

GUILHERME GARLIPP TEDESCHI

**EFEITO DA TROMBÓLISE COM rt-PA NA EVOLUÇÃO
MOTORA E ESPESSURA CORTICAL DE PACIENTES COM
AVEI**

Campinas
2012



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

Efeito da trombólise com rt-PA na evolução motora e espessura cortical de pacientes com AVEI

Guilherme Garlipp Tedeschi

Tese de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP para obtenção de título de Mestre em Fisiopatologia Médica, área de concentração em Neurociências. Sob orientação do Prof. Dr. Fernando Cendes.

Campinas, 2012.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

T228e Tedeschi, Guilherme Garlipp, 1981 -
Efeito da trombólise com rt-PA na evolução motora e
espessura cortical de pacientes com AVEI / Guilherme
Garlipp Tedeschi. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Fernando Cendes.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Acidente vascular isquêmico. 2. Ressonância
magnética. 3. Fisioterapia. 4. Acidente vascular
cerebral. 5. Reabilitação. I. Cendes, Fernando. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Effect of thrombolysis with rt-PA on the motor evolution and cortical thickness of stroke patients.

Palavras-chave em inglês:

Ischemic stroke

Magnetic resonance

Physiotherapy

Stroke

Rehabilitation

Área de Concentração: Neurociências

Titulação: Mestre em Fisiopatologia Médica

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Florindo Stella

Lilian Teresa Bucken Gobbi

Data da defesa: 31-01-2012

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Guilherme Garlipp Tedeschi

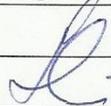
Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:

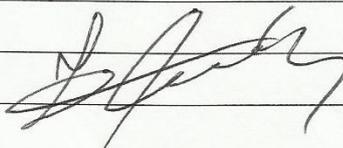
Professor (a) Mestre (a) Lilian Teresa Bucken Gobbi



Professor (a) Mestre (a) Florindo Stella



Professor (a) Mestre (a) Fernando Cendes



Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/01/2012

Este trabalho é dedicado à minha esposa e família, que por todo o período de luta e mudança estavam presentes para me incentivar e muitas vezes me orientar para que pudesse concluí-lo com paciência, persistência e seriedade

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram positivamente para a realização deste trabalho, entre elas, em especial, a minha esposa, que sempre esteve ao meu lado e independentemente do obstáculo, me deu apoio e incentivo com muito amor e compreensão.

Agradeço ao meu orientador Dr. Fernando Cendes, que por muitas vezes me ajudou, não somente com as dificuldades durante a elaboração do projeto, mas também com as mudanças pessoais e profissionais ocorridas durante o período.

Aos meus pais (Hélio e Christina), sogros (Albino e Conceição), avós (Moacyr e Mafalda) e tios (Celinha e Roni), que de longe foram os principais responsáveis pela minha retaguarda educacional e financeira.

Agradeço ao meu falecido avô, Moacyr Garlipp, tudo que me deixou ensinado tanta paz de espírito, educação, bom humor e sobretudo bondade com o próximo. Meu maior exemplo de honestidade e paciência.

Agradeço à meus irmãos (Mari e Helinho) e a meus cunhados (Rodrigo, Natasha, Lucas e Camila), que nunca me deixaram faltar com alegria em nossos encontros.

À minha querida sobrinha (Lara), que não faz ideia do que seja uma tese de mestrado, mas que com apenas dois anos, de forma genial, me enche com uma enorme energia para lutar e crescer todos os dias.

Aos meus amigos, agradeço cada segundo de companhia, mesmo estando muitas vezes longe, pois sei que com eles posso contar a qualquer instante.

Em especial, agradeço à FAPESP pelo apoio financeiro e institucional.

RESUMO

Introdução: O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma importante doença, com enorme implicação em fatores sociais e econômicos em todo o mundo, sobretudo no Brasil, onde é classificado como a maior causa de morte de origem cardiovascular, além de ser a principal responsável por grave morbidade, que traz incapacidade funcional e dependência ao paciente.

A terapia com o Fator Ativador do Plasminogênio Tecidual (rt-PA), na fase aguda, imediatamente pós ictus do AVE, vem sendo muito utilizada mundialmente para o restabelecimento da circulação cerebral no AVE isquêmico, com grande influência na recuperação das habilidades motoras.

Diversas são as formas de quantificar os danos ocorridos pelo AVE, entre eles o exame de Ressonância Magnética (RM), que é capaz de apresentar resultados precisos para diagnóstico clínicos e outros tipos de investigação menos explícitos, que contribuem para a mensuração da lesão celular e sua consequente recuperação.

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo principal, avaliar a espessura cortical dos pacientes, em dois diferentes períodos do AVE (Agudo e Crônico) e estabelecer associações em relação à função motora e o tempo de início da trombólise.

Metodologia: Pacientes (33) com AVE isquêmico, trombolizados (T) e não trombolizados (NT), foram avaliados com RM e escalas funcionais (Fugl Meyer, MIF e FAC) em dois momentos da evolução da doença, sendo o agudo com 62,67 dias após o AVE e o crônico (follow up) com 419,22 dias após AVE. O tempo de início de tratamento com o trombolítico foi dividido em mais de 150 minutos (Grupo D) e Menos de 150 minutos (Grupo A). A análise estatística foi realizada pelo programa *Freesurfer*, ferramenta *Qdec*, que analisou as imagens ($p < 0,05$) e pelo programa *Systat 9*.

Resultados: A análise de todas as imagens (agudo e crônico) mostrou maior espessura cortical no grupo crônico, sendo que o mesmo ocorre para o grupo T na fase crônica, para o grupo A na fase aguda e para o grupo D na fase crônica. Observou-se aumento na espessura cortical de áreas cerebrais específicas (Wernicke e giro pré central) entre as fases aguda e crônica. Observou-se também ganho funcional significativo ($p < 0,05$) em relação às escalas Fugl Meyer e MIF entre os períodos agudo e crônico.

ABSTRACT

Introduction: Stroke is an important disease with great implications in social and economic factors around the world, especially in Brazil, where is ranked as the first cardiovascular cause of death and the main cause of morbidity, which generates functional disability and some level of dependence on the patient.

Thrombolysis with *tissue plasminogen activator factor* (rt-PA) on acute phase of stroke, immediately after ictus, has been widely used worldwide for the restoration of cerebral circulation in ischemic stroke, with great influence on the recovery of motor skills.

There are several ways to quantify the damage incurred by stroke, including magnetic resonance imaging (MRI), which is able to provide accurate results for diagnostic and other not too explicit research results that contribute to the measurement of cell damage and its subsequent recovery.

Objective: The main objective of the present study is to evaluate cortical thickness in two different periods of the stroke (Acute and Chronic) and establish associations in relation to motor function and the time of thrombolysis.

Methodology: Patients (33) with ischemic stroke were evaluated with MRI and functional scales (Fugl Meyer, FIM and FAC) in two stroke stages, the acute phase with 62.67 days post-stroke and chronic phase (follow up), with 419.22 days after stroke. The time of thrombolytic treatment was divided into more than 150 minutes (Group D) and less than 150 minutes (Group A). MRI images statistical analysis were performed by the software *Freesurf*, *Qdec tool* ($p < 0.05$) and other analysis were performed by *Systat 9*.

Results: The analysis of all images showed increased cortical thickness in chronic group. Same results were found at T group in the chronic phase, at A group in acute phase and at D group in the chronic phase. Increased cortical thickness was observed in specific areas (Wernicke and precentral gyrus) between acute and chronic phases. Functional gain was significant ($p < 0.05$) compared to the scales Fugl Meyer and FIM periods between acute and chronic.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AVE: Acidente Vascular Encefálico
- AVEH: Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico
- AVEI: Acidente vascular Encefálico Isquêmico
- HAS: Hipertensão Arterial Sisteêmica
- rt-PA: Fator Ativador do Plasminogênio Tecidual
- ONB: Oxigenoterapia Normobárica
- RM ou MRI: Ressonância Magnética
- fMRI: Ressonância Magnética Funcional
- DTI: Diffusion Tensor Imaging
- AVDs: Atividades de Vida Diárias
- SNC: Sistema Nervoso Central
- ACM: Artéria Cerebral Média
- TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- NT: Grupo sem tratamento com o trombolítico
- T: Grupo com tratamento com o trombolítico
- SIDE: Lateralidade da lesão (hemisfério acometido)
- GENDER: Gênero
- ID: Identificação dos pacientes
- TIME: Tempo de início do tratamento com o trombolítico
- FM: Escala Fugl-Meyer
- MIF: Escala Medida da Independência Funcional
- FAC: Escala Medida de Independência da Marcha (Functional Ambulatory Category)
- A: Grupo trombolizado com com tempo igual ou menor a 150 minutos
- D: Grupo trombolizado com tempo maior que 150 minutos
- Pré: Grupo de pacientes na fase aguda do AVE
- Pós: Grupo de pacientes na fase crônica do AVE
- PC: Giro pré central
- WER: Área de Wernicke

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

❖ **Página 27 – Tabela 1.**

- Características dos pacientes envolvidos na pesquisa.

❖ **Página 29 – Figura 1.**

- Fluxograma representativo do desenvolvimento da pesquisa.

❖ **Página 32 – Figuras 2 e 3.**

- Imagens agudas X crônicas; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical no grupo crônico.
- Imagens T X NT; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical no grupo T.

❖ **Página 33 – Figuras 4 e 5.**

- Imagens agudas e crônicas; comparação entre D e A; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical em D.
- Imagens agudas; comparação entre A e D; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical em A.

❖ **Página 34 – Figuras 6 e 7.**

- Imagens crônicas; comparação entre A e D; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical em D.
- Comparação entre hemisférios afetado e normal; valores agudos (pré) e crônicos (pós); regiões do giro pré central (PC) e área de Wernicke (WER).

❖ **Página 35 – Figuras 8 e 9.**

- Comparação entre fase aguda (pré) e crônica (pós) dos hemisférios acometido e não acometido do Giro pré central.
- Comparação entre fase aguda (pré) e crônica (pós) dos hemisférios acometido e não acometido da área de Wernicke.

❖ **Página 36 – Figuras 10 e 11.**

- Gráfico comparativo da evolução da pontuação da escala funcional de Fugl-Meyer (FM) entre os períodos agudo e crônico.
- Gráfico comparativo da evolução da pontuação da escala funcional da Medida de Independência Funcional (MIF) entre os períodos agudo e crônico.

❖ **Página 37 – Figura 12.**

- Gráfico comparativo da evolução da pontuação da escala funcional da Medida de independência da marcha (FAC) entre os períodos agudo e crônico.

