

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Fernando Bermudes Cabral

Estudo das lesões hiperdensas em tomografias
computadorizadas de crânio de pacientes submetidos a
tratamento endovascular para o acidente vascular cerebral
isquêmico agudo

Ribeirão Preto

2015

Fernando Bermudes Cabral

Estudo das lesões hiperdensas em tomografias
computadorizadas de crânio de pacientes submetidos a
tratamento endovascular para o acidente vascular cerebral
isquêmico agudo

Dissertação para obtenção do título de mestre
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Radiologia
Setor de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica

Orientador: Daniel Giansante Abud

Ribeirão Preto

2015

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Cabral, Fernando Bermudes.

Estudo das lesões hiperdensas em tomografias de crânio de pacientes submetidos a tratamento endovascular para o acidente vascular cerebral isquêmico agudo / Fernando Bermudes Cabral; Orientador: Daniel Giansante Abud – Ribeirão Preto, 2015.

56 páginas, 16 ilustrações, 36 tabelas.

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Medicina – Área de Concentração: Radiologia/Neurologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) AVC; 2) Trombectomia mecânica; 3) Barreira hematoencefálica; 4) Tomografia computadorizada de crânio; 5) ASPECTS.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernando Bermudes Cabral

ESTUDO DAS LESÕES HIPERDENSAS EM TOMOGRAFIAS DE CRÂNIO DE
PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO ENDOVASCULAR PARA O ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre.
Área de concentração: Radiologia/Neurologia.

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Aos pacientes e suas famílias.

A Eronete, Fábio, Fabiola e Arlete, minha família que sempre me apoia e tanto amo.

À Ediane Ribeiro, pelo apoio concedido.

Aos funcionários da radiologia intervencionista, pelo apoio.

Ao dr. Luis Henrique, pelo apoio.

Ao meu orientador, pela colaboração deste trabalho.

Resumo

Cabral, FB. **Estudo das lesões hiperdensas em tomografias de crânio de pacientes submetidos a tratamento endovascular para o acidente vascular cerebral isquêmico agudo** Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO: As imagens de lesões hiperdensas encontradas em exames de tomografia (TC) de crânio após o tratamento endovascular do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) agudo têm sido correlacionadas ao risco de transformação hemorrágica após o AVC. Entretanto, a correlação entre as lesões hiperdensas e a área cerebral infartada é desconhecida. O objetivo deste estudo é determinar a correlação entre as lesões hiperdensas encontradas em TC de crânio realizadas logo após tratamento endovascular do AVCi agudo e a área de AVC isquêmico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram coletados retrospectivamente dados radiológicos de pacientes com AVCi agudo por oclusão de grandes vasos da circulação anterior submetidos ao tratamento endovascular. Foram analisadas imagens de TC de crânio nas primeiras 24 horas e até 21 dias após o tratamento. As áreas hiperdensas foram classificadas utilizando o escore ASPECTS e comparadas com as áreas de AVC isquêmico final pelo mesmo escore. As imagens foram analisadas independentemente por dois avaliadores, sendo que um terceiro avaliador analisou os casos discordantes. A concordância entre avaliadores (CCI) e os valores de sensibilidade, especificidade, preditivos positivo e negativos e acurácia foram calculados. **RESULTADOS:** Lesões hiperdensas foram encontradas em 71 dos 93 (76,34%) pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior. As áreas captantes de contraste corresponderam às áreas de AVC final segundo o escore ASPECTS (CCI=0,58 [0,40 – 0,71]). Os valores para cada região individual foram avaliados e a sensibilidade variou de 58,3% a 96,9%, a especificidade de 42,9% a 95,6%, os valores preditivos positivos de 71,4% a 97,7%, os valores preditivos negativos de 53,8% a 79,5% e os valores de acurácia de 0,68 a 0,91. Os maiores valores de sensibilidade foram encontrados para os núcleos lentiforme (96,9%) e caudado (80,4%) e para a cápsula interna (87,5%) e os menores para os córtices M1 (58,3%) e M6 (66,7%). **CONCLUSÕES:** A aplicação do escore ASPECTS para avaliação das imagens de tomografia de crânio após o tratamento endovascular do AVCi agudo que apresentam captação de contraste, demonstrou ser uma ferramenta útil para a predição da área final de infarto cerebral. A predição foi maior na

região profunda e menor nos córtices cerebrais, provavelmente devido maior circulação colateral cortical. Além disso, o método se mostrou reprodutível e de fácil utilização.

Palavras Chaves: AVC; Tratamento endovascular; Trombectomia mecânica; Barreira hemato-encefálica; Tomografia computadorizada de crânio; ASPECTS.

Abstract

Cabral, FB. **Study of hyperdense lesions on computed tomography scan on the head of patients undergoing endovascular treatment for acute ischemic stroke**. 2015. Master's Degree (or Thesis). Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

INTRODUCTION: The hyperdense lesions images found in head computed tomography (CT) scan after endovascular treatment have been correlated to risk of hemorrhagic transformation after stroke. However, the correlation between hyperdense lesions and the infarcted brain area is unknown. The aim of this study is to determine the correlation between the hyperdense lesions found on CT scan performed after endovascular treatment of acute stroke and final ischemic stroke area. **MATERIALS AND METHODS:** It was collected radiological data of patients with acute ischemic stroke by occlusion of large vessels in the anterior circulation were treated with endovascular treatment. Head CT scan were evaluated in the first 24 hours and by 21 days after treatment. The hyperdense areas were rated using the ASPECTS score and compared with final ischemic stroke by the same score. The images were analyzed independently by two reviewers, and a third evaluator examined the discordant cases. The interrater agreement (ICC) and the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy were calculated. **RESULTS:** hyperdense lesions were found in 71 of 93 (76.34%) patients with ischemic stroke of anterior circulation. The contrast iodine-accumulating areas corresponded to the final stroke areas (ICC = 0.58 [0.40 to 0.71]) as the ASPECTS score. The values for each individual region were evaluated and the sensitivity ranged from 58.3% to 96.9%, specificity of 42.9% to 95.6%, the positive predictive value of 71.4% to 97, 7%, the negative predictive value of 53.8% to 79.5% and the accuracy of values from 0.68 to 0.91. The higher sensitivity found for lenticular nuclei (96.9%) and caudate (80.4%) and the internal capsule (87.5%) and lower for M1 (58.3%) and M6 (66.7%) cortices. **CONCLUSIONS:** The use of the ASPECTS score for evaluation of CT head scan after endovascular treatment of acute ischemic stroke images that exhibit contrast enhancement proved to be a useful tool for predicting the final ischemic stroke area. The prediction was higher in the deep region and lower in the cerebral cortex, probably because the cortical collateral circulation. Furthermore, these method was reproducible and easy to use.

Key words: Stroke; Mechanical thrombectomy; Blood-brain barrier; Computed Tomography of the head; ASPECTS.

Lista de abreviaturas e siglas

- ACM: artéria cerebral média
- AIT: ataque isquêmico transitório
- ASCOD: *A, Atherosclerosis; S, Small vessel disease; C, Cardiac Pathology; O, Other causes; and D, Dissection*
- ASPECTS: *Alberta Stroke Program Early CT Score*
- AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico
- BHE: barreira hemato-encefálica
- C: caudado
- CI: cápsula interna
- FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*
- FMRP: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
- HARM: *hyperintense acute reperfusion marker*
- HC-RP: Hospital da Clínicas de Ribeirão Preto
- HU: *Hounsfield Units*
- I: insula
- L: lentiforme
- M1: região cortical M1 do escore ASPECTS
- M2: região cortical M2 do escore ASPECTS
- M3: região cortical M3 do escore ASPECTS
- M4: região cortical M4 do escore ASPECTS
- M5: região cortical M5 do escore ASPECTS
- M6: região cortical M6 do escore ASPECTS
- NIHSS: *The National Institutes of Health Stroke Scale*
- NINDS: *the National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA Stroke Study Group*
- RM: ressonância magnética
- TCC: tomografia computadorizada de crânio
- TOAST: *Trial Of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*
- UNV: unidade neurovascular
- USP: Universidade de São Paulo
- UE: Unidade de Emergência

Lista de tabelas

Tabela 1. Características de base da população.	29
Tabela 2. Tabela de frequência de <i>ASPECTS</i> em TCC inicial.	30
Tabela 3. Tabela de frequência de <i>ASPECTS</i> em TCC com captação de contraste.	31
Tabela 4. Tabela de frequência de <i>ASPECTS</i> em TCC final.	32
Tabela 5. Teste de Normalidade para população de <i>ASPECTS</i> com captação de contraste.	33
Tabela 6. Teste de Normalidade para população com AVC final.	33
Tabelas 7 e 8. Teste de Mann-Whitney a correlação entre sexo e o escore <i>ASPECTS</i> na TCC com captação de contraste.	35
Tabelas 9 e 10. Teste de Mann-Whitney entre lado do AVC e <i>ASPECTS</i> em TCC com captação de contraste.	35
Tabelas 11 e 12. Teste de Mann-Whitney entre tratamento com rTPA endovenoso e <i>ASPECTS</i> em TCC com captação de contraste.	36
Tabelas 13 e 14. Teste de Mann-Whitney entre sucesso na recanalização e <i>ASPECTS</i> em TCC com captação de contraste.	36
Tabela 15. Teste de Spearman entre idade e <i>ASPECTS</i> em TCC com contraste.	37
Tabela 16. Teste de Spearman entre NIHSS inicial e <i>ASPECTS</i> em TCC com captação de contraste.	37
Tabela 17. Teste de Spearman entre dextro inicial e <i>ASPECTS</i> em TCC com captação de contraste.	38
Tabelas 18 e 19. Análise para a região do núcleo Caudado.	40
Tabelas 20 e 21. Análise para a região do núcleo Lentiforme.	40
Tabelas 21 e 22. Análise para a região da cápsula interna.	40
Tabelas 23 e 24. Análise para a região do córtex da insula.	41
Tabelas 25 e 26. Análise para a região do córtex M1.	41
Tabelas 27 e 28. Análise para a região do córtex M2.	41
Tabelas 29 e 30. Análise para a região do córtex M3.	42
Tabelas 31 e 32. Análise para a região do córtex M4.	42
Tabelas 33 e 34. Análise para a região do córtex M5.	42
Tabelas 35 e 36. Análise para a região do córtex M6.	43

Lista de ilustrações

Figura 1. Tomografias computadorizadas de crânio evidenciando as regiões do escore ASPECTS.	24
Figura 2. Sinais precoces de isquemia (perda da diferenciação córtex-subcórtex da ínsula direita). ASPECTS 9.	25
Figura 3. Captação de contraste em ínsula, lentiforme, caudado e córtex M3 à direita. ASPECTS contraste 6.	25
Figura 4. Hipodensidade mostrando AVC definido em ínsula e lentiforme à direita. ASPECTS final 8.	25
Figura 5. Captação de contraste em ínsula, lentiforme, e córtex M1 à direita e hipodensidade nas mesmas regiões. Exemplo de correlação exata entre hiperdensidade e AVC final.	26
Figura 6. Histograma referente à idade da população.	30
Figura 7. Histograma de frequência de ASPECTS em TCC inicial.	31
Figura 8. Histograma de frequência de ASPECTS em TCC com captação de contraste.	31
Figura 9. Histograma de frequência de ASPECTS em TCC final evidenciando o AVC definido.	32
Figura 10. Curva de distribuição Q-Q Plot para ASPECTS com contraste.	33
Figura 11. Gráfico tipo Box-plot de distribuição para ASPECTS com captação de contraste.	33
Figura 12. Curva de distribuição Q-Q Plot para ASPECTS final.	34
Figura 13. Gráfico tipo Box-plot de distribuição para ASPECTS final.	34
Figura 14. Gráfico de correlação de concordância para TCCs com captação de contraste.	38
Figura 15. Gráfico de correlação de concordância para TCCs finais.	39
Figura 16. Gráfico de Coeficiente de Correlação Intraclasse entre ASPECTS com captação de contraste e ASPECTS final.	39

