

# **Relação dos *outcomes* aos 3 meses dos doentes submetidos a trombectomia mecânica por oclusão de artéria cerebral no Centro Hospital Universitário do Porto com variáveis pré, intra e pós-trombectomia**

Carina Daniela Araújo Brito

# M

2020



**Relação dos *outcomes* aos 3 meses dos doentes submetidos a trombectomia mecânica por oclusão de artéria cerebral no Centro Hospital Universitário do Porto com variáveis pré, intra e pós-trombectomia**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

**Julho 2020**

**Carina Daniela Araújo Brito**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Nº aluna: 201405313

Endereço eletrónico: carina.28@hotmail.com

**Orientador: Professor Dr. João Abel Loureiro Marques Xavier**

Assistente Graduado Sénior de Neurorradiologia

Diretor do Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar do Porto (Hospital Geral de Santo António)

Professor Catedrático Convidado de Imagiologia no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

**Coorientador: Professor Doutorado Manuel Jorge Maia Pereira Correia**

Assistente Graduado Sénior de Neurologia

Diretor do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto (Hospital Geral de Santo António)

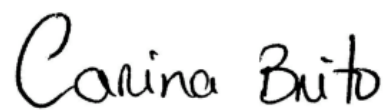
Professor Catedrático Convidado de Neurociências no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-213, Porto

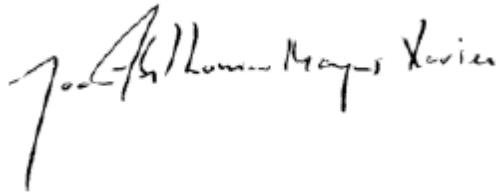
**Relação dos *outcomes* aos 3 meses dos doentes submetidos a trombectomia mecânica por oclusão de artéria cerebral no Centro Hospital Universitário do Porto com variáveis pré, intra e pós-trombectomia**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

**Autor:** Carina Daniela Araújo Brito

Handwritten signature of Carina Brito in black ink.

**Orientador:** Professor Dr. João Abel Loureiro Marques Xavier

Handwritten signature of João Abel Loureiro Marques Xavier in black ink.

**Coorientador:** Professor Dr. Manuel Jorge Maia Pereira Correia

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. João Xavier, por ter, imediatamente, aceite desenvolver este trabalho e, acima de tudo, pela sua disponibilidade, ajuda e interpretação crítica, fundamentais ao desenvolvimento do mesmo.

Ao Professor Dr. Manuel Correia, o meu profundo agradecimento pela sua compreensão, pela sua pronta análise e aconselhamento.

Ao Dr. Ângelo Carneiro, pela ajuda na recolha de informação.

À Professora Doutora Carolina Lemos, pela paciência, amabilidade, suporte anímico e, sobretudo, pela fundamental ajuda na análise estatística.

À minha família, pelo inestimável apoio.

## RESUMO

**Objetivo:** O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e de morbilidade nos países desenvolvidos, sendo que a trombectomia mecânica, revela ter um papel fundamental no seu tratamento. Isto deve-se ao aumento de estudos na área e, também, à utilização de dispositivos mais avançados, que permitiram comprovar a sua eficácia. De forma a tornar unânime os critérios de inclusão, é importante perceber de que forma diferentes variáveis influenciam a capacidade funcional dos doentes submetidos ao procedimento.

**Métodos:** Analisaram-se os dados relativos aos doentes submetidos a trombectomia, após se terem excluído hemorragia, causas mimetizadoras de AVC e os casos com *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* (ASPECTS) inferior a 4, pela realização de uma tomografia computadorizada (TC) sem contraste e que cumpriam os critérios de inclusão, adotados pelo Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP). Segundo o protocolo em uso no CHUP, a gravidade dos sintomas foi avaliada pela *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS); no fim do procedimento é realizada uma angiografia de controlo, de modo a estabelecer o grau de reperfusão, classificado pelo *modified Treatment in Cerebral Ischemia score* (mTICI). O resultado primário foi o valor da *modified rankin scale* (mRs) aos 90 dias.

**Resultados:** A amostra é composta por 285 doentes, 163 mulheres (57,2%) e 122 homens (42,8%), com a idade média de 73,02 anos (DP=12,95). Aos 90 dias, 82 (29,29%) dos doentes mantiveram o seu grau funcional (mRs). A idade é um fator de prognóstico ( $p=0,004$ ), com idade superior a 85 anos a revelar piores resultados funcionais. O género não apresenta diferenças ( $p=0,622$ ). Quanto menor o NIHSS de base, menor a diferença da mRs aos 90 dias ( $p<0,001$ ). O ASPECTS ( $p>0,05$ ) e a realização de trombólise endovenosa ( $p=0,709$ ) não se demonstram preditores da capacidade funcional. A qualidade dos colaterais influencia os resultados ( $p=0,03$ ), com uma qualidade moderada a boa a associar-se a melhores resultados. O tempo ocorrido entre o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a chegada ao hospital ( $p=0,289$ ), bem como a técnica utilizada ( $p=0,074$ ), não apresentam resultados significativos. Uma oclusão na circulação anterior apresenta melhores resultados funcionais face a uma oclusão na circulação posterior ( $p=0,002$ ). As variáveis mTICI e transformação hemorrágica, são fatores preditores do valor da mRS aos 90 dias.

**Conclusões:** Foi comprovado o valor preditivo de algumas variáveis analisadas na diferença da mRs aos 90 dias. As variáveis idade, localização da oclusão, NIHSS à entrada, colaterais, transformação hemorrágica e grau de recanalização, revelaram-se fatores de prognóstico da capacidade funcional dos doentes.

## LISTA DE ABREVIações

ACI – artéria carótida interna

ACM – artéria cerebral média

ASPECTS – *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*

AVC – acidente vascular cerebral

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto

MDTC – tomografia computadorizada de múltiplos detetores

mRs – *modified rankin scale*

mTICI – *modified Treatment in Cerebral Ischemia score*

NIHSS – *National Institutes of Health Stroke Scale*

PACS – *Picture Archiving and Communication System*

TC – tomografia computadorizada

## ÍNDICE

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Lista de abreviações .....	iii
Lista de tabelas .....	v
Lista de figuras .....	vi
Introdução .....	1
Métodos .....	2
Inclusão .....	2
Protocolo de diagnóstico, intervenção e controlo .....	2
Variáveis clínicas .....	3
Avaliação dos <i>outcomes</i> .....	4
Análise estatística .....	4
Ética .....	4
Resultados .....	5
Caracterização da amostra .....	5
<i>Outcomes</i> .....	5
Discussão .....	7
Conclusão .....	9
Tabelas e figuras .....	10
Referências .....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela I – Circulação colateral .....	10
Tabela II – mTICI .....	11
Tabela III – Transformação hemorrágica .....	12
Tabela IV – Variação da mRS .....	13
Tabela V – NIHSS à entrada .....	14
Tabela VI – Colaterais .....	15
Tabela VII – Técnica .....	16
Tabela VIII – <i>mTICI e variação da mRS</i> .....	17



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – ASPECTS .....	18
Figura 2 – Escala de Rankin Modificada (mRS) .....	19
Figura 3 – Escala de NIHSS .....	20
Figura 4 – Histograma da distribuição de idades no género feminino .....	21
Figura 5 – Histograma da distribuição de idade no género masculino .....	22
Figura 6 – Gráfico de barras de trombólise EV .....	23
Figura 7 – Histograma do tempo ocorrido entra a chegada ao CHUP e a punção arterial .....	24
Figura 8 – Histograma do tempo ocorrido ente a punção arterial e a recanalização .....	25
Figura 9 – Histograma do tempo entre o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a recanalização .....	26
Figura 10 – Gráfico de barras mTICI .....	27
Figura 11 – Histograma NIHSS à entrada .....	28
Figura 12 – Histograma NIHSS às 24 horas .....	29
Figura 13 – Gráfico de barras complicações associadas à trombectomia .....	30
Figura 14 – Gráfico de barras da localização da oclusão .....	31
Figura 15 – Histograma da distribuição das idades pela variação da mRs .....	32
Figura 16 – Histograma da distribuição do ASPECTS pela variação da mRS .....	33
Figura 17 – Boxplot do período entre o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a recanalização .....	34
Figura 18 – Boxplot da localização da oclusão .....	35
Figura 19 – Variação da mRS dentro dos grupos de transformação hemorrágica .....	36
Figura 20 – Boxplot do NIHSS à entrada correlacionado com mTICI .....	37



## INTRODUÇÃO

O AVC é uma das principais causas de morte e de incapacidade nos países desenvolvidos.<sup>1</sup> Contudo, até 2015 a trombectomia era de uso esporádico e com critérios variáveis, uma vez que a sua eficácia não era, ainda, comprovada. Tal devia-se à labilidade de estudos na área, os quais apresentavam critérios de seleção de imagem mal definidos, dispositivos de trombectomia de baixa qualidade e longos períodos entre a chegada ao hospital e a reperfusão. Todavia, em 2015, foram publicados cinco ensaios clínicos<sup>2-6</sup> que demonstraram a sua eficiência, passando a ser considerada como tratamento padrão em doentes com oclusão aguda de grandes vasos da circulação proximal anterior.<sup>7</sup> Estes ensaios destacaram-se pelo uso de dispositivos de trombectomia de segunda geração, que têm benefícios superiores,<sup>8,9</sup> otimização do fluxo de trabalho, com consequente diminuição do tempo desde o início dos sintomas até à recanalização, e critérios de imagem mais bem definidos.

