado na fase aguda do AVC isquêmico.

6.1 CASUÍSTICA

O número de pacientes incluídos na amostra cresceu de maneira importante ao longo dos anos alisados (Gráfico 6.1). Em 2014 foram 17 pacientes, 2015 selecionou-se 33 pacientes, 2016 – 45 pacientes e no primeiro semestre de 2017 – 26 pacientes. Isso ocorreu principalmente devido a um aumento realização de AngioTCs na fase aguda do AVC, motivado principalmente pela sequência de trabalhos positivos publicados em 2015 mostrando o benefício da Trombectomia na fase aguda nos pacientes com oclusão de M1.

Gráfico 6.1 – Aumento progressivo do número de oclusões proximais detectadas pela AngioTC de crânio.

Do ponto de vista comparativo, as características do trabalho: número de pacientes, idade, local da oclusão, NIHSS, coeficiente de reprodutibilidade são similares a importantes trabalhos previamente publicados na literatura na área conforme demonstra a Tabela 6.1 (Faber et al. 2011; Lima et al. n.d.; Maas et al. 2009; Menon et al. 2011; Menon et al. 2013; Miteff et al. 2009; Soares et al. 2010; Tan et al. 2009.)

Tabela 6.1 – Comparação com os principais trabalhos da área, incluindo número de pacientes (n), idade, local da oclusão, tempo máximo para realização do exame e coeficiente de reprodutibilidade (Faber et al. 2011; Lima et al. n.d.; Maas et al. 2009; Menon et al. 2011; Menon et al. 2013; Miteff et al. 2009; Soares et al. 2010; Tan et al. 2009)

	n	Idade	Local da Oclusão	Tempo para ATC	NIHSS Entrada (mediana)	Reprodutibilidade (Kappa)
Tan et al; 2009	85	65	CI, M1, M2	3hs	16	0.87
Maas et al; 2009	134	68.2	M1, M2	24hs	9 (média)	-
Lima et al; 2010	196	69	CI, M1, M2	24hs	13	-
Miteff et al; 2009	92	74	M1 ± CI	6hs	-	0.93
Soares et al; 2010	22	69	CI, M1, M2	12hs	14	-
Menon et al; 2011	138	-	M1 ± CI	6hs	16	0,87
Menon et al; 2013	206	65.6	M1 ± CI	-	14	-
Escobar et al; 2018	121	67.1	M1 ± CI	12hs	11	0,91

Nesse estudo foi possível definir o perfil de distribuição etiológica da classificação de TOAST nas oclusões proximais do segmento M1 da ACM. Aqui é importante destacar a alta prevalência de eventos cardioembólicos (53%) provavelmente impulsionados pela alta frequência de fibrilação atrial (43,8%) e doença de Chagas (19%) detectada na casuística. A arritmia cardíaca é trombogênica e com isso há uma maior incidências de AVCs causados pela migração desses trombos para os vasos do crânio, neste trabalho representado pelas oclusões do segmento M1 da ACM, uma informação que já foi previamente

relatada na literatura (Sakamoto et al. 2014). Sob o mesmo ponto de vista, a doença de Chagas promove inflamação do endotélio/endocárdio favorecendo a ocorrência de trombos. Além disso, as alterações estruturais – miocardiopatia/aneurisma apical causadas pelo protozoário favorecem a estase sanguínea aumentando a formação de trombos intracavitários (Paixão et al. 2009) que podem eventualmente causar AVCi por oclusão proximal.

Outro ponto fundamental ainda na observação do perfil dos pacientes incluídos nessa coorte é a distribuição da apresentação dos sintomas de acordo com a classificação de BAMFORD. As síndromes totais e parciais de circulação anterior representaram 62% e 30,6% respectivamente (total de 92,6%), ficando apenas 7,4% dos casos representados pela síndromes lacunares. Dados similares já foram apresentados em outros trabalhos (Slivka et al. 2006) e levantam um dos questionamentos mais atuais a neurologia vascular: É possível prever uma oclusão proximal por meio de alguma escala clínica? Embora seja baixa a prevalência de síndromes lacunares nessa casuística não é possível descartá-la, principalmente porque talvez esses pacientes com síndromes clínicas mais brandas no início dos sintomas possam ser aqueles que mais vão se beneficiar das terapia de reperfusão.

6.2 RELAÇÃO ENTRE FSC E IDADE

A idade já é sabidamente um determinante de prognóstico ruim em pacientes com AVC (Weimar et al. 2003). No presente trabalho foi demonstrado uma relação inversa entre FSC e idade, ou seja pacientes mais velhos mostram um rLMC score mais baixos. A relação entre idade e FSC já foi demonstrada em outros estudos. Um trabalho publicado por Arsava et al, demonstrou que para cada década de aumento na idade há cerca de duas vezes mais chance de apresentar um FSC ruim (Arsava et al. 2014). Em um outro estudo utilizando a mesma escala de avaliação de FSC utilizada nesta tese, Menon et al; demonstraram que tanto idade quando fatores de risco metabólicos (síndrome metabólica e hiperuricemia) estão relacionados com

pior FSC (Menon et al. 2013).

Um dos mecanismos propostos para sustentar essa relação inversa é que com a idade ocorre uma redução dos diâmetro dos capilares, por conseguinte de acordo com a lei de Poiseuille (Sutera and Skalak; 1993) ocorre o aumento da resistência ao fluxo sanguíneo ao SNC. Essa justificativa foi demonstrada em um estudo experimental onde o diâmetro capilar reduzido nos camundongos mais velhos foi relacionado a um prejuízo na produção de Óxido Nítrico pela parede dos vasos colaterais do SNC (Faber et al. 2011).

Em humanos também já foi evidenciado que indivíduos mais velhos apresentam redução da função endotelial, possivelmente devido a “*down-regulation*” da via do Óxido Nítrico – via vasodilatadora e/ou “*up-regulation*” da via da Endotelina-1 – via vasoconstrictora (Thijssen, Carter, and Green 2016). A contribuição desses fenômenos no aumento da resistência na vasculatura do SNC nos paciente mais idosos esta intimamente relacionada a uma redução do FSC justificando os achados demonstrados neste trabalho.

