



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

João Maria Fonseca Moreira Coelho de Magalhães
A Neurorradiologia de Intervenção no Tratamento do
Acidente Vascular Cerebral Isquémico

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

João Maria Fonseca Moreira Coelho de Magalhães
**A Neurroradiologia de Intervenção no Tratamento do
Acidente Vascular Cerebral Isquémico**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurroradiologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dr. Augusto Romeu Cruz da Silva

Revista: Acta Radiológica Portuguesa

(Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear)

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, JOÃO MARIA FONSECA MOREIRA COELHO DE MAGALHÃES, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801003, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/4/2011

Assinatura: João Magalhães

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: JOÃO MARIA FONSECA MOREIRA COELHO DE MAGALHÃES
Endereço electrónico: MED05003@MED-UP.PT **Telefone ou Telemóvel:** 916688819
Número do Bilhete de Identidade: 13178159

Título da Monografia

A NEURORRADIOLOGIA DE INTERVENÇÃO NO TRATAMENTO
DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO

Orientador:

DR. AUGUSTO ROMEU CRUZ DA SILVA

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

NEURORRADIOLOGIA

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2011

Assinatura: João Magalhães

Agradecimentos

Dedico este trabalho aos meus avós maternos, Afonso e Maria José que faleceram ambos vítimas de Acidentes Vasculares Cerebrais. Fico contente de saber que se eles tivessem tido os seus episódios tromboembólicos hoje, provavelmente poderiam ter visto muitos mais netos seus a crescer e a casar. Vejo-os a sorrir lá de cima.

Além de simbolizar o fim do meu curso, este projecto de mestrado simboliza também o trabalho e esforço da última década da minha vida. Assim sendo, representa para mim cada segundo que dediquei para conseguir concretizar um grande sonho que tenho desde criança: Ser médico para poder ajudar e salvar os outros.

Um muitíssimo obrigado:

Ao Dr. Romeu Cruz pelo apoio e disponibilidade neste projecto.

A toda a equipa administrativa, regentes, professores, docentes e médicos constituem a Faculdade de Medicina da Universidade do Porto por me terem permitido aprender coisas que ansiava saber desde que me conheço.

Aos meus pais Frederico, Stella e Rita pela educação e amor que sempre me deram.

Aos meus Avós, Tios, Irmãos, Primos por me terem ajudado a ser quem sou.

Aos meus amigos por tantos momentos de ajuda e gargalhada.

À minha mulher Sofia por ser a minha melhor amiga.

Sumário

A Neurorradiologia de Intervenção no Tratamento do Acidente Vascular Cerebral Isquémico

A Neurorradiologia de Intervenção é uma sub-especialidade médica que tem apresentado grandes saltos na sua evolução, com consequências rápidas e directas em todas as outras especialidades clínicas, particularmente no que diz respeito à abordagem e tratamento do sistema nervoso central. Ao longo das últimas duas décadas foram desenvolvidos vários novos dispositivos endovasculares para o tratamento do AVC isquémico. Esta evolução deve-se principalmente às limitações da trombólise endovenosa com rTPA e tem como principais objectivos prolongar a janela terapêutica, melhorar as taxas de recanalização e permitir resultados clínicos positivos a longo prazo.

Existe hoje evidência convincente no que diz respeito à eficácia e segurança dos dispositivos endovasculares na recanalização arterial. Além de prolongarem a janela terapêutica, poderão ser utilizadas sem terapia trombolítica adjuvante, diminuindo assim o risco de hemorragia cerebral. Assim sendo, os dispositivos endovasculares estão particularmente indicados nos doentes em que a trombólise EV e/ou IA está contra-indicada ou não foi bem sucedida. Actualmente esperam-se os resultados de dois estudos NINDS que permitirão concluir sobre a segurança e eficácia dos mesmos. No entanto, serão necessários mais ensaios prospectivos randomizados para o estudo dos dispositivos endovasculares mais recentes.

Palavras Chave: Acidente Vascular Cerebral Isquémico, Tratamento Endovascular, Ativador de Plasminogénio Tecidual Recombinante, Trombólise Intra-arterial, Recanalização Mecânica, Angioplastia Transluminal Percutânea, Stenting

Abstract

Interventional Neuroradiology for the Treatment of Acute Ischemic Stroke

Interventional neuroradiology is a medical subspecialty that is evolving at a gigantic pace, with quick and direct consequences to all other medical specialities, particularly the ones in which the approach and treatment of the central nervous system are concerned. Over the last two decades, many new endovascular procedures for the treatment of acute ischemic stroke have been developed. This evolution has mainly occurred due to the limitations of IV rTPA Thrombolysis, and is intended to extend the treatment window, improve recanalization rates, and achieve improvements in long-term clinical *outcome*.

Nowadays, compelling evidence into the recanalization efficacy of these devices is shown through various trials. Besides extending the treatment window, they can be used without adjuvant thrombolytic therapy, diminishing the risk of intracranial bleeding. Therefore, such devices are particularly indicated for patients in which IV thrombolytic therapy is contraindicated, or in those in which IV thrombolytic therapy is not successful.

We now await two NINDS trial results that will help us conclude over their safeness and effectiveness. However, the execution of further prospective randomized trials would be beneficial to study the newer interventional devices.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, Endovascular treatment, Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rTPA), Trombólise Intra-arterial, Mechanical Recanalization, Transluminal Percutaneous Angioplasty, Stenting

Índice

1. Resumo/ Abstract
 2. Introdução
 - 2.1 O AVC Isquêmico
 - 2.2 A Neurorradiologia de Intervenção
 3. A Trombólise Intra-arterial
 4. A Trombólise Endovenosa e Intra-arterial Combinada
 5. A Trombectomia Endovascular
 - 5.1 A Trombectomia mecânica (O MERCI Retriever)
 - 5.2 A Tromboaspiração (O sistema Penumbra)
 - 5.3 A Angioplastia com Stent
 6. A Trombólise e Trombectomia Combinada
 7. Conclusão
 8. Referências Bibliográficas
- Anexos

Lista de abreviaturas e siglas

ACM – artéria cerebral média

AVC – acidente vascular cerebral

CI – artéria carótida interna

EV – endovenoso

FDA – food and drug administration

HICS – hemorragia intra-cerebral sintomática

IA – intra-arterial

MERCI – mechanical embolus removal in cerebral ischemia

mRS – modified rankin scale

NIHSS – national institute of health stroke score

NINDS – national institute of neurological disorders and stroke

rTPA – recombinant tissue plasminogen activator

PTA – angioplastia transluminal percutânea

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

TC – tomografia computadorizada

Lista de figuras e tabelas

Figura 1 – O MERCI retriever

Figura 2 – O sistema Penumbra

Figura 3 – O Solitaire stent

Tabela I – Possíveis formas de intervenção no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Tabela II – Comparação entre MERCI retriever, sistema Penumbra e Angioplastia com Stent.

