

Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo: Parecer técnico-científico, custo-efetividade e impacto orçamentário

Demandante:

Sheila Cristina Ouriques Martins

Co-Investigadora Principal do Estudo RESILIENT

Rede Nacional de Pesquisa em AVC/ DECIT/ SCTIE/ Ministério da Saúde

Raul Gomes Nogueira

Co-Investigador Principal do Estudo RESILIENT

Rede Nacional de Pesquisa em AVC/ DECIT/ SCTIE/ Ministério da Saúde

Octávio Marques Pontes Neto

Coordenador da Rede Nacional de Pesquisa em AVC/ DECIT/ SCTIE/ Ministério da Saúde

Gilmar Fernandes do Prado

Presidente da Academia Brasileira de Neurologia

João José Freitas de Carvalho

Presidente da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares

Francisco José Mont'Alverne

Presidente da Sociedade Brasileira de Neurorradiologia

Versão: 1.0

Porto Alegre, junho de 2020

Resumo executivo

Pergunta científica: A trombectomia mecânica (TM) associada ao melhor tratamento clínico (que inclui o uso de ativador de plasminogênio tecidual (TPA) naqueles pacientes sem contraindicações), é eficaz e segura para o tratamento de AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas, em comparação com o uso apenas do melhor tratamento clínico?

Justificativa para a recomendação: Como orientam as diretrizes metodológicas para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos”, estamos solicitando junto a CONITEC a inclusão da Trombectomia mecânica para o tratamento do AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas, devido à ausência de alternativa terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), a existência de dados internacionais de eficácia e segurança a longo prazo publicados sobre este procedimento, a existência de dados obtidos em ensaio clínico randomizado realizado no sistema público de saúde do Brasil em estudo financiado pelo Ministério da Saúde e a demanda de médicos e pacientes pelo tratamento.

População-alvo: Pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas.

Tecnologia: Trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico.

Comparador: Melhor tratamento clínico.

Local de utilização da tecnologia em análise: Uso intra-hospitalar

Processo de busca e análise de evidências científicas: Muitos estudos abordaram a utilização da trombectomia mecânica em relação ao tratamento clínico padrão. Assim, foi realizada uma revisão sistemática das metanálises que abordaram a trombectomia mecânica em relação ao tratamento clínico em pacientes adultos com AVC isquêmico agudo. Buscas sistemáticas foram realizadas nas bibliotecas PUBMED, Cochrane Library e LILACS, para metanálises realizadas com estudos controlados randomizados. A

qualidade metodológica foi avaliada por meio do questionário AMSTAR-2. Um total de 15 estudos meta-analíticos foram identificados. Além disso, descrevemos aqui o ensaio clínico randomizado de trombectomia mecânica comparado ao melhor tratamento clínico realizado no sistema único de saúde no Brasil pela Rede Nacional de Pesquisa em AVC em estudo encomendado e financiado pelo Ministério da Saúde.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: A qualidade dos estudos variou de criticamente baixa a alta. Concluímos que a trombectomia mecânica não apresenta riscos adicionais em relação ao tratamento padrão, além de proporcionar benefícios adicionais em relação à eficácia do tratamento em pacientes com AVC isquêmico agudo, inclusive no sistema público de saúde do Brasil.

Síntese da análise de custo-efetividade: No modelo desenvolvido, a adição da trombectomia mecânica ao arsenal terapêutico para pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas no SUS resulta em 3,43 QALYs a um custo total de R\$ 45.455,42 comparado ao tratamento atual com 2,39 QALYs a um custo total de R\$ 29.087,78, gerando assim um ICER por QALY de R\$ 15.671,45, demonstrando-se uma estratégia muito custo-efetiva. Sendo assim, os custos da adição da trombectomia demonstram ser compensados pelo claro benefício a longo prazo da intervenção.

Síntese da análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário da adição da trombectomia mecânica para o tratamento de AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior em pacientes com até 8 horas do início dos sintomas é de R\$ 16.918.820,39, R\$ 16.548.887,31, R\$ 19.700.927,96, R\$ 22.858.982,56, R\$ 29.558.843,31 e R\$ 105.586.461,54, para os anos 2021, 2022, 2023, 2024, 2025 e em 5 anos, respectivamente.

Sumário

Resumo executivo	I
1. Contexto.....	Erro! Indicador não definido.
2. Introdução.....	4
2.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença.....	4
2.2. Aspectos epidemiológicos da doença.....	5
2.3. Diagnóstico	5
2.4. Tratamentos recomendados	6
2.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS.....	7
2.5. Descrição da tecnologia	8
3. Parecer técnico científico	9
3.1. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca	9
3.2. Seleção dos estudos	9
3.3. Caracterização dos estudos selecionados	11
3.4. Avaliação crítica dos estudos selecionados	20
3.5. Síntese dos resultados das metanálises	21
3.6. Síntese Estudo RESILIENT	54
3.7. Recomendação/pedido	56
3.8. Considerações finais	65
4. Custo-efetividade.....	67
4.1. Métodos	67
4.1.1. População em estudo e subgrupos.....	67
4.1.2. Contexto e local.....	68
4.1.3. Perspectiva da análise	68
4.1.4. Alternativas comparadas.....	68
4.1.5. Horizonte temporal	68
4.1.6. Taxa de desconto	68
4.1.7. Desfecho de saúde utilizado para o modelo.....	68
4.1.8. Medidas de efetividade	68
4.1.9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	72
4.1.10. Estimativa de recursos despendidos e de custos.....	72
4.1.11. Faixa de custo de utilidade.....	75
4.1.12. Método de modelagem.....	75

4.1.13.	Pressupostos do modelo.....	76
4.1.14.	Métodos analíticos de apoio.....	77
4.2.	Resultados.....	79
4.2.1.	Caso base.....	79
4.2.2.	Análise de sensibilidade univariada.....	79
4.2.3.	Análise de sensibilidade probabilística.....	81
4.3.	Discussão.....	81
5.	Impacto orçamentário.....	82
5.1.	Métodos.....	82
5.1.1.	Definição da população.....	82
5.1.2.	Tecnologias consideradas.....	82
5.1.3.	Descrição do cenário atual.....	82
5.1.4.	Descrição do cenário proposto.....	82
5.1.5.	Perspectiva da análise.....	82
5.1.6.	Horizonte temporal da análise.....	83
5.1.7.	Custos.....	83
5.2.	Resultados.....	84
5.3.	Limitações e considerações finais.....	85
6.	Avaliação de agências internacionais.....	86
7.	Referências.....	87

1. CONTEXTO

Considerando que a trombectomia mecânica vem sendo amplamente estudada nos últimos anos, para o desenvolvimento de um Parecer Técnico Científico (PTC) foi realizada uma busca na literatura focada em metanálises e foram reportados os resultados do ensaio clínico randomizado de trombectomia mecânica comparada ao melhor tratamento clínico realizado no sistema único de saúde no Brasil pela Rede Nacional de Pesquisa em AVC, estudo encomendado e financiado pelo Ministério da Saúde. O PTC é uma ferramenta de resposta rápida que dá suporte à gestão e à tomada de decisão em saúde, baseada em evidências científicas, preconizando as evidências de maior qualidade.

Para localizar as melhores evidências sobre a eficácia e segurança da trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico para o tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico com oclusão de grande vaso de circulação anterior até 8 horas de início dos sintomas, a seguinte pergunta clínica foi elaborada: **A trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico (que inclui o uso de ativador de plasminogênio tecidual (TPA) naqueles pacientes sem contraindicações) é eficaz e segura para o tratamento de AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas em comparação com o uso apenas do melhor tratamento clínico?**

A partir desta pergunta clínica, a pergunta de pesquisa baseada no acrônimo PICO (*P*atient, *I*ntervention, *C*omparison, *O*utcome) foi elaborada:

P (população)	Pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas
I (intervenção)	Trombectomia mecânica (com ou sem TPA)
C (comparador)	Melhor tratamento clínico (com ou sem TPA)
O (desfechos)	Eficácia e segurança
S (tipos de estudos)	Revisão sistemática com metanálise

Motivação

A motivação deste PTC é subsidiar o processo de avaliação de incorporação da trombectomia mecânica para o tratamento de AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas de início dos sintomas no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. INTRODUÇÃO

2.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

Os AVCs são classificados como hemorrágico ou isquêmico, sendo este último o mais frequente, representando em torno de 85% dos casos. Aterosclerose de pequenas e grandes artérias cerebrais é responsável pela maioria dos AVCs isquêmicos. Cerca de 20% dos AVCs são devidos a êmbolos cardiogênicos, mais comumente associados à fibrilação atrial intermitente¹. No entanto, cerca de 30% dos AVCs permanecem sem etiologia definida após extensa investigação etiológica².

Clinicamente, tanto o AVC hemorrágico quanto o isquêmico são caracterizados pelo aparecimento súbito de déficits neurológicos característicos, de acordo com a região cerebral envolvida que, por sua vez, dependerá da circulação afetada¹. A circulação mais comumente afetada (80% dos casos) é a anterior ou carotídea. Nestes casos os pacientes costumam apresentar hemiparesia contralateral, perda sensitiva contralateral e hemianopsia homônima com desvio conjugado do olhar para o lado da lesão. Se o comprometimento for do hemisfério dominante, poderá ocorrer afasia global. Comprometimento do hemisfério não dominante pode causar confusão mental, apraxia e déficits na orientação espacial. Dependendo do grau de edema cerebral, pode haver rebaixamento do nível de consciência e coma. Outra forma muito frequente de AVC da circulação anterior, que às vezes pode ser silenciosa, são os infartos dos ramos penetrantes das artérias do polígono de Willis, que causam diminutos infartos na região dos núcleos da base e cápsula interna, chamados de lacunares³. A sintomatologia mais comum nestes casos é hemiparesia ou hemihipoestesia contralateral.

Os AVCs da circulação posterior (ou vertebrobasilar) são menos frequentes e de pior prognóstico. Nestes casos, os sinais e sintomas mais comuns são coma, quadriplegia flácida, perda sensitiva e alterações de nervos cranianos, diplopia, vertigem, disartria ou ataxia^{1,3}. Cerca de 25% dos pacientes com AVC evoluem para o óbito após 1 mês; 66%, após 6 meses; e 50%, após 1 ano^{4,5}. O prognóstico é ainda pior naqueles com sangramento intracerebral, já que a mortalidade em 1 mês é de 50%. A maior causa de morte precoce é deterioração neurológica e contribuição de outras causas, tais como infecção secundária por aspiração e infarto agudo do miocárdio⁵.

2.2. Aspectos epidemiológicos da doença

Com base nas informações do DATASUS, de 2014 a 2019 registraram-se no Brasil cerca de 170.000 internações por AVC/ano, com um percentual de óbitos no período intra-hospitalar em torno de 15%. Em 2019, o AVC representou 1,5% das 11.551.550 internações hospitalares registradas no Sistema Único de Saúde (SUS).

2.3. Diagnóstico

História

O início preciso das manifestações neurológicas deve ser minuciosamente analisado. O dado mais relevante que remete à hipótese diagnóstica de AVC é o déficit neurológico focal de instalação súbita. Dor de cabeça e crises epiléticas são sintomas mais comuns em AVC hemorrágicos do que em AVC isquêmicos agudos. A presença de fatores de risco para doenças vasculares deve sempre ser investigada (sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica o fator de risco mais importante para as lesões isquêmicas e hemorrágicas)⁵.

Exame físico

Como triagem, pode-se utilizar uma Escala de avaliação pré-hospitalar^{6,7}, que possui boa acurácia quando qualquer um dos seguintes itens é positivo: paresia facial - assimetria, quando o paciente é solicitado a mostrar os dentes ou sorrir; fraqueza nos braços, quando o paciente é solicitado a estender os braços para a frente em um ângulo de 90° com o tronco e mantê-los na posição por 10 segundos: um dos braços não se move ou não fica mantido na posição em relação ao contralateral; fala anormal, quando o paciente é solicitado a pronunciar uma frase: o paciente pronuncia palavras incompreensíveis, usa palavras incorretas ou é incapaz de pronunciar.

Em regime hospitalar, no atendimento pela equipe responsável, deve-se priorizar o uso da Escala NIHSS (do inglês, *National Institute of Health and Stroke Scale*), que tem grande utilidade diagnóstica, prognóstica e na avaliação sequencial do paciente.

Exames de imagem

O diagnóstico diferencial entre um AVC isquêmico ou hemorrágico requer a pronta realização de um exame de neuroimagem do encéfalo. A tomografia computadorizada de

crânio é o método de imagem mais utilizado, mais disponível e de menor custo para a avaliação inicial do AVC isquêmico agudo, demonstrando sinais precoces de isquemia em até 67% dos casos nas primeiras 3 horas do início dos sintomas^{8,9}, e em até 82% dos casos nas primeiras 6 horas do AVC¹⁰. A detecção aumenta para aproximadamente 90% após 1 semana^{3,11}. Além disso, tem boa capacidade para identificar sangramentos associados. A lesão isquêmica aparece como uma hipodensidade que não se impregna pelo contraste, geralmente no território suprido pela artéria cerebral média. Ressonância magnética é bem mais sensível e precisa na identificação e localização da lesão vascular, especialmente quando são utilizadas técnicas de difusão/perfusão⁹, no entanto, consome um tempo de realização maior que pode ser decisivo para a indicação do tratamento com trombolítico. Ademais, o alto campo magnético da ressonância constitui uma contra-indicação para a realização do exame em alguns pacientes com implantes, próteses metálicas, etc. (ex:marca-passo).

Outros exames complementares

Frente a suspeita clínica de AVC, além dos exames de neuroimagem citados acima, os seguintes exames devem ser solicitados à admissão: eletrocardiografia de repouso; glicemia capilar; hemograma completo (com contagem de plaquetas); tempo de protrombina com medida da razão internacional normalizada (RNI); tempo parcial de tromboplastina ativada; níveis séricos de potássio, sódio, ureia e creatinina. O eletrocardiograma visa a identificar arritmias causadoras de AVC ou infarto agudo do miocárdio concomitante, enquanto os exames de sangue avaliarão o estado da coagulação sanguínea e situações que possam mimetizar ou agravar um AVC em curso (p. ex., hipoglicemia, infecção ou distúrbios hidroeletrólíticos).

2.4. Tratamentos recomendados

Terapia de reperfusão é o nome dado às modalidades de tratamento que visam à restauração rápida do fluxo sanguíneo cerebral para o tecido que está sofrendo isquemia, para evitar que este tecido em sofrimento por hipoperfusão se transforme em cérebro infartado, com déficits neurológicos irreversíveis. Entretanto, há uma janela estreita durante a qual isso pode ser realizado, uma vez que o benefício da reperfusão diminui com o tempo.

Segundo a diretriz da *American Heart Association (AHA)* de 2019, o tratamento de primeira linha para AVC é o uso do ativador do plasminogênio tecidual (TPA) intravenoso (IV), que deve ser utilizado em até 4,5 horas após o último momento no qual o paciente foi visto bem¹². Contudo, quando a oclusão acontece em uma grande artéria do cérebro (casos graves de AVC), a taxa melhora clínica significativa com o uso de apenas TPA IV é de apenas 8%¹³. Assim, na busca por uma estratégia que trouxesse uma eficácia adicional para pacientes com oclusão de grandes artérias da circulação anterior, a trombectomia mecânica (TM) passou a ser explorada em diversos ensaios clínicos. Como veremos a seguir, a trombectomia mecânica é atualmente indicada para pacientes com AVC isquêmico por oclusão de grandes artérias cerebrais nas primeiras horas do início dos sintomas, independente do uso de TPA IV, segundo a diretriz do AHA¹² e a Diretriz Brasileira¹⁴.

2.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS

Segundo PCDT de trombólise no AVC isquêmico agudo¹⁵, no SUS o paciente com AVC deve ter acesso ao melhor tratamento clínico possível (que inclui o uso de TPA IV até 4,5 horas de início dos sintomas naqueles pacientes sem contraindicações).

Critérios de inclusão para trombólise¹⁵:

- Avaliação de médico neurologista que confirme AVC isquêmico;
- Quadro clínico de AVC com início há menos de 4,5 horas desde o início dos sintomas até a infusão do medicamento;
- Idade superior a 18 anos;
- Não há estudos clínicos para indivíduos com menos de 18 anos
- Tomografia computadorizada ou Ressonância Magnética sem sinais de hemorragia intracraniana.

Critérios de exclusão para trombólise:

- Sinais e sintomas leves (com comprometimento funcional discreto) ou de resolução completa espontânea.
- Área de hipodensidade precoce à tomografia computadorizada (sugestiva de área isquêmica aguda), com acometimento maior do que um terço do território da artéria cerebral média;

- Qualquer cirurgia intracraniana, trauma craniano ou histórico de AVC nos 3 meses anteriores ao tratamento trombolítico;
- Conhecido aneurisma, malformações arteriovenosas ou tumores intracranianos;
- Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;
- Punção lombar nos últimos 7 dias;
- Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses;
- Histórico de hemorragia intracraniana;
- Pressão arterial sistólica após tratamento anti-hipertensivo > 185 mmHg;
- Pressão arterial diastólica após tratamento anti-hipertensivo > 110 mmHg;
- Suspeita de hemorragia subaracnóide;
- Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias;
- Punção arterial, em sítio não compressível, nos últimos 7 dias;
- Glicemia < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl;
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm³;
- Defeito na coagulação (RNI maior que 1,7);
- Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPA acima do valor de referência local;
- Sintomas que apresentaram melhora espontânea antes do tratamento;
- Sintomas neurológicos pouco importantes e isolados (por exemplo, hemi-hipoestesia pura);
- Evidência de sangramento ativo em sítio não passível de compressão mecânica ou de fratura ao exame físico;
- Convulsões no início do AVC (contraindicação relativa - para diagnóstico diferencial com paralisia pós-convulsão).

2.5. Descrição da tecnologia

A trombectomia mecânica é realizada durante a angiografia e inclui o uso de cateteres para conduzir um dispositivo até o vaso que está ocluindo uma artéria cerebral. O dispositivo pode ser de 2 tipos: 1) um stent autoexpansível removível, que se integra ao trombo e depois é retirado, extraindo o trombo da circulação; 2) um sistema de aspiração que aspira o trombo, desobstruindo a artéria. A maioria dos dispositivos é utilizada em vasos cerebrais com 2-5 mm e podem remover um trombo em questão de minutos, enquanto os medicamentos trombolíticos, mesmo aqueles administrados intra-arterialmente, podem levar até 2 horas para dissolver um trombo¹⁶.

3. PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

3.1. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca

Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), Lilacs e Cochrane Library, em 09 de abril de 2020, utilizando as palavras-chave e os filtros apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	(endovascular[All Fields] AND ("thrombectomy"[MeSH Terms] OR "thrombectomy"[All Fields]) AND acute[All Fields] AND ("ischemia"[MeSH Terms] OR "ischemia"[All Fields] OR "ischemic"[All Fields]) AND ("stroke"[MeSH Terms] OR "stroke"[All Fields])) AND Meta-Analysis[ptyp]	60
Lilacs	endovascular thrombectomy AND metanalysis	0
Cochrane Library	endovascular thrombectomy	2
TOTAL		62

3.2. Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de não-inclusão, conforme descrito abaixo.

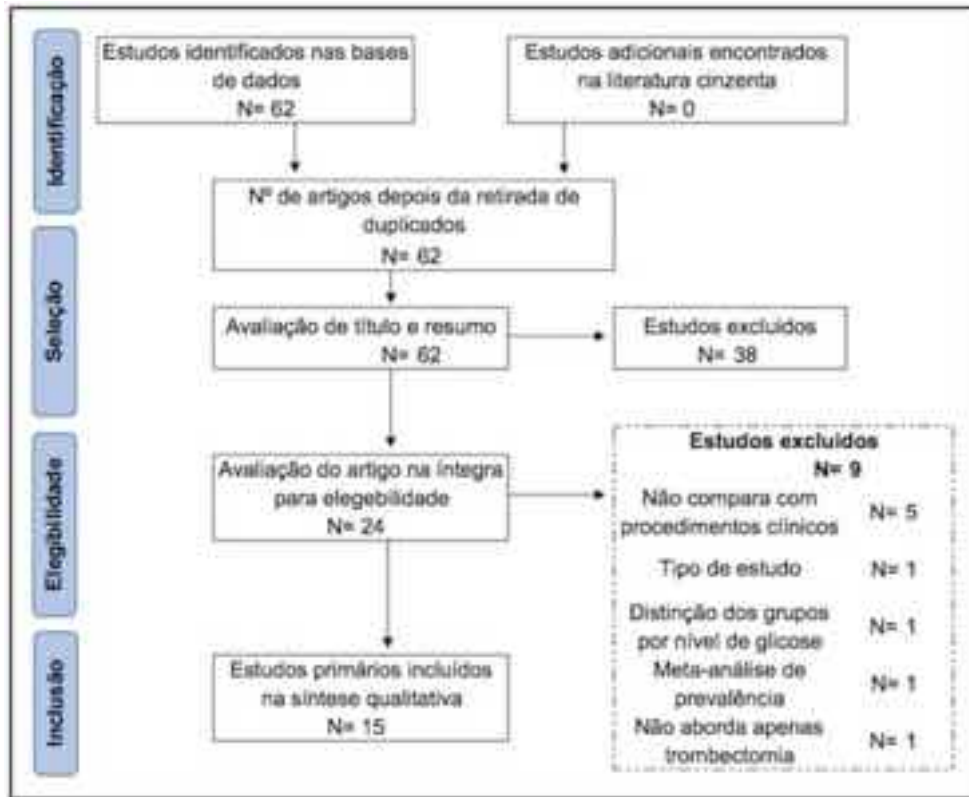
- Critérios de inclusão:
 - Revisões sistemáticas com metanálises de estudos randomizados controlados (ECR)
 - Ensaio clínico randomizado de tratamento endovascular com stent-retriever e/ou tromboaspiração versus melhor tratamento clínico no AVC isquêmico agudo devido a oclusão de grande vaso (RESILIENT) no Brasil
 - População da metanálise e do estudo RESILIENT: Pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas
 - Intervenção da metanálise: Trombectomia mecânica (com ou sem TPA)

- Comparador da metanálise: Melhor tratamento clínico (com ou sem TPA)
- Desfechos: Eficácia e segurança
- Critérios de não-inclusão:
 - Revisões sistemáticas sem metanálise
 - Estudos individuais internacionais, tais como ECR, observacionais
 - Resumos de congresso, cartas, editoriais, revisões narrativas e/ou estudos em animais.

Estudos clínicos randomizados que foram publicados após a metanálise mais recente também foram avaliados. Também foram analisados todos estudos incluídos nas metanálises publicadas a fim de evitar perda de estudos.

Dito isso, foram encontradas 62 referências utilizando-se a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, analisou-se o título e resumo de 62 referências e, posteriormente, 24 referências foram analisadas em texto completo (Figura 1). Destas, 15 publicações (metanálises) foram incluídas na análise final, além do estudo RESILIENT e os estudos serão descritos nas próximas seções.