SUMÁRIO

	<i>Página</i>
1. Introdução	12
1.1. Conceito e epidemiologia do AVE	13
1.2. Fisiopatologia, etiologia e quadro clínico do AVE	14
1.3. Terapias de revascularização e “neuroproteção”	16
1.3.1. Trombólise	16
1.3.2. Oxigenoterapia Normobárica	18
1.4. Técnicas de investigação do AVE por neuroimagem	19
1.4.1. Tomografia de crânio sem contraste	19
1.4.2. Ressonância Magnética do encéfalo	19
1.4.3. Tractografia	19
1.4.4. Doppler Transcraniano	20
1.5. Análise computacional das imagens adquiridas em RM	21
1.5.1. Freesurfer	21
1.5.2. Espessura cortical e volumetria	21
1.6. Fisioterapia e neuroplasticidade	22
2. Objetivos	25
2.1. Principal	26
2.2. Específicos	26
3. Materiais e Métodos	27
3.1. Sujeitos	28
3.2. Critérios de inclusão	28
3.3. Critérios de exclusão	28
3.4. Características dos sujeitos envolvidos na pesquisa	29
3.5. Avaliação funcional	30
3.6. Tempo de trombólise	30
3.7. Fluxograma	30
3.8. Fisioterapia	32
3.9. Ressonância Magnética	32

3.10.	<i>Análise das imagens de RM</i>	32
3.11.	<i>Análise estatística</i>	32
4.	<i>Resultados</i>	33
4.1.	<i>Análise das imagens pelo Freesurfer</i>	34
4.2.	<i>Análise de áreas cerebrais específicas (espessura cortical e volumetria)</i>	36
4.3.	<i>Análise das pontuações das escalas funcionais</i>	37
5.	<i>Discussão e conclusão</i>	40
5.1	<i>Discussão</i>	41
5.2	<i>Conclusões</i>	44
6.	<i>Referências Bibliográficas</i>	45

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceito e epidemiologia do Acidente Vascular Encefálico

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o rápido desenvolvimento de sintomas neurológicos focais ou globais, de origem vascular que dure um período maior que 24h ou leve o indivíduo a óbito. No Brasil, para a OMS, as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade e morbidade, sendo as de origem cerebrovascular a segunda maior causa de morte e primeira causadora de sequelas que provocam incapacitação importante (Moustafa and Baron, 2008, Goulart et al., 2010, OMS/WHO, Access in october, 2010).

O AVE é uma comum e devastadora doença neurológica que vêm aumentando em todo mundo. Nos EUA em 2004, 1 entre 16 mortes foram atribuídas ao AVE e os custos diretos e indiretos causados por essa enfermidade estão calculados em cerca de 63 bilhões de dólares em 2007 (Phillips, 2008).

Com uma população próxima de 200 milhões de habitantes, o Brasil é o maior país da América do Sul e apresenta elevado número de casos de doenças cardiovasculares, entre elas o AVE, o qual se espera um crescimento importante nas próximas décadas, já que há um aumento considerável na expectativa de vida do brasileiro (Carod-Artal et al., 2009). Sendo assim, estima-se que até os 85 anos de idade, 20% das mulheres e 25% dos homens tenham pelo menos um episódio de AVE na vida (Young et al., 2007).

1.2 Fisiopatologia, etiologia e quadro clínico do AVE

O AVE é dividido fisiopatologicamente em Isquêmico (AVEI) ou Hemorrágico (AVEH), sendo que o primeiro tem incidência maior, compreendendo cerca de 80 - 85% de todos os casos contra 15 - 20% dos AVEH (Feigin et al., 2003, Muir et al., 2006).

De forma sintética, o AVEH ocorre quando há perda de sangue do espaço intravascular para os tecidos adjacentes, por outro lado a isquemia ocorre quando uma artéria ou arteríola é ocluída, levando à diminuição ou falta brusca de nutrientes e oxigênio no tecido cerebral. Esta redução na perfusão do tecido encefálico, causada tanto pela hemorragia quanto pela isquemia promove um sofrimento tecidual que leva à morte celular causando assim, um infarto cerebral.

A hemorragia intracerebral é a forma mais comum de AVEH, estando fortemente associada à Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Além disso, outras causas de AVEH, entretanto, menos frequentes estão relacionadas a condições patológicas como a neurocisticercose, malária e febres hemorrágicas como consequência da dengue e febre amarela (Camargo et al., 2005).

Pacientes com AVEI apresentam história de início súbito de sintoma neurológico focal e em menor proporção uma piora gradual. O quadro clínico é bastante variado e depende da localização da lesão e da artéria acometida (Adams et al., 1993).

Pode-se por questões didáticas dividir em sintomatologias provenientes da circulação anterior, onde os sintomas mais comuns são déficits de força e sensibilidade, disartria, afasia (se hemisfério dominante), negligência e hemianopsia homônima.

Nos casos de acometimento da circulação posterior, a sintomatologia é caracterizada por tontura, vertigem, cefaléia, vômitos, visão dupla, ataxia e fraqueza envolvendo ambos os lados. Os sinais clínicos mais comuns nesses pacientes são fraqueza, ataxia de marcha e apendicular, paralisia oculomotora e disfunção orofaríngea.

Muitas são as causas do AVEI, estando entre os principais mecanismos, a aterosclerose, cuja lesão ocorre em grandes vasos; isquemias de origem cardíacas (cardioembolismo); além das isquemias de pequenos vasos que levam à AVEIs lacunares. Todos esses mecanismos estão ligados a importantes fatores de risco que intensificam as chances de ocorrer o AVEI, podendo esses ser fatores modificáveis ou não. Os principais fatores adquiridos (modificáveis) são a HAS, o diabetes, tabagismo, obesidade e fibrilação atrial, já os não modificáveis podem ser, por exemplo, o sexo, idade ou etnia (Adams et al., 1993, Goldstein et al., 2006).

Além disso, há a evidência, mesmo que incerta, de que fatores genéticos podem estar associados ao desenvolvimento do AVEI (Dichgans, 2007).

Cerca de 60% dos AVEI são consequência da oclusão de grandes artérias (Feigin et al., 2003), sendo a de Artéria Cerebral Média o território vascular com principal acometimento, podendo chegar até a 50% do total dos AVEI (Muir et al., 2006). Desde 1983 sabe-se que uma redução do fluxo cerebral (normal em torno de 50 ml de sangue para 100g de tecido por minuto) para níveis próximos de 20 ml de sangue para 100g de tecido cerebral por minuto, pode provocar alteração da função cerebral (Heiss and Rosner, 1983).

As regiões de pouca perfusão tecidual consequente à isquemia levam a formação de três compartimentos distintos, sendo uma área central (núcleo), em que a maioria das células morre pelo pequeno aporte de oxigênio; uma área periférica em que a falta de oxigênio prejudica as funções celulares, mas estas tendem a sobreviver; e um compartimento intermediário, chamado região ou zona de penumbra, em que as células podem ou não morrer (Baron, 1999).

O metabolismo cerebral pode ficar alterado cerca de 30 segundos após o suprimento sanguíneo reduzir, sendo que após um minuto as funções cerebrais locais podem cessar. Caso o tecido cerebral não receba aporte sanguíneo necessário, a partir do quinto minuto dá-se início a uma cascata de acontecimentos que pode culminar em um infarto cerebral, porém os danos podem ser reversíveis se o fluxo sanguíneo cerebral for restabelecido rapidamente (Gorelick, 1997).

Normalmente a cascata de acontecimentos se inicia com a diminuição do fluxo sanguíneo em valores abaixo de 10 a 15 ml de sangue por 100g de tecido, que acarreta em uma glicólise anaeróbia, ou seja, depleção rápida de adenosina trifosfato (ATP), sem a presença de oxigênio. A alteração na homeostase energética somada à disfunção da bomba iônica de sódio (Na^+) e potássio (K^+) promove uma saída de potássio do interior celular e entrada de sódio e água para o mesmo meio causando edema e danos irreversíveis (Abe et al., 2003). Além disso, outro fator, que muito contribui para o aumento na degradação celular cerebral pós-lesão é a excitotoxicidade, que se inicia a partir de um excesso do neurotransmissor glutamato na fenda sináptica e modifica drasticamente a atividade bioquímica celular (Greenwood and Connolly, 2007).

Para que as condições teciduais de perfusão sanguínea sejam restabelecidas, técnicas de “neuroproteção” são utilizadas principalmente nos primeiros minutos após os inícios dos primeiros sintomas do AVE. Estudos com modelos animais e em seres humanos mostraram-se efetivos para a criação de técnicas como a Trombólise intravenosa no tratamento do AVE na fase hiper aguda, isso porque pode-se observar uma redução nos comprometimentos motores além de diminuir o tamanho da área de infarto (NINDS, 1995).

1.3 Terapias de revascularização e “neuroproteção”

Observação: Usa-se o termo “neuroproteção” entre aspas, uma vez que essas técnicas não estão classificadas como tratamento neuroprotetor ou farmacologia neuroprotetora, assim a referência a proteção é feita pelo simples fato de a técnica impedir o aumento da lesão celular.

1.3.1 Trombólise

A principal causa de interrupção do fluxo sanguíneo em 75% dos casos de infarto cerebral é a formação aguda de um trombo ou o seu deslocamento da região de formação para outras áreas (embolia). A partir dessa incidência, drogas trombolíticas são utilizadas desde 1950 em casos de AVEI agudo com o objetivo de desobstruir o vaso e salvar ou amenizar os danos da região de isquemia (Wardlaw and Warlow, 1992, Lewandowski et al., 1999).

A grande preocupação com a técnica e com o uso do medicamento correto é o fato de que a trombólise, mesmo oferecendo benefícios clínicos promissores têm como efeito adverso a possibilidade de transformar um pequeno infarto em uma grande hemorragia, trazendo complicações drásticas para o prognóstico do paciente (Wardlaw and Warlow, 1992).

Em julho de 1996 a “Federal Drug Administration”, nos Estados Unidos aprovou a utilização de uma droga trombolítica, o ativador do plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) para o uso em casos selecionados de AVEI agudo, reforçando assim a estratégia estabelecida de considerar o AVE uma emergência médica (NINDS, 1995, Kaste et al., 2000).