Introdução

1. O Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) continua a ser a primeira causa de Morte em Portugal e a terceira causa de morte nos países ocidentais. É também responsável por grande morbilidade, perda de anos de vida saudável, incapacidade crónica, dependência de terceiros e elevados custos económicos. Portugal continua a ser o país da Europa com maior taxa de incidência de AVC. Estima-se que haja mais de 25 mil internamentos por ano no nosso país, sendo que a grande maioria – correspondente a cerca de 80% do total – são de etiologia isquémica. [1]

O AVC é definido como a manifestação de défice(s) neurológico(s) causada(s) por insuficiência cerebrovascular, persistindo para além de 24 horas ou interrompido pela morte antes das 24 horas. O diagnóstico é essencialmente clínico, mas é normalmente confirmado através da realização de uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética (ou então durante a autópsia).

Até 1996 o AVC era encarado como um facto consumado. Era feito o diagnóstico, a estabilização médica, programada a reabilitação funcional, e alterados os factores de risco como prevenção secundária; não existia qualquer terapêutica de fase aguda com o objectivo de salvar parênquima encefálico potencialmente viável.

No entanto, hoje sabe-se que ao restabelecer o fluxo sanguíneo do tecido cerebral em risco – penumbra isquémica – antes que este evolua para enfarte, se torna possível “salvar” esse mesmo tecido cerebral. A penumbra isquémica é definida pela área cerebral onde os neurónios, como resultado de agressão hipóxica, entram num estado funcional nulo sem que no entanto seja alcançado o estado de morte celular irreversível. A área da penumbra isquémica pode ser

estimada através do *mismatch* PWI/DWI, [2] (perfusion weighted imaging/diffusion weighted imaging) ou seja através da diferença entre a área cerebral que se apresenta hipoperfundida e a área cerebral que não apresenta actividade celular. A reperfusão da penumbra isquémica permite reduzir o volume final de cérebro enfartado e, conseqüentemente, obter melhorias no *outcome* clínico dos doentes. As técnicas de reperfusão têm sido estabelecidas como tratamento padrão do AVC e incluem tanto terapêuticas médicas, como novas estratégias de intervenção endovascular muito interessantes.

Em 1996, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização de activador de plasminogénio tecidual recombinante (rTPA, alteplase) na terapêutica trombolítica IV para o tratamento do AVC isquémico. [3] No entanto, as limitações desta terapêutica, aliadas ao peso que o AVC isquémico representa na nossa sociedade, têm vindo a resultar num grande desenvolvimento de alternativas para o tratamento de doentes vítimas de AVC que apresentam contra-indicação ou que falham a resposta à terapêutica IV com rTPA.

As alternativas que têm vindo a surgir são mais destacados na área da Neurorradiologia de intervenção, isto através do desenvolvimento de várias novas técnicas e dispositivos que têm permitido aperfeiçoar a terapêutica endovascular.

2. A Neurorradiologia de intervenção

As primeiras sementes da Neurorradiologia de intervenção terão sido plantadas há pouco mais de 50 anos atrás - em 1960 - quando um neurocirurgião norte americano chamado Alfred Lussenhop descreveu uma técnica para ocluir malformações arteriovenosas cerebrais através da injeção directa de esferas silásticas nas artérias do pescoço. [4] No entanto, a era da terapêutica

endovascular para o tratamento do AVC isquémico só terá nascido há pouco mais de 2 décadas atrás – em 1988 – com a primeira administração IA de agentes trombolíticos. [5]

O primeiro dispositivo endovascular a receber aprovação da FDA foi o MERCI Retriever® em 2004, com indicação para “Restaurar o fluxo sanguíneo neurovascular através da remoção de trombo em doentes vítimas de AVC isquémico” [6] Subsequentemente, o sistema Penumbra® foi também aprovado pela FDA em 2007 com indicação para “Revascularização de doentes vítimas de AVC isquémico secundário a doença arterial oclusiva de grandes artérias, com um limite de tempo de 8 horas”.

A remoção de um trombo com visualização angiográfica simultânea apresenta vantagens óbvias quando comparada com a administração endovenosa (sistémica) de um trombolítico. Como consequência, os dispositivos endovasculares para tratamento de intervenção do AVC isquémico têm evoluído muito rapidamente (Tabela I). Isto torna difícil a realização de ensaios clínicos randomizados porque o ritmo de desenvolvimento tecnológico ultrapassa em muito os períodos de registo para os estudos. Apesar destas dificuldades, será sem dúvida benéfico serem realizados mais estudos relativamente aos novos dispositivos de intervenção.

Neste momento aguardam-se os resultados de dois estudos patrocinados pela National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS): o Interventional Management of Stroke III (IMS-III) e o Magnetic Resonance and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE). [7] Ambos estes ensaios foram recentemente revistos de forma a incluir também dispositivos de intervenção novos e já aprovados pela FDA, e em princípio fornecerão informação com nível de evidência 1A relativamente ao benefício das terapêuticas de intervenção no AVC isquémico.

Tabela I - Possíveis formas de Intervenção no Acidente Vascular Cerebral Isquémico

Método	Medicamentos/Dispositivos
Trombólise Intra-arterial	Activadores do plasminogénio, fibrinólise directa, agentes fibrinogenolíticos
Trombectomia endovascular	Dispositivos de abordagem distal e proximal: MERCİ* Neuronet, Alligator, Phenox, etc.
Tromboaspiração	PENUMBRA*, AngioJet, etc.
Angioplastia transluminal percutânea (com stent)	Solitaire, Neurolink, Wingspan, etc.

*Os dispositivos MERCI e Penumbra já foram aprovados pela FDA para a “remoção de trombos sanguíneos em doentes vítimas de AVC isquémico.” Os outros medicamentos e dispositivos são utilizados apenas em situações de investigação ou ensaios clínicos.

A Trombólise Intra-arterial

Uma das limitações principais da terapêutica EV com rTPA desde a sua aprovação é a sua janela terapêutica de apenas 3 horas. Este limite de tempo combinado com a falta de conhecimento público relativamente ao AVC, infelizmente tem resultado numa aplicação em menos de 5% dos potenciais doentes. [8, 9]

Assim sendo, a trombólise IA foi inicialmente estudada como alternativa à trombólise EV, num esforço para tentar prolongar a janela terapêutica. A trombólise IA é efectuada com o intuito de realizar uma administração rápida e local de um agente trombolítico, mediante a utilização de um microcatéter que se posiciona directamente no local do trombo. O trombolítico é normalmente administrado num período de 1 a 2 horas, sendo simultaneamente realizados controlos angiográficos. Teoricamente, isto deveria resultar numa melhoria na recanalização – um biomarcador da actividade terapêutica no AVC isquémico [10] – assim como uma redução em complicações hemorrágicas (devido à utilização de uma dose menor de trombolítico). Tal como a maioria das intervenções neurorradiológicas, as principais desvantagens passam pela reduzida disponibilidade geral, demoras em iniciar o tratamento, a complexidade técnica do procedimento e os riscos e custos acrescidos de um procedimento invasivo quando comparado com a trombólise EV. [11]

A trombólise IA é hoje uma opção viável para doentes que se apresentam entre 3 a 6 horas após início de sintomas, independentemente do grau de défice neurológico com que o doente se apresenta. Os trombolíticos já utilizados para trombólise IA em situações de AVC incluem a urokinase, prourokinase, streptokinase, alteplase e reteplase. [12] Infelizmente ainda não foram realizados quaisquer estudos comparativos no que diz respeito a estes agentes e assim

sendo, tanto a escolha, como a composição e dose do trombolítico são determinados individualmente por cada instituição de saúde.