Figura 1. Fluxograma PRISMA



3.3. Caracterização dos estudos selecionados

Os resultados dos estudos selecionados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização das metanálises incluídas

Autor, ano	País	Intervenção	Comparador	Tipo de estudo incluído	Nº de estudos incluídos	Estudos incluídos	Desfechos primários	Detalhes	Base de dado usada
McCarthy et al., 2019 ¹⁷	EUA	Intervenção endovascular	Conduta clínica	ECR	3	IMS III MR CLEAN REVASCAT	Taxa de independência funcional por meio da escala de Rankin modificada (mRS) de ≤ 2 em mais de 90 dias, taxas de mortalidade e taxas de hemorragia intracraniana sintomática	Avaliação dos desfechos acima de 3 meses	Cochrane Library, Pubmed, Embase
Menon et al., 2019 ¹⁸	Multicentro: HERMES Collaboration Group	Trombectomia mecânica	Conduta clínica padrão	ECR	7	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME THRACE EXTEND IA PISTE	Taxa de independência funcional, definida como uma pontuação mRS de 0–2	Meta-análise de dados de pacientes individuais	N/R
Román et al., 2018 ¹⁹	Multicentro: HERMES Collaboration Group	Trombectomia mecânica	Conduta clínica padrão	ECR	7	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME THRACE EXTEND IA PISTE	Grau de incapacidade funcional neurológica mensurada pelo mRS aos 90 dias após a randomização	Meta-análise de dados de pacientes individuais	Pubmed

Barral et al., 2017 ²⁰	França	Trombectomia com stent retriever	Conduta clínica, incluindo TPA	ECR	6	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME THRACE EXTEND IA	Taxa de independência funcional em 90 dias, definida como uma pontuação mRS de 0–2	-	Medline, Embase, Web of Science
Vidale et al., 2017 ²¹	Itália	Terapia endovascular com terapia intravenosa (IV)	Agentes trombolíticos IV	ECR	8	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME THRACE EXTEND IA PISTE THERAPY	Grau de incapacidade medida pelo mRS aos 90 dias, definida como uma pontuação mRS > 2 e taxa de pacientes com hemorragia intracraniana sintomática	-	MEDLINE, PubMed, Micromedex
Tsivgoulis et al., 2016 ²²	Grécia	Trombectomia mecânica	Conduta clínica padrão	ECR	6	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME THRACE EXTEND IA	Taxa de independência funcional medida pelo mRS em 3 meses	Análise de subgrupo de efeito misto das razões de chances (OR)	N/R
Phan et al., 2016 ²³	Australia	Terapia endovascular com terapia intravenosa (IV)	Agentes trombolíticos IV	ECR	6	IMS III MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA	Desfechos funcionais e complicações	Apenas estudos com pelo menos 50% dos pacientes receberam trombólise IV foram incluídos	Ovid Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians Journal Club

									and Database of Abstracts of Review of Effectiveness
Goyal et al., 2016 ²⁴	Multicentro: HERMES Collaboration Group	Trombectomia mecânica	Conduta clínica padrão	ECR	5	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA	Grau de incapacidade medida pelo mRS aos 90 dias	Meta-análise de dados de pacientes individuais	Medline, PubMed
Campbell et al., 2016 ²⁵	Multicentro	Trombectomia mecânica com o dispositivo Solitaire mais conduta clínica	Conduta clínica padrão	ECR	4	ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA	Taxa de independência funcional medida pelo mRS em 3 meses	Meta-análise de dados de pacientes individuais	N/R
Bush et al., 2016 ²⁶	EUA	Trombectomia mecânica com dispositivos de segunda geração ("stent-retrievers")	TPA IV	ECR	5	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA	Taxa de independência funcional em 90 dias, definida como uma pontuação mRS de 0-2	-	MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov

Badhiwala et al., 2015 ²⁷	Multicentro	Intervenção endovascular	Conduta clínica, incluindo TPA	ECR	8	IMS III MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA SYNTHESIS MR RESCUE	Desfechos funcionais usando mRS	-	MEDLINE (PubMed and Ovid), EMBASE, CINAHL, Google Scholar, Cochrane Library
Marmagkiolis et al., 2015 ²⁸	EUA	Dispositivo "stent-retrievers"	Conduta clínica padrão	ECR	5	MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA	Taxa de independência funcional, definida como pontuação mRS de 0-2 em 90 dias, hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade em 90 dias	-	PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov
Liu et al., 2015 ²⁹	China	Trombectomia mecânica	Conduta clínica padrão	ECR	7	IMS III MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA MR RESCUE	Taxa de independência funcional em 90 dias, definida como uma pontuação mRS de 0-2 e mortalidade	-	Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Ovid-SP
Balami et al., 2015 ³⁰	Inglaterra	Terapia endovascular com terapia intravenosa (IV)	Conduta clínica padrão	ECR	8	IMS III MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA MR RESCUE SYNTHESIS	Taxa de independência funcional em 90 dias, definida como uma pontuação mRS de 0-2	-	Medline, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Registry of Controlled Trials

Falk-Delgado et al., 2016 ³¹	Suécia	Terapia endovascular com terapia intravenosa (IV)	Agentes trombolíticos IV	ECR	6	IMS III MR CLEAN ESCAPE REVASCAT SWIFT PRIME EXTEND IA	Taxa de independência funcional em 90 dias, definida como uma pontuação mRS de 0–2	-	PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov
---	--------	---	--------------------------	-----	---	--	--	---	--

N/R = Não reportado; ECR = Ensaio clínico randomizado; mRS = escala de Rankin modificada; IV = Intravenosa.

A Tabela 3 apresenta um resumo dos estudos randomizados controlados apresentados nas metanálises incluídas nesta revisão, além do estudo RESILIENT.

Tabela 3. Caracterização dos estudos incluídos nas metanálises

Autor, ano	País	Nome do estudo	Nº de centros	Tempo do início dos sintomas (horas)	Grupo Intervenção	Nº de pacientes no grupo Intervenção	Grupo Controle	Nº de pacientes no grupo controle
Muir et al., 2017 ³²	Inglaterra	PISTE	10	≤ 4.5	Trombectomia mecânica + TPA IV	33	TPA IV	32
Mocco et al., 2016 ³³	EUA, Alemanha	THERAPY	36	≤ 4.5	Trombectomia por aspiração (Penumbra system) + TPA IV	55	TPA IV	53
Bracard et al., 2016 ³⁴	França	THRACE	26	≤ 5	Trombectomia mecânica (Merci, Penumbra, Solitaire ou Catch) + TPA IV	204	TPA IV	208
Berkhemer et al., 2015 ³⁵	Holanda	MR CLEAN	16	≤ 6	Trombólise IA, tratamento mecânico (retração do trombo, aspiração, ruptura do fio ou uso de um stent retriever) + conduta clínica padrão	233	Conduta clínica, incluindo TPA	267
Campbell et al., 2015* ³⁶	Austrália, Nova Zelândia	EXTEND-IA	14	≤ 6	Dispositivo Solitaire FR + IV-TPA	35	TPA IV	35
Goyal et al., 2015* ³⁷	EUA, Canadá, Coreia, Irlanda, Inglaterra	ESCAPE	22	≤ 12	Trombectomia mecânica (dispositivos de trombectomia: stent retrievers, sucção através de um cateter guia de balão)	165	Conduta clínica, incluindo TPA ou aspirina	150
Saver et al., 2015 ³⁸	EUA, Europa	SWIFT PRIME	39	≤ 6	Trombectomia mecânica Dispositivo Solitaire + TPA IV	98	TPA IV	98
Jovin et al., 2015* ³⁹	Espanha	REVASCAT	4	≤ 8	Trombectomia mecânica Dispositivo Solitaire FR + conduta clínica, incluindo TPA	103	Conduta clínica, incluindo TPA	103
Kidwell et al., 2013 ⁴⁰	América do Norte	MR RESCUE	22	≤ 8	Embolectomia (Dispositivos: Merci retriever ou Penumbra system) + TPA IA	64	Conduta clínica padrão	54

Broderick et al., 2013* ⁴¹	EUA, Canadá, Austrália, Europa	IMS-III	58	≤ 5	Trombectomia mecânica (Dispositivos: Merci retriever, Penumbra System, ou Solitaire FR, ou administração endovascular de TPA por meio do sistema de infusão Micro-Sonic SV ou de um microcateter padrão)	434	TPA IV	222
Ciccone et al., 2013 ⁴²	Itália	SYNTHESIS	24	≤ 6	Trombectomia mecânica (TPA IA + dispositivos Solitare, Penumba, Merci ou Trevo)	181	TPA IV	181
Martins et al., 2020 ⁴³	Brasil	RESILIENT	12	≤ 8	Trombectomia mecânica Dispositivo Solitare ou tromboaspiração Penumbra system + conduta clínica, incluindo TPA	111	Conduta clínica, incluindo ou não TPA IV	110

* Estudos que foram encerrados antes do término previsto.

IV = intravenoso, IA = intra-arterial.

3.4. Avaliação crítica dos estudos selecionados

Os estudos incluídos nesta revisão foram avaliados segundo o questionário AMSTAR-2⁴⁴. A qualidade dos estudos está descrita na Tabela 6.

Tabela 4. Qualidade das metanálises incluídas segundo o AMSTAR

Autor, ano	Qualidade AMSTAR
McCarthy et al., 2019 ¹⁷	Moderada
Menon et al., 2019 ¹⁸	Criticamente Baixa
Román et al., 2018 ¹⁹	Criticamente Baixa
Barral et al., 2017 ²⁰	Alta
Vidale et al., 2017 ²¹	Criticamente Baixa
Tsivgoulis et al., 2016 ²²	Baixa
Phan et al., 2016 ²³	Moderada
Goyal et al., 2016 ²⁴	Criticamente Baixa
Campbell et al., 2016 ³⁶	Criticamente Baixa
Bush et al., 2016 ²⁶	Alta
Badhiwala et al., 2015 ²⁷	Alta
Marmagkiolis et al., 2015 ²⁸	Criticamente Baixa
Liu et al., 2015 ²⁹	Moderada
Balami et al., 2015 ³⁰	Criticamente Baixa
Falk-Delgado et al., 2016 ³¹	Baixa

3.5. Síntese dos resultados das metanálises

- [McCarthy et al., 2019](#)¹⁷

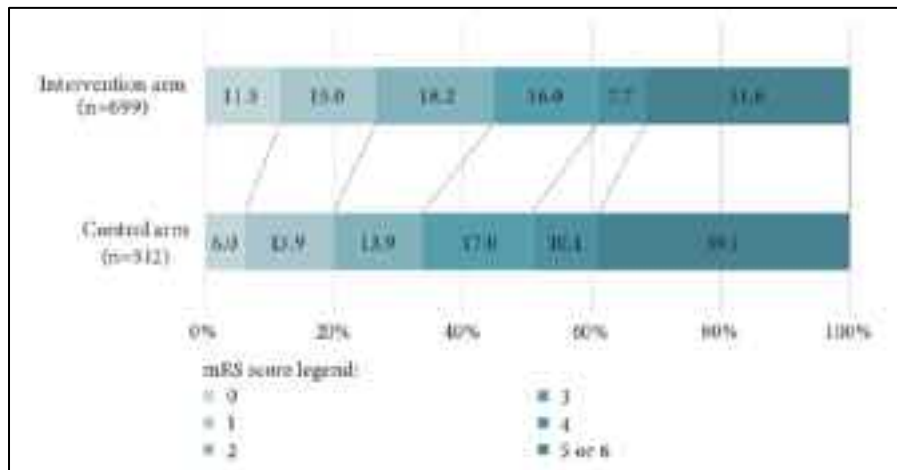
Estudo de metanálise que incluiu somente ECR em pacientes com AVC isquêmico agudo tratados com procedimento endovascular versus tratamento médico padrão a fim de investigar os resultados a longo prazo, definido como tempo acima de três meses.

Nesta metanálise foram incluídos três ECRs: IMS III, MR CLEAN, e REVASCAT, no qual englobou 1362 pacientes. Os autores avaliaram o risco de viés dos três estudos de acordo com *Cochrane Collaboration tool*, e todos os estudos demonstraram baixo risco de viés de seleção, detecção, atrito relato. No entanto, os profissionais e os participantes não foram cegos, deixando os ECRs suscetíveis ao viés de performance, e dois ECRs foram terminados antes, IMS III e REVASCAT, apresentando outras fontes de risco de viés.

Os resultados clínicos de longo prazo foram avaliados no seguimento de 1 ano no IMS III e no REVASCAT e aos 2 anos no MR CLEAN. Os números de pacientes com intenção de tratar foram 770 e 592 nos braços de intervenção e controle, respectivamente. A administração de TPA IV foi igual entre os grupos. A trombectomia mecânica utilizando dispositivos “*stent-retriever*” foi realizada em 39% dos pacientes do grupo intervenção, e a utilização de TPA IA em 38% dos pacientes no grupo intervenção. A oclusão de grandes vasos esteve presente em 68% e em 78% dos pacientes nos grupos intervenção e controle, respectivamente.

A pontuação da escala mRS estimada no final do seguimento a longo prazo está demonstrada na Figura 2, e o teste de Cochran-Mantel-Haenszel demonstrou diferença significativa entre os dois braços ($p = 0,0143$). A independência funcional (pontuação mRS ≤ 2) no seguimento a longo prazo favoreceu o grupo intervenção (*Odds Ratio* (OR): 1,51 (intervalo de confiança (IC) 95%: 1,08 – 2,12) $p=0,02$). Não houve heterogeneidade significativa entre os ECRs incluídos nesta análise ($\chi^2 = 3,63$; $p=0,16$; $I^2=45\%$). Esse desfecho foi avaliado em 44,7% dos pacientes no grupo intervenção e em 33,8% no grupo controle. O desfecho mortalidade não apresentou nenhuma diferença durante o seguimento a longo prazo (OR: 0,82 (IC 95%: 0,63 - 1,06) $p=0,12$) (Figura 2).

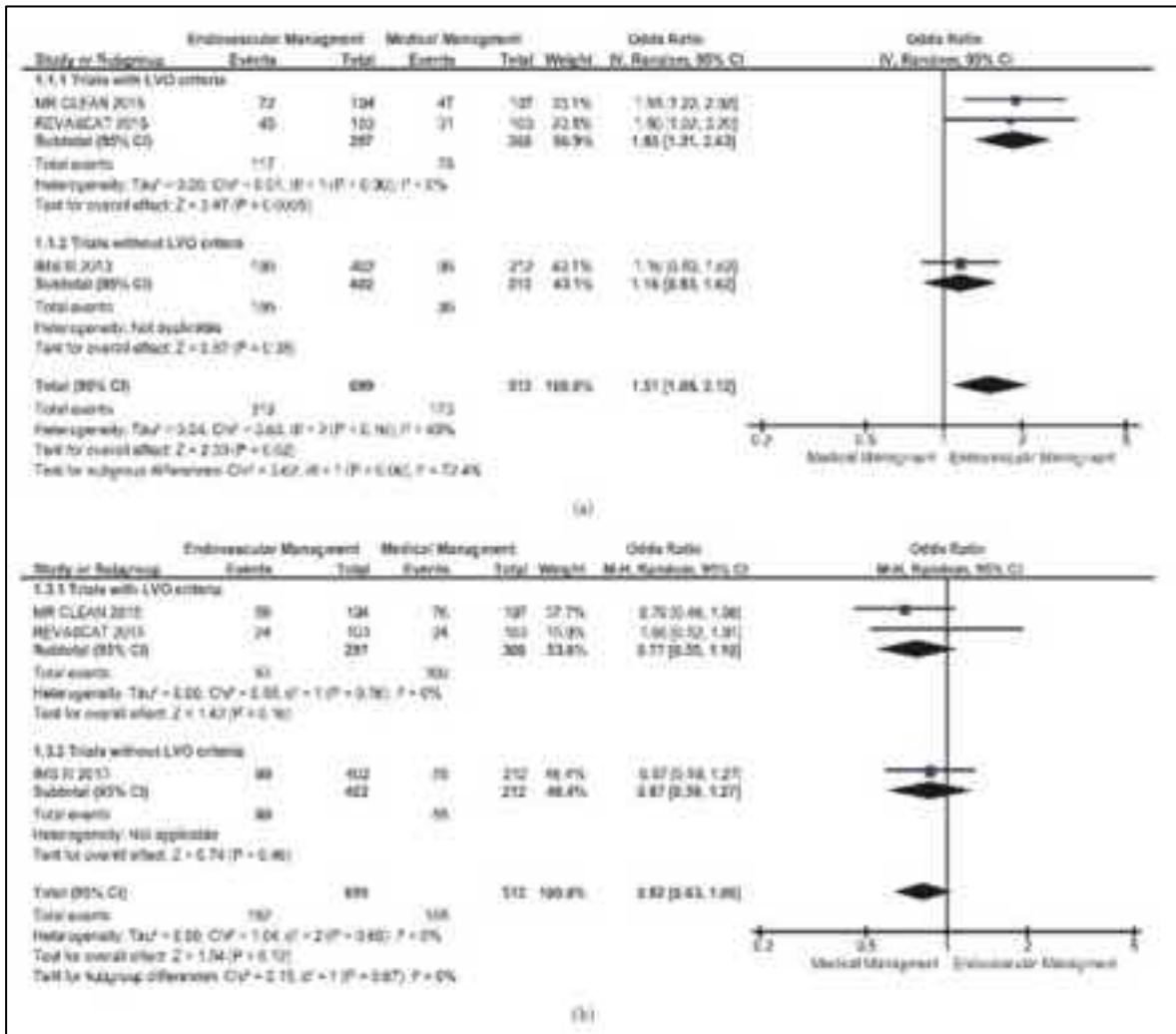
Figura 2. Escores da escala Rankin modificada (mRS) no acompanhamento a longo prazo.



Os números representam porcentagens de pacientes em cada grau da escala. O intervalo de mRS é 0-6, sendo: 0 - ausência de sintomas; 1 - ausência de incapacidade clínica; 2 - incapacidade leve; 3 - incapacidade moderada; 4 - incapacidade moderadamente grave; 5 - incapacidade grave e; 6 - morte. As porcentagens são arredondadas para o número inteiro mais próximo.

Esta metanálise realizou uma análise de sensibilidade no qual apenas incluiu ECR com pacientes com oclusão de grandes vasos com confirmação por neuroimagem, assim o estudo IMS III não foi incluído. Nesta análise de sensibilidade, os estudos MR CLEAN e REVASCAT demonstraram maior independência funcional no grupo intervenção em relação ao grupo controle (OR: 1,85 (IC 95%: 1,31 - 2,63) $p = 0,0005$). A taxa de mortalidade na análise de sensibilidade não demonstrou diferença significativa entre os grupos (OR: 0,77 (IC 95%: 0,55 - 1,10) $p=0,16$) (Figura 3).

Figura 3. *Forest-plot* da independência funcional (pontuação mRS ≤ 0-2) e mortalidade (mRS = 6) no seguimento a longo prazo.



(a) independência funcional, (b) mortalidade por todas as causas.

Os autores concluíram que, comparada ao tratamento médico, a terapia endovascular resulta em independência funcional favorável a longo prazo nos pacientes com AVC isquêmico agudo. Além disso, os autores perceberam que a avaliação no período padrão de 90 dias oferece uma representação justa dos resultados a longo prazo.

- Menon et al., 2019¹⁸

Esta metanálise foi feita pelo grupo HERMES no qual inclui dados de pacientes individuais de sete ECR: REVASCAT, ESCAPE, MR CLEAN, SWIFT PRIME, THRACE, EXTEND IA, e PISTE. O número de pacientes incluídos na análise por ECR foi MR CLEAN (n=46),

ESCAPE (n=18), EXTEND-IA (n=9), SWIFT PRIME (n=24), REVASCAT (n=21), PISTE (n=4) e THRACE (n=8).

Como as oclusões da artéria cerebral média no segmento M2 causam isquemia apenas em uma parte do território da artéria cerebral média, é razoável supor que os pacientes com essas oclusões têm menos probabilidade de terem grandes infartos que são mais comumente associados a um estado acamado ou morte. O desfecho primário foi independência funcional (mRS 0-2), e os desfechos secundários incluíram excelente resultado funcional (mRS 0-1) aos 90 dias e melhora neurológica dramática, definida como escore do NIHSS de 0 a 2, em 24 horas após o AVC. A eficácia técnica da trombectomia foi avaliada por revascularização no final do procedimento endovascular, definida usando um escore modificado de 2b ou 3 na escala de trombólise no infarto cerebral (mTICI), correspondendo a reperfusão de pelo menos 50% do território vascular afetado. Os desfechos de segurança incluíram hemorragia intracraniana sintomática e morte em 90 dias.

Nesta análise foram incluídos 130 pacientes com oclusão da artéria cerebral média no segmento M2, sendo 116 pacientes na localização proximal versus 14 na distal; 72 pacientes com posição anterior versus 58 na posição posterior; e 123 pacientes com acometimento em vaso único versus 7 em multi-vasos. Foram randomizados 67 pacientes no grupo trombectomia e 63 pacientes no grupo controle. A reperfusão bem-sucedida (mTICI 2b ou 3) foi observada em 59,2% dos pacientes.

O grupo trombectomia apresentou maior independência funcional pelo mRS ≤ 2 aos 90 dias em relação ao grupo de tratamento clínico (OR: 2,13 (IC 95%: 1,05 - 4,35) $p=0,04$), enquanto o número necessário para tratar (NNT) um paciente com independência funcional (mRS ≤ 2) foi de 5,4.

Não foi observada hemorragia intracraniana sintomática ou maiores complicações entre os pacientes tratados com trombectomia em comparação com cinco pacientes no grupo controle. Mortalidade aos 90 dias ocorreu em 11,9% dos pacientes no grupo trombectomia versus 9,5% no grupo controle ($p=0,66$). Não foi observada heterogeneidade no efeito do tratamento em relação a idade, sexo, pontuação na escala de AVC na admissão, uso TPA IV, e o tempo entre o início do AVC e à randomização (todos $p>0,05$).

Os autores concluíram que esta metanálise com dados individuais dos pacientes dos ECRs fornece informação probatório adicional para a eficácia da trombectomia mecânica em relação a conduta clínica padrão em pacientes com AVC com oclusão de artéria cerebral média do segmento M2.

- [Román et al., 2018](#)¹⁹

Metanálise conduzida pelo grupo HERMES no qual inclui dados de pacientes individuais de sete ECR: REVASCAT, ESCAPE, MR CLEAN, SWIFT PRIME, THRACE, EXTEND IA, e PISTE. Todos esses ECRs exigiram neuroimagem para identificar pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior e os pacientes, predominantemente, usaram “*stent-retrievers*” ou dispositivos de neurotrombectomia de segunda geração no grupo intervenção.

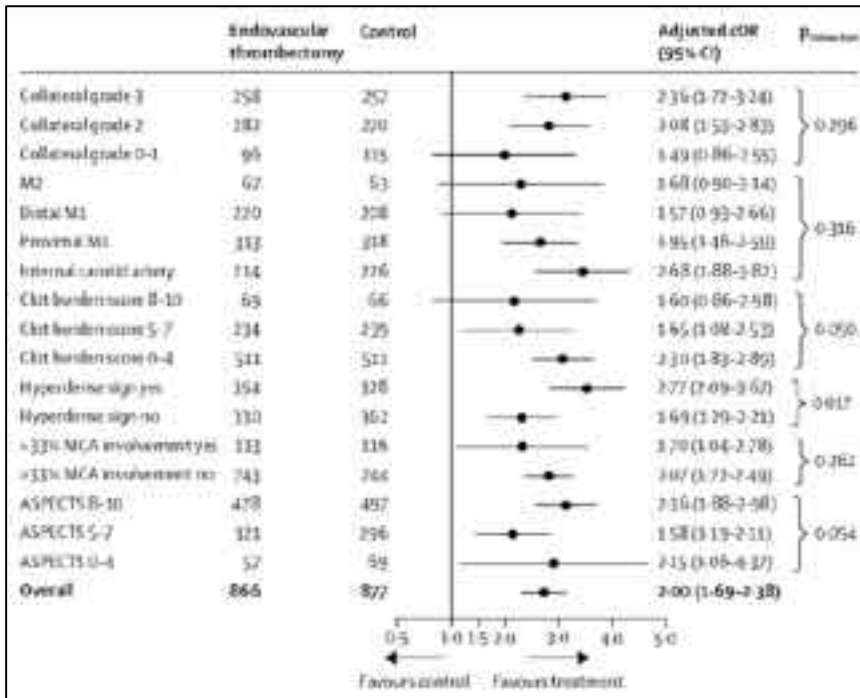
O desfecho primário avaliado foi a incapacidade funcional neurológica pontuada no mRS aos 90 dias após a randomização. Os desfechos secundários de eficácia foi melhora neurológica substancial, definida como melhora neurológica de 8 ou mais pontos na escala do National Institute of Health Stroke [NIHSS] ou uma pontuação no NIHSS de 0 a 1 em até 24 horas após o AVC. Os desfechos de segurança incluíram hemorragia intracraniana sintomática e hematoma parenquimatoso tipo 2, definido por sangramento que ocupa mais de 30% do território infartado com efeito de massa substancial dentro de 5 dias após a randomização, e mortalidade em 90 dias.

