

Tratamento agudo do AVC após a janela terapêutica recomendada

Margarida Santos do Oiteiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

abril de 2023

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Margarida Santos do Oiteiro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39317 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/04/2023

Margarida Oiteiro

Folha em branco

Dedicatória

Dedico o presente trabalho ao meu avô Pataco, a pessoa mais inspiradora e carismática que tive o privilégio de conhecer, e por quem irei ter sempre a maior admiração.

Folha em branco

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, o Professor Doutor Francisco J. Alvarez, pela disponibilidade, apoio e conselhos prestados ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também às pessoas que me acompanharam ao longo do meu percurso académico: à minha mãe que desde cedo deu azo à minha curiosidade e sempre me incentivou a aprender mais e a fazer melhor, ao meu pai que me ensinou o valor do trabalho e da disciplina, à minha avó Laurinda que foi a minha primeira professora e ao meu irmão que torna todos os dias mais felizes e a vida mais divertida.

Endereço também um agradecimento especial às minhas amigas e colegas de curso, companheiras em todos os momentos, nos bons e nos menos bons, e a todos aqueles que, de alguma maneira, fizeram parte destes seis anos.

Folha em branco

Resumo

Apesar de tanto a trombólise como a trombectomia mecânica se terem provado formas de tratamento eficazes para doentes com AVC isquémico, o acesso a estas terapêuticas é dificultado pelos restritos limites temporais para administração de tratamento impostos pelas guidelines. Estudos anteriores mostraram que a partir de algumas horas após o início dos sintomas (6h para a trombectomia e 3h para a trombólise) a relação risco-benefício deixava de estar em favor da administração de tratamento. No entanto, trabalhos mais recentes indicam que através de exames de neuroimagem, nomeadamente da Ressonância Magnética e da TC de perfusão, é possível identificar doentes que, independentemente do tempo de evolução dos seus sintomas, possam ainda beneficiar dos efeitos do tratamento.

Palavras-chave

AVC; trombólise; trombectomia; penumbra; neuroimagem; Ressonância Magnética; DWI-FLAIR; TC Perfusão

Folha em branco

Abstract

Although both thrombolysis and mechanical thrombectomy have been proven effective forms of treatment for patients with ischemic stroke, access to these treatments is hampered by strict time limits for treatment administration imposed by the guidelines. Previous studies have observed that after a few hours after symptom onset (6h for thrombectomy and 3h for thrombolysis) the risk-benefit ratio is no longer in favor of administering treatment. However, recent works show that through neuroimaging exams, namely Magnetic Resonance and perfusion CT, it is possible to identify patients who, regardless of the time of evolution of their symptoms, may still benefit from the effects of the treatment.

Keywords

Stroke;thrombolysis;thrombectomy;penumbra;neuroimaging;MagneticResonance;DWI-FLAIR;CT Perfusion

Folha em branco

Índice

Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Modalidades de neuroimagem	4
4. Tratamento intravenoso - Trombólise	9
5. Tratamento endovascular - Trombectomia	13
6. Conclusão	15
7. Referências bibliográficas	17

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura I - Exemplos representativos de DWI-FLAIR <i>match</i> e <i>mismatch</i> .	5
Figura II - Estudos de TC perfusão e RM.	6

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela I – Estimativa da área de penumbra através de TC e RM

5

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
mRS	Escala de Rankin modificada
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PWI	<i>Perffusion weighted imaging</i>
qDFM	<i>Mismatch</i> quantitativo DWI-FLAIR
rCBF	Fluxo sanguíneo cerebral relativo
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
Tmax	<i>Time to the maximum of the residue function</i>

Folha em branco

1. Introdução

O AVC é uma patologia altamente prevalente na atualidade. Todos os anos são registados cerca de 12,2 milhões de novos casos de AVC a nível mundial, tratando-se na sua maioria de AVC isquémicos. Anualmente, 3,3 milhões de doentes morrem em sequência de um AVC isquémico em todo o mundo (1). Em Portugal, no ano de 2015, 4.598 pessoas morreram devido a AVC isquémico, sendo a taxa de mortalidade atribuída a esta entidade patológica nesse ano de 46,6% (2).