6.3 RELAÇÃO ENTRE NIHSS E FSC

Nessa tese foi apresentada uma relação inversa entre a escala de NIHSS e o FSC, pacientes com NIHSS mais baixo na entrada demonstraram um melhor rLMC score, essa associação já foi publicada previamente na literatura, a exemplo o artigo original de criação do rLMC score (Menon et al. 2011). Um dos mecanismos propostos para justificar esse achado talvez seja que durante as primeiras horas do AVC isquêmico aqueles pacientes com melhor FSC consigam sustentar uma perfusão tecidual suficiente para mantê-los menos sintomáticos, resultando em um NIHSS menor (Figura 6.1). Por outro lado aqueles pacientes com uma rarefação de capilares leptomeníngeos após o sítio de oclusão da ACM apresentam uma evolução sintomática mais rápida e um escore de NIHSS mais elevado na admissão.

Figura 6.1 - Exemplo de paciente 68 anos, masculino, NIHSS 10, TC entrada (Esquerda) ASPECTS 9. Tempo sintoma – TC: 6 horas Angio TC (Direita) rLMC score 18. Paciente conduzido de maneira conservadora desfecho 3 meses: mRS - 2. TC – Tomografia de Crânio. ASPECTS – Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score. Angio TC – Angiotomografia de Crânio. mRS – Modified Rankin scale Fonte: REAVER.

Com base nesse achado é possível levantar uma importante discussão, talvez seja possível implantar medidas terapêuticas para melhoria do FSC naqueles pacientes com NIHSS mais elevado na entrada. Como exemplo de tais intervenções a utilização de um patch de nitroglicerina na fase aguda do AVC esta sendo estudada. No ensaio ENOS (Bath et al. 2015) foi testado a utilização dessa droga transdérmica – dentro de 48 horas do início do AVC. Embora o ensaio original não tenha mostrado diferença no grupo controle e intervenção, uma subanálise dos resultados (Woodhouse et al. 2015) mostrou que quando administrado dentro das primeiras 6 horas do ictus houve melhora do desfecho clínico em 3 meses dos pacientes submetidos a tratamento com o patch de nitroglicerina. Dentre os mecanismos de ação propostos pela nitroglicerina, destaca-se a vasodilatação tanto de grandes quanto pequenos vasos. Nesse

sentido, por meio da vasodilatação de vasos piais ocorre melhora no FSC desses pacientes, ou seja por meio da melhora do FSC é possível atuar na melhoria do fluxo sanguíneo cerebral e em última análise no desfecho clínico dos pacientes.

Um outro exemplo é a estimulação elétrica do gânglio esfenopalatino. Trabalhos experimentais em roedores evidenciam que tal conduta promove ativação de vias parassimpáticas, o que leva ao aumento do fluxo sanguíneo regional e redução do volume isquêmico após a oclusão da artéria cerebral média desses animais (Henninger et al. 2007).

A partir de medidas que melhorem o FSC, pode-se proporcionar um ambiente mais adequado para circulação do trombolítico venoso, favorecendo a dissolução do coágulo – uma teoria denominada “Emboli Washout” publicada ainda na década de 90 pelo Professor Caplan (Caplan and Hennerici 1998). Mais do que isso, poderia ser discutido a ampliação da janela terapêutica tanto da trombólise venosa como de Trombectomia mecânica, naqueles pacientes com um bom perfil de FSC. A aplicabilidade dessa ideia já se tornou real, a exemplo dos estudos DEFUSE-3 e DAWN, onde foi demonstrado que pacientes selecionados a partir de critérios de perfusão angiotomográficos podem se beneficiar de tratamento invasivo (trombectomia mecânica) mesmo em janelas de tem mais amplas, como 6 – 16 horas e 6 – 24 horas conforme apresentado nesses recentes trabalhos (Albers et al. 2018; Nogueira et al. 2017)

No âmbito do tratamento de fase agudo, medidas para melhoria do FSC já estão sendo estudadas. A utilização do agonista do receptor sphingosina-1-fosfato - *Fingolimod* quando adicionado ao tratamento trombolítico com alteplase reduz o tamanho da área isquêmica, melhora a evolução clínica aferida pelo NIHSS e reduz as taxas de transformação hemorrágica (Zhu et al. 2015). Postula-se que essa droga atue por estimular a expressão de células endoteliais leptomeníngicas ipsilaterais ao sítio de oclusão vascular agudo, hipótese corroborada por estudos experimentais que demonstram crescimento das colaterais leptomeníngicas em modelos de hipoperfusão tecidual causados pela oclusão da ACM em roedores (Ichijo et al. 2015).

Uma outra proposta recentemente estudada foi utilização de um cateter de oclusão parcial da aorta com intuito de aumentar o fluxo sanguíneo para o SNC. Por meio da obstrução de aproximadamente 70% da aorta por 45 minutos em dois pontos – acima e abaixo da artéria renal (Shuaib et al. 2011). Embora o estudo não tenha demonstrado eficácia no seu efeito primário, um achado tem especial importância nesta dissertação. O grupo de paciente mais velhos, quando submetidos a intervenção, apresentou uma melhora do desfecho; diferente do grupo de indivíduos mais novos, onde o dispositivo de oclusão da aorta não demonstrou melhora clínica significativa. Ou seja, de acordo com essa hipótese, pacientes com mais de 70 anos possuem FSC desenvolvido, porém com menor capacidade de recrutamento, ou incapacidade de mantê-las perfundidas – fato que pode ser alvo de intervenção, conforme demonstrado no estudo utilizando o dispositivo de oclusão aórtica.

6.4 FSC e DOENÇA CORONARIANA

Outro ponto importante é a associação entre o rLMC score e a história de doença coronariana. A presença de doença aterosclerótica coronariana promove angiogênese nos capilares da circulação coronariana. Inclusive, em situações de procedimentos intervencionistas em que são tratadas oclusões arteriais coronarianas é possível notar o desaparecimento subsequente da rede de colaterais (Seiler et al. 2013). Mais do que isso, a ausência de um bom padrão de fluxo sanguíneo colateral coronariana esta associada a ocorrência de choque cardiogênico precoces nos infartos de parede inferior (Waas et al. 2002). De forma comparativa, é possível apontar a relação entre FSC leptomeníngeo ruim e pior prognóstico funcional após oclusão do segmento M1 da ACM (Miteff et al. 2009).