As taxas de recanalização através da trombólise IA têm sido superiores quando comparadas com a trombólise EV nas oclusões cerebrovasculares, apresentando médias de recanalização 70% vs. 34%, respectivamente. [13] As maiores diferenças nas taxas de recanalização foram registadas nas oclusões de artérias de grande calibre, como por exemplo na porção proximal da ACM e nas porções extra- e intra-craniana da CI. [14]

A eficácia e segurança da trombólise IA através da infusão de r-prourokinase foram determinadas nos estudos PROACT (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism) I e PROACT II, [15, 16] estudos randomizados, multicêntricos e controlados. Nestes estudos, doentes vítimas de oclusão da ACM com início dos sintomas há menos de seis horas (com NIHSS médio de 17) foram randomizados para um dos dois grupos de tratamento: ou administração de prourokinase IA e heparina EV; ou administração de placebo IA e heparina EV. O *outcome* clínico primário (modified Rankin Scale [mRS] score ≤ 2) foi atingido em 40% dos doentes no grupo r-prourokinase, comparado com 25% no grupo controlo (benefício absoluto de 15%, benefício relativo de 58%, $P=0.043$) [16]. Apesar de encorajadores, os resultados obtidos foram infelizmente considerados insuficientes para garantir a aprovação de r-prourokinase no tratamento do AVC por parte da FDA. Foi pedido um estudo ainda maior, que até à data ainda não foi realizado.

Uma publicação relativamente recente em que foi comparado o *outcome* clínico da trombólise IA Vs. EV para o tratamento do AVC isquémico em 112 doentes também merece ser comentado [17]. Dois grupos de doentes muito semelhantes, que se apresentaram com oclusão da ACM detectada por sinal hiperdenso em TC foram divididos de forma a receber um dos seguintes tratamentos: ou tratamento EV com rTPA; ou tratamento IA com urokinase, dentro de uma janela

terapêutica de 3 horas (EV) ou 6 horas (IA) respectivamente. Mesmo com uma maior média de tempo até ao tratamento no grupo IA (244 minutos) em comparação com o grupo EV (156 minutos), os doentes no grupo IA apresentaram um *outcome* clínico (mRS score, 0 - 2) significativamente maior (53% contra 23%, $P < 0.001$). Para além disto, a mortalidade do grupo IA foi mais baixa ($n=4.7\%$) em comparação com o grupo EV ($n=13.23\%$, $P < 0.003$). Os autores concluíram que neste grupo específico de doentes – com sinal hiperdenso da ACM – a terapêutica IA com urokinase é superior quando comparada com a terapêutica EV com rTPA.

A Trombólise Endovenosa e Intra-arterial Combinada

Vários estudos já avaliaram a viabilidade, segurança e eficácia da trombólise EV e IA combinada (“bridging therapy”) em vítimas de AVC isquémico [18-21]. Esta abordagem terapêutica tem o potencial de conjugar as vantagens da trombólise EV por rTPA (rapidez e facilidade da administração) com as vantagens da trombólise IA, (terapêutica local e directa, dosagem titulada e maior taxa de recanalização) resultando num aumento da velocidade e frequência das recanalizações.

O primeiro de tais ensaios foi o Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial em 1999 [19], na qual 35 vítimas de AVC foram randomizados de forma a primeiro receber ou uma dose parcial de rTPA-EV (0.6mg/kg) ou de placebo; seguido de rTPA-IA no caso de a artéria permanecer ocluída. Apesar de 70% dos doentes que receberam rTPA-EV ainda terem apresentado resíduos de trombo angiograficamente confirmados após o tratamento, os doentes que receberam rTPA-EV e IA combinado atingiram estados de recanalização TIMI 3 com uma frequência significativamente maior, quando comparados com os doentes do grupo placebo (55% vs. 10%), enquanto a frequência de complicações hemorrágicas foi semelhante. No entanto, a diferença entre os resultados clínicos dos dois grupos foi nula.

Vários outros estudos avaliaram a viabilidade da terapêutica EV/IA combinada, demonstrando a segurança da trombólise IA, mesmo quando é administrada anteriormente uma dose total de rTPA-EV. [22-24] A administração de uma dose total de rTPA-EV é segura em comparação com uma dose parcial, e poderá resultar tanto numa taxa de recanalização maior, como num melhor *outcome* clínico após 3 meses. [25]

Uma aproximação terapêutica em “reverse bridging”, ou seja uma terapêutica combinada reversa, em que primeiro é realizada a trombólise IA e em seguida a trombólise IV com rTPA,

também já foi proposta. Num estudo de Keris et al., [26] 45 os doentes que apresentavam oclusão de artéria proximal, foram divididos em dois grupos. 12 doentes receberam terapêutica combinada reversa, e 33 doentes incluídos no grupo controlo, não receberam qualquer tratamento trombolítico. Não houve casos de HICS e passados 12 meses, 83% dos doentes do grupo tratado apresentavam um *outcome* funcionalmente independente, enquanto apenas 33% dos doentes do grupo controlo apresentavam o mesmo resultado. Além disto, as taxas de mortalidade aos 12 meses foram significativamente menores no grupo tratado (17%) em comparação com o grupo controlo (64%).

O maior ensaio clínico prospectivo que estudou a trombólise combinada até hoje, foi o ensaio IMS (Interventional Management of Stroke) publicado em 2004. [27] 80 doentes com uma score NIHSS médio de 18, receberam rTPA-EV dentro de 3 horas após início dos sintomas, seguido de uma infusão de tRPA-IA de 2 horas (dose máxima de 22mg). As comparações primárias foram feitas com subconjuntos semelhantes de doentes que foram sujeitos a tratamento placebo-EV ou rTPA-EV no ensaio rTPA da NINDS. A mortalidade aos 3 meses de 16% foi menor, mas não estatisticamente diferente da mortalidade nos grupos placebo (24%) e rTPA-IV (21%), no ensaio NINDS. A frequência de HCS (6.3%) foi semelhante ao grupo rTPA-IV (6.6%) mas mais alto que no grupo placebo (1%). No entanto, o facto é que o ensaio IMS obteve *outcomes* clínicos aos 3 meses significativamente melhores no grupo tratado (56%) que no grupo placebo da NINDS, em todas as medidas de *outcome*.

No ensaio IMS II, [28, 29] doentes entre os 18 e 80 anos com NIHSS >10, receberam rTPA-EV (0.6mg/kg durante 30 minutos) dentro das primeiras 3 horas após início dos sintomas. Nos doentes que apresentavam oclusão arterial persistente na angiografia, foi de seguida administrado rTPA-IA através da EKOS micro infusion catheter® ou através de um microcatéter standard, com administração local de uma dose de rTPA total até 22mg durante 2 horas ou até ser

efectuada trombólise. Num total de 55 doentes IMS II tratados com rTPA-EV e IA combinada foi atingida uma taxa de recanalização TIMI 2/3 em 60% (33/55). Além disto, os doentes IMS II apresentaram um *outcome* clínico aos 3 meses significativamente melhor do que os doentes placebo do estudo NINDS (Odds ratio, ≥ 2.7) e também um melhor *outcome* que os doentes NINDS submetidos à terapêutica rTPA-EV. O estudo também serviu para reconfirmar a correlação existente entre a recanalização e a reperfusão. Ao ser realizada uma recanalização eficaz, foi também registada uma taxa de mortalidade reduzida e um melhor *outcome* clínico.

