

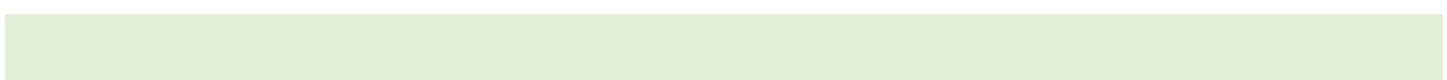


Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Setembro/2021

Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h



2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise Parecer Técnico-científico	Estudos que avaliam a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	17
Tabela 2 - Resultados da avaliação econômica conduzida.....	31
Tabela 3 - Características da Análise de Impacto Orçamentário.....	34
Tabela 4 - Cálculo da população elegível.....	35
Tabela 5 - Pacientes em acompanhamento ao longo do horizonte temporal.....	35
Tabela 6 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	36

QUADRO

Quadro 1- Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2 - Caracterização dos estudos selecionados.....	19
Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) dos desfechos analisados.....	26
Quadro 4 - Características do estudos de avaliação econômica conduzido pela secretaria executiva da Conitec.....	28
Quadro 5 - Probabilidades de transição de acordo com a metanálise dos estudos Albers 2018 e Nogueira 2018.....	30
Quadro 6 - Custos incorridos com a trombectomia e o tratamento comparador.....	31

FIGURA

Figura 1. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6-24h - desfecho pontuação na escala de Rankin modificada de 0 a 2 em 90 dias	21
Figura 2. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6-24h para o desfecho mortalidade.	22
Figura 3. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6-24h para o desfecho sucesso da recanalização em 90 dias.....	22
Figura 4. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6-24h para o desfecho EAs agrupados.....	23
Figura 5. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6-24h para o desfecho da deterioração neurológica.....	23
Figura 6. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes	

com janela de sintomas entre 6-24h para o desfecho HIS.....	24
Figura 7. <i>Forest plot</i> da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6-24h para o desfecho hemorragia parenquimatosa do tipo II.....	24
Figura 8: Estrutura do modelo de estados transicionais.....	29
Figura 9 - Diagrama de Tornado.....	32
Figura 10 - Plano de custo-efetividade	33
Figura 11 - Curva de aceitabilidade por disposição a pagar.....	33

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	23
8.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	32
9.	CURVA DE APRENDIZADO	32
10.	EQUIVALÊNCIA OU INOVAÇÃO TECNOLÓGICA	32
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	33
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	33
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	37
15.	REFERÊNCIAS.....	39
16.	ANEXOS	42
	SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	42

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso da trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo NATS - Cochrane Brasil, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da trombectomia mecânica, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Trombectomia mecânica

Indicação: Tratamento do AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos com janela de início dos sintomas entre 8h e 24h

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade e morte no mundo. Em todo o mundo, 15 milhões de pessoas sofrem um AVC todos os anos; cinco milhões e meio de pessoas morrem e outros cinco milhões ficam permanentemente incapacitados, representando um importante impacto à saúde pública e à família dos pacientes. Sua incidência anual é de 108 casos por 100 mil habitantes e ocorre predominantemente em adultos de meia-idade e idosos. O AVC é classificado em isquêmico, hemorragia intracerebral e hemorragia subaracnóidea. O AVC isquêmico (AVCi) é o tipo mais prevalente e é responsável por 75% a 85% de todos os casos de AVC. No Brasil, foram registrados em 2020, 22.100 internações e 3.388 mortes por infarto cerebral. A taxa de mortalidade foi de 15,33%.

Pergunta: A trombectomia mecânica (TM) associada ao melhor tratamento clínico é eficaz e segura para o tratamento do AVC isquêmico com oclusão dos grandes vasos e com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h em comparação com o uso apenas do melhor tratamento clínico?

Evidências clínicas: Após as devidas exclusões, foram considerados dois ensaios clínicos randomizados (ECR). Há evidências de certeza moderada de que pacientes com AVCi com janela de sintomas entre 6h e 24h que receberam trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico leva a maior independência funcional (avaliada pela escala de Rankin modificada de 0 a 2 em 90 dias) quando comparados àqueles que receberam apenas o melhor tratamento clínico [RR 3,00; Intervalo de Confiança (IC) 95% 2,06 a 4,37]; 388 participantes; 2 ECRs]. Há, também, moderada certeza de que usar trombectomia associada ao melhor tratamento clínico nestes pacientes leva a um aumento do sucesso de recanalização [RR 1,95 (IC95% 1,49 a 2,54); 206 pacientes; 1 ECR] e a uma redução do risco de deterioração neurológica [RR 0,58 (IC95% 0,36 a 0,94); 388 participantes; 2 ECRs] quando comparado ao melhor tratamento clínico apenas. O procedimento não está associado a um risco aumentado de mortalidade em 90 dias [RR: 0,76 (IC 95% 0,41 a 1,40); 388 participantes; 2 ECRs; moderada certeza] ou hemorragia intracraniana sintomática [RR: 1,63 (IC95% 0,65 a 4,06); 388 participantes; 2 ECRs; baixa certeza] ou hemorragia parenquimatosa do tipo 2 [RR 2,61 (IC95% 0,71 a 9,52); 182 participantes, 1 ECR; baixa certeza] quando comparado ao melhor tratamento clínico.

Avaliação econômica: Para as estimativas de custos, foram utilizados dados nacionais do estudo RESILIENT, relatados previamente no Relatório de Recomendação nº. 589 da Conitec. Para as estimativas de efetividade, foram utilizados os dados de dois ECRs, utilizando a janela terapêutica entre 6 horas e 24 horas. A avaliação econômica se baseou em um modelo de microssimulação, com transição de estados. A trombectomia mecânica resultou em 7,0 QALYs e um custo total de R \$55.275, com um valor incremental de 2,7 QALY e de R \$14.137, em relação ao tratamento comparador. A razão de custo-efetividade incremental obtida foi de R \$5.243,35/QALY. As análises de sensibilidade determinísticas mostraram que os parâmetros com maior influência sobre a variabilidade dos resultados foram relacionados tanto aos custos, quanto às estimativas de efeito. As análises de sensibilidade probabilísticas evidenciaram que 100% das iterações apresentaram custo e eficácia superiores aos estimados com o tratamento conservador, sendo que 100% das iterações foram consideradas custo-efetivas, de acordo com o limiar hipotético de R\$ 86.935,00 (três vezes o valor do PIB per capita).