A forma mais comum de administração da droga trombolítica é a intravenosa, entretanto outra maneira bastante eficaz é a intra-arterial. Nesse caso a droga é injetada por cateter intra-arterial diretamente no local do trombo. Esse tipo de tratamento é atrativo pela grande possibilidade de recanalização, pela baixa quantidade de droga aplicada quando comparada com a terapia endovenosa e por apresentar menores chances de hemorragia pós-terapia trombolítica. A recanalização arterial está diretamente relacionada ao tamanho da oclusão arterial assim como ao volume e composição do trombo (Wardlaw and Warlow, 1992, Lewandowski et al., 1999).

A administração precoce do rt-PA, ou seja, com tempo curto pós um evento isquêmico cerebral tem trazido benefícios para os pacientes principalmente em relação ao desempenho motor funcional pós AVE (Adams et al., 2007).

O tempo de administração, ou melhor, a janela terapêutica, do rt-PA é importante, haja vista que a tentativa de recanalização possa evoluir para uma hemorragia cerebral. Assim sendo, o primeiro estudo em grande escala que definiu um

tempo de administração adequado e relativamente seguro da droga trombolítica foi o *NINDS rt-PA Stroke Study* (NINDS, 1995). Nesse estudo foram avaliados 624 pacientes e tratados de forma randomizada com placebo ou rt-PA com até 3h após o início dos sintomas neurológicos, o que mostrou um aumento de até 30% na melhora do quadro clínico dos pacientes tratados em relação ao grupo placebo, 3 meses após o AVE, entretanto o grande risco do trabalho foi a incidência maior de hemorragia no pacientes que receberam o rt-PA versus o grupo placebo de 6,4% a 0,6%, respectivamente (Fugate et al., 2010).

O maior estudo com rt-PA já realizado foi o SITSMOST em 14 países europeus, que envolveu 6500 pacientes e chegou a resultados parecidos com o estudo do NINDS, com uma incidência de sangramento relativamente baixa (1,7%), mas com a aplicação de rt-PA com 90 minutos pós ictus de 10,6% dos pacientes, contra metade do estudo de 1995 (Wahlgren et al., 2007, Fugate et al., 2010).

Desde 2004, como a maioria dos trabalhos avaliavam os efeitos do rt-PA até 6h pós o início do AVEI, pode-se definir um melhor intervalo para a aplicação do medicamento, ficando assim estabelecido que 3h seria o tempo ideal para que os benefícios da trombólise fossem significativos (Hacke et al., 2004).

Desde os primeiro estudos já era possível observar maiores benefícios quando o período de tratamento ficava dentro dos 90 primeiros minutos após o início do quadro isquêmico, além disso, os resultados mostravam-se parecidos nos períodos de tratamento entre 91-180 minutos e 181-270 minutos (Fugate et al., 2010).

Esse achado foi o principal motivo que incentivou a realização de um novo e recente estudo europeu com 821 pacientes com o objetivo de verificar a eficácia do rt-PA entre 3 e 4,5h após o AVEI. O ECASS III foi um trabalho multicêntrico, que assim como o NINDS usou dois grupos randomizados que receberam placebo e rt-PA, mas com janela terapêutica restrita entre 3 – 4,5h pós AVEI (Hacke et al., 2008).

Observou-se que nesse período o uso do rt-PA contribuía com melhora significativa no quadro neurológico dos pacientes em relação aos do grupo placebo, mostrando que os sujeitos que receberam o tratamento com o trombolítico tinham cerca de 28% mais chances de adquirir independência do que os não tratados. Além disso, não houve diferença significativa em relação a mortalidade entre os dois grupos, embora tenha havido mais óbitos entre o grupo que não recebeu o trombolítico intravenoso.

Baseados em Hacke (2008) e outros estudos que confirmaram a eficiência do uso do rt-PA nessa janela terapêutica (3 – 4,5h) como de Wahlgren (2008) e Bluhmki (2009) os serviços de urgência neurovascular passaram a lançar mão desse período de tempo como medida eficiente e segura de proteção da lesão cerebral (Wahlgren et al., 2008, Bluhmki et al., 2009, Fugate et al., 2010).

1.3.2 Oxigenoterapia Normobárica

Outras técnicas com a proposta de diminuir as complicações pós AVE e melhorar as condições de vida dos indivíduos afetados são estudadas com frequência, já que é interessante para a área médica ter em mãos formas baratas, práticas e eficientes de tratamento do doente com necessidades de urgência como é o caso do infarto cerebral. Um exemplo disso é a Oxigenoterapia Normobárica (ONB), ou seja, terapia com oxigênio (100%) sob pressão ambiente, por máscara, à 15 L/minuto ou mais, por um período de tempo aproximado de 6 horas, com início nas primeiras horas pós o AVE.

Desde a década de 40, trabalhos com sujeitos, vítimas de AVE com câmara hiperbárica mostraram resultados conflitantes, e atualmente o mesmo vem ocorrendo.

Em 2003, Rusyniak et al relataram que a oxigenoterapia hiperbárica poderia ser prejudicial no AVEI. Tal estudo manteve os pacientes em uma câmara hiperbárica submetidos à aplicação de 100% de oxigênio com uma pressão de 2,5 atm, porém não havia um grupo controle. O mau resultado pode ser atribuído ao fato de a pesquisa ter utilizado um tempo tardio de terapia e também valores excessivos de pressão (Rusyniak et al., 2003).

Por outro lado, também em 2003, Zhang et al apresentou resultados impressionantes com cerca de 85% dos pacientes submetidos à uma pressão de 1,14 atm, que apresentaram boa recuperação em 90 dias, observada pela avaliação da escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). O estudo mostrou também que a oxigenoterapia com pressão absoluta de 2,5 atm é prejudicial quando comparada à uma aplicação de O₂ à 1,14 atm (Zhang et al., 2003).

Esse conflito entre resultados não animou os pesquisadores a continuarem com os trabalhos que envolviam pacientes com AVE e o uso da câmara hiperbárica.

Assim, a oxigenoterapia normobárica (NBO), ou seja, submetida a pressão normal, ambiente, começou a ser investigada por Singhal et al, em 2005, ofertando ao paciente grande fluxo de oxigênio por uma máscara de O₂. Essa terapia tem grandes vantagens, pois é muito simples de se administrar, é não invasiva, é barata e pode ser iniciada rapidamente por um serviço de resgate (Singhal et al., 2005).

Atualmente, um estudo liderado por Singhal, ainda incompleto sobre oxigenoterapia normobárica, porém com resultados preliminares divulgou uma incidência de mortes maior no grupo ONB em relação ao controle. Esses dados estão disponíveis em um sítio da internet vinculado ao *US National Institute of Health* - Instituto nacional de saúde dos Estados Unidos da América (ClinicalTrials.gov, Access in january, 2011).

Esses resultados preliminares são suficientes para impedir que outros estudos sejam iniciados ou completados, principalmente se apresentarem dados similares.

1.4 Técnicas de investigação do AVE por neuroimagem.

1.4.1 Tomografia de crânio sem contraste.

O exame de tomografia de crânio sem contraste é o primeiro método de imagem a ser utilizado nos casos suspeitos de AVE, visto que por esse método pode-se excluir sangramento intracerebral e ajudar a discriminar de outras patologias de causa não vascular. Esse método é relativamente insensível para detecção do AVE na fase aguda, pequenas lesões corticais ou subcorticais ou ainda aqueles localizados na fossa posterior (Adams et al., 1996, Mullins et al., 2002).

1.4.2 Ressonância Magnética do encéfalo.

A ressonância magnética (RM) de encéfalo na avaliação de pacientes com AVEI inclui seqüência imagem pesada de difusão (DWI), imagem pesada de perfusão (PWI), angiorressonância, gradiente echo e FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) (Mohr et al., 1995).

A seqüência de difusão consegue dentro de minutos após início dos sintomas visualizar a região isquêmica e identificar precocemente o tamanho da lesão e o local. Tem alta sensibilidade (88 a 100%) e especificidade (95 a 100%) para detecção de eventos isquêmicos nessa fase precoce do AVE. Diferentemente da tomografia, a RM é capaz detectar infartos pequenos corticais ou subcorticais, incluindo aqueles em tronco ou cerebelo (Warach et al., 1992, Warach et al., 1995, Lutsep et al., 1997, van Everdingen et al., 1998).

A seqüência perfusão nos permite visualizar situação de perfusão cerebral, permitindo então avaliar a área cerebral onde a perfusão cerebral está comprometida (área de penumbra) e assim quantificá-la.

Outra maneira de avaliar os danos teciduais e também os efeitos metabólicos da lesão é através da imagem por ressonância magnética funcional (fMRI). Esta técnica oferece ao avaliador a oportunidade de observar alguns processamentos cerebrais de resposta a estímulos motores, sensitivos ou cognitivos.

1.4.3 Tractografia

A Tractografia baseada em Imagem de ressonância magnética por difusão (DTI) é um método que usa gradientes sensíveis à difusão aplicados em até seis direções não

colineares para determinar a tensão de difusão total. A tensão de difusão gera informações para a determinação da direção e grau da difusão da água além de mostrar indícios das propriedades micro estruturais do tecido. A DTI é particularmente interessante para a visualização *in vivo* dos tratos na substância branca.

Na substância branca cerebral a difusão da água é rápida pela direção principal das fibras e devagar quando está perpendicular às mesmas, resultando em uma difusão anisotrópica. A quantidade e direção da difusão anisotrópica da substância branca pode ser mensurada e mostrada como mapas (imagem anisotrópica fracionada, imagem anisotrópica relativa, imagem direcional cor-codificada). O grau de anisotropia depende do grau de organização do trato estudado e do grau de impedimento da difusão da água pela membrana axonal e da bainha de mielina. Contudo a DTI é melhor utilizada para estudar a degeneração waleriana em grandes tratos descendentes após um AVEI. Estas imagens tem sido usadas para avaliar as relação anatômica entre um infarto isquêmico e a cápsula interna baseada na existência conhecida de que o Trato córtico espinal (TCE) passa através do braço posterior da cápsula interna. Entretanto a visualização direta do TCE não é possível por esse tipo de imagem (Thomalla et al., 2004, Lee et al., 2005).

A DTI, atualmente, é um assunto que está em crescimento em pesquisa de técnicas refinadas e aplicações clínicas. Imagens de ressonância magnética por difusão garantem resultados a partir de uma escala espacial microscópica dando aos pesquisadores e clínicos uma grande habilidade para investigar a micro arquitetura tecidual não invasivamente. A tractografia baseada em DTI pode revelar a conectividade da substância branca do cérebro humano em terceira dimensão (3-D) (Mukherjee, 2005).