A trombectomia e a trombólise são os dois tratamentos de reperfusão recomendados para o tratamento do AVC isquémico. A realização da trombectomia está indicada até às 6 horas após o início dos sintomas em doentes que se apresentem com uma oclusão de um dos grandes vasos da circulação anterior, e a trombólise até às 4,5 horas após o início dos sintomas de AVC (3). Apesar de serem terapêuticas eficazes, muitos doentes acabam por não ser elegíveis para estes tratamentos por não terem um tempo de evolução dos sintomas compatível com os requisitos temporais exigidos. Para além disso, em cerca de um quarto dos casos de AVC não é possível determinar o momento exato em que os sintomas surgiram (4), como acontece quando o doente deteta a sintomatologia ao acordar ou quando não há nenhuma testemunha, inclusive o doente, que consiga fornecer informação acerca do início dos sintomas. Torna-se assim impossível determinar se a duração dos sintomas é inferior às 6 ou 4,5 horas. Todos estes fatores têm contribuído para que só uma pequena parte dos doentes com AVC tenham, de facto, acesso ao tratamento de reperfusão, tanto intravenoso como endovascular (5).

Numa tentativa de melhorar o acesso a estas terapêuticas, vários ensaios clínicos têm estudado métodos alternativos de seleção de doentes para tratamento que não dependam exclusivamente da hora de início dos sintomas, visto que em várias circunstâncias esta se mostra difícil de determinar. Para além disso, o tempo de evolução dos sintomas não é um bom indicador da viabilidade do tecido cerebral visto que, apesar da progressão da lesão isquémica se correlacionar com a duração do quadro, existe também um componente de variabilidade interindividual que não deve ser desvalorizado (6,7). Doentes com quadros de duração semelhante podem apresentar áreas de penumbra muito variáveis. Assim, a seleção através deste critério exclui muitos pacientes que potencialmente seriam bons candidatos à administração de tratamento.

As novas abordagens baseiam-se em técnicas avançadas de neuroimagem e permitem identificar, entre os doentes com hora de início dos sintomas desconhecida, aqueles que ainda se encontrem nas janelas temporais indicadas para a administração de tratamento

ou os doentes que, apesar de já se encontrarem fora destas janelas terapêuticas, possuam ainda uma quantidade significativa de tecido viável, correspondente à área de penumbra, e que possam, por isso, beneficiar dos efeitos do tratamento.

Alguns destes trabalhos são citados na mais recente atualização das *guidelines* para o tratamento do AVC isquémico (3) que incluiu novas recomendações que prevêm a realização de trombólise ou trombectomia nos doentes cujo tempo de evolução exceda as 4.5 e as 6 horas, respetivamente, e nos que acordam com sintomas de AVC.

2. Metodologia

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão do conhecimento atual sobre o tratamento agudo do AVC após as janelas terapêuticas recomendadas, por meio de uma monografia. Foi feita uma pesquisa bibliográfica com recurso ao motor de busca *PubMed*, usando os seguintes termos: “*acute ischemic stroke*”, “*reperfusion therapy*”, “*thrombolysis*”, “*thrombectomy*”, “*neuroimaging*”, “*imaging*”, “*delayed*”, “*late onset*”, “*late window*”, “*extended window*” e “*time window*”. Foram analisados artigos relevantes para o âmbito deste trabalho redigidos em língua inglesa e publicados a partir de janeiro de 2015 até janeiro de 2023.

3.Modalidades de neuroimagem

A RM e a TC de perfusão assumem um papel de destaque na identificação de doentes que, mesmo não cumprindo os critérios de inclusão estipulados para o tratamento, beneficiariam da sua realização. Através das imagens obtidas por estas técnicas é possível calcular parâmetros e identificar certos padrões que permitem reconhecer os doentes que têm uma maior probabilidade de responder favoravelmente aos tratamentos.

A informação obtida pelas sequências DWI e FLAIR da RM permite estimar o tempo de evolução do AVC, caso a hora de início dos sintomas não seja conhecida. Quando a RM revela um *mismatch* DWI-FLAIR, indica que o quadro do doente tem menos de 4,5 horas de evolução (4). O *mismatch* DWI-FLAIR caracteriza-se por um sinal hiperintenso em DWI, sem sinal hiperintenso correspondente em FLAIR (8). A precisão temporal deste parâmetro baseia-se nas mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento do edema. O edema citotóxico fica visível em DWI após alguns minutos, no entanto o edema vasogénico só fica visível em FLAIR passadas algumas horas (9,10). Doentes que exibam este padrão na RM ainda se encontram no intervalo de tempo permitido para a realização de tratamento e podem, por isso, ser candidatos à realização de trombólise ou trombectomia.