Análise de impacto orçamentário: Foram considerados os custos relacionados ao tratamento da fase aguda com a trombectomia mecânica e com o comparador, assim como os custos relacionados ao seguimento dos casos. A proporção de pacientes com acesso ao procedimento foi definida em 50% no primeiro ano, com incrementos de 10% ao ano, atingindo-se 90% em cinco anos. A estimativa de impacto orçamentário da alternativa envolvendo a incorporação da trombectomia mecânica com janela estendida foi de R\$ 57,5 milhões incrementais no primeiro ano, chegando a R\$ 641,9 milhões no acumulado de cinco anos.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a trombectomia mecânica o mais rápido possível para pessoas com janela de sintomas entre 6h e 24 horas, com trombólise intravenosa para pessoas que têm AVCi agudo e oclusão confirmada da circulação anterior proximal demonstrada por angiotomografia computadorizada (ATC) ou angiorressonância magnética (ARM).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados três modelos de dispositivos para trombectomia mecânica com registro vigente na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tais como: Solitaire X, Solitaire FR2 e PSR3D. Quanto ao registro sanitário americano, do FDA, foram encontrados os três seguintes: Embotrap III, Merci Retriever e Trevo NTX Provue.

Considerações finais: Há evidências de moderada certeza de que pacientes com AVCi com janela de sintomas até 24h que receberam trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico têm maior independência funcional, uma redução de 42% no risco de deterioração neurológica e taxas de recanalização 95% mais bem-sucedidas, quando comparada ao melhor tratamento clínico sozinho. Além disso, há moderada certeza de que o uso da trombectomia mecânica em até 24h não está associado a um risco aumentado de mortalidade em 90 dias. Há, também, evidência de baixa certeza de que o procedimento não está associado ao aumento do risco de hemorragia parenquimatosa do tipo 2 ou hemorragia intracraniana sintomática. A razão de custo-efetividade incremental obtida foi de R\$ 5.243,35/QALY. A estimativa de impacto orçamentário da incorporação da trombectomia mecânica com janela estendida foi de R\$ 57,5 milhões incrementais no primeiro ano, chegando a R\$ 641,9 milhões no acumulado de cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia 1º de setembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da trombectomia mecânica para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o impacto orçamentário incremental estimado na análise se mostrou relativamente elevado e que as taxas de difusão utilizadas colaboraram significativamente para sua possível superestimação. Além disso, entendeu-se que a implementação do procedimento entre 8h e 24h provavelmente se dará de maneira mais lenta do que sua realização até 8h, especialmente devido à necessidade dos serviços de saúde se adequarem primeiramente à trombectomia até 8h. Nesse sentido, o Plenário considerou mais interessante obter-se dados reais de implementação do procedimento no menor tempo de realização (até 8h) e, posteriormente, avaliar a possibilidade e pertinência de sua ampliação até 24h, considerando a difusão no SUS e a capacitação dos centros especializados.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade e morte no mundo (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2019; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2019). Em todo o mundo, 15 milhões de pessoas sofrem um AVC todos os anos; cinco milhões e meio de pessoas morrem e outros cinco milhões ficam permanentemente incapacitados, representando importante impacto à saúde pública e à família dos pacientes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2019). O AVC ocorre predominantemente em adultos de meia-idade e idosos (NAGHAVI, 2016). Dados de um estudo prospectivo nacional indicaram uma incidência anual de 108 casos por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). O AVC é classificado em isquêmico (obstrução arterial com consequente alteração do fluxo sanguíneo cerebral), hemorragia intracerebral (coleção focal de sangue dentro do parênquima cerebral ou sistema ventricular que não é causada por trauma) e hemorragia subaracnóidea. O AVC isquêmico (AVCi) é o tipo mais prevalente e é responsável por 75% a 85% de todos os AVCs (CASSELA et al, 2017; MARTYNOV et al, 2015; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2019). Segundo os dados de domínio público do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em 2020 foram registradas 22.100 internações e 3.388 mortes por infarto cerebral. A taxa de mortalidade foi de 15,33%.

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 afetada (DONNAN et al, 2008). A circulação mais comumente afetada (80% dos casos) é a anterior ou carotídea. Nestes casos, os pacientes geralmente apresentam déficit motor contralateral - com comprometimento predominante de membros superiores e inferiores, alteração de linguagem, perda sensitiva contralateral e hemianopsia homônima com desvio conjugado do olhar para o lado da lesão. Os AVCs da circulação posterior (ou vertebrobasilar) são menos frequentes e de pior prognóstico. Nestes casos, os sinais e sintomas mais comuns são estado de coma, tetraparesia, alterações de nervos cranianos, diplopia, vertigem ou ataxia (DONNAN et al, 2008; YEW et al, 2009). A maior causa de morte precoce é a deterioração neurológica e contribuição de outras causas, tais como infecção secundária por aspiração e infarto agudo do miocárdio (HANKEY, 2000).

Devido à sua prevalência, quadro clínico e impacto na qualidade de vida e capacidade funcional do paciente, o AVC representa um enorme impacto financeiro para o sistema de saúde e à família dos pacientes acometidos (MARTYNCHIK et al, 2013). O impacto global do AVC aumentou nas últimas duas décadas (HANKEY et al, 2017). Em 2015, a doença isquêmica do coração e o AVC foram as duas principais causas de mortalidade prematura em todo o mundo e as principais causas de anos de vida perdidos em 119 países e territórios (WANG et al, 2016).

Para garantir um diagnóstico principal e diferencial adequados, são considerados aspectos relacionados ao exame físico através, por exemplo, da *National Institute of Health and Stroke Scale* - Escala de AVC do NIH (NIHSS) (CANEDA et

al. 2006), exames de imagem, como a tomografia computadorizada de crânio, ressonância magnética de crânio, angiografia cerebral ou angioressonância cerebral, ecodoppler transcraniano, ecocardiografia torácica, radiografia de tórax e eletrocardiograma; bem como demais exames complementares (CANEDA et al. 2006).