Não raro as semelhanças entre a vasculatura coronariana e cerebral tornam-se visíveis, mesmo porque os fatores de riscos para as duas doenças são mesmos. Por exemplo, uma análise do estudo IMS III mostrou que aqueles pacientes com história de insuficiência cardíaca apresentavam pior FSC no sistema nervoso

central (Kosten et al. 2015). Já no presente estudo, os indivíduos que já passaram por um evento vascular coronariana no passado, quando avaliados subsequentemente – como ocorreu nesta amostragem – mostram um FSC mais proeminente. Ou seja, é possível que a ocorrência prévia de doença coronariana leve a uma resposta de aumento da angiogênese no miocárdio e também no SNC.

Em outras palavras, os fatores estimuladores da angiogênese coronariana seriam os mesmos para o SNC, logo se fosse possível atuar em um dos eixos da conexão cérebro/coração estaríamos igualmente produzindo benefício no outro. Essa informação fomenta a realização de trabalhos que tenham capacidade de comprovar essa interação neurocardiológica (Doehner et al. 2017) e, mais do que isso, testar mecanismos e/ou substâncias que possam exercer benefícios nesse eixo.

6.5 FSC e TABAGISMO

Sabidamente o tabagismo é um fator de risco para doenças cerebrovasculares (Doll and Hill 1964). Entretanto, alguns trabalhos levantam uma hipótese também herdada da cardiologia: quando submetidos a trombolise venosa os pacientes fumantes teriam um desfecho funcional melhor do que aqueles que não tabagistas, o chamado paradoxo dos fumantes.

Inicialmente proposta em 2005 (Ovbiagele et al. 2005), essa teoria fundamenta-se em um estado de hipercoagulabilidade que seria suscetível à ação do trombolítico, aumentando as taxas de recanalização e, portanto de desfecho funcional positivo. Entretanto, é possível postular que o trombolítico consiga agir de maneira mais eficaz naqueles pacientes onde o FSC é mais proeminente, já que aumentaria a superfície de contato da rt-PA com a superfície do trombo, esses efeitos podem ocorrer em paralelo e juntos explicar, pelo menos em parte o paradoxo dos fumantes no AVC submetido ao tratamento trombolítico.

6.6 FSC e DOENÇA DE CHAGAS

Na presente casuística os pacientes que testaram positivo para doença de chagas – quase um quinto da amostra – apresentaram um rLMC score maior. Sem sombras de dúvidas a parasitose é um fator de risco para AVCi devido a potencialidade de gerar arritmias, aneurisma apical e trombo mural (Carod-Artal et al. 2005). Entretanto, esse trabalho é pioneiro em sugerir uma relação entre FSC e doença de Chagas.

O mecanismo de lesão ocasionada pelo parasita não é um efeito direto e imediato da infecção. A resposta inflamatória branda e persistente aumenta os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios. As quimiocinas inflamatória CCL2, CCL5, Óxido Nítrico e Endotelina causam não só um processo inflamatório no músculo cardíaco mas também na parede dos vasos coronarianos (Talvani e Teixeira 2011).

Embora muitas evidências suportem a hipótese que não há atividade inflamatória crônica primariamente no SNC (Pittella JE e Meneguette 1993), o estado inflamatório global persistente, corroborado pelo altos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, poderia atuar na arteriogênese vascular do SNC, justificando a presença de rLMC score mais elevado no pacientes com doença de Chagas encontrado nesse trabalho.

Em outras palavras, é possível propor que um processo inflamatório sistêmico acelera o processo aterosclerótico também do SNC. Em defesa dessa afirmação, Oliveira et al; propuseram que este seja um dos mecanismos responsáveis pela atrofia cortical encontrada em pacientes chagásicos (Oliveira-Filho 2009). Em suma, é possível que esse mesmo processo inflamatório contribua tanto para o processo aterosclerótico como para arteriogênese capilar, de tal modo que possa ocorrer melhora da capacidade de recrutamento do FSC representada nessa amostra pelo valor mais alto do rLMC score.

6.7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresentou algumas limitações. O fato de ter sido realizado em apenas um centro reduziu o tamanho da amostra e possivelmente possa representar de maneira mais específica características exclusivas dessa população. Entretanto, trata-se de um estudo pioneiro no Brasil onde foi recrutado um número de pacientes que, embora possa ser moderado, é similar aos estudos publicados na literatura internacional. Mais do que isso, conforme representado na Tabela 6.1, as características basais da amostra vão ao encontro dos principais trabalhos do tema.

Outra limitação é o fato de ser um estudo observacional - uma coorte prospectiva, com dificuldade de recrutamento devido ao baixo número de oclusões proximais detectadas com menos de doze horas do início dos sintomas, principalmente no início da coleta. Entretanto nos anos subsequentes o aumento sequencial de casos elegíveis tornou factível e sólida a amostra selecionada.

Por último, o fato das análises dos exames de imagem terem sido feitas por um único examinador, mesmo que de maneira cega, pode ser considerada uma limitação. Contudo o elevado coeficiente de correlação intraclasse encontrado entre os 2 examinadores (0,91) que avaliaram independentemente 10% da amostra, aumenta a confiabilidade dos resultados.

7 CONCLUSÕES

- a) Em acordo com os principais trabalhos da área, na casuística deste trabalho pacientes com maior idade e com NIHSS mais elevado na admissão apresentam um FSC pior. Além disso, pacientes tabagistas e com história de doença coronariana prévia também apresentaram um melhor padrão de FSC no SNC. Acrescenta-se que provavelmente há uma relação entre Doença de Chagas e rLMC score, onde pacientes portadores da doença apresentam uma resposta inflamatória sistêmica implicando na melhora do FSC.
- b) A hipótese de que paciente com melhor FSC apresentam melhor desfecho funcional é corroborada nesse estudo pela associação positiva entre o rLMC e o mRS em 3 meses

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, H.P et al. 1993. **“Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke.”** *Stroke* 23(1): 35–41.
- Agarwal, Smriti et al. 2018. **“Collateral Response Modulates the Time–penumbra Relationship in Proximal Arterial Occlusions.”** *Neurology* 90(4): e316–22. <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004858>.
- Albers, Gregory W. 2012. **“IschemaView RAPID.”**
- Albers, R A et al. 2018. **“Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging (DEFUSE-3).”** *The New England Journal of Medicine*. : DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
- Arsava, Ethem Murat et al. 2014a. **“The Detrimental Effect of Aging on Leptomeningeal Collaterals in Ischemic Stroke.”** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23(3): 421–26.
- Attwell, David et al. 2010. **“Glial and Neuronal Control of Brain Blood Flow.”** *Nature* 468: 232. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09613>.
- Barber, P A, A M Demchuk, J J Zhang, and A M Buchan. 2000. **“Validity and Reliability of a Quantitative Computed Tomography Score in Predicting Outcome of Hyperacute Stroke before Thrombolytic Therapy.”** *Lancet* 355(9216): 1670–74. isi:000086983800008.
- Bath, Philip M.W. et al. 2015. **“Efficacy of Nitric Oxide, with or without Continuing Antihypertensive Treatment, for Management of High Blood Pressure in Acute Stroke (ENOS): A Partial-Factorial Randomised Controlled Trial.”** *The Lancet* 385(9968): 617–28. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61121-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61121-1).