1.4.4 Doppler Transcraniano

O doppler transcraniano é um método não-invasivo que mensura a velocidade de fluxo sanguíneo local e a direção deste, nas porções proximais das grandes artérias. É um método que tem sua aplicabilidade em doenças cerebrovasculares, tendo como vantagens, o baixo custo e a facilidade de ser realizado na beira do leito, sem uso de contrastes. Esse método, na fase aguda do AVEI, pode detectar as alterações angiográficas com alto grau de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, expondo assim as possíveis alterações hemodinâmicas nessa fase (Zanette et al., 1989, Baumgartner et al., 1999, Sloan et al., 2004).

1.5 Análise computacional das imagens adquiridas em RM

As imagens de RM adquiridas trazem informações bastante imediatas em relação à lesão no ponto de vista clínico, entretanto não deixam explícitas outras informações bastante valiosas sobre alterações teciduais que possam ter ocorrido devido uma lesão importante como é o que ocorre nos casos de AVE. Assim, se faz necessário do uso de técnicas de análise computacional para evidenciar melhor essas diferenças e esclarecer dúvidas importantes em relação à evolução e recuperação da lesão.

Diversos *softwares* estão disponíveis para uso na análise de doenças de origens distintas, porém alguns deles possuem uma maior sensibilidade para algumas delas e ficam limitados para outras. Além disso, um único *software* pode ser capaz de analisar uma imagem de diferentes maneiras e por isso, deve ser escolhido com bastante cautela para que os resultados não estejam baseados em erros que sinalizariam falsos positivos ou negativos.

1.5.1 Freesurfer

É um *software* gratuito, criado por cientistas do *Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging* (Centro de Imagens Biomedicas), associado ao *Harvard-Massachusetts Institute of Technology – MIT* (Instituto de tecnologia de Harvard), que pode ser usado para diversos tipos de análises, entre elas, o processamento de imagens de ressonância funcional, medidas de propriedades morfométricas como volume de regiões cerebrais e espessura cortical.

Este programa corresponde a um conjunto de ferramentas específicas, capazes de garantir ao pesquisador a quantificação e visualização de informações estruturais e funcionais do cérebro (Freesurfer, Access in november, 2011).

1.5.2 Espessura cortical e volumetria

Alterações corticais são estudadas há algum tempo por diversos autores em condições diferentes de enfermidades neurológicas, sendo esse tipo de análise cada vez mais importante para o meio científico da neurociência. O envelhecimento, a doença de Alzheimer, Huntington, outras doenças degenerativas foram as primeiras a serem estudadas pela análise da espessura cortical, trazendo estas, resultados interessantes e bastante sensíveis sobre as adaptações da substância cinzenta cerebral (Han et al., 2006).

A precisão da avaliação da espessura cortical e volumetria pelo programa Freesurfer foi validada por identificar com bastante detalhamento as diferenças entre substâncias branca e cinzenta e assim, garantir uma análise eficaz em relação às diferenças morfológicas e estruturais dessas regiões, além disso, a capacidade de segmentação das áreas cerebrais possibilita a diferenciação visual além da representação estatística (Fischl and Dale, 2000, Freesurfer, Access in november, 2011).

1.6 Fisioterapia e neuroplasticidade

A atuação do fisioterapeuta no paciente com AVE é sempre de extrema importância e relevância para a reabilitação e adequação de suas funções na volta às Atividades de Vida Diárias (AVDs) normais. Contudo o emprego desta atividade torna-se imprescindível após determinado período, que normalmente ultrapassa uma semana, podendo chegar, em determinados serviços públicos há meses. Sendo assim, o paciente inicia sua reabilitação física já durante uma fase sub-aguda ou, na maioria das vezes, crônica da doença. Isto pode ser visto como um problema na recuperação dos pacientes com AVE, já que deformidades e compensações se instalam rapidamente e precisam ser evitadas o mais precocemente possível.

Alguns trabalhos defendem que uma reabilitação iniciada precocemente é um fator de prognóstico favorável, além do que se este processo tiver início dentro dos primeiros 20 dias a probabilidade de bons resultados é seis vezes maior, bem como a eficácia da reabilitação gradativamente diminui com o passar do tempo. Para Paolucci é importante que se comece o tratamento o mais rapidamente possível, porque qualquer atraso pode grandemente influenciar a recuperação funcional (Paolucci et al., 2000).

Outros autores abordam a importância da mobilização precoce na prevenção de complicações subagudas do AVE como a bronco aspiração, desnutrição, pneumonia, trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), complicações ortopédicas e contraturas, porém não enfatizam a aplicabilidade de tarefas mais complexas usadas pela fisioterapia para a reabilitação funcional na fase aguda (Adams et al., 2003, Duncan et al., 2005).

Um guia de manejo em reabilitação de pacientes adultos com AVE relata que no passado existiu uma controvérsia sobre o tempo de início e intensidade de terapia que deveria ser aplicada aos pacientes com AVE agudo para a obtenção de melhores resultados funcionais. Também enfatizou que a intervenção fisioterapêutica deve ser iniciada o mais rápido possível e que os pacientes recebam o tanto quanto for necessário de tratamento (Duncan et al., 2005).

Entretanto, o mesmo autor enfatiza a necessidade de o paciente apresentar estabilidade hemodinâmica e medicamentosa, para que a terapia seja iniciada. Sendo assim, os pacientes que ainda se encontram em quadros de instabilidade não estão aptos para serem incluídos em nenhum tipo de programa de reabilitação. Além disso, o autor expõe que o início terapêutico imediatamente após a instalação do AVE, deve ser feito com a aplicação de exercícios de leves e estimulação multi sensorial no leito, como estímulo auditivo e sensitivo, desde o dia de admissão.

O tratamento fisioterapêutico visa em médio e longo prazo um ganho da qualidade motora que permita a independência funcional parcial ou total do paciente e para isso conta com uma condição fisiológica encefálica de adaptação após lesão. A

plasticidade neuronal, capacidade do Sistema Nervoso se adaptar diante a mudanças como aquisição de aprendizado, fixação de memória em vários aspectos (visual, auditiva, motora, sensitiva, etc.) ou então após uma lesão (reaprendizado) é estudada há vários anos sob diversas linhas de pesquisa, que vêm demonstrando o quanto o cérebro é capaz de modificar-se diante a estímulos distintos.

A plasticidade neuronal normalmente ocorre em três fases principais, sendo elas descritas por Wieloch em 2006, como a primeira em que o processo de lesão celular é finalizado e se iniciam as atividades de reparação, a segunda caracterizada pela alteração das propriedades funcionais das células nervosas e por último a caracterização da diferenciação conectiva funcional, ou seja, alterações anatômicas que terminam em estabelecer novas conexões nervosas (Wieloch and Nikolich, 2006).

Durante o processo de formação do Sistema Nervoso Central (SNC), as duas últimas fases ocorrem normalmente em qualquer indivíduo, pois fazem parte do aprendizado normal para todos, entretanto em uma condição de lesão, como no AVE, em que existe a perda irreversível da atividade celular, esse processo se faz de forma diferente, envolvendo não somente as regiões periféricas à lesão mas também áreas cerebrais contralaterais e outras que antes não desempenhavam as funções perdidas antes do comprometimento nervoso. Essa capacidade adaptativa, antes observada em animais, é também comprovada em seres humanos em estudos com Ressonância Magnética Funcional, Estimulação Magnética Transcranial e Magnetoencefalografia (Kim et al., 2005, Rossini et al., 2007).

2. OBJETIVOS

2.1 Principal

Avaliar a espessura cortical de pacientes com AVEI nos períodos agudo e crônico da lesão cerebral.

2.2 Específicos

- I- Avaliar a volumetria de áreas de núcleos de base e espessura cortical de áreas específicas do córtex de pacientes com AVEI nos períodos agudo e crônico da lesão cerebral.
- II- Avaliar a evolução das habilidades motoras entre os períodos agudo e crônico da lesão cerebral.
- III- Relacionar a evolução das habilidades motoras com a evolução da espessura cortical e volumetria de núcleos de base entre os períodos agudo e crônico da lesão cerebral.
- IV- Avaliar a influência do tempo de intervenção com o trombolítico na evolução da espessura cortical e volumetria de núcleos de base entre os períodos agudo e crônico da lesão cerebral.
- V- Avaliar a influência do tempo de intervenção com o trombolítico na evolução das habilidades motoras entre os períodos agudo e crônico da lesão cerebral.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Sujeitos

Pacientes diagnosticados com AVEI, em território vascular de Artéria Cerebral Média (ACM), que dessem entrada no Pronto Socorro do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, maiores de 18 anos, tratados ou não com o trombolítico (rt-PA) eram selecionados para integrar à atual pesquisa, e assim inseridos se preenchessem todos os critérios de pré seleção e assinassem (paciente ou responsável) o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2 Critérios de inclusão

- I- AVEI de ACM.
- II- Homens e mulheres.
- III- Maiores de 18 anos de idade.
- IV- Capacitação para realização do exame de Ressonância Magnética (RM).

3.3 Critérios de exclusão

- I- Mais de um AVE no mesmo ou diferentes territórios vasculares.
- II- Realização de Oxigenoterapia Normobárica (ONB).
- III- Incapacidade de realizar exame de RM.
- IV- Não realização das avaliações funcionais.

3.4 Características dos sujeitos envolvidos na pesquisa

Tabela 1- Características dos pacientes envolvidos na pesquisa.

ID	GENDER	SIDE	T	ONB	NT	TIME T
1	F	E	X			
2	M	E	X			105
3	F	D			X	
4	M	E			X	
5	M	E	X			330
6	F	E			X	
7	M	E			X	
8	F	E	X			220
9	M	E	X			150
10	M	D		X		
11	F	D	X			
12	M	E	X			
13	M	TRONCO	X			85
14	F	D	X			240
15	F	D			X	
16	M	E			X	
17	F	E			X	
18	F	E	X			120
19	M	D	X			120
20	F	D	X			
21	F	D			X	
22	F	E	X	X		90
23	F	E		X		
24	M	D		X		
25	F	E			X	
26	M	E	X			240
27	F	E			X	
28	F	D	X			50
29	F	D			X	
30	F	D			X	
31	M	D			X	
32	F	E			X	
33	F	E	X			200

Legenda: ID – Número de identificação; Gender – Gênero; Side – Lado afetado; T – Grupo Trombólise; ONB – Oxigenoterapia Normobárica; NT – Grupo Não Trombólise; Time T – Tempo para início da terapia trombolítica.

3.5 Avaliação funcional

Todos os pacientes foram submetidos a avaliações por escalas funcionais específicas para que fossem classificados em relação à pontuação recebida em cada escala e posteriormente reavaliados para que fosse possível o acompanhamento da evolução das funções e habilidades motoras.