4.2 Tratamento recomendado

Atualmente no Brasil, o tratamento especializado do AVCi é realizado nos Centros de Atendimento de Urgência, que são os estabelecimentos hospitalares que desempenham o papel de referência para atendimento aos pacientes com AVC. Esses centros estão distribuídos em várias regiões do Brasil, dispendo e realizando o procedimento com o uso de trombolítico intravenoso (ativador de plasminogênio tecidual recombinante - rTPA) durante as primeiras horas do início do AVCi. O controle da pressão arterial sistêmica antes, durante e após o uso de trombolítico é alcançado com o uso de anti-hipertensivos e por meio de medidas não-farmacológicas relacionadas à extração mecânica do trombo (trombectomia), as quais também fazem parte da linha de cuidado e podem ser utilizadas para restauração do fluxo sanguíneo na área afetada (MARTYNOV et al, 2015; WARDLAW et al, 2014). As unidades de atendimento podem ser caracterizadas como Unidades de Atendimento de Urgência Tipo I, Tipo II e Tipo III. Entretanto, com a inclusão recente da trombectomia no SUS, os centros de saúde que realizarão esta intervenção deverão ter infraestrutura, recursos humanos e materiais específicos adequados para execução do procedimento (Relatório de Recomendação Conitec nº 589). No entanto, a realização deste procedimento atualmente é preconizada apenas em casos até 8h após o início dos sintomas.

Atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza um PCDT de AVCi agudo com o intuito de proporcionar aos pacientes do SUS um protocolo de cuidado baseado em evidências (Conitec, 2012).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A trombectomia mecânica é um método que inclui o uso de cateteres para conduzir um dispositivo até um vaso que apresenta uma oclusão por um coágulo obstrutivo ou material estranho. Os dispositivos a serem introduzidos podem ser um *stent* autoexpansível removível, que se integra ao trombo e depois é retirado, extraíndo o trombo da circulação ou um sistema de aspiração que aspira o trombo, desobstruindo a artéria. Há uma série de técnicas diferentes para este procedimento. Este procedimento é detalhado no Manual de Codificação dos Procedimentos em Neurocirurgia (MCPN) da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia (SBN).

A trombectomia é recomendada para pacientes que apresentam oclusão de grandes vasos na circulação anterior e atendam a critérios como: desequilíbrio entre as imagens clínicas, combinação do escore NIHSS e de achados nas imagens da TC por perfusão ou RNM ponderada por difusão.

Quadro 1: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Procedimento cirúrgico
Princípio do teste/método diagnóstico/procedimento	Tratamento endovascular do AVCi agudo com a retirada de trombo, angioplastia e stent CID: G458
Indicação	Desobstrução intraluminal arterial na circulação cerebral
Descrição do resultado	Restaurar o fluxo sanguíneo arterial cerebral.
Tempo para o resultado	Internação em 10 dias em UTI e 15 dias no quarto.
Insumos	<p>OPMEs Kit Arteriografia</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Agulha de punção arterial; ● Guia hidrofílico (para introdutor); ● Conjunto dilatador/introdutor vascular (curto, longo); ● Fio guia com cobertura hidrofílica; ● Cateter diagnóstico para angiografia cerebral; ● Cateter balão não-destacável (teste oclusão); ● Cateter guia para procedimentos neurorradiológicos; ● Introdutor longo; ● Microfioguia; ● Microcateter ● Selador hemostático ancorado ● Dispositivo para trombectomia mecânica (Solitaire FR; Solitaire Platinum; Penumbra; Trevo Provue; Trevo XP Provue; Mindframe Capture LP; Phenox pCR; NAVIEN; Sofia; REVIVE; AXS Catalyst 5; AXS Catalyst 6; CATCH) <p>Códigos CBHPM</p> <p>4.08.13.19-3 Colocação de stent em ramo intracraniano - por vaso 3.09.11.09-5 Cateterismo e estudo cineangiográfico da aorta e/ou seus ramos 4.08.12.05-7 Angiografia por cateterismo superseletivo de ramo secundário ou distal por vaso 4.08.13.07-0 Angioplastia de tronco supra-aórtico 4.08.13.06-1 Angioplastia de ramo intracraniano 4.08.13.20-7 Colocação de stent em tronco supra-aórtico (Quando necessário largar stent) 3.09.10.08-0 Embolectomia ou trombectomia artéria 4.08.14.04-1 Trombólise medicamentosa em troncos supra-aórtico e intracranianos 4.08.12.04-9 Angiografia por cateterismo seletivo de ramo primário por vaso 4.08.12.03-0 Angiografia por cateterismo não seletivo de grande vaso 4.08.12.06-5 Angiografia trans-operatória de posicionamento 4.08.12.07-3 Angiografia pos-operatória de controle 4.08.12.02-2 Angiografia por punção 3.09.12.21-0 Retirada percutânea de corpos estranhos vasculares (Quando necessária retirada de stent ou outro material endovascular) 4.08.11.02-6 Radioscopia para acompanhamento de procedimento cirúrgico 3.01.01.23-9 Curativo especial sob anestesia - por unidade topográfica (UT)</p>

Fonte: Manual de Codificação dos Procedimentos em Neurocirurgia

Contraindicações: Coagulopatia descompensada e contra indicação clínica (cirurgia recente, sangramento ativo, anormalidades de coagulação e história de trauma e hemorragia intracraniana) ou anestésica

Cuidados e Precauções: Deve-se tomar medidas de precauções para evitar as complicações do procedimento, que incluem: problemas no local de acesso (lesão de vasos / nervos, hematoma no local de acesso e infecção na virilha); complicações relacionadas ao dispositivo (vasoespasmos, perfuração e dissecação arterial, descolamento / posicionamento incorreto do dispositivo); hemorragia intracerebral sintomática; hemorragia subaracnóide; embolização em território de vaso novo ou alvo. Outras complicações incluem: relacionadas ao anestésico / contraste, hemorragia pós-operatória, hemorragia extracraniana e pseudoaneurisma (BALAMI et. al, 2018).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com oclusão dos grandes vasos e com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h.
Intervenção (tecnologia)	Trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico
Comparador	Melhor tratamento clínico
Desfechos (Outcomes)	<p>Eficácia e segurança</p> <p><u>Primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS) • Mortalidade • Evento adverso sério reportado individual (por exemplo: Hemorragia intracraniana) • Evento adverso sério agrupado (EA sério gerais) <p><u>Secundário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida • Reperusão avaliada por exames de imagem • Qualidade de vida avaliada por questionários validados • Eventos adversos gerais
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com metanálise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR).