Sumário

1. Introdução	14
1.1 Acidente Vascular Cerebral	14
1.2 Dados epidemiológicos	14
1.3 Sintomatologia do AVC	15
1.4 Tipos de AVC	15
1.5 Etiologia	16
1.6 Diagnóstico clínico	16
1.7 Diagnóstico por imagem	17
1.8 Tratamento do AVC	18
1.9 Justificativa do estudo	19
2. Objetivo	20
2.1 Objetivo principal	20
3. Metodologia	21
3.1 Tipo de estudo	21
3.2 Local do estudo	21
3.3 Comitê de Ética	21
3.4 Dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido	22
3.5 Coleta de dados	22
3.6 Seleção dos pacientes	22
3.7 Critérios de inclusão	23
3.8 Critérios de exclusão	23
3.9 Protocolo de avaliação das tomografias computadorizadas de crânio.	23
3.10 Financiamento do projeto.	26
3.11 Análise dos dados	26
4. Resultados	28
4.1 Caracterização da amostra	28
5. Discussão	44
6. Conclusão	50
7. Referências bibliográficas	51

1 Introdução

1.1 Acidente Vascular Cerebral

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma desordem vascular do sistema nervoso que leva a danos estruturais e fisiológicos. Cerca de 85% dos casos são isquêmicos (oclusão de vasos) e 15% hemorrágicos (extravasamento de sangue no tecido do encéfalo). É uma doença importante pois tem alta taxa de mortalidade e incapacidade funcional. Apesar disso, é uma condição ainda desconhecida por grande parte da população e muitas vezes negligenciada, além de haver poucos estudos no Brasil. Disto advém a importância de se ampliar os conhecimentos sobre o tema.

1.2 Dados epidemiológicos

O AVC tem uma incidência de pessoas/ano no Brasil de cerca de 9,8/100.000 pessoas (MORO et al., 2013).

É a maior causa de mortalidade no Brasil e a principal causa de incapacidade em adultos, o que leva a grande impacto na realidade sócio-econômica, uma vez que os pacientes deixam de contribuir e aumentam-se os gastos com benefícios sociais e de saúde pública (SHI et al., 2011). No Brasil, o AVC hemorrágico tem uma taxa maior, em torno de 21%, e o isquêmico de 73%. O tempo de permanência de internação hospitalar também é alto, cerca de 15 dias (DE CARVALHO et al., 2011).

Pacientes que são admitidos em Unidades de AVC são melhor conduzidos e têm a investigação etiológica mais completa do que pacientes atendidos em pronto-socorro geral (DE CARVALHO et al., 2011).

Na Unidade de AVC do Hospital das Clínicas da USP-São Paulo, houve apenas 2,7% de trombólise dos casos de AVC isquêmicos (CONFORTO et al., 2008) e 6% em Joinville (DE CARVALHO et al., 2011). Apenas 1,2% dos hospitais brasileiros possuem Unidade de

AVC e trombolítico (DE CARVALHO et al., 2011).

Os fatores de risco cardiovasculares clássicos, como hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e etilismo, são os principais fatores de risco para o AVC.

1.3 Sintomatologia do AVC

O AVC é definido como um déficit neurológico agudo de causa vascular que dura mais que 24 horas e/ou forma imagem de isquemia encefálica em exames de neuroimagem. Ataque isquêmico transitório (AIT) é quando o déficit dura menos que 24 horas e não forma imagem de isquemia. Pode se manifestar com sinais e sintomas variados, como alteração motora, sensitiva, de fala, de campo visual, de linguagem e de negligência. Foi criada a escala de Cincinnati para facilitar identificação de casos de AVC em avaliação pré hospitalar, Foi sensível para identificar AVC de circulação anterior em 88% dos casos. Ela se baseia em alteração de fala, motora e desvio de rima labial (KOTHARI et al., 1999)

1.4 Tipos de AVC

O AVC pode ser classificado em isquêmico ou hemorrágico. Este último pode ser hemorragia intraparenquimatosa por causas diversas ou hemorragia subaracnóide, devido principalmente ao traumatismo craniano ou ao rompimento de aneurisma cerebral (JEONG et al., 2014). O isquêmico pode ser causado por oclusão de artérias de pequeno ou grande calibre. As oclusões de vasos grandes de grandes calibres, como de artéria carótida interna, cerebral média e basilar, geralmente causam AVCs de maior gravidade com maior risco de sequelas neurológicas e maior risco de vida. Este estudo avalia casos de oclusões de artérias de grande calibre, particularmente as oclusões de circulação anterior, que frequentemente são encaminhados para o tratamento endovascular.

O AVC também é dividido conforme o tempo do início dos sintomas neurológicos como hiperagudo (primeiras 24 horas), agudo (do dia 2 ao 7), subagudo (de 1 a 3 semanas) e crônico (após 3 semanas) (ALLEN et al., 2012). O resultado do tratamento desta doença é diretamente relacionado com o tempo de evolução e deve ser iniciado o mais rápido possível

afim de se obter melhor prognóstico neurológico. Este estudo analisa casos de AVC hiperagudo.

1.5 Etiologia

O AVC é investigado conforme as escalas de TOAST e de ASCOD (AMARENCO, et al., 2013), as quais dividem os AVCs isquêmicos em causas de grandes vasos, pequenos vasos, cardioembolia, dissecção vascular e outras causas. As oclusões de pequenos vasos geralmente são causadas por arteriosclerose, mas em torno de 20% são causados por embolia. Cardioembolia pode ser causada por várias doenças cardíacas, sendo a principal a fibrilação atrial. Dissecção vascular pode ser espontânea sem etiologia definida, traumática ou associada a doenças, como displasia fibromuscular ou arterite de Takayassu. As outras causas são provocadas por doenças menos comuns, como trombofilias, doenças genéticas ou metabólicas (AMARENCO et al, 2013).

Este estudo foca em oclusões de grandes vasos. Estes casos podem ter como etiologias embolia, aterosclerose de carótida interna, dissecção e outras causas. Geralmente provocam os maiores AVCs.

1.6 Diagnóstico clínico

O AVC é um déficit neurológico agudo que dura mais que 24 horas e deixa imagem sequelar em exame de imagem. Leva em consideração a anatomia do sistema nervoso afetada para ser possível localizar topograficamente a lesão. Pode causar uma série de alterações neurológicas, como déficit motor, sensitivo, de campo visual, de negligência, de afasia, entre outros (SACCO et al., 2013). Atualmente os exames de imagens são de grande valia para o diagnóstico. Deve ser reconhecido por todo profissional da saúde. É conhecido popularmente como “derrame cerebral”.

1.7 Diagnóstico por imagem

Tomografia Computadorizada de crânio (TCC) e Ressonância Magnética (RM) de encéfalo são os exames mais utilizados. Atualmente a TCC ainda é o exame de preferência e mais indicado em caso de AVC hiperagudo, visto que pode ser realizado rapidamente e oferece informações essenciais para se caracterizar o tipo de AVC e eventualmente a extensão do mesmo, além de evidenciar outras etiologias como um tumor cerebral. É um exame capaz de evidenciar hemorragia cerebral. Em casos de isquemia, pode ser normal nas primeiras horas ou evidenciar sinais precoces de dano cerebral como perda da diferenciação córtico-subcortical, dos núcleos da base e da ínsula. O achado de artéria cerebral média hiperdensa é associado à oclusão deste vaso. O exame também permite realização de perfusão do parênquima cerebral e definir a topografia da oclusão do vaso pela técnica de angiotomografia obtendo-se imagem da fase arterial. A angiotomografia no contexto do AVC agudo é útil para diagnóstico das obstruções de vasos, como artéria carótida interna, cerebral média ou basilar, justamente os casos que evoluem com AVCs graves e menor resposta a trombolítico endovenoso. Casos de AVCi de cerebral média podem ser analisados por um escore tomográfico conhecido como *Alberta Stroke Program Early Score (ASPECTS)* que avalia dez regiões cerebrais irrigadas pela artéria cerebral média. Os locais são cabeça do núcleo caudado (C), lentiforme (L), cápsula interna (CI), córtex da ínsula (I), córtex frontal anterior à ínsula (M1), temporal logo posterior à ínsula (M2), temporal posterior à ínsula (M3) e três córtices mais altos em lobos frontal e parietal (M4, M5 e M6) (HUISA et al., 2010). Para cada região afetada é reduzido um ponto de uma escala de 10 pontos. Portanto um escore de 10 indica que o tecido cerebral não foi acometido pela tomografia, ao passo que um escore de 0 indica que todas as regiões foram acometidas.

Tomografia de crânio realizada logo após angiografia muitas vezes evidencia regiões de hiperdensidades espontâneas. Estas hiperdensidades podem representar sangue ou extravasamento de contraste. Diferenciar estes elementos é fundamental, já que a presença de transformação hemorrágica (TH) pode acarretar mudança no plano terapêutico, que inclui evitar antiagregação ou anticoagulação e infundir plasma fresco congelado. Estas medidas, por outro lado, são prejudiciais para o tratamento do AVCi e não devem ser realizadas caso não haja sangramento cerebral (JAUCH et al., 2013). Extravasamento de sangue pode ocorrer devido lesão vascular pela isquemia e quebra da barreira hematoencefálica (NAKANO et al., 2006) e é definido quando a TCC dentro das primeiras 24 horas após o tratamento não evidencia mais o contraste, ou há importante clareamento (*wash out*) da hiperdensidade (KHALILZADEH et al., 2014). Há vários estudos diferenciando estes elementos a partir de

TC simples (9) e TC *dual-energy* (PHAN et al., 2012). O extravasamento de contraste pode ocorrer no parênquima cerebral ou no espaço subaracnóide (PARRILLA et al., 2012) e estar relacionado a pior prognóstico neurológico (YOON et al., 2004).

Apesar de todo esforço em tentar diferenciar apenas extravasamento de contraste de transformação hemorrágica cerebral após tratamento endovascular do AVC agudo, pouco se sabe se as hiperdensidades encontradas podem representar as regiões cerebrais que evoluirão para AVC definido. Há indícios de que exista uma correspondência (ANTONUCCI, MOCCO, BENNETT, 2012). Presume-se que as regiões que captam contraste são regiões cerebrais com lesão que evoluirá para isquemia e formação de hipodensidade em TCC de controle.

O presente estudo analisou casos de oclusões de carótida interna e cerebral média e utilizou as regiões do escore ASPECTS em TCC para determinar localização de captação de contraste e compará-los com TCC tardia mostrando hipodensidade, que caracteriza o AVC definido ou área infartada final.

Angiografia cerebral é um exame importante para se diagnosticar várias etiologias do AVC. Em caso de AVC isquêmico agudo é o padrão ouro para se topografar a oclusão vascular e é indicado para se realizar tratamento endovascular em casos hiperagudos. O exame é realizado por acesso vascular arterial, usualmente artéria femoral, pela qual é inserido um cateter intravascular através do qual injeta-se contraste e adquirem-se imagens por subtração do preenchimento dos vasos com contraste.

