

**Utilização de técnicas de imagem na seleção de  
pacientes candidatos a trombólise  
Tratamento após 4.5 horas**

**Sara Beatriz Lopes Rodrigues**

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

**Maio de 2020**



# **Dedicatória**

Para a minha mãe.



## **Agradecimentos**

Começo por agradecer ao meu orientador, o Professor Doutor Francisco Alvarez, pela sua prontidão em aceitar guiar-me nesta jornada, pela sugestão do tema com o qual tanto me identifico, pela sua disponibilidade e pela ajuda. Agradeço também pela dedicação e pelo trabalho que presta à Faculdade de Ciências da Saúde e aos seus alunos.

Agradeço à Faculdade de Ciências da Saúde por ter sido a escola que me formou e permitir que esta dissertação fosse possível.

À minha família por toda a ajuda e por estar sempre presente.

Por último, um agradecimento a todos aqueles que estiveram, e estão, comigo ao longo destes anos, pela paciência, alento e apoio que me dão.



## **Resumo**

O acidente vascular cerebral isquémico é uma causa de elevada mortalidade e morbidade em Portugal. Caracteriza-se pela súbita perda de fluxo sanguíneo numa determinada área do cérebro resultando em défice neurológico correspondente. Pode ter várias causas, nomeadamente embólica ou trombótica. O tratamento preconizado, no caso de estarmos perante um acidente vascular cerebral isquémico, é a recanalização do vaso afetado, que pode ser obtida através da trombólise, se esta for possível, até às 4.5 horas, ou através de trombectomia até às 6 horas após início de sintomas. No entanto, muitos pacientes chegam ao hospital depois desta janela terapêutica. Se houver a possibilidade de estender a janela terapêutica, por mais tempo, a o número de pacientes aptos a usufruir de tratamento aumentaria. Evidências recentes sugerem que é possível estudar a penumbra ou a evolução da lesão isquémica através de técnicas imagiológicas, e assim, avaliar a possibilidade de se estender o tempo permitido para ingressar na trombólise.

O objetivo desta monografia é reunir e analisar estudos que mostram a viabilidade da recorrência a técnicas de imagem para selecionar pacientes candidatos a trombólise mesmo ultrapassadas as 4.5 horas após última vez vistos bem.

Medscape, PubMed, Direção Geral da Saúde e American Heart Association/American Stroke Association, são as plataformas que servem de base a este estudo.

Ensaio clínico que têm vindo a surgir, trazem esperanças para o tratamento trombolítico tardio. Perante pacientes que acordam com sintomas, ou cuja janela terapêutica foi ultrapassada, é possível recorrer a imagiologia para averiguar a viabilidade de trombólise.

## **Palavras-chave**

Trombólise após 4,5 horas; Trombólise tardia; Imagiologia; RM; TC com perfusão



## **Abstract**

Stroke is an important cause of morbidity and mortality in Portugal. It is characterized by a sudden loss of blood flow in a particular region of the brain, triggering the corresponding neurologic dysfunction. It may have multiple causes, namely thrombotic or embolic. The usual treatment for an ischemic stroke is recanalization of the affected vessel, which can be done by thrombolysis if this is possible within 4,5h of onset or by thrombectomy up to 6h of onset. However, many patients arrive at the hospital after these time windows. If there is a chance to extend the therapeutic window, the amount of patients able to receive treatment would increase. Recent evidence suggests that it is possible to study the penumbra or the evolution of the ischemic lesion through imaging, therefore, evaluate the possibility to extend the allowed timings for thrombolysis.

The goal of this monography is to gather and analyze studies that show the capability of imaging in selecting patients for late window thrombolysis.

Medscape, PubMed, Direção Geral da Saúde and American Heart Association/American Stroke Association are the platforms used to write this monography.

Recent clinical trials bring hope to late window thrombolysis. When facing patients who wake up exhibiting symptoms, or who's therapeutic window has passed, it's possible to resort to imaging to verify thrombolosis' viability.

## **Keywords**

Thrombolysis beyond 4,5 hours; Late window thrombolysis; Imaging; MRI; Perfusion CT



# Índice

1. Introdução.....	1
2. Materiais e Métodos .....	3
3. O Acidente Vascular Cerebral .....	5
3.1 Epidemiologia .....	5
3.2 Patofisiologia do Acidente Vascular Cerebral Isquémico .....	5
3.3 Abordagem e Tratamento Atualmente .....	6
4. As técnicas imagiológicas e os seus avanços .....	9
4.1 Técnicas Imagiológicas .....	9
4.2 Tomografia Computorizada.....	10
4.2.1 Tomografia computadorizada sem contraste.....	10
4.2.2 Tomografia Computorizada com Perfusão.....	10
4.3 Ressonância Magnética .....	11
4.3.1 DWI/FLAIR.....	12
4.3.2 Ressonância Magnética com Perfusão .....	12
5. Ensaio Clínicos .....	15
5.1 Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial in Acute Stroke (EPITHET) .....	15
5.2 Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) .....	16

5.3	European Cooperative Acute Stroke Study 4 (ECASS4) .....	17
5.4	MR WITNESS: A Phase IIa Safety Study of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in MRI-Selected Patients (MR WITNESS).....	17
5.5	Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke (WAKE UP) .....	18
6.	Discussão .....	21
6.1	Tempo de início de sintomas desconhecido ou sintomas ao acordar .....	21
6.2	Início dos sintomas há mais de 4,5 horas.....	23
	Conclusões.....	27
	Bibliografia.....	29

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 - Contraindicações absolutas para administração de alteplase .....	8
Tabela 2- Tabela sumária comparativa dos ensaios clínicos.....	19
Tabela 3 - Escala de Rankin modificada .....	20
Tabela 4- Critérios de elegibilidade para alteplase baseados no ensaio clínico WAKE UP	23



## Lista de Acrónimos

ACM	Artéria Cerebral Média
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AHA/ASA	American Heart Association/ American Stroke Association
AngioRM	Angiografia por Ressonância Magnética
AngioTC	Angiografia por Tomografia computadorizada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquémico
CBF	Fluxo sanguíneo cerebral
CBV	Volume sanguíneo cerebral
DWI	Diffusion-weighted Imaging
ESO	European Stroke Organisation
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HIC	Hemorragia Intracraniana
INR	International Normalized Ratio
mRS	Escala de Rankin modificada
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NOACs	Novos Anticoagulantes Orais
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PWI	Perfusion-weighted Imaging
RM	Ressonância Magnética
rtPA	Ativador do plasminogénio tecidual recombinante
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TC	Tomografia Computorizada
TCP	Tomografia Computorizada com perfusão
Tmax	Tempo até o máximo da função residual
TMT	Tempo Médio de Trânsito
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada



# Capítulo 1

## 1. Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) é das principais causas de morte no mundo. Em Portugal, esta patologia causou, em 2017, 11270 mortes (1). O acidente vascular cerebral é uma doença que engloba essencialmente duas entidades: o AVC isquémico (AVCi) e o AVC hemorrágico. O AVC hemorrágico caracteriza-se pelo extravasamento de sangue para o tecido cerebral, geralmente devido a rutura de um vaso cerebral, causando disfunção neurológica. O AVCi é causado pela interrupção da circulação sanguínea, num vaso cerebral, levando a isquémia focal. Esta obstrução possui etiologia trombótica ou embólica. A apresentação destas duas entidades é semelhante, com défices neurológicos súbitos, no entanto a abordagem é completamente diferente, por isso é importante diagnosticá-las corretamente. Esta monografia debruça-se sobre o tema do AVCi.