Os autores incluíram dados de 1764 participantes randomizados, dos quais 871 foram designados a receber trombectomia mecânica e 893 para receber tratamento médico padrão. As características das neuroimagem pré-randomização foram avaliadas em 1388 pacientes por tomografia computadorizada e em 364 pacientes por ressonância magnética. O risco de viés avaliado pela ferramenta *Cochrane Collaboration tool* foi baixo para seis ECRs, exceto o estudo THRACE, pois não houve cegamento de avaliadores de desfecho aos 90 dias após a randomização, e utilizou a ressonância magnética como a principal ferramenta de imagem de base.

O tratamento com trombectomia mecânica foi associado a menor incapacidade funcional em 90 dias (OR ajustado: 2,00 (IC 95%: 1,69 – 2,38) $p < 0,0001$) como demonstrado na Figura 4. Efeito positivo relacionado à trombectomia mecânica foi encontrado para recuperação neurológica substancial em 24 horas (pacientes com trombo mais extenso na

linha de base provavelmente se beneficiam mais com a trombectomia) com OR ajustado de 3,20 e IC 95% de 2,59 a 3,96.

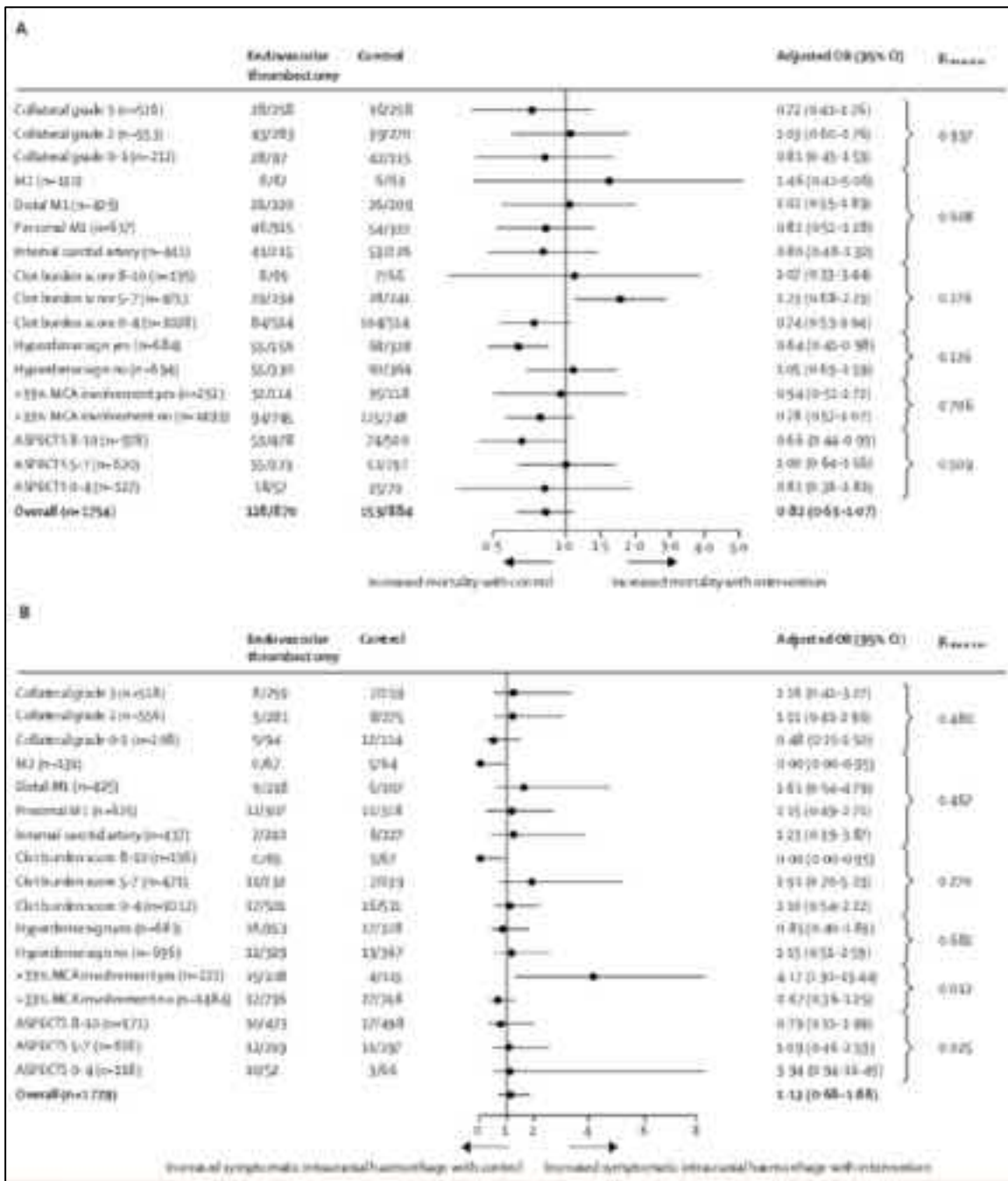
Figura 4. *Forest-plot* do efeito da trombectomia mecânica no desfecho primário (alteração na escala de Rankin modificada em 90 dias), pela neuroimagem de início.



cOR = *odds ratio* comum; MCA = artéria cerebral média; M1 = segmento M1 do MCA; M2 = segmento M2 do MCA; ASPECTS = Pontuação na tomografia computadorizada do Alberta Stroke Program.

A mortalidade aos 90 dias (14,7% versus 17,3%; $p=0,15$), hemorragia intracraniana sintomática (3,8% versus 3,5%; $p=0,990$), e hematoma parenquimatoso tipo 2 (5,6% versus 4,8%; $p=0,52$) não diferiram entre os grupos trombectomia mecânica e controle (Figura 5).

Figura 5. *Forest-plot* dos desfechos de segurança estratificada pela neuroimagem inicial.



(a) Mortalidade em 90 dias, (b) incidência de hemorragia intracraniana sintomática.

OR = odds ratio; MCA = artéria cerebral média; M1 = segmento M1 do MCA; M2 = segmento M2 do MCA; ASPECTS = Pontuação na tomografia computadorizada do Alberta Stroke Program.

Em resumo, os autores ressaltam que é a primeira metanálise individual em nível de paciente analisando a utilidade da neuroimagem inicial em pacientes elegíveis para tromboectomia. Os autores encontraram evidências limitadas em relação à heterogeneidade do efeito do tratamento com tromboectomia de acordo com os subgrupos de imagens. Essa

análise fornece algumas evidências do efeito estimado da trombectomia que deve ser ponderado em conjunto com outros fatores preditores ao decidir se deve oferecer terapia endovascular a pacientes com grandes infartos.

- Barral et al., 2017²⁰

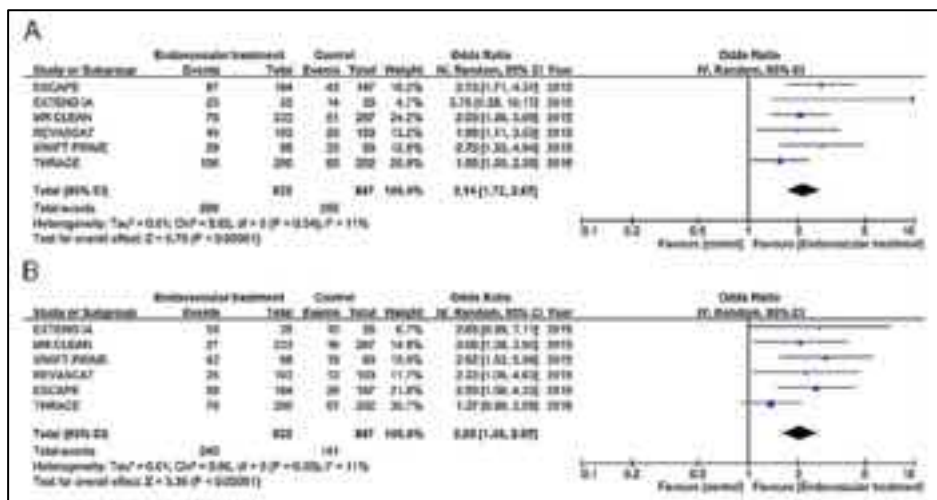
Estudo meta-analítico que incluiu ECRs publicados entre 1 de janeiro de 2009 e 21 de outubro de 2016 sem restrição de idioma com pacientes adultos que tiveram AVC isquêmico agudo causados por oclusão intracraniana da circulação anterior proximal da artéria carótida interna, segmento M1 ou M2 da artéria cerebral média ou segmento A1 da artéria cerebral anterior. Avaliou os efeitos da trombectomia mecânica exclusiva ou predominantemente ($\geq 75\%$ dos pacientes) usando dispositivos “*stents-retrievers*” em comparação àqueles tratados com procedimento clínico padrão, incluindo o uso de TPA IV. Os autores avaliaram a taxa de independência funcional em 90 dias, definida como uma pontuação no mRS de 0–2, mortalidade aos 90 dias; eventos adversos como hemorragia intracraniana sintomática aos 90 dias; taxas de recanalização pelo índice mTICI nos dois grupos; e pontuação no índice de Barthel aos 90 dias.

Foram incluídos seis ECRs nesse estudo, MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT e THRACE. O procedimento de trombectomia mecânica foi realizada em 826 pacientes, enquanto 847 pacientes receberam atendimento médico padrão (com ou sem TPA IV). Nenhum dos estudos apresentou alto risco de viés para viés de seleção, pois os sistemas de randomização usados nesses estudos multicêntricos foram centralizados e informatizados. Apesar do cegamento ocorrer apenas para os avaliadores de desfechos (avaliador dos desfechos era cego para o tratamento), o risco de viés de performance e de detecção foi considerado baixo. Apesar disso, 50% dos ECRs apresentavam um risco indefinido ou alto para viés de atrito. O risco de relato foi baixo, enquanto, o risco de outros vieses foi alto, pois 83% dos estudos foram financiados por fabricantes de dispositivos médicos.

Os dados estimados da taxa de recanalização pelo mTICI 2b–3 aos 90 dias dos pacientes tratados com trombectomia foi de 71% (IC 95%: 62% – 79%). Todos os seis ECRs demonstraram melhora estatisticamente significativa no mRS 0–2 em 3 meses (OR: 2,14 (IC 95%: 1,72 – 2,67) $p < 0,00001$), e baixa heterogeneidade geral ($I^2 = 9\%$) (Figura 6). Todos os ECRs incluídos, exceto o estudo THRACE, relataram um aumento estatisticamente

significante no desfecho mRS muito bom, classificado como pontuação de 0-1, em 3 meses (OR: 2,05 (IC 95%: 1,58 - 2,67) $p < 0,00001$) (Figura 6), e heterogeneidade baixa ($I^2 = 13\%$).

Figura 6. *Forest-plot* dos desfechos funcionais da trombectomia com “*stent-retriever*” adicionados ao TPA IV em comparação ao TPA IV

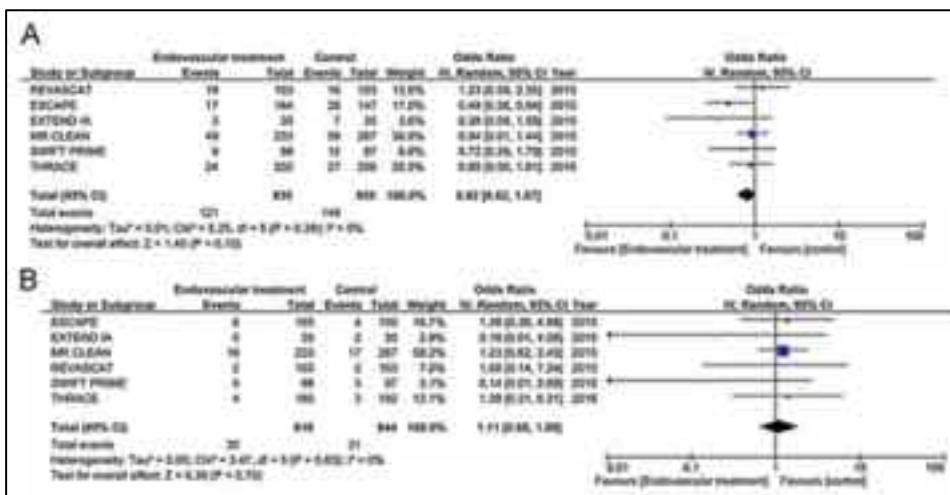


(A) independência funcional (mRS 0-2 pontos) em 90 dias; (B) independência funcional muito boa (mRS 0-1 ponto) em 90 dias.

Apenas três estudos, REVASCAT, ESCAPE e THRACE, relataram os resultados dos escores do índice de Barthel, que mostraram um benefício geral com trombectomia com “*stent-retrievers*”, classificado como escores de 95 a 100 em 3 meses (OR: 2,43 (IC 95%: 1,51 – 3,91)), embora tenha considerável heterogeneidade ($I^2 = 62\%$, $p = 0,007$).

Apenas o estudo ESCAPE relatou redução significativa na mortalidade em três meses (OR: 0,49 (IC 95%: 0,26 - 0,94)) (Figura 7). Segundo os autores, o desfecho hemorragia intracraniana sintomática foi relatado de maneira inconsistente nos estudos selecionados, mesmo assim, os resultados foram homogêneos ($I^2 = 0\%$) ao mostrar que a trombectomia não estava associada a ocorrência mais frequente de hemorragia intracraniana sintomática (OR: 1,11 (IC 95%: 0,66 - 1,88)) (Figura 7).

Figura 7. *Forest-plot* com os desfechos de segurança do uso da trombectomia com “*stent-retriever*” comparado ao uso de TPA



(A) Mortalidade em 90 dias; (B) hemorragia intracraniana sintomática.

Os autores concluíram que a trombectomia mecânica com “*stent-retrievers*” adicional ao uso de TPA IV em comparação com o uso de TPA IV apenas está associada a melhores taxas de independência funcional aos 90 dias, sem impacto negativo na mortalidade nos 90 dias em pacientes com AVC de oclusão de grandes vasos. Assim, os autores reforçam o benefício clínico do uso de “*stent-retrievers*” na prática clínica de rotina no tratamento endovascular de pacientes com AVC agudo.

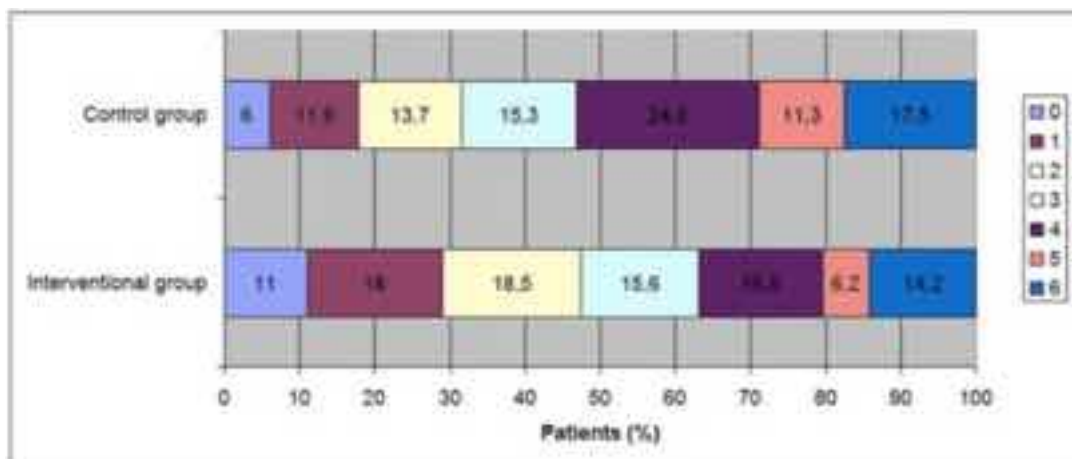
- [Vidale et al., 2017](#)²¹

Metanálise que avaliou o tratamento para AVC em pacientes usando trombectomia mecânica juntamente de terapia IV em comparação aos pacientes usando apenas terapia IV. Foi incluído apenas ECR e utilização de neuroimagens para identificar pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior devido à oclusão arterial. O desfecho primário foi avaliação da eficácia do tratamento por meio do grau de incapacidade no mRS >2 aos 90 dias após o evento. O desfecho secundário foi segurança, indicado pela taxa de pacientes com hemorragia intracraniana sintomática.

Foram incluídos oito ECRs: MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, THERAPY, THRACE e PISTE, e um total de 1845 pacientes. O grupo intervenção teve 911 pacientes, enquanto o grupo controle teve 934 pacientes, com idade média da população de 65 anos. O tempo mediano do início dos sintomas à punção na virilha em todos os estudos foi de 238 minutos, enquanto o tempo entre o início do AVC e a recanalização arterial foi de 277 minutos.

Em relação à eficácia do tratamento, 47,5% dos pacientes no grupo trombectomia tiveram um bom resultado no seguimento de 90 dias, enquanto apenas 31,6% dos participantes no grupo controle tiveram uma pontuação no mRS ≤ 2 ($p < 0,001$) como representado na Figura 8. Assim, o efeito da trombectomia é superior ao tratamento clínico padrão (OR efeito aleatório: 2,085 (IC 95%: 1,716 - 2,535)) (Figura 9). O teste de heterogeneidade mostrou um $\chi^2=5,8075$ e $I^2=0\%$ ($p=0,046$).

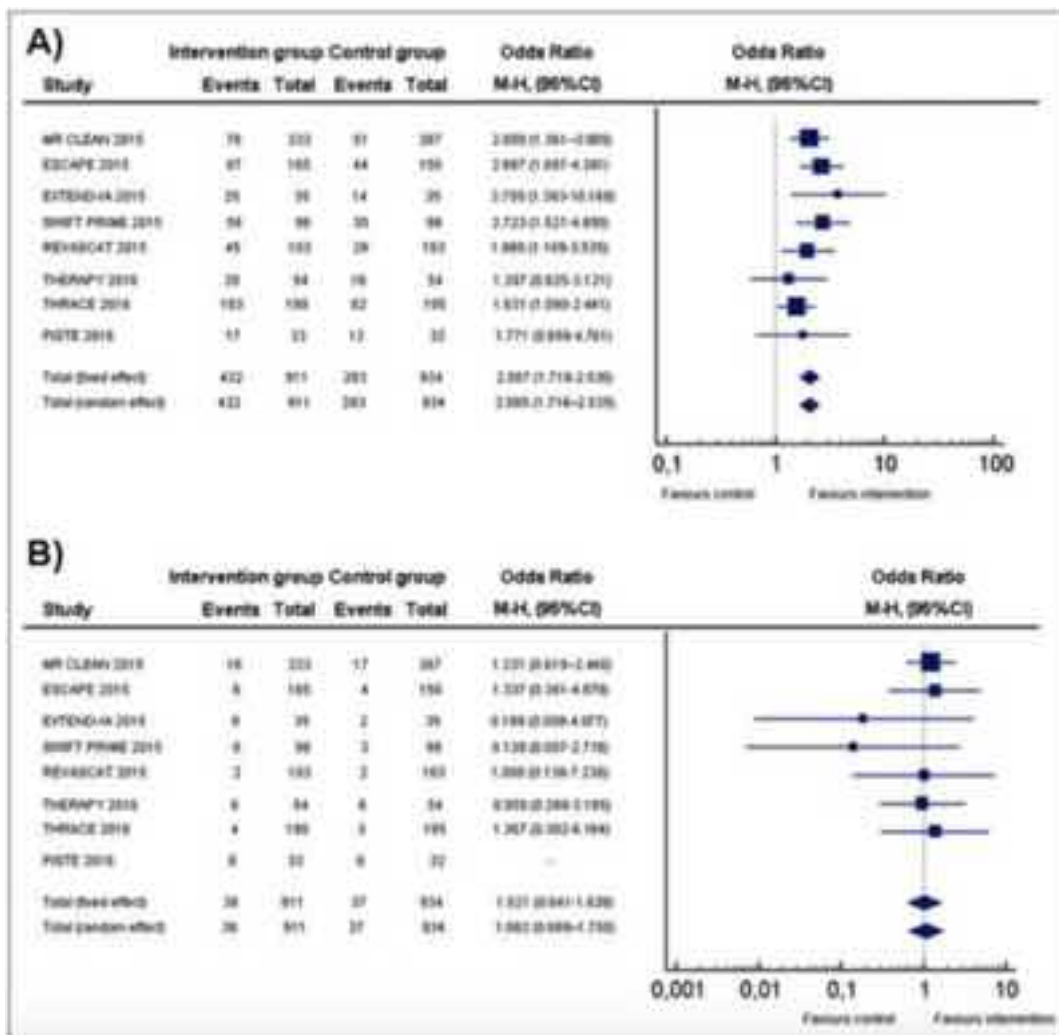
Figura 8. Escores da escala Rankin modificada (mRS) no acompanhamento de 90 dias



Os números representam porcentagens de pacientes em cada grau da escala. O intervalo de mRS é 0-6, sendo: 0 - ausência de sintomas; 1 - ausência de incapacidade clínica; 2 - incapacidade leve; 3 - incapacidade moderada; 4 - incapacidade moderadamente grave; 5 - incapacidade grave e; 6 - morte. As porcentagens são arredondadas para o número inteiro mais próximo.

Considerando o desfecho segurança, não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos (OR efeito aleatório: 1,082 (IC 95%: 0,669 - 1,750) $p=0,739$) (Figura 9). Heterogeneidade de $\chi^2=3,53$ e $I^2=0\%$.

Figura 9. *Forest-plot* do grau de independência funcional (pontuação mRS ≤ 2) e hemorragia intracraniana sintomática no seguimento de 90 dias.



(a) independência funcional, (b) hemorragia intracraniana sintomática

Os autores concluíram que a tromboectomia mecânica apresenta melhor taxa de redução da incapacidade relacionada ao AVC em pacientes selecionados quando comparada ao melhor tratamento clínico. Ainda afirmam que por esse motivo, são necessários protocolos hospitalares padronizados e certificados para otimizar o gerenciamento do AVC agudo, desde a porta do departamento de emergência até a sala angiográfica, exigindo que grupos multidisciplinares trabalhem juntos.

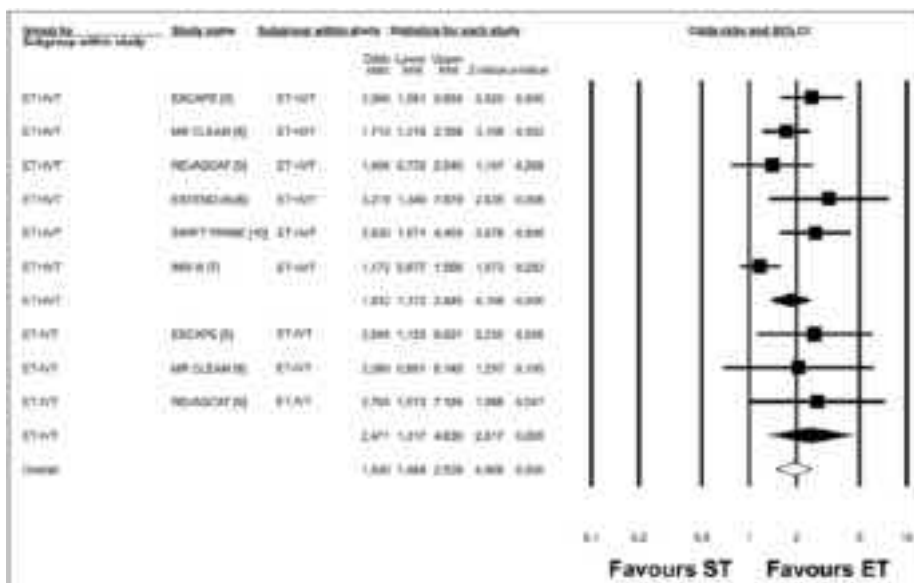
- [Tsivgoulis et al., 2016](#)²²

Foi realizada uma metanálise a fim de comparar a tromboectomia mecânica versus a conduta clínica padrão estratificada por pré-tratamento com TPA IV. O desfecho primário foi independência funcional em três meses.