1.8 Tratamento do AVC

O tratamento do AVCi se divide na fase aguda e na fase crônica. Tratamento da fase hiperaguda foca em abrir o vaso ocluído. Há dois tratamentos nesta etapa: trombolítico endovenoso (EV) com rTPA ou por procedimento endovascular. O uso de trombolítico EV é o tratamento padrão e reconhecidamente eficaz desde o estudo do NINDS de 1995 (NINDS, 1995) que provou benefício do tratamento iniciado em até 3 horas do início dos sintomas e do estudo ECASS III mostrando benefício entre 3 e 4,5 horas com ressalvas (HACKE et al., 2008) . Atualmente, o uso do rTPA endovenoso seguido do tratamento endovascular com uso

de stentriever é considerada a estratégia de revascularização padrão-ouro para AVCi secundário à oclusão de grandes artérias dentro das primeiras 6 horas dos sintomas (BERKHEMER et al., 2015; CAMPBELL et al., 2015; GOYAL et al., 2015; SAVER et al., 2015). Por isto, a fase aguda do AVCi requer a avaliação do sítio de oclusão vascular afim de se indicar tratamento endovascular. Quanto mais precocemente o tratamento for iniciado, maior a eficácia e melhor o prognóstico dos pacientes. O tratamento endovascular passou por várias técnicas e atualmente a trombectomia mecânica com uso de *stentriever*, é considerada primeira linha para oclusões de grandes artérias. O *stentriever* é aberto dentro do sitio de oclusão e permite capturar o trombo que é retirado juntamente com o mesmo promovendo recanalização do vaso. A taxa de recanalização com trombectomia mecânica com os stentriever está em torno de 80-90% e boa evolução clínica em cerca de 40-60% dos casos pela escala de Rankin modificado ≤ 2 (BERKHEMER et al., 2015; CAMPBELL et al., 2015; GOYAL et al., 2015; SAVER et al., 2015).

O tratamento da fase subaguda e crônica baseia-se no uso de medicações antiagregantes ou anticoagulantes, anti-lipidêmicas, controle de fatores de risco cerebrovasculares e realização de reabilitação nas diversas esferas funcionais e psíquica.

1.9 Justificativa do estudo

O estudo se propõe a avaliar a utilização de uma ferramenta já aplicada na prática clínica diária, o score ASPECTS, para prever antecipadamente a extensão do AVC. A predição precoce da área de infarto cerebral final permite a indicação de precoce de craniectomia descompressiva, postergar o início de anticoagulação quando indicada devido risco maior de transformação hemorrágica se identificado um AVC extenso, prever o tempo de permanência em unidade de AVC e o tempo de internação hospitalar e prever o prognóstico neurológico.

Este estudo tem por objetivo oferecer a informação precoce da extensão do AVC por meio de avaliação de captação de contraste em TC de crânio de pacientes que foram submetidos ao tratamento endovascular do AVCi agudo.

2 Objetivo

2.1 Objetivo principal

Avaliar se as lesões hiperdensas identificadas por tomografia computadorizada de crânio realizadas após tratamento endovascular do AVCi agudo pode prever a área de infarto cerebral tardio.

3 Metodologia

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo unicêntrico, observacional e analítico do tipo coorte retrospectiva.

3.2 Local do estudo

O trabalho foi realizado no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagens do HC-RP, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) do Campus da Universidade de São Paulo (USP).

Os exames foram realizados na Unidade de Emergência (UE) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP).

3.3 Comitê de Ética

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética do HC-RP com o título: “Estudo retrospectivo das hiperdensidades em tomografias de crânio de pacientes vítimas de AVC agudo submetidos a tratamento endovascular no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto”. Foi aprovado pelo referido Comitê de Ética.

No decorrer do estudo, foi necessária alteração do objetivo do estudo. Antes, desejava-se estudar a relação do encontro de hiperdensidade devido extravasamento de contraste em tomografias computadorizadas de crânio de pacientes com AVC com transformação hemorrágica. Contudo, observou-se que já havia vários artigos abordando o tema e notou-se carência de conhecimentos da relação da hiperdensidade com a formação da área do AVC final. Optou-se então por mudar o foco do estudo, passando-se a estudar associação entre hiperdensidade e AVC final.

Contato telefônico com pacientes ou familiares não foi necessário.

3.4 Dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido

A solicitação de dispensa do termo de consentimento se deve ao fato do que, durante o estudo, foram avaliados dados dos prontuários dos pacientes que já receberam o tratamento neste Hospital, portanto atualmente muitos já receberam alta hospitalar, faleceram ou não possuem cadastro atualizado na instituição. Além do mais, antes do tratamento endovascular é rotineira a aquisição do termo de consentimento livre esclarecido para realização de procedimentos invasivos na Instituição assinado pelo paciente ou acompanhante. Afirmamos ainda que este estudo não envolverá qualquer risco adicional à integridade física dos pacientes e também não envolverá a publicação de dados pessoais dos pacientes como nomes, endereços ou fotografias.

3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir dos sistemas da radiologia do HC-FMRP, onde constam as imagens e os laudos dos procedimentos intervencionistas realizados. Também foi utilizado o sistema informatizado da instituição para coleta adicional de dados dos pacientes.

3.6 Seleção dos pacientes

Todos os pacientes tratados com trombectomia mecânica devido AVC isquêmico agudo entre 2009 e fevereiro de 2015 foram localizados por meio de seus registros hospitalares em base de dados do serviço de Radiologia Intervencionista e Neurorradiologia Terapêutica do HC-FMRP-USP.

3.7 Critérios de inclusão

- Pacientes que sofreram AVC agudo, definido como déficit neurológico novo e agudo correspondente a um território vascular.
- Submetidos a tratamento endovascular
- AVC de circulação anterior (artéria cerebral média)
- Realizaram tomografia de crânio após o procedimento e tardiamente
- Houve captação de contraste na tomografia de crânio realizada após tratamento endovascular
- TCC tardia evidenciando hipodensidade que corresponde a imagem de AVC definida

3.8 Critérios de exclusão

- Ausência de hiperdensidade em TCC realizada após tratamento endovascular
- Ausência de TCC tardia evidenciando o AVC definido
- AVC que não seja da circulação anterior

3.9 Protocolo de avaliação das tomografias computadorizadas de crânio

Para cada paciente foram analisadas três TCCs. Uma foi a primeira TCC realizada na admissão hospitalar, a segunda TCC foi realizada após tratamento endovascular (< 24h) e a terceira TCC foi realizada tardiamente (até 21 dias) evidenciando imagem de AVC definido (hipodensidade).

Foi utilizado o escore *ASPECTS* para avaliação das TCCs. Este escore baseia-se em dez regiões do parênquima cerebral irrigadas pela artéria cerebral média, quais sejam: caudado, lentiforme, cápsula interna, ínsula, córtex cerebral M1, M2, M3, M4, M5 e M6. As imagens foram ponderadas na janela em torno de 50 HU *width* e 30 HU *level* (LIEBESKIND et al., 2014). As imagens foram analisadas utilizando o programa Osirix®.

Inicialmente foram analisadas as TCCs da admissão hospitalar para evidenciar sinais precoces de AVC, como perda da diferenciação córtex-subcórtex, da demarcação dos núcleos da base e encontro de hipodensidades. A cada região alterada foi deduzido um valor no

escore, sendo valor de escore de 10 em TCC corresponde a ausência de sinais de AVC e 0 como todo o hemisfério afetado tomograficamente. Foram anotados os valores do escore total e se cada região foi acometida ou não montando-se uma tabela binomial de sim (afetado) ou não (não afetado). Por exemplo: se o caudado foi afetado foi registrado S no código C e se a cápsula interna não foi afetada foi registrado N no código CI. Este protocolo foi realizado para todos os pacientes incluídos no estudo.

A segunda TCC foi avaliada na busca de hiperdensidade representando a captação de contraste na região do AVC. Cada região do escore foi avaliada para definir a localização que se encontrava a hiperdensidade, fazendo-se uma tabela binomial usando as representações S (captação de contraste) e N (não havia captação de contraste na região) à semelhança da primeira TCC. O número do escore desta TCC foi contado deduzindo-se 10 pelas regiões que captavam contraste. Por exemplo: se apenas as regiões caudado e ínsula captavam contraste, o escore *ASPECTS* seria 8.

A terceira TCC foi escolhida como a mais tardia da mesma internação e que fosse possível avaliar a região do AVC definido, caracterizado pelo encontro de hipodensidade. O escore foi pontuado como 10 menos cada região com hipodensidade. Por exemplo: hipodensidade em córtex M4, M5 e M6, o escore *ASPECTS* seria 7. Esta TCC também foi comparada lado a lado com a TCC com contraste afim de se comparar visualmente se as regiões com contraste corresponderiam às regiões com AVC definido e foi anotado se a correspondência visual foi semelhante ou não.

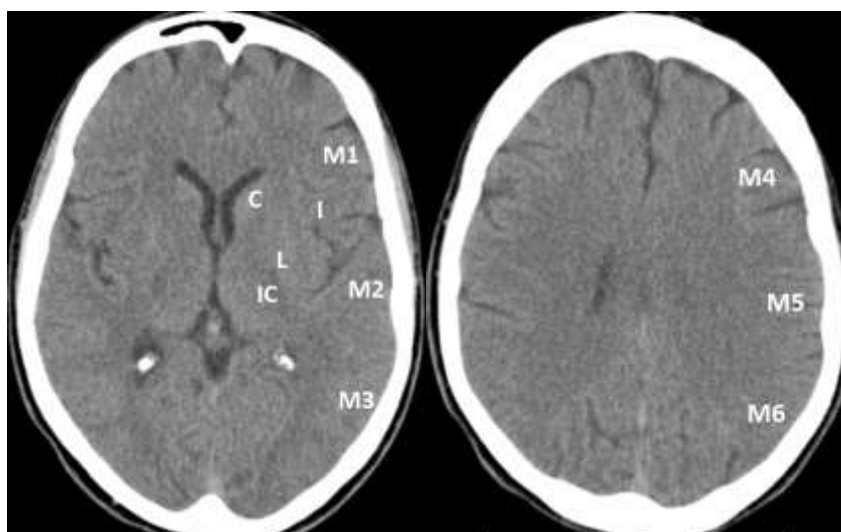


Figura 1. Tomografias computadorizadas de crânio evidenciando as regiões do escore *ASPECTS*.



Figura 2. Sinais precoces de isquemia (perda da diferenciação córtex-subcórtex da ínsula direita). *ASPECTS* 9



Figura 3. Captação de contraste em ínsula, lentiforme, caudado e córtex M3 à direita. *ASPECTS* contraste:6



Figura 4. Hipodensidade mostrando AVC definido em ínsula e lentiforme à direita. *ASPECTS* final 8.