No AVCi, há uma interrupção no fluxo sanguíneo local cerebral que conduz a lesão cerebral. Parte da área isquémica fica irreversivelmente lesada - núcleo isquémico - enquanto que outra parte se mantém viável durante mais tempo, recuperando a sua funcionalidade se se restabelecer o fluxo – penumbra. O objetivo é restabelecer a circulação na área cerebral acometida, para reverter os danos da hipoperfusão, salvando-se assim a área de penumbra. Sabe-se que com o passar do tempo, a penumbra que circunda o núcleo isquémico é progressivamente recrutada para o núcleo isquémico (2) e é por isso que se difundiu o conceito de que “tempo é cérebro”. Posto isto, torna-se claro que o objetivo na abordagem ao AVCi passa por rapidamente diagnosticar esta patologia e reencaminhar o paciente para revascularização. Como a penumbra acabará por evoluir para enfarte cerebral, se não ocorrer mudança no fluxo, salvar a penumbra é o objetivo das terapias de revascularização.

Atualmente, os tratamentos agudos em Portugal para revascularização, no AVCi, incluem trombólise intravenosa, com alteplase nas primeiras 4.5 horas após última vez visto bem, ou trombectomia mecânica com aplicação de stent ou com aspiração do coágulo, nas primeiras 6 horas após início dos sintomas (3).

Sabe-se que o benefício da trombólise diminui à medida que o tempo desde o início do AVC aumenta, pois o tratamento tardio aumenta o risco hemorrágico em alguns pacientes (4). No entanto, sabe-se também que o crescimento do núcleo isquémico varia de paciente

para paciente. Fatores como o grau de oclusão, a vasculatura colateral existente, ou mesmo níveis de pressão arterial, podem contribuir para a manutenção do fluxo em níveis que ainda permitam a viabilidade do tecido da penumbra, apesar da sua hipoperfusão e consequente disfuncionalidade, atrasando, assim, a sua evolução para núcleo irreversivelmente isquémico. A extensão desta penumbra pode ser estimada através de métodos de imagem.

Atendendo a que uma grande proporção de pacientes chega ao hospital após estes *timings*, principalmente devido aos que acordam já com sintomas, torna-se relevante tentar aumentar a janela terapêutica e investigar quais destes são candidatos a reperfusão tardia, para que mais pacientes sejam abrangidos por estes tratamentos.

Propõe-se então que há pacientes que podem beneficiar de tratamento trombolítico, mesmo após 4.5 horas desde o início dos sintomas. Portanto, pretende-se resumir a evidência existente sobre a viabilidade da utilização de métodos de imagem para a seleção de pacientes que lucrariam com tratamento de reperfusão tardio.

## Capítulo 2

### 2. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia foi feita uma pesquisa bibliográfica, entre os meses de setembro de 2019 e janeiro de 2020, em plataformas como PubMed, Medscape e AHA/ASA Journals, através das palavras “Stroke”, “Cerebrovascular disorders”, “Thrombolysis beyond 4,5 hours”, “Late window thrombolysis”, “Clinical Trial”, “Imaging”, “MRI” e “Perfusion CT”, usadas individualmente ou através de uma combinação destas. Não houve restrição de língua, atribuindo-se maior importância a artigos mais recentes, nomeadamente depois de 2010, não se excluindo, no entanto, artigos anteriores a essa data. Simultaneamente, recorreu-se a Normas de Atuação Clínica e a dados da Direção Geral de Saúde. A escolha dos artigos baseou-se numa primeira fase no seu título e no abstract, sendo que sempre que foi considerada relevante procedeu-se à sua leitura integral. Foi dada prioridade a ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, publicados em revistas indexadas e com elevado número de citações.



## Capítulo 3

### 3. O Acidente Vascular Cerebral

#### 3.1 Epidemiologia

Em Portugal, as doenças cerebrovasculares estão entre os principais causadores de morbidade e mortalidade. Em 2017 o AVC causou 11270 mortes, o que representa 10.2% da mortalidade ao nível nacional (1). Apesar de se ter vindo a assistir a uma melhoria destes indicadores, o AVC gera ainda um elevado número de internamentos hospitalares.

#### 3.2 Patofisiologia do Acidente Vascular Cerebral Isquémico

A oclusão aguda de uma artéria cerebral provoca queda do fluxo sanguíneo na parte afetada do cérebro, provocando sintomas correspondentes à área lesada. Aquando da redução do suprimento sanguíneo para níveis muito baixos, bombas ATP-dependentes nas membranas de células da glia e de neurónios falham, levando a um influxo de sódio e água causando uma redistribuição da água presente no tecido cerebral e edema citotóxico – levando à morte destas mesmas células (3,5,6). Esta falha de aporte energético provoca uma região isquémica irreversivelmente lesionada conhecida como núcleo isquémico. Segue-se uma fase de aumento do conteúdo de água extracelular devido ao influxo, vindo dos vasos, criado pela depleção inicial de sódio e água. À medida que a isquémia continua, a barreira hematoencefálica fica danificada e albumina e proteínas plasmáticas vazam para o espaço extracelular, aumentando a osmolaridade e conseqüentemente aumento da quantidade a água, culminando no edema vasogénico (3,5,6). O ritmo desta evolução varia entre indivíduos.

Fatores como o grau de oclusão, vasculatura colateral existente, ou mesmo dos níveis de pressão arterial, podem contribuir para a manutenção de fluxo na zona à volta do núcleo isquémico em níveis que permitam a integridade das membranas celulares e viabilidade de algum tecido, apesar da sua hipoperfusão, e conseqüente disfuncionalidade (2,3). Assim, dada a reversibilidade da lesão, caso se restabeleça o fluxo, esse tecido recupera a sua função. Portanto, um conceito que importa salientar é o de penumbra. A penumbra circunda o núcleo isquémico de tecido já irreversivelmente danificado, e é progressivamente recrutada para o núcleo isquémico com o aumento da duração da

oclusão do vaso (2). Logo, a progressão do AVCi e o crescimento do núcleo isquémico variam de paciente para paciente, devido aos vasos colaterais existentes ou à tolerância individual do seu tecido cerebral à isquémia. Desta forma, há pacientes capazes de sustentar a viabilidade do tecido hipoperfundido e diminuir a progressão de penumbra para núcleo isquémico por mais tempo (6,7).