- Berkhemer et al 2015 **"A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke (Mr Clean)."** N Engl J Med 2015;372:11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587
- Broderick, Joseph P et al. 2013. **"Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke"** The New England Journal of Medicine 368: 893–903 DOI: 10.1056/NEJMoa1214300 Copyright.
- Bruce Ovbiagele, MD; and Jeffrey L. Saver, MD, and Smoking. 2005. **"The Smoking–Thrombolysis Paradox and Acute Ischemic Stroke."** Neurology 65: 293–95.
- Campbell et al. 2015. **"Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection (EXTEND IA)"** N Engl J Med 2015;372:1009-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792 Copyright
- Caplan, Louis R, and Michael Hennerici. 1998. **"Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke."** *Archives of Neurology* 55(11): 1475–82. <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.55.11.1475>.
- Carod-Artal, Francisco Javier, Antonio Pedro Vargas, Thomas Anthony Horan, and Luiz Guilherme Nadal Nunes. 2005. **"Chagasic Cardiomyopathy Is Independently Associated with Ischemic Stroke in Chagas Disease."** *Stroke* 36(5): 965–70.
- Chan, Siu Lung, Julie G. Sweet, Nicole Bishop, and Marilyn J. Cipolla. 2016. **"Pial Collateral Reactivity during Hypertension and Aging: Understanding the Function of Collaterals for Stroke Therapy."** *Stroke* 47(6): 1618–25.
- Ciccone, Alfonso et al. 2013. **"Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke."** *New England Journal of Medicine* 368(10): 904–13. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1213701>.
- Cincura, Carolina et al. 2009. **"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* 27(2): 119–22.
- Defazio, R Anthony et al. 2011. **“A Protocol for Characterizing the Impact of Collateral Flow after Distal Middle Cerebral Artery Occlusion.”** 2(1): 112–27.
- Doehner, Wolfram et al. 2017. **“Heart and Brain Interaction in Patients with Heart Failure: Overview and Proposal for a Taxonomy. A Position Paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association.”** *European Journal of Heart Failure*. DOI:10.1002/ejhf.1100
- Doll, Richard, and Austin Bradford Hill. 1964. **“Mortality in Relation to Smoking: Ten Years’ Observations of British Doctors.”** *British Medical Journal* 1(5396): 1460–67.
- Dozois, Adeline et al. 2017. **“PLUMBER Study (Prevalence of Large Vessel Occlusion Strokes in Mecklenburg County Emergency Response).”** *Stroke* 48(12): 3397 LP-3399.
<http://stroke.ahajournals.org/content/48/12/3397.abstract>.
- Faber, James E. et al. 2011. **“Aging Causes Collateral Rarefaction and Increased Severity of Ischemic Injury in Multiple Tissues.”** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31(8): 1748–56.
- Flores, Alan et al. 2015. **“Poor Collateral Circulation Assessed by Multiphase Computed Tomographic Angiography Predicts Malignant Middle Cerebral Artery Evolution After Reperfusion Therapies.”** *Stroke*.; 46:3149-3153. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010608.) Key
- Furlan, Anthony et al. 1999. **“Intra-Arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke PROACT II.”** *JAMA* 282 (21) 2003-2011 (doi:10.1001/jama.282.21.2003)
- Goadsby P, Edvinsson L. 2002. **Cerebral Blood Flow and Metabolism -**

Neurovascular Control of the Cerebral Circulation. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2002.

Goyal, Mayank et al. 2016. **“What Constitutes the M1 Segment of the Middle Cerebral Artery?”** *Journal of NeuroInterventional Surgery* 8(12): 1273–77.

Goyal et al. 2015. **“Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke (ESCAPE)”** *The New England Journal of Medicine*: 1019–30.

Henninger, Nils, and Marc Fisher. 2007. **“Stimulating Circle of Willis Nerve Fibers Preserves the Diffusion-Perfusion Mismatch in Experimental Stroke.”** *Stroke* 38(10): 2779–86.

Ichijo, Masahiko et al. 2015. **“Sphingosine-1-Phosphate Receptor-1 Selective Agonist Enhances Collateral Growth and Protects against Subsequent Stroke.”** *PLoS ONE* 10(9): 1–19 DOI:10.1371/journal.pone.0138029.

K.M.A. Welch, B.C. Tilley, J.R. Marler; Steering: K.M.A. Welch, T. Brott, P. Lyden, J.C. Grotta, T.G. Kwiatkowski, S.R. Levine, M. Frankel, E.C. Haley, Jr., M. Meyer, B.C. Tilley, J.R. Marler. 1995. **“Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke.”** *New England Journal of Medicine* 333(24).

Kidwell, Chelsea S. et al. 2013. **“A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke.”** *New England Journal of Medicine* 368(10): 914–23. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1212793>.

Kim, Yosik et al. 2008. **“Relationship between Flow Diversion on Transcranial Doppler Sonography and Leptomeningeal Collateral Circulation in Patients with Middle Cerebral Artery Occlusive Disorder.”** *Journal of Neuroimaging* 19: 23–26.

Kosten, Thomas R et al. 2015. **“Collaterals at Angiography and Outcomes in the Interventional Management of Stroke III Trial.”** *Stroke* 45(3): 759–764.

doi:10.1161/STROKEAHA.113.004072.