Dado o benefício do tratamento endovascular no acidente vascular cerebral isquémico agudo na circulação anterior, é necessário definir e atualizar critérios de seleção de modo a incluir o máximo de doentes que podem beneficiar do tratamento e a não desperdiçar recursos em doentes que não beneficiarão com o tratamento, pois os critérios específicos utilizados farão variar a percentagem de doentes com enfarte cerebral que poderão ser selecionados.<sup>10-12</sup> Dentro dos principais fatores a ter em consideração, temos o tempo decorrido desde o início dos sintomas (ou desde a última vez visto bem), a extensão da isquemia em exame de imagem, a severidade clínica dos sintomas e o nível funcional prévio.<sup>13</sup> Proveniente desta necessidade vários estudos aconteceram, levando à evolução da informação, com consequente atualização das *guidelines* ao longo do tempo.

Este estudo propôs-se analisar uma amostra de doentes sujeitos a trombectomia mecânica, de modo a analisar se algumas variáveis exercem influência nos resultados funcionais aos 90 dias.

## MÉTODOS

### INCLUSÃO

Foram incluídas nesta análise todas as pessoas com o diagnóstico clínico de AVC isquémico agudo, selecionadas para intervenção endovascular, por uma equipa multidisciplinar com mais de 5 anos de experiência nas áreas de neurologia e neurorradiologia no período entre 1 de novembro de 2018 e 31 de dezembro de 2019, no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), E.P.E., um Centro de Referência na área da neurorradiologia de intervenção na doença cerebrovascular.<sup>14</sup> Na amostra em estudo, foram considerados os critérios de inclusão em uso no CHUP, que são os seguintes:

- idade igual ou superior a 18 anos;
- *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* (ASPECTS)  $\geq 4$  (figura 1);
- duração dos sintomas superior a 30 minutos e ainda presentes no início do tratamento;
- esperança de vida superior a 90 dias;
- valor da escala de Rankin modificada  $\leq 3$  (figura 2);
- diagnóstico de AVC isquémico moderado a grave na circulação cerebral anterior com oclusão da artéria carótida interna (ACI), oclusão do segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) ou oclusão isolada do ramo M2 da ACM com clínica deficitária grave ou afasia grave isolada;
- início  $< 6$  horas ou doentes com início  $> 6$  horas, mas penumbra isquémica significativa;
- diagnóstico clínico de AVC isquémico agudo moderado a grave na circulação posterior, sem enfarte estabelecido (geralmente com início dos sintomas  $< 12$  horas).

Para doentes que se apresentaram entre as 16 e as 24 horas, os critérios utilizados foram baseados nos estudos DEFUSE3<sup>15</sup> e DAWN<sup>16</sup>.

Contudo, estes critérios não foram estritamente seguidos, tendo, excecionalmente, sido admitidos doentes com ASPECTS inferior a 4 e mRS superior a 3, quando isso foi considerado adequado pela equipa multidisciplinar, com base em outros critérios clínicos.

### PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO, INTERVENÇÃO E CONTROLO

Aquando da chegada de um doente com suspeita de AVC agudo ao CHUP é, antes de mais, garantida a estabilidade clínica do doente e, posteriormente, avaliada a sua gravidade utilizando a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (figura 3),<sup>17,18</sup> calculada por um neurologista experiente, a qual quantifica o grau do défice neurológico (assume valores de 0 a 42).<sup>19</sup> Posto isto, realiza-se um exame de imagem utilizando aparelhos de tomografia computadorizada de múltiplos detetores (MDCT) de 16 ou, preferencialmente 64 cortes, sem contraste, de modo a diferenciar entre AVC isquémico e AVC hemorrágico, excluir patologias mimetizadoras de AVC e identificar o *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score* (ASPECTS). Isto é realizado respeitando um

protocolo que prima pela maior brevidade possível, de modo a não comprometer quem possa beneficiar de alteplase intravenosa, uma vez que esta tem maiores benefícios quanto mais cedo administrada dentro da janela de tempo disponível.<sup>20,21</sup> Tendo-se excluído hemorragia ou causas mimetizadoras de AVC e ASPECTS <4, prossegue-se a investigação com estudo de perfusão cerebral e estudo angiográfico dos troncos supra-aórticos e cerebral. Em caso de cumprimento dos critérios de seleção, prossegue-se para trombectomia, onde é avaliada a qualidade dos colaterais (tabela I), no decurso da angiografia por cateterismo necessária ao procedimento. O acesso vascular é alcançado através da artéria femoral comum ou, excecionalmente, através da artéria radial. Em geral, o procedimento, é realizado por dois neurorradiologistas, com o apoio de um anestesiológista, um enfermeiro e um técnico de Radiologia. O uso de anestesia geral ou de sedação depende da situação do doente e da sua capacidade de colaboração, por consenso entre o anestesiológista e o neurorradiologista sénior. No fim do procedimento é realizada uma angiografia de controlo, que visa estabelecer o grau de reperfusão atingido (sendo este classificado pelo *modified Treatment in Cerebral Ischemia score*<sup>22</sup> (mTICI, que se classifica de 0 [sem fluxo] a 3 [fluxo normal])), admitindo-se valores  $\geq 2$  (50% - 100% de reperfusão) (tabela II) como marcadores de sucesso terapêutico) e verificar se houve embolização de territórios anteriormente não afetados. Após 24 horas, é realizada uma TC sem contraste de controlo, com o objetivo de avaliar o ASPECTS e averiguar a presença ou não de transformação hemorrágica (tabela III), que se caracteriza pelo enfarte hemorrágico (tipo 1 – pequenas petéquias hiperdensas, ou tipo 2 – hiperdensidade em toda a área de oclusão, ambos sem efeito de massa) ou pelo hematoma parenquimatoso (tipo 1 – hiperdensidade homogénea que ocupa  $\leq 30\%$  da área de oclusão com efeito de massa mínimo; ou tipo 2 – hiperdensidade homogénea que ocupa  $>30\%$  da área de oclusão com efeito de massa significativo).<sup>23</sup>

Sendo este um Centro Hospitalar de referência, o PACS (*Picture Archiving and Communication System*) em uso (Sectra® IDS7 software) dispõe de ligação aos hospitais referenciadores da área de influência do CHUP permitindo avaliação clínico-radiológica conjunta com aqueles.

O protocolo de atuação perante o AVC isquémico agudo, foi adaptado das *guidelines* da American Heart Association / American Stroke Association e European Stroke Organization.<sup>24,25</sup>

## VARIÁVEIS CLÍNICAS

Os dados em análise foram recolhidos a partir dos registos clínicos do Serviço de Neurorradiologia e, quando necessário, do SClínico Hospitalar e do Registo de Saúde Eletrónico. As variáveis registadas foram: idade, sexo, hora do início dos sintomas ou última vez visto(a) bem, hora de chegada ao CHUP, valor da escala de Rankin modificada prévio ao ictus, NHISS à chegada ao hospital, ASPECTS, localização da oclusão, colaterais, trombólise endovenosa, horas da punção

arterial e do fim do procedimento, técnica, mTICI, complicações associadas ao procedimento, NIHSS às 24 horas, transformação hemorrágica e mRs aos 90 dias. Algumas das variáveis foram transformadas para análise.

#### AVALIAÇÃO DOS *OUTCOMES*

A principal medida de gravidade foi o grau da incapacidade aos 90 dias, de acordo com a escala de Rankin modificada (mRs, uma escala que se quantifica de 0 a 6, com 0 a indicar total capacidade funcional e 6 a indicar morte<sup>26</sup>). Esta avaliação foi realizada por um especialista na área da Fisiatria ou Neurologia.

Devido ao facto de se observarem valores da mRS prévios de 0 a 5, estabeleceu-se uma variável com a diferença entre a pontuação da mRS aos 90 dias e a pontuação da mRS previamente ao evento isquémico (tabela IV).

Como resultados secundários, foram considerados os valores de NIHSS às 24 horas e o grau de revascularização (mTICI) após o procedimento.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a estatística descritiva, as variáveis qualitativas foram apresentadas com a frequência absoluta e relativa. Para as variáveis quantitativas, determinou-se a média e o desvio padrão (DP), ou a mediana (distância interquartil). O teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para estudar a relação entre variáveis categóricas. Para analisar a relação entre variáveis contínuas e categóricas, foi feita uma análise ANOVA (com teste post hoc de Tukey quando apropriado) ou, quando as variáveis não eram contínuas, foram realizados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis H, quando necessário. Estimou-se, ainda, o coeficiente de correlação (rs) de Spearman, sempre que apropriado.

Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 26 (IBM, Armonk, NY, USA).

#### ÉTICA

O estudo teve a provação da Comissão de Ética para a Saúde do CHUP. Dado tratar-se de um estudo retrospectivo, cujos dados foram recolhidos a partir do registo já existente no Serviço de Neurorradiologia e, quando necessário, do SClínico Hospitalar e do Registo de Saúde Eletrónico, sem conhecimento da identidade dos intervencionados, foi dispensado o consentimento informado. Foi, também, obtida a aprovação por parte do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e foi dada autorização por parte do Conselho de Administração do hospital.