### **3.3 Abordagem e Tratamento Atualmente**

Em Portugal, perante um caso suspeito de AVC é ativada a via verde AVC, com avaliação clínica e neurológica (nomeadamente história do início, circunstâncias dos sintomas e escala NIHSS), monitorização, e procede-se aos meios complementares de diagnóstico (8). Os meios complementares de diagnóstico envolvem avaliação laboratorial, eletrocardiograma, caso este não atrase o início do tratamento, e a avaliação imagiológica. Está contemplada nesta avaliação imagiológica a tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica, a TC com angiografia (angioTC), caso estejamos perante pessoa candidata a tratamento mecânico, e a Ressonância magnética (RM) crânio-encefálica, caso haja dúvida do diagnóstico (8). Atualmente, o propósito da avaliação imagiológica é excluir hemorragia intracraniana (HIC) para selecionar os pacientes candidatos a terapêutica fibrinolítica ou mecânica e, caso se aplique, identificação do trombo.

O objetivo da terapêutica aguda é prevenir e/ou reverter a lesão cerebral, ou seja, restaurar a perfusão cerebral para impedir o crescimento do núcleo isquémico, salvando o tecido que se encontra viável mas em hipoperfusão. Desta forma, a penumbra é o alvo da terapêutica trombolítica ou mecânica e é essencial que a avaliação seja rápida para que o início do tratamento seja célere e mais eficaz. Após o tratamento de revascularização de fase aguda, deve-se focar a atenção na prevenção de complicações e nas estratégias de prevenção secundária, especialmente após se estabelecer a etiologia do AVCi, sendo que estes dois últimos pontos não se inserem no âmbito desta dissertação.

Portanto, ao colher a história, se identificarmos um paciente com início de sintomas inferior a 4.5 horas e critérios de elegibilidade para fibrinólise este deve realizar uma TC sem contraste, para excluir HIC. Os critérios que contraindicam a utilização de alteplase encontram-se na tabela 1. Pacientes elegíveis devem ser tratados, sem demora, com alteplase intravenoso 0.9mg/kg (máximo 90mg), dado em perfusão ao longo de 60 minutos com bólus inicial (com 10% da dose total) dado num minuto. Se identificarmos

um paciente não elegível para alteplase, ou cuja terapêutica trombolítica falhou, e se estivermos num centro com uma unidade de AVC com capacidade para realizar procedimentos endovasculares, pode-se ponderar trombectomia mecânica, que deve ser feita até 6h após início dos sintomas. É também fundamental salientar o controlo de outros parâmetros na abordagem aguda como a saturação de oxigénio, a pressão arterial, a temperatura e a glicémia.

Esta foi a abordagem clássica durante algum tempo, no entanto o paradigma tem vindo a mudar. Nas *guidelines* mais recentes da AHA/ASA, há uma nova abordagem para pacientes que se apresentem após os limites temporais até agora praticados. Um paciente que acorde com sintomas, ou que tenha sido visto bem pela última vez há mais de 4.5 horas, e a administração de alteplase possa ser efetuada dentro de 4.5 horas desde a sua descoberta, e se não houver outras contra-indicações, deve-se proceder a uma RM com DWI/FLAIR (recomendação IIa<sup>2</sup>). Se FLAIR não revelar hiperintensidade, a lesão em DWI for inferior a 1/3 do território da artéria cerebral média e o NIHSS for inferior a 25, o paciente deve ser encaminhado para reperfusão, sendo a administração de alteplase realizada da mesma forma que anteriormente (9). Na Europa, os consensos e recomendações mais recentes da ESO, afirmam que alteplase intravenoso é recomendado para pacientes com AVCi com tempo de início desconhecido na presença de *mismatch* DWI/FLAIR na RM (Grau B<sup>3</sup>) (10). Os consensos da ESO também nos dizem que pacientes com início dos sintomas desconhecido, ou última vez vistos bem há 4.5 a 9 horas atrás, podem ter indicação para administração de alteplase intravenoso, se se identificar um padrão de penumbra na TC de perfusão (TCP) ou RM de perfusão (PWI), no entanto são indicações com Grau C<sup>4</sup> (10).

Quanto à trombectomia, o paradigma também se alterou. AngioTC com TCP, ou AngioRM com RM-DWI (com ou sem RM-PWI), entre 6 a 24 horas após última vez vistos bem, podem mostrar *mismatch* entre a área de penumbra e núcleo isquémico, indicando tecido hipoperfundido ainda viável e, desta forma, servirem para selecionar pacientes candidatos a trombectomia mecânica (9). Esta abordagem está dividida em dois grupos. Um composto por pacientes que se apresentam entre a janela de 6 a 16 horas, que serão candidatos a trombectomia caso se demonstre uma oclusão de grande vaso da circulação anterior e cumpram critérios de elegibilidade dos estudos DAWN ou DEFUSE 3 (recomendação nível I<sup>1</sup>) (9). O segundo grupo é composto pelos pacientes que se apresentam na janela temporal de 16 a 24 horas e que, caso evidenciem oclusão de grande vaso, na circulação anterior e cumpram critérios de elegibilidade DAWN poderão ser encaminhados para trombectomia mecânica (recomendação nível IIa<sup>2</sup>) (9). O que os

consensos da ESO recomendam, nesta matéria, é que pacientes que se apresentam no período 6 a 24 horas, com oclusões da artéria carótida interna ou no segmento M1, com NIHSS superior a 6 e sem incapacidade pré-AVC significativa, a sua seleção para tromnectomia pode ser orientada recorrendo a técnicas de perfusão para identificar pacientes com um perfil de imagem tratado nos estudos DAWN e DEFUSE 3 (10).

Porém, estas abordagens mais recentes ainda não são prática habitual no nosso país e algumas delas ainda necessitam de mais evidências para que se possa assegurar um nível de recomendação mais forte.

Tabela 1 - Contraindicações absolutas para administração de alteplase (9)

<b>Contraindicações absolutas para administração de alteplase</b>
- Pressão Arterial >185/110mmHg após tratamento anti-hipertensivo
- Plaquetas <100000/mm <sup>3</sup> ;
- TTPA >40seg, TP >15seg ou INR >1.7
- Uso de heparina nas últimas 24h
- Uso de NOACs nas últimas 48h com alteração dos testes de coagulação ou de atividade do fármaco
- Glicémia <50mg/dL
- Hemorragia digestiva nos últimos 21 dias ou neoplasia gastrointestinal
- Hemorragia intracraniana prévia, atual ou hemorragia subaracnoideia
- Neoplasia intracraniana intra-axial
- Traumatismo craniano agudo ou traumatismo craniano severo nos últimos 3 meses
- Acidente Vascular Cerebral isquémico nos últimos 3 meses
- Cirurgia intracraniana ou intraespinal nos últimos 3 meses
- Endocardite bacteriana
- Dissecção aórtica
- TC que demonstra hipodensidade extensa (>1/3 do território da ACM)
- NIHSS <5 ou défices não incapacitantes

**1. Recomendação I:** Recomendação forte. **2. Recomendação IIa:** Recomendação moderada. **3. Grau B:** Suportado por ensaios clínicos randomizados e revisões estatísticas. **4. Grau C:** Não suportado por ensaios clínicos randomizados fortes, recomendações baseadas em pequenos ensaios clínicos, randomizados ou não.