Dentre as escalas estão a Fugl Meyer (FM), que avalia a motricidade, sensibilidade e equilíbrio, mas no presente trabalho foi fracionada e verificou-se somente o primeiro critério, que varia de zero a 114 pontos, sendo a pontuação máxima caracterizada por maior capacidade funcional (Fugl-Meyer et al., 1975).

A segunda escala de escolha foi a Medida de Independência Funcional (MIF), que avalia as Atividades de Vida Diárias (AVDs) e varia de zero a 126 pontos, sendo a pontuação máxima caracterizada pela melhor independência para realização das AVDs (Marcelo Riberto, 2004).

A última escala avalia a qualidade e independência da marcha (FAC), tendo esta escala uma variação da pontuação entre zero e 5 (Kollen et al., 2006).

3.6 Tempo de Trombólise

Os pacientes submetidos à terapia trombolítica foram somente eram tratados com o rt-PT depois de aceitarem as condições e orientações impostas pelo médico responsável no momento da admissão no Pronto Socorro do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Foi administrado o medicamento trombolítico em pacientes cujo tempo de AVE era igual ou menor que 4,5 horas, sendo estes posteriormente divididos em dois grupos para análise da interferência do tempo de trombólise na evolução da funcional.

O Grupo A recebeu o trombolítico com tempo menor ou igual a 150 minutos e o Grupo D recebeu o trombolítico com tempo maior que 150 minutos.

3.7 Fluxograma

A pesquisa teve participação inicial de 33 pacientes, sendo que 28 realizaram o primeiro exame de RM. Destes 28 sujeitos, 13 não foram avaliados na fase aguda com as escalas funcionais por diversos motivos, entre eles, transferência hospitalar,

internação prolongada, não concordância com a pesquisa, incapacidade física, entre outros.

Dos 15 pacientes restantes, dos quais receberam a avaliação na fase aguda com as escalas funcionais e também fizeram o exame de RM, 2 faleceram e os demais foram divididos em dois grupos, sendo que 6 foram incluídos no Grupo Trombólise (T) e 7 incluídos no grupo Não Trombólise (NT). Três pacientes, sendo 1 do grupo T e 2 do grupo NT, foram avaliados com as escalas funcionais na fase aguda e fizeram o exame de RM, mas por motivo desconhecido, não tinham salvas as imagens necessárias para o estudo com o software.

O tempo médio de avaliação com RM e escalas funcionais na fase aguda foi de 62,67 dias pós AVE e ao final deste período estavam inclusos 7 pacientes no grupo T e 9 pacientes no grupo NT.

Para o *follow up* 9 pacientes permaneceram na pesquisa, sendo 7 do grupo T e 2 do grupo NT, com tempo médio de 419,22 pós AVE para a realização das avaliações funcionais e da RM na fase crônica. Um dos pacientes do grupo T somente recebeu a reavaliação funcional, já que não possuía a imagem de RM na fase pré (aguda).

O período da primeira avaliação funcional foi chamado de fase aguda do AVE, sendo o segundo período (*follow up*) considerado como fase crônica do AVE.

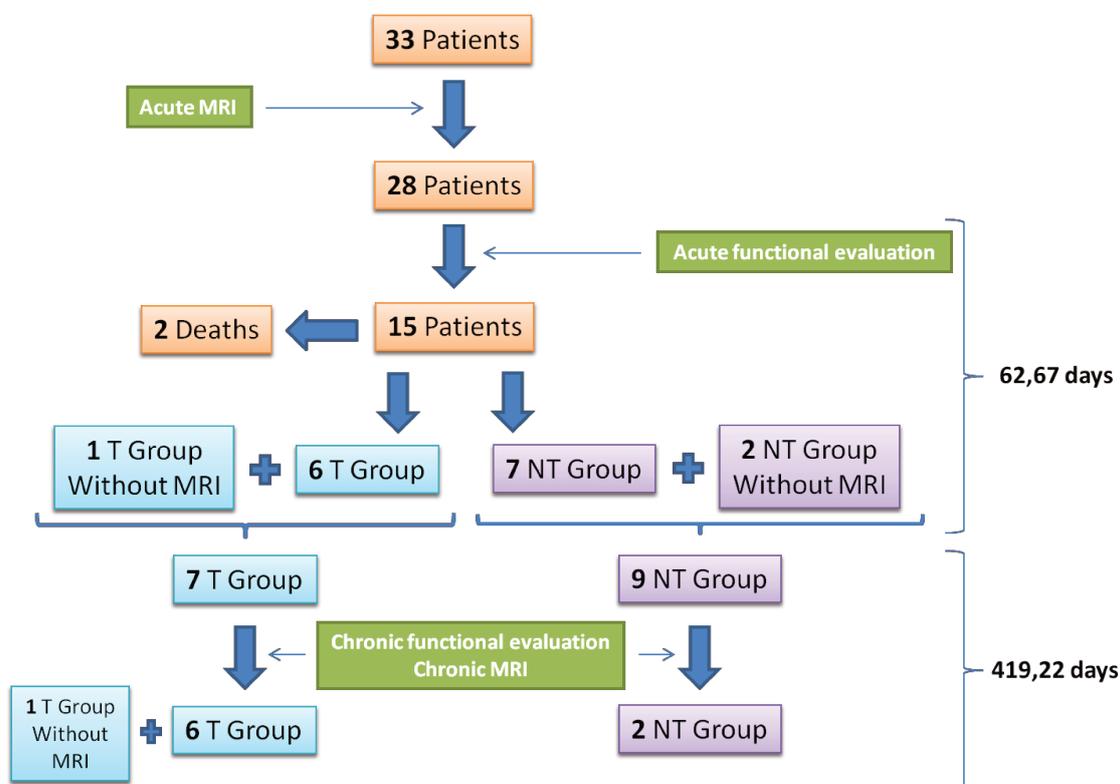


Figura 1 - Fluxograma representativo do desenvolvimento da pesquisa.

3.8 Fisioterapia

Todos os pacientes que foram reavaliados (fase crônica) relataram participar de algum tipo de tratamento fisioterapêutico convencional, ou seja, que não houve a aplicação de nenhuma técnica específica como o uso de Estimulação Elétrica Funcional (FES), Suporte Parcial de Peso (SPP), Restrição do Membro não Afetado, Restrição de Tronco, Hidroterapia, entre outros. Assim ficaram limitados ao tratamento embasado no alongamento e fortalecimento muscular, mobilização e posicionamento articular e treinamento funcional.

A média de vezes na semana de sessões de fisioterapia foi de 2,3, sendo que cada sessão tinha o tempo de aproximadamente uma hora.

3.9 Ressonância Magnética

Os pacientes foram submetidos ao exame de RM no equipamento PHILIPS, 3 Tesla do serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, estando as aquisições embasadas no seguinte protocolo de aquisição:

- Imagem (3D) volumétrica ponderadas em T1: imagem ponderada em T1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; flip angle, 8°; TR, 7.1; TE, 3,2; matriz, 240x240; e FOV, 240x240.

3.10 Análise das imagens de RM

As imagens foram analisadas pelo programa *Freesurfer*, ferramenta *Qdec*, cujos resultados significativos são demonstrados com $p < 0,05$.

Valores de espessura cortical e volumetria foram extraídos do programa *Freesurfer* e analisados separadamente, por áreas específicas, corticais e de núcleos de base, sendo elas: Giro Pré Central, Área de Wernicke, Tálamo, Putâmen, Globo Pálido, Caudado e Córtex Insular.

3.11 Análise estatística

Foi utilizado como programa para análise estatística o Systat 9, sendo que os estudos realizados foram comparações em grupos e pareadas (t pareado).

4. RESULTADOS

4.1 Análise das imagens pelo Freesurfer.

O estudo das imagens para a verificação do comportamento da espessura cortical em todo o encéfalo, por grupos mostrou os seguintes resultados:

- I- Comparação entre as imagens de todos os pacientes da fase aguda versus os da fase crônica apresentou maior espessura cortical no segundo grupo.

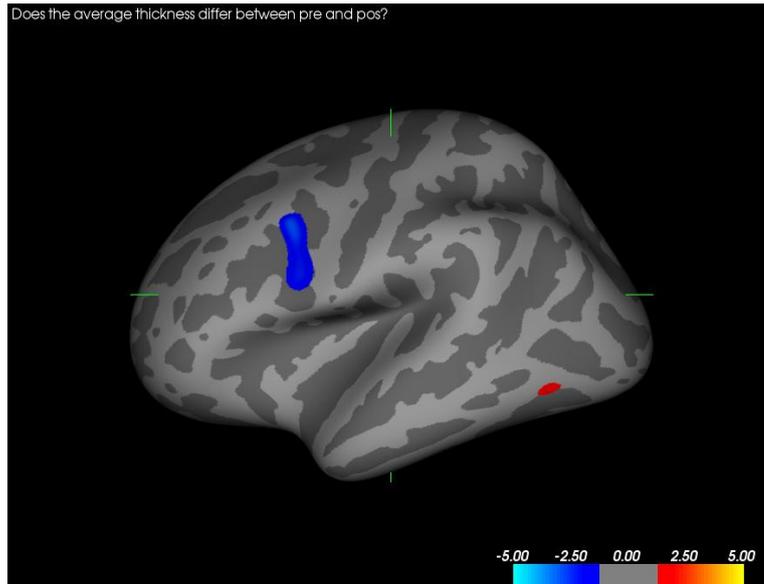


Figura 2 - Imagens agudas X crônicas; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical no grupo crônico.

- II- Comparação entre imagens do grupo crônico, em relação aos pacientes que realizaram trombólise (T) versus os que não realizaram (NT) apresentou maior espessura cortical no primeiro grupo.

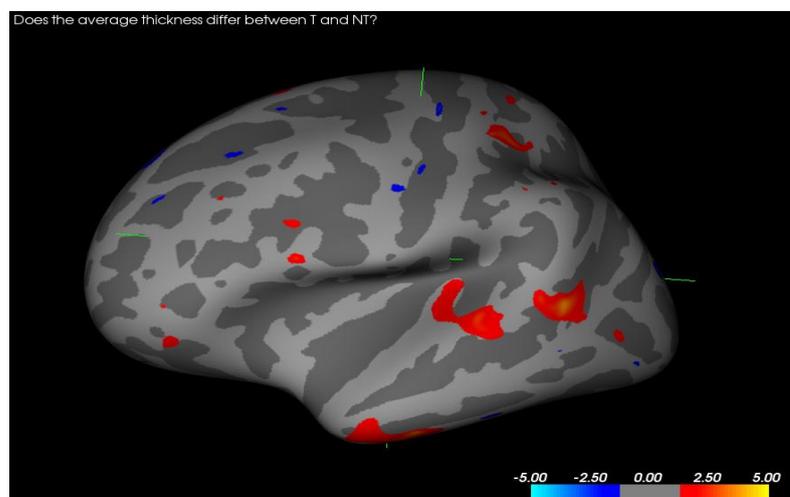


Figura 3 - Imagens T X NT; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical no grupo T.