Pergunta: A trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico é eficaz e segura para o tratamento de AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos e com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h em comparação com o uso apenas do melhor tratamento clínico?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 28 de junho de 2021. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Epistemonikos. O Apêndice I detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Para a seleção dos estudos, dois pesquisadores, de forma independente, avaliaram as publicações conforme os seguintes critérios de elegibilidade: RS e ECRs avaliando os efeitos da TM em pacientes com oclusão dos grandes vasos e janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h. Foram consideradas para a inclusão, RS recentes e de alta qualidade metodológica, na ausência deste tipo de estudo, foram incluídos ECRs.

Após a seleção dos artigos para a leitura na íntegra, dois estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise deste parecer. A caracterização dos estudos incluídos é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 - Caracterização dos estudos selecionados.

Autor, ano	População/ Duração do estudo	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos	Resultados por braço	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
<p>Albers, 2018 (DEFUSE-3)</p> <p>ECR</p> <p>Multicêntrico (EUA)</p>	<p>Pacientes com oclusão da artéria cerebral média proximal ou da artéria carótida interna, um tamanho de infarto inicial inferior a 70 ml e uma proporção do volume de tecido isquêmico na imagem de perfusão para o volume de infarto de 1,8 ou mais.</p> <p>Duração: 90 dias</p>	<p>Trombectomia versus Controle: Terapia médica</p>	<p><u>Primários:</u></p> <p>1. Independência funcional (Escala de Rankin modificada de 0 a 2)</p> <p>2. Mortalidade</p> <p>3. Eventos adversos sérios: agrupado</p> <p>3.1 Eventos adversos sérios: avaliados individualmente - Hemorragia intracraniana sintomática</p> <p>3.2 Eventos adversos sérios: avaliados individualmente - Deterioração neurológica</p> <p>3.3 Eventos adversos sérios avaliados individualmente: Hemorragia parenquimatosa tipo 2</p> <p><u>Secundários:</u></p> <p>4. Eventos adversos: Não se aplica</p>	<p>1. Trombectomia: 41/92 Controle: 15/90</p> <p>2. Trombectomia: 13/92 Controle: 23/90</p> <p>3. Trombectomia: 62/92 Terapia médica 68/90</p> <p>3.1. Trombectomia: 6/92 Controle: 4/90</p> <p>3.2. Trombectomia 8 /92 Controle: 11/90</p> <p>3.3 Trombectomia: 8/92 Controle: 3/90</p>	<p>1. RR 2,67; IC 95% (1,60 a 4,48)</p> <p>2. RR 0,55; IC 95% (0,30 a 1,02)</p> <p>3. RR 0,89; IC 95% (0,74 a 1,07)</p> <p>3.1. RR 1,47; IC 95% (0,43 a 5,03)</p> <p>3.2 RR 0,71; IC95% (0,30 a 1,69)</p> <p>3.3 RR 2,61; IC 95% 0,71 a 9,52)</p>	<p>1. Favorece tecnologia avaliada (Trombectomia) - com significância</p> <p>2. Favorece tecnologia avaliada (Trombectomia) - sem significância</p> <p>3. Favorece tecnologia avaliada (Trombectomia) - sem significância</p> <p>3.1. Favorece tecnologia comparadora (Terapia médica) - sem significância</p> <p>3.2 Favorece a tecnologia avaliada (Trombectomia) - sem significância</p> <p>3.3. Favorece tecnologia comparadora (Terapia médica) - sem significância</p>

<p>Nogueira, 2018 (DAWN) ECR</p> <p>(EUA, Canadá, Europa e Austrália)</p>	<p>Pacientes >ou igual a 18 anos com evidência de oclusão da artéria carótida interna intracraniana, o primeiro segmento da artéria cerebral média ou ambos na angiografia por tomografia computadorizada (TC) ou angiografia por ressonância magnética. Além disso, os pacientes deveriam ter uma incompatibilidade entre a gravidade do déficit clínico e o volume do infarto.</p> <p>Duração: 90 dias</p>	<p>Trombectomia versus Controle: Cuidados padrões</p>	<p><u>Primários:</u></p> <p>1. Independência funcional (Escala de Rankin modificada de 0 a 2)</p> <p>2. Mortalidade por todas as causas em 30 dias</p> <p>3. Eventos adversos sérios: agrupado</p> <p>3.1 Eventos adversos sérios: avaliados individualmente - Hemorragia intracraniana sintomática</p> <p>3.2 Eventos adversos sérios: avaliados individualmente - Deterioração neurológica</p> <p><u>Secundários:</u></p> <p>4. Sucesso da recanalização avaliada por angiografia até 24 horas</p>	<p>1. Trombectomia: 48 /107 Controle: 13/99</p> <p>2. Trombectomia: 20/107 Controle: 18/99</p> <p>3. Não se aplica</p> <p>3.1. Trombectomia: 6/107 Controle: 3/99</p> <p>3.2 Trombectomia: 15/107 Controle: 26/99</p> <p>4. Trombectomia: 82/107 Controle: 39/99</p>	<p>1. RR 3,42; IC 95% (1,97 a 5,91)</p> <p>2. RR 1,03; IC 95% (0,58 a 1,83)</p> <p>3. Não se aplica</p> <p>3.1 RR 1,85; IC 95% (0,48 a 7,20)</p> <p>3.2 RR 0,53 IC 95% (0,30 a 0,95)</p> <p>4. RR 1,95; IC95% (1,49 a 2,54)</p>	<p>1. Favorece tecnologia avaliada (Trombectomia) - com significância estatística</p> <p>2. Favorece tecnologia comparadora (Cuidados Padrões) - sem significância estatística</p> <p>3. Não se aplica</p> <p>3.1. Favorece tecnologia comparadora (Cuidados Padrões)</p> <p>3.2 Favorece a tecnologia avaliada (Trombectomia) - com significância</p> <p>4. Favorece tecnologia avaliada (Trombectomias) - com significância</p>
---	---	---	--	--	---	---