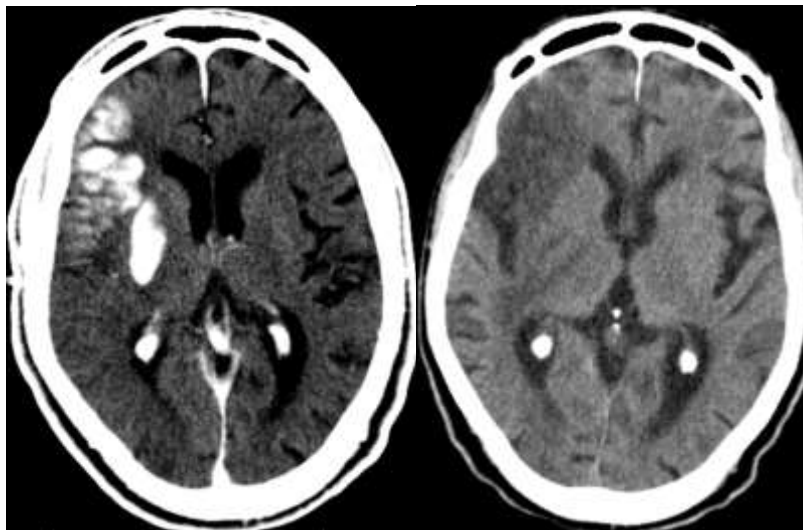


Figura 5. Captação de contraste em ínsula, lentiforme, e córtex M1 à direita e hipodensidade nas mesmas regiões. Exemplo de correlação exata entre hiperdensidade e AVC final.

3.10 Financiamento do projeto

O projeto não teve os custos previstos pois não foram necessários avaliação de prontuários nem realização de ligações telefônicas para os pacientes.

3.11 Análise dos dados

Foi verificada a normalidade da amostra por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk.

A avaliação da sensibilidade, especificidade, acurácia e validade preditiva foi realizada comparando cada uma das regiões do *ASPECTS*, sendo as regiões CI, I, L, C, M1, M2, M3, M4, M5 e M6, entre as TCCs com captação de contraste e TCCs tardias evidenciando AVC utilizando o programa estatístico SAS 9.0, para prever o diagnóstico positivo de AVC a partir da captação de contraste.

Foi utilizado o teste estatístico Coeficiente de Correlação de Concordância (CCC) para avaliar a concordância entre avaliadores e Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI) para comparar o *ASPECTS* entre TCC pós-tratamento imediato e TCC final. Foram utilizados

testes de frequência e testes não paramétricos para comparação dos escores do *ASPECTS* das TCCs e a relação de idade, sexo, lado do AVC, NIHSS inicial, níveis de glicose capilar, tratamento com trombolítico venoso e a recanalização com as TCCs. Os testes utilizados foram o teste de Mann-Whitney para amostras independentes e teste de Spearman para correlação. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade de obtenção dos dados supondo-se verdadeira a hipótese nula (H_0) adotando-se um nível de significância de $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%.

As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico Statistical Analysis Software (SAS Institute Inc.; Cary, NC; versão 9.0), para determinar os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e preditivos; e todos os demais testes no programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, Illinois; versão 20.0)*.

4 Resultados

4.1 Caracterização da amostra

Foram identificados 123 pacientes vítimas de AVC isquêmico agudo e tratados com trombectomia mecânica entre 2009 e fevereiro de 2015. Cinquenta e dois pacientes foram excluídos, sendo que 30 tiveram AVC de circulação posterior ou não havia oclusão vascular no estudo angiográfico e 22 tiveram AVC de circulação anterior tratados mas não apresentaram lesões hiperdensas em TCC.

Restaram 71 pacientes que se adequavam aos critérios de inclusão do estudo, que correspondiam a 57,72% do total da amostra e 76,34% dos casos de AVC de circulação anterior.

As características de base da população estão evidenciadas na tabela abaixo.

Tabela 1. Características de base da população.

Característica	Pacientes
Idade média	64,6 ± 13,36 (32 – 89)
Sexo (masculino) (%)	42 (59,2)
Lado (esquerdo) (%)	41 (57,7)
Glicemia inicial média	132,9 ± 42,8 (68 – 293)
<i>NIHSS</i> inicial	19 ± 4,83 (7 – 29)
Etiologia (<i>TOAST</i>)	
Cardioembolia (%)	41 (57,7)
Grandes vasos (%)	14 (19,7)
Indeterminado (%)	9 (12,7)
Outros* (%)	7 (9,9)
Sítio de oclusão vascular	
ACM M1 (%)	34 (47,9)
ACME M2 (%)	3 (4,2)
ACM M3 (%)	1 (1,4)
Tandem (%)	33 (46,5)
Trombolítico (rT-PA) EV	35 (49,3)
Trombectomia mecânica	
Stent Solitaire (%)	56 (78,9)
rTPA e fio guia (%)	14 (19,7)
Stent Neuroform (%)	1 (1,4)
Recanalização (<i>TICI</i>)	
0 (%)	12 (16,9)
1 (%)	4 (5,6)
2A (%)	7 (9,9)
2B (%)	4 (5,6)
3 (%)	44 (62)
Recanalização utilizando o stent Solitaire	
2B/3 (%)	42 (77,8)
1 e 2A (%)	5 (9,3)
0 (%)	7 (13)
Transformação hemorrágica **	
Não (%)	33 (46,5)
IH1 (%)	11 (15,5)
IH2 (%)	9 (12,7)
PH1 (%)	13 (18,3)
PH2 (%)	5 (7)

NIHSS: The National Institutes of Health Stroke Scale. *TOAST*: Trial Of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Outros: três casos de hiperhomocisteinemia, dois casos de sífilis, um caso por uso de cocaína e um caso HIV positivo. ACM: artéria cerebral média. M1: segmento M1. M2: segmento M2. M3: segmento M3. Tandem: oclusão de carótida interna e de artéria cerebral média. EV: endovenoso. rTPA: alteplase. Em 1 caso tratado com stent Solitaire também foi realizada angioplastia intracraniana e em outro caso 1 stent Solitaire foi destacado ao final do procedimento. *TICI*: 0: ausência de recanalização. 1: recanalização mínima. 2A: recanalização menor que 2/3 do território da artéria cerebral média. 2B: recanalização de todo o território da artéria cerebral média mas com fluxo mais lento que o normal. 3: recanalização total com velocidade de fluxo adequado. ** TH: IH1: infarto

hemorrágico tipo 1, IH2: infarto hemorrágico tipo 2, PH1: hematoma parenquimatoso tipo 1, PH2: hematoma parenquimatoso tipo 2 (FIORELLI et al. 1999).

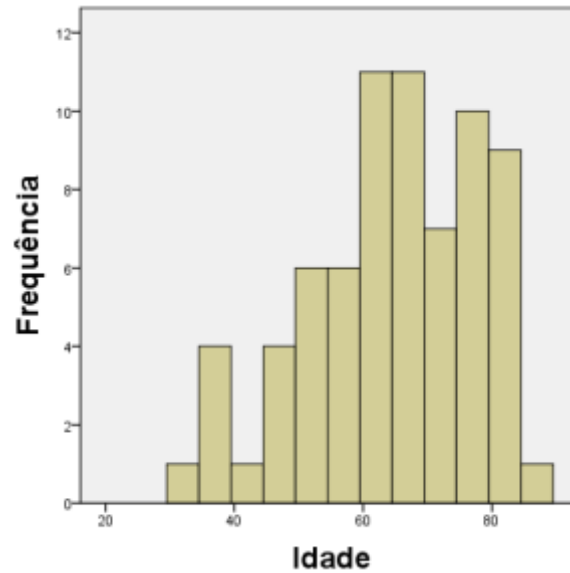


Figura 6. Histograma referente à idade da população.

Tabela 2. Tabela de frequência de *ASPECTS* em TCC inicial.

N	Válidos	71
	Perdas	0
Mediana		8
Intervalo interquartil		6 - 10
Mínimo		3
Máximo		10

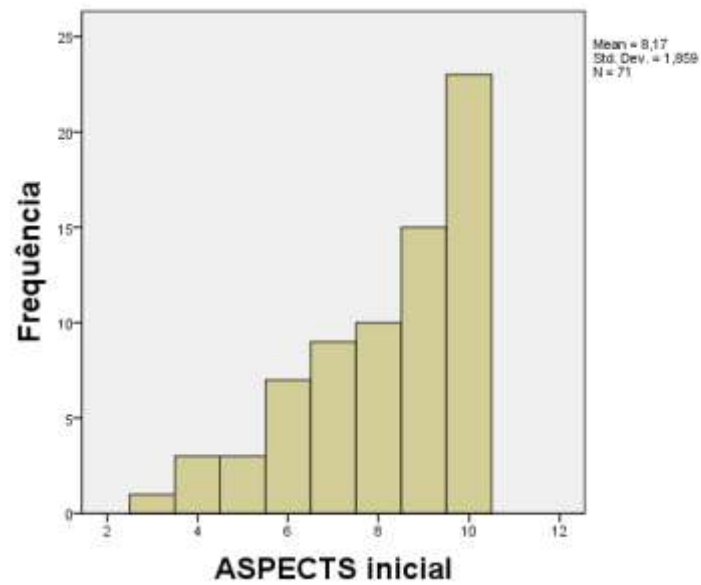


Figura 7. Histograma de frequência de *ASPECTS* em TCC inicial

Tabela 3. Tabela de frequência de *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

N	Válidos	71
	Perdas	0
Mediana		4
Intervalo interquartil		1 - 7
Mínimo		0
Máximo		9

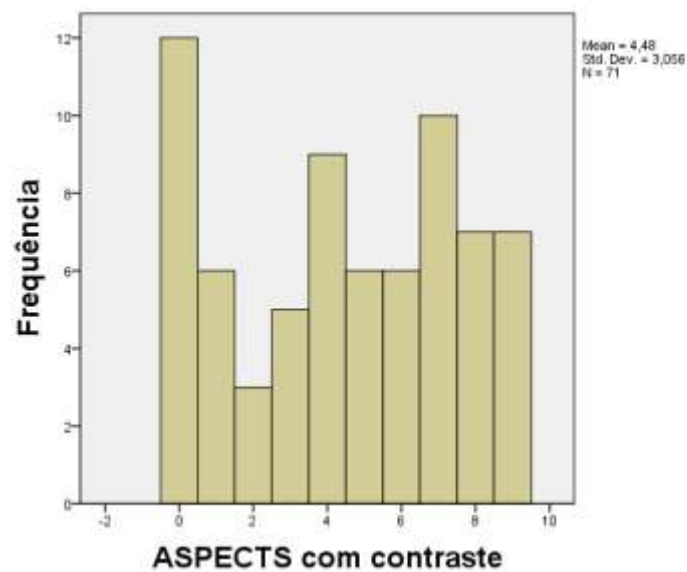
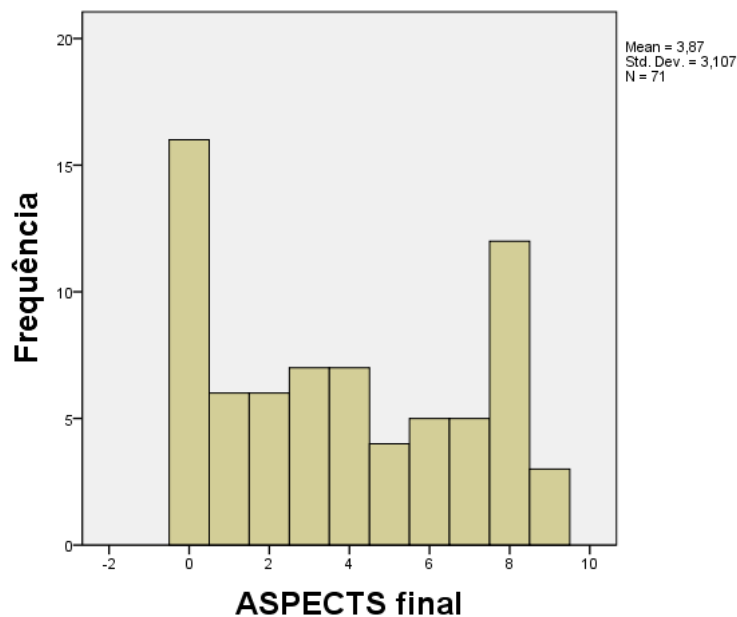


Figura 8. Histograma de frequência de *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

Tabela 4. Tabela de frequência de *ASPECTS* em TCC final.