- III- A análise de todas as imagens (agudo e crônico) e comparação em relação ao tempo de trombólise (A, menor ou igual a 150 minutos; D, maior que 150 minutos), mostrou imagem com predomínio para maior espessura cortical no grupo D.

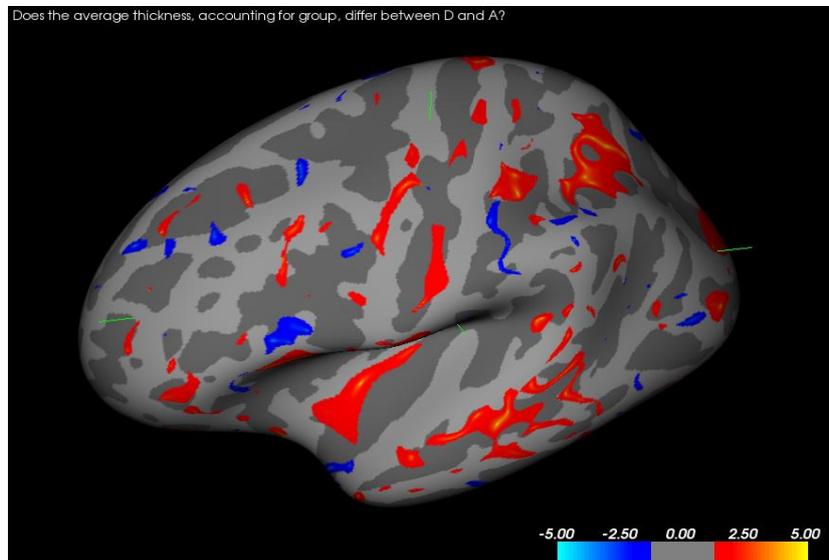


Figura 4 - Imagens agudas e crônicas; comparação entre D e A; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical em D.

- IV- A análise de todos os pacientes da fase aguda em relação ao tempo de trombólise (A e D) mostrou maior espessura cortical em A.

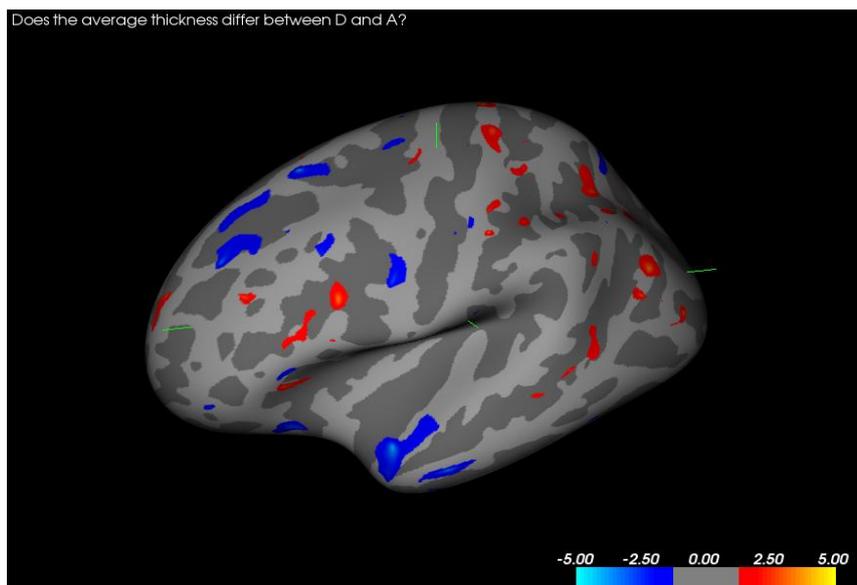


Figura 5 - Imagens agudas; comparação entre A e D; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical em A.

- V- A análise de todos os pacientes da fase crônica em relação ao tempo de trombólise (A e D) mostrou maior espessura cortical em D.

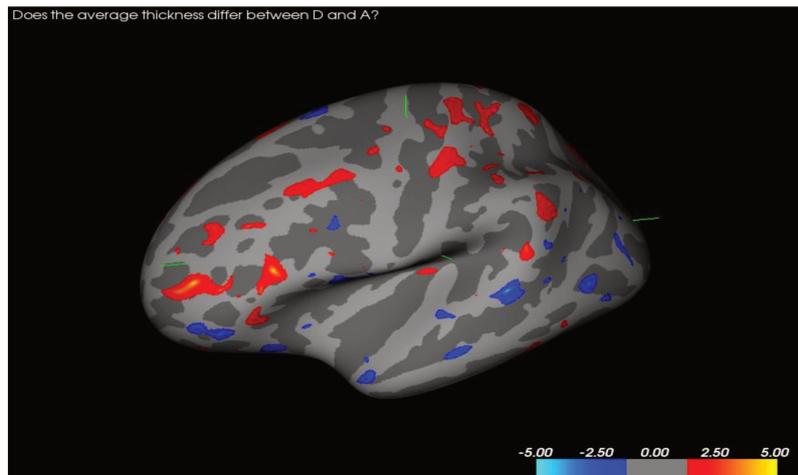


Figura 6 - Imagens crônicas; comparação entre A e D; cores frias representam valores negativos e quentes positivos; maior espessura cortical em D.

4.2 Análise de áreas cerebrais específicas (espessura cortical e volumetria).

- I- Não houve diferença estatística significativa em relação à volumetria nas áreas de núcleos de base (tálamo, putâmen, globo pálido, caudado), assim como em relação à espessura cortical do córtex insular.
- II- Quando comparado o hemisfério acometido versus o normal (controle), as áreas corticais do giro pré central e de Wernicke se mostraram semelhantes para os grupos agudo e crônico. Na fase aguda, o lado acometido apresentou menor espessura cortical com p valor significativo, na fase crônica observou-se o contrário, ou seja, o lado afetado possuía maior espessura cortical com p valor significativo.

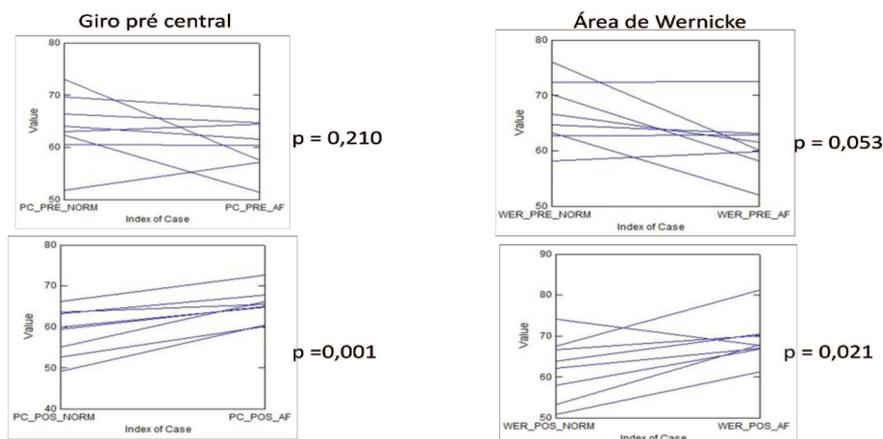


Figura 7 - Comparação entre hemisférios afetado e normal; valores agudos (pré) e crônicos (pós); regiões do giro pré central (PC) e área de Wernicke (WER).

- III- Em relação ao grupo que recebeu o trombolítico (T), quando comparados os hemisférios normal e afetado no **giro pré central**, observa-se um aumento significativo da espessura cortical entre os períodos agudo e crônico.

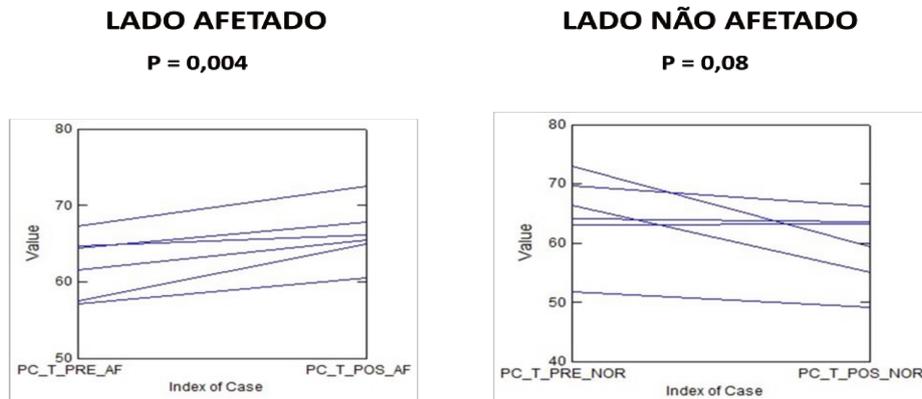


Figura 8 - Comparação entre fase aguda (pré) e crônica (pós) dos hemisférios acometido e não acometido do Giro pré central.

- IV- Em relação ao grupo que recebeu o trombolítico (T), quando comparado os hemisférios normal e afetado na **área de Wernicke**, observa-se um aumento significativo da espessura cortical entre os períodos agudo e crônico.

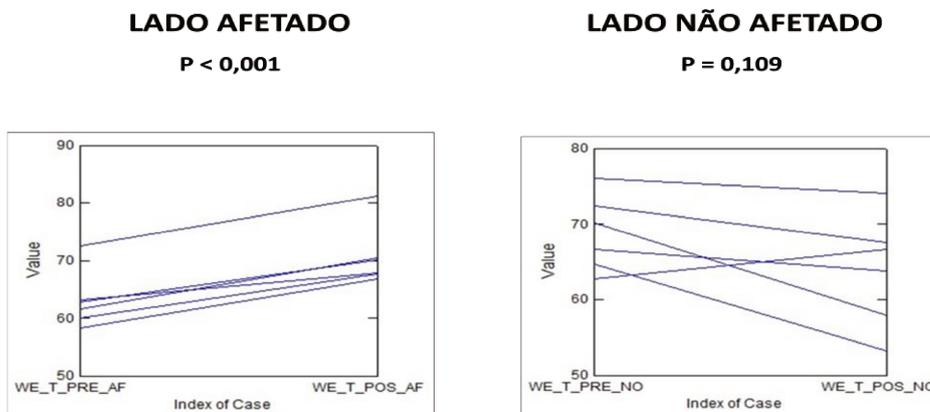


Figura 9 - Comparação entre fase aguda (pré) e crônica (pós) dos hemisférios acometido e não acometido da área de Wernicke.