A Trombectomia Endovascular

O risco de HICS e as limitações de tempo associados aos agentes trombolíticos incentivaram a procura de outras formas que permitissem a recanalização no AVC isquémico. Como consequência, na década passada, foram desenvolvidos e estudados vários novos dispositivos que permitem a remoção mecânica do trombo – Trombectomia endovascular. Neste capítulo, são abordadas algumas das técnicas que têm vindo a apresentar resultados mais promissores [Tabela II] para o tratamento do AVC isquémico, nomeadamente a trombectomia mecânica (com MERCI Retriever), a tromboaspiração (com sistema Penumbra) e a angioplastia transluminal percutânea (com stent).

A Trombectomia Mecânica (O MERCI Retriever)

A era da trombectomia mecânica foi lançada através do aparecimento do primeiro dispositivo endovascular para tratamento do AVC isquémico: O MERCI Retriever [30, 31]. O dispositivo foi aprovado pela FDA em Agosto de 2004 e está actualmente registado com a seguinte indicação: “Restaurar o fluxo sanguíneo neurovascular através da remoção de trombo em doentes vítimas de AVC isquémico. Os doentes que apresentam contra-indicação à terapêutica rTPA-EV ou que não apresentam melhorias após terapêutica rTPA-EV são elegíveis para tratamento”. O dispositivo é constituído por um fio metálico flexível feito de nitinol (titânio de níquel) que apresenta 5 aros helicoidais (formato em “saca-rolhas”) e uma extremidade afilada [Fig 1]

O ensaio Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) foi um estudo prospectivo multicêntrico desenhado para testar a segurança e eficácia do dispositivo MERCI

Retriever em restaurar a patência de artérias intracranianas de 141 vítimas de AVC isquémico, dentro das primeiras 8 horas após início de sintomas. [31] A recanalização foi considerada bem sucedida, quando atingido um fluxo TIMI 2 ou TIMI 3 nos vasos tratados. No total, foi atingida uma taxa de recanalização de 43% através do tratamento apenas com MERCI Retriever, e de 64% quando feito tratamento adicional com rTPA-IA. Assim sendo, a taxa de recanalização foi significativamente maior que aquela registada no estudo PROACT II (18%). Ademais, os doentes nos quais a recanalização foi sucedida obtiveram um bom *outcome* neurológico aos 90 dias ($mRS \leq 2$) com maior probabilidade (46% vs. 10%), e uma taxa mortalidade menor (32% vs. 54%).

A taxa de complicações com consequências clínicas significantes foi de 7.1%, a taxa de HICS foi de 7.8%, e a mortalidade aos 90 dias foi de 44%. Das complicações registadas fizeram parte: a perfuração vascular, dissecção intramural e a embolização de um território vascular previamente não afectado. Numa análise regressiva logística multivariada, foi possível verificar que a revascularização bem sucedida, idade menor, e score NIHSS baseline, foram os factores que melhor permitiram prever um bom *outcome* neurológico aos 90 dias. Pelo contrário, a ausência de recanalização, idade mais velha, e score NIHSS elevado foram independentemente associados a uma maior taxa de mortalidade.

O ensaio Multi-MERCI subsequente [32] foi um ensaio internacional multicêntrico com os 3 seguintes objectivos: ganhar maior experiência com os MERCI retrievers de primeira geração em doentes com contra-indicação para rTPA-EV; explorar a segurança e eficácia do dispositivo em doentes onde a recanalização por rTPA-EV não foi realizada com sucesso; e colher dados sobre a segurança e eficácia do MERCI retriever de segunda geração. O MERCI retriever de segunda geração (MERCI retriever L5) apresenta um desenho bastante distinto quando comparado com o de primeira geração: os aros helicoidais são mais fortes, não são

afilados, e apresentam uma série de filamentos presos. Estas modificações no *design* do dispositivo tinham como objectivo diminuir o risco de este fracturar, e aumentar a eficácia na remoção do trombo.

Dos 164 doentes tratados com MERCI retriever, foram recanalizadas 68% das artérias ocluídas, foi registada uma taxa de complicações com consequências clínicas relevantes de 5.5%, uma taxa de HICS de 9.8%, e uma mortalidade aos 90 dias de 34%. Apesar da inclusão dos doentes que receberam rTPA-EV, o facto é que não se registou qualquer diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à taxa de HICS ou de complicações relacionadas com as intervenções, quando comparado com os ensaios MERCI realizados anteriormente, demonstrando que a tratamento rTPA-EV pré-interventivo é um procedimento seguro.

Tal como nos ensaios MERCI realizados anteriormente, o ensaio Multi-MERCI demonstrou que nos doentes em que foi registada um recanalização eficaz foi obtida uma maior taxa de bom *outcome* clínico ($mRS \leq 2$) aos 90 dias (49% Vs. 10%) e uma menor taxa de mortalidade (25% Vs. 52%) quando comparado com os doentes em que a recanalização não foi eficaz. Assim sendo, o Multi-MERCI demonstrou uma diferença absoluta de 27% entre a mortalidade dos doentes em que foram registadas recanalizações de sucesso, quando comparados com os doentes em que não se registou uma recanalização bem sucedida, assim comprovando o paradigma da reperfusão.

A mortalidade aos 90 dias nos ensaios MERCI e Multi-MERCI foi maior que a mortalidade registada no grupo controlo do PROACT II. No entanto, como os ensaios MERCI não estavam apenas confinados a oclusões da ACM, e acabaram por incluir doentes com uma média de idades mais elevada e um NIHSS mais grave que os doentes PROACT II, não faz sentido fazer uma comparação directa. Há dois anos atrás, os investigadores MERCI e Multi-MERCI voltaram a analisar os dados dos doentes que também teriam sido incluídos no ensaio

PROACT II. [33] Após o estudo, os investigadores foram capazes de concluir que a mortalidade era de facto explicada pelos scores NIHSS base distintos e pelas diferenças no desenho dos estudos, e que portanto não havia diferença na mortalidade entre os doentes MERCI correspondentes e o grupo controlo do PROACT II. Outro dado importante é que neste subgrupo de doentes, a trombectomia mecânica obteve *outcomes* clínicos semelhantes quando comparado com o grupo tratamento PROACT II.

A importante descoberta da recanalização mecânica, com ou sem trombólise concomitante, tem-se vindo a tornar cada vez mais evidente à medida que as tecnologias endovasculares se tornam mais aperfeiçoadas e sofisticadas. O restabelecimento rápido do fluxo sanguíneo ao tecido cerebral isquémico deverá minimizar o dano cerebral e melhorar as taxas de sobrevivência, melhorando assim o *outcome* clínico.