- Krishnaswamy, Amar, Joshua P. Klein, and Samir R. Kapadia. 2010. "**Clinical Cerebrovascular Anatomy.**" *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 75(4): 530–39.
- Lee, K Y, L L Latour, and M Luby. 2009. "**Distal Hyperintense Vessels on FLAIR An MRI Marker for Collateral Circulation in Acute Stroke ?**" *Neurology* 2009;72:1134–1139.
- Liebesskind, David S. 2003. "**Collateral Circulation**" *Stroke*. 2003;34:2279-2284. DOI: 10.1161/01.STR.0000086465.41263.06.
- Liebesskind, 2005. "**Collaterals in Acute Stroke : Beyond the Clot.**" *Neuroimag Clin N Am* 15 (2005) 553 – 573. DOI:10.1016/j.nic.2005.08.012
- Liebesskind, 2015 "**Collateral Circulation in Ischemic Stroke Assessment Tools and Therapeutic strategies**" *Stroke*. 2015;46:3302-3309. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010508.
- Lima, Fabricio O et al. "**The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on CT Angiography Is a Strong Predictor of Long-Term Functional Outcome in Stroke Patients With Large Vessel Intracranial Occlusion.**" *Stroke*. 2010;41:2316-2322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592303
- Lindley, R I et al. 1993. "**Interobserver Reliability of a Clinical Classification of Acute Cerebral Infarction.**" *Stroke; a journal of cerebral circulation* 24(12): 1801–4.
- Maas, Matthew B et al. 2009. "**Collateral Vessels on CT Angiography Predict Outcome in Acute Ischemic Stroke.**" *Stroke*. 2009;40:3001-3005. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.552513
- Malik, Nitin et al. 2014. "**Demographic and Clinical Predictors of Leptomeningeal Collaterals in Stroke Patients.**" *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23(8): 2018–22.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.018>.

- Menon, B. K., J Modi, T W J Watson, and a M Demchuk. 2011. **“Regional Leptomeningeal Score on CT Angiography Predicts Clinical and Imaging.”** *Ajnr*. 21799045.
- Menon et al. 2011. **“Regional Leptomeningeal Score on CT Angiography Predicts Clinical and Imaging Outcomes in Patients with Acute Anterior Circulation Occlusions.”** *American Journal of Neuroradiology* 32(9): 1640–45.
- Menon et al. 2012. **“Assessment of Leptomeningeal Collaterals Using Dynamic CT Angiography in Patients with Acute Ischemic Stroke.”** *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 33(10): 365–71.
- Menon et al. 2013. **“Leptomeningeal Collaterals Are Associated with Modifiable Metabolic Risk Factors.”** *Ann Neurol* 74(2): 241–48.
- Menon et al. 2015. **“Multiphase cT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke 1.”** *Radiology* 275(2): 510–20.
- Menon et al 2013. **“Leptomeningeal Collaterals Are Associated with Modifiable Metabolic Risk Factors.”** *Annals of Neurology* 74(2): 241–48.
- Miteff et al. 2009. **“The Independent Predictive Utility of Computed Tomography Angiographic Collateral Status in Acute Ischaemic Stroke.”** *Brain* 2009: 132; 2231–2238.
- Nambiar, V. et al. 2014. **“CTA Collateral Status and Response to Recanalization in Patients with Acute Ischemic Stroke.”** *American Journal of Neuroradiology* 39(5): 884–90.
- Nogueira, Raul G. et al. 2017. **“Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct.”** *New England Journal of Medicine*: NEJMoa1706442. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706442>.

- Oliveira-Filho, Jamary. 2009. **"Stroke and Brain Atrophy in Chronic Chagas Disease Patients A New Theory Proposition."** *Dementia & Neuropsychologia* 3(1): 22–26. <http://www.scielo.br/pdf/dn/v3n1/1980-5764-dn-3-01-00022.pdf>.
- Paixão, Leonardo C., Antonio L. Ribeiro, Reginaldo A. Valacio, and Antonio L. Teixeira. 2009. **"Chagas Disease: Independent Risk Factor for Stroke."** *Stroke* 40(12): 3691–94.
- Pittella JE, Meneguette C, Barbosa AJ. 1993. **"Histopathological and Immunohistochemical Study of the Brain and Heart in the Chronic Cardiac Form of Chagas' Disease."** *Arq Neuropsiquiatr*. Mar;51(1):
- Riedel et al. 2011. **"The Importance of Size Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length."** *Stroke*. 2011;42:1775-1777.
- Rusanen, et al 2015. **"The Association of Blood Pressure and Collateral Circulation in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis Blood Pressure and Collateral Circulation in Stroke."** *Cerebrovasc Dis* 3939. www.karger.com/ced.
- Sakamoto, Yuki et al. 2014. **"Factors Associated with Proximal Carotid Axis Occlusion in Patients with Acute Stroke and Atrial Fibrillation."** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23(5): 799–804. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.002>.
- Seiler, Christian, Michael Stoller, Bertram Pitt, and Pascal Meier. 2013. **"The Human Coronary Collateral Circulation: Development and Clinical Importance."** *European Heart Journal* 34(34): 2674–82.
- Seyman, Estelle et al. 2016. **"The Collateral Circulation Determines Cortical Infarct Volume in Anterior Circulation Ischemic Stroke."** *BMC Neurology* 16(1): 1–9. <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0722-0>.
- Shuaib, A et al. 2011. **"Collateral Blood Vessels in Acute Ischaemic Stroke: A Potential Therapeutic Target."** *The Lancet Neurology* 10: 909–21.

www.thelancet.com/neurology.

- Shuaib et al. 2011. **“Partial Aortic Occlusion for Cerebral Perfusion Augmentation Safety and Efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke Trial.”** *Stroke*. 2011;42:1680-1690.)
- Slivka et al. 2006. **“Clinical Predictors of Cerebrovascular Occlusion for Patients Presenting with Acute Stroke.”** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 15(1): 30–33.
- Smith et al. 2005. **“Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke Results of the MERCI Trial.”** *Stroke*. 2005;36:1432-1440.)
- Soares et al. 2010. **“Reperfusion Is a More Accurate Predictor of Follow-up Infarct Volume than Recanalization: A Proof of Concept Using CT in Acute Ischemic Stroke Patients.”** *Stroke* 41(1): 34–41.
- Sutera, S P, and R Skalak. 1993. **“The History of Poiseuille Law.”** *Annual Review of Fluid Mechanics* 25: 1. isi:A1993KJ09800001.
- Swieten et al. 1988. **“Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients.”** *Stroke*. 1988;19:604-607 doi: 10.1161/01.STR.19.5.604
- Talvani, André, and Mauro M. Teixeira. 2011. **“Inflammation and Chagas Disease: Some Mechanisms and Relevance.”** *Advances in Parasitology* 76: 171–94.
- Tan, I Y L et al. **“CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct.”** *AJNR Am J Neuroradiol* 30:525–31 DOI 10.3174/ajnr.A1408
- Thijssen, Dick H. J., Sophie E. Carter, and Daniel J. Green. 2016. **“Arterial Structure and Function in Vascular Ageing: Are You as Old as Your Arteries?”** *The Journal of Physiology* 594(8): 2275–84. <http://doi.wiley.com/10.1113/JP270597>.