## RESULTADOS

### CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra final de 285 doentes incluiu 163 (57,2%) mulheres, com idade média de 75 anos (DP=12,96) (figura 4), e 122 (42,8%) homens, com idade média de 70 anos (DP=12,86) (figura 5). A idade média dos doentes da amostra é de 73,02 anos (DP=13,0). Em 90 doentes (31,58%) foi realizada trombólise endovenosa (figura 6). Em média, o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a chegada ao CHUP é de 442,52 minutos (DP= 302,9). Desde a chegada ao CHUP e a punção arterial, os doentes esperaram, em média, 76 minutos (DP=68,6) (figura 7). A média do intervalo de tempo decorrido entre a punção femoral e o fim do procedimento foi de 54,5 minutos (DP=32,9) (figura 8). A média do intervalo de tempo o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a recanalização foi de 573 minutos (figura 9). Obteve-se sucesso terapêutico (mTICI $\geq$ 2B) em 213 (74,8%) doentes (figura 10). O valor médio na escala NIHSS à chegada ao hospital é de 14,60 pontos (DP=6,4) (figura 11) e às 24 horas é de 10,57 (DP=8,79) (figura 12). Registaram-se complicações durante o procedimento em 14 (4,9%) dos doentes (figura 13). Em 137 doentes (48%) registou-se oclusão no ramo M1 da artéria cerebral média (figura 14). O valor de mRs prévio ao acontecimento trombótico varia entre 0 e 5 e, aos 90 dias, 82 (29,3%) doentes mantiveram o seu grau de independência funcional (tabela IV).

### OUTCOMES

A idade revelou diferenças no outcome funcional ( $p=0,004$ ), verificando-se que o grupo de doentes com idade superior a 85 anos apresenta uma maior percentagem de doentes com variação da mRS entre 2 e 4 e, o grupo de doentes com idade inferior a 65 anos tem a sua maior percentagem de doentes com variação da mRS entre 0 e 1 (figura 15). Não se verificou associação ( $p=0,622$ ) do género com a variação da mRS. O valor de NIHSS à entrada demonstra diferenças entre grupos ( $p<0,001$ ) (tabela V). Ao analisar o ASPECTS, não foram encontradas diferenças ( $p>0,05$ ) (figura 16). Na variável de trombólise endovenosa também não foram encontradas diferenças entre grupos ( $p=0,709$ ), independentemente do tempo decorrido entre o início dos sintomas ou última vez visto bem e a chegada ao hospital. O tempo decorrido entre o início dos sintomas ou última vez visto bem e a recanalização não apresenta diferenças ( $p=0,289$ ) (figura 17). A qualidade da circulação colateral obteve diferenças significativas ( $p=0,03$ ), observando-se que uma qualidade dos colaterais moderada a boa (2 e 3) apresenta menores valores na mediana da variação da mRS (tabela VI). Não se registou evidência ( $p=0,074$ ) de que alguma técnica mostrasse benefício funcional superior comparativamente às outras (tabela VII). Foram observadas diferenças ( $p=0,002$ ) na análise da variável correspondente à localização da oclusão, verificando-se que uma oclusão na circulação anterior apresenta uma mediana da variação da mRS mais baixa em relação a uma oclusão na

circulação posterior (figura 18). A variável transformação hemorrágica é um fator preditor do valor da mRS aos 3 meses ( $p=0,003$ ) (figura 19). O grau de recanalização influencia a variação da mRS ( $p<0,00001$ ) (tabela VIII). Na análise do *outcome* secundário, verificaram-se diferenças entre os grupos da variável mTICI quando se correlacionou esta com o valor de NIHSS às 24 horas ( $p=0,004$ ), sendo que existe uma correlação inversa ( $r_s=-0,175$ ) entre as duas variáveis (figura 20).



## DISCUSSÃO

A idade revelou ser um fator preditivo ( $p=0,004$ ) da capacidade funcional dos doentes aos 3 meses, verificando-se que a maior percentagem dos doentes com idade superior a 85 anos aumentaram entre 2 a 4 valores em relação ao valor da mRS prévia ao evento isquémico e, doentes com idade inferior a 85 anos apresentaram, sobretudo, variação da mRs de 0 e 1 (figura 15), isto é, quanto menor a idade, maior é a probabilidade de um outcome favorável. Embora idades avançadas fossem, anteriormente, critério de exclusão em alguns estudos (geralmente  $>80$  anos), os colaboradores de HERMS e uma meta-análise de quatro estudos randomizados<sup>27,28</sup> revelaram que a trombectomia demonstra eficácia em doentes com idade  $\geq 80$  anos, não devendo ser critério de exclusão, apesar do pior prognóstico.

O género não revelou diferenças ( $p=0,622$ ). Existem estudos que indicam que as mulheres têm piores resultados funcionais,<sup>29-31</sup> destacando-se uma análise do estudo MR CLEAN,<sup>32</sup> a qual afirma que as mulheres apresentam maior taxa de mortalidade e de eventos adversos. Por outro lado, um estudo baseado em *real world setting*, demonstrou que não existem diferenças entre sexos, com as mulheres a obter resultados similares aos dos homens,<sup>33</sup> o que vai de encontro aos resultados obtidos nesta análise.

O valor de NIHSS à entrada tem influência na variação da mRS ( $p<0,001$ ), em que médias de NIHSS mais altas estão associadas a valores de variação da mRS, também, mais altos (tabela V). Assim, doentes que apresentem um valor NIHSS à entrada mais elevado, terão maior probabilidade de piores resultados funcionais, o que é concordante com a informação fornecida por estudos anteriores.<sup>34-36</sup> Contudo, seria de esperar um valor mais elevado da média de NIHSS do que aquele que encontramos para uma variação da mRS de 6 (isto é: doentes que não tinham qualquer incapacidade funcional na altura do AVC e que tinham morrido, no momento desta análise). Não foi encontrada uma explicação consistente para esta discrepância, mas sabemos que, deste grupo de 20 doentes, em 7 não se obteve recanalização e 5 tiveram transformação hemorrágica. Os restantes doentes podem ter apresentado degradação da condição neurológica após as 24 horas ou pode a morte ter outra causa.

A variável ASPECTS não se revelou ser preditor independente da variação da mRS ( $p>0,05$ ). Para a interpretação deste resultado, deve ser tido em conta que os critérios de seleção excluem os doentes com ASPECTS inferior a 4 e que a amostra tem um baixo número de doentes com  $ASPECTS \leq 6$  ( $n=18$ ). Porém, examinando os valores obtidos (figura 16), verifica-se que, para valores de  $ASPECTS \leq 6$ , a maior percentagem dos doentes apresenta uma variação da mRs igual ou superior a 3 valores, o que significa um agravamento acentuado da capacidade funcional. Para  $ASPECTS > 6$ , a maior percentagem dos doentes apresenta uma variação da mRS entre 0 e 2, ou seja, têm melhor prognóstico. Para valores de  $ASPECTS < 6$ , é incerta a eficácia da trombectomia, dado que a maior

parte dos estudos consideram esta condição como critério de exclusão. Contudo, há evidência de que valores de ASPECTS mais baixos se associam a piores *outcomes*.<sup>28</sup>

A realização trombólise endovenosa, não demonstrou ter influência no mRs aos 90 dias após o tratamento, independentemente do tempo ocorrido entre o início dos sintomas ou última vez visto bem e a chegada ao hospital ( $p=0,709$ ). Porém, tal não avalia a capacidade da alteplase recanalizar vasos, uma vez que os doentes em que tal ocorreu já não foram submetidos a trombectomia. Em todo o caso, este resultado contradiz as crenças e mitos de que uma trombectomia num doente sob trombolítico teria maior probabilidade de sucesso, com base na possibilidade de a trombectomia expor melhor o trombo à alteplase em circulação e esta poder facilitar a lise de fragmentos de trombos eventualmente gerados no procedimento.

Não foram, igualmente, encontrados resultados significativos ( $p=0,289$ ) no tempo entre o início dos sintomas ou última vez visto bem e a chegada ao hospital, o que demonstra que a intervenção endovascular apresenta benefício semelhante independentemente do intervalo de tempo ocorrido. Este é um resultado surpreendente, mas que deve resultar de o tempo não ser o único critério de seleção. De facto, havendo o cumprimento dos restantes critérios de seleção, o que pressupõe a persistência de penumbra isquémica e não de enfarte estabelecido, será admissível que a capacidade de recuperação do doente seja independente do tempo decorrido.

A qualidade dos colaterais mostrou diferença entre grupos ( $p=0,03$ ), observando-se que uma qualidade dos colaterais moderada (2) a boa (3) apresenta um menor valor da mediana da variação da mRS (tabela VI). Isto significa que este grupo de doentes apresenta melhor *outcomes* quando comparado com doentes que não têm colaterais (0) ou que têm colaterais com qualidade fraca (1). Apesar de ser incerto o seu uso como critério de inclusão para trombectomia, existem estudos que, tal como este, comprovam o seu valor preditivo face à capacidade funcional aos 3 meses.<sup>37,38</sup> Desta forma, será pertinente a mais investigação na área, de forma a poder chegar-se a um consenso.

A técnica utilizada (aspiração, stent retriever ou combinada) não influencia o valor da variação da mRS aos 3 meses ( $p=0,074$ ). Esta conclusão é um pouco enviesada porque, nesta amostra, a escolha da técnica dependeu das particularidades de cada caso, o que resulta da combinação da preferência do utilizador e das características da oclusão. Em princípio, a técnica escolhida já é aquela que o utilizador julga mais eficaz. Em todo o caso, este resultado é concordante com a literatura, uma vez que, até agora, não foi demonstrado que alguma técnica mostrasse benefício superior comparativamente às outras<sup>38,39</sup>.