## Capítulo 4

### 4. As técnicas imagiológicas e os seus avanços

#### 4.1 Técnicas Imagiológicas

Perante a suspeita diagnóstica de AVC é imperativo realizar uma TC Crânio Encefálica para excluir HIC. Para além disso, a imagiologia cerebral tem como objetivos a identificação de uma oclusão de grandes vasos - que pode ser identificada, por exemplo, através de angioTC ou angioRM -, determinar o volume de cérebro já irremediavelmente morto (núcleo isquémico) e estimar o volume cerebral de tecido isquémico mas potencialmente recuperável se se restabelecer o fluxo sanguíneo (penumbra) (3,5,7). Estas técnicas imagiológicas permitem individualizar a estratégia de tratamento que será mais adequada a cada caso (3).

A proporção de pacientes com padrões de penumbra identificáveis nas técnicas de imagem e, conseqüentemente, a proporção de candidatos ótimos a reperfusão, diminui rapidamente com o passar do tempo. Porém, a duração dos sintomas não é um bom critério para determinar se o paciente deve ou não ser sujeito a terapêutica reperfusora (5). A progressão do núcleo isquémico varia de paciente para paciente, devido principalmente à presença de vasos colaterais nos chamados “progressores lentos” que conseguem sustentar um fluxo sanguíneo à área de isquémia, ainda que diminuído, mantendo esta área viável durante mais tempo, fazendo com que o critério temporal seja um método impreciso para determinar a presença e extensão de penumbra (3,5,7,11). A seleção de pacientes baseada nos achados imagiológicos pretende substituir o limitativo conceito de excluir pacientes da terapêutica reperfusora devido à sua chegada tardia ao hospital, pela tomada de decisões relativas ao envio para o referido tratamento tendo em conta o estado da fisiologia cerebral (7).

Sabe-se que núcleos isquémicos com volume inferior a 70mL têm prognóstico mais favorável. Núcleos isquémicos com volume superior a 70-100mL têm pior prognóstico quer o paciente seja submetido a trombólise ou não, para além de predizer um maior risco hemorrágico após reperfusão (7,12). Portanto, será prudente obter estas informações previamente à administração de fármacos fibrinolíticos, independentemente do *timing* em que sejam administrados.

Atualmente em Portugal, as *guidelines* preconizam a realização de uma TC crânio-encefálica sem contraste a todos os pacientes com suspeita de AVC, para exclusão de HIC, e uma angioTC, se houver indicação para tratamento endovascular. A RM crânio-encefálica só é pedida se houver dúvidas no diagnóstico (8). Portanto, só em casos muito restritos é pedida uma RM e o intuito ainda não é de decisão terapêutica mas sim de confirmação diagnóstica. A recorrência a TCP ainda não é tida como opção.

Particularizam-se de seguida a TC sem contraste, a TCP, as ponderações *Diffusion-Weighted Imaging* (DWI), *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) da RM e a RM com perfusão (PWI). Não obstante, é de salientar que outras técnicas imagiológicas estão disponíveis, tais como a neurosonologia, que utiliza eco-doppler e ecografia para examinar artérias intra e extracraniais, permitindo analisar o suprimento vascular do cérebro; a PET/SPECT, que têm aplicações no estudo da patofisiologia cerebral; e a angioTC e angioRM, que são essenciais para a deteção de obstrução de grandes vasos que tem implicações terapêuticas perante um AVCi (13).

## **4.2 Tomografia Computorizada**

### **4.2.1 Tomografia computadorizada sem contraste**

A TC é a primeira linha na suspeita de AVCi. A sua sensibilidade para deteção de alterações precoces de AVCi é baixa e a sua principal função é excluir HIC. Todavia, há sinais de enfarte precoce que podem ser detetados através deste exame imagiológico, como a diminuição da diferenciação da substância cinzenta da substância branca, esbatimento dos sulcos devido a edema e, por vezes, sinal de hiperdensidade num vaso indicando um êmbolo aí alojado (5,7).

### **4.2.2 Tomografia Computorizada com Perfusão**

A TCP, através da administração de contraste e posterior análise da sua intensidade de sinal ao longo do tempo, por um software, mede parâmetros como o fluxo sanguíneo cerebral (CBF), o volume sanguíneo cerebral (CBV), o tempo até o máximo da função residual (Tmax) e o tempo médio de trânsito (TMT) (5,7). Estes parâmetros fornecem dados para o estabelecimento de mapas cerebrais que permitem identificar e estimar o volume do núcleo isquémico e da área de penumbra, sendo que locais em que o CBF e o

CBV são muito baixos correspondem ao núcleo isquémico. Regiões em que o Tmax está aumentado e o CBF e CBV estão parcialmente mantidos, ou seja, regiões com uma menor perfusão que a região contralateral homóloga, corresponderão a tecido hipoperfundido (5). Os critérios estabelecidos para determinar o núcleo isquémico são um Tmax superior a 6 segundos e um valor no mapa CBF inferior a 30%-45% do valor contralateral. A penumbra foi definida como uma área com um Tmax superior a 6 segundos ou, noutros casos, TMT superior a 145%, mas um CBF parcialmente mantido, ou seja, não inferior a 30% do CBF contralateral (3,5). No entanto, os critérios não são imutáveis dado a constante evolução de evidências neste campo. No estudo de *G.W. Albers et al.*, que serviu de base para novas *guidelines* da AHA/ASA, os critérios utilizados para determinar a penumbra foram também Tmax superior a 6 segundos e o núcleo isquémico correspondia a áreas com CBF inferior a 30% do tecido normal (14).

A TCP apresenta algumas vantagens relativamente à RM tais como maior rapidez, maior disponibilidade nos hospitais e o facto de não apresentar obstáculos para pacientes claustrofóbicos, portadores de pacemakers ou portadores de outros dispositivos que impossibilitam a realização de RM (15,16). Tem-se verificado, no entanto, que esta técnica é menos vantajosa quando comparada com a sequência DWI da RM. Isto porque, para além da maior exposição a radiação, a TC apresenta menos cobertura cerebral, há uma fraca standardização nos limiares definidos para os valores de tecido recuperável e pode haver uma grande variabilidade dos resultados, dependendo do tipo de software utilizado no pós-processamento, levando a erros nas medições do núcleo isquémico. Assim, pode haver sobrestimações do núcleo isquémico, levando à exclusão inadequada de pacientes que poderiam beneficiar de trombólise ou, noutro extremo, colocar pacientes em risco aumentado de complicações hemorrágicas ao subestimar o tamanho do núcleo isquémico (3,7,16).

### **4.3 Ressonância Magnética**

A RM emite imagens através do fornecimento de ondas de radiofrequência aos tecidos biológicos. O posterior retorno ao estado basal resulta na emissão de energia que é detetada pelos campos magnéticos fornecendo assim uma imagem. A imagem FLAIR é caracterizada pela ponderação em T2, juntamente com a supressão do sinal do líquido cefalorraquidiano (17). As imagens DWI são obtidas através da avaliação da difusão das moléculas de água.