- Toriumi et al 2009. **“Anastomosis in Mice Key to Local Hemodynamic Homeostasis in Normal and Ischemic States ?”** *Stroke*. 2009;40:3378-3383.
- Waas, W, W Haberbosch, R Voß, and J Wiecha. 2002. **“Prevalence and Significance of Coronary Collaterals in Patients with Acute Myocardial Infarction.”** *Z Kardiol* 91:243–248 (2002).
- Weimar et al. 2003. **“Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score Within 6 Hours After Onset Are Accurate Predictors of Outcome After Cerebral Ischemia Development and External Validation of Prognostic Models.”** : *Stroke*. 2004;35:158-162.
- Woodhouse, Lisa et al. 2015. **“Effect of Hyperacute Administration (Within 6 Hours) of Transdermal Glyceryl Trinitrate, a Nitric Oxide Donor, on Outcome after Stroke: Subgroup Analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial.”** *Stroke* 46(11): 3194–3201.
- World Health Organization; **“Top 10 Causes of Death Worldwide.”**
- Young Bang, Oh et al. 2011. **“Collateral Flow Averts Hemorrhagic Transformation After Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke for the UCLA-Samsung Stroke Collaborators.”** *Stroke*. 2011;42:2235-2239.
- Zaidat, Osama O et al. 2013. **“Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke A Consensus Statement.”** : (*Stroke*. 2013;44:2650-2663.
- Zhang, Meixia, Shenqiang Yan, and D S Liebeskind. 2018. **“Distinct Predictive Role of Collateral Status on Clinical Outcome in Variant Stroke Subtypes of Acute Large Arterial Occlusion.”** *Eur J Neurol*. 12(10): 3218–21.
- Zhang, Sheng et al. 2016. **“The Velocity of Collateral Filling Predicts Recanalization in Acute Ischemic Stroke after Intravenous Thrombolysis.”** *Scientific Reports* 6(1): 27880. <http://www.nature.com/articles/srep27880>.
- Zhu, Zilong et al. 2015. **“Combination of the Immune Modulator Fingolimod with**

Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial.” *Circulation* 132(12): 1104–12.

Zoppo, Gregory J et al. 1988. “**Local Intra-Arterial Fibrinolytic Therapy in Acute Carotid Territory Stroke.**” *Stroke* 1988; 19:307-313

Zoppo et al 1998. “**PROACT : A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke.**” *Stroke* 1998; 29: *Stroke*. 1998;29:4-11

APÊNDICES

APÊNDICE A – Publicação do abstract no site do congresso. Enviado ao congresso de Fluxo Sanguíneo Colateral no Cérebro. Los Angeles, 2017.
<http://collateralperfusion.org/abstracts-and-e posters/>

Neurovascular Imaging Research Core @UCLA

COLLATERALS 2018 – 5TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON COLLATERALS TO THE BRAIN

SUBMIT AN ABSTRACT

ABSTRACTS AND EPOSTERS

Abstract / ePoster

Brazil

Predictors of Collateral Flow Pattern in Acute Ischemic Stroke after Proximal Middle Cerebral Arterial Occlusion in Brazil

Daniel Escobar, Frederico Fernandes Alves Alessio, Francisco Antunes Dias, Larissy Lima, Millene Camilo Rodrigues, Maria Clara Zanon Zotin, Pedro Teles Cougo Pinto, Clara Antunes Barreira, João Pereira Leite, Soraia Ramos Cabete, Daniel Giansante Abud, Octavio Marques Pontes-Neto

Abstract

APÊNDICE B – Resumo do trabalho aceito no congresso de Fluxo Sanguíneo Colateral no Cérebro. Los Angeles, 2017.
<http://collateralperfusion.org/abstracts-and-e posters/>

Predictors of Collateral Flow Pattern in Acute Ischemic Stroke after Proximal Middle Cerebral Arterial Occlusion in Brazil

Daniel Escobar, Frederico Fernandes Alves Alessio, Francisco Antunes Dias, Larissy Lima, Millene Camilo Rodrigues, Maria Clara Zanon Zotin, Pedro Teles Cougo Pinto, Clara Antunes Barreira, João Pereira Leite, Soraia Ramos Cabete, Daniel Giansante Abud, Octavio Marques Pontes-Neto

Background: The evaluation of good collateral flow pattern in acute ischemic stroke (AIS) by Computed Tomography Angiography predicts better functional outcome and is used to select acute patients with proximal occlusions to reperfusion therapy. Nevertheless, there are few studies that explored the predictors of good collateral status among stroke patients in Brazil. Objective: To evaluate the association between CS, clinical and demographic factors among subjects with MCA occlusion AIS admitted to a tertiary academic stroke center

Methods: We retrospectively analyzed all AIS patients in our prospective stroke registry from 2014 to mid-2017. All AIS patients undergoing computed tomography angiography within 12 hours of symptoms onset and a M1 Middle Cerebral Artery (MCA) +/- internal carotid occlusion were included. The collaterals vessel evaluation was performed using the Regional Leptomeningeal Collateral Score (rLMC), a 20-point CTA scale previously reported in literature. We evaluated the presence of atrial fibrillation, hypertension, diabetes, age, sex, NIH stroke scale, smoking, elitism, systolic and diastolic blood pressure, coronary artery disease, as possible factors associated with the rLMC score. Bad outcome at 90 days was assessed by modified Rankin Scale (mRS) by a certified investigator

Results: There were 1559 AIS in our prospective Stroke Register and 121 eligible patients (mean age 67 +/- 15; female 49.6%). Sixty-three (52.1%) received rTPA and twenty-two (18.2%) were submitted to mechanical thrombectomy. In univariate analysis, lower age ($r=-3.13$, $p<0,001$), lower NIH stroke scale ($r=-2.24$, $p=0.013$), lower systolic blood pressure ($r=-2.27$, $p=0.013$) and coronary artery disease ($B=-2.67$, $p=0,015$) were associate with higher rLMC score. In multivariate linear regression, lower age ($r=-0.6$; $P=0.006$), lower NIH stroke scale ($r=-0.11$, $p=-0.007$) and coronary artery disease ($B=2.67$, $p=0.015$) were independent predictors of higher collateral score. Lower rLMC score was significantly correlated with worse modified Rankin Scale at 90 days ($r=-2.46$, $p=0008$).