A localização da oclusão exerce influência no valor da mRS aos 90 dias ( $p=0,002$ ). Nos doentes com oclusão da circulação anterior, a mediana da diferença de mRS é 2,00 e, nos doentes com oclusão na circulação posterior, é de 4,00 (figura 18). Assim, verifica-se que, doentes vítimas de evento

isquêmico na circulação posterior, apresentarão uma capacidade funcional significativamente inferior face aos doentes com oclusão na circulação anterior. Apesar disto, a ocorrência de uma oclusão na circulação posterior não deverá ser critério de exclusão, dado que há estudos que sugerem o benefício da trombectomia nesta situação.<sup>40</sup>

A variável transformação hemorrágica apresentou diferenças ( $p=0,003$ ). Analisando o gráfico (figura 19), verifica-se que doentes com uma maior percentagem dos doentes sem complicações hemorrágicas ou complicações hemorrágicas menos graves apresenta uma variação da mRS entre 0 e 2, enquanto que, doentes com transformações mais graves apresentam uma maior variação da mRS entre 3 e 6. Transformações hemorrágicas mais graves associam-se a piores resultados funcionais.

O grau de recanalização atingido após a trombectomia revelou-se fator preditor da capacidade funcional dos doentes ( $p < 0,00001$ ). Analisando a tabela VIII, verifica-se que no grupo de doentes em que se obteve um mau resultado de recanalização ( $< 2B$ ), a maioria dos doentes teve uma variação da mRS igual ou superior a 4. Para o grupo de doentes em que se obteve sucesso terapêutico ( $\geq 2B$ ), quase metade apresentou uma variação da mRS aos 3 meses entre 0 e 1, exibindo melhor prognóstico.

Por último, verificou-se uma correlação inversa ( $r_s = -0,175$ ) significativa ( $p=0,004$ ) entre as variáveis NIHSS às 24 horas e o grau de recanalização (mTICI). Para valores mais altos de mTICI, observam-se valores de NIHSS às 24 horas menores. Isto significa que, quanto maior o mTICI no final do procedimento, menor deverá ser a gravidade dos défices às 24 horas.

Este estudo teve algumas limitações, nomeadamente o baixo número de doentes incluídos em cada subgrupo. Apesar da amostra ter um número considerável, não se obtiveram dados significativos para algumas variáveis, o que pode resultar do número reduzido de doentes em cada grupo criado. Sendo este um estudo retrospectivo com recolha de dados, verificou-se a inexistência de alguns dados. Em doentes não CHUP, não foi possível conhecer a causa de morte, bem como se esta ocorreu após os 3 meses.

## **CONCLUSÃO**

Foi comprovada a diferença entre grupos dentro de algumas variáveis analisadas (idade ( $p=0,004$ ), NIHSS à entrada ( $p < 0,001$ ), colaterais ( $p=0,03$ ), localização da oclusão ( $p=0,002$ ) e grau de recanalização ( $p < 0,00001$ )), os quais tem influência no mRS aos 90 dias. Pelo contrário, dentro de outros grupos (género, trombólise, tempo sintomas-recanalização, ASPECTS (se  $> 4$ ) e técnica), não foram encontradas diferenças significativas, o que poderá ser explicado pelas limitações descritas. Globalmente, o CHUP obteve resultados maioritariamente concordantes com a literatura.

## TABELAS E FIGURAS

*Tabela 1:* Circulação colateral.

<b>Collateral flow</b>
0=absent collaterals
1=collaterals filling 50% of the occluded territory
2=collaterals filling 50%, but 100% of the occluded territory
3=collaterals filling 100% of the occluded territory

*Tabela II: mTICI.*

TICI Grade	Modified TICI With 2c
0/1	No/minimal reperfusion
2a	Partial filling <50% territory
2b	Partial filling ≥50% territory
2c	Near complete perfusion except slow flow or few distal cortical emboli
3	Complete perfusion

Tabela III: Transformação hemorrágica.

<b>Hemorrhagic transformation</b>	
<b>HI1</b>	<i>small hyperdense petechiae</i>
<b>HI2</b>	<i>hyperdensity throughout the infarct zone</i>
<b>PH1</b>	<i>homogeneous hyperdensity occupying less than 30% of the infarct zone, with some mass effect</i>
<b>PH2</b>	<i>homogeneous hyperdensity occupying over 30% of the infarct zone, with significant mass effect</i>

Tabela IV: Variação da mRs

	mRs 90 dias*							
mRs base*	0	1	2	3	4	5	6	
	0	60	28	14	21	14	16	20
	1	0	9	4	11	8	10	7
	2	0	0	8	7	7	4	8
	3	0	0	0	4	2	6	8
	4	0	0	0	0	0	1	2
	5	0	0	0	0	0	1	0

\*- Valores apresentados em frequência absoluta (número de casos)

Tabela V: NIHSS à entrada (p<0,001)

DIFERENÇA MRS	NIHSS base*
0	11,35 ± 6,3
1	13,88 ± 5,7
2	15,75 ± 5,5
3	15,18 ± 5,9
4	18,94 ± 5,5
5	18,87 ± 5,4
6	13,28 ± 6,3

\*- valores apresentados em média ± desvio padrão



*Tabela VI: Colaterais (p=0,03)*

COLATERAIS	
<b>0</b>	4,0 [2-3]
<b>1</b>	3,0 [2-3]
<b>2</b>	2,0 [2-3]
<b>3</b>	2,0 [2-3]

\*- valores apresentados em mediana e IQR (percentil 25 ao percentil 75)

Tabela VII: Técnica.

<i>Técnica</i>	<i>N=255*</i>	<i>Mediana <math>\Delta</math> mRs**</i>
<i>Stent Retriever</i>	77 (30,02%)	1,0 [0-2]
<i>Aspiração</i>	98 (38,4%)	2,0 [0-2]
<i>Ambas</i>	80 (32,2%)	2,0 [0-2]

\*- os valores são apresentados em frequência absoluta (número de casos) e frequência relativa (%)

\*\* - os valores são apresentados em mediana e IQR [percentil 25 ao percentil 75]

Tabela VIII: ( $p < 0,00001$ ) mTICI e variação da mRS.

		mTICI		Total
		<2b	≥2b	
Variação mRS	0-1	11	113	124
	2	11	29	40
	3	8	33	41
	4	15	17	32
	5-6	22	20	42
Total		67	212	279

Subcortical Structures		
Caudate (C)	No 0	Yes -1
Internal Capsule (IC)	No 0	Yes -1
Lentiform nucleus (L)	No 0	Yes -1
MCA Cortex		
Insular Ribbon (I)	No 0	Yes -1
Anterior MCA cortex (M1)	No 0	Yes -1
MCA cortex lateral to the insular ribbon (M2)	No 0	Yes -1
Posterior MCA cortex (M3)	No 0	Yes -1
Anterior cortex immediately rostral to M1 (M4)	No 0	Yes -1
Lateral cortex immediately rostral to M3 (M5)	No 0	Yes -1
Posterior cortex immediately rostral to M3 (M6)	No 0	Yes -1

Figura 1: ASPECTS.

No symptoms at all	0
No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities	+1
Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance	+2
Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance	+3
Moderately severe disability; unable to walk and attend to bodily needs without assistance	+4
Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention	+5
Dead	+6

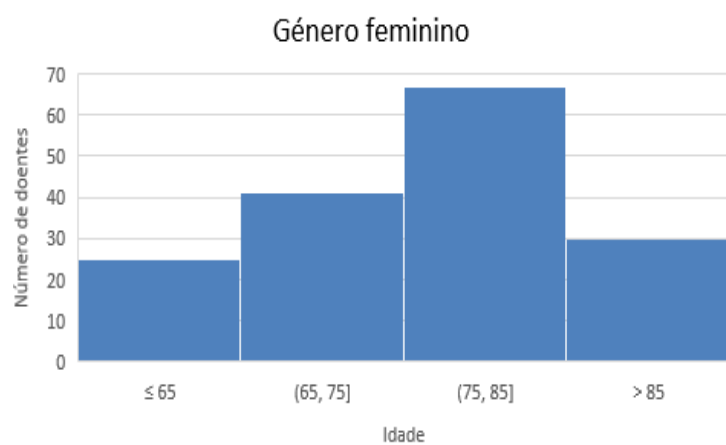
Figura 2: *Escala de Rankin Modificada (mRS)*

Tested item	Title	Responses and Scores
1A	Level of consciousness	0—Alert
		1—Drowsy
		2—Obtunded
		3—Coma/unresponsive
1B	Orientation questions (2)	0—Answers both correctly
		1—Answers 1 correctly
		2—Answers neither correctly
1C	Response to commands (2)	0—Performs both tasks correctly
		1—Performs 1 task correctly
		2—Performs neither
2	Gaze	0—Normal horizontal movements
		1—Partial gaze palsy
		2—Complete gaze palsy
3	Visual fields	0—No visual field defect
		1—Partial hemianopia
		2—Complete hemianopia
		3—Bilateral hemianopia
4	Facial movement	0—Normal
		1—Minor facial weakness
		2—Partial facial weakness
		3—Complete unilateral palsy
5	Motor function (arm)	0—No drift
	a. Left	1—Drift before 10 s
	b. Right	2—Falls before 10 s
		3—No effort against gravity
		4—No movement