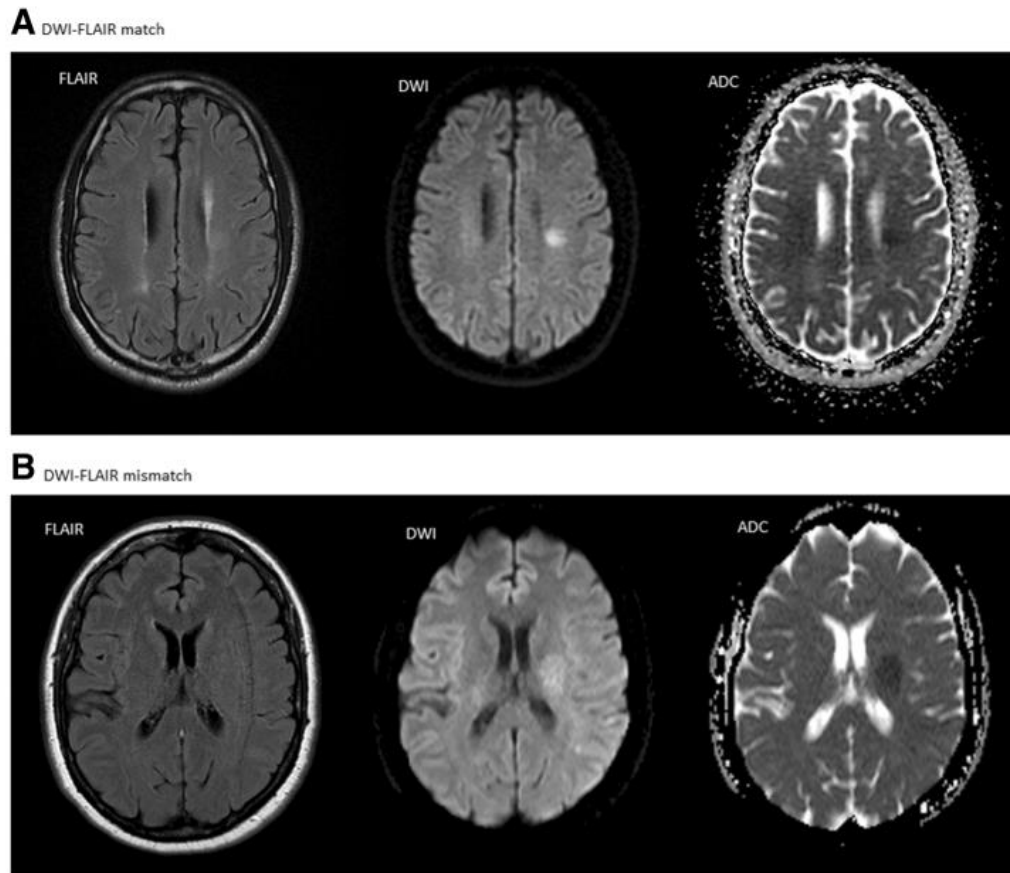


Figura 1 - Exemplos representativos de DWI-FLAIR match (A) e mismatch (B). Adaptado de (11). © 2015 Odland et al. Licenciado sob CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

Uma outra abordagem baseia-se na estimativa da área de penumbra, constituída por tecido cerebral com alterações funcionais significativas, mas ainda estruturalmente intacto e que, por isso, ainda é viável e potencialmente recuperável (12). A área de penumbra pode ser estimada através da discrepância entre a lesão de perfusão e o núcleo isquémico ou da discrepância entre o déficit clínico e o núcleo isquémico.

O *mismatch* entre o núcleo isquémico e a lesão de perfusão é um parâmetro exclusivamente imagiológico que pode ser investigado através de TC perfusão ou RM. É um indicador da viabilidade do tecido (9). A zona de penumbra corresponde à diferença entre a área da lesão de perfusão e a área do núcleo isquémico. O tecido na área da lesão de perfusão está severamente hipoperfundido, mas no núcleo isquémico o dano celular é já irreversível. A zona de penumbra corresponde ao tecido com potencial de recuperação caso o doente seja sujeito a tratamento atempadamente.