N	Válidos	71
	Perdas	0
Mediana		3
Intervalo interquartil		1 - 7
Mínimo		0
Máximo		9

**Figura 9.** Histograma de frequência de *ASPECTS* em TCC final evidenciando o AVC definido.

O tempo de realização das TCCs após tratamento endovascular teve uma média de $3,66 \pm 3,899$ horas após o procedimento, sendo que 81,7% foram realizadas em até 4 horas. O horário mais tardio foi 20 horas após.

A amostra dos valores de *ASPECTS* na TCC pós-tratamento precoce segue um padrão de distribuição de não normalidade (distribuição livre) conforme os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk que mostram um resultado de 0,133 com $p=0,003$ e de 0,914 com $p=0,000$, respectivamente (rejeitando a hipótese nula e aceitando a não normalidade). Assim também a amostra *ASPECTS* de TCC final também é uma amostra de distribuição não normal, mostrando resultado de 0,132 com $p=0,004$ e de 0,892 com $p=0,000$, respectivamente. Portanto, foram utilizados testes não paramétricos de análise.

Tabela 5. Teste de Normalidade para população de *ASPECTS* com captação de contraste.

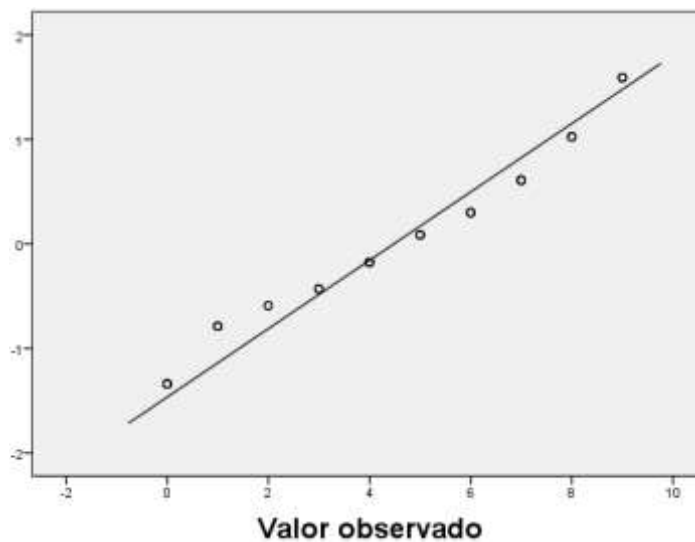
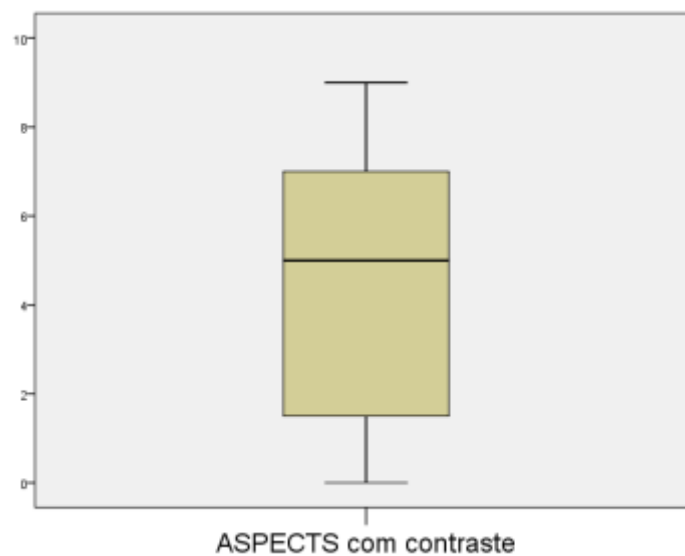
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statística	df	Sig.	Statística	df	Sig.
ASPECTS com contraste	,133	71	,003	,914	71	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Tabela 6. Teste de Normalidade para população com AVC final.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ASPECTS_final_usar	,132	71	,004	,892	71	,000

a. Lilliefors Significance Correction

**Figura 10.** Curva de distribuição Q-Q Plot para *ASPECTS* com captação de contraste.**Figura 11.** Gráfico tipo Box-plot de distribuição para *ASPECTS* com captação de contraste.

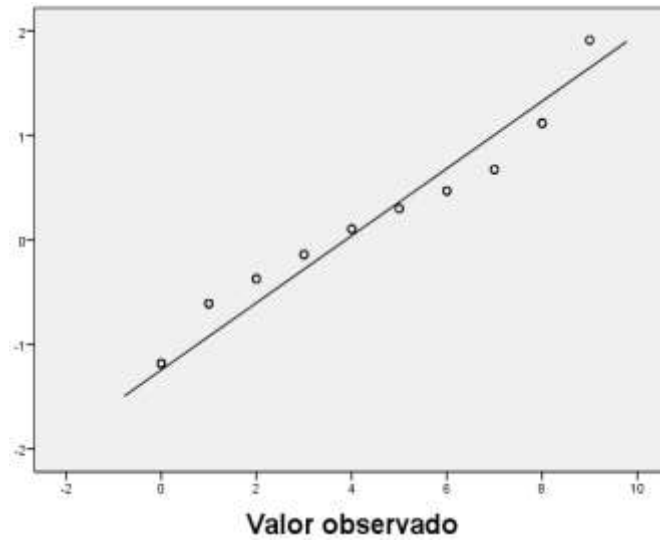


Figura 12. Curva de distribuição Q-Q Plot para *ASPECTS* final.

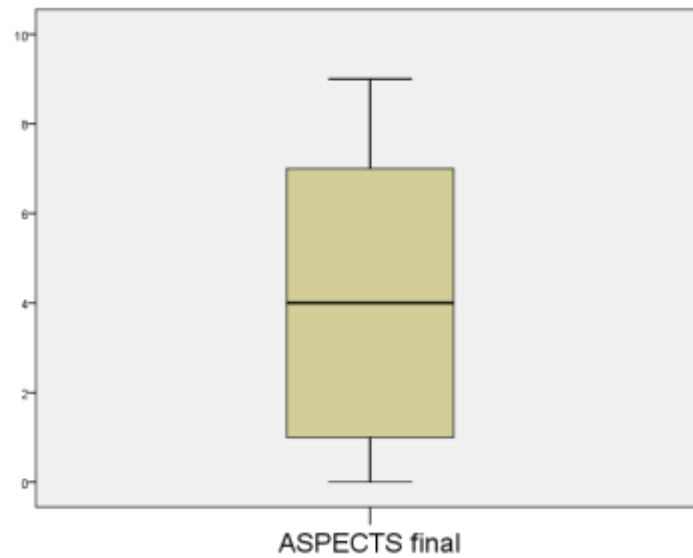


Figura 13. Gráfico tipo Box-plot de distribuição para *ASPECTS* final.

Foi estudada pelo teste de Mann-Whitney a correlação entre sexo e o escore *ASPECTS* na TCC com captação de contraste e evidenciou-se que o sexo não afeta este escore ($p=0,055$).

Tabelas 7 e 8. Teste de Mann-Whitney a correlação entre sexo e o escore *ASPECTS* na TCC com captação de contraste.

	SEXO	N	Média dos Ranks	Soma dos Ranks
ASPECTS contraste	masculino	42	39,88	1675,00
	feminino	29	30,38	881,00
	Total	71		

	ASPECTS contraste
Mann-Whitney U	446,000
Wilcoxon W	881,000
Z	-1,920
Asymp. Sig. (2-tailed)	,055

a. Grouping Variable: SEXO

Foi estudada pelo teste de Mann-Whitney a correlação entre o lado do AVC e o escore *ASPECTS* na TCC com captação de contraste e evidenciou-se que o lado não afeta este escore ($p=0,770$).

Tabelas 9 e 10. Teste de Mann-Whitney entre lado do AVC e *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

	LADO	N	Média dos Ranks	Soma dos Ranks
ASPECTS contraste	direito	30	35,17	1055,00
	esquerdo	41	36,61	1501,00
	Total	71		

Testes estatísticos^a

	ASPECTS contraste
Mann-Whitney U	590,000
Wilcoxon W	1055,000
Z	-,293
Asymp. Sig. (2-tailed)	,770

a. Grouping Variable: LADO

Foi estudada pelo teste de Mann-Whitney a correlação entre tratamento com rTPA endovenoso e o escore *ASPECTS* na TCC com captação de contraste e evidenciou-se que este tratamento não afeta o escore ($p=0,912$).

Tabelas 11 e 12. Teste de Mann-Whitney entre tratamento com rTPA endovenoso e *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

Ranks				
	RTPA EV	N	Média dos Ranks	Soma dos Ranks
ASPECTS contraste	Sim	35	36,27	1269,50
	Não	36	35,74	1286,50
	Total	71		

Testes estatísticos ^a	
	ASPECTS contraste
Mann-Whitney U	620,500
Wilcoxon W	1286,500
Z	-,110
Asymp. Sig. (2-tailed)	,912

a. Grouping Variable: RTPA_EV

Foi estudada pelo teste de Mann-Whitney a correlação entre sucesso na recanalização e o escore *ASPECTS* na TCC com captação de contraste e evidenciou-se que o este fator não afeta este escore ($p=0,211$).

Tabelas 13 e 14. Teste de Mann-Whitney entre sucesso na recanalização e *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

Ranks				
	Recanalização	N	Média dos Ranks	Soma dos Ranks
ASPECTS contraste	Não	12	42,75	513,00
	Sim	59	34,63	2043,00
	Total	71		

Testes estatísticos ^a	
	ASPECTS_contraste_usar
Mann-Whitney U	273,000
Wilcoxon W	2043,000
Z	-1,251
Asymp. Sig. (2-tailed)	,211

a. Grouping Variable:
Recanalização

Foi estudada pelo teste de Spearman a correlação entre idade, *NIHSS* e glicosimetria capilar (dextro) iniciais e o escore *ASPECTS* na TCC com captação de contraste e evidenciou-se que não há correlação entre estes fatores e o escore ($p > 0,05$).