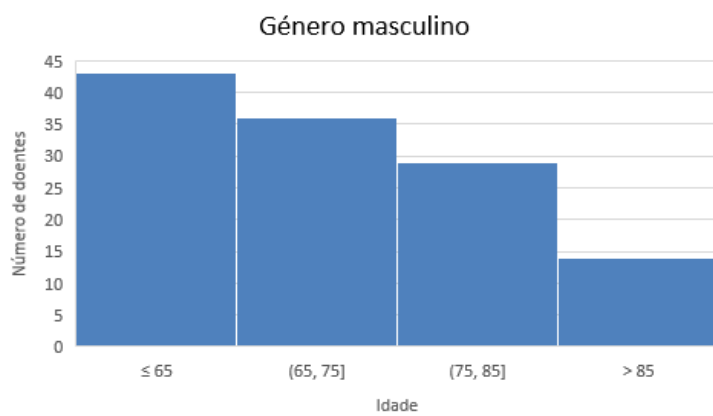
Tested item	Title	Responses and Scores
6	Motor function (leg)	0—No drift
	a. Left	1—Drift before 5 s
	b. Right	2—Falls before 5 s
		3—No effort against gravity
		4—No movement
7	Limb ataxia	0—No ataxia
		1—Ataxia in 1 limb
		2—Ataxia in 2 limbs
8	Sensory	0—No sensory loss
		1—Mild sensory loss
		2—Severe sensory loss
9	Language	0—Normal
		1—Mild aphasia
		2—Severe aphasia
		3—Mute or global aphasia
10	Articulation	0—Normal
		1—Mild dysarthria
		2—Severe dysarthria
11	Extinction or inattention	0—Absent
		1—Mild loss (1 sensory modality lost)
		2—Severe loss (2 modalities lost)

Adapted from Lyden et al.<sup>14</sup> Copyright © 1994, American Heart Association, Inc.

Figura 3: Escala de NIHSS.

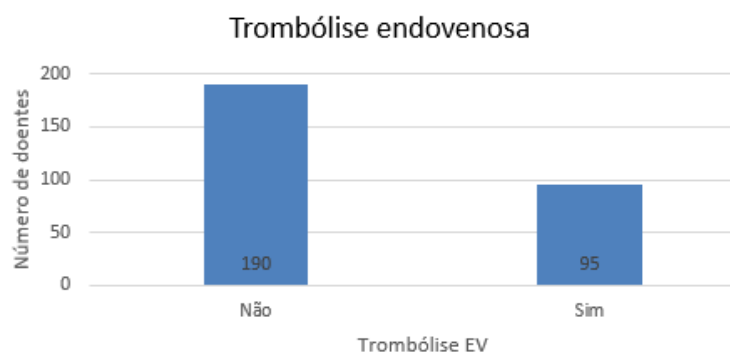


*Figura 4:* Histograma da distribuição de idades no género feminino.

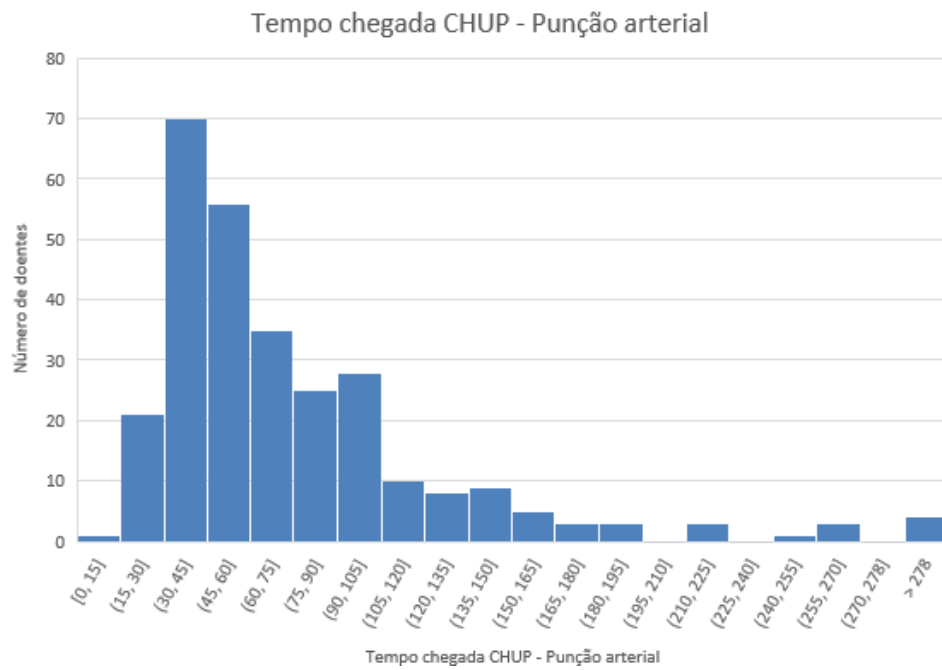


*Figura 5:* Histograma da distribuição de idades no género masculino.

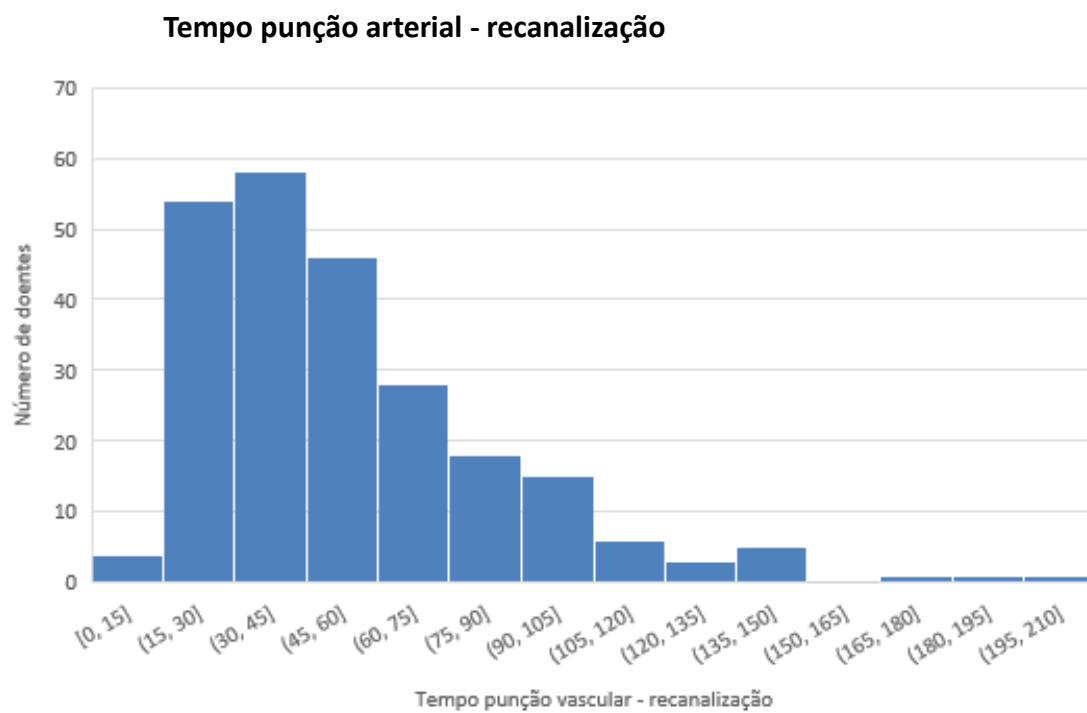




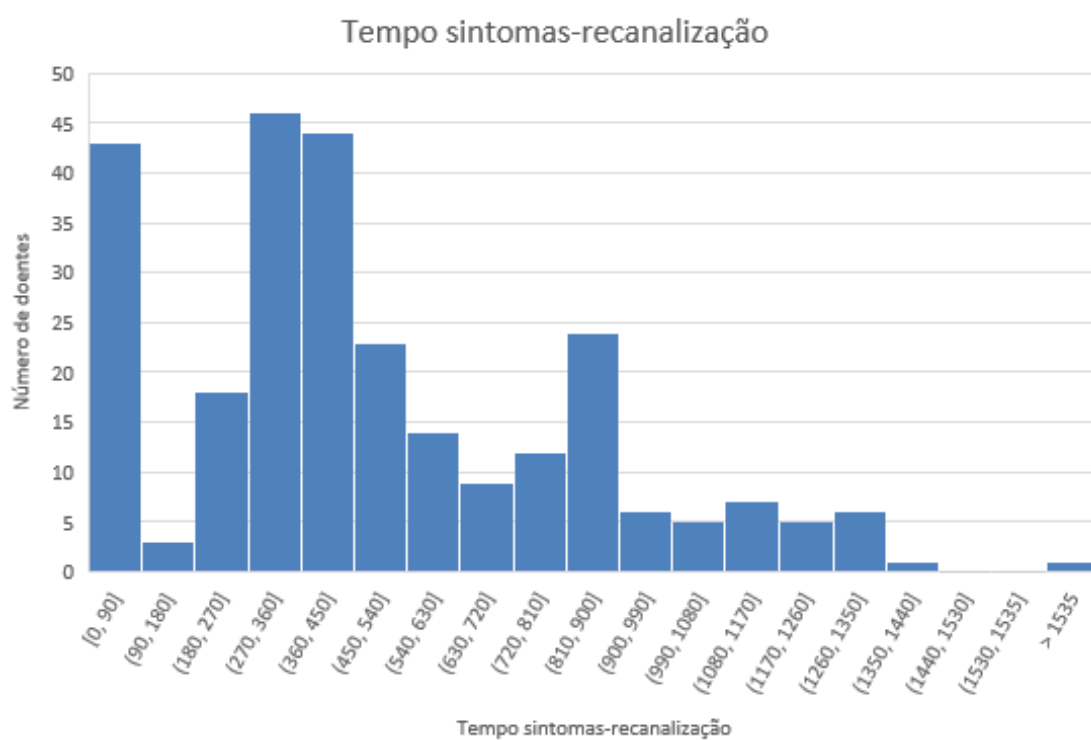
*Figura 6:* Gráfico de barras de trombólise EV.