### 4.3.1 DWI/FLAIR

As sequências Ponderação em T1, Ponderação em T2 e FLAIR da RM não acrescentam muito às informações já obtidas por outros meios de imagem nas primeiras horas após o AVCi (7). A grande vantagem da RM reside na detecção e delineamento precoces do *core* isquêmico usando DWI (3,7). A sequência DWI deteta isquemia mesmo minutos após o seu início. Isto é possível porque a queda do fluxo sanguíneo cerebral causa lesões no metabolismo energético celular e danos irreversíveis, resultando num edema citotóxico e, conseqüentemente, restrição da difusão de moléculas de água no tecido cerebral e um respetivo coeficiente de difusão aparente (ADC) reduzido, levando a um sinal hiperintenso (brilhante) (3,7). Assim, lesões hiperintensas em DWI quase invariavelmente evoluem para isquemia irreversível. No entanto, nas 1 a 4 horas após lesão, a osmolaridade do tecido aumenta com conseqüente aumento absoluto do conteúdo de água que é detetado pela RM ponderada em T2 (17). Logo, a visibilidade das lesões na sequência FLAIR ou na ponderação em T2 dependem de tempo, sendo que após 3 a 6 horas as lesões já se tornam visíveis (18).

Posto isto, cada vez mais se detetam padrões de imagem consistentes com o AVCi precoce. Um deles é o *mismatch* DWI/FLAIR (3,18,19). Acredita-se que este *mismatch* pode indicar a idade da lesão, podendo ser um substituto para o critério do limite temporal, última vez que o paciente foi visto bem, utilizado até agora (18,19). Este padrão é caracterizado pela presença de uma hiperintensidade em DWI com mínima ou sem evidência de hiperintensidade correspondente em FLAIR (19). Isto torna-se particularmente relevante para pacientes cujo início dos sintomas não tenha sido presenciado ou pacientes que acordam com sintomas de AVC.

### 4.3.2 Ressonância Magnética com Perfusão

De forma semelhante à TCP, a RM com PWI também é capaz de fornecer mapas de CBF, CBV, TMT e Tmax (7). Como já referido, a sequência DWI deteta isquemia de uma forma precoce, sendo que a lesão evidenciada em DWI se trata do núcleo isquêmico. O tecido hipoperfundido é identificado com base no prolongamento do Tmax, em PWI, para além de 6 segundos. Inicialmente, as anormalidades da perfusão vistas em PWI correspondem a áreas maiores que as detetadas em DWI, porém, se nada for feito, com o passar do tempo as lesões centrais de DWI (núcleo isquêmico) aumentam e preenchem a área observada

primariamente em PWI como área de risco de isquemia (20). Como consequência, isto conduzirá a perda de tecido cerebral (20). Portanto, a estimativa da penumbra pode ser efetuada através do *mismatch* DWI/PWI.



## Capítulo 5

### 5. Ensaaios Clínicos

As *guidelines* tradicionais preconizam um tempo limite de 4.5 horas desde o início dos sintomas para a possibilidade de administração de alteplase. No entanto, têm decorrido diversos estudos que põem a hipótese da extensão da janela terapêutica para além desse limite. Para isso, têm o apoio das técnicas imagiológicas para a seleção dos candidatos.

#### 5.1 Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial in Acute Stroke (EPITHET)

Entre 2001 e 2007, decorreu um dos primeiros grandes estudos nesta problemática, o EPITHET. Pretendeu testar se pacientes com penumbra visível através de DWI/PWI respondem, de forma positiva e segura, à administração de alteplase 3 a 6 horas após início do AVCi, e se este promove reperfusão e se atenua o crescimento do núcleo isquémico (21). Na variável primária avaliou-se o crescimento do núcleo isquémico entre o início e o dia 90. Entre as variáveis secundárias averiguou-se se se atingia mais frequentemente *outcome* funcional no dia 90, avaliado através da escala de Rankin modificada (mRS), no grupo de alteplase. Pacientes que não tinham *mismatch* imagiológico foram incluídos no estudo, no entanto não foi possível inferir sobre o impacto do critério de *mismatch* visto que apenas 14% dos pacientes não tinham *mismatch* (21).

Este estudo permitiu confirmar que a reperfusão é aumentada pela administração de alteplase no período de 3 a 6 horas, correlaciona-se com menor crescimento do núcleo e com melhores *outcomes* neurológicos e funcionais (21). Para além disso, o grupo com *mismatch* e randomizado para alteplase apresentou um menor crescimento do núcleo isquémico, maior reperfusão e *outcome* funcional mRS 0-1 15% superior ao grupo do placebo. Este último valor, embora não seja significativo, vai de encontro a estudos feitos para o uso de alteplase no período 0 – 3 horas (21). Apesar de modestos, estes resultados abriram caminho para novos estudos.

## 5.2 Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)

EXTEND trata-se de um estudo que decorreu entre 2012 e 2018. Contempla pacientes com AVCi que se apresentam entre as 3 ou 4.5 horas e 9 horas após o início do AVCi ou com sintomas de AVC ao acordar, se se apresentar dentro de 9 horas a partir do ponto médio da duração do sono. Seguidamente, são submetidos a TCP ou RM (DWI e PWI). Os pacientes que apresentem na sua imagiologia um volume de núcleo isquémico inferior a 70 ml, relação penumbra/núcleo isquémico superior a 1,2 e *mismatch* absoluto superior a 10 ml, encontram-se aptos para o estudo (11). É critério de exclusão, entre outros, um núcleo isquémico superior a 1/3 da ACM. Posteriormente são randomizados para alteplase ou o placebo (12).

Pretende-se testar se pacientes selecionados com AVCi com padrão de penumbra significativo terão melhores resultados clínicos com a administração de alteplase até 9 horas após o início do AVCi, em comparação com aqueles tratados com os cuidados preconizados sem alteplase intravenoso (22). Portanto, a variável primária a avaliar é o alcance de mRS 0-1 no 90<sup>o</sup> dia.

Daqui resultou que, após ajuste para idade e gravidade do NIHSS de base, 35,4% dos pacientes tratados com alteplase versus 29,5% dos tratados com placebo, alcançaram mRS de 0 a 1 ( $p = 0.04$ ), tendo sido a hipótese nula rejeitada (11,23). Não foram observadas diferenças, estatisticamente significativas, na análise da distribuição da mRS devido ao tamanho pequeno da amostra. Porém, uma proporção maior de pacientes tratados com alteplase teve melhoria neurológica precoce, alcançou mRS 0-2 no dia 90 e teve evidências de recanalização na imagem e reperusão às 24 horas. Como esperado, os pacientes tratados com alteplase apresentaram mais HIC sintomática (11). Mesmo assim, *Ma et al.* concluem que o uso de alteplase em pacientes selecionados, através de imagem entre 4.5 e 9 horas após o início do AVC, ou ao acordar com sintomas de AVC, resultou em nenhum ou em menores défices neurológicos com mais frequência do que o uso de placebo (23). *Ma et al.* não deixam, no entanto, de salientar a necessidade de novos estudos, dado que o término precoce deste estudo, sem atingir a amostra inicialmente pretendida, terá tido implicações nos resultados (23).