Figura 1 – O MERCI Retriever



Newsweek, 2001

A Tromboaspiração (O sistema Penumbra)

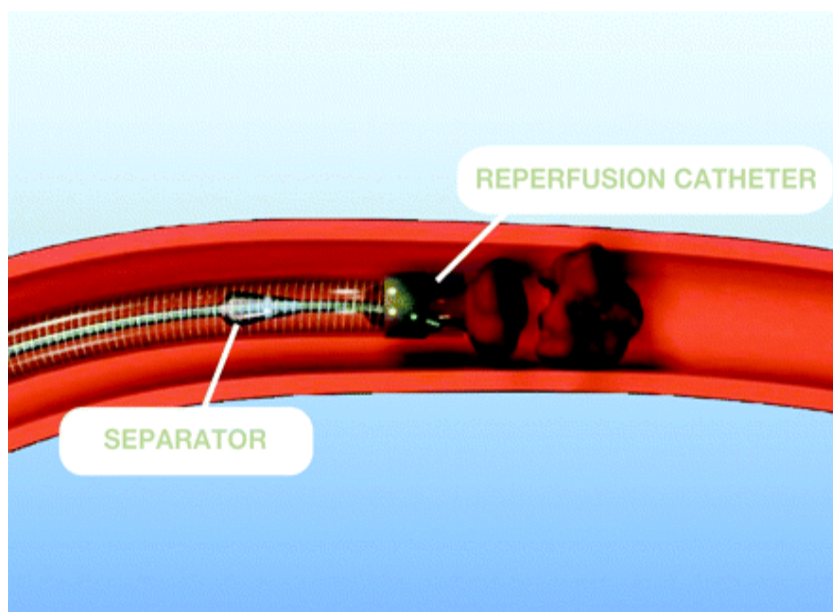
O sistema penumbra [fig. 2] foi o segundo dispositivo aprovado pela FDA desenvolvido especificamente para a remoção de trombos no AVC isquêmico, em Setembro de 2007. Este sistema permite uma abordagem única que passa por realizar a aspiração do trombo através de uma força de sucção de -700 mm hg. Quando necessário, é também possível facilitar a aspiração mediante o desprendimento do trombo da parede arterial através de uma peça em forma de gota que se avança e retrai através do lúmen do cateter. Devido à flexibilidade e à variedade de tamanhos (0.26-0.54 polegadas) de micro cateteres disponíveis, até os vasos distais menores tal como M2 (segundo ramo da artéria cerebral média) e A2 (segundo ramo da artéria cerebral anterior) poderão ser abordados com sucesso para realização de recanalizações.

O primeiro ensaio laboratorial de fase 1 [34] apresentou uma taxa de revascularização TIMI 2 ou 3, em 100% dos 20 doentes. O ensaio pivô de fase 2 [35] completado em Setembro de 2007 demonstrou uma taxa de recanalização TIMI 2 ou 3 de 81.6% e com uma percentagem reduzida de eventos adversos graves associada à intervenção (3.4%) nos 125 doentes tratados com o dispositivo. HICS ocorreu em 11.2% dos doentes (um pouco maior que os ensaios MERCI), e a taxa mortalidade foi de 32.8%. Um bom *outcome* neurológico (definido como uma melhoria > 4 pontos no NIHSS) foi observado em 57.8% dos doentes, mas infelizmente um bom *outcome* funcional (definido por um score mRS de 0-2 aos 90 dias) foi apenas registado em 25% dos doentes. Um problema do sistema Penumbra frequentemente mencionado é a fragmentação do trombo com conseqüente embolização distal. [36] Esta complicação é frequentemente ultrapassada através da utilização de sistemas Penumbra com menores dimensões para aspirar os fragmentos, ou então através a realização de trombólise IA adjuvante. Ao rever os dados pós-ensaio publicados sobre o sistema Penumbra, o dispositivo demonstra uma maior taxa de bom

outcome funcional - aproximadamente 45% - nos doentes recanalizados. [37] Existe evidência que os doentes que foram recanalizados com êxito através do sistema Penumbra obtiveram *outcomes* melhores do que os doentes em que a recanalização não foi bem sucedida. As primeiras experiências, assim como os dados preliminares do primeiro estudo multicêntrico pós-mercado parecem confirmar estes achados [38-40]

Num estudo de revisão retrospectivo em 139 doentes tratados pelo sistema Penumbra em 7 centros hospitalares diferentes da Europa e EUA, [41] o dispositivo apresentou uma taxa de recanalização em 84% dos doentes, com uma taxa de HICS e bom *outcome* clínico semelhante ao estudo principal. De facto, 40% dos doentes tinham atingido um score mRS < 2 aos 90 dias. Uma percentagem significativamente maior que aquela registada em estudos anteriores. Deste modo, parece provável que a segurança e a eficácia do sistema Penumbra registados no ensaio clínico pivô, também se aplicam ao cenário real.

Figura 2 – O sistema Penumbra



A Angioplastia com Stent

Vários estudos têm vindo a demonstrar a viabilidade e a grande eficácia da angioplastia transluminal percutânea (PTA) no tratamento do AVC isquémico. [42-44] O maior estudo sobre a angioplastia no AVC foi realizado por Nakano et al. [43]. 36 doentes vítimas de AVC foram apenas tratados com trombólise EV e 34 doentes foram primeiro tratados com PTA, e de seguida com terapêutica trombolítica no caso de ocorrer embolização distal. Foi efectuada uma recanalização parcial ou total em 63.9% versus 91.2%. HICS foi registado em 19.4% versus 2.9% e um bom *outcome* clínico ($mRS \leq 2$) ocorreu em 50% versus 73.5% dos doentes, respectivamente.

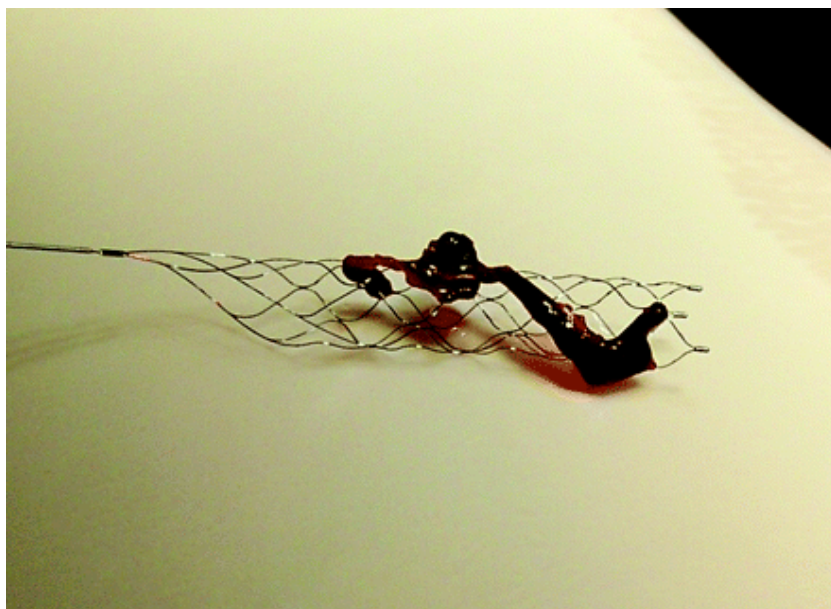
O PTA pode ser particularmente útil em casos de doença aterotrombótica, nos quais a estenose residual muitas vezes diminui o fluxo sanguíneo resultando numa reestenose. [45] Tendo em conta o risco de complicações associadas a este tipo de intervenção, como por exemplo a ruptura vascular e a embolização distal, esta técnica é normalmente guardada para situações em que os métodos mais conservadores não resultaram. De modo a melhorar a segurança, têm-se vindo a utilizar balões de baixa-pressão e que apresentam maior estabilidade na adesão à parede arterial. [46]

Um dos avanços recentes mais interessantes no tratamento de intervenção no AVC isquémico foi possivelmente o stent “self-expanding” para restaurar o fluxo sanguíneo. O primeiro ensaio prospectivo aprovado pela FDA foi o “Stent Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke”, e demonstrou uma taxa de recanalização de 100% em 20 doentes. [47] Ocorreu apenas 1 caso de HICS e o mRS foi de 0 ou 1 ao fim do primeiro mês, em 45% dos doentes. A principal desvantagem desta abordagem é a implantação de uma prótese vascular permanente e a consequente necessidade de uma terapêutica dupla com anti-agregantes plaquetários.