6.1 Evidência clínica

6.1.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Independência funcional:

Definida como pontuação de 0 a 2 pela Escala de Ranking modificada. A escala totaliza 6 pontos conforme: 1 ponto = classifica o indivíduo sem incapacidade significativa, capaz de realizar todas as atividades habituais; 2 pontos = classifica o indivíduo com incapacidade leve, incapaz de realizar algumas tarefas que realizava anteriormente, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio; 3 pontos = classifica o indivíduo com incapacidade moderada, necessita de alguma, mas é capaz de caminhar sem assistência; 4 pontos = classifica o indivíduo com incapacidade moderadamente grave, incapaz de caminhar sem assistência e atender às suas necessidades; 5 pontos = classifica o indivíduo com incapacidade grave, que é o paciente acamado, incontinente que requer constante atenção de terceiros e; 6 pontos = o paciente que foi levado a óbito.

Utilizar trombectomia mecânica em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h leva a uma maior independência funcional quando comparada a utilizar melhor tratamento clínico disponível [Risco Relativo (RR): 3,00; Intervalo de Confiança (IC) 95% 2,06 a 4,37]; dados agrupados de 2 ECR, com um total de 388 pacientes; I^2 0% (nenhuma heterogeneidade detectada) (Figura 1). A certeza da evidência foi considerada de certeza moderada (Quadro 3).

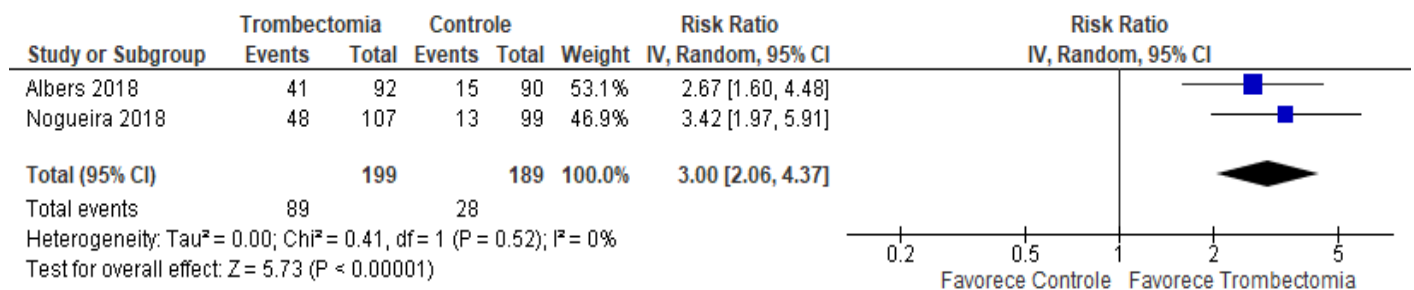


Figura 1. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho pontuação na escala de Rankin modificada de 0 a 2 em 90 dias.

Mortalidade

Não foi possível detectar diferença entre utilizar trombectomia mecânica em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h quando comparado ao melhor tratamento clínico disponível [RR: 0,76; IC 95% 0,41 a 1,40]; dados agrupados de 2 ECR, com um total de 388 pacientes; I^2 52% (heterogeneidade substancial detectada) (Figura 2). A certeza da evidência foi considerada moderada (Quadro 3).

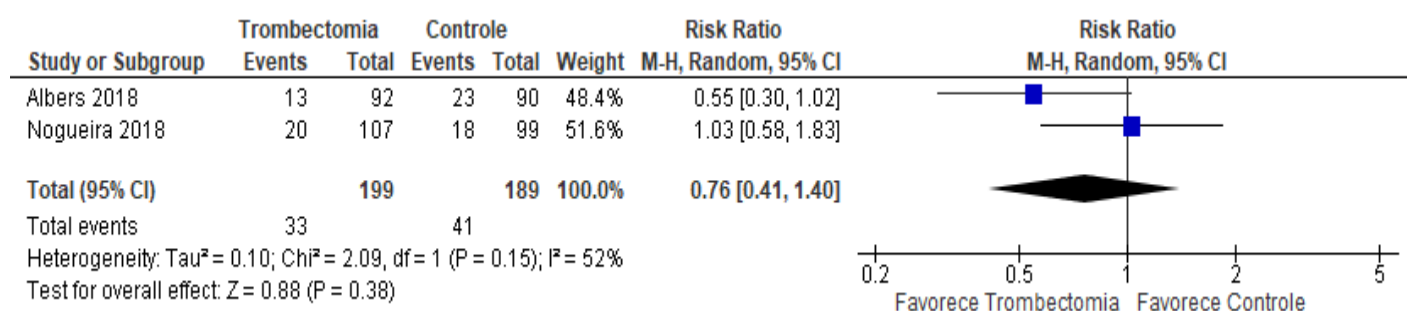


Figura 2. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho mortalidade.

Sucesso da recanalização

Usar trombectomia associada ao melhor tratamento clínico leva a um aumento do sucesso de recanalização de 95%, variando de 49% a 154%, quando comparado ao melhor tratamento clínico apenas; [1 estudo com 206 pacientes; RR 1,95; IC95% 1,49 a 2,54]. A evidência foi considerada de certeza moderada (Quadro 3)

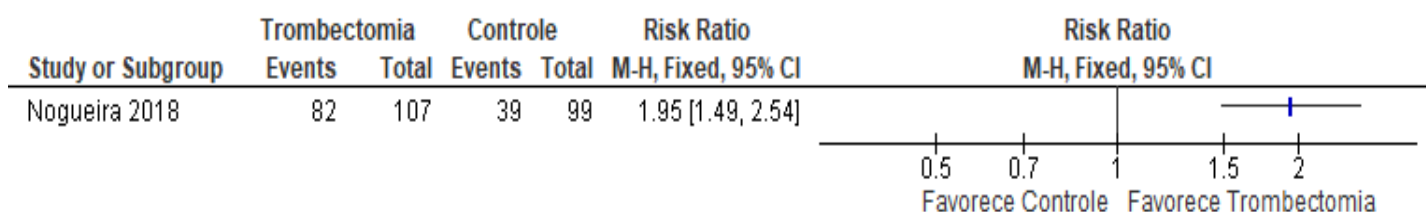


Figura 3. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho sucesso da recanalização em 90 dias.