Foram incluídos seis ECRs, compreendendo no total 1916 pacientes, sendo 49,1% do grupo trombectomia mecânica pré-tratados com TPA IV e 5,6% do grupo trombectomia mecânica sem receber previamente TPA IV. A avaliação do risco de viés de acordo com o *Cochrane Collaboration tool*, foi considerado geralmente baixo para os seis ECRs incluídos.

O grupo trombectomia foi associado a melhores probabilidade de independência funcional em 3 meses, tanto para o subgrupo de pacientes sem tratamento prévio com TPA IV e para os pacientes com tratamento prévio de TPA IV (OR: 2,47 (IC 95%: 1,32 - 4,63) $p=0,005$ e OR: 1,83 (IC 95%: 1,37 - 2,44) $p<0,001$, respectivamente) (Figura 10). Entretanto, não foi encontrado efeito significativo em relação ao pré-tratamento com TPA IV na independência funcional em três meses de pacientes com oclusão emergente de grandes vasos submetidos à trombectomia ($p=0,397$), sugerindo, portanto, um benefício em ambos os subgrupos. A heterogeneidade foi documentada para o subgrupo pré-tratado com TPA IV ($I^2=68,3\%$, $p=0,014$), mas o subgrupo sem pré-tratamento com TPA IV não houve heterogeneidade ($I^2=0\%$, $p=0,927$) (Figura 10).

Figura 10. *Forest-plot* da análise de subgrupos dos ECRs com os pacientes que receberam tratamento endovascular versus os pacientes que receberam tratamento clínico padrão, de acordo com a administração prévia de TPA IV.



ST = tratamento clínico padrão; ET = trombectomia mecânica; IVT = TPA IV.

Assim, os autores concluíram que devido a existência de um benefício claro da trombectomia mecânica quando comparado ao procedimento clínico padrão, e tendo em vista esta metanálise, os autores consideram que a eficácia da trombectomia mecânica se estende a todos os pacientes com oclusão emergente de grandes vasos, independentemente do pré-tratamento com trombólise sistêmica.

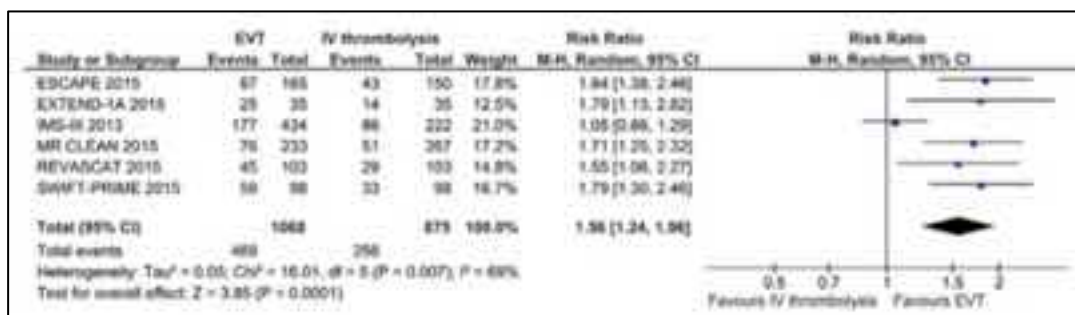
- [Phan et al., 2016](#)²³

Esta metanálise avaliou os resultados clínicos e as complicações da trombectomia mecânica versus tratamento com agentes trombolíticos IV para o AVC isquêmico agudo. Seis ECRs foram incluídos nessa análise, sendo IMS III, ESCAPE, EXTENDE-IA, MR CLEAN, REVASCAT e SWIFT-PRIME. O desfecho primário foi avaliação da independência funcional, definida com mRS 0-2 pontos. Todos os ECRs incluídos foram classificados de acordo com o *Cochrane Collaboration tool* como baixo risco para viés de seleção, detecção, atrito e relato, e alto risco de viés para performance.

Os pacientes que receberam trombectomia mecânica mostraram ter significativamente melhores resultado funcional de mRS 0-2 comparado aos pacientes que receberam

trombólise IV apenas (43,9% versus 29,3%; risco relativo (RR): 1,56 (IC 95%: 1,24 - 1,96) $I^2=69\%$; $p=0,0001$) (Figura 11). Desfecho secundário incluiu o excelente resultado funcional, definido com pontuação mRS 0-1. Assim, os pacientes do grupo trombectomia apresentaram significativamente melhor resultado em relação ao grupo controle (27,5% versus 16,1%; RR: 1,75 (IC 95%: 1,29 - 2,39) $I^2=62\%$; $p=0,0004$).

Figura 11. *Forest-plot* de independência funcional (mRS 0–2).



Os desfechos de segurança avaliados foram mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática. Os autores não detectaram diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre os grupos (16,4% versus 18,3%; RR: 0,87 (IC 95%: 0,70 - 1,08) $I^2=12\%$; $p=0,21$). O desfecho hemorragia intracraniana sintomática também não apresentou diferença significativa entre os grupos (5,0% versus 4,7%; RR: 1,07 (IC 95%: 0,71 - 1,61) $I^2=0\%$; $p=0,74$).

O estudo mostrou que a trombectomia mecânica demonstrou melhores resultados funcionais comparados aos agentes trombolítico IV com um aumento de mais de 30% no RR, sem diferenças na mortalidade e hemorragia intracerebral sintomática aos 3 meses de seguimento.

- Goyal et al., 2016²⁴

Metanálise conduzida pelo grupo HERMES no qual inclui dados de pacientes individuais de cinco ECR: REVASCAT, ESCAPE, MR CLEAN, SWIFT PRIME e EXTEND IA. Os ECRs incluídos usaram imagens de vasos para identificar pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior e visaram avaliar o tratamento com modernos dispositivos de trombectomia mecânica. Todos os pacientes foram tratados com alteplase IV com dose padrão de 0,9 mg por kg de peso corporal, se elegível, antes da randomização.

O desfecho primário foi o grau de incapacidade no mRS aos 90 dias. Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes com independência funcional (mRS 0-2) em 90 dias; gravidade do AVC, medida por NIHSS, 24 horas após o início do AVC; proporção de pacientes com importante recuperação precoce neurológica às 24 horas, definida como uma redução no escore NIHSS da linha de base de pelo menos 8 pontos ou atingindo 0-1. A eficácia técnica foi avaliada por meio do grau de revascularização no final do procedimento endovascular, definido por mTICI de 2b ou 3 na qual corresponde a reperfusão de pelo menos 50% do território vascular afetado. Os resultados de segurança foram a proporção de pacientes com hemorragia intracraniana sintomática, hematoma parenquimatoso do tipo 2, definido como coágulo sanguíneo ocupando mais de 30% do território infartado com efeito de massa substancial em 5 dias, e mortalidade em 90 dias.

Esta metanálise teve dados de 1287 participantes, sendo 634 designados para trombectomia mecânica e 653 designados para tratamento médico padrão. A localização mais comum da oclusão foi o segmento M1 da artéria cerebral média, seguido pela artéria carótida interna intracraniana. O tempo médio desde o início do AVC até a randomização de prosseguir ou não a reperfusão endovascular foi de 3h16min (Interquartil: 2h22min a 4h27min).

O grau de incapacidade no mRS aos 90 dias foi menor no grupo trombectomia em comparação ao grupo controle (OR ajustado: 2,49 (IC95%: 1,76 – 3,53) $p < 0,0001$). A Figura 12 mostra a distribuição dos escores de mRS de cada grupo de tratamento em 90 dias. A proporção de pacientes com uma pontuação no mRS de 0 a 2 em 90 dias foi maior na população de trombectomia mecânica do que na população controle (RR: 1,7 (IC 95%: 1,41 – 2,05) $p < 0,0001$) e mais pacientes na população de intervenção obtiveram grande recuperação neurológica (50,2% versus 21,2%; RR: 2,34 (IC 95%: 1,91 – 2,87) $p < 0,0001$). Dos 570 pacientes designados para trombectomia que apresentavam oclusões persistentes e acessíveis no momento do cateterismo, 71% dos pacientes tiveram revascularização bem-sucedida com escore mTICI 2b ou 3. O escore do NIHSS foi significativamente menor após 24 horas e apresentaram maior melhora entre a chegada e 24 horas após o tratamento nos pacientes submetidos à trombectomia (Tabela 6). A mortalidade aos 90 dias e o risco de hematoma parenquimatoso tipo 2 e hemorragia intracraniana sintomática não diferiram entre as populações.

Figura 12. Distribuição dos escores de mRS aos 90 dias.

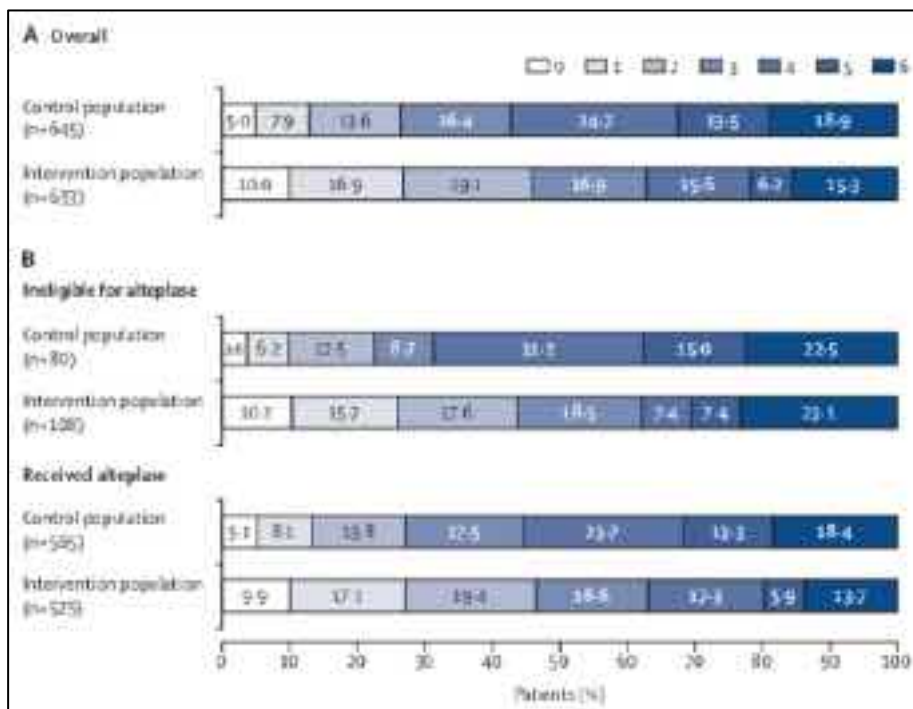


Tabela 4. Escore de NIHSS.

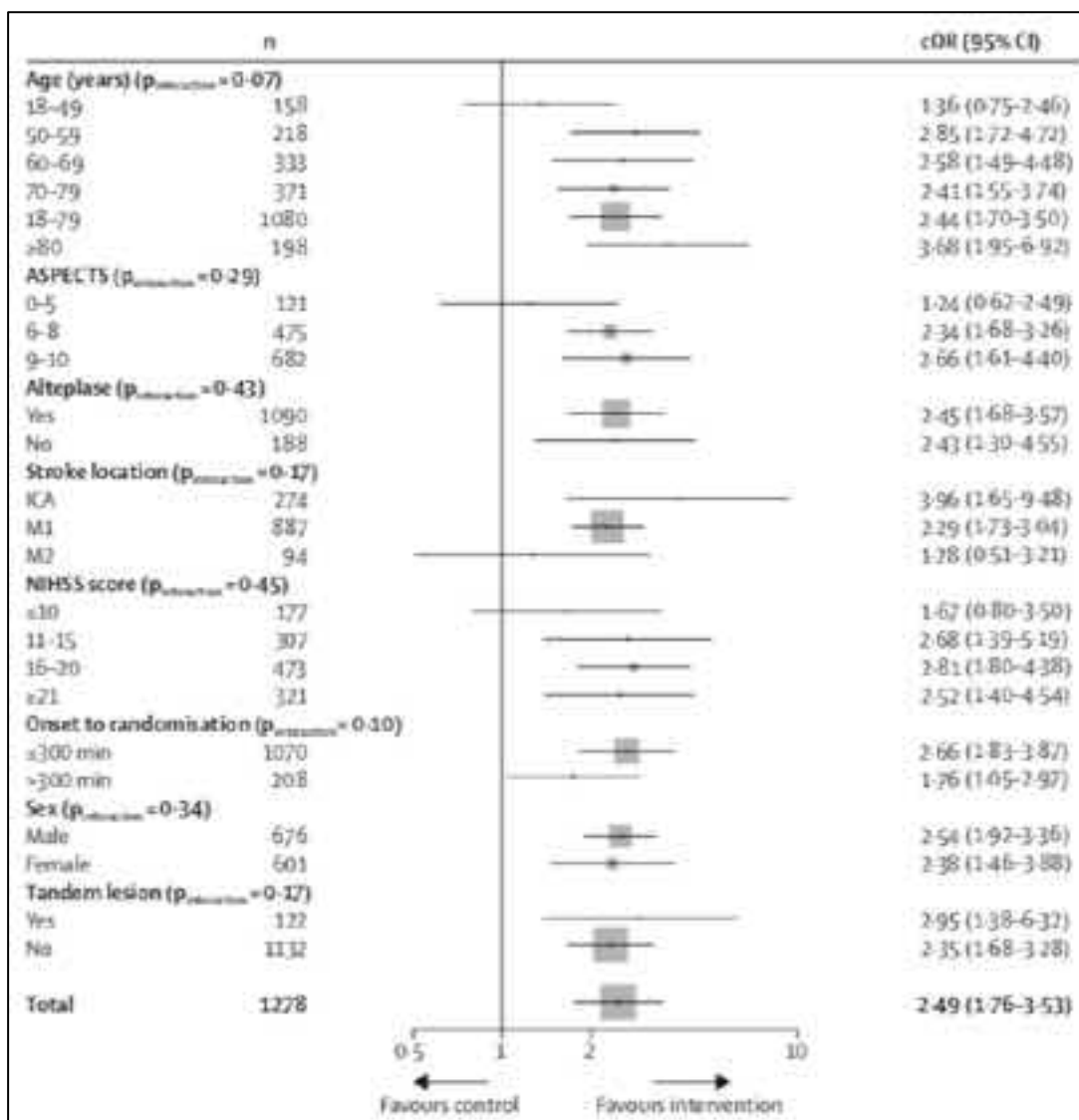
	Intervention population (n=615)	Control population (n=620)	Absolute difference (%)	β coefficient (95% CI)	Adjusted β coefficient (95% CI)
NIHSS at 24 h					
Mean score	20.4 (8.7)	16.2 (7.8)	38	3.6 (2.5-4.7); p=0.0001	3.8 (2.7-5.0); p=0.0001
Median score	8 (3 to 16)	25 (9 to 19)	-	-	-
Change in NIHSS score from baseline to 24 h					
Mean change	-6.4 (8.2)	-2.6 (6.6)	38	4.3 (3.2-5.5); p=0.0001	3.9 (2.7-5.0); p=0.0001
Median change	-7.0 (-1.7 to -1)*	-2.0 (-6 to 1)	-	-	-

Dados em parêntesis são desvio padrão ou intervalo interquartil. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale. *n=613.

Na análise de subgrupos da mudança de distribuição da mRS aos 90 dias, não houve evidência de heterogeneidade do efeito do tratamento em nenhuma das variáveis pré-especificadas: idade, sexo, NIHSS, local de oclusão intracraniana, uso da alteplase IV ou inelegível, ASPECTS, tempo desde o início da randomização, presença de oclusão carotídea cervical e cervical (Figura 12). A direção do efeito favoreceu o tratamento endovascular em todos os subgrupos, embora os ORs ajustados para o tratamento não

tenham sido significativos em pacientes com menos de 50 anos, naqueles com baixo escore ASPECTS (0-5) ou NIHSS (≤ 10) e naqueles com oclusão no segmento M2 (Figura 13).

Figura 13. *Forest-plot* do efeito da trombectomia ajustado para mRS aos 90 dias em subgrupos pré-especificados com os valores de p para heterogeneidade.



Os autores concluíram que a trombectomia mecânica reduz a incapacidade em pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior de grandes vasos. Os benefícios são observados em uma ampla faixa etária e gravidade do AVC e aplicam-se a pacientes independentemente da elegibilidade para o uso da alteplase IV.

- Campbell et al., 2016²⁵

Selecionaram apenas ECRs que avaliaram o uso de trombectomia mecânica com o dispositivo Solitaire adicionada à melhor terapia médica versus melhor terapia médica sozinha, e que os pacientes tiveram confirmação por imagem da oclusão de grandes vasos. Foram incluídos quatro ECRs: SWIFT-PRIME, ESCAPE, EXTEND-1A e REVASCAT. O desfecho primário foi o grau de incapacidade avaliado na escala de Rankin modificada (mRS) aos 90 dias. Os desfechos de eficácia secundários foram resultado funcional independente (mRS 0-2) em 90 dias; importante recuperação precoce neurológica às 24 horas, definida como uma redução no NIHSS da linha de base de pelo menos 8 pontos ou atingindo 0 a 1, e taxa de vascularização bem-sucedida no final do procedimento endovascular, definida como mTICI 2b/3, representando a restauração do fluxo sanguíneo acima de 50% do território afetado. Os desfechos de segurança avaliados foram hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade.

No total foram incluídos 787 pacientes com AVC isquêmico de circulação anterior, 401 randomizados para o grupo trombectomia e 386 para grupo controle. Do total, 82,6% receberam TPA IV. O grau de incapacidade primária aos 90 dias apresentou OR ajustado de 2,6 (IC 95%: 2,0 - 3,5) $p < 0,000001$ (Tabela 5 e Figura 14). O benefício foi observado em todos os resultados secundários de eficácia (Tabela 6). A importante recuperação precoce neurológica aumentou substancialmente nos pacientes tratados com o dispositivo Solitaire (Tabela 6). Nas análises de segurança, não houve diferenças significativas na hemorragia sintomática ou na mortalidade geral (Tabela 5). A taxa de revascularização bem-sucedida (mTICI 2b / 3) foi de 77%.

Tabela 5. Resultados dos Pacientes dos quatro ECRs incluídos.

Outcome	Control (n=388)	Intervention (n=401)	Adjusted†		Unadjusted	
			Effect Size OR (95% CI)	P Value	Effect Size OR (95% CI)	P Value
Primary outcome: functional outcome at 90 days modified Rankin Scale, mRS; ordinal analysis, median (OR)‡	4 (2-5)	2 (1-4)	2.7 (2.0-3.5)	<0.0001	2.4 (1.9-3.0)	<0.0001
Secondary outcome: independent functional outcome (mRS 0-2)	119 (31.2%)	216 (54.0%)	3.1 (2.2-4.4)	<0.0001	2.5 (1.9-3.3)	<0.0001
Excellent functional outcome (mRS 0-1)	67 (17.3%)	143 (35.8%)	5.6 (2.1-14.3)	<0.0001	2.5 (1.9-3.7)	<0.0001
Early neurological improvement (NIHSS reduction ≥8 points or reaching 0-1 at 24 h)§	100 (25.8%)	240 (59.9%)	4.8 (3.5-6.7)	<0.0001	4.3 (3.1-5.8)	<0.0001
Safety						
Death	63 (16.3%)	48 (12.0%)	0.64 (0.26-1.2)	0.18	0.69 (0.42-1.1)	0.12
Symptomatic intracerebral hemorrhage¶	11 (2.8%)	10 (2.5%)	0.28 (0.07-1.9)	0.58	0.87 (0.36-2.1)	0.76
Pericerebral hemorrhage (PH)	31 (8.0%)	32 (8.0%)	0.96 (0.58-1.6)	0.89	1.0 (0.57-1.8)	0.96

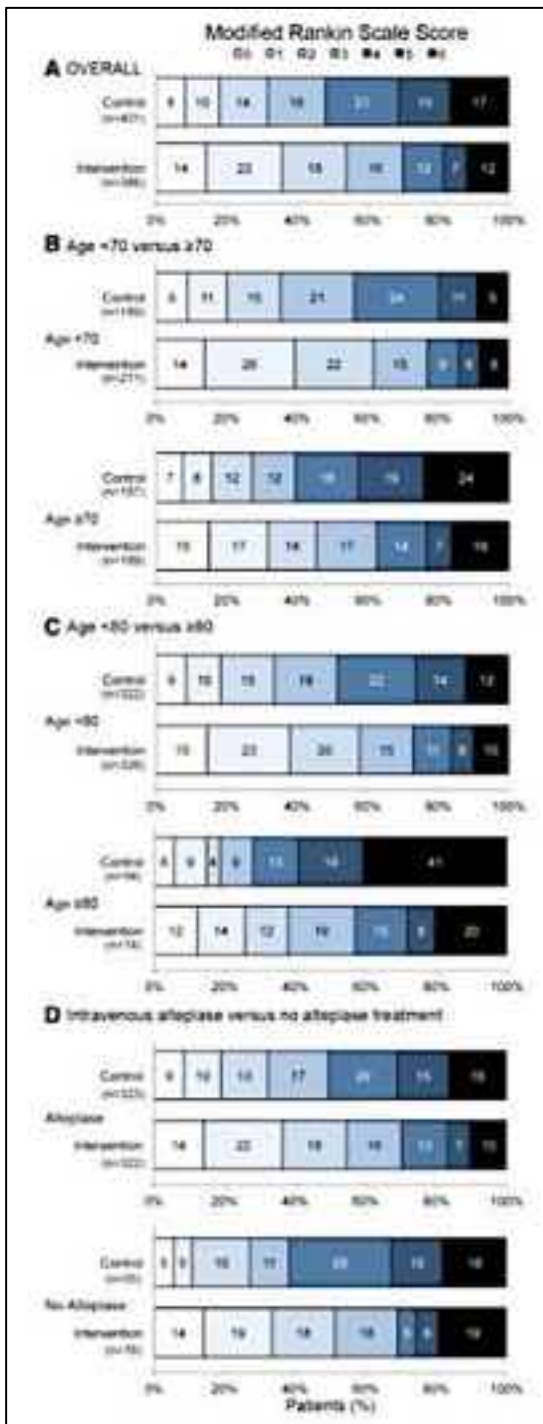
Ajustado para idade, sexo, gravidade do AVC, local da oclusão, tratamento intravenoso com alteplase, Escore Tomográfico Precoce do Programa Alberta Stroke Program (ASPECTS) e tempo desde o início até a randomização.

† A escala de Rankin modificada (mRS) varia de normal (0) a óbito (6). A análise combinou as mRS 5 e 6.

‡ O escore do NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) (exame neurológico padronizado) varia de normal (0) a óbito (42), uma redução de 8 pontos é altamente significativa clinicamente.

§SICH, Hemorragia intracerebral sintomática definida pelo estudo de origem.

Figura 14. Distribuição dos escores de Rankin modificados (mRS) aos 90 dias.



Assim, os autores concluíram que esta metanálise confirma os benefícios do tratamento da tromboectomia mecânica com o dispositivo Solitaire em pacientes com AVC isquêmico de oclusão de grandes vasos, selecionados por imagem e tratados rapidamente dentro de 6 horas após o início do AVC. Ainda ressaltam que não identificaram um restritor de efeito

clínico, tais como idade e a gravidade do AVC (dentro da faixa incluída nos testes), portanto os pacientes não devem ser excluídos da terapia endovascular por estes motivos.

- [Bush et al., 2016](#)²⁶

Os estudos eram elegíveis para inclusão se fossem ECRs prospectivos avaliando a terapia endovascular usando “*stent-retrievers*” em comparação com o tratamento médico, definido como TPA IV, a menos que contraindicado, em pacientes com AVC isquêmico agudo. O desfecho primário foi a pontuação no mRS em 90 dias, e os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas e riscos de hemorragia intracraniana sintomática.