Tabela 15. Teste de Spearman entre idade e *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

		ASPECTS contraste	IDADE
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1,000	,025
	ASPECTS contraste Sig. (2-tailed)	.	,833
	N	71	71
	Correlation Coefficient	,025	1,000
	IDADE Sig. (2-tailed)	,833	.
	N	71	71

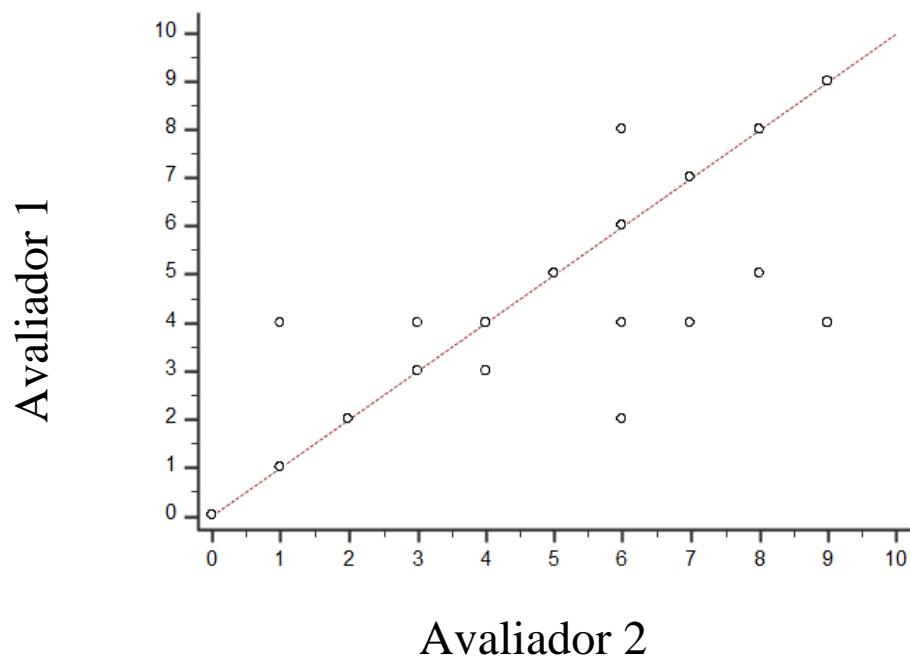
Tabela 16. Teste de Spearman entre *NIHSS* inicial e *ASPECTS* em TCC com captação de contraste.

		NIH inicial	ASPECTS contraste
Spearman's rho	Correlation Coefficient	1,000	,036
	NIH inicial Sig. (2-tailed)	.	,763
	N	71	71
	Correlation Coefficient	,036	1,000
	ASPECTS contraste Sig. (2-tailed)	,763	.
	N	71	71

Tabela 17. Teste de Spearman entre dextro inicial e ASPECTS em TCC com captação de contraste.

		ASPECTS contraste	Dextro
Spearman's rho	ASPECTS contraste	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	,230
		N	71
Dextro		Correlation Coefficient	-,144
		Sig. (2-tailed)	,230
		N	71

Foi estudada a concordância de análise das tomografias entre os dois avaliadores pelo teste de Coeficiente de Correlação de Concordância (CCC) e foi observada ótima concordância entre ambos para as TCCs com captação de contraste (0,93 [0,89 - 0,96]) e para TCCs finais (0,91 [0,87 - 0,95]), respectivamente, num intervalo de confiança de 95%. Os casos discordantes foram avaliados por um terceiro avaliador e criada uma tabela única.

**Figura 14.** Gráfico de correlação de concordância para TCCs com captação de contraste.

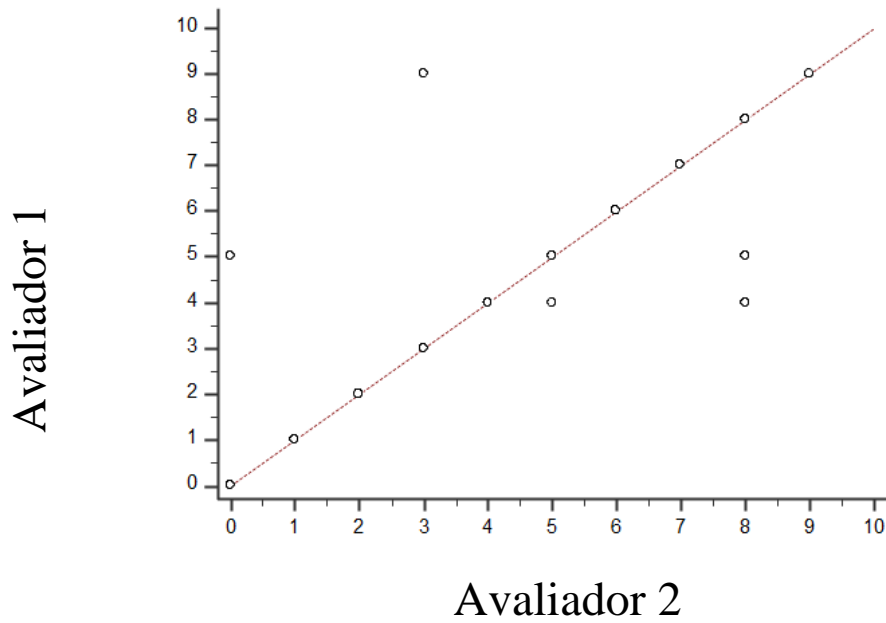


Figura 15. Gráfico de correlação de concordância para TCCs finais.

Foi estudada a concordância entre os valores *ASPECTS* com captação de contraste e *ASPECTS* final pelo teste de Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) e obteve-se como resultado 0,58 (0,40 - 0,71), num intervalo de confiança de 95%.

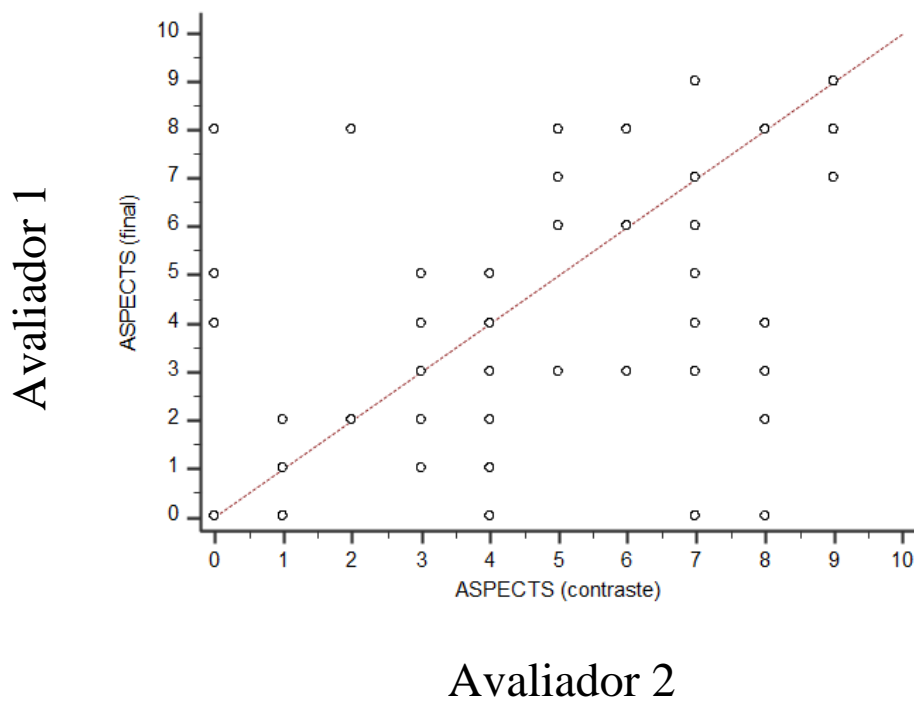


Figura 16. Gráfico de Coeficiente de Correlação Intraclasse entre *ASPECTS* com captação de contraste e *ASPECTS* final.

Foi estudada individualmente para cada região do escore *ASPECTS* os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, preditivo positivo e negativo da região que captou contraste se converter em AVC, num intervalo de confiança de 95%.

Tabelas 18 e 19. Análise para a região do núcleo Caudado.

Caudado contraste	Caudado AVC		Total
	Não	Sim	
Não	16 (22,5%)	9 (12,7%)	25 (35,2%)
Sim	9 (12,7%)	37 (52,1%)	46 (64,8%)
Total	25 (35,2%)	46 (64,8%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo Positivo (IC95%)	Valor preditivo Negativo (IC95%)
0,75	80,4 (66,1 - 90,6)	64,0 (42,5 - 82,0)	80,4 (66,1 - 90,6)	64,0 (42,5 - 82,0)

Tabelas 20 e 21. Análise para a região do núcleo Lentiforme.

Lentiforme contraste	Lentiforme AVC		Total
	Não	Sim	
Não	3 (4,2%)	2 (2,8%)	5 (7%)
Sim	4 (5,6%)	62 (87,3%)	66 (93%)
Total	7 (9,9%)	64 (90,1%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,91	96,9 (89,2 - 99,6)	42,9 (9,9 - 81,6)	93,9 (85,2 - 98,3)	60,0 (14,7 - 94,7)

Tabelas 21 e 22. Análise para a região da cápsula interna.

Cápsula interna contraste	Cápsula interna AVC		Total
	Não	Sim	
Não	22 (31%)	6 (8,5%)	28 (39,4%)
Sim	1 (1,4%)	42 (59,2%)	43 (60,6%)
Total	23 (32,4%)	48 (67,6%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,90	87,5 (74,8 - 95,3)	95,6 (78,1 - 99,9)	97,7 (87,7 - 99,9)	78,6 (59,0 - 91,7)

Tabelas 23 e 24. Análise para a região do córtex da insula.

Insula contraste	Insula AVC		Total
	Não	Sim	
Não	13 (18,3%)	11 (15,5%)	24 (33,8%)
Sim	7 (9,9%)	40 (56,3%)	47 (66,2%)
Total	20 (28,2%)	51 (71,8%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,75	78,4 (64,7 - 88,7)	65,0 (40,8 - 84,6)	85,1 (71,7 - 93,8)	54,2 (32,8 - 74,4)

Tabelas 25 e 26. Análise para a região do córtex M1.

M1 contraste	M1 AVC		Total
	Não	Sim	
Não	27 (38%)	15 (21,1%)	42 (59,2%)
Sim	8 (11,3%)	21 (29,6%)	29 (40,9%)
Total	35 (49,3%)	36 (50,7%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,68	58,3 (40,8 - 74,5)	77,1 (59,9 - 89,6)	72,4 (52,8 - 87,3)	64,3 (48,0 - 78,4)

Tabelas 27 e 28. Análise para a região do córtex M2.

M2 contraste	M2 AVC		Total
	Não	Sim	
Não	23 (32,4%)	12 (16,9%)	35 (49,3%)
Sim	5 (7%)	31 (43,7%)	36 (50,7%)
Total	28 (39,4%)	43 (60,6%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,76	72,1 (56,3 - 84,7)	82,1 (63,1 - 93,9)	86,1 (70,5 - 95,3)	65,7 (47,8 - 80,9)

Tabelas 29 e 30. Análise para a região do córtex M3.

M3 contraste	M3 AVC		Total
	Não	Sim	
Não	35 (49,3%)	9 (12,7%)	44 (62%)
Sim	7 (9,9%)	20 (28,2%)	27 (38%)
Total	42 (59,2%)	29 (40,9%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,77	69,0 (49,2 - 84,7)	83,3 (68,6 - 93,0)	74,1 (53,7 - 88,9)	79,5 (64,7 - 90,2)

Tabelas 31 e 32. Análise para a região do córtex M4.

M4 contraste	M4 AVC		Total
	Não	Sim	
Não	30 (42,3%)	9 (12,7%)	39 (54,9%)
Sim	7 (9,9%)	25 (35,2%)	32 (45,1%)
Total	37 (52,1%)	34 (47,9%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,77	73,5 (55,6 - 87,1)	81,1 (64,8 - 92,0)	78,1 (60,0 - 90,7)	76,9 (60,7 - 88,9)

Tabelas 33 e 34. Análise para a região do córtex M5.