6.1.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos sérios agrupados (EAs agrupados):

Definidos como o total de eventos adversos sérios - incluindo mortalidade por AVC, mortalidade por todas as causas, hemorragia sintomática intracerebral como ocorridos durante o estudo, entre outros.)

Apenas um estudo (Albers,2018) avaliou eventos adversos sérios agrupados. Não foi possível detectar diferença entre usar trombectomia associada ao melhor tratamento clínico quando comparado ao melhor tratamento clínico apenas; [RR: 0,89; IC95% 0,74 a 1,07] (Figura 3). A certeza da evidência foi considerada moderada (Quadro 3).

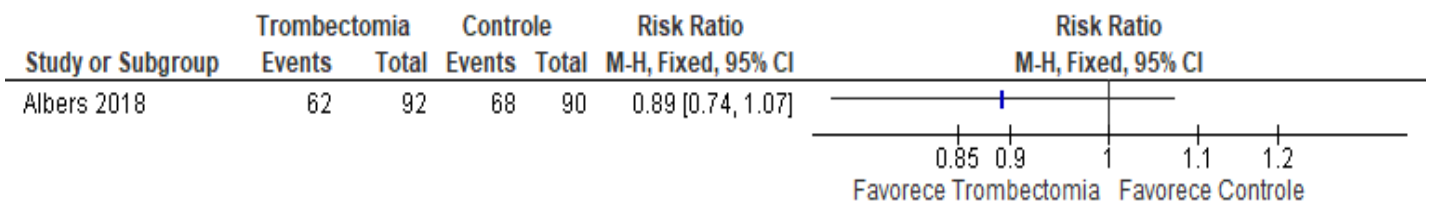


Figura 4. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho EAs agrupados.

Eventos adversos sérios individual:

Deterioração neurológica

Dados agrupados de 2 estudos, com 388 participantes, indicam que utilizar trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h leva a uma redução de 42% do de deterioração neurológica quando comparado a usar o melhor tratamento clínico sozinho, variando de 64% a 6% a menos; [RR de 0,58 (IC95% 0,36 a 0,94); I^2 0% (nenhuma heterogeneidade detectada)] (Figura 4). A evidência foi considerada de certeza moderada (Quadro 3).



Figura 5. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho da deterioração neurológica.

Hemorragia intracraniana sintomática (HIS)

Não foi possível detectar diferença entre usar trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h em relação ao relato de HIS; [dados agrupados de 2 estudos, com 388 participantes; RR: 1,63; IC95% 0,65 a 4,06]; I^2 0% (nenhuma heterogeneidade detectada) (Figura 5). A certeza da evidência foi considerada baixa (Quadro 3)

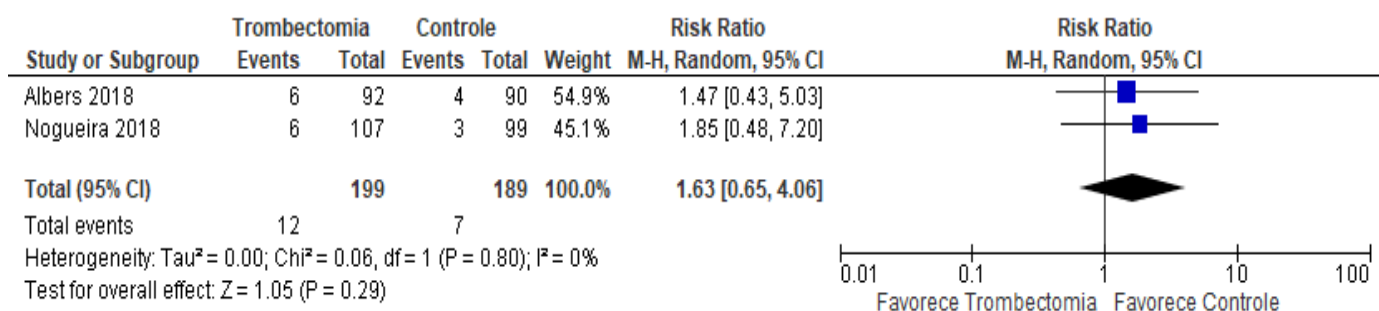


Figura 6. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho HIS.

Hemorragia parenquimatosa do tipo II

Não foi possível detectar diferença entre usar trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h em relação a hemorragia parenquimatosa do tipo II; [1 estudo com 182 participantes; RR: 2,61; IC95% 0,71 a 9,52] (Figura 6). A evidência foi considerada de certeza baixa (Quadro 3).

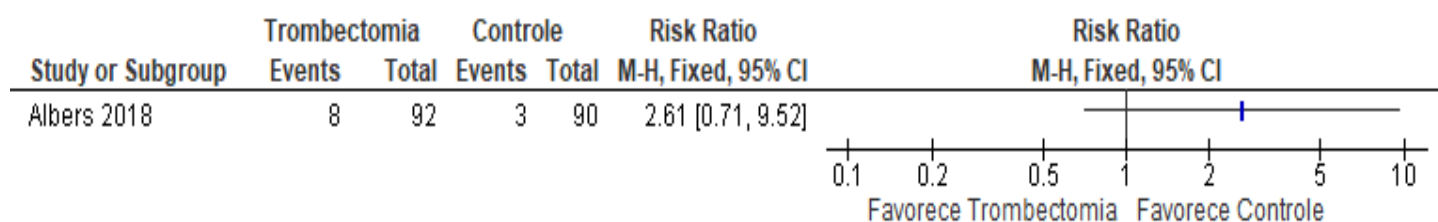









Figura 7. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica associada à melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho hemorragia parenquimatosa do tipo II

6.2 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)². As evidências encontradas foram de baixa a moderada certeza devido principalmente a presença de poucos eventos nas metanálises e de IC amplo, o que leva a imprecisão nas estimativas (Quadro 3).

²Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) dos desfechos analisados.