Outras soluções especiais, como por exemplo o Solitaire stent® [Fig 3] que permite criar um bypass temporário através de um dispositivo que é totalmente implantável e que mais tarde pode ser completamente retirado, um dia poderão fornecer um tratamento de intervenção óptimo para o AVC isquémico. Num estudo piloto prospectivo e monocêntrico [48] em 20 doentes com AVC isquémico de grande vaso da circulação anterior, que foram tratados dentro de 8 horas após os primeiros sintomas, foi registada uma taxa de revascularização (Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b ou 3) em 18 de 20 (90%) vasos tratados. 45% dos doentes atingiram um score mRS \leq 2 aos 90 dias.

Após resultados tão promissores nos ensaios já realizados, é assim reforçada a necessidade de serem feitos mais estudos e maiores ensaios clínicos prospectivos sobre os novos stents disponíveis no mercado, de forma a obter recomendações com maior nível de evidência.

Figura 3 – O Solitaire stent



AJNR Am. J. Neuroradiol, Nov 2010

Tabela II – Comparação entre ensaios com MERCI retriever, sistema Penumbra e Angioplastia com stent.

Dispositivo	MERCI retriever	Sistema Penumbra	Angioplastia com stent
	[32]	[35]	[43]
Taxa de recanalização	68%	84%	90%
Bom <i>outcome</i> clínico (mRS≤2) aos 90 dias	49%	40%	73.5%
Taxa de HICS	9.8%	11.2%	2.9%
Mortalidade aos 90 dias	34%	32.8%	Não referido

[32] Smith WS, Sung G, Saver J, et al; Multi MERCI Investigators. Mechanical Thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke. 2008; 39(4):1205-1212.

[35] The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke. 2009; 40:2761-2768.

[43] Nakano S, Iseda T, Yonemaya T, Kawano H, Wakisaka S. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis. Stroke. 2002; 33(12):2872-2876.

A Trombólise medicamentosa e Trombectomia combinada

A combinação do uso de trombolíticos IA e dispositivos de trombectomia mecânica está a aumentar e poderá ser uma opção terapêutica de sucesso quando estas mesmas estratégias falham ao serem realizadas individualmente. Quando a trombólise EV e/ou IA falham em fragmentar o trombo, os dispositivos mecânicos têm o potencial de recanalizar a artéria ocluída com sucesso, sendo restabelecido o fluxo sanguíneo. O design dos dispositivos varia de acordo com diferentes conceitos de engenharia e com diferentes tipos de abordagem ao trombo, tanto proximalmente como distalmente. Porém, uma preocupação significativa é o risco de perfuração do vaso quando a técnica requer que o intervencionista guie o dispositivo de embolectomia distalmente ao trombo.

O tratamento do AVC melhorou mal os dispositivos mecânicos se tornaram disponíveis. Apesar de inicialmente serem apenas acessíveis a doentes que estavam a participar em estudos, as intervenções endovasculares começaram a combinar a trombólise IA com a utilização de dispositivos de embolectomia e dispositivos de angioplastia, com ou sem posicionamento de stents. Estes procedimentos acabaram assim por ser implementados em doentes que se apresentavam com contra-indicação ou refractários à terapêutica rTPA-EV.

Os resultados recentemente publicados do estudo RECANALISE [49] demonstraram que o tratamento endovascular combinado estava associado a uma maior taxa de recanalização em comparação com o tratamento realizado apenas com trombólise EV com alteplase, em doentes vítimas de AVC com oclusão arterial confirmada. 53 doentes foram tratados com tratamento combinado, e a recanalização foi atingida em 87% contra 52% de 107 doentes do grupo-EV (risco relativo ajustado, 1.49; P=0.0002). Foram registadas melhorias neurológicas em 24 horas (NIHSS de 0 ou 1, ou melhoria de 4 pontos) em 60% vs. 39%. A taxa de mortalidade aos 90 dias

(17%) foi a mesma nos dois grupos, e ocorreu uma menor percentagem de HICS no grupo combinado (9%) em comparação com o grupo EV (11%).

O ensaio da IMS III actualmente a decorrer é um estudo randomizado multicêntrico open-label de fase III. O estudo tem como objectivo determinar a eficácia da terapêutica por trombólise EV/IA combinada, para o tratamento do AVC isquémico. Os doentes são randomizados para receber um de dois tratamentos: ou apenas rTPA-EV, ou então tratamento por trombólise EV/IA combinado. Os doentes EV/IA combinado receberão rTPA-EV e serão seguidos de imediato por uma angiografia. Se for identificado um trombo apropriado, o neurointervencionista poderá optar por um cateter standard ou microcatéter EKOS para infundir rTPA, ou então escolher um dos dispositivos mecânicos: MERCI Retriever ou Sistema Penumbra, consoante a preferência. O medida primária de *outcome* é o grau de bom *outcome* clínico ($mRS \leq 2$) aos 90 dias. A medida primária de segurança é a mortalidade aos 3 meses e a taxa de HICS dentro das 24h de randomização. O ensaio começou a registar doentes em 2006, e já tem mais de metade (450 em 900) dos doentes registados. [50]

Outro estudo actualmente a ser realizado é o MR RESCUE (Magnetic Resonance and Recanalization of Stroke Clots by Embolectomy), que foi desenhado para testar a eficácia da embolectomia em comparação com a terapêutica médica standard, em 120 doentes de 30 centros diferentes, que têm contra-indicação a rTPA-EV ou que possam receber tratamento de intervenção endovascular dentro de 8 horas após o início de sintomas. [5]

Conclusão

A evolução da trombectomia mecânica tem vindo a traçar um percurso cada vez menos no sentido de ser apenas um tratamento auxiliar de último recurso e progressivamente no sentido de ser uma terapêutica de primeira linha no tratamento do AVC isquémico. De facto, a recanalização através de meios mecânicos poderá não apenas prolongar a janela terapêutica, como também reduzir a taxa de hemorragias normalmente associada às terapêuticas trombolíticas. No entanto, é importante não esquecer que a decisão de actuação é resultado de um trabalho multi-disciplinar, que passa essencialmente pela avaliação clínica do doente.