M5 contraste	M5 AVC		Total
	Não	Sim	
Não	14 (19,7%)	12 (16,9%)	26 (36,6%)
Sim	5 (7%)	40 (56,3%)	45 (63,4%)
Total	19 (26,8%)	52 (73,2%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,76	76,9 (63,2 - 87,5)	73,7 (48,8 - 90,9)	88,9 (75,9 - 96,3)	53,8 (33,4 - 73,4)

Tabelas 35 e 36. Análise para a região do córtex M6.

M6 contraste	M6 AVC		Total
	Não	Sim	
Não	33 (46,5%)	10 (14,1%)	43 (60,6%)
Sim	8 (11,3%)	20 (28,2%)	28 (39,4%)
Total	41 (57,8%)	30 (42,3%)	71 (100%)

Acurácia	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC95%)	Valor preditivo positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)
0,75	66,7 (47,2 - 82,7)	80,5 (65,1 - 91,2)	71,4 (51,3 - 86,8)	76,7 (61,4 - 88,2)

5 Discussão

Pacientes que sofrem de AVC isquêmico por oclusão de grandes artérias, geralmente possuem AVC extenso e de maior gravidade. A identificação precoce da extensão da lesão é válida para programação terapêutica e avaliação prognóstica. O tratamento com intuito de recanalização do vaso obstruído com trombolítico endovenoso é indicado até 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas e o tratamento endovascular é indicado atualmente até 6 horas do início dos sintomas para circulação anterior (JAUCH et al., 2013). Nossa casuística, por incluir pacientes submetidos ao tratamento endovascular, revelou pacientes com AVCs graves (NIHSS médio de 19) conforme esperado, visto que todos apresentavam oclusão de grandes artérias cerebrais.

Após tratamento endovascular muitos serviços realizam TCC para identificar possíveis complicações do tratamento. O achado de lesões hiperdensas nas imagens de TCC pós-tratamento precoce é descrita com incidências que variam de 31,2% a 84,2% e podem ser encontradas no parênquima cerebral e no espaço subaracnóide (PARRILLA et al, 2012; LUMMEL et al, 2014; YOON et al., 2004). Nossa casuística mostrou uma incidência (76,34%) correspondente ao relatado na literatura internacional. Não se sabe exatamente porque em alguns pacientes há extravasamento de contraste e em outros não.

Até o presente, diversos estudos buscaram determinar se as lesões hiperdensas eram captação de contraste ou transformação hemorrágica (TH) ou uma mistura de ambos. A utilização da medida de *Hounsfield Units (HU)* tem sido utilizada para este fim, como o encontro de uma lesão hiperdensa medindo maior valor de $HU > 90$ que persiste na evolução tomográfica e uma média de atenuação $HU < 50$ na lesão hiperatenuante podem indicar contraste (YOON et al., 2004; PAYABVASH et al., 2014). Além disso, maior contraste residual, intensidade de HU de fraca ou forte e dual-energy CT também ajudam em diferenciar (PAYABVASH et al., 2015; JANG et al., 2006; PHAN et al., 2012). Em TCC de 24h, se a lesão hiperdensa desaparecer ou tiver um clareamento considera-se captação de contraste, mas se persistir considera-se transformação hemorrágica (LUMMEL et al., 2014). Extravasamento de contraste, persistência de lesão hiperdensa em TCC de evolução e maior número de injeções de microcatéteres durante o exame intra-arterial são associados com

maior risco de hemorragia intracraniana e prognóstico neurológico reservado (YOON et al., 2004; KHATRI et al., 2008).

Todavia, pouco se sabe a relação das áreas apresentando captação de contraste na tomografia pós-tratamento endovascular e a área cerebral infartada final. Sugere-se que a captação de contraste ocorra em cérebro que já sofreu danos irreversíveis da isquemia e com isto houve quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e lesão da lâmina basal (HUANG et al., 2013). Nos pacientes que receberam trombolítico, a lesão da BHE é mais intensa (DIJKHUIZEN et al., 2002). A BHE danificada permite a saída de contraste do vaso sanguíneo para o parênquima cerebral. Logo, a região com contraste pode representar o local anatômico que se tornará AVC definido, caracterizado por hipodensidade em TCC tardia. Então, uma tomografia logo após a arteriografia cerebral seria capaz de prever a extensão do AVC final. Como este exame é realizado rotineiramente e de rápida execução, a predição do AVC final a partir da TCC pós-tratamento endovascular seria uma utilidade adicional deste exame.

A BHE é formada estruturalmente por células endoteliais, pericitos, astrócitos, micróglia, neurônios, matriz extracelular e lâmina basal. O conjunto destes elementos é conhecido como unidade neurovascular (UNV). Várias doenças podem causar dano nesta unidade, como doenças auto-imunes, inflamatórias, infecções, tumores, demência e AVC (HEYE et al., 2014). A isquemia leva a depleção de oxigênio, glicose, acidose láctica, alteração da estrutura das células e liberação de fatores pró-inflamatórios, agentes oxidantes e enzimas proteolíticas que por fim provocam dano celular e destruição da lâmina basal (KHATRI et al., 2012). O contraste é tóxico para a UNV e também participa em sua lesão (KHATRI et al., 2008; KHATRI et al., 2010). A destruição da BHE pode ser analisada por captação de contraste em TCC, por *hyperintense acute reperfusion marker (HARM)* na ressonância magnética (RM) de crânio e em imagem de perfusão por tomografia (HOM et al., 2011). A *HARM* corresponde a extravasamento de gadolínio no espaço subaracnóideo visualizado na sequência *fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)* em RM (OSTWALDT et al., 2014) e é associada a reperfusão tecidual, transformação hemorrágica, uso de trombolítico e pior prognóstico neurológico. Como a meia vida do gadolínio é relativamente curta, presume-se que *HARM* ocorra em BHE já lesada ou que se lese em até 1,6 hora após administração do contraste (KHATRI et al., 2010), então acredita-se que se existe quebra da UNV também há tecido cerebral já infartado. A TH ocorre no mesmo local, reforçando a

hipótese. Perfusão por TCC tem alta sensibilidade para prever transformação hemorrágica sintomática a partir da lesão da BHE (HOM et al., 2011).

A destruição da BHE caracterizada por lesão hiperatenuante em TCC imediata pós-tratamento endovascular ocorre mais frequentemente em pacientes com história de hiperglicemia, hipertensão à admissão, maior idade, etiologia cardioembólica, oclusão vascular em tandem, maior valor do escore *NIHSS* e terapia combinada de trombolítico endovenoso com trombectomia mecânica; e está relacionada à maior incidência de transformação hemorrágica, pior prognóstico neurológico e maior taxa de mortalidade (DESILLES et al., 2013). Em nossa casuística, encontramos que estes fatores de risco estão presentes em proporção considerável da população aumentando o risco de pior evolução. Quanto à etiologia, a cardioembolia predominou (57,7%), o *NIHSS* médio foi relativamente alto (*NIHSS* médio=19), oclusão em tandem e tratamento combinado ocorreram em quase metade dos pacientes (46,5%; 49,3%, respectivamente). Todavia, idade, sexo, lado do AVC, *NIHSS* inicial, glicosimetria capilar, taxa de recanalização e terapia combinada não influenciaram o *ASPECTS* pós-tratamento imediato.

Nossa casuística foi formada por 71 pacientes com idade média de 64 anos, predominância masculina e pelo lado esquerdo acometido. Foram estudados apenas os casos de AVC de circulação anterior, visto que o escore *ASPECTS* analisa apenas o território da artéria cerebral média (ACM). Este escore foi escolhido para avaliação pois é um método sistemático, reprodutível e bastante utilizado para quantificar a localização de infarto cerebral em território da ACM e se correlaciona com o exame do *NIHSS* e com prognóstico neurológico (PEXMAN et al., 2001; LIEBESKIND et al., 2014). Em nosso estudo, encontramos excelente correlação entre os avaliadores para as tomografias avaliadas evidenciando a reprodutibilidade do método. Avaliamos cada região do escore separadamente e consideramos haver captação de contraste quando fosse encontrada qualquer hiperdensidade no parênquima cerebral, independente da medida de *HU*. Desta forma, a captação de contraste observada em vasos piaais não foi considerada como hiperdensidade. Foram contados cada ponto do escore como afetado se houvesse captação de contraste, desta forma deduzindo-se um ponto do valor total do *ASPECTS*, para correlacionar adequadamente com a TCC final que avaliou hipodensidade. Encontramos que existe correlação moderada (0,58) entre os valores de *ASPECTS* das TCCs com contraste com as TCCs com AVC final. Antonucci, Mocco e Bennett (2012) demonstraram três casos nos quais houve uma boa correlação e Ghobrial et al

(2011) encontraram uma sensibilidade de 82% e especificidade de 0% na avaliação de 18 pacientes, com valor preditivo positivo de 100%, comparando TCC pós-tratamento imediato com imagem de RM de crânio tardia.

Neste estudo, foi estudada a relação de cada região do *ASPECTS* pós-tratamento imediato de formar AVC e foi evidenciado que todas as regiões tiveram associação entre captação de contraste e AVC final. De forma geral, avaliando-se as regiões individualmente do escore *ASPECTS*, encontramos acurácia para o teste em torno de 75% para as regiões. Destacamos que a acurácia foi alta para o núcleo lentiforme (0,91) e a cápsula interna (0,90) evidenciando melhor correspondência com AVC final e com maiores valores de sensibilidade (96,9% e 87,5%, respectivamente). Nos córtices cerebrais M1 e M6 houve tendência para menor sensibilidade (58,3% e 66,7%, respectivamente).

Uma possível explicação para estes achados pode estar na maior proeminência e volume de circulação colateral cerebral geralmente observada na superfície cortical em relação às estruturas profundas. Esta diferença de padrão de circulação colateral muito provavelmente explique as diferenças de resultados entre estruturas profundas e corticais. Portanto a circulação colateral cortical provavelmente manteve o tecido cortical viável durante mais tempo permitindo que a recanalização da artéria ocluída salvasse o tecido cortical do infarto. Já as estruturas profundas por apresentarem menor aporte de colaterais sofreram infarto precoce, antes da recanalização da artéria ocluída. Portanto a distribuição fisiológica da circulação colateral cerebral muito provavelmente explique nossos resultados, que se resumem em menores taxas de conversão de lesões hiperdensas em infarto final nas regiões corticais e maiores taxas de conversão nas regiões profundas. Entretanto, apesar de considerado como estrutura profunda, o núcleo caudado não apresentou os mesmos resultados que as demais estruturas profundas, fato que pode ser explicado possivelmente pela pequena amostra do estudo e pela baixa ocorrência de lesões hiperdensas nos caudados. Todavia diferentemente das outras estruturas profundas estudadas que recebem nutrição de ramos da artéria cerebral média, a cabeça do caudado, como é avaliada pelo escore *ASPECTS*, recebe nutrição da artéria cerebral anterior pela artéria recorrente de Heubner (SHARMA; CHAN, 2007). Na nossa casuística, o principal sítio de oclusão vascular foi de artéria cerebral média (53,5%), casos nos quais seria possível circulação colateral da artéria cerebral anterior para suprimento do núcleo caudado. Possivelmente, esta diferença anatômica esteja relacionada às diferenças encontradas nos resultados do caudado e demais estruturas profundas.