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico	Melhor tratamento clínico sozinho	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Independência funcional (avaliado com: Escala de Rankin modificada) em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	89/199 (44.7%)	28/189 (14.8%)	RR 3.00 (2.06 para 4.37)	30 mais por 100 (de 16 mais para 50 mais)	 MODERADA
Mortalidade											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	33/199 (16.6%)	41/189 (21.7%)	RR 0.76 (0.41 para 1.40)	5 menos por 100 (de 13 menos para 9 mais)	 MODERADA
Hemorragia intracraniana sintomática em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	12/199 (6.0%)	7/189 (3.7%)	RR 1.63 (0.65 para 4.06)	2 mais por 100 (de 1 menos para 11 mais)	 BAIXA
Eventos adversos sérios - agrupado (avaliado com: Todos os eventos adversos sérios) em um seguimento de 90 dias											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	62/92 (67.4%)	68/90 (75.6%)	RR 0.89 (0.74 para 1.07)	8 menos por 100 (de 20 menos para 5 mais)	 MODERADA
Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Deterioração neurológica em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	23/199 (11.6%)	37/189 (19.6%)	RR 0.58 (0.36 para 0.94)	8 menos por 100 (de 13 menos para 1 menos)	 MODERADA
Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Hemorragia parenquimatosa tipo 2 em um seguimento de 90 dias											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	8/92 (8.7%)	3/90 (3.3%)	RR 2.61 (0.71 para 9.52)	5 mais por 100 (de 1 menos para 28 mais)	 BAIXA
Sucesso da recanalização em 24 horas											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	82/107 (76.6%)	39/99 (39.4%)	RR 1.95 (1.49 para 2.54)	37 mais por 100 (de 19 mais para 61 mais)	 MODERADA

IC: Intervalo de Confiança; **ECR:** ensaios clínicos randomizados; **RR:** Risco Relativo

Explicações

- a. Metanálise com poucos eventos
- b. Metanálise com poucos eventos e intervalo de confiança amplo
- c. Um único estudo, com poucos eventos
- d. Um único estudo com poucos eventos e intervalo de confiança amplo

6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência do aumento da independência funcional e do sucesso de recanalização, além da redução da deterioração neurológica apoiam a efetividade de usar trombectomia mecânica mesmo em pacientes com janela estendida até 24 horas. Além disso, não há evidências desta tecnologia de aumentos indesejáveis, como eventos adversos sérios, hemorragia intracraniana sintomática e hemorragia parenquimatosa tipo 2.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Para a avaliação econômica da tecnologia, foi realizada uma análise de custo-utilidade com estimativa da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre a trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico, em comparação ao melhor tratamento clínico (com ou sem ativador de plasminogênio tecidual - TPA), em casos de AVCi com oclusão de grandes vasos de circulação anterior, entre 8 horas e 24 horas de evolução.

7.1.1 Características, estrutura e parâmetros empregados no modelo

O **Quadro 4** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pela Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014) e no *checklist CHEERS Task Force Report* (HUSEREAU et al, 2013).

Quadro 4 - Características do estudo de avaliação econômica conduzida pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico X melhor tratamento clínico (com ou sem TPA)
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior entre 8 horas a 24 horas do início dos sintomas
Idade do caso base	64 anos
Desfecho(s) de saúde utilizados	QALY (<i>Quality-adjusted life year</i>)
Horizonte temporal	30 anos
Duração do ciclo	Anual
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Medidas da efetividade	QALY (<i>Quality-adjusted life year</i>) calculados a partir dos dados dos estudos Nogueira 2018 e Albers 2018
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Estudo RESILIENT Valoração das categorias da mRS em utilidades foram obtidas no estudo Chaisinanunkul 2015
Tipos de custos	Custos Diretos Médicos e Não Médicos
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos avaliados por microcusteio, utilizando a metodologia TDABC (Estudo RESILIENT)
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$), valores obtidos no estudo RESILIENT publicado em 2020
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais com microsimulação
Pressupostos do modelo	1 - Custos incorridos na janela terapêutica 8-24 horas são equivalentes aos custos para a janela < 8 horas 2 - Valoração dos estados de saúde (mRS) obtidos em outra população são aplicáveis à população brasileira 3 - Probabilidade de morte após a fase aguda do AVC foi computada de acordo com a tábua de mortalidade do IBGE
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de Sensibilidade Determinística Análise de Sensibilidade Probabilística

AVC: acidente vascular cerebral; QALY: *quality-adjusted life years*; mRS: *modified Rankin scale (escala de Rankin modificada)*; SUS: Sistema Único de Saúde; TDABC: *Time-Driven Activity-Based Costing*; tPA: *ativador do plasminogênio tecidual*.

A estrutura do modelo encontra-se apresentada na **Figura 8**. Resumidamente, após cada alternativa de tratamento, pode-se evoluir para mRS0, mRS1, mRS2, mRS3, mRS4, mRS5 ou morte (mRS6). Uma vez em mRS0, por exemplo, é possível permanecer neste estado, ou evoluir para morte. O modelo, portanto, não acomoda a possibilidade de novos AVCs e consequente modificação da capacidade funcional, ao longo de seu horizonte temporal.