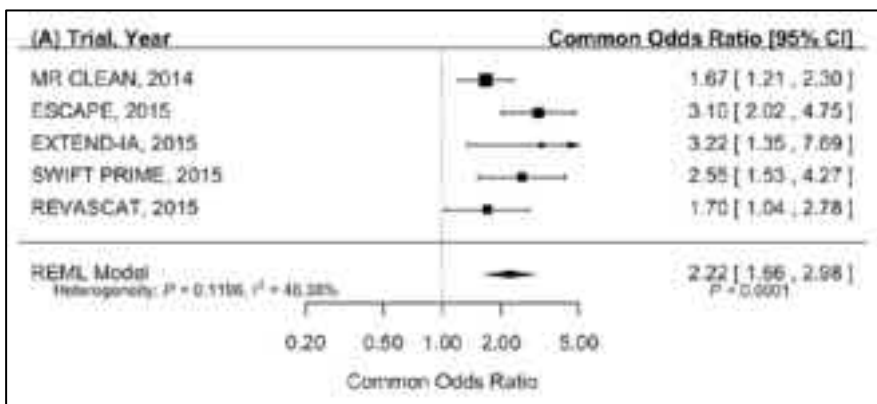
Foram incluídos cinco ECRs nesta metanálise, MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME e REVASCAT, com um total de 1.287 pacientes, distribuídos igualmente entre os braços de estudo (49,3% grupo intervenção versus 50,7% grupo controle). Dos pacientes do grupo controle 87,7% receberam TPA IV, e no grupo intervenção 83,0% receberam TPA IV, além do tratamento endovascular. No tratamento endovascular 84,5% dos pacientes foram tratados com “*stent-retriever*”.

A qualidade dos estudos foi geralmente alta de acordo com a ferramenta da *Cochrane Collaboration tool*, com todos os estudos empregando procedimentos apropriados de randomização, ocultação da alocação, cegamento da avaliação dos resultados e com resultados abordados na análise “*intention-to-treat*”. Não houve assimetria no risco de viés de publicação pelo *funnel-plot* e pelo método não-paramétrico de Duvall e Tweedie para os desfechos avaliados.

Os pacientes no grupo terapia endovascular tiveram chances 2,22 vezes maiores de uma pontuação mRS mais favorável aos 90 dias após o AVC em comparação com o grupo controle (IC 95%: 1,66 - 2,98; $p < 0,0001$, $I^2 = 46\%$) (

Figura 15). Não houve diferença significativa entre os grupos para mortalidade aos 90 dias e hemorragia intracerebral sintomática (OR: 0,78 (IC 95%: 0,54 - 1,12) $p = 0,1056$, $I^2 = 15\%$ e OR: 1,19 (IC 95%: 0,69 a 2,05) $p = 0,5348$, $I^2 = 0\%$, respectivamente).

Figura 15. *Forest-plot* do mRS aos 90 dias entre os grupos.



Os autores concluíram que a terapia endovascular usando dispositivos de trombectomia mecânica predominantemente de segunda geração como um complemento ao tratamento médico em pacientes com AVC isquêmico agudo demonstrou resultados funcionais superiores em comparação ao tratamento médico apenas. Além disso, não demonstraram resultados piores de segurança, tais como de mortalidade e hemorragia intracerebral sintomática. Assim, os autores recomendam a inclusão precoce da terapia endovascular como estratégia para melhorar os resultados clínicos em pacientes com AVC isquêmico agudo com oclusão de circulação anterior de grandes vasos demonstrada por imagem.

- [Badhiwala et al., 2015](#)²⁷

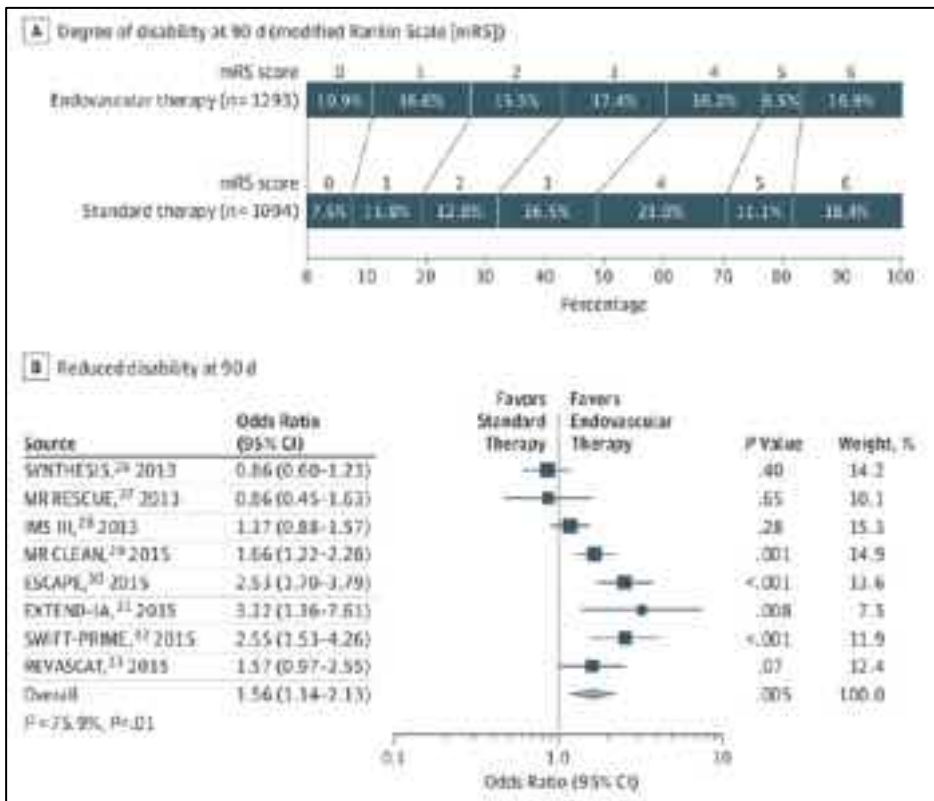
Esta metanálise considerou apenas ECR com pacientes adultos diagnosticados com AVC isquêmico agudo tratados com terapia endovascular em comparação com a conduta clínica padrão, que inclui o uso de TPA IV. A terapia endovascular foi definida como o uso intra-arterial de um micro cateter ou outro dispositivo para trombectomia mecânica, associado ou não ao uso de um agente trombolítico químico. O desfecho primário foi o resultado funcional no mRS aos 90 dias. Os desfechos secundários foram independência funcional (mRS 0-2) em 90 dias, revascularização angiográfica em 24 horas, mortalidade por todas as causas em 90 dias e hemorragia intracraniana sintomática em 90 dias.

Foram incluídos 8 ECRs, com 2423 pacientes (idade média: $67,4 \pm 14,4$ anos), sendo 1313 pacientes no grupo endovascular e 1110 no grupo controle. O limite superior de tempo entre o início do AVC e o tratamento endovascular entre esses ensaios variou de 5 a 12 horas (média: $3,8 \pm 1,2$ horas). O risco de viés foi classificado como baixo em todos os ECRs,

conforme a avaliação usando a ferramenta da *Cochrane Collaboration tool*. Não foi observado viés de publicação de acordo com a análise de regressão de Egger. A qualidade da evidência, mensurada pelo GRADE foi alta para a distribuição dos escores da mRS, independência funcional e revascularização, e moderada para mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática, devido ao domínio de imprecisão.

A distribuição do mRS mostrou ser mais benéfica na terapia endovascular em relação à terapia padrão, mostrando maiores proporções de pacientes nas categorias de resultados favoráveis (mRS 0, 1 ou 2) e menores proporções nas categorias desfavoráveis (4, 5, ou 6) (Figura 16a). A intervenção endovascular foi associada a um benefício proporcional significativo do tratamento na distribuição do mRS (OR: 1,56 (IC 95%: 1,14 - 2,13) $p=0,005$) (Figura 16b). Além disso, a terapia endovascular foi associada a taxas significativamente maiores de independência funcional em 90 dias (44,6% (IC 95%: 36,6% - 52,8%)) do que o tratamento padrão (31,8% (IC 95%: 24,6% - 40,0%)), apresentando uma diferença de risco de 12,0% (IC95%: 3,8% - 20,3%); OR: 1,71 (IC 95%: 1,18 - 2,49) $p=0,005$). O NNT com intervenção endovascular em relação ao tratamento padrão afim de alcançar o resultado da independência funcional foi de 8 (IC 95%: 5 - 26).

Figura 16. Distribuição da escala mRS entre os grupos.

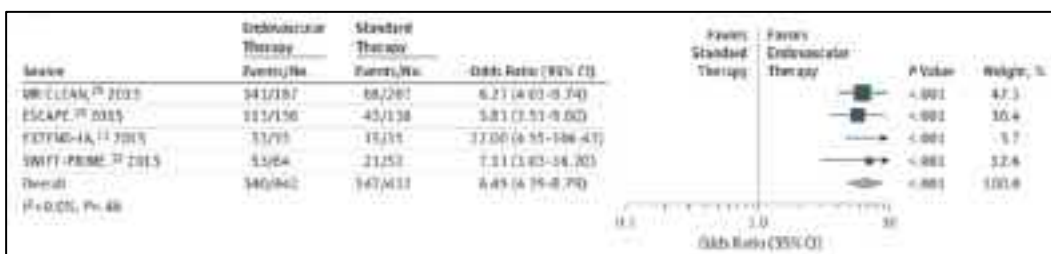


(a) Distribuição do mRS aos 90 dias; (b) *Forest-plot* da escala mRS aos 90 dias.

As taxas de revascularização angiográfica em 24 horas no grupo intervenção foram de 75,8% (IC 95%: 68,1% - 82,2%) versus 34,1% (IC 95%: 29,8% - 38,7%) no grupo controle, apresentando taxas significativamente superior no grupo intervenção (OR: 6,49 (IC 95%: 4,79 - 8,79) $p<0,001$) (

Figura 17). Não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia intracraniana sintomática em 90 dias entre os grupos (OR: 1,12 (IC 95%: 0,77 - 1,63) $p=0,56$), e também não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade por todas as causas aos 90 dias entre os grupos (OR: 0,87 (IC 95%: 0,68 - 1,12) $p=0,27$). A morbidade geral, que inclui taxas de complicações médicas hospitalares (por exemplo, trombose venosa profunda, infarto do miocárdio, pneumonia), não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Figura 17. *Forest-plot* da revascularização em 24 horas.



Os autores concluíram que entre os pacientes com AVC isquêmico agudo, a terapia endovascular com trombectomia mecânica em comparação à conduta clínica padrão com TPA foi associada a resultados funcionais melhores e taxas superiores de revascularização angiográfica, e sem diferença significativa na ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática ou mortalidade por todas as causas aos 90 dias.

- [Marmagkiolis et al., 2015](#)²⁸

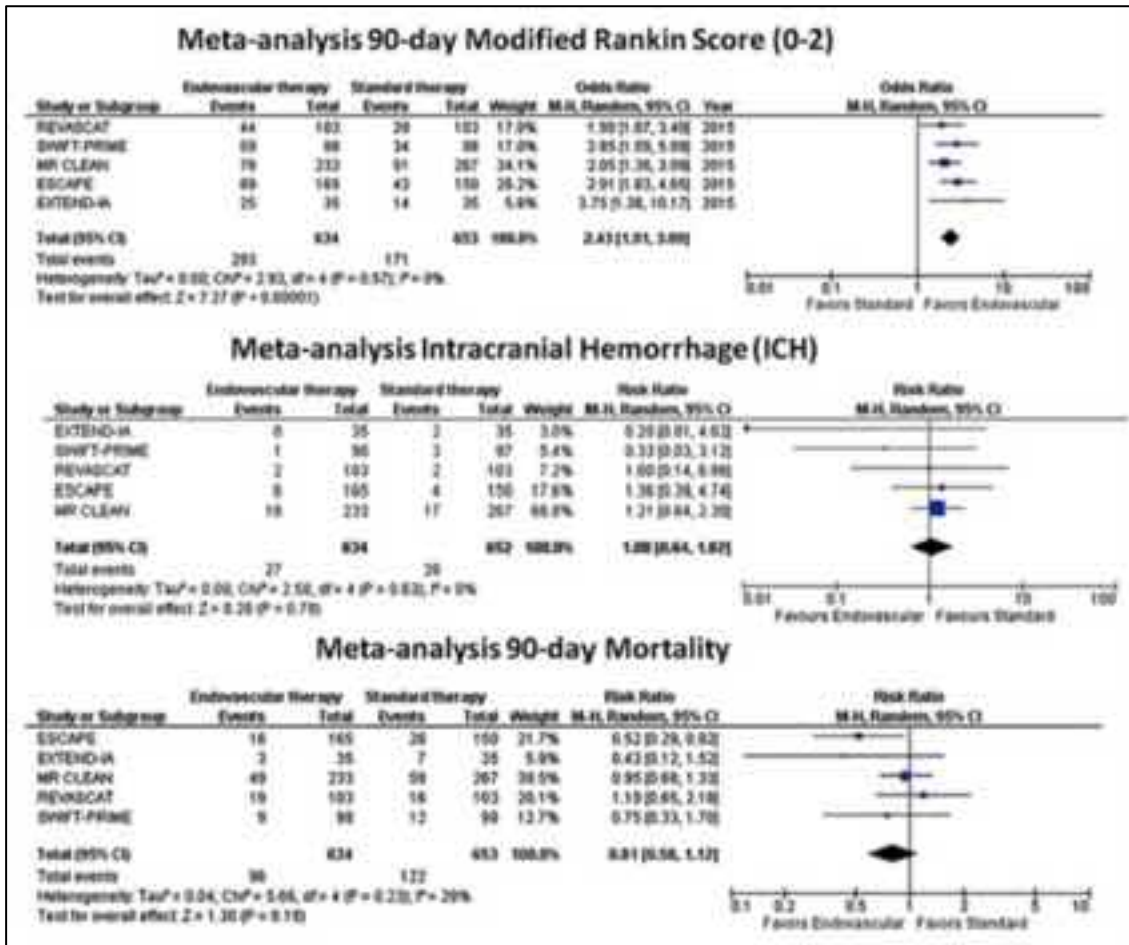
Metanálise que incluiu ECR comparando o uso de “*stent-retrievers*” com terapia clínica padrão para o tratamento de pacientes com AVC agudo. Avaliaram a independência funcional, definida como baixo mRS 0 a 2 em 90 dias, hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade em 90 dias. Foram incluídos cinco ECRs: MR CLEAN, REVASCAT, EXTEND IA, SWIFT-PRIME e ESCAPE. Três estudos (SWIFT-PRIME, EXTEND-IA e REVASCAT) utilizaram exclusivamente “*stent-retrievers*” como dispositivo de trombectomia mecânica, enquanto os estudos MR CLEAN e ESCAPE usaram “*stent-retrievers*” na maioria dos casos (97% e 86,1%, respectivamente).

A independência funcional (mRS de 0 a 2) aos 90 dias no grupo de intervenção foi de 42,6% em comparação com 26,1% no grupo de controle, com resultado funcional significativamente melhor (OR: 2,43 (IC 95%: 1,91 a 3,09) $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$) (Figura 18). Não houve evidência de viés de publicação, tanto no *funnel-plot* quanto pela análise de regressão de Egger ($p = 0,4$).

A taxa de sangramento intracraniano foi de 4,2% no grupo de intervenção em comparação com 4,3% no grupo de controle, assim não mostrou diferença significativa entre os grupos (RR: 1,08 (IC 95%: 0,64 - 1,82) $p = 0,78$, $I^2 = 0\%$) (Figura 18). A mortalidade em 90 dias foi de 15,1% no grupo de intervenção, em comparação com 18,7% no grupo de controle, também

sem mostrar diferença significativa entre os grupos (RR: 0,81 (IC 95%: 0,58 - 1,12) $p=0,19$, $I^2=29\%$) (Figura 18).

Figura 18. *Forest-plot* da independência funcional (mRS 0-2), hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade aos 90 dias.



Os autores concluíram que a terapia endovascular de “*stent-retriever*” em comparação com o tratamento padrão demonstrou resultados clínicos funcionais significativamente melhores e um perfil de segurança seguro para os pacientes em tratamento do AVC agudo devido à oclusão de grandes vasos (com início em até 6 horas, e potencialmente até 12 horas), e independentemente do uso dos critérios adicionais de neuroimagem para seleção dos pacientes elegíveis, especialmente para tempos inferiores a 6 horas.

- Liu et al., 2015²⁹

Esta metanálise incluiu apenas ECRs que avaliaram o uso da trombectomia mecânica em pacientes diagnosticados com AVC agudo. O desfecho primário foi mRS de 0–2 aos 90 dias após o tratamento e mortalidade em 90 dias. Desfecho secundário incluiu taxa de recanalização e incidência de hemorragia intracerebral.

Foram incluídos sete ECRs, com um total de 2043 pacientes divididos em 1117 no grupo submetido a trombectomia mecânica juntamente com o comparador ativo e 926 no grupo comparador ativo apenas. Dos estudos incluídos, o uso de TPA IV atuou como comparador ativo e a associação dele com trombectomia mecânica foi avaliada em três ECRs. O atendimento padrão, implementado de acordo com as diretrizes do manejo precoce de pacientes com AVC, atuou como comparador ativo, e a associação deste com a trombectomia mecânica foi avaliada em dois ECRs. Dois ECRs definiram o grupo controle com conduta usual. Os dispositivos de trombectomia mecânica utilizados nos diferentes estudos, incluíram Penumbra System, Solitaire FR, Merci Retever e Trevo Pro.

O risco de viés avaliado pela *Cochrane Collaboration tool* foi identificado como baixo risco para todos os ECRs incluídos, apesar de apresentarem alto risco de viés para seleção e performance e três ECRs por terem sido interrompidos precocemente (outros vieses).

O resultado funcional com mRS 0–2 aos 90 dias após o tratamento teve melhor resultado do que o grupo controle (37,1% vs. 28,8%, RR: 1,50 (IC 95%: 1,19 - 1,90) $p=0,0007$, $I^2=70%$) (

Figura 19). A taxa de mortalidade durante o período de acompanhamento não mostrou diferença entre os grupos (16,7% vs. 18,7%, RR = 0,87 (IC 95%: 0,72 - 1,05) $p=0,14$, $I^2=0%$). A taxa de recanalização foi relatada em 6 ECRs, e o grupo experimental apresentou uma taxa superior de recanalização do que o grupo controle (70,8% vs. 42,3%, RR: 1,64 (IC 95%: 1,02 - 2,64) $p=0,04$, $I^2=94%$) (Figura 20). Contudo, a incidência de hemorragia intracraniana foi de 15,0% no grupo experimental, significativamente superior do que no grupo controle com 9,9% (RR: 1,41 (IC 95%: 1,12 - 1,76) $p=0,003$, $I^2 = 0%$) (Figura 21).

Figura 19. *Forest-plot* do resultado funcional mRS 0-2 aos 90 dias.

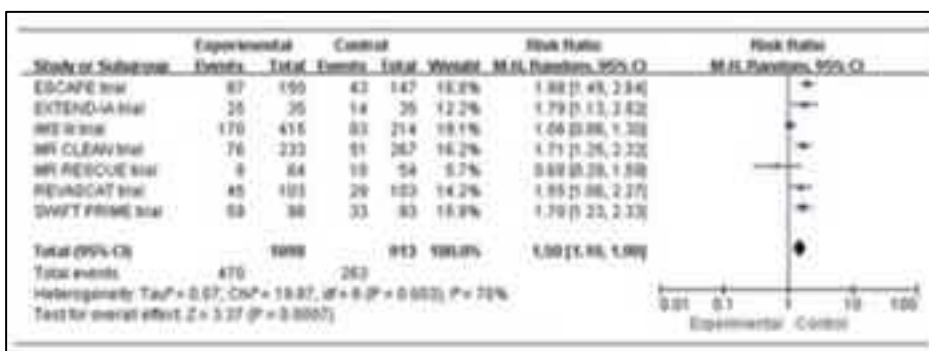


Figura 20. *Forest-plot* da taxa de recanalização.

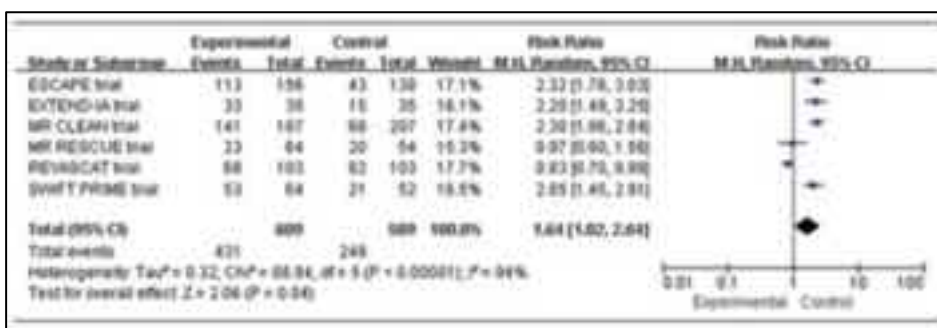
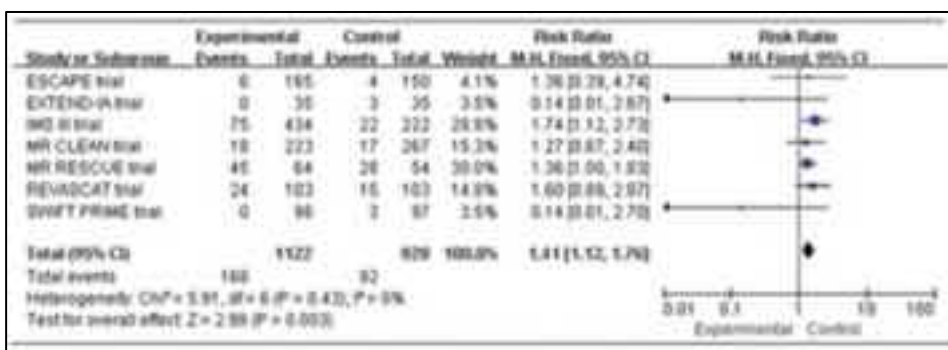


Figura 21. *Forest-plot* da incidência de hemorragia intracraniana.



Em conclusão, os autores consideraram que a combinação do tratamento padrão associado a tromboectomia mecânica seria um tratamento eficaz e promissor para pacientes diagnosticados com AVC agudo.

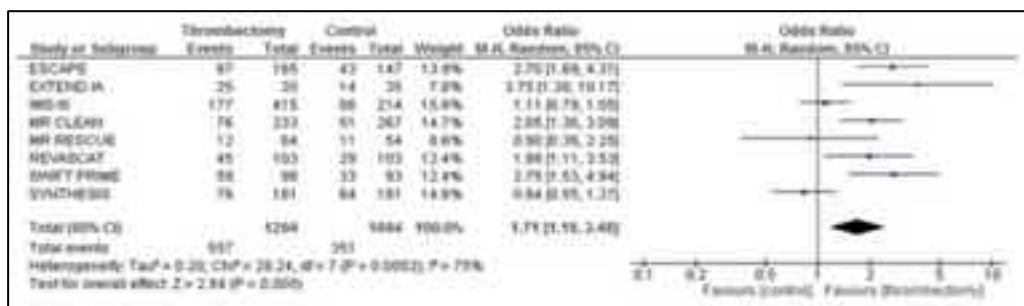
- Balami et al., 2015³⁰

Nesta metanálise foi incluído apenas estudos com mais de 20 casos de pacientes que sofreram AVC com oclusão de grandes vasos e receberam tratamento com tromboectomia

mecânica com ou sem TPA IV ou melhor atendimento médico com ou sem TPA IV. A oclusão deve ser confirmada por angiotomografia ou ressonância magnética. Para a tromboectomia mecânica foram considerados dispositivos antigos (MERC1) e de nova geração (“*stent-retrievers*” e aspiração Penumbra 5 MAX, ACE) com utilização em pelo menos 25% dos casos. Os desfechos avaliados foram independência funcional, medido pela mRS 0 – 2, mortalidade por todas as causas e hemorragia intracerebral sintomática.