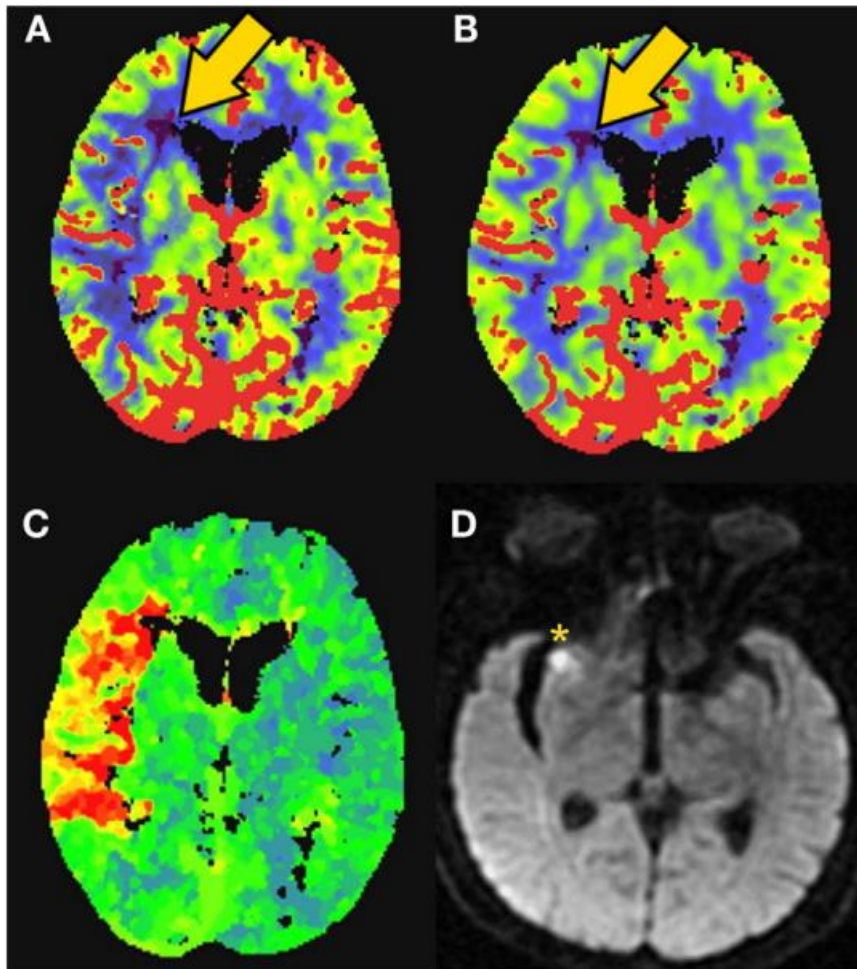


Figura II - Estudos de TC perfusão e RM. **A** – Mapa do fluxo sanguíneo cerebral, **B** - Mapa do volume sanguíneo cerebral, **C** – Mapa de Tmax, **D** – RM -DWI. Adaptado de (8). © 2018 Etherton, Barreto, Schwamm and Wu. Licenciado sob CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

A área da lesão de perfusão identifica-se na TC perfusão e na RM-PWI (*perfusion-weighted imaging*) como uma zona com Tmax superior a 6 segundos ou um *delay time* superior a 3 segundos. O núcleo isquêmico, na TC perfusão, corresponde a uma área com fluxo sanguíneo (rCBF) 30% inferior ao do tecido cerebral normal. Na RM é identificado por um valor de ADC abaixo de um valor de referência (9).