### **5.3 European Cooperative Acute Stroke Study 4 (ECASS4)**

Seguiu-se, entre 2014 e 2017, este estudo, fase III, que também incorpora pacientes com AVCi que se apresentam nas 4.5 e 9 horas após o início do AVC. Quando atendem aos requisitos clínicos, NIHSS 4–26 e mRS pré-AVCi de 0 a 1, são submetidos a RM com visualização das ponderações DWI e PWI. Os critérios imagiológicos de inclusão são: volume de núcleo isquêmico inferior a 100 ml, *mismatch* penumbra/núcleo isquêmico superior a 1,2 e *mismatch* absoluto superior a 20 ml. Os pacientes que são abrangidos por estes critérios são randomizados a placebo ou alteplase. O objetivo é testar se pacientes com AVCi selecionados com *mismatch* em DWI/PWI têm melhores resultados clínicos quando tratados com alteplase intravenoso em comparação com o placebo nas 4.5 a 9 horas após o início do AVCi (24). Mais uma vez a variável primária é mRS no dia 90 (24,25). Entraram no estudo 119 pacientes o que conferiu uma amostra pequena que acabou por limitar a força estatística dos resultados. *Ringleb et al.* obtiveram resultados que vão de encontro aos publicados até aqui, mostrando *odds ratio* mais favoráveis ao grupo de alteplase, no entanto, com resultados neutros na variável primária devido aos amplos intervalos de confiança, impedindo o estabelecimento de vantagem significativa do rtPA (24).

### **5.4 MR WITNESS: A Phase IIa Safety Study of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in MRI-Selected Patients (MR WITNESS)**

MR WITNESS foi um estudo que decorreu entre 2011 e 2015. Trata-se de um estudo de fase IIa, multicêntrico, que também se engloba no tema do tratamento do AVC fora dos *timings* preconizados, no entanto direciona-se para pacientes cujo início dos sintomas não foi presenciado e não é conhecido. À luz das *guidelines* atuais, estes pacientes não reúnem critérios para trombólise (26). Porém, como referido anteriormente, há evidências de que um *mismatch* DWI/FLAIR pode ser compatível com AVCi de início recente colocando dessa forma viável a recorrência a trombólise. Assim, este ensaio clínico pretende avaliar a segurança da administração de alteplase, com base no *mismatch* DWI/FLAIR, em pacientes cujo tempo de evolução dos sintomas não é conhecido e que tenham decorrido menos de 4.5 horas desde a descoberta desses sintomas (19). Este estudo inclui uma restrição temporal (tratamento dentro de 4.5 horas após a primeira deteção dos sintomas)

e uma restrição tecidular (*mismatch* DWI/FLAIR - *mismatch* esse que corresponde a lesão hiperintensa em DWI e ausência ou sinal mínimo, na região correspondente à da restrição de difusão, em FLAIR) (19). A variável primária avaliada foi a segurança do alteplase, através da manifestação de critérios de HIC sintomática, e a variável secundária foi o risco de edema cerebral sintomático (19). Este estudo contou com 80 participantes e demonstrou que alteplase intravenoso, nestas condições, não aumenta o risco de HIC sintomática ou assintomática, edema cerebral sintomático ou mortalidade, quando comparada ao braço de trombólise do estudo ECASS-3 (19). *Schwamm et al.* também demonstram a viabilidade do uso das técnicas mencionadas de RM, dado que o tempo mediano desde o começo da realização da RM e a trombólise foi inferior a 1 hora. Assim, este estudo abre portas para novos estudos randomizados ao afirmar que se confirma a segurança de alteplase. Contudo, apontam-se algumas limitações nomeadamente a possível exclusão de casos de AVCi mais severos, condicionando os bons resultados, e a inexistência de controlos para comparar resultados (19). Independentemente disso, este estudo de segurança é um passo importante para garantir que os indivíduos com início de sintomas não testemunhado não sejam excluídos de hipóteses de tratamento potencialmente valiosas (19).

## **5.5 Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke (WAKE UP)**

O ensaio clínico WAKE UP debruça-se de forma semelhante sobre a problemática dos pacientes que não sabem a duração dos sintomas ou acordaram com sintomas. Mais uma vez, tendo em conta o antigo paradigma, estes pacientes não estão aptos para trombólise. No entanto, sob a premissa de que é possível estimar o tempo de evolução desde o início da lesão através da RM, este estudo utiliza o *mismatch* DWI/FLAIR para seleção de pacientes candidatos a trombólise (17). Como já foi salientado, este *mismatch* funciona como marcador de idade da lesão. Assim, estamos perante um estudo ligeiramente diferente dos apresentados anteriormente, já que ao contrário das técnicas que usam difusão-perfusão que indicam viabilidade tecidular, o *mismatch* DWI/FLAIR indica idade da lesão, uma informação que se desconhece perante doentes que não sabem a duração dos seus sintomas de AVCi (17).

Este estudo decorreu entre 2012 e 2017 e o seu objetivo é testar a eficácia e a segurança de trombólise intravenosa com rtPA em pacientes com início desconhecido dos sintomas (17).

Doentes foram selecionados com base na hiperintensidade em DWI com ausência de hiperintensidade em FLAIR, o que indica que o AVCi ocorreu aproximadamente nas 4.5 horas anteriores (27). Posteriormente foram randomizados para alteplase ou placebo. A amostra total foi de 424 pacientes, dos quais 217 receberam alteplase e 207 receberam placebo. Mais uma vez a variável primária era a escala de mRS 0 a 1 no 90º dia (17,27). Esta revelou um resultado favorável e estatisticamente significativo, com 53.3% dos pacientes do grupo de alteplase a atingirem 0 ou 1 na mRS aos 90 dias em comparação com 41.8% no grupo de placebo (27). As variáveis secundárias também mostraram no geral bons resultados, nomeadamente o score de *outcome* favorável global que compreende análise de mRS, o NIHSS, o Índice de Barthel e a Escala de Coma de Glasgow, no entanto, devido ao tamanho da amostra, estes resultados das variáveis secundárias não são fiáveis para a inferência para a população geral (27).

Tabela 2- Tabela sumária comparativa dos ensaios clínicos.

\*Amostra e resultados apenas dos pacientes com *mismatch*. \*\*RR: foi disponibilizado o valor do *risk ratio* no estudo.

Nome	Janela terapêutica	Amostra	Técnica imagiológica utilizada	Resultados da variável mRS 0- 1 aos 90 dias			Valor p
				Alteplase	Placebo	Odds ratio	
EPITHET (21) (2001-2007)	3h-6h	37 alteplase*; 43 placebo*	RM DWI/PWI	36%*	21% *	-	0.153
ECASS-4 (24) (2014-2017)	4.5h-9h	60 alteplase; 56 placebo	RM DWI/PWI	35%	28.6%	1.346	0.458
EXTEND (23) (2010-2018)	4.5h-9h Se sintomas ao acordar: até 9h desde ponto médio do sono	113 alteplase; 112 placebo	RM DWI/PWI ou TCP	35.4%	29.5%	1.44 (**RR)	0.04
WAKE UP (27) (2012-2017)	Tempo de evolução desconhecido	246 alteplase; 244 placebo	RM DWI/FLAIR	53.3%	41.8%	1.61	0.02

Tabela 3 - Escala de Rankin modificada

0	Assintomático
1	Sintomático sem incapacidade (capaz de realizar as atividades habituais)
2	Incapacidade ligeira (incapaz de realizar todas as atividades habituais, mas capaz realizar necessidades pessoais sem assistência)
3	Incapacidade moderada (requer ajuda para as atividades mas capaz de caminhar sem assistência)
4	Incapacidade moderada a grave (incapaz de caminhar e de realizar necessidades pessoais sem assistência)
5	Incapacidade grave (acamado, incontinente, requer cuidados constantes)
6	Óbito

## Capítulo 6

### 6. Discussão

Os resultados obtidos nos estudos acima especificados fornecem novas informações para o tratamento de pacientes fora dos *timings* de administração de alteplase até agora preconizados. Podemos dividir este tema em duas partes. Uma dedicada à utilização de DWI/FLAIR, como marcador de tempo de lesão, e outra à utilização de métodos de perfusão, que tem por objetivo identificar áreas de penumbra.