*Figura 7:* Histograma do tempo ocorrido entra a chegada ao CHUP e a punção arterial.



*Figura 8:* Histograma do tempo ocorrido ente a punção arterial e a recanalização.



*Figura 9:* Histograma do tempo entre o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a recanalização.

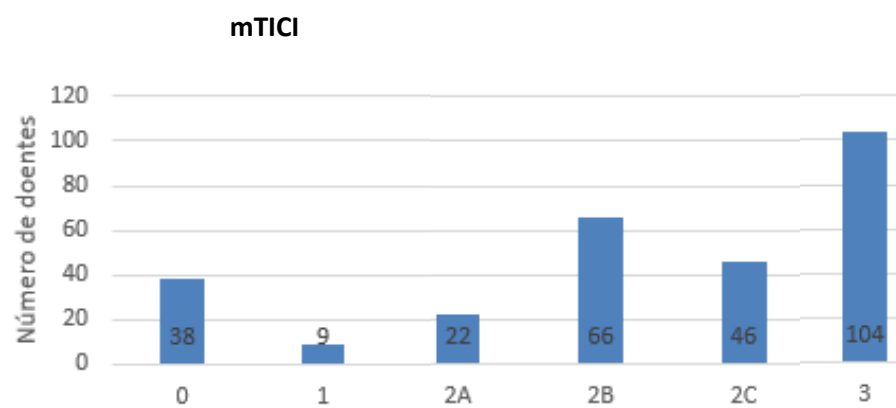


Figura 10: Gráfico de barras mTICI.

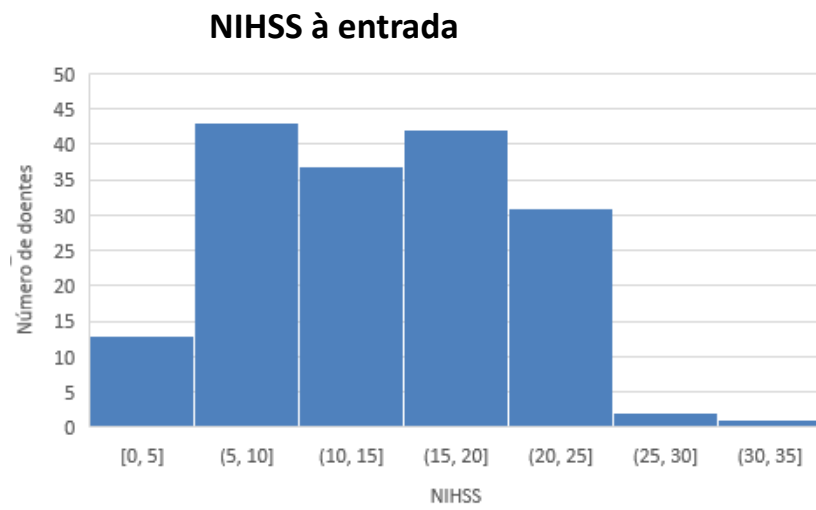


Figura 11: Histograma NIHSS à entrada.

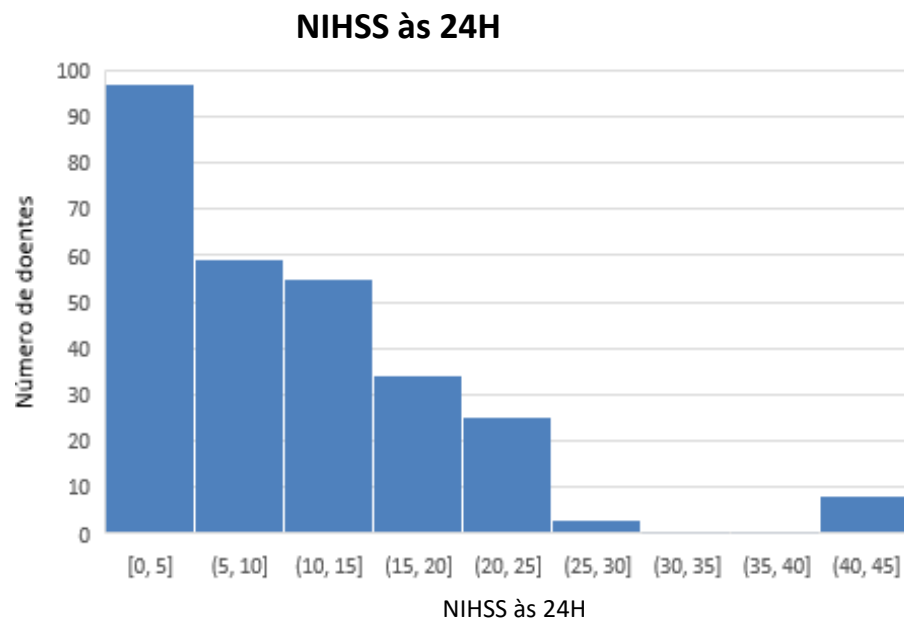


Figura 12: Histograma NIHSS à 24 horas.

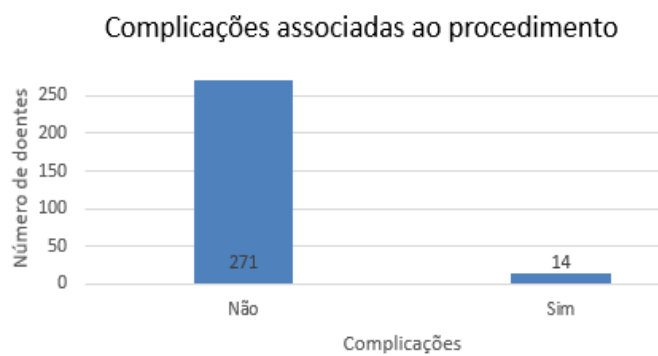
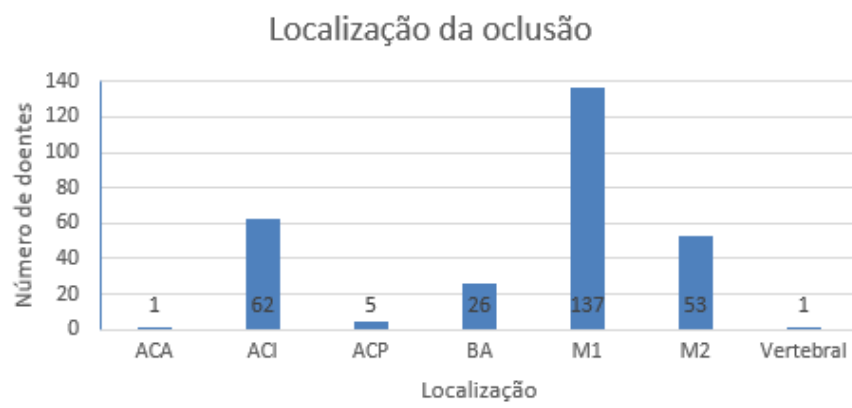
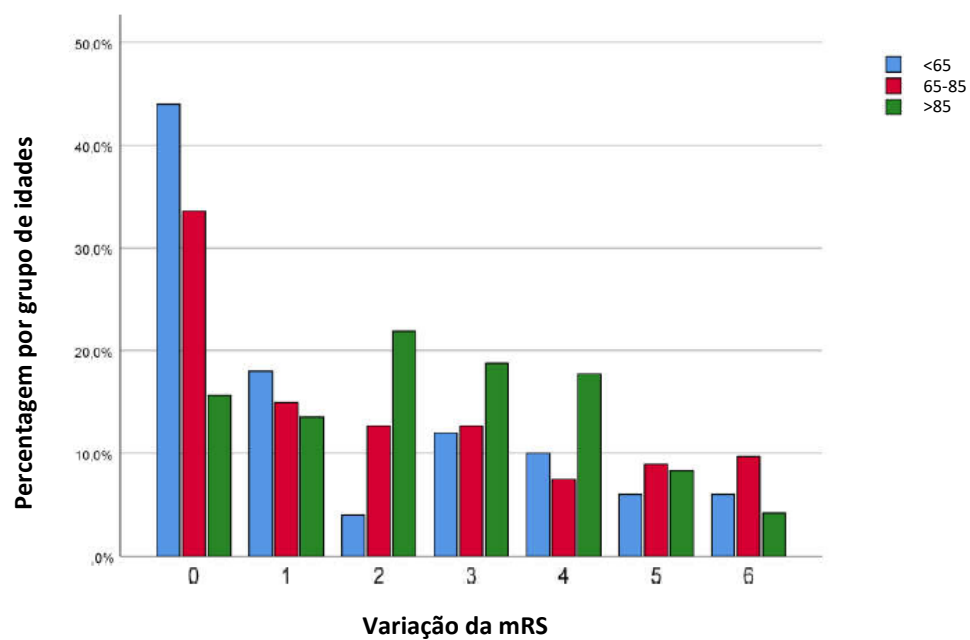


Figura 13: Gráfico de barras complicações associadas à trombectomia.