Foram incluídos oito ECRs, sendo estes, ESCAPE, EXTEND-IA, IMS III, MR CLEAN, MR RESCUE, REVASCAT, SWIFT PRIME e SYNTHESIS. Os pacientes tratados com tromboectomia mecânica apresentaram chances significativamente maiores de independência funcional aos 90 dias em comparação aos pacientes do grupo controle (OR: 1,71 (IC 95%: 1,18 – 2,48), $p=0,005$, $I^2=75\%$) (Figura 22). Não houve evidência de viés de publicação baseado no gráfico de *funnel-plot*.

Figura 22. *Forest-plot* de efeito aleatório da independência funcional (mRS 0-2).

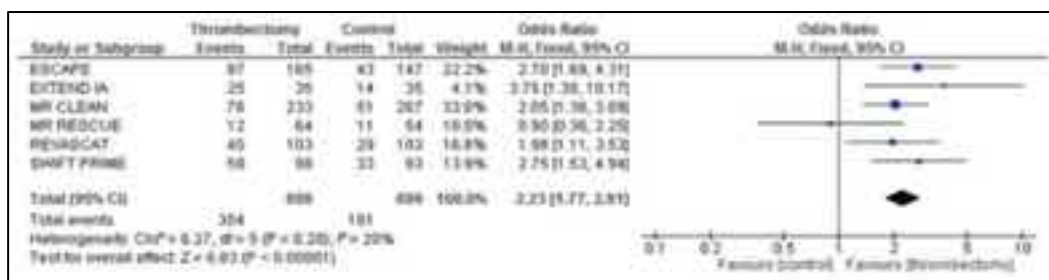


Nenhuma diferença significativa foi encontrada para mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática entre os grupos. Contudo, a tromboectomia mecânica apresentou uma tendência à diminuição da mortalidade em 90 dias (OR: 0,64 (IC 95%: 0,67 - 1,05), $p=0,12$, $I^2=0\%$) em comparação com o grupo controle. Enquanto a tromboectomia não aumentou a incidência de hemorragias intracranianas sintomática (OR: 1,03 (IC 95%: 0,71-1,49), $p=0,88$; $I^2=0\%$).

Os autores conduziram uma análise de subgrupo com os ECRs que apresentaram acima de 50% dos pacientes do grupo intervenção tratados por tromboectomia mecânica com MERC1 e dispositivos de nova geração apenas. Os estudos incluídos nessa análise foram ESCAPE, EXTEND, MR CLEAN, MR RESCUE, REVASCAT e SWIFT PRIME. Os autores identificaram uma melhora da independência funcional no grupo intervenção em

comparação ao grupo controle (OR: 2,23 (IC 95%: 1,77 – 2,81), $p < 0,00001$, $I^2 = 20\%$) (Figura 23). Assim como notado anteriormente o tratamento com trombectomia mecânica não reduziu significativamente a mortalidade em 90 dias (OR 0,79 (IC 95%: 0,60 - 1,05), $p = 0,10$, $I^2 = 0\%$), e da mesma forma, a trombectomia mecânica não aumentou a hemorragia intracraniana sintomática em comparação com o grupo controle (OR: 1,02 (IC 95%: 0,61 – 1,70), $p = 0,95$, $I^2 = 0\%$).

Figura 23. *Forest-plot* da independência funcional (mRS 0-2): análise de subgrupo.



Os autores concluíram que há evidências na melhora dos resultados funcionais nesses pacientes com AVC com oclusão de grandes vasos quando tratados com trombectomia mecânica, sem afetar a segurança, uma vez que não houve aumento de hemorragias intracranianas sintomáticas e mortalidade entre os grupos. Ainda, mostraram que o benefício da trombectomia mecânica foi mais acentuada na independência funcional dos pacientes quando mais de 50% dos pacientes do grupo intervenção foram submetidos à trombectomia mecânica com MERCI e dispositivos de nova geração.

- [Falk-Delgado et al., 2016](#)³¹

Estudo meta-analítico que incluiu apenas ECR a fim de avaliar o uso da terapia endovascular associado à trombólise IV em relação ao grupo controle que administrou apenas trombólise IV. Os autores avaliaram como desfecho primário a proporção de pacientes com uma pontuação no mRS de 0–2 aos 90 dias desde o início do AVC, e como desfechos secundários foram o excelente desempenho funcional com mRS 0-1 em 90 dias, mortalidade em 90 dias e hemorragia intracerebral em 90 dias.

Foram incluídos seis ECRs (ESCAPE, IMS III, EXTEND-1A, MR CLEAN, SWIFT-PRIME, REVASCAT) com um total de 1943 pacientes divididos em 55% no grupo intervenção e 45% no grupo controle. A independência funcional avaliada pela mRS de 0-2 aos 90 dias

favoreceu o grupo da terapia endovascular, atingindo 46% dos pacientes, enquanto 27% dos pacientes do grupo controle atingiram, com uma redução absoluta do risco para o grupo intervenção em comparação com o grupo controle de 19% (IC 95%: 14% - 23%) (

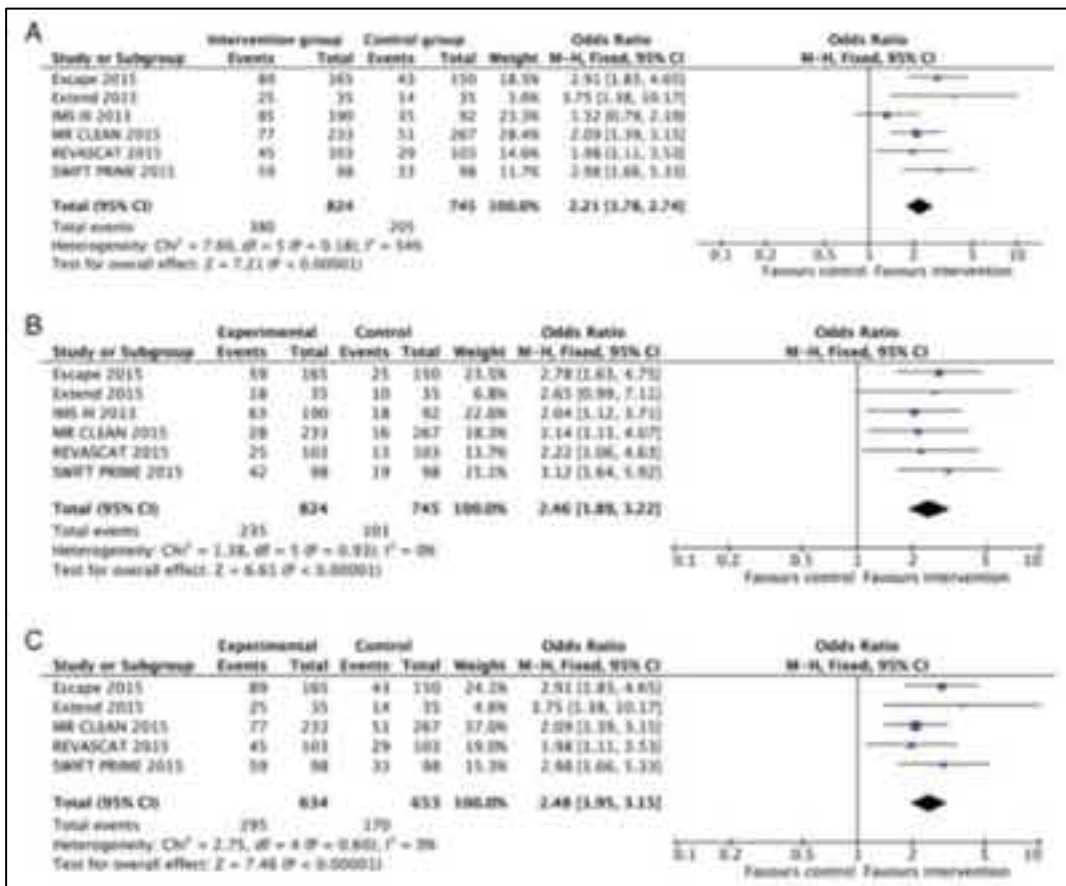
Figura 24a). O NNT para mRS 0-2 no grupo de intervenção foi de 6 (IC 95%: 4 - 7). O resultado de excelência funcional (mRS 0-1) foi significativamente maior no grupo intervenção em relação ao grupo controle (

Figura 24b). Houve um risco significativamente reduzido de mortalidade no grupo intervenção em comparação com o grupo controle, com uma redução absoluta do risco de morte de 4% (IC 95%: 1% - 8%) no grupo intervenção (OR: 0,73 (IC 95%: 0,56 – 0,96) $p=0,02$). Não houve diferenças em relação à hemorragia intracerebral sintomática entre os grupos intervenção e controle.

A fim de avaliar o efeito estritamente dos “*stent-retrievers*” no resultado do AVC, realizaram uma análise de sensibilidade excluindo o estudo IMS-III devido ao seu uso limitado de “*stent-retrievers*”. Quarenta e sete por cento dos pacientes do grupo tromboectomia mecânica enquanto apenas 26% dos pacientes no grupo controle apresentaram independência funcional (mRS 0-2), com uma redução de risco absoluto de 21% (IC 95%: 15% a 26%) no grupo intervenção e o NNT igual a cinco (IC 95%: 4 a 7) (

Figura 24c). Nessa análise de sensibilidade não houve diferença significativa na mortalidade ou hemorragia intracerebral entre os grupos.

Figura 24. Forest-plot da Escala Rankin modificada (mRS) no grupo intervenção versus grupo controle.



- (a) Independência funcional com pontuação mRS 0–2 após 90 dias; (b) excelente resultado funcional com pontuação mRS 0-1 após 90 dias; (c) independência funcional com pontuação mRS 0–2 após 90 dias, excluindo IMS-III.

Assim, os autores concluíram que os pacientes que sofreram AVC agudo tratados com a terapia endovascular apresentaram melhor resultado funcional e menor mortalidade após 3 meses do início do AVC em comparação aos pacientes tratados com TPA IV apenas.

3.6. Síntese Estudo RESILIENT

Com a finalidade de modificar o grande impacto econômico e social do AVC no Brasil através da pesquisa clínica, a Rede Nacional de Pesquisa em AVC (RNPAVC) do Ministério da Saúde (MS) foi criada em 31 de janeiro de 2014 pela portaria nº 195. Na primeira reunião de definição das prioridades em pesquisa no país foi determinado o financiamento do Estudo RESILIENT (NCT02216643) pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde. Este estudo foi identificado como prioridade devido à importância de definirmos alternativas terapêuticas para 30 a 40% dos casos de AVC isquêmico nos quais o tratamento de reperfusão endovenosa é insuficiente ou é contraindicado. Este foi também identificado pela Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) /DAET/ MS como tema relevante no Programa Nacional de AVC em implantação no país, com o objetivo de encontrar alternativas terapêuticas para esta população de pacientes graves.

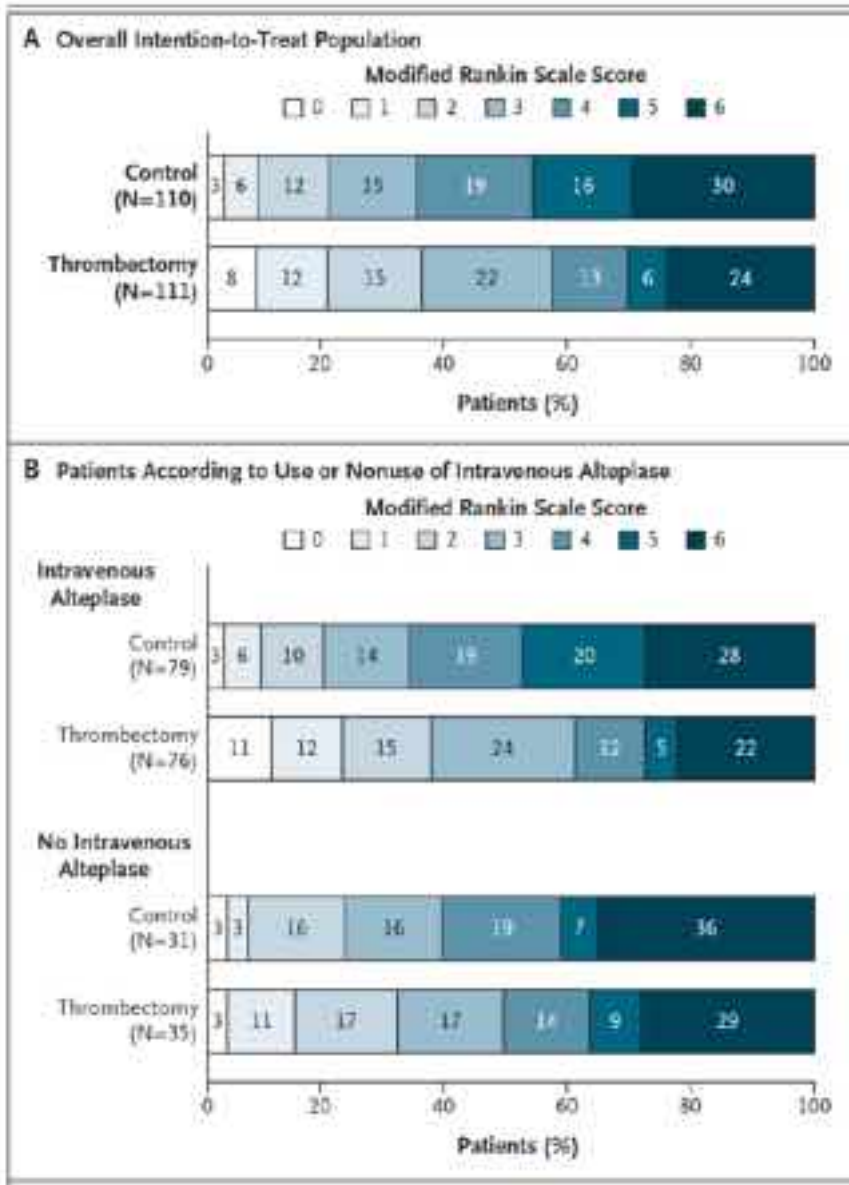
Pelo menos 8 ensaios clínicos randomizados internacionais demonstraram o benefício da trombectomia mecânica no tratamento de AVC devido à oclusão de grandes vasos. Mas esses ensaios foram realizados em países desenvolvidos com alto recurso para tecnologia em saúde. Apesar dos resultados positivos dos estudos anteriores, o MS determinou a necessidade de avaliar a eficácia e custo-efetividade no Brasil porque o uso deste tratamento não tinha sido avaliado em sistemas de saúde com recursos mais limitados. Por isso, o objetivo do estudo Randomização do Tratamento Endovascular com stent retriever e / ou tromboaspiração versus melhor terapia médica em AVC isquêmico agudo devido a oclusão de grandes vasos (RESILIENT) foi determinar a segurança e eficácia de trombectomia em conjunto com terapia médica em comparação com a terapia médica isolada no sistema público de saúde do Brasil, como representante de um país em desenvolvimento.

Vinte centros, distribuídos em 4 regiões do país, foram avaliados durante a fase de rollin do estudo quanto à organização, estrutura hospitalar e expertise da equipe de AVC. Destes,

18 foram qualificados para participar do estudo e 12 randomizaram pacientes. Um total de 221 pacientes foram aleatoriamente designados para receber trombectomia mecânica mais o melhor tratamento clínico (consistindo em trombólise ou tratamento médico com terapia antitrombótica no paciente inelegível para TPA) ou melhor tratamento clínico sozinho. Foram excluídos participantes com grande áreas de infarto cerebral. Para o tratamento endovascular, *Penumbra System*® (sistema de aspiração) e/ou *Solitaire*® (stent retriever) estavam disponíveis para uso (ambos já disponíveis no Brasil) (escolhidos pelo neurointervencionalista de acordo com sua experiência prévia. O resultado primário do estudo foi a gravidade da incapacidade global em 90 dias, medida pelo mRS.

O estudo parou em sua primeira análise interina por causa da eficácia. Um total de 221 pacientes foram aleatoriamente designados para trombectomia mecânica mais melhor tratamento clínico (n = 111) ou melhor tratamento clínico sozinho (n = 110). A Figura 25 demonstra os principais resultados de eficácia. O desfecho primário favoreceu a intervenção (*odds ratio*, 2,28; intervalo de confiança de 95%, 1,41-3,70; P = 0,001). A intervenção foi associada a maior taxa de independência funcional (90 dias mRS 0-2: 35,1% vs. 20,0%; P = 0,005) e o número necessário tratar (NNT) foi de 6,6. O benefício permaneceu em pacientes com ou sem TPA IV. Hemorragia intracerebral sintomática ocorreu em 4,5% no grupo de tratamento e controle e complicações diretas do procedimento ocorreu em 8% dos casos sem gerar evento adverso sério.

Figura 25. Distribuição do Escore de Rankin modificado em 90 dias



Esses resultados confirmaram que a trombectomia mecânica permaneceu segura e eficaz, apesar das restrições encontradas no sistema público de saúde.

3.7. Recomendação/pedido

Como orientam as diretrizes metodológicas para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos”, fazemos aqui a pedido para recomendação favorável ao uso da trombectomia mecânica (TM) para o tratamento de oclusão de grandes vasos devido ao AVC agudo.

Sugerimos que a implementação inicial seja feita nos 20 Centros de AVC já avaliados e aprovados como qualificados para realizar o procedimento pelo Estudo RESILIENT (ver lista abaixo). Sugerimos que, como atualização da Linha de Cuidado ao AVC seja criado o Centro de Atendimento de Urgência ao AVC Tipo IV (que seriam os centros credenciados para a realização da tromboectomia mecânica). Os 20 centros já avaliados seriam habilitados e sugerimos os critérios abaixo para habilitação dos demais Centros.

3.7.1 Definição de Centro de Atendimento de Urgência ao AVC tipo IV.

Serão credenciados como Centros de Atendimento de Urgência ao AVC (CAU-AVC) tipo IV, os Centros de Atendimento de Urgência tipo III (art 7º da portaria do Ministério da Saúde nº 665, de 12 de abril de 2012) que ofereçam o tratamento endovascular (e.g. tromboectomia mecânica) como modalidade terapêutica na fase aguda do AVC isquêmico. Essa modalidade terapêutica deve estar vinculada ao credenciamento como Centro de Referência de Alta Complexidade em Neurologia de acordo com a portaria do Ministério da Saúde nº 756, de 27 de dezembro de 2005.

3.7.1.1 Pré-requisitos para o Centro de Atendimento de AVC Tipo IV (adicionais aos recomendados para Centro de Atendimento de Urgência ao AVC tipo III).

- 1) Ser credenciado como Centros de Atendimento de Urgência tipo III (art 7º, Portaria nº 665, de 12 de abril de 2012, do Ministério da Saúde).
- 2) Ser credenciado como Centro de Referência de Alta Complexidade em Neurologia (Portaria nº 756, de 27 de dezembro de 2005, do Ministério da Saúde).
- 3) Integrar a Rede de Cuidados em AVC.

Os CAU-AVC tipo IV deverão integrar a Linha de Cuidados em AVC e são componentes da Rede de Atenção às Urgências e Emergências (RUE), sendo fundamental a análise dos dados demográficos e epidemiológicos locais, o volume de demanda das urgências e o dimensionamento da oferta dos serviços de atendimento pré-hospitalar existentes. Estima-se que cada CAU-AVC tipo IV deverá ter uma abrangência populacional regional de, no mínimo, 1 milhão de habitantes. Nas cidades em que a região assistencial seja maior do que esta população, deve-se criar idealmente uma CAU-AVC tipo IV para cada 2 milhões de habitante de acordo com a política de saúde local.

4) Estar inserido na Rede de Urgência e Emergência regional (SAMU 192), sendo a unidade hospitalar de referência para atendimento do AVC agudo (primeiras 24 horas).

5) Ter protocolo de encaminhamento pré-hospitalar estabelecido regionalmente.

Nos locais onde existam centros de AVC com diferentes complexidades tipo I, II, III ou IV é fundamental que as equipes de atendimento pré-hospitalar utilizem escalas preditoras de oclusão de grandes vasos, transportando estes pacientes diretamente para a Unidade tipo IV, evitando-se desta forma, atraso nas terapias de reperfusão.

6) Ter protocolo de assistência hospitalar

a) Pacientes com sinais e sintomas neurológicos focais dentro da janela de tempo < 8 horas, deverão ser submetidos a exames de imagem de tomografia de crânio e angiotomografia dos vasos extra e intracranianos.

b) Pacientes com oclusão de grandes vasos (OGV) e AVC isquêmico agudo, com menos de 8 horas de evolução, deverão ser avaliados como potenciais candidatos ao tratamento endovascular (e.g. trombectomia mecânica).

Nota: A possibilidade de manejo endovascular do AVCi (e.g. trombectomia mecânica) não exclui a indicação de tratamento com rtPA IV em pacientes elegíveis, com tempo de evolução de até 4.5 horas. O tratamento com rtPA IV não deve atrasar o início do tratamento endovascular.

c) Pacientes com oclusão de grandes vasos a saber: artéria carótida interna extra ou intracraniana, artéria cerebral média (segmentos M1 ou M2) e artéria basilar, demonstrada pela angiotomografia, devem receber tratamento endovascular (e.g. trombectomia mecânica) quando apresentarem critérios para tratamento, com aplicação de stent retriever e / ou aspiração de trombo.

Nota: Preferencialmente o tratamento endovascular (e.g. trombectomia mecânica) deverá ser instituído em pacientes com pequeno núcleo isquêmico, classicamente

definidos como escore de ASPECTS ≥ 6 na tomografia de crânio inicial ou $\leq 1/3$ do território da artéria cerebral média ou ainda com um volume ≤ 70 ml.

- d) Preferencialmente o tratamento endovascular (e.g. trombectomia mecânica) deverá ser instituído em pacientes com janela terapêutica de no máximo 8 horas a partir dos sintomas. A trombectomia mecânica poderá ser executada entre 8 e no máximo até 24 horas de evolução dos sintomas, conforme disponibilidade institucional de protocolo específico, incluindo-se métodos avançados de tomografia (técnicas de perfusão) ou ressonância magnética, para seleção dos pacientes nesta janela terapêutica (8 a 24 horas), conforme recomendações nível 1A de evidência.

7) Recursos humanos.

Adicionalmente aos recursos humanos exigidos nos critérios de habilitação de Centro de AVC Tipo III, para o Centro de AVC Tipo IV incluem-se:

- a) 1 (um) responsável técnico neurologista com título de especialista em neurologia reconhecido pelo CFM ou CRM ou residência médica em Neurologia reconhecida pelo MEC (já exigido na portaria 665); e 1 (um) Médico responsável técnico pelo Serviço de Neurorradiologia Intervencionista. Quando o médico neurorradiologista for neurologista, ele pode se responsabilizar pelo Centro de AVC e pelo serviço de Neurorradiologia Intervencionista.

O médico responsável técnico pelo serviço de Neurorradiologia Intervencionista deverá ser portador do Certificado de Área de Atuação em Neurorradiologia, com ênfase em Neurorradiologia Terapêutica, emitido pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/ Associação Médica Brasileira. O mesmo deve residir no mesmo município ou cidades circunvizinhas do CAU-AVC tipo IV.

- b) Equipe de sobreaviso de Neurorradiologia Intervencionista.

Deve ser composta por no mínimo 2 (dois) Neurorradiologistas Intervencionistas, com certificado de atuação emitido pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/ Associação Médica Brasileira, que devem compor escala de sobreaviso

vinte e quatro horas por dia, todos os dias da semana, inclusive finais de semana e feriados, com disponibilidade de chegar ao serviço em, até 1 hora.

c) Equipe de Anestesiologia.

Deve ter pelo menos um Médico com Certificado de Residência Médica ou Título de Especialista em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia em regime de sobreaviso (disponível em até 1 hora) ou de plantão no hospital, vinte e quatro horas por dia, todos os dias da semana, inclusive finais de semana e feriados.

d) Equipe de Enfermagem.