Tabela I - Estimativa da área de penumbra através de TC e RM

	TC	RM
Área Isquêmica	Área com fluxo sanguíneo <30% comparativamente ao tecido cerebral normal	ADC abaixo de certo limiar
Tecido hipoperfundido	Tempo até ao máximo da função residual (<i>Tmax</i>) >6s ou um <i>delay time</i> >3s	Em PWI (<i>perfusion-weighted imaging</i>) com <i>Tmax</i> >6s e <i>delay time</i> >3s

A discrepância entre o déficit clínico e o núcleo isquémico combina dados clínicos com achados imagiológicos. A severidade dos sintomas correlaciona-se com a área de tecido criticamente hipoperfundido, e pode ser expressa num valor na escala NIHSS. A área de penumbra pode ser estimada através do *mismatch* (discrepância) entre a gravidade clínica (NIHSS) e o volume do núcleo isquémico, determinado por CT perfusão (rCBF<30%) ou RM-DWI (ADC<620 mm² /s²) (9).

4. Tratamento intravenoso - Trombólise

Vários estudos foram realizados com o objetivo de determinar se a realização da trombólise após as 4,5 horas teria algum benefício para os doentes e para que doentes esse benefício seria mais evidente. As abordagens de seleção basearam-se no *mismatch* DWI-FLAIR e na discrepância entre a lesão de perfusão e o núcleo isquêmico.

O estudo prospectivo MR WITNESS (*Intravenous Thrombolysis in Unwitnessed Stroke Onset*) (13), publicado em 2018, teve como objetivo avaliar a segurança da administração de alteplase até às 4,5 horas após a descoberta dos sintomas em doentes de AVC com a hora de início dos sintomas desconhecida e em que fosse identificado um *mismatch* quantitativo DWI-FLAIR (qDFM) nas imagens da RM. Incluiu casos com sintomas descobertos a qualquer momento do dia, inclusive ao acordar. Para serem incluídos no estudo, os doentes tinham de ter sido vistos bem pela última vez entre as 4,5 e 24 horas antes da descoberta dos sintomas e teria de se garantir a realização do tratamento até 4,5 horas após esse momento. O estudo sugere que nos doentes em que se objetiva um qDFM, o momento da descoberta dos sintomas e o verdadeiro início dos sintomas são próximos e potencialmente sobreponíveis. Deste modo é possível melhorar o acesso ao tratamento intravenoso através do qDFM uma vez que este parâmetro permite identificar casos de AVC que ainda se encontram na janela das 4,5 horas, mas que não estão englobados pelas *guidelines* para tratamento habitualmente utilizadas na prática clínica. Este estudo concluiu que a realização da trombólise em doentes com a hora de início do AVC indeterminada, até 4,5 horas após a deteção dos sintomas e selecionados pelo valor do qDFM é segura.

O ensaio clínico randomizado WAKE-UP (*Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke*) (14), também publicado em 2018, estudou a eficácia do tratamento intravenoso com alteplase em doentes com tempo de evolução do quadro indeterminado e com *mismatch* DWI-FLAIR evidente na RM. Não foram incluídos doentes com AVC severo (NIHSS > 25), apenas com AVC ligeiro e moderado. Este ensaio foi terminado precocemente devido a perda de financiamento, mas ainda assim, foi possível chegar a algumas conclusões. 53,3% dos doentes aos quais foi administrada alteplase atingiram um *outcome* favorável aos 90 dias, em contrapartida apenas 41,8% dos doentes aos quais foi administrado um placebo atingiram a mesma meta. Considerou-se que tinha sido atingido um *outcome* favorável se o doente obtivesse *scores* de 0 ou 1 na escala de Rankin modificada aos 90 dias após a randomização. A prevalência de défice neurológico e incapacidade foi mais baixa no grupo experimental. Os resultados deste ensaio clínico comprovaram os melhores resultados funcionais dos doentes que

realizaram trombólise em comparação com os doentes do grupo de controlo. O grupo experimental atingiu resultados comparáveis aos estudos realizados na janela até às 4,5 horas.