4.3 Análise das pontuações das escalas funcionais.

- I- Nenhuma escala teve resultado significativo quando comparado diretamente com os valores de espessura cortical e volumetria de áreas específicas ou então em associação direta com as imagens.

II- A comparação isolada de cada escala funcional em relação a todos os pacientes mostrou diferenças significativas para Fugl Meyer e MIF, não havendo significância estatística para escala FAC.

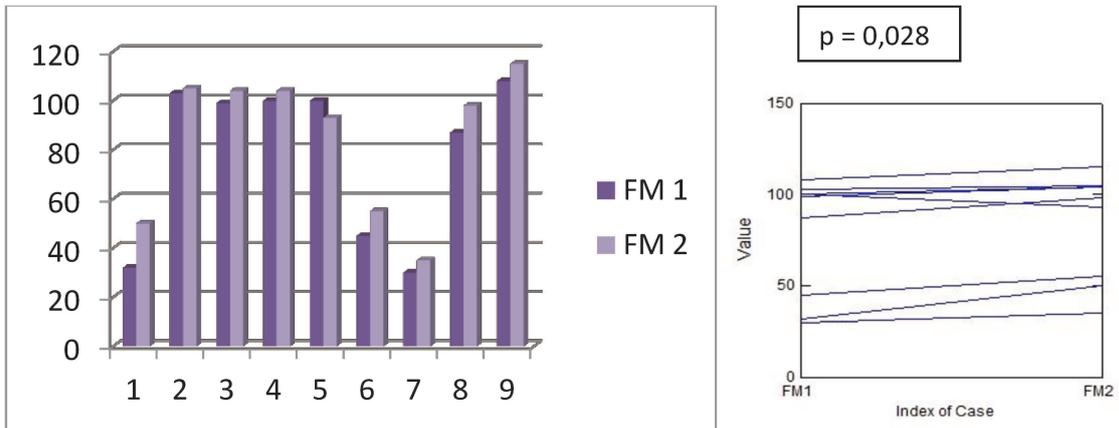


Figura 10 - Gráfico comparativo da evolução da pontuação da escala funcional de Fugl-Meyer (FM) entre os períodos agudo e crônico.

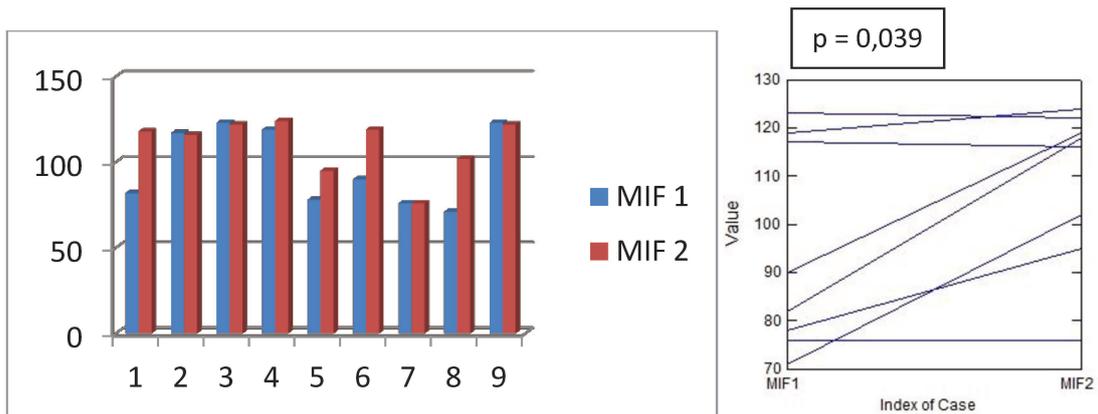


Figura 11 - Gráfico comparativo da evolução da pontuação da escala funcional da Medida de Independência Funcional (MIF) entre os períodos agudo e crônico.

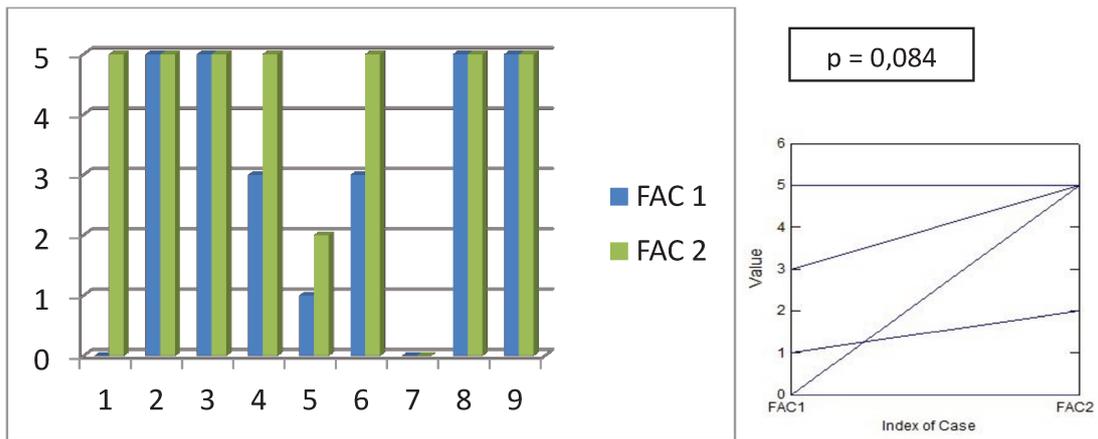


Figura 12 - Gráfico comparativo da evolução da pontuação da escala funcional da Medida de independência da marcha (FAC) entre os períodos agudo e crônico.

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

5.1 Discussão

Muitos trabalhos científicos mostram uma correlação importante da trombólise com o ganho funcional de pacientes com AVE, todos com um número bastante expressivo de sujeitos envolvidos na pesquisa e com recuperação total ou quase total em cerca de 3 meses pós o tratamento com o trombolítico (NINDS, 1995, Wahlgren et al., 2007, Hacke et al., 2008). Esses resultados demonstram a importância do tratamento precoce do paciente vítima do AVEI e motiva a criação de meios para que em qualquer caso ou suspeita do AVE, o paciente seja encaminhado rapidamente, dentro da janela terapêutica para o trombolítico, para que seja possível a sua administração e consequente prevenção de maiores prejuízos cerebrais.

Mesmo conhecendo os benefícios já estabelecidos pela literatura do uso do trombolítico, com alto índice de melhora dos pacientes tratados, ainda boa parte dos sujeitos com AVEI evoluem para algum grau de dependência funcional, ou seja, se mantêm com algum tipo de seqüela motora após um período maior que o de 3 meses apresentado nos trabalhos anteriores.

A adaptação do cérebro humano após uma lesão importante como no caso do AVEI é dependente do tipo de estímulo recebido e executado pelo paciente, assim o Sistema Nervoso Central (SNC) responde de maneiras diferentes e termina por envolver áreas distintas do córtex (Buonomano and Merzenich, 1998).

Estudos recentes demonstram também que existe uma associação importante em relação ao ganho das funções motoras e a reorganização funcional do cérebro, ou seja, mesmo com a presença da área lesionada, não funcional, após treinamento motor o paciente consegue executar tarefas anteriormente perdidas, de forma exata ou muito próxima de antes de sofrer a lesão de origem vascular (Schaechter, 2004, Ward, 2005).

Atualmente (2006) um estudo auto denominado como o primeiro a demonstrar uma adaptação cortical, ou seja, plasticidade neuronal, em regiões específicas do córtex e associá-la com a plasticidade funcional usou a técnica de espessura cortical e o exame de Ressonância Magnética Funcional. A análise das áreas sensório-motoras, principalmente do giro pós-central mostraram-se alteradas em relação ao grupo controle, principalmente da fase crônica (Schaechter et al., 2006).

O presente estudo avaliou as adaptações corticais, principalmente de áreas motoras, como o giro pré-central e núcleos de base, assim como áreas que interferem na motricidade como o córtex insular e a área de Wernicke. Diferentemente do estudo realizado em 2006, não foi utilizado um grupo controle e sim a comparação entre os hemisférios afetado e normal.

Os resultados em relação às imagens obtidas pela análise do programa *Freesurfer* sugerem interpretações interessantes, entretanto mantém os achados de estudos anteriores em algumas comparações, como na do grupo trombolizado (T) versus o não

trombolizado (NT), em que se observou maior espessura cortical no grupo T o que já era esperado.

A análise da espessura cortical pode apresentar limitações nos locais exatos onde ocorreram as lesões corticais, isso porque o dano tecidual pode alterar estruturalmente a transição entre as substâncias branca e cinzenta e mostrar diminuição da espessura cortical, que deve ser analisada com cautela para que resultados falso-positivos ou falso-negativos não sejam considerados (Fischl and Dale, 2000). Dessa forma, em algumas interpretações, principalmente na fase aguda, deve-se respeitar o processo de edema presente pós-lesão, que como dito anteriormente pode provocar confusões na análise da imagem pelo software.

Não foi possível considerar um único local afetado para o estudo em grupo dos pacientes, mesmo todos eles ocorrendo em território vascular de Artéria Cerebral Média (ACM) e a maioria, principalmente da fase crônica tendo a mesma lateralidade de lesão, isso porque os insultos teciduais se diferem pela intensidade da lesão, ficando assim maiores ou menores para cada paciente.

Esse fato pode explicar a aparência das imagens com focos espalhados de valores negativos (cores frias) ou valores positivos (cores quentes) quando demonstram diferenças significativas. Além disso, pelo mesmo motivo é possível esclarecer que os focos que demonstram relevância estatística em relação ao ganho ou perda de espessura cortical não são exatamente as regiões lesionadas, já que a maioria das imagens mostra áreas com alterações em locais onde o território vascular não é responsável pela nutrição e oxigenação tecidual.

Outro fator que pode diminuir a possibilidade de erro das análises é o fato de que a comparação de valores de espessura cortical e volumetria para áreas específicas do córtex e núcleos de base se comportaram de maneira bastante parecida com o trabalho apresentado em 2006, porém com relevância para áreas do Giro Pré-Central e Área de Wernicke. Assim, uma diminuição da espessura cortical dessas regiões na fase aguda em relação ao hemisfério não afetado parece ser bastante pertinente. Da mesma forma que essas áreas se comportam de maneira oposta para o grupo crônico, ou seja, apresentam valores maiores de espessura cortical para o lado afetado em relação ao normal, da mesma forma que Schaechter descreve em 2006, porém em relação ao grupo controle.