Os novos dispositivos endovasculares desenvolvidos neste âmbito têm vindo a expandir o arsenal dos neurologistas clínicos. As técnicas mais recentes incluem a administração de trombolítico no local do trombo através de um cateter, a embolectomia mecânica e a angioplastia com colocação de stent. As limitações dos dispositivos mecânicos têm vindo a ser atribuídas à tortuosidade vascular, estenose arterial e a inacessibilidade ao trombo devido à sua localização ou consistência.

No entanto, uma vasta panóplia de artigos, casos clínicos, registos pós-mercado e estudos incompletos apontam-nos todos para a necessidade de serem realizados ensaios clínicos prospectivos e randomizados de maior dimensão, de forma a ser obtida uma correcta avaliação da eficácia clínica das terapêuticas neurointerventivas.

Os registos clínicos de casos tratados com MERCI Retriever e sistema Penumbra, os dois estudos NINDS que estão actualmente a decorrer (IMS III e o MR Rescue), assim como outros estudos planeados para o futuro poderão finalmente fornecer dados com nível de evidência 1A para o benefício total das terapêuticas neurointerventivas no tratamento do AVC isquémico.

A consideração precoce das técnicas endovasculares em doentes vítimas de AVC isquémico numa grande artéria poderá aumentar a taxa de recanalização e melhorar o *outcome* clínico destes doentes.

Referências Bibliográficas

- 1 – Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral.
- 2 – Ginsberg MD, Pulsinelli WA. *The Ischemic Penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke*. *Annals of Neurology*. 1994; 36:553–554.
- 3 – The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333:1581-1588.
- 4 – Lüssenhop AJ, Spence WT. *Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation*. *J Am Med Assoc*. 1996; 172:1153-5.
- 5 – Broderick JP. *Endovascular therapy for acute ischemic stroke*. *Stroke*. 2009; 40(3, Suppl):S103–S106.
- 6 – Becker KJ, Brott TG. *Approval of the MERCI Clot Retriever: a critical review*. *Stroke*. 2005. 36:400-3.
- 7 – del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. *Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid territory stroke: A pilot study*. *Stroke*. 1998; 19:307-313.
- 8 – Bambauer KZ, Johnston SC, Bambauer DE, Zivin JA. *Reasons why few patients with acute stroke receive tissue plasminogen activator*. *Arch Neurology*. 2006; 63(5):661– 664.
- 9 – Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. *Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility*. *Neurology*. 2001; 56(8):1015-1020.
- 10 – Rha JH, Saver JL. *The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis*. *Stroke*. 2007; 38(3):967-973.
- 11 – Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. *Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data*. *Am J Neuroradiol*. 2009; 30:649-61.

- 12 – Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, et al. *Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial third-generation thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study.* Neurosurgery. 2002; 51(5):1319-1327
- 13 – Furlan AJ, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. *Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial.* JAMA. 1999; 282: 2003–2011.
- 14 – von Kummer R, Holle R, Rosin L, Forsting M, Hacke W. *Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke?* Stroke. 1995; 26: 581–587.
- 15 – del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M, and the PROACT Investigators. *PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke.* Stroke. 1998; 29:4–11.
- 16 – Furlan AJ, Higashida RT, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. *Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial.* JAMA. 1999; 282: 2003–2011.
- 17 – Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. *Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign.* Stroke. 2008; 39:379-83.
- 18 – Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, et al. *Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke.* Stroke. 2000; 31(11):2552-2557.
- 19 – Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, et al. *Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial.* Stroke. 1999; 30(12):2598-2605.

- 20 – Suarez JI, Zaidat OO, Sunshine JL, Tarr R, Selman WR, Landis DM. *Endovascular administration after intravenous infusion of thrombolytic agents for the treatment of patients with acute ischemic strokes*. Neurosurgery. 2002; 50(2):251-259, discussion 259-260.
- 21 – Wolfe T, Suarez JI, Tarr RW, et al. *Comparison of combined venous and arterial thrombolysis with primary arterial therapy using recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease. 2008; 17(3):121-128.
- 22 – Burns TC, Rodrigues GJ, Patel S, et al. *Endovascular interventions following intravenous thrombolysis may improve survival and recovery in patients with acute ischemic stroke: a case-control study*. American Journal of Neuroradiology. 2008; 29(10):1918-1924.
- 23 – Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, et al. *Acute intravenous---intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke*. Stroke. 2002; 33(1):279-282.
- 24 – Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, et al. *Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke?* Stroke. 2001; 38(1):80-84
- 25 – Georgiadis AL, Memon MZ, Shah QA, et al. *Comparison of partial (0.6mg/kg) versus full-dose (0.9mg/kg) intravenous recombinant tissue plasminogen activator followed by endovascular treatment for acute ischemic stroke: A meta-analysis*. Journal of Neuroimaging. 2009; November 10.
- 26 – Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Fricbergs J. *Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke*. American Journal of Neuroradiology. 2001; 22(2):352-358.
- 27 – IMS Study Investigators. *Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The Interventional Management of Stroke Study*. Stroke. 2004; 35(4):904-911.

- 28 – IMS II Trial Investigators. *The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study*. Stroke. 2007; 38(7):2127-2135.
- 29 – Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al; *Interventional Management of Stroke II Investigators*. *Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial*. American Journal of Neuroradiology. 2008; 29(3):582-587.
- 30 – Smith WS. *Safety of mechanical thrombectomy and intra-venous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCi) trial, part I*. American Journal of Neuroradiology. 2006; 27(6):1177-1182.
- 31 – Smith WS, Sung G, Starkman S, et al; MERCi Trial Investigators. *Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCi trial*. Stroke. 2005; 36(7):1432-1438.
- 32 – Smith WS, Sung G, Saver J, et al; Multi MERCi Investigators. *Mechanical Thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCi trial*. Stroke. 2008; 39(4):1205-1212.
- 33 – Josephson SA, Saver JL, Smith WS; MERCi and Multi MERCi Investigators. *Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCi and Multi MERCi compared to PROACT II*. Neurocrit Care. 2009; 10(1):43-49.
- 34 – Bose A, Henkes H, Alfke K, et al; Penumbra Phase 1 Stroke Trial Investigators. *The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism*. American Journal of Neuroradiology. 2008; 29(7):1409-1413.
- 35 – The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. *The Penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease*. Stroke. 2009; 40:2761-2768.
- 36 – Gounis MJ, DeLeo MJ III, Wakhloo AK. *Advances in interventional neuroradiology*. Stroke. 2010; 41(2):e81-e87.