O ensaio clínico randomizado THAWS (*Thrombolysis for Acute Wake-Up and Unclear-Onset Strokes With Alteplase at 0.6 mg/kg*) (15), publicado em 2020, teve como objetivo estudar a eficácia e segurança da administração de uma dose de 0,6 mg/kg de alteplase em doentes com a hora do início dos sintomas indeterminada e com *mismatch* DWI-FLAIR evidente na RM. O grupo de controlo recebeu tratamento médico de suporte (aspirina oral, clopidogrel oral, argatroban intravenoso ou heparina não fracionada intravenosa) ao invés de um placebo. Foram excluídos doentes com AVC ligeiro (NIHSS<5) e com AVC severo (NIHSS>25). Este estudo foi terminado antecipadamente devido aos resultados positivos obtidos pelo ensaio clínico WAKE-UP. Este estudo não conseguiu demonstrar diferenças significativas entre os *outcomes* funcionais no grupo experimental e no grupo de controlo, porém o perfil de segurança da dosagem de 0,6 mg/kg mostrou-se comparável ao do tratamento médico de suporte habitualmente oferecido a doentes de AVC que se apresentem fora da janela terapêutica das 4,5 horas. A percentagem de doentes no grupo submetido a tratamento intravenoso no ensaio THAWS que atingiu um *outcome* favorável (47,1%) foi sobreponível aos valores obtidos no estudo MR WITNESS (43,5%) e no ensaio clínico WAKE-UP (53,3%). Esta constatação sugere que a eficácia da administração de alteplase na dosagem de 0,6 mg/kg será comparável à da dosagem de 0,9 mg/kg utilizada habitualmente na prática clínica e nos trabalhos supracitados.

Posteriormente, 2 ensaios clínicos estudaram a hipótese de selecionar os doentes para tratamento segundo a quantidade de tecido cerebral viável remanescente, estimada através de exames de neuroimagem, em vez de basear essa decisão na hora de início dos sintomas. Os ensaios clínicos randomizados EXTEND e ECASS-4:EXTEND estudaram a utilização do *mismatch* lesão de perfusão - núcleo isquémico como forma de seleção de doentes para tratamento.

No ensaio clínico EXTEND (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*) (16) foi administrada alteplase em doentes que se encontravam no intervalo entre as 4,5 e as 9 horas após o início dos sintomas ou após detetarem sintomas de AVC ao acordar. Nos doentes em que os sintomas surgiram ao acordar, considerou-se a hora de início dos sintomas o ponto médio entre a hora de deitar e a hora de acordar. O estudo foi interrompido após a publicação dos resultados do WAKE-UP por perda de *equipoise*. Para se considerar haver uma discrepância entre o tecido

isquémico e a lesão de perfusão teriam de se cumprir 3 condições: obter um rácio entre o volume de tecido hipoperfundido e o volume de tecido isquémico superior a 1,2, um volume de tecido isquémico inferior a 70 ml e uma diferença entre estes volumes superior a 10 ml. As imagens foram obtidas por TC perfusão ou RM perfusão-difusão. A diferença na percentagem de doentes que atingiu um *score* mRs de 0 ou 1 aos 90 dias entre o grupo experimental e de controlo não se mostrou significativa. Este ensaio clínico concluiu que o grupo de doentes ao qual foi administrada alteplase entre as 4,5 e as 9 horas após o início dos sintomas, atingiram melhores performances funcionais do que os doentes do grupo de controlo.

Em 2019 foram publicados os resultados do ensaio clínico ECASS-4:ExTEND (*European Cooperative Acute Stroke Study 4*) (17) que pretendia determinar se existia benefício em administrar alteplase a doentes com sintomas de AVC que se encontrem entre as 4,5 e as 9 horas de evolução dos sintomas e cujos exames de RM revelassem um *mismatch* de penumbra quando comparada à administração de um placebo. Também foram incluídos doentes que relataram o início de sintomas de AVC ao acordar desde que o ponto médio do tempo decorrido entre o adormecer e o acordar estivesse incluído no intervalo entre as 4,5 e as 9 horas. Os doentes foram selecionados para randomização se apresentassem na RM sinais de *mismatch* de penumbra ($PWI:DWI \geq 1,2$ e $PWI \geq 20$ mL). O estudo só recrutou 44% do número de doentes inicialmente previstos para a amostra, e essa limitação teve um grande impacto na significância dos resultados obtidos. Este ensaio clínico não cumpriu o objetivo de demonstrar uma maior eficácia do tratamento intravenoso nesta população, não tendo sido obtidas diferenças significativas na escala de Rankin modificada aos 90 dias nem da mortalidade aos 90 dias entre o grupo experimental e o grupo de controlo. Este estudo concluiu que da administração de alteplase a doentes com tecido cerebral potencialmente viável após um período entre 4,5 e 9 horas após o início dos sintomas não resultou qualquer benefício quando comparada com a administração de um placebo. Uma maior percentagem de doentes atingiu um *outcome* favorável (mRs 0-1) no grupo que realizou trombólise (35,0%) do que no grupo de controlo (28,6%) mas, mais uma vez, esta diferença não se mostrou significativa. A mortalidade aos 90 dias foi mais elevada no grupo experimental (11,5% vs 6,8%), no entanto esta diferença não se provou significativa. Este estudo não prova a ineficácia do tratamento intravenoso em doentes que se encontrem com sintomas há mais de 4,5 horas devido ao número insuficiente de doentes incluídos a amostra.