*Figura 14:* Gráfico de barras da localização da oclusão.



*Figura 15:* ( $p=0,004$ ) Distribuição das idades pela variação da mRS. Idades superiores a 85 anos tendem a assumir valores maiores na variação da mRS.

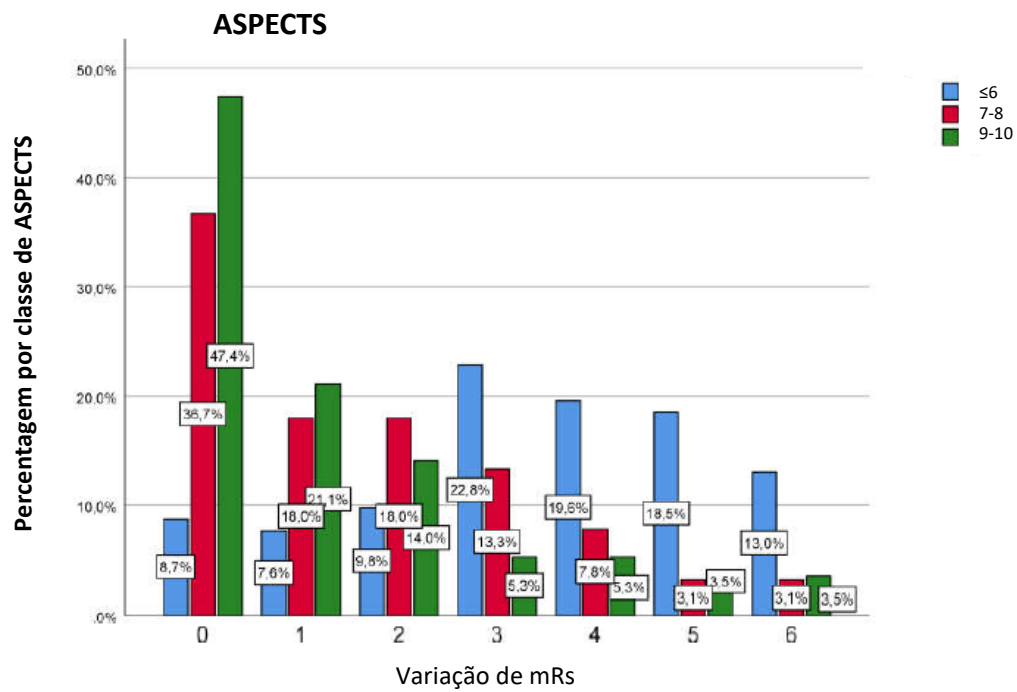
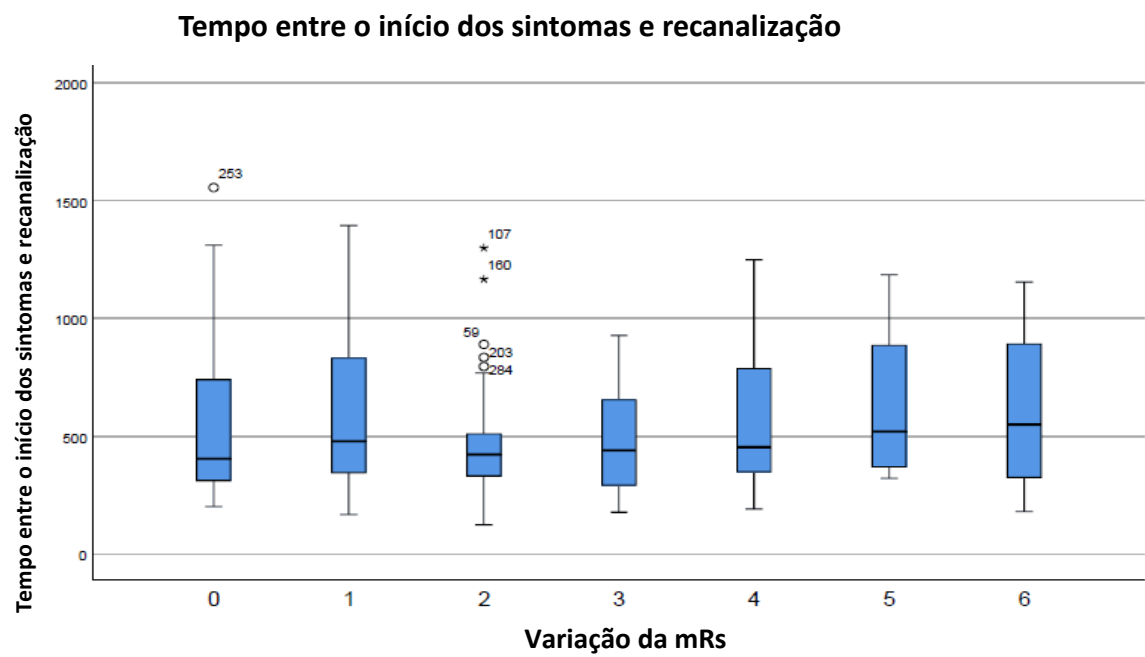
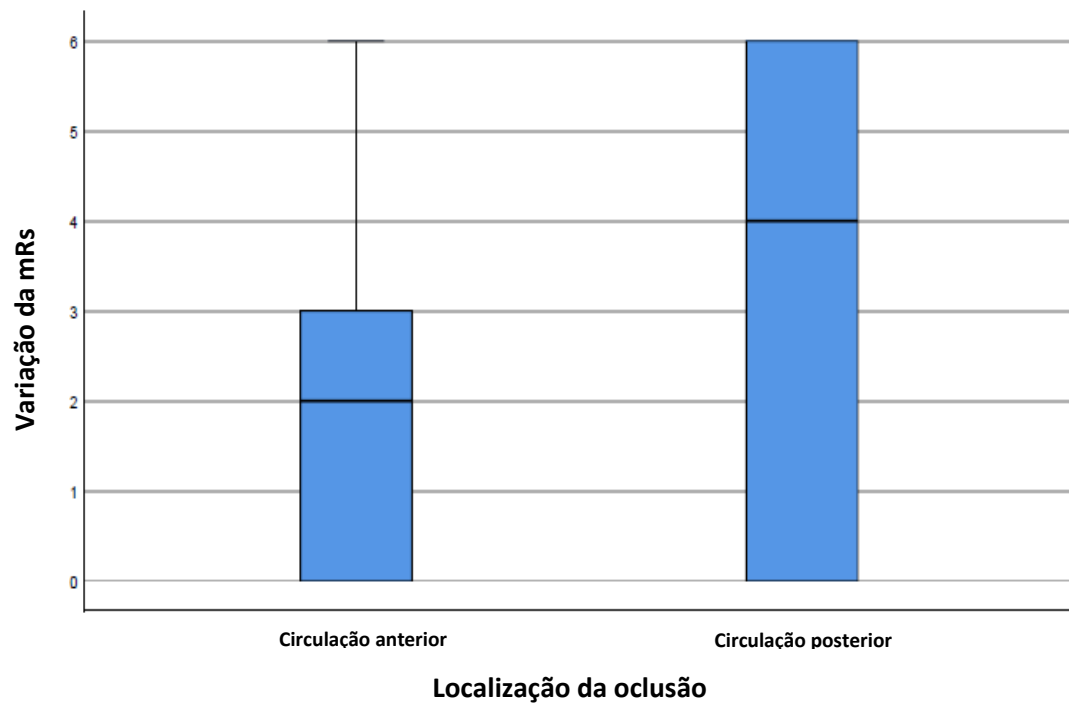


Figura 16: ( $p > 0,05$ ) Histograma da distribuição do ASPECTS pela variação da mRS. Para ASPECTS  $\leq 6$  os valores na variação da mRs são maiores.



*Figura 17:* ( $p=0,289$ ) Boxplot do período entre o início dos sintomas ou a última vez visto bem e a recanalização. Os pontos são outliers.



*Figura 18:* ( $p=0,02$ ) Boxplot da localização da oclusão. A circulação anterior apresenta diferença da mRs com valores mais baixos.