#### 6.1 Tempo de início de sintomas desconhecido ou sintomas ao acordar

Quanto à estimativa do tempo de lesão nos pacientes cujo tempo de evolução é desconhecido ou que acordaram com sintomas, verificamos que dois ensaios clínicos (MR WITNESS e WAKE UP) se debruçam sobre esta questão. Ambos se baseiam na premissa de que é possível estimar a evolução dos sintomas com base nos achados imagiológicos. Para além disso, como já salientado, as alterações fisiológicas não acontecem ao mesmo ritmo em todos os pacientes pelo que esta tradução imagiológica é mais justa que depender do tempo decorrido.

O ensaio clínico MR WITNESS foi desenhado para perceber a segurança de alteplase em populações selecionadas com *mismatch* DWI/FLAIR. As conclusões deste ensaio propõem que não há risco aumentado de HIC sintomática ou edema cerebral sintomático, em relação aos já admitidos para o tratamento dentro dos *timings* preconizados, incentivando à realização de novos ensaios clínicos a comprovar o risco-benefício de alteplase nestes casos. No entanto, apresenta limitações tais como uma pequena amostra, não ser um estudo com controlo por placebo e exclusão de AVCi mais graves, condicionando os resultados.

O estudo efetivamente mais relevante neste campo é o WAKE UP. Apesar de alguns estudos anteriores, no campo da trombólise para além das 4.5 horas desde a última vez vistos bem, terem chegado a resultados nulos ou neutros, WAKE UP foi o primeiro que mostrou resultados positivos. Assim, os achados DWI/FLAIR, em pacientes cujo início do

AVCi é desconhecido, permitem ajudar na decisão terapêutica. Perante pacientes que acordam com sintomas de AVCi vale a pena investigar se existe padrão imagiológico de AVCi de início recente, como o identificado pelo DWI/FLAIR, que justifique administração de alteplase, pois com o avançar das horas desde o início do AVCi, a trombólise com alteplase vai-se tornando menos benéfica. Portanto, perante um caso de desconhecimento de início de sintomas (quer por se ter acordado com défices, quer por estes não terem sido presenciados) é interessante proceder-se a RM e averiguar se estão também reunidos o resto dos critérios de inclusão utilizados no ensaio clínico WAKE UP (ver tabela 3). Estes resultados permitiram a introdução de uma nova recomendação nas últimas *guidelines* da AHA/ASA, com estas orientações atrás mencionadas.

Tabela 4- Critérios de elegibilidade para alteplase baseados no ensaio clínico WAKE UP (9,17)

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<p><b>Critérios clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral isquêmico agudo com início desconhecido dos sintomas (por exemplo, sintomas de acidente vascular cerebral reconhecidos ao acordar)</li> <li>- Última vez visto bem (ausência de sintomas neurológicos) há mais de 4,5h até ao início de tratamento</li> <li>- Défice neurológico incapacitante mensurável (comprometimento de um ou mais dos seguintes: linguagem, função motora, função cognitiva, função oculomotora, visão, <i>neglect</i>)</li> <li>- Idade entre 18 e 80 anos</li> <li>- O tratamento pode ser iniciado dentro de 4,5 h após o reconhecimento dos sintomas</li> <li>- Consentimento informado por escrito do paciente ou responsável (em conformidade com a legislação europeia e nacional e dependendo do comitê de ética competente)</li> </ul> <p><b>Critérios imagiológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Realização de RM com DWI e FLAIR que mostre <i>mismatch</i> DWI/FLAIR</li> </ul>	<p><b>Critérios clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombectomia mecânica planeada</li> <li>- NIHSS &gt;25</li> <li>- Contraindicação ao tratamento com alteplase</li> <li>- Contraindicação para realização de RM</li> </ul> <p><b>Critérios imagiológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesão DWI superior 1/3 da artéria cerebral média ou superior a 1/2 do território da artéria cerebral anterior ou da artéria cerebral posterior ou superior 100 ml</li> </ul>

## 6.2 Início dos sintomas há mais de 4.5 horas

Já no que concerne à recorrência a técnicas imagiológicas para identificar padrões de penumbra, os estudos EPITHET, ECASS-4 e EXTEND são os que se desenrolaram neste campo. Apesar dos resultados do estudo WAKE UP aumentarem a proporção de pessoas

candidatas a trombólise, continuam a ser excluídos alguns pacientes com tecido cerebral recuperável que chegam após a janela terapêutica das 4.5 horas (28). Esta abordagem difere da anterior porque em vez de indicar tempo de lesão, as técnicas de perfusão indicam viabilidade do tecido cerebral. O padrão de *mismatch* traduz tecido comprometido que poderá recuperar com o restabelecimento da perfusão sanguínea, a penumbra, que é o alvo da terapêutica com trombolíticos. O estudo EPITHET foi dos primeiros e, apesar dos resultados não terem sido satisfatórios, serviu de base para que novos estudos pudessem reformular hipóteses e metodologias. Por exemplo, com base nos dados de EPITHET os parâmetros de perfusão para definir penumbra e para quantificar o *mismatch* foram atualizados no estudo ECASS-4 no sentido de se atingir uma melhor resposta à terapêutica de reperfusão (25).

O estudo ECASS-4 tem como principal limitação o tamanho da amostra e como tal não demonstrou o benefício clínico do tratamento com trombólise 4.5 a 9 horas após o início do AVCi, apesar da tendência positiva encontrada. Contudo, isto não significa que o alteplase não seja eficaz dentro desse período de tempo, pois o tamanho da amostra necessário não foi atingido, provocando uma perda da significância dos resultados (24).

O estudo mais relevante neste campo foi o EXTEND, que atingiu resultados estatisticamente significativos quanto à variável primária (mRS de 0-1 aos 3 meses), mostrando que pacientes submetidos a terapêutica com rtPA ficam com menos disfunção neurológica e serão mais independentes do que pacientes submetidos a placebo.

Posteriormente, foram também realizadas meta-análises com estes estudos, introduzindo mais informações. *Campbell et al.* analisaram os dados dos pacientes que entraram nos ensaios EXTEND, ECASS4 e EPITHET, com o objetivo de avaliar como variável primária mRS 0 a 1 aos 3 meses, ajustada para a idade e gravidade do NIHSS (28). Observou-se que 76 (36%) de 211 pacientes no grupo alteplase e 58 (29%) de 199 pacientes no grupo placebo alcançaram resultado funcional na mRS 0 ou 1 em 3 meses (OR=1.86; p=0,011)(28). Como seria de esperar, houve um maior número de casos de HIC sintomática no grupo de alteplase, este foi 4% superior ao grupo placebo, sendo semelhante aos valores encontrados em ensaios anteriores de alteplase na janela terapêutica até as 4.5 horas (28).