Esse segundo achado remete, muito provavelmente ao ganho funcional estabelecido pela indicação do aumento significativo da pontuação das principais escalas funcionais, a de Fugl-Meyer, que avalia a evolução das habilidades motoras e a Medida de Independência Funcional (MIF) que avalia as condições de Atividades de Vida Diárias (AVDs). Assim, pode significar uma reorganização cortical local pós estímulo com a fisioterapia que foi realizada durante todo o período por todos os pacientes participantes do trabalho.

Acredita-se que o resultado negativo em relação à escala de qualidade da marcha (FAC) deve-se ao fato de que a escala pode ser pouco sensível para identificar o ganho real da qualidade da marcha, visto que sua pontuação varia muito pouco e pequenas melhoras ou piores podem não ser percebidas durante o processo de avaliação.

Não foi possível verificar a real influência da Fisioterapia em relação ao ganho funcional ou reorganização cerebral, isso porque todos os pacientes participaram de algum tipo de tratamento no período entre as fases aguda e crônica. Além disso, seria extremamente prejudicial ao paciente e antiético, pedir para que interrompesse o programa de tratamento para que existisse um grupo controle comparativo. Mesmo assim, a eficácia comprovada da fisioterapia nos faz acreditar que foi a principal responsável pela plasticidade cerebral associada à melhora das habilidades motoras e de AVDs apresentadas pelo ganho da pontuação das escalas funcionais específicas.

Outro achado interessante pode ser observado em relação aos pacientes trombolizados, quando comparados pelo tempo de administração do trombolítico.

Na fase aguda, observou-se maior espessura cortical naqueles que receberam o trombolítico com tempo igual ou menor que 150 minutos, o que pode representar a eficácia protetora do tecido cerebral pelo trombolítico e reforça a teoria de que quanto mais rápido é o atendimento e aplicação do trombolítico, menores são as perdas teciduais do cérebro.

Na fase crônica pode-se verificar um efeito oposto ao relatado anteriormente, ou seja, observou-se maior espessura cortical nos pacientes com tempo maior que 150 minutos. Isso fortalece o pensamento de que quanto maior a lesão, maior a necessidade de adaptação cortical, ou seja, mais áreas devem ser estimuladas para que as mesmas funções, antes perdidas possam ser estabelecidas. Assim, acredita-se que para os pacientes que tiveram um insulto tecidual mais intenso, houve uma plasticidade neuronal mais intenso, o que terminou por aumentar a espessura cortical de áreas não específicas da lesão em longo prazo.

Não foram encontradas relações significativas em relação à comparação das imagens com o resultado das escalas funcionais, sendo que o mesmo resultado pode ser observado ao se comparar o tempo de início da terapia com o trombolítico às pontuações das escalas funcionais.

Acredita-se que o pequeno número de pacientes que permaneceram no estudo na fase crônica limitou os resultados em relação às correlações entre a espessura cortical e volumetria, as escalas funcionais e o tempo de trombólise. Entretanto, isso não impossibilitou que o trabalho pudesse ser concluído de forma a esclarecer que a espessura cortical pode ser um fator importante para caracterizar o ganho das habilidades motoras e recuperação das AVDs. Além disso, pode-se inferir que a trombólise é fator importante para a proteção tecidual, quanto mais rápida for sua administração, pois colabora para uma menor perda de funcionalidade motora, diminuindo assim o efeito plástico cerebral na fase crônica.

5.2 Conclusões

Em relação ao presente estudo, pode-se concluir que a espessura cortical, assim como os valores de volumetria de áreas específicas cerebrais, pode ser um importante critério para a visualização da plasticidade tecidual quando a evolução deste é comparada com o desenvolvimento motor e funcional de pacientes com AVEI, nas fases aguda e crônica dessa doença.

Outro achado importante é o fato de que a trombólise deve ter grande impacto para a proteção tecidual, mesmo que em longo prazo, colaborando com uma menor perda da função motora e diminuindo o efeito plástico na fase tardia do AVEI. Além disso, pode-se reforçar a ideia de que quanto mais rápido é realizado o tratamento com o trombolítico melhor é a recuperação funcional perdida na fase aguda do insulto cerebral isquêmico e melhores são as pontuações das escalas funcionais na fase crônica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abe O, Aoki S, Shirouzu I, Kunimatsu A, Hayashi N, Masumoto T, Mori H, Yamada H, Watanabe M, Masutani Y, Ohtomo K (MR imaging of ischemic penumbra. *Eur J Radiol* 46:67-78.2003).
- Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ (Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 34:1056-1083.2003).
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24:35-41.1993).
- Adams HP, Jr., Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W (Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 94:1167-1174.1996).
- Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijidicks EF (Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 38:1655-1711.2007).
- Baron JC (Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 9:193-201.1999).
- Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G (Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 30:87-92.1999).
- Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W (Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 8:1095-1102.2009).
- Buonomano DV, Merzenich MM (Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 21:149-186.1998).
- Camargo EC, Bacheschi LA, Massaro AR (Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am* 15:283-296, x.2005).
- Carod-Artal FJ, Trizotto DS, Coral LF, Moreira CM (Determinants of quality of life in Brazilian stroke survivors. *J Neurol Sci* 284:63-68.2009).
- ClinicalTrials.gov (Access in January, 2011) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00414726>.
- Dichgans M (Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurology* 6:149-161.2007).
- Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, Katz RC, Lamberty K, Reker D (Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke* 36:e100-143.2005).
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS (Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2:43-53.2003).
- Fischl B, Dale AM (Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11050-11055.2000).
- Freesurfer (Access in November, 2011) <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.

- Fugate JE, Giraldo EA, Rabinstein AA (Thrombolysis for cerebral ischemia. *Front Neurol* 1:139.2010).
- Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S (The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 7:13-31.1975).
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL (Primary prevention of ischemic stroke - A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group - The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 37:1583-1633.2006).
- Gorelick PB (Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology* 16:163-173.1997).
- Goulart AC, Bustos IR, Abe IM, Pereira AC, Fedeli LM, Bensenor IM, Lotufo PA (A stepwise approach to stroke surveillance in Brazil: the EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral) study. *Int J Stroke* 5:284-289.2010).
- Greenwood SM, Connolly CN (Dendritic and mitochondrial changes during glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 53:891-898.2007).
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S (Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 363:768-774.2004).
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329.2008).
- Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, Busa E, Pacheco J, Albert M, Killiany R, Maguire P, Rosas D, Makris N, Dale A, Dickerson B, Fischl B (Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 32:180-194.2006).
- Heiss WD, Rosner G (Functional Recovery of Cortical-Neurons as Related to Degree and Duration of Ischemia. *Annals of Neurology* 14:294-301.1983).
- Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo J, Bogousslavsky J, Hacke W (Organization of stroke care: education, stroke units and rehabilitation. *European Stroke Initiative (EUSI). Cerebrovasc Dis* 10 Suppl 3:1-11.2000).
- Kim YR, Huang IJ, Lee SR, Tejima E, Mandeville JB, van Meer MP, Dai G, Choi YW, Dijkhuizen RM, Lo EH, Rosen BR (Measurements of BOLD/CBV ratio show altered fMRI hemodynamics during stroke recovery in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:820-829.2005).
- Kollen B, Kwakkel G, Lindeman E (Time dependency of walking classification in stroke. *Phys Ther* 86:618-625.2006).
- Lee JS, Han MK, Kim SH, Kwon OK, Kim JH (Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: Topographical correlation with clinical symptoms. *Neuroimage* 26:771-776.2005).
- Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T (Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 30:2598-2605.1999).

- Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME (Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 41:574-580.1997).
- Marcelo Riberto MHM, Sueli S H Jucá, Hatsue Sakamoto, Paulo Potiguara Novazzi Pinto, Linamara Rizzo Battistella (Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *Acta fisiatrica* 11:72-76.2004).
- Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, Tali E, Nguyen H, Mun I, Adams HP, Jr., et al. (Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 26:807-812.1995).
- Moustafa RR, Baron JC (Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. *Br J Pharmacol* 153 Suppl 1:S44-54.2008).
- Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC (Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 5:755-768.2006).
- Mukherjee P (Diffusion tensor imaging and fiber tractography in acute stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 15:655-665, xii.2005).
- Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG (CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology* 224:353-360.2002).
- NINDS (Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333:1581-1587.1995).
- OMS/WHO (Access in october, 2010) http://www.who.int/whosis/mort/profiles/mort_amro_bra_brazil.pdf.
- Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M (Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 81:695-700.2000).
- Phillips RA (A review of therapeutic strategies for risk reduction of recurrent stroke. *Prog Cardiovasc Dis* 50:264-273.2008).
- Rossini PM, Altamura C, Ferreri F, Melgari JM, Tecchio F, Tombini M, Pasqualetti P, Vernieri F (Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys* 43:241-254.2007).
- Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendine EJ, Welch JL, Cordell WH, Alonso RJ (Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Stroke* 34:571-574.2003).
- Schaechter JD (Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke. *Prog Neurobiol* 73:61-72.2004).
- Schaechter JD, Moore CI, Connell BD, Rosen BR, Dijkhuizen RM (Structural and functional plasticity in the somatosensory cortex of chronic stroke patients. *Brain* 129:2722-2733.2006).
- Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, Buonanno FS, Gonzalez RG, Sorensen AG (A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 36:797-802.2005).
- Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS (Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 62:1468-1481.2004).
- Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J (Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 22:1767-1774.2004).
- van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP (Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke* 29:1783-1790.1998).

- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G (Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275-282.2007).
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 372:1303-1309.2008).
- Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR (Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 42:1717-1723.1992).
- Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR (Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 37:231-241.1995).
- Ward NS (Neural plasticity and recovery of function. *Prog Brain Res* 150:527-535.2005).
- Wardlaw JM, Warlow CP (Thrombolysis in acute ischemic stroke: does it work? *Stroke* 23:1826-1839.1992).
- Wieloch T, Nikolich K (Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 16:258-264.2006).
- Young AR, Ali C, Duretete A, Vivien D (Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem* 103:1302-1309.2007).
- Zanette EM, Fieschi C, Bozzao L, Roberti C, Toni D, Argentino C, Lenzi GL (Comparison of cerebral angiography and transcranial Doppler sonography in acute stroke. *Stroke* 20:899-903.1989).
- Zhang JH, Singhal AB, Toole JF (Oxygen therapy in ischemic stroke. *Stroke* 34:e152-153; author reply e153-155.2003).