O serviço de Neurrorradiologia Intervencionista deve contar com um enfermeiro coordenador (pode ser compartilhado com o setor de hemodinâmica) e ainda dispor de enfermeiros, técnicos de enfermagem em quantitativo suficiente para o atendimento vinte e quatro horas por dia, todos os dias da semana, inclusive finais de semana dias e feriados, com disponibilidade de até 1 hora.

e) Técnico ou tecnólogo em radiologia.

Deve ter experiência e treinamento adequado para operar os equipamento de radiodiagnóstico de angiografia. Deve conhecer os princípios físicos das radiações e medidas de proteção e ser credenciado no CONTER-Conselho Técnico de Radiologia, devendo estar de plantão ou em regime de sobreaviso mas disponível em até 1 hora.

8) Equipamentos.

a) Equipamento de angiografia com subtração digital, matriz mínima de 1024 x 1024 na aquisição e processamento, anodo rotatório e subtração com roadmap. É recomendável possuir estação de trabalho para reconstrução tridimensional.

b) Equipamento de tomografia computadorizada com no mínimo 16 canais com bomba injetora de contraste e equipe treinada para estudo o radiológico do

AVC, incluindo-se parâmetros de aquisição e reconstrução das imagens de tomografia de crânio e de angiotomografia de crânio e de pescoço.

Nota: Esses equipamentos devem estar disponibilidade integralmente (vinte e quatro horas por dia, todos os dias da semana, inclusive finais de semana).

- c) Bomba injetora de contraste;
- d) Equipamento para anestesia;
- e) Material e equipamentos de Reanimação Cardio-respiratória;
- f) Monitor de pressão invasiva portátil ou modular;
- g) Oximetria de pulso;
- h) Capnógrafo;
- i) Manta térmica;
- j) Bombas de infusão (no mínimo duas unidades)
- k) Equipamento de TCA.

9) Recursos materiais.

a) Insumos básicos:

- (i) campos e aventais cirúrgicos;
- (ii) plásticos de mesa;
- (iii) bandeja de pequenas cirurgias;
- (iv) cloreto de sódio 0,9% 1000 ml, 3 FR;
- (v) heparina sódica 5000ui/ml, 1FR;
- (vi) Clorexidina alcoólica 0,5%,100ml, 1FR;
- (vii) luvas cirúrgicas de látex de borracha natural 6.5, 7.0, 7.5, 8,0 INT;
- (viii) compressas de gaze estéril 7,5x7,5cm;
- (ix) compressas campo operatório estéril, alta absorção, com elemento radiopaco, 25x28cm;
- (x) lidocaína 2% 20 ml, 1Fr;
- (xi) 1 agulha de aspiração 18G (25x1,2mm);
- (xii) 1 agulha 22G (30x07mm);

- (xiii) seringa hipodérmica estéril de uso único descartáveis com luer lock, [5 ml (2 unidades), 10 ml (3 unidades), 20 ml (2 unidades), e 60ml(2 unidades)];
- (xiv) 04 torneiras de três vias com luer lock;
- (xv) bisturi descartável;
- (xvi) bolsa pressurizadora para infusão de soro de 1000 ml (mínimo de 3);
- (xvii) contraste iodado não iônico (1 frasco-ampola 50 - 100 ml; totalizando 300 ml).

b) Recursos de OPME e materiais disponíveis no setor de angiografia:

- (i) Agulha de punção/aspiração – Diâmetro 18G e comprimento = até 70mm
- (ii) Válvula hemostática “Y”
- (iii) Introdutor percutâneo com válvula hemostática diâmetro=6,7,8 e 9F comprimento = até 11 cm
- (iv) Introdutor percutâneo arterial radial com válvula hemostática com diâmetro = 5F e 6F comprimento = até 11 cm
- (v) Cateter introdutor neurovascular longo (80-90cm) 6 a 9F
- (vi) Fio guia hidrofílico ponta angulada 0.035”x 150cm
- (vii) Cateter angiográfico para diagnóstico diâmetro = 4F ou 5F comprimento = 100 cm
- (viii) Cateter angiográfico para diagnóstico diâmetro 5-6.5F comprimento = 125 cm
- (ix) Cateter guia balão e dilatador 8F e 9F (tem registro ANVISA, ainda sem código SIGTAP e reembolso SUS)
- (x) Cateter de aspiração desenvolvido exclusivamente para Trombectomia Mecânica de 3F a 7F (tem registro ANVISA, ainda sem código SIGTAP e reembolso SUS)
- (xi) Bomba de aspiração a vácuo neurovascular (tem registro ANVISA, ainda sem código SIGTAP e reembolso SUS)
- (xii) Microcateter 2, 8F e 2, 4F compatível com stent retriever
- (xiii) Microguia: diâmetro=0.012 a 0.014 polegadas, comprimento=200cm

(xiv) Dispositivo de Revascularização cerebral desenvolvido exclusivamente para Trombectomia Mecânica tipo “*stent retriever*” neurovascular diâmetro 3-6mm com comprimento de 30 - 40 mm. (tem registro ANVISA, ainda sem código SIGTAP e reembolso SUS)

(xv) Cateter de acesso intracraniano (tem registro ANVISA, ainda sem código SIGTAP e reembolso SUS)

Nota: É recomendável, porém não obrigatório, ter disponíveis os dois sistemas para trombectomia mecânica sistema de aspiração (itens ix e x) e Dispositivo de revascularização (“*stent retriever*”) (itens xi e xiv)

10) Cuidados pós procedimento: Todos os pacientes com AVC agudo manejados com trombectomia mecânica deverão receber cuidados hospitalares idealmente em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) ou Unidade de AVC (U-AVC) se esta possuir capacidade para ventilação mecânica se necessária, devendo ser tratados em ambas as situações por uma equipe multidisciplinar de AVC.

11) Os CAU-AVC tipo IV deverão imprescindivelmente manter um registro dos casos tratados, coletando prospectivamente indicadores de qualidade assistencial no AVC. Além dos indicadores exigidos em portaria para os Centros tipo III, devem conter no mínimo:

- a) Hora do início dos sintomas
- b) Escala do NIHSS na admissão.
- c) Escore ASPECTS na tomografia de crânio pré tratamento.
- d) Sítio da oclusão vascular na angiotomografia.
- e) Tempo porta-punção na virilha (idealmente < 90 minutos)
- f) Tempo punção-recanalização (idealmente < 30 minutos)
- g) Descrição da técnica utilizada.
- h) Grau de recanalização final mensurado através da escala mTICI (*modified thrombolysis In Cerebral Ischemia*), sendo resumida da seguinte forma:

TICI 0: Sem Perusão

TICI 1: Fluxo cruza o sítio de oclusão, com mínima perfusão distal.

TICI 2a: Perfusão de menos da metade do território vascular acometido (1 a 49%), entretanto, com persistência de áreas sem recanalização.

TICI 2b: Perfusão mais da metade do território vascular acometido (50 a 89%), entretanto, com persistência de áreas sem recanalização.

TICI 2c: Perfusão quase completa do território vascular acometido (90 a 99%), entretanto, com persistência mínimas de áreas sem recanalização ou com fluxo lentificado.

TICI 3: Completa recanalização do vaso acometido, sem áreas de hipoperfusão.

- i) Taxas de complicação do procedimento endovascular.
 - j) Desfecho funcional neurológico: Grau de incapacidade, mensurado através do escore Rankin modificado (escore de 0-6), 90 dias após o tratamento.
- 12) Os indicadores de qualidade mencionados no item 11 serão monitorizados anualmente por uma comissão composta por membros da Sociedade Brasileira de Neurorradiologia e Sociedade Brasileira de Doença Cerebrovascular.

3.7.1.2 Credenciamento de CAU-AVC tipo IV.

Sugerimos o Credenciamento como Centros de AVC TIPO IV, aqueles que já foram avaliados e pelo comitê científico do estudo RESILENT e que apresentaram qualidade adequada nos processos e nos procedimentos assistenciais, totalizando 20 centros abaixo listados:

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS – Porto Alegre, Rio Grande do Sul
2. Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, Ceará
3. Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/ USP – Ribeirão Preto, São Paulo
4. Hospital de Base de de Brasília – Brasília, Distrito Federal
5. Hospital São Paulo/UNIFESP- São Paulo, São Paulo
6. Hospital Estadual de Vitória – Vitória, Espírito Santo
7. Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná
8. Hospital de Base de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto, São Paulo
9. Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – Campinas, São Paulo
10. Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu – Botucatu, São Paulo
11. Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre, Rio Grande do Sul

12. Hospital São José do Avaí – Itaperuna, Rio de Janeiro
13. Hospital Santa Casa de São Paulo – São Paulo, São Paulo
14. Hospital Celso Ramos – Florianópolis, Santa Catarina
15. Hospital das Clínicas de Uberlândia – Uberlândia, Minas Gerais
16. Hospital Municipal São José de Joinville – Joinville, Santa Catarina
17. Hospital das Clínicas da USP de São Paulo – São Paulo, São Paulo
18. Hospital Santa Marcelina – São Paulo, São Paulo
19. Hospital Getúlio Vargas, Sapucaia – Sapucaia, Rio Grande do Sul
20. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE) - São Paulo, São Paulo

Propomos que, além dos acima mencionados, novos centros tipo IV possam ser considerados aptos a credenciamento na medida em que os indicadores de qualidade previstos no item 11 sejam estimados adequados após monitorização por uma comissão composta por membros da Sociedade Brasileira de Neurorradiologia e Sociedade Brasileira de Doença Cerebrovascular.

Adicionalmente, sugere-se que a manutenção das habilitações dos Centros de AVC TIPO IV seja condicionada ao recebimento de certificação de qualidade a ser emitido periodicamente gratuitamente pelas da Sociedade Brasileira de Neurorradiologia e Sociedade Brasileira de Doença Cerebrovascular.

3.8. Considerações finais

Apesar de algumas metanálises analisadas incluírem estudos com problemas metodológicos e tecnologia ultrapassada que geraram resultados neutros (EMS III, MR RESCUE e SYNTHESIS), as evidências mostram benefícios aos pacientes submetidos a tromboectomia mecânica com melhores taxas de recanalização, maior independência funcional e importante recuperação neurológica. A tromboectomia mecânica não apresentou riscos adicionais de medidas de segurança em relação ao tratamento padrão para pacientes com AVC isquêmico de grandes vasos. Além disso, estes resultados foram confirmados em estudo realizado no sistema público brasileiro (estudo RESILIENT), que apesar de todas as dificuldades logísticas, de recursos, de superlotação, maior vulnerabilidade da população e menor acesso à reabilitação após alta hospitalar, demonstrou

que a trombectomia é superior ao melhor tratamento clínico, com número necessário tratar de 6,6 para que 1 paciente tenha benefício.

Assim, o uso da trombectomia mecânica, podendo ser associada ou não ao uso de TPA IV, em até 8 horas do início dos sintomas do AVC em pacientes diagnosticados com oclusão de grandes vasos deve ser encorajada.

4. Custo-efetividade

4.1. Métodos

4.1.1. População em estudo e subgrupos

A população escolhida é de pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas. Para isso, foram obtidos dados de um ano de acompanhamento (2017 a 2018) de uma amostra de subconjunto do estudo RESILIENT (NCT02216643) (151 de 221 pacientes).

O estudo RESILIENT teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da trombectomia no sistema público de saúde brasileiro. Um total de 221 pacientes oriundos de 12 centros de AVC do Brasil foram randomizados para trombectomia mecânica mais melhor tratamento clínico (n = 111) ou melhor tratamento clínico sozinho (n = 110). Os pacientes eram elegíveis se tivessem 18 anos ou mais de idade com mínima ou nenhuma incapacidade prévia ao AVC (escore mRS 0-1), tivessem uma pontuação inicial de pelo menos 8 pontos na *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) e oclusão intracraniana proximal na circulação anterior até 8 horas após o início dos sintomas. Foram excluídos participantes com grandes infartos cerebrais e, para o tratamento endovascular, estavam disponíveis para uso o *Penumbra System* e/ou *Solitaire*, conforme experiência prévia do neurointervencionista. O desfecho primário foi avaliado através do grau da incapacidade funcional em 90 dias, medido pela escala mRS.

O estudo parou em sua primeira análise interina de eficácia. O desfecho primário favoreceu a intervenção (*odds ratio*, 2,28; intervalo de confiança de 95%, 1,41-3,70; P = 0,001). A intervenção foi associada a maior taxa de independência funcional (90 dias mRS 0-2: 35,1% vs. 20,0%; P = 0,005). Hemorragia intracerebral sintomática ocorreu em 6,3% e 5,4% dos grupos intervenção e controle, respectivamente (P = 0,79). Esses resultados confirmaram que a trombectomia mecânica permaneceu segura e eficaz, apesar das restrições encontradas no sistema público de saúde.

Para análise de custo-efetividade, foram analisados os dados de pacientes oriundos de quatro hospitais públicos brasileiros de regiões distintas que participaram do estudo RESILIENT: Hospital de Clínicas de Porto Alegre n = 25, Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto n = 26, Hospital Geral de Fortaleza n = 73 e Hospital Base de Brasília n = 27.

4.1.2. Contexto e local

Conforme descrito no item 2.4.1., no SUS o paciente com AVC recebe melhor tratamento clínico (que inclui o uso de TPA naqueles pacientes sem contraindicações), segundo PCDT de trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo.

4.1.3. Perspectiva da análise

A perspectiva da análise econômica foi o Sistema Único de Saúde.

4.1.4. Alternativas comparadas

As alternativas aqui comparadas são:

- Intervenção: Trombectomia mecânica mais melhor tratamento clínico
- Comparador: Melhor tratamento clínico (com ou sem TPA)

4.1.5. Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte de uma vida, que no caso foi assumido sendo de 30 anos, uma vez que a idade inicial do paciente é de 64 anos.

4.1.6. Taxa de desconto

Foi aplicado um desconto de 5% ao ano para custos e resultados, conforme recomendado pela diretriz do Ministério da Saúde⁴⁵.

4.1.7. Desfecho de saúde utilizado para o modelo

O modelo considerou custo efetividade por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY).

4.1.8. Medidas de efetividade

Esse modelo simula a evolução da fase aguda do AVC e as probabilidades de transição entre os diferentes estágios de gravidade da incapacidade pós-AVC (com base no mRS) por 30 anos. As probabilidades de transição foram estimadas de acordo com os dados do estado de saúde de um ano observados nos pacientes do estudo RESILIENT. As probabilidades de resultados de mRS em cada braço foram estimadas pelos resultados de um ano de acompanhamento do estudo RESILIENT, bem como dados de mortalidade (Tabela 6).

Tabela 6. Escala de Rankin modificada

Estado	3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	Trombectomia	Melhor tratamento clínico	Trombectomia	Melhor tratamento clínico	Trombectomia	Melhor tratamento clínico	Trombectomia	Melhor tratamento clínico
R0	8%	5%	8%	5%	9%	1%	9%	1%
R1	13%	8%	13%	8%	13%	8%	13%	8%
R2	16%	8%	16%	8%	19%	10%	19%	10%
R3	21%	15%	21%	15%	19%	20%	19%	20%
R4	11%	20%	11%	20%	9%	18%	9%	18%
R5	6%	13%	6%	13%	5%	9%	5,4%	9%
Morte	25%	31%	25%	31%	26%	34%	26%	34%

Não foram consideradas hemorragias intracerebrais sintomáticas porque ambos os tratamentos apresentam riscos semelhantes.

A sobrevida no primeiro ano foi obtida a partir do acompanhamento do estudo RESILIENT. Além da mortalidade pela doença, foi adicionada a mortalidade geral da população brasileira segundo a tábua de mortalidade segundo IBGE⁴⁶ (Tabela 7).

Tabela 7. Tábua de mortalidade segundo IBGE

Idade	Homens	Mulheres
20	0,251%	0,062%
21	0,274%	0,066%
22	0,294%	0,069%
23	0,304%	0,073%
24	0,307%	0,077%
25	0,308%	0,082%
26	0,310%	0,086%
27	0,314%	0,091%
28	0,320%	0,097%
29	0,328%	0,103%
30	0,337%	0,109%
31	0,346%	0,117%
32	0,356%	0,124%
33	0,368%	0,132%
34	0,381%	0,141%
35	0,396%	0,150%
36	0,413%	0,162%
37	0,431%	0,174%
38	0,453%	0,189%
39	0,476%	0,206%
40	0,502%	0,225%
41	0,530%	0,246%
42	0,562%	0,267%
43	0,597%	0,290%
44	0,636%	0,313%
45	0,680%	0,339%
46	0,725%	0,367%
47	0,771%	0,396%
48	0,815%	0,428%
49	0,860%	0,461%
50	0,907%	0,497%
51	0,960%	0,536%
52	1,022%	0,579%
53	1,098%	0,624%
54	1,186%	0,674%
55	1,281%	0,727%
56	1,380%	0,784%
57	1,481%	0,849%
58	1,581%	0,920%
59	1,684%	0,999%
60	1,792%	1,084%
61	1,910%	1,177%
62	2,039%	1,274%
63	2,182%	1,377%
64	2,337%	1,486%
65	2,502%	1,603%

66	2,679%	1,731%
67	2,880%	1,877%
68	3,113%	2,044%
69	3,374%	2,232%
70	3,657%	2,435%
71	3,957%	2,652%
72	4,273%	2,893%
73	4,601%	3,160%
74	4,945%	3,454%
75	5,312%	3,770%
76	5,708%	4,110%
77	6,132%	4,482%
78	6,585%	4,890%
79	7,072%	5,337%
80 ou mais	11,315%	10,262%

4.1.9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)

Os dados de utilidade foram introduzidos de acordo com *Utility-Weighted modified Rankin Score (UW-mRS)*⁴⁷ de cada paciente. O UW-mRS foi capaz de converter os 7 níveis do mRS em dados de utilidade para calcular os QALYs (Tabela 8). As pontuações foram obtidas pela média dos valores de estudos anteriores que usaram metodologias de *time-tradeoff* e *person-tradeoff* de pacientes sobreviventes ao AVC e profissionais de saúde⁴⁶. A abordagem de utilidade para o mRS pode fornecer uma métrica centrada no paciente para as intervenções testadas.

Tabela 8. Valores de utilidade de acordo com mRS

mRS	0	1	2	3	4	5	6
UW-mRS	1	0,91	0,76	0,65	0,33	0	0

4.1.10. Estimativa de recursos despendidos e de custos

Um microcusteio *bottom-up*, nível individual de paciente e método de *Time-Driven Activity-Based Costing (TDABC)* foram usados para estimar custos reais de 151 pacientes. Os custos foram obtidos a partir de um ano de acompanhamento dos pacientes do estudo RESILIENT, e incluíram os custos totais dos principais serviços de hospitalização, readmissões, consultas ambulatoriais e reabilitação.

Seguindo a orientação do método TDABC, foram mapeadas atividades importantes que aconteceram durante os serviços, e foram considerados os recursos e o uso da estrutura, principalmente para o tratamento endovascular. Esse mapeamento de atividades facilitou a

estimativa dos custos totais por paciente. Para avaliar os custos, foi realizada uma análise abrangente dos registros médicos eletrônicos, prescrições médicas, consultas ambulatoriais, notas das fontes de dados, contas do hospital e uma revisão dos dados do prontuário eletrônico *Case Report Form* (eCRF) do estudo RESILIENT. Os custos unitários foram aplicados aos dados de uso de recursos coletados no ensaio. As estimativas de custos de salários, profissionais, encargos e benefícios foram consideradas de acordo com a folha de pagamento durante a assistência ao paciente. As entrevistas com os profissionais envolvidos no tratamento do AVC ajudaram a estimar os dados de tempo para cada atividade. Além disso, a equipe clínica registrou em tempo real que cada paciente passava na hemodinâmica.

Medicamentos e dispositivos foram identificados pela revisão de prontuários individuais, e seus custos foram estimados considerando o custo médio anual de aquisição de cada hospital. Para os custos de infraestrutura, foram contabilizados depreciação, manutenção, saneamento, aluguel, materiais gerais, uso de energia e água, taxas e outros custos específicos associados ao custo central de cada departamento. As capacidades de infraestrutura e de profissionais foram calculadas considerando as condições estruturais dos hospitais e os contratos de trabalho dos profissionais, respectivamente. Os dados financeiros foram obtidos e analisados junto aos departamentos de controladoria de cada hospital. Porém, nessa análise não serão considerados os custos indiretos.

Os custos médios de readmissões, consultas ambulatoriais e reabilitação por mRS a partir de 2 anos de acompanhamento derivados de uma coorte de um Hospital Público de Joinville/Brasil (2016 a 2017). Os custos médios foram estratificados por rankin no primeiro ano e no acompanhamento dos outros anos (

Tabela 9).

Tabela 9. Custo por rankin

	Trombectomia	Melhor tratamento clínico	Acompanhamento
Rankin 0	R\$ 27.733,61	R\$ 6.683,69	R\$ 735,00
Rankin 1	R\$ 29.960,95	R\$ 18.347,35	R\$ 400,00
Rankin 2	R\$ 38.904,92	R\$ 20.434,49	R\$ 987,00
Rankin 3	R\$ 41.447,28	R\$ 22.349,53	R\$ 1.618,00
Rankin 4	R\$ 44.428,26	R\$ 18.520,75	R\$ 2.478,00
Rankin 5	R\$ 49.402,89	R\$ 44.401,54	R\$ 2.228,00
Rankin 6	R\$ 45.188,82	R\$ 21.215,09	R\$ -

4.1.11. Faixa de custo de utilidade

Como não existe um limite oficial de disposição para pagar no Brasil, usamos a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de três vezes o produto interno bruto (PIB) per capita de 2018 R\$ 98.241,00/ QALY₁ como sendo custo-efetivo

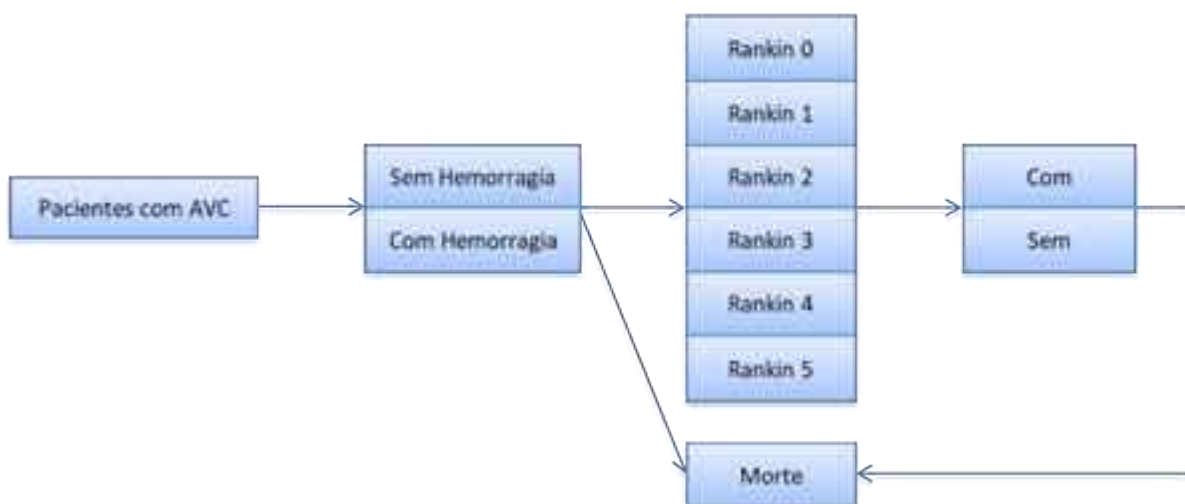
4.1.12. Método de modelagem

Foi realizada uma análise de custo-utilidade. As intervenções de tratamento trombectomia mecânica mais melhor tratamento clínico vs. melhor tratamento clínico sozinho foram comparadas em termos de custos incrementais, efetividade incremental e razão de Custo-Efetividade Incremental (ICERs)

O modelo de Markov está apresentado na Figura 25, na qual o paciente com AVC com ou sem hemorragia migra ao longo da vida dentre os grupos da escala modificada de Rankin até chegar ao estado absorptivo que é o óbito.