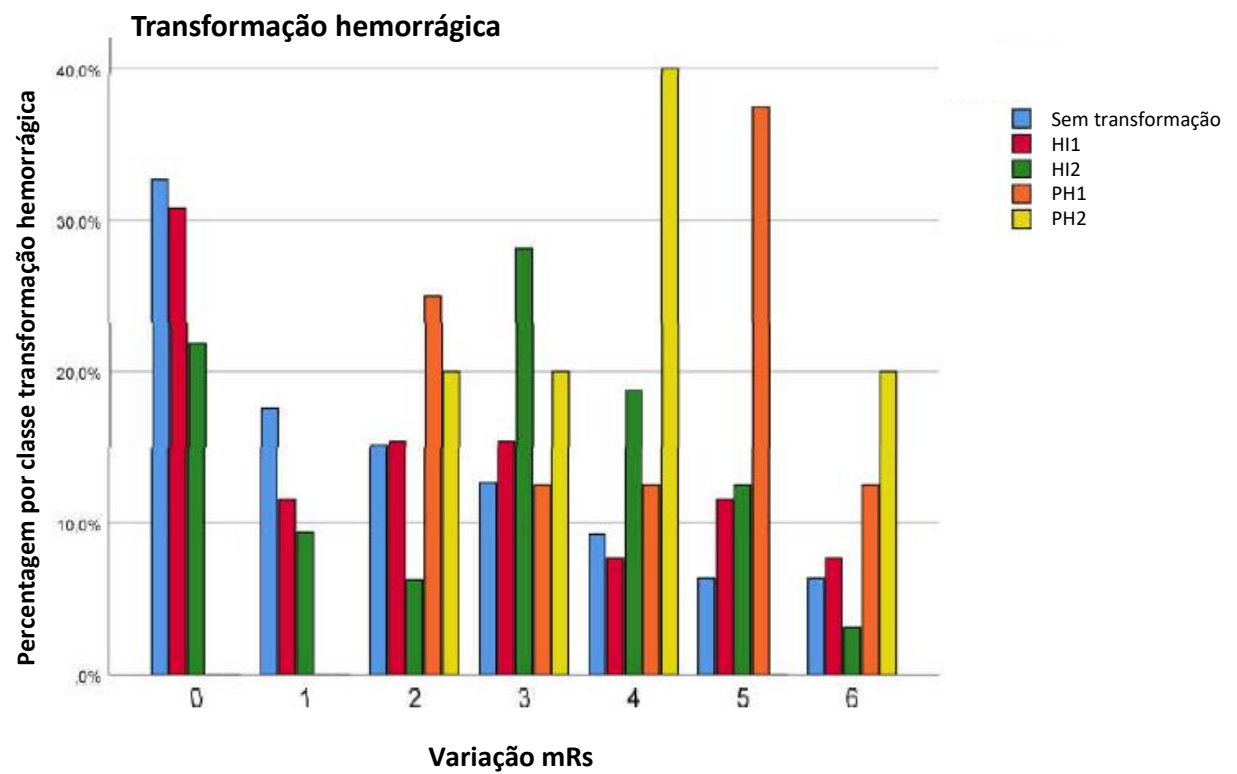


Figura 19: ( $p=0,002$ ) Variação da mRS dentro dos grupos de transformação hemorrágica.

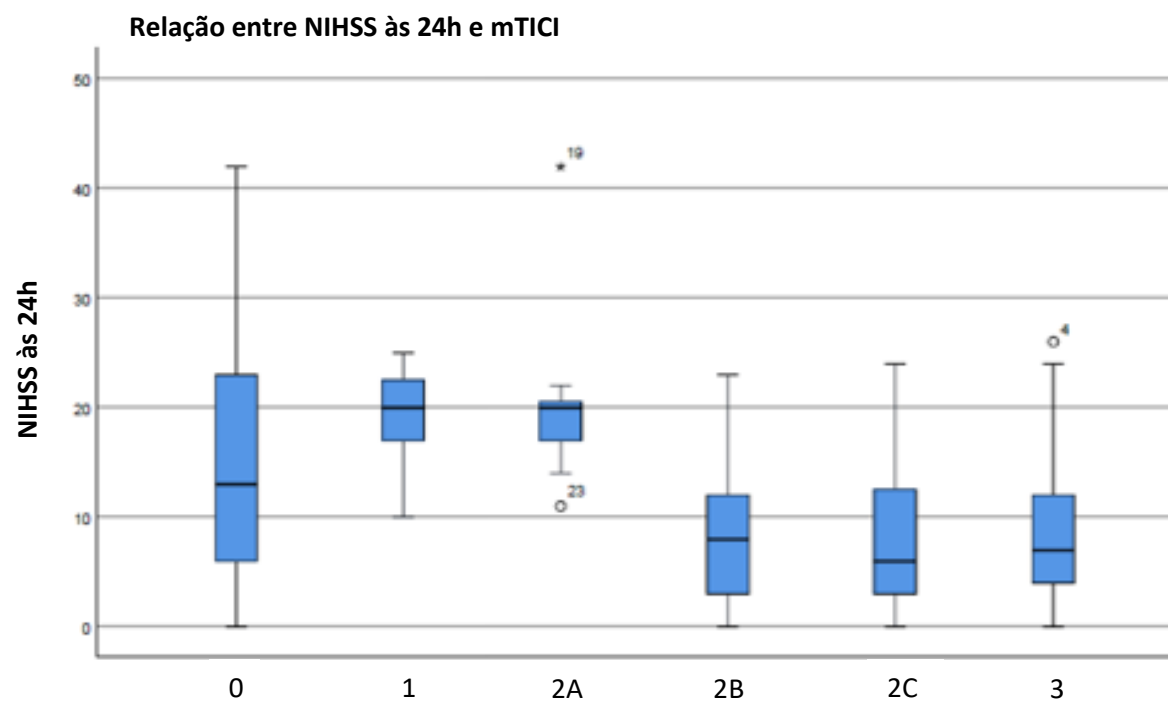


Figura 20: ( $p=0,004$ ) Boxplot do NIHSS à entrada demonstrando que maiores medianas tendem a assumir diferença da mRS maior. Os pontos são outliers.

## Referências

1. D L. Atherothrombosis: A Major Health Burden. *Cerebrovasc Dis*. Vol 112001:1-4.
2. Campbell BCV MP, Kleinig TJ. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. Vol 3722015:1009-1018.
3. Saver JL GM, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. Vol 3722015:2285–2295.
4. Jovin TG CA, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. Vol 3722015:2296–2306.
5. Goyal M DA, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. Vol 3722015:1019–1030.
6. Berkhemer OA FP, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. Vol 3722015:11–20.
7. Powers WJ DC, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3020–3035.
8. Nogueira RG LH, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231-1240.
9. Saver JL JR, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–1249.
10. Mokin M PA, Ljubimov V, et al. ASPECTS large vessel occlusion, and time of symptom onset: estimation of eligibility for endovascular therapy. *Neurosurgery*. 2018;83:122–127.
11. Vanacker P LD, Eskandari A, et al. Eligibility and predictors for acute revascularization procedures in a stroke center. *Stroke*. 2016;47:1844–1849.
12. Rai AT SA, Boo S, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg*. 2017;9:722–726.
13. Mokin M AS, McTaggart RA, et al. Indications for thrombectomy in acute ischemic stroke from emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg*. 2018;11:215-220.
14. Despacho n.º 6669/2017 do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde: Diário da República: 2.ª série — N.º 148; 2017:16069 - 16070.
15. Albers GW MM, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708–718.
16. Nogueira RG JA, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21.
17. Brott T AH, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864–870.
18. Lyden P RR, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke*. 2009;40:2507–2511.
19. Adams HP Jr DP, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126–131.
20. Lees KR EJ, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*. 2016;47:2373-2379.
21. Saver JL GM, van der Lugt A, et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1279–1288.



22. Zaidat OO YA, Khatri P. et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statment. *Stroke*. 2013;44:2650-2663.
23. Zhang J YY, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med*. 2014;2:81.
24. Powers WJ RA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:344-418.
25. Turc G BP, Fischer U. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke. *European Stroke Journal*. 2019;4:6-12.
26. Wilson JTL HA, Grant M, et al. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33:2243-2246.
27. Campbell BC HM, Rubiera M, et al. Safety and efficacy of solitaire stent thrombectomy: individual patient data meta-analysis of randomized trials. *Stroke*. 2016;47:798–806.
28. Goyal M MB, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723–1731.
29. Di Carlo A LM, Baldereschi M, et al. Sex Differences in the Clinical Presentation, Resource Use, and 3-month Outcome of Acute Stroke in Europe: Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry. *Stroke*. 2003;34:1114-1119.
30. Niewada M KA, Sandercock PA, Kamiński B, Członkowska A. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial. *Neuroepidemiology*. 2004;24:123-128.
31. Lisabeth LD RM, Baek J, et al. Factors Influencing Sex Differences in Poststroke Functional Outcome. *Stroke*. 2015;46:860-863.
32. de Ridder IR FP, Beumer D, et al. Is Intra-Arterial Treatment for Acute Ischemic Stroke Less Effective in Women Than in Men? *Interv Neurol*. 2016;5:174-178.
33. Carvalho A CA, Gregório T, et al Is the Efficacy of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke Sex-Related? . *Intervent Neurol*. 2018;7:42-47.
34. Jiang L XW, Huang H, et al. Mechanical Thrombectomy Outcome Predictors in Stroke Patients with M2 Occlusion: A Single-Center Retrospective Study. *World Neurosurg*. 2019;127:155-161.
35. Daou B CN, Starke RM, et al. Predictors of Outcome, Complications, and Recanalization of the Solitaire Device: A Study of 89 Cases. *Neurosurgery*. 2015;77:355–361.
36. Raoult H EF, Ferré JC, et al. Prognostic factors for outcomes after mechanical thrombectomy with solitaire stent. *Neuroradiology*. 2013;40:252-259.
37. Menon BK QE, Nambiar V, et al. Differential effect of baseline computed tomographic angiography collaterals on clinical outcome in patients enrolled in the Interventional Management of Stroke III Trial. *Stroke*. 2015;46:1239–1244.
38. Berkhemer OA JI, Beumer D, et al;. Collateral status on baseline computed tomographic angiography and intra-arterial treatment effect in patients with proximal anterior circulation stroke. *Stroke*. 2016;47:768–776.
39. Turk AS SA, Fifi JT, et al. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:998–1008.
40. Kumar G SR, Alexandrov AV. Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:868–874.