Assim, tudo indica que no período 4.5 a 9 horas desde o início de sintomas há vantagens em submeter os pacientes a técnicas de perfusão para avaliar a presença ou não de critérios de penumbra compatíveis com os destes estudos (28,29). Os consensos da ESO já

preveem esta mudança de paradigma, porém aguardam mais ensaios randomizados. Mais evidências são então necessárias para reforçar estas hipóteses de tratamento e, desta forma, permitir que esta nova opção terapêutica possa ser aplicada, em segurança, à população geral.



## Conclusões

As lesões de isquémia dos pacientes, vítimas de AVCi não progridem todas à mesma velocidade. Contudo, atualmente em Portugal a terapêutica trombolítica tem o mesmo limite temporal para todos os pacientes. O objetivo desta terapêutica é salvar a penumbra e técnicas imagiológicas, como TCP, RM com DWI e PWI, permitem representar e inferir sobre o ponto de evolução em que está penumbra e o núcleo isquémico.

Sabe-se que grande parte dos pacientes chegam ao hospital após os *timings* preconizados, quer seja porque acordaram com sintomas, quer seja por não se saber o início destes, ou por outras razões. Assim, aumentar o tempo da janela terapêutica poderia beneficiar um maior número de pacientes. Porém, este aumento do tempo de janela tem de ser parcimonioso pois o alteplase tem riscos associados, nomeadamente riscos hemorrágicos. Portanto, é de extrema importância avaliar a elegibilidade dos pacientes. Esta é feita através das técnicas de imagem que permitem averiguar a existência de *mismatch* núcleo-penumbra favorável ou que permitem averiguar o tempo de lesão quando este não se sabe. A seleção de pacientes pode ser feita através de TCP, que está mais facilmente disponível nos hospitais e é mais rápida, ou de RM, que é mais sensível para enfarte e permite tanto técnicas de perfusão como uma abordagem DWI/FLAIR. O clássico, mas limitativo, paradigma de limite temporal restrito a 4.5 horas desde última vez visto bem tem vindo a mudar. Novas evidências têm surgido no campo da reperfusão tardia. A trombectomia mecânica é uma opção que também sofreu alterações nos *timings* de possibilidade de administração e é atualmente aceite como terapêutica de reperfusão tardia, se se cumprirem alguns critérios, mas não está disponível em todos os centros de AVC. A trombólise é a alternativa. Os ensaios clínicos que têm vindo a surgir dão-nos novas perspetivas e trazem esperanças para o tratamento trombolítico tardio.

Portanto, perante um paciente cujo início de sintomas foi há mais de 4.5 horas e menos de 9 horas, TCP ou RM DWI/PWI que demonstrem uma relação superior a 1,2 entre o volume cerebral em hipoperfusão e o volume do núcleo isquémico, uma diferença absoluta deste volume superior a 10 ml e um volume do núcleo isquémico inferior a 70 ml, podem guiar a elegibilidade para o tratamento trombolítico. Os resultados positivos dos ensaios clínicos e meta-análises reforçam a plausibilidade de se implementar esta abordagem na prática clínica, no entanto mais ensaios clínicos randomizados são vantajosos e necessários para solidificar estas evidências. Em pacientes cujo tempo de evolução não é conhecido pode-se também recorrer à abordagem mencionada, todavia, como primeira

linha, deve-se submeter o paciente a RM DWI/FLAIR. Neste caso se apresentar hiperintensidade em DWI inferior a um terço do território da ACM e sinal ausente em FLAIR, pode também guiar o tratamento com alteplase, se existir possibilidade da sua administração dentro de 4.5 horas desde o reconhecimento de sintomas. Esta abordagem já está contida nas *guidelines* americanas. Não obstante, importa salientar o risco aumentado de hemorragia intracraniana do tratamento com alteplase. Assim, é relevante ter em conta este possível efeito adverso e saber como abordá-lo.

Em suma, as investigações relativas a trombólise após as 4.5 horas têm tido muitos avanços. As evidências apontam para que esta seja uma opção terapêutica eficaz e com resultados muito satisfatórios.

## Bibliografia

1. Portal do INE [Internet]. [citado 28 de Dezembro de 2019]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_destaques&DESTAQUE\\_Sdest\\_boui=345373282&DESTAQUESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUE_Sdest_boui=345373282&DESTAQUESmodo=2)
2. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: Historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(SUPPL. 1):2–8.
3. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. *Eur J Radiol.* 2017;96(May):162–72.
4. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, et al. Mismatch-based delayed thrombolysis: A meta-analysis. *Stroke.* 2010;41(1).
5. Wannamaker R, Buck B, Butcher K. Multimodal CT in Acute Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(9).
6. Huang X, Alakbarzade V, Khandanpour N, Pereira AC. Management of a wake-up stroke. *Pract Neurol.* 2019;19(4):326–31.
7. Kamalian S, Lev MH. Stroke Imaging. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2019;57(4):717–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.02.001>
8. DGS. Norma de Orientação Clínica nº 015/2017 - Via Verde do Acidente Vascular Cerebral no Adulto. Direção Geral da Saúde [Internet]. 2017;1–25. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0152017-de-13072017.aspx>
9. 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. *Stroke* [Internet]. Dezembro de 2019;50(12). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>

10. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):307–17.
11. Leira EC, Muir KW. EXTEND Trial. *Stroke* [Internet]. Setembro de 2019;50(9):2637–9. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.026249>
12. Ma H, Parsons MW, Christensen S, Campbell BCV, Churilov L, Connelly A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*. 2012;7(1):74–80.
13. Hennerici M, Freitas G, Bogousslavsky J. *Imaging in Stroke*. Hennerici M, editor. Remedica Group; 2003.
14. 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. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–18.
15. García-Bermejo P, Calleja AI, Pérez-Fernández S, Cortijo E, Del Monte JM, García-Porrero M, et al. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: A case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(1):31–7.
16. Sztrihá LK, Manawadu D, Jarosz J, Keep J, Kalra L. Safety and clinical outcome of thrombolysis in ischaemic stroke using a perfusion CT mismatch between 3 and 6 hours. *PLoS One*. 2011;6(10):1–5.
17. Thomalla G, Fiebach JB, Østergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*. 2014;9(6):829–36.
18. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas JL, et al. MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: Implications for patients with unknown onset time. *Radiology*. 2010;257(3):782–92.

19. 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* [Internet]. Maio de 2018;83(5):980–93. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.25235>
20. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lövblad KO, Edelman RR, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997;41(5):581–9.
21. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299–309.
22. Dagonnier M, Howells DW, Donnan GA, Dewey HM. Recruitment to trials of late thrombolysis: Lessons from the EXTEND study. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(7):1215–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.10.033>
23. 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. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795–803.
24. 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. *Int J Stroke*. 2019;14(5):483–90.
25. Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke*. 2016;11(2):260–7.
26. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, *Stroke*. 2018. 46–110 p.

27. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–22.
28. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139–47.
29. Thomalla G, Gerloff C. Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(4):521–9.