Conclusions: We have found an association between the collateral pattern profile and some patient characteristics such as age, baseline NIHSS, history of coronary artery disease. Further studies are necessary to explore the association between patterns of pial collateral flow and clinical outcomes after ischemic stroke in Brazil.

ANEXOS

ANEXO A – ESCALAS TOMOGRÁFICAS

ASPECTS SCORE

Figure 1: **ASPECTS study form**

A=anterior circulation; P=posterior circulation; C=caudate; L=lentiform; IC=internal capsule; I=insular ribbon; MCA=middle cerebral artery; M1=anterior MCA cortex; M2=MCA cortex lateral to insular ribbon; M3=posterior MCA cortex; M4, M5, and M6 are anterior, lateral, and posterior MCA territories immediately superior to M1, M2, and M3, rostral to basal ganglia.

Subcortical structures are allotted 3 points (C, L, and IC). MCA cortex is allotted 7 points (insular cortex, M1, M2, M3, M4, M5, and M6).

Figura Anexa 1 – Escala Tomográfica de ASPECTS (Barber et al. 2000).

REGIONAL LEPTOMENINGEAL SCORES

Figura Anexa 2 – Escala Angio-Tomográfica do rLMC score (Menon et al. 2011)

ANEXO B – ESCALAS FUNCIONAIS

ESCALA DO NIHSS – NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCALE

Subject number _____ Date ____ / ____ / ____

1a. Level of consciousness (LOC) (observation through examination and testing of level of arousal)

- 0. Alert
- 1. Not alert, but arousable with minimal stimulation
- 2. Not alert, requires repeated stimulation to attend
- 3. Coma—responds only with reflex motor or autonomic effects, or totally unresponsive

1b. LOC questions (current month and age)

- 0. Answers both correctly
- 1. Answers one correctly
- 2. Both incorrect

1c. LOC commands (open and close eyes, make a fist)

- 0. Obeys both correctly
- 1. Obeys one correctly

2. Both incorrect

2. Gaze (only horizontal eye movements; check for abnormal spontaneous movements and ability to look right and left to command)

0. Normal

1. Partial gaze palsy (unable to move one or both eyes completely to at least one direction)

2. Forced deviation or total gaze paresis (conjugate deviation of eyes to right or left)

3a. Visual fields: R side (count fingers in all four quadrants of the visual field of each eye separately)

0. No visual loss

1. Partial hemianopia (partial field defect in both eyes; quadrantic or sector defect)

2. Complete hemianopia (dense visual field defect in both eyes; homonymous hemianopia)

3b. Visual fields: L side (count fingers in all four quadrants of the visual field of each eye separately)

0. No visual loss

1. Partial hemianopia (partial field defect in both eyes; quadrantic or sector defect)

2. Complete hemianopia (dense visual field defect in both eyes; homonymous hemianopia)

4. Pupillary response (observe pupil shape; test direct pupillary reactivity with penlight; test accommodation)

- 0. No deficits (pupils are round, equally reactive, responsive to light and accommodation)
- 1. Abnormal but incomplete response (one eye compared to the other); abnormal pupil shape
- 2. Abnormal and complete absence of pupillary response in at least one pupil.

5a. Hearing: R side (finger rub)

- 0. No deficits
- 1. Mild deficits (inconsistent detection of the stimulus or need to increase volume)
- 2. Severe or complete hearing deficit in right ear (cannot detect the stimulus at all)

5b. Hearing: L side (finger rub)

- 0. No deficits
- 1. Mild deficits (inconsistent detection of the stimulus or need to increase volume)
- 2. Severe or complete hearing deficit in left ear (cannot detect the stimulus at all)

6a. Facial paresis: R side (look for symmetry at rest and during spontaneous facial movements observe activation during commands such as smile, show teeth, puff out cheeks, pucker, close eyes forcefully, raise eyebrows)

- 0. Normal facial movements; no abnormal asymmetry
- 1. Minor paresis (asymmetry at rest or during spontaneous facial movements)

2. Partial paresis (unilateral, “central” facial paresis: decreased spontaneous and forced movements with changes most prominent at the mouth; orbital and forehead are normal)
  3. Complete palsy (involves forehead, orbital, and circumoral muscles)
- 6b. Facial paresis: L side (look for symmetry at rest and during spontaneous facial movements; observe activation during commands such as smile, show teeth, puff out cheeks, pucker, close eyes forcefully, raise eyebrows)
0. Normal facial movements; no abnormal asymmetry
  1. Minor paresis (asymmetry at rest or during spontaneous facial movements)
  2. Partial paresis (unilateral, “central” facial paresis; decreased spontaneous and forced movements with changes most prominent at the mouth; orbital and forehead are normal)
  3. Complete palsy (involves forehead, orbital, and circumoral muscles)
- 7a. Motor function: R arm (patient extends arm at 90-degree angle for 10 sec)
0. No drift
  1. Drift (able to hold for 10 sec, but there is drift; limb falls to intermediate position)
  2. Some effort against gravity (unable to hold for 10 sec, but some effort against gravity)
  3. No effort against gravity (unable to raise to angle, but some effort against gravity; patient is unable to sustain the position if the examiner raises the limb to the correct angle)
  4. No movement (unable to move the limb, no movement against gravity)
- UN Untestable (use if limb is missing or amputated or shoulder joint is fused)

Reason: _____

7b. Motor function: L arm (patient extends arm at 90-degree angle for 10 sec)

- 0. No drift
- 1. Drift (able to hold for 10 sec, but there is drift; limb falls to intermediate position)
- 2. Some effort against gravity (unable to hold for 10 sec, but some effort against gravity)
- 3. No effort against gravity (unable to raise to angle, but some effort against gravity; patient is unable to sustain the position if the examiner raises the limb to the correct angle)
- 4. No movement (unable to move the limb, no movement against gravity)

UN Untestable (use if limb is missing or amputated or shoulder joint is fused)

Reason: _____

8a. Motor function: R leg (patient extends leg at 30- to 45-degree angle for 5 sec)