- 37 – Struffert T, Köhrmann M, Engelhorn T, et al. *Penumbra Stroke System as an “add-on” for the treatment of large vessel occlusive disease following thrombolysis: first results*. European Journal of Radiology. 2009; 19(9):2286-2293.
- 38 – Grunwald IQ, Bose A, Struffert T, et al. *Images in Neurology: liposuction in mind*. Archives of Neurology. 2009; 66:800-801.
- 39 – Grunwald IQ, Walter S, Papanagiotou P, et al. *Revascularization in acute ischemic stroke using the Penumbra system: the first single centre experience*. European Journal of Neurology. 2009; 16:1210-1216.
- 40 – Nogueira RG, Yoo AJ, Buonanno FS, et al. *Endovascular approaches to acute stroke. Part 2. A comprehensive review of studies and trials*. American Journal of Neuroradiology 2009; 30:859-875.
- 41 – Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, Rufenacht D, Afke K, Stingele R, Jansen O, Frei D, Bellon R, Madison M, Struffert T, Dorfler A, Grunwald IQ, Reith W, Hass A. *Revascularization of large vessel occlusion by the penumbra system in acute ischemic stroke contributes to good functional outcome*. J Neurointerv Surg. 2009; 1:84.
- 42 – Abou-Chebl A, Bajzer CT, Krieger DW, Furlan AJ, Yadav JS. *Multimodal therapy for the treatment of severe ischemic stroke combining GPIIb/IIIa antagonists and angioplasty after failure of thrombolysis*. Stroke. 2005; 36(10):2286-2288.
- 43 – Nakano S, Iseda T, Yonemaya T, Kawano H, Wakisaka S. *Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery trunk occlusion: an alternative option to intra-arterial thrombolysis*. Stroke. 2002; 33(12):2872-2876.
- 44 – Ueda T, Sakaki S, Nochide I, Kumon Y, Kohno K, Ohta S. *Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries*. Stroke. 1998; 29(12):2568-2574.

- 45 – Qureshi AI, Siddiqui AM, Kim SH, et al. *Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke*. American Journal of Neuroradiology. 2004; 25(2):322-328.
- 46 – Nogueira RG, Schwamm LH, Buonanno FS, et al. *Low-pressure balloon angioplasty with adjuvant pharmacological therapy in patients with acute ischemic stroke caused by intracranial arterial occlusions*. Neuroradiology. 2008; 50(4):331-340.
- 47 – Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, et al. *First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke)*. Stroke. 2009; 40(11):3552-3556.
- 48 – Castaño C, Dorado L, Guerrero C, et al. *Mechanical thrombectomy with the solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study*. Stroke. 2010; 41:1836-1840.
- 49 – Mazighi M, Serfaty JM, Labreuche J, et al. *Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study*. Lancet Neurology. 2009; 8:802-809.
- 50 – Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al; *Interventional Management of Stroke III Investigators*. *Methodology of the Interventional Management of Stroke III trial*. International Journal of Stroke. 2008;3(2):130-137.

Morada do autor:

Rua Sousa Aroso, 664, 1º AC

4450-287 Matosinhos

Anexos

Normas para os Autores

1.1 Os originais (duas cópias, incluindo texto, figuras e quadros) deverão ser enviados ao Editor, ao cuidado da Acta Radiológica Portuguesa, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear (SPRMN), Av. Elias Garcia, 123, 7º Dto., 1050-098 Lisboa, Portugal, ou por correio electrónico, sprmn@net.novis.pt.

1.2 É obrigatória a entrega simultânea do texto completo (incluindo legendas) em CDrom, recomendando-se o processador de texto Word Microsoft.

2.1 Os originais deverão ser dactilografados a dois espaços, margens largas, em papel A4 e deverão mencionar a morada do Autor. O Autor deverá conservar uma cópia total do artigo.

2.2 Os artigos poderão ser apresentados em Português ou Inglês.

2.3 O título do artigo deverá ser escrito em Português e em Inglês, seguido do(s) nome(s) do(s) Autor(es) (último nome, nome próprio e eventualmente restantes apelidos), da Instituição a que pertencem e respectiva morada, bem como os nomes do Serviço onde o trabalho foi realizado e do respectivo Director.

2.4 O artigo deverá ser precedido de resumo na língua original o qual não deverá exceder 200 palavras, devendo o mesmo ser apresentado em Inglês.

2.5 Os Autores deverão indicar 3 a 7 palavras chave referentes ao artigo submetido para publicação, destinadas à indexação, segundo as palavras-chave referida no Index do "Radiology" (a consultar no endereço radiology.rsna.org).

2.6 O nome comercial de produtos farmacêuticos deve ser seguido do seu nome químico.

2.7 O conteúdo dos artigos é da exclusiva responsabilidade do Autor.

3. O Editor reserva-se o direito de introduzir pequenas correcções de estilo ou proceder à devolução ao Autor caso existam discordâncias importantes de estilo ou de conteúdo. Unidades e medidas deverão ser expressas no Sistema Internacional.

4.1 As figuras (2 conjuntos), de dimensões 8x5,5cm ou 8x11cm, que poderão ser fotografias, desenhos, reproduções de radiografias em formato JPG e gráficos em Excel, poderão ser integrados no texto. No entanto deverão enviar sempre em separado os originais.

4.2 As radiografias devem ser enviadas em positivo, inscrevendo o Autor no verso as dimensões que julga mais apropriadas para a sua reprodução.

Os originais das reproduções de radiografias serão devolvidos caso seja solicitado.

4.3 As fotografias de doentes devem ser apresentadas com os olhos vendados, de modo a não ser possível a sua identificação excepto se forem acompanhadas de carta autorizando a sua publicação.

4.4 Os quadros deverão ser indicados como tal e não como figuras. Serão identificados com numeração romana.

4.5 É essencial a boa qualidade fotográfica. Se o Editor considerar que as provas são de baixa qualidade, poderá pedir os originais que serão reproduzidos a expensas do Autor.

4.6 As legendas dactilografadas deverão ser enviadas separadamente. A devolução das figuras será efectuada desde que solicitada, no prazo de um ano após a publicação.

5. Referências

As referências deverão ser mencionadas de acordo com a ordem de referência no texto, com numeração entre parêntesis.

a) Caso haja mais de seis autores, serão indicados os primeiros seis seguidos de et al..

Para artigos publicados em Revistas: 1. Apelido dos autores seguido das iniciais dos nomes próprios; 2. Título completo do artigo (primeiras letras maiúsculas), em itálico; 3. breviatura do nome da Revista; 4. Ano de publicação; 5. Volume (em numeração árabe); 6. Número da primeira e última página.

E. g. Price, C. H. G.; Goldie, W. - *Paget's Sarcoma of Bone*. Journal of Bone Joint Surgery, 1969, 51-B, 205-9.

b) Artigos em Livros: 1. Apelido dos autores seguido das iniciais dos nomes próprios; 2. Título completo do artigo (primeiras letras maiúsculas), em itálico; 3. Apelido e iniciais do nome próprio do Editor; 4. Título completo do livro; 5. Nome e cidade da editora; 6. Ano de publicação; 7. Número da primeira e última página. E.g. Morgan, R. L. - *Fast Neutron Therapy* in Raven, R. W., *Modern Trends in Oncology I: part 2: Clinical Progress*. Butterworth, London, 1973, pp. 237-70.

c) Livro: 1. Apelido dos autores seguido das iniciais dos nomes próprios; 2. Título completo (primeiras letras maiúsculas), em itálico; 3. Nome e cidade dos Editores; 4. Ano de publicação.

E.g. Murphy, W. T. - *Radiation Therapy*. W.S. Saunders, Philadelphia and London, 1967.

6. No fim do artigo deve ser indicado o endereço do Autor principal.

7. As provas tipográficas serão enviadas para correcção ao primeiro Autor, salvo se for indicado outro nome.

8. Copyright. Todos os artigos estão ao abrigo do Código de Direitos de Autor, no entanto a sua reprodução em outras publicações será em princípio autorizada pelo Editor desde que a Revista seja citada.