¹<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/23886-pib-cresce-1-1-em-2018-e-fecha-ano-em-r-6-8-trilhoes>

Figura 25. Desenho do modelo



Os custos e utilidades entre tromboectomia mecânica e melhor tratamento clínico ($n = 78$) vs. melhor tratamento clínico sozinho ($n = 73$) foram estimados e comparados ao longo do primeiro ano após o AVC e projetados para um horizonte de tempo de vida útil. Os custos diretos de assistência médica foram considerados a partir de um ano de acompanhamento e as utilidades foram inseridas de acordo com o *Utility-Weighted modified Rankin Score* (UW-mRS) de cada paciente, para o cálculo dos QALYs.

Cada ciclo representa um ano e o paciente entrou no ciclo com 64 anos, correspondendo a idade média do estudo original, e transitou de um estado de saúde para outro ou permaneceu no mesmo estado. Esse modelo de Markov utilizou as ferramentas desenvolvidas em um estudo anterior que analisou a relação custo-efetividade da trombólise para o sistema público de saúde no Brasil.⁴⁸

4.1.13. Pressupostos do modelo

- Foi assumida que a população do estudo RESILIENT, com base em 4 hospitais públicos brasileiros, é representativa de toda a população brasileira;
- Foram realizadas projeções dos dados de eficácia para os 35 anos avaliados;
- Os custos após os 2 anos de seguimento do RESILIENT foram derivados de uma coorte de um Hospital Público de Joinville/Brasil.⁴⁹

4.1.14. Métodos analíticos de apoio

Uma análise de sensibilidade determinística e probabilística (PSA) foi realizada para testar a robustez do modelo e a saída foi plotada em uma planilha. Análise determinística de sensibilidade unidirecional foi realizada para identificar variáveis que influenciam significativamente os resultados do modelo. Os intervalos para análise de sensibilidade determinística foram determinados pelo intervalo de confiança de 95% das probabilidades iniciais, pelos valores anteriores baseados em painel de especialistas para taxas de taxa de risco e em $\pm 20\%$ para custos (Tabela 10).

Tabela 10. Parâmetros modificados nas análises de sensibilidade

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin0	0,09	0,0855	0,0945
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin1	0,126	0,1197	0,1323
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin2	0,189	0,17955	0,19845
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin3	0,189	0,17955	0,19845
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin4	0,09	0,0855	0,0945
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin5	0,054	0,0513	0,0567
Probabilidade evolução em um ano trombec rankin6	0,26	0,247	0,273
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin0	0,01	0,0095	0,0105
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin1	0,08	0,076	0,084
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin2	0,1	0,095	0,105
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin3	0,2	0,19	0,21
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin4	0,18	0,171	0,189
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin5	0,09	0,0855	0,0945
Probabilidade evolução em um ano conservador rankin6	0,34	0,323	0,357
Custos da trombetomia no primeiro ano	R\$ 40.237,71	R\$ 18.903,00	R\$ 149.290,00
Custo tratamento conservador primeiro ano	R\$ 21.757,29	R\$ 1.975,24	R\$ 96.979,75
Custo rankin 0 tto conservador	R\$ 6.683,69	R\$ 5.346,95	R\$ 8.020,43
Custos rankin 1 tto conservador	R\$ 18.347,35	R\$ 5.734,71	R\$ 41.117,78

Custo rankin 2 tto convervador	R\$ 20.434,49	R\$ 7.019,70	R\$ 37.164,00
Custo rankin 3 tto convervador	R\$ 22.349,53	R\$ 2.962,87	R\$ 93.824,09
Custo rankin 4 tto convervador	R\$ 18.520,75	R\$ 6.995,84	R\$ 60.939,25
Custo rankin 5 tto convervador	R\$ 44.401,54	R\$ 8.407,71	R\$ 96.979,75
Custo rankin 6 tto convervador	R\$ 21.215,09	R\$ 1.975,24	R\$ 71.223,76
Custo rankin 0	R\$ 27.733,61	R\$ 20.926,02	R\$ 34.486,47
Custos rankin 1	R\$ 29.960,95	R\$ 19.179,77	R\$ 60.909,59
Custo rankin 2	R\$ 38.904,92	R\$ 22.022,08	R\$ 109.918,98
Custos rankin 3	R\$ 41.447,28	R\$ 18.903,05	R\$ 101.254,05
Custos rankin 4	R\$ 44.428,26	R\$ 33.539,79	R\$ 65.008,56
Custos rankin 5	R\$ 49.402,89	R\$ 32.044,76	R\$ 107.687,09
Custos rankin 6 primeiro ano	R\$ 45.188,82	R\$ 20.638,84	R\$ 149.290,95
Custos acompanhamento rankin 0	R\$ 735,00	R\$ -	R\$ 17.549,00
Custos acompanhamento rankin 1	R\$ 400,00	R\$ -	R\$ 4.422,00
Custos acompanhamento rankin 2	R\$ 987,00	R\$ 34,00	R\$ 5.642,00
Custos acompanhamento rankin 3	R\$ 1.618,00	R\$ 73,00	R\$ 8.581,00
Custos acompanhamento rankin 4	R\$ 2.478,00	R\$ 209,00	R\$ 6.881,00
Custos acompanhamento rankin 5	R\$ 2.228,00	R\$ 216,00	R\$ 6.222,00
Custos acompanhamento rankin 6	R\$ -	0,00	0,00
Utilidade rankin 0	1	0,936	1
utilidade rankin 1	0,91	0,817	0,954
Utilidade rankin 2	0,76	0,618	0,788
Utilidade rankin 3	0,65	0,559	0,669
Utilidade rankin 4	0,33	0,265	0,348
utilidade rankin 5	0	0	0,056
utilidade rankin 6	0	0	0,056
Idade	64	64	64
Taxa de desconto custos	0,05	0,0475	0,0525
Taxa de desconto efetividade	0,05	0,0475	0,0525

4.2. Resultados

4.2.1. Caso base

De acordo com o modelo, a utilização da trombectomia mecânica resulta em 3,43 QALYs a um custo total de R\$ 45.455,42. Já o uso do tratamento conservador resulta em 2,39 QALYs a um custo total de R\$ 29.087,78 (Tabela 11. Resultado caso base).

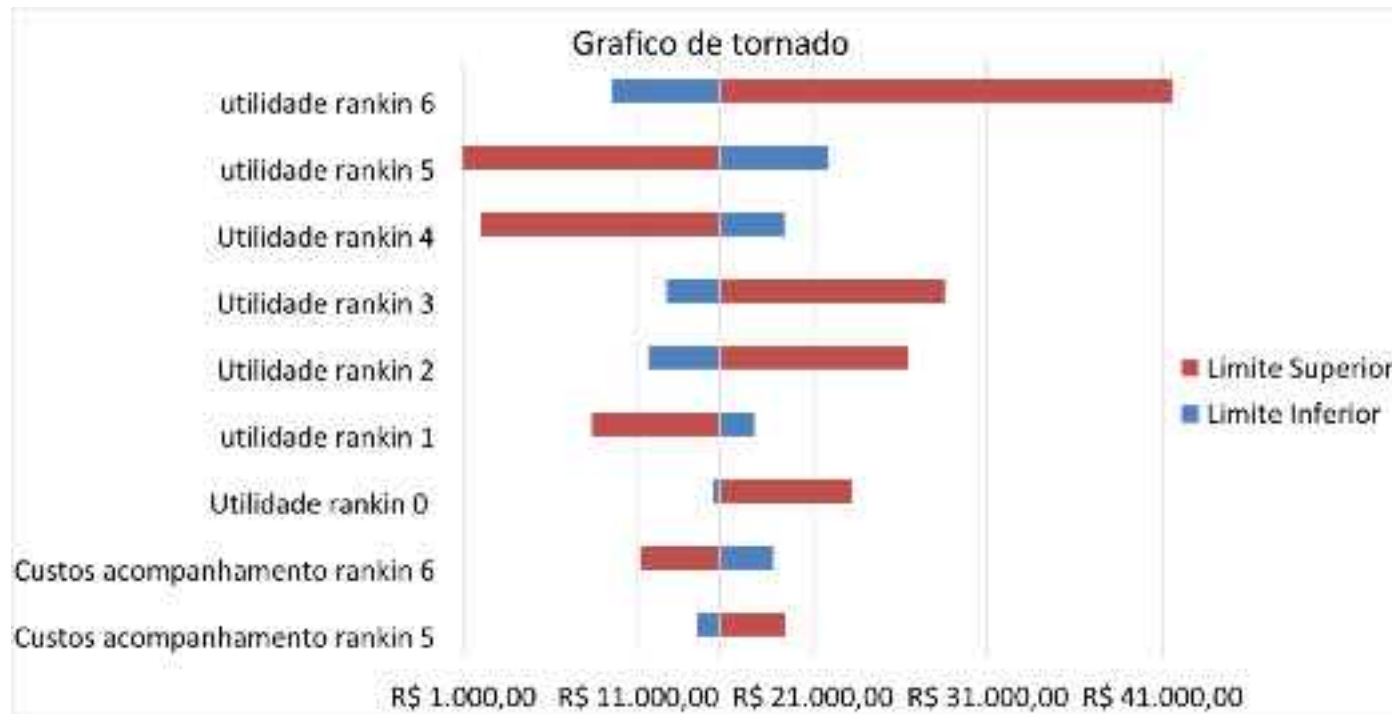
Tabela 11. Resultado caso base

Desfecho	Trombectomia	Tratamento conservador	Incremental
QALY	3,43	2,39	1,04
Custo	R\$ 45.455,42	R\$ 29.087,78	R\$ 16.367,64
RCEI			R\$ 15.671,45

4.2.2. Análise de sensibilidade univariada

O parâmetro que mais afetou foi a utilidade do rankin 6 (Figura 26).

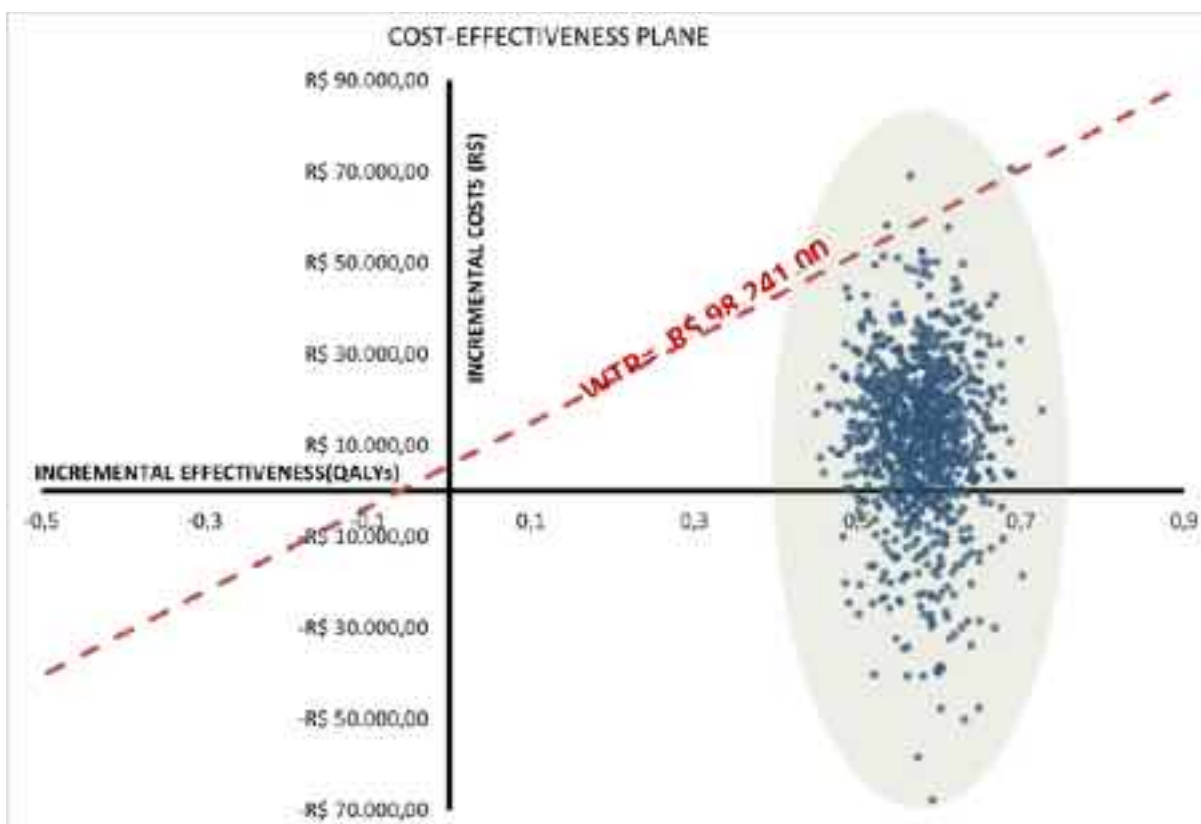
Figura 26. Análise de sensibilidade univariada



4.2.3. Análise de sensibilidade probabilística

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística vemos que em 80,60% das iterações encontram-se no primeiro quadrante, sendo 46,60% estão abaixo de 1 PIB/capita muito custo-efetiva, 33,70% custo-efetiva estão abaixo de 3 PIBs/capita e 0,30% estão acima do limiar que utilizamos como marcação. A custo-efetividade média por ano de vida ganho ajustado pela qualidade é de R\$ 20.088,81 após 1.000 iterações (Figura 27).

Figura 27. Análise de sensibilidade probabilística



4.3. Discussão

De acordo com o modelo, a adição da trombectomia mecânica ao arsenal terapêutico para pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas no SUS resulta em 3,43 QALYs a um custo total de R\$ 45.455,42 comparado ao tratamento atual com 2,39 QALYs a um custo total de R\$ 29.087,78, gerando assim um ICER por QALY de R\$ 15.671,45. Sendo assim, os custos da adição da trombectomia demonstram ser compensados pelo claro benefício a longo prazo da intervenção.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. Métodos

5.1.1. Definição da população

A população escolhida é de pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas. Para isso foi feito um levantamento da quantidade de internações no SUS para os CIDs I61, I63, I64 e I67.8 nos anos 2008 a 2018. Foi realizada uma projeção com base nesses dados para ser estimado a quantidade de tratamentos nos anos avaliados nesse modelo com base no software @Risk.

Foi estimado que 1% dos AVCs são elegíveis à trombectomia e que a taxa de mortalidade 1 ano após o AVC é de 2,67 vezes a taxa de mortalidade por outras causas.

Tabela 12. Estimativa de pacientes

População estimada	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira	153.748.413	155.562.137	157.294.648	158.967.408	160.600.523
Casos de AVC no SUS	183.074	185.233	187.296	189.288	191.233
% pacientes elegíveis	1%	1%	1%	1%	1%
Estimativa de pacientes que terão acesso ao tratamento	50%	50%	60%	70%	90%
Pacientes elegíveis	916	926	1.124	1.325	1.721

5.1.2. Tecnologias consideradas

As alternativas consideradas são trombectomia mecânica e melhor tratamento clínico.

5.1.3. Descrição do cenário atual

Atualmente o paciente é tratado com o melhor tratamento clínico.

5.1.4. Descrição do cenário proposto

Será avaliado a adição da Trombectomia mecânica ao arsenal terapêutico de AVC. Portanto, é considerado que o paciente faz o uso de trombectomia mecânica mais melhor tratamento clínico

5.1.5. Perspectiva da análise

A perspectiva da análise econômica foi o Sistema Único de Saúde.

5.1.6. Horizonte temporal da análise

Horizonte temporal de 5 anos, conforme recomendado pela diretriz do Ministério da Saúde (2021-2025).

5.1.7. Custos

Os custos considerados são provenientes do modelo de custo-efetividade e estão apresentados na Tabela 13 e Tabela 14.

Tabela 13. Custo anual do tratamento com trombetomia mecânica + melhor tratamento clínico

Faixa etária	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
20 a 29 anos	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617
30 a 39 anos	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617
40 a 49 anos	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617
50 a 59 anos	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617
60 a 69 anos	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617
70 a 79 anos	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617
80 anos e mais	R\$ 40.237,71	R\$ 7.277	R\$ 7.047	R\$ 6.827	R\$ 6.617

Tabela 14. Custo anual do tratamento do melhor tratamento clínico

Faixa etária	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
20 a 29 anos	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797
30 a 39 anos	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797
40 a 49 anos	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797
50 a 59 anos	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797
60 a 69 anos	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797
70 a 79 anos	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797
80 anos e mais	R\$ 21.757,29	R\$ 8.781	R\$ 8.437	R\$ 8.110	R\$ 7.797

5.2. Resultados

	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Trombectomia mecânica + Melhor tratamento clínico	R\$ 36.837.619,26	R\$ 42.323.306,61	R\$ 55.173.594,87	R\$ 69.038.752,42	R\$ 91.581.830,19	R\$ 294.955.103,35
Melhor tratamento clínico	R\$ 19.918.798,87	R\$ 25.774.419,30	R\$ 35.472.666,91	R\$ 46.179.769,86	R\$ 62.022.986,88	R\$ 189.368.641,82
Impacto orçamentário	R\$ 16.918.820,39	R\$ 16.548.887,31	R\$ 19.700.927,96	R\$ 22.858.982,56	R\$ 29.558.843,31	R\$ 105.586.461,54

5.3. Limitações e considerações finais

- Foi considerado que 1% das internações por AVC são elegíveis ao tratamento com trombectomia;
- Foi assumido que a população do estudo RESILIENT, com base em 4 hospitais públicos brasileiros, é representativa de toda a população brasileira;
- Foram realizadas projeções dos dados de eficácia para os 35 anos avaliados;
- Os custos após os 2 anos de seguimento do RESILIENT foram derivados de uma coorte de um Hospital Público de Joinville/Brasil

O impacto orçamentário da adição da trombectomia mecânica para o tratamento de AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior em pacientes com até 8 horas do início dos sintomas é de R\$ 16.918.820,39, R\$ 16.548.887,31, R\$ 19.700.927,96, R\$ 22.858.982,56, R\$ 29.558.843,31 e R\$ 105.586.461,54, para os anos 2021, 2022, 2023, 2024, 2025 e em 5 anos, respectivamente.

6. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Foram avaliadas as agências internacionais descritas na Tabela 15.

Tabela 15. Recomendação das agências internacionais de ATS

Agências Internacionais	País	Ano	Avaliação
CADTH₂	Canadá	2018	Recomendado
NICE₃	Inglaterra	2018	Recomendado (Até o ano de publicação do parecer, os dispositivos eram usados apenas em centros de neurociência do Reino Unido).
SMC	Escócia	-	Não avaliado
PBS	Austrália	-	Não avaliado
IQWiG	Alemanha	-	Não avaliado
HAS₄	França	2016	Recomendado
SBU	Suécia	-	Não avaliado

²<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0995%20Endovascular%20Thrombectomy%20Final.pdf>

³ <https://www.nice.org.uk/advice/mib153/chapter/Specialist-commentator-comments>

⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/rapport_thrombectomie.pdf

7. Referências

1. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet*. 2008;371(9624):1612-1623. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7
2. Albers GW, Amarenco CP, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest*. 2008;630-630.
3. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009;80(1):33-40.
4. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29(12):2491-2500. doi:10.1161/01.str.29.12.2491
5. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Five-Year Survival After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(9):2080-2086. doi:10.1161/01.STR.31.9.2080
6. Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early Stroke Recognition: Developing an Out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad Emerg Med*. 1997;4(10):986-990. doi:10.1111/j.1553-2712.1997.tb03665.x
7. Caneda MAG de, Fernandes JG, Almeida AG de, Mugnol FE. Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(3a):690-697. doi:10.1590/S0004-282X2006000400034
8. von Kummer R, Holle R, Gizyska U, et al. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(9):1743-1748.
9. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, et al. Computed Tomographic Findings in Patients Undergoing Intra-arterial Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke due to Middle Cerebral Artery Occlusion: Results From the PROACT II Trial. *Stroke*. 2002;33(6):1557-1565. doi:10.1161/01.STR.0000018011.66817.41
10. Patel SC. Lack of Clinical Significance of Early Ischemic Changes on Computed Tomography in Acute Stroke. *JAMA*. 2001;286(22):2830. doi:10.1001/jama.286.22.2830
11. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *The Lancet*. 2008;371(9624):1612-1623. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV TD. American Heart Association Stroke Council. 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. *Stroke* . 2019;50:e344-e418.

13. NINDS t-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587.
14. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SCO, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):50-56. doi:10.1590/0004-282x20160174
15. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Published online April 2012. <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Tromb--lise-no-Acidente-Vascular-Cerebral-Isqu--mico-Agudo.pdf>
16. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke*. 2004;35(5):1112-1116.
17. McCarthy DJ, Diaz A, Sheinberg DL, et al. Long-Term Outcomes of Mechanical Thrombectomy for Stroke: A Meta-Analysis. *Sci World J*. 2019;2019:1-9. doi:10.1155/2019/7403104
18. Menon BK, Hill MD, Davalos A, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data from the HERMES Collaboration. *J NeuroInterventional Surg*. 2019;11(11):1065-1069. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014678
19. Román LS, Menon BK, Blasco J, et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):895-904. doi:10.1016/S1474-4422(18)30242-4
20. Barral M, Boudour S, Viprey M, et al. Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, including THRACE. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(5):319-326. doi:10.1016/j.neurol.2017.09.009
21. Vidale S, Agostoni E. Endovascular Treatment of Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Vasc Endovascular Surg*. 2017;51(4):215-219. doi:10.1177/1538574417698905
22. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Magoufis G, Arthur A, Alexandrov AV. Mechanical Thrombectomy Improves Functional Outcomes Independent of Pretreatment With Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2016;47(6):1661-1664. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013097

23. Phan K, Zhao DF, Phan S, et al. Endovascular therapy including thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Neurosci*. 2016;29:38-45. doi:10.1016/j.jocn.2015.12.025
24. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
25. Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, et al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*. 2016;47(3):798-806. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012360
26. Bush CK, Kurimella D, Cross LJS, et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Toyoda K, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0147287. doi:10.1371/journal.pone.0147287
27. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(17):1832. doi:10.1001/jama.2015.13767
28. Marmagiolis K, Hakeem A, Cilingiroglu M, et al. Safety and Efficacy of Stent Retrievers for the Management of Acute Ischemic Stroke. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(13):1758-1765. doi:10.1016/j.jcin.2015.07.021
29. Liu Y, Zhang L, Hong P. Efficacy and Safety of Mechanical Thrombectomy in Treating Acute Ischemic Stroke: A Meta Analysis. *J Invest Surg*. 2016;29(2):106-111. doi:10.3109/08941939.2015.1067738
30. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Endovascular Thrombectomy Compared with Best Medical Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(8):1168-1178. doi:10.1111/ijis.12618
31. Falk-Delgado A, Kuntze Söderqvist Å, Fransén J, Falk-Delgado A. Improved clinical outcome 3 months after endovascular treatment, including thrombectomy, in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J NeuroInterventional Surg*. 2016;8(7):665-670. doi:10.1136/neurintsurg-2015-011835
32. Muir KW, Ford GA, Messow C-M, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(1):38-44. doi:10.1136/jnnp-2016-314117

33. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016;47(9):2331-2338. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013372
34. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138-1147. doi:10.1016/S1474-4422(16)30177-6
35. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa1411587
36. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792
37. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
38. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061
39. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780
40. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-923. doi:10.1056/NEJMoa1212793
41. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi:10.1056/NEJMoa1214300
42. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-913. doi:10.1056/NEJMoa1213701
43. S.O. Martins, F. Mont'Alverne, L.C. Rebello, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med*. 2020; 382 (24):2316-2326.
44. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7(1):10. doi:10.1186/1471-2288-7-10

45. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica.2014:1-134.
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas completas de mortalidade (2018). Accessed March 1, 2020. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>
47. Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, et al. Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke*. 2015;46(8):2238-2243. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008547
48. Araujo DV, Teich V, Passos RB, Martins SC. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010; 95(1): 12-20
49. Safanelli J; Vieira L; Araujo T; et al. The Cost Of Stroke In A Public Hospital In Brazil: A One-Year Prospective Study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2019; 77 (6): 404-411.