- 0. No drift
- 1. Drift (able to hold for 5 sec, but there is drift or unsteadiness)
- 2. Some effort against gravity (unable to hold for 5 sec, but some effort against gravity)
- 3. No effort against gravity (unable to raise to angle, but some effort against gravity; patient is unable to sustain the position if the examiner raises the limb to the correct angle)
- 4. No movement (unable to move the limb, no movement against gravity)

UN Untestable (use if limb is missing or amputated or hip joint is fused)

Reason: _____

8b. Motor function: L leg (patient extends leg at 30- to 45-degree angle for 5 sec)

- 0. No drift
- 1. Drift (able to hold for 5 sec, but there is drift or unsteadiness)
- 2. Some effort against gravity (unable to hold for 5 sec, but some effort against gravity)
- 3. No effort against gravity (unable to raise to angle, but some effort against gravity; patient is unable to sustain the position if the examiner raises the limb to the correct angle)
- 4. No movement (unable to move the limb, no movement against gravity)

UN Untestable (use if limb is missing or amputated or hip joint is fused)

Reason: _____

9a. Sensory: Right upper extremity (examine with sharp and dull ends of a pin on the proximal ends of all four limbs)

- 0. Normal (no sensory loss)
- 1. Partial loss (mild to moderate diminution in perception)
- 2. Dense loss (severe sensory loss so that the patient is unaware of being touched)

9b. Sensory: Left upper extremity (examine with sharp and dull ends of a pin on proximal ends of all four limbs)

- 0. Normal (no sensory loss)
- 1. Partial loss (mild to moderate diminution in perception)
- 2. Dense loss (severe sensory loss so that the patient is unaware of being touched)

- 9c. Sensory: Right lower extremity (examine with sharp and dull ends of a pin on proximal ends of all four limbs)
0. Normal (no sensory loss)
  1. Partial loss (mild to moderate diminution in perception)
  2. Dense loss (severe sensory loss so that the patient is unaware of being touched)
- 9d. Sensory: Left lower extremity (examine with sharp and dull ends of a pin on proximal ends of all four limbs)
0. Normal (no sensory loss)
  1. Partial loss (mild to moderate diminution in perception)
  2. Dense loss (severe sensory loss so that patient is unaware of being touched)
10. Best language (naming objects and reading sentences from stimulus card, comprehension of language through entire exam)
0. No aphasia (reading sentences, naming and comprehension are intact)
  1. Mild to moderate aphasia (mild to moderate naming errors, word-finding errors, paraphasia, mild impairment in comprehension or expression)
  2. Severe aphasia (difficulty in reading as well as naming objects; Broca's or Wernicke's aphasia)
  3. Mute
11. Dysarthria (pronounce standard list of words from stimulus card; observation through examination)

0. Normal articulation (clear and without articulation difficulty)

1. Mild to moderate dysarthria (slurring; can be understood but with some difficulty)

2. Near unintelligible or worse (patient's speech so slurred that it is unintelligible)

UN Untestable (use only if patient has endotracheal tube or Best Language)

12. Neglect (visual, auditory, and sensory extinction or inattention: "Cookie theft" card is used for visual; finger rub for auditory; bilateral simultaneous stimulation to the hands)

0. No neglect (no evidence of inattention or neglect on any modality: able to recognize bilateral simultaneous cutaneous stimulation on the right and left, no evidence of visual neglect on the stimulus card, and no evidence of auditory extinction or inattention)

1. Partial neglect (evidence of inattention or neglect in one of three modalities)

2. Complete neglect (profound hemi-inattention or hemi-inattention to more than one modality; the patient does not recognize his or her own hand or orients only to one side of space)

13. Smell (identify four different odors)

0. No observed or reported change in sense of smell

1. Decreased sense of smell by observation or report (at least one error in identifying stimuli)

2. Absent sense of smell by observation

UN Untestable

Reason: _____

14. Gait ataxia (tandem gait)—SUPPLEMENTAL

- 0. Normal tandem gait
- 1. Occasional lateral missteps (two or less within 10 consecutive steps)
- 2. Frequent lateral missteps (more than two within 10 consecutive steps)

UN Untestable (patient is unable to ambulate safely)

Reason: _____

15. Limb ataxia (examined by finger-to-nose and heel-to shin tests) —SUPPLEMENTAL

- 0. No ataxia (movements are accurate, smooth, and precise)
- 1. Ataxia present in either arm or leg (one of the two tests is performed well)
- 2. Ataxia present in both arm and leg or bilaterally (Movements are inaccurate, clumsy, or poorly done on both tasks)

UN Untestable (use if complete paralysis of the limb or limb is missing, or if this item would create significant pain or possible injury)

Reason: _____

NOS-TBI score (without Supplemental Items) ____ (sum of the scores for items 1–13 except those scored as “UN”; if an item is scored as “UN,” do not include in the total)

Score for Supplemental Items ____ (sum of items 14–15 except those scored as “UN”)

(WILDE *et al.*, 2010)

ESCALA MODIFICADA DE RANKIN (mRS)

<i>Escore</i>	<i>Grau</i>	<i>Descrição</i>
0	Sem sintomas	
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito da presença de sintomas	Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Deficiência leve	Incapaz de conduzir todas as atividades como antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada	Requer alguma ajuda, mas pode caminhar sem assistência de terceiros (pode usar bengala ou andador)
4	Deficiência moderadamente grave	Incapaz de caminhar sem assistência ou atender a suas próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave	Confinado à cama, incontinente, requer cuidados e atenção constantes de cuidador/enfermagem
6	Óbito	

FOLHA DE ROSTRO 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: Análise do Fluxo Sanguíneo Colateral em pacientes com AVC isquêmico Agudo por Oclusão Proximal de Artéria Cerebral Média.			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 100			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Daniel Escobar Bueno Peixoto			
6. CPF: 119.082.717-44	7. Endereço (Rua, n.º): LAFAIETE VILA SEIXAS RIBEIRAO PRETO SAO PAULO 14015080		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (27) 9997-7960	10. Outro Telefone:	11. Email: danielbuenop@hotmail.com
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.			
Data: <u>25</u> / <u>05</u> / <u>2016</u>		 Assinatura	
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/Orgão:
15. Telefone: (16) 3602-2228	16. Outro Telefone:		
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.			
Responsável: <u>Prof. Dr. Eduardo B. Coelho</u>		CPF: <u>058.132.438-28</u>	
Cargo/Função: <u>Coordenador Técnico Científico da Unidade de Pesquisa Clínica HCFMRP-USP</u>			
Data: <u>30</u> / <u>05</u> / <u>2016</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			