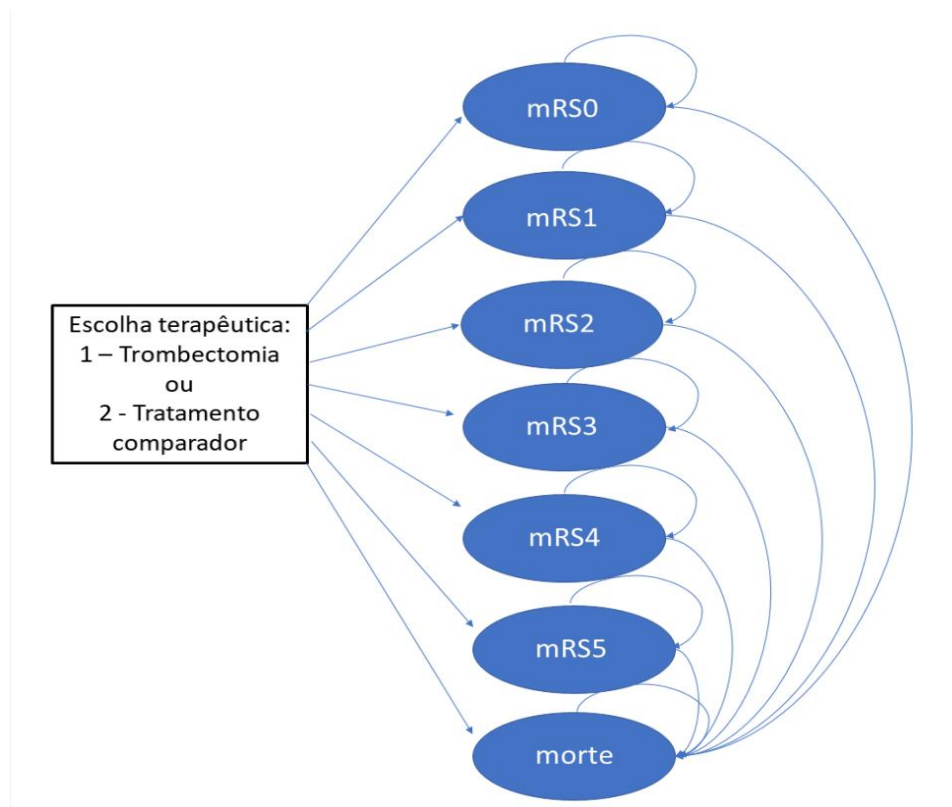


Figura 8: Estrutura do modelo de estados transicionais.

As estimativas de efetividade foram baseadas nos dois ECR que incluíram participantes com tempo de evolução dos sintomas superior a 6-8 horas (ALBERS et al, 2018; NOGUEIRA et al, 2018). As probabilidades de transição para as categorias da escala de Rankin modificada (mRS ou *modified Rankin Scale*), após a intervenção de tratamento e o comparador, foram agrupadas por metanálise no programa R, com os pacotes meta e metafor (**Quadro 5**). As medidas de utilidade empregadas para os estados de saúde associados à mRS foram obtidas a partir do estudo conduzido por Chaisinanunkul e colaboradores (2015).

Quadro 5 - Probabilidades de transição de acordo com a metanálise dos estudos Albers 2018 e Nogueira 2018.

Categorias da mRS	Probabilidades de transição (IC 95%)		Valores de utilidade
	Trombectomia	Comparador	
mRS0	0,0959 (0,0579- 0,1417)	0,0591 (0,0254- 0,1043)	1,0
mRS1	0,1910 (0,1352- 0,2537)	0,0453 (0,0194- 0,0801)	0,91
mRS2	0,1767 (0,1261- 0,2336)	0,0404 (0,0160- 0,0737)	0,76
mRS3	0,1413 (0,0955- 0,1939)	0,1616 (0,1130- 0,2168)	0,65
mRS4	0,1558 (0,1079- 0,2102)	0,3075 (0,2405- 0,3788)	0,33
mRS5	0,1048 (0,0604- 0,1590)	0,1716 (0,1216- 0,2279)	0
Morte	0,1312 (0,0870- 0,1825)	0,2209 (0,1470- 0,3047)	0

Legenda: IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

Para a composição dos custos totais, foram considerados os custos médicos relacionados à intervenção (custos totais dos principais serviços de hospitalização, medicamentos e dispositivos), custos relacionados à infraestrutura (custos de depreciação, manutenção, saneamento, aluguel, materiais gerais, uso de energia e água, taxas e outros) e os custos médicos incorridos após a fase aguda (readmissões, consultas ambulatoriais e reabilitação). A fonte de informação utilizada para a composição dos custos totais, por mRS, foi o Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec, de fevereiro de 2021, no qual são apresentados os dados de microcusteio pelo método TDABC (*Time-Driven Activity-Based Costing*) do estudo RESILIENT, conduzido no Brasil. Os custos incorridos após a fase aguda foram extraídos do estudo conduzido por Safanelli e colaboradores (SAFANELLI et al, 2019). Os valores de custos inseridos no modelo encontram-se no **Quadro 6**.

Quadro 6 - Custos incorridos com a trombectomia e o tratamento comparador.

Custos incorridos	Estimativa de Ponto (IC 95%)
Custos trombectomia no primeiro ano (R\$)	40.237,71 (18.903 a 149.290)
Custos tratamento conservador no primeiro ano (R\$)	21.757,29 (1.975,24 a 96.979,75)
Custo mRS0 acompanhamento (R\$)	735,00 (0 a 17.549,00)
Custo mRS1 acompanhamento (R\$)	400,00 (0 a 4.422,00)
Custo mRS2 acompanhamento (R\$)	987,00 (34,00 a 5.642,00)
Custo mRS3 acompanhamento (R\$)	1.618,00 (73,00 a 8.581,00)
Custo mRS4 acompanhamento (R\$)	2.478,00 (209,00 a 6.881,00)
Custo mRS5 acompanhamento (R\$)	2.228,00 (216,00 a 6.222,00)

As análises de sensibilidade foram conduzidas utilizando-se distribuições adequadas para cada parâmetro. Para os parâmetros de custos, utilizou-se distribuição gama, ajustando-se os parâmetros alfa e lambda de forma a possibilitar o melhor ajuste aos dados. Para os valores de utilidade, utilizou-se distribuição triangular com valores oscilando entre \pm 5% da estimativa. Para os valores de probabilidade, utilizou-se distribuição triangular com valores oscilando entre \pm 1% da estimativa.

7.1.2 Resultados

A trombectomia mecânica resultou em 7,0 QALYs e um custo total de R\$ 55.275, com um incremento de 2,7 QALY e R\$ 14.137,00, quando comparada ao tratamento conservador. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 5.243,35 por QALY (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Resultados da avaliação econômica conduzida.

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Comparador	R\$ 41.138	4,3	R\$ 14.137	2,7	R\$ 5.242,35
Intervenção	R\$ 55.275	7,0			

7.1.3 Análises de sensibilidade

De acordo com a análise de sensibilidade determinística, os cinco parâmetros que mais influenciaram no ICER foram: (i) custo de acompanhamento no estado mRS4; (ii) probabilidade de se atingir o estado mRS1 após a trombectomia; (iii) probabilidade de se atingir o estado mRS0 após o tratamento comparador, (iv) probabilidade de se atingir o estado mRS0 após a trombectomia; (v) custo do acompanhamento no estado mRS5 (**Figura 9**).