5. Tratamento endovascular - Trombectomia

O tratamento endovascular, ou trombectomia, é indicado nos casos de AVC que envolvam a oclusão de grandes vasos da circulação anterior, desde a artéria carótida interna até ao segmento M1 da artéria cerebral média, desde que realizada até às 6 horas de evolução do quadro (18). O acesso a esta modalidade de tratamento é dificultado não só pelos constrangimentos temporais para a sua administração mas também pelo facto de apenas uma pequena percentagem de doentes se apresentar com oclusão de um dos grandes vasos da circulação anterior (8). Em 2018, foram publicados dois ensaios clínicos randomizados, DEFUSE-3 e DAWN, que estudaram a eficácia da trombectomia após 6 horas desde o início dos sintomas.

O ensaio clínico DAWN (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*) (19) focou-se em doentes que se encontravam entre as 6 e as 24 horas de evolução dos sintomas. Neste trabalho foram confrontados os resultados obtidos num grupo de doentes que além de receberem tratamento médico de suporte foram também submetidos a trombectomia com os resultados obtidos num grupo de doentes que recebeu apenas tratamento médico de suporte. Para serem incluídos no ensaio os doentes tinham de ter uma discrepância objetivável entre o défice clínico e o volume do enfarte. Para cada doente a severidade clínica foi expressa por um valor na escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) e o volume do enfarte foi estimado através de TC de perfusão ou pela sequência DWI na RM. Este ensaio concluiu que os parâmetros funcionais aos 90 dias, expressos num score na escala de Rankin modificada, foram significativamente melhores nos doentes pertencentes ao grupo que foi submetido a trombectomia associada ao tratamento médico de suporte. Destaca-se também que as taxas de independência funcional atingidas pelo grupo experimental deste ensaio foram comparáveis às mesmas taxas obtidas noutros ensaios em que os doentes foram submetidos a trombectomia até às 6 horas após o início dos sintomas, o limite temporal tipicamente estabelecido na prática clínica (49% vs 46%).

O ensaio clínico DEFUSE 3 (*Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging*) (20) utilizou um outro método de seleção de doentes para tratamento baseado na discrepância entre a lesão de perfusão e o tecido isquémico. O ensaio incluiu doentes com instalação dos sintomas entre as 6 e as 16 horas anteriores. Para além disso, para a inclusão no ensaio, era necessário que o volume inicial do enfarte fosse inferior a 70 mL, o rácio entre o tecido isquémico e o volume da lesão de perfusão fosse igual ou superior a 1.8 e que o volume da área de penumbra fosse pelo menos 15

mL. Os volumes de interesse foram estimados através de imagens obtidas por TC de perfusão ou RM de difusão. O ensaio foi terminado precocemente. Verificaram-se melhores valores na escala de Rankin modificada aos 90 dias no grupo que realizou trombectomia adicionalmente ao tratamento de suporte. Neste grupo verificou-se também que um maior número de doentes conseguiu alcançar independência funcional (mRs 0-2), e uma taxa de mortalidade aos 90 dias significativamente mais baixa quando comparado ao grupo de controlo. Não foi detetada diferença significativa entre a taxa de hemorragia intracraniana sintomática entre os 2 grupos. Este ensaio obteve melhores resultados do que ensaios anteriores em que o tratamento endovascular foi instituído até às 6 horas possivelmente porque neste trabalho só foram incluídos doentes com área de penumbra objetivável, o que lhes confere uma maior probabilidade de responderem favoravelmente ao tratamento. O grupo de doentes que foi submetido a trombectomia associada a tratamento médico de suporte obteve melhores *outcomes* funcionais do que os doentes do grupo que recebeu apenas tratamento de suporte.