Isquemia leva a edema das células que compõem a BHE provocando compressão de capilares no tecido afetado e lesão endotelial levando à formação de microtrombos e oclusão de vasos menores (DALKARA, T., ARSAVA, E. M., 2012), que pode ocasionar estagnação de contraste na fase venosa tardia (PAYABVASH et al., 2015). Este processo pode ser revertido se houver reperfusão do tecido em tempo hábil (DALKARA, T., ARSAVA, E. M., 2012, BUSCH et al., 1998). Maior circulação colateral é associada a maior taxa de reperfusão do tecido cerebral em hipoperfusão e menor infarto cerebral tardio quando submetidos a tratamento endovascular (SHETH et al., 2014). Isto pode ser um possível mecanismo pelo qual circulação colateral cortical estaria associada a maior clareamento do contraste estagnado e menor infarto cerebral cortical nos pacientes tratados.

Identificamos lesões hiperdensas de diferentes atenuações, com valores *HU* variados. Como observamos que região com *HU* alto e *HU* baixo formavam AVC final, englobamos todas as regiões hiperatenuantes no estudo, sem distinção. Isto pode ter influenciado nos resultados, visto que os estudos evidenciam diferenças entre hemorragia e realce pelo contraste, todavia a avaliação é complexa e vários estudos são contraditórios em seus resultados (YOON et al., 2004; PAYABVASH et al., 2014; PAYABVASH et al., 2015; JANG et al., 2006). Consideramos haver necessidade de melhor entendimento das lesões hiperatenuantes conforme os valores de *HU*. Apesar do escore *ASPECTS* não ter sido desenhado com a finalidade de mensurar a área ou o volume cerebral infartado, observamos qualitativamente que em alguns casos houve discordâncias entre o tamanho da área captante de contraste e do AVC final, mesmo quando ambos englobavam a mesma região do escore. Entretanto a definição exata da área hiperdensa e da área de AVC final pode ser muito complexa e difícil mesmo utilizando análises de volumetria, o que desmotivou a utilização deste método para este estudo.

A definição precoce da real extensão do tecido cerebral infartado após o tratamento endovascular permite a adoção de uma série de condutas que podem ter um grande impacto no prognóstico neurológico do paciente, como indicação de craniectomia descompressiva precoce, monitorização em leito de terapia intensiva e indicação de medidas clínicas para prevenção de transformação hemorrágica. Semelhantemente, a decisão de se passar uma sonda nasointestinal para iniciar alimentação precocemente ou da necessidade de realizar uma traqueostomia precoce também podem estar sob influência deste conhecimento. Também descobrir se AVC é grave permite prever tempo de internação maior em CTI e hospitalar, o

que permite mais embasamento ao se explicar o caso para os familiares e outras equipes profissionais. Os benefícios podem ser múltiplos de um diagnóstico precoce.

As limitações do estudo foram: amostra relativamente pequena, o desenho retrospectivo, não foram diferenciadas as lesões hiperatenuantes conforme a densidade, as áreas exatas das lesões não foram avaliadas mas sim as regiões que compõem o escore *ASPECTS*. O fato do escore *ASPECTS* ser uma ferramenta de avaliação qualitativa do território vascular cerebral ele não é capaz de fornecer medidas exatas de área ou volume do parênquima cerebral infartado, entretanto é uma ferramenta é reproduzível e de fácil aplicabilidade durante a prática clínica diária. Portanto o método avaliado neste estudo é confiável na rotina clínica.

Apesar das TCCs pós-tratamento imediato terem sido realizadas nas primeiras 24 horas, aquelas TCCs realizadas mais precoces em relação ao final do tratamento podem potencialmente ter apresentado maior captação de contraste do que as TCC realizadas mais tardiamente ao procedimento.

6 Conclusões

A aplicação do escore *ASPECTS* para avaliação das imagens de tomografia de crânio após o tratamento endovascular do AVCi agudo que apresentam captação de contraste, demonstrou ser uma ferramenta útil para a predição da área final de infarto cerebral. A predição foi maior na região profunda e menor nos córtices cerebrais, provavelmente devido maior circulação colateral cortical. Além disso, o método se mostrou reprodutível e de fácil utilização.

7 Referências bibliográficas

ALLEN, L. M. et al. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. **Radiographics**. 2012 Sep-Oct;32(5):1285-97.

AMARENCO, P. et al. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). **Cerebrovasc Dis**. 2013;36(1):1-5.

ANTONUCCI, M. U; MOCCO, J.; BENNETT, J. A. New insight into transient contrast enhancement on computed tomography after endovascular treatment of stroke. **Interv Neuroradiol**. 2012 Sep;18(3):303-8.

BALAMI, J. S. et al. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. **Brain**. 2013 Dec;136(Pt 12):3528-53

BERKHEMER, O. A. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. **N Engl J Med**. 2015 Jan 1;372(1):11-20

BUSCH, E. et al. Reperfusion after thrombolytic therapy of embolic stroke in the rat: magnetic resonance and biochemical imaging. **J Cereb Blood Flow Metab** 1998; 18: 407–418.

CAMPBELL, B. C. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. **N Engl J Med**. 2015 Mar 12;372(11):1009-18

CONFORTO, A. B. et al. Stroke management in a university hospital in the largest South American city. **Arq Neuropsiquiatr**. 2008 Jun;66(2B):308-11.

CARVALHO, J. J. et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. **Stroke**. 2011 Dec;42(12):3341-6

DALKARA, T., ARSAVA, E. M. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? **J Cereb Blood Flow Metab** 2012;32:2091-9.

DESILLES, J. P. et al. Blood-brain barrier disruption is associated with increased mortality after endovascular therapy. **Neurology**. 2013 Feb 26;80(9):844-51.

DIJKHUIZEN, R. M. et al. Rapid breakdown of microvascular barriers and subsequent hemorrhagic transformation after delayed recombinant tissue plasminogen activator treatment in a rat embolic stroke model. **Stroke**. 2002 Aug;33(8):2100-4.

FIORELLI, M. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. **Stroke**. 1999 Nov;30(11):2280-4.

GHOBRIAL, G. M. et al. Contrast stasis on noncontrast computed tomography as a predictor of stroke postthrombolysis. **Neurosurg Focus**. 2011 Jun;30(6):E13.

GOYAL, M. Et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. **N Engl J Med**. 2015 Mar 12;372(11):1019-30.

GUPTA, R. et al. Evaluation of dual-energy CT for differentiating intracerebral hemorrhage from iodinated contrast material staining. **Radiology**. 2010 Oct;257(1):205-11.

HACKE, W. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. **N Engl J Med**. 2008 Sep 25;359(13):1317-29

HEYE, A. K. et al. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. **Neuroimage Clin**. 2014 Sep 10;6:262-74.

HOM, J. et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke. **AJNR Am J Neuroradiol** 2011; 32:41–48.

HUISA, B. N. et al. Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) in patients with wake-up stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**. 2010 Nov-Dec;19(6):475-9.

HUANG, S. et al. Cerebral blood volume affects blood-brain barrier integrity in an acute transient stroke model. **J Cereb Blood Flow Metab**. 2013 Jun;33(6):898-905

JANG Y.M. et al. The fate of high-density lesions on the noncontrast CT obtained immediately after intra-arterial thrombolysis in ischemic stroke patients. **Korean J Radiol** 2006;7:221–28.

JAUCH, E. C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**. 2013 Mar;44(3):870-947

JEONG, H. W. et al. Clinical practice guideline for the management of intracranial aneurysms. **Neurointervention**. 2014 Sep;9(2):63-71

KHALILZADEH, O. et al. Temporal evolution of intraparenchymal hyperdensity after intra-arterial therapy in patients with ischemic stroke: optimal discrimination between hemorrhage and iodinated contrast. **Clin Neuroradiol**. 2014 Dec;24(4):365-71

KHATRI, R. et al. Microcatheter contrast injections during intra-arterial thrombolysis may increase intracranial hemorrhage risk. **Stroke** 2008;39:3283-7

KHATRI, R. et al.. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. **Neurology**. 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S52-7.

KHATRI, R. et al. Microcatheter contrast injections during intra-arterial thrombolysis increase intracranial hemorrhage risk. **J Neurointerv Surg** 2010;2:115-9.

KOTHARI, R. U. et al. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. **Ann Emerg Med**. 1999 Apr;33(4):373-8.

LIEBESKIND, D. S. et al. Serial Alberta Stroke Program early CT score from baseline to 24 hours in Solitaire Flow Restoration with the Intention for Thrombectomy study: a novel surrogate end point for revascularization in acute stroke. **Stroke**. 2014 Mar;45(3):723-7.

LUMMEL, N. et al. Hyperattenuated intracerebral lesions after mechanical recanalization in acute stroke. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2014 Feb;35(2):345-51.

MORO, C. H. et al. Trends of the Incidence of Ischemic Stroke Thrombolysis over Seven Years and One-Year Outcome: A Population-Based Study in Joinville, Brazil. **Cerebrovasc Dis Extra**. 2013 Jan-Dec; 3(1): 156–166.

NAKANO, S. et al. Early CT signs in patients with acute middle cerebral artery occlusion: incidence of contrast staining and haemorrhagic transformations after intra-arterial reperfusion therapy. **Clin Radiol**. 2006 Feb;61(2):156-62.

NOGUEIRA, R. G. et al. Endovascular approaches to acute stroke, part 2: a comprehensive review of studies and trials. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2009 May;30(5):859-75.

[No authors listed] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. **N Engl J Med**. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.

OSTWALDT, A. C. et al. Early time course of FLAIR signal intensity differs between acute ischemic stroke patients with and without hyperintense acute reperfusion marker. **Cerebrovasc Dis**. 2014;37(2):141-6.

PARRILLA, G. et al. Hemorrhage/contrast staining areas after mechanical intra-arterial thrombectomy in acute ischemic stroke: imaging findings and clinical significance. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2012 Oct;33(9):1791-6

PAYABVASH S. et al. Differentiating intraparenchymal hemorrhage from contrast extravasation on post-procedural noncontrast CT scan in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment. **Neuroradiology**. 2014 Sep;56(9):737-44.

PAYABVASH S. et al. Middle Cerebral Artery Residual Contrast Stagnation on Noncontrast CT Scan Following Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke Patients. **J Neuroimaging**. 2015 Feb 11.

PEXMAN, J. H. et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2001 Sep;22(8):1534-42.

PHAN, C. M. et al. Differentiation of hemorrhage from iodinated contrast in different intracranial compartments using dual-energy head CT. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2012 Jun;33(6):1088-94.

SACCO, R. L. et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. **Stroke**. 2013 Jul;44(7):2064-89.

SAVER, J. L. et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. **N Engl J Med**. 2015 Apr 17.

SHARMA, V. K.; CHAN, B. F. Neurological picture. Involvement of the recurrent artery of Heubner with contralateral middle cerebral artery infarction. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2007 Apr;78(4):362.

SHETH, S. A. et al. Collateral flow as causative of good outcomes in endovascular stroke therapy. **J Neurointerv Surg**. 2014 Nov 6

SHI, Y. X. et al. Modified constraint-induced movement therapy versus traditional rehabilitation in patients with upper-extremity dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis. **Arch Phys Med Rehabil**. 2011 Jun;92(6):972-82.

YOON W, Seo JJ, Kim JK, Cho KH, et al. Contrast enhancement and contrast extravasation on computed tomography after intra-arterial thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. **Stroke**. 2004 Apr;35(4):876-81

YOON W.; Jung MY, Jung SH, et al. Subarachnoid hemorrhage in a multimodal approach heavily weighted toward mechanical thrombectomy with solitaire stent in acute stroke. **Stroke**. 2013 Feb;44(2):414-9.