Apesar de a RM e a TC perfusão se terem provado bons auxiliares da tomada de decisão terapêutica nos doentes com oclusão num dos grandes vasos da circulação anterior que se encontrem fora da janela terapêutica convencional, estas modalidades de imagem não se encontram disponíveis em todos os hospitais. Neste sentido o estudo CLEAR (*CT for Late Endovascular Reperfusion*) (21) teve como objetivo comparar os *outcomes* funcionais de doentes de AVC selecionados para tratamento com recurso a TC sem contraste, TC perfusão e RM. O estudo incluiu 1604 pacientes e não foi demonstrada uma diferença significativa na pontuação da escala de Rankin modificada aos 90 dias entre os doentes selecionados pelas várias modalidades de imagem. Este estudo reforçou assim a legitimidade do uso da TC para seleção de doentes para tratamento endovenoso.

6. Conclusão

Os resultados positivos dos trabalhos mencionados suportam as novas recomendações incluídas na atualização de 2019 das *guidelines* para tratamento do AVC isquêmico e atribuem, assim, uma maior legitimidade à administração de tratamento, tanto intravenoso como endovascular, a doentes com AVC isquêmico que procurem cuidados de saúde após os prazos limite habitualmente estabelecidos para a realização de tais tratamentos. Estas novas evidências têm o potencial de servir como mote para a implementação de novos protocolos de seleção de doentes para tratamento a grande escala. Desta maneira mais doentes com AVC teriam acesso às terapêuticas de reperfusão e, em última instância, seria possível melhorar os indicadores de morbi-mortalidade desta população de doentes.

7. Referências bibliográficas

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan;17(1):18–29.
2. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares - 2017 [Internet]. Lisboa; Available from: www.dgs.pt
3. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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 a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 50, *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E344–418.
4. Etherton MR, Gadhia RR, Schwamm LH. Thrombolysis beyond 4.5 h in Acute Ischemic Stroke. Vol. 20, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Springer; 2020.
5. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Feb 20];4(1):13–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165091/>
6. Rocha M, Desai SM, Jadhav AP, Jovin TG. Prevalence and Temporal Distribution of Fast and Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Feb 20];50(8):2238–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203787/>
7. Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Feb 20];48(9):2621–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794271/>

8. Etherton MR, Barreto AD, Schwamm LH, Wu O. Neuroimaging paradigms to identify patients for reperfusion therapy in stroke of unknown onset. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
9. Scheldeman L, Wouters A, Lemmens R. Imaging selection for reperfusion therapy in acute ischemic stroke beyond the conventional time window. *J Neurol*. 2022 Mar 1;269(3):1715–23.
10. Wouters A, Dupont P, Christensen S, Norrving B, Laage R, Thomalla G, et al. Association Between Time From Stroke Onset and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Lesion Intensity Is Modified by Status of Collateral Circulation. *Stroke* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 20];47(4):1018–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26917566/>
11. Odland A, Særvoll P, Advani R, Kurz MW, Kurz KD. Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 19 de Fevereiro de 2015;23(1).
12. Wassélius J, Arnberg F, von Euler M, Wester P, Ullberg T. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Intern Med*. 2022 Mar;291(3):303–16.
13. Schwamm LH, Wu O, Song SS, Latour LL, Ford AL, Hsia AW, et al. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results. *Ann Neurol*. 2018 May 1;83(5):980–93.
14. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 16;379(7):611–22.
15. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, Asakura K, Aoki J, Hamasaki T, et al. Thrombolysis with Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke with Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2020;1530–8.
16. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, Levi CR, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 9;380(19):1795–803.

17. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *International Journal of Stroke*. 2019 Jul 1;14(5):483–90.
18. Snelling B, McCarthy D, Chen S, Sur S, Elwardany O, Sheinberg D, et al. Extended window for stroke thrombectomy. *J Neurosci Rural Pract*. 2019 Apr 1;10(2):294–300.
19. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 4;378(1):11–21.
20. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb 22;378(8):708–18.
21. Nguyen TN, Abdalkader M, Nagel S, Qureshi MM, Ribo M, Caparros F, et al. Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke With Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1;79(1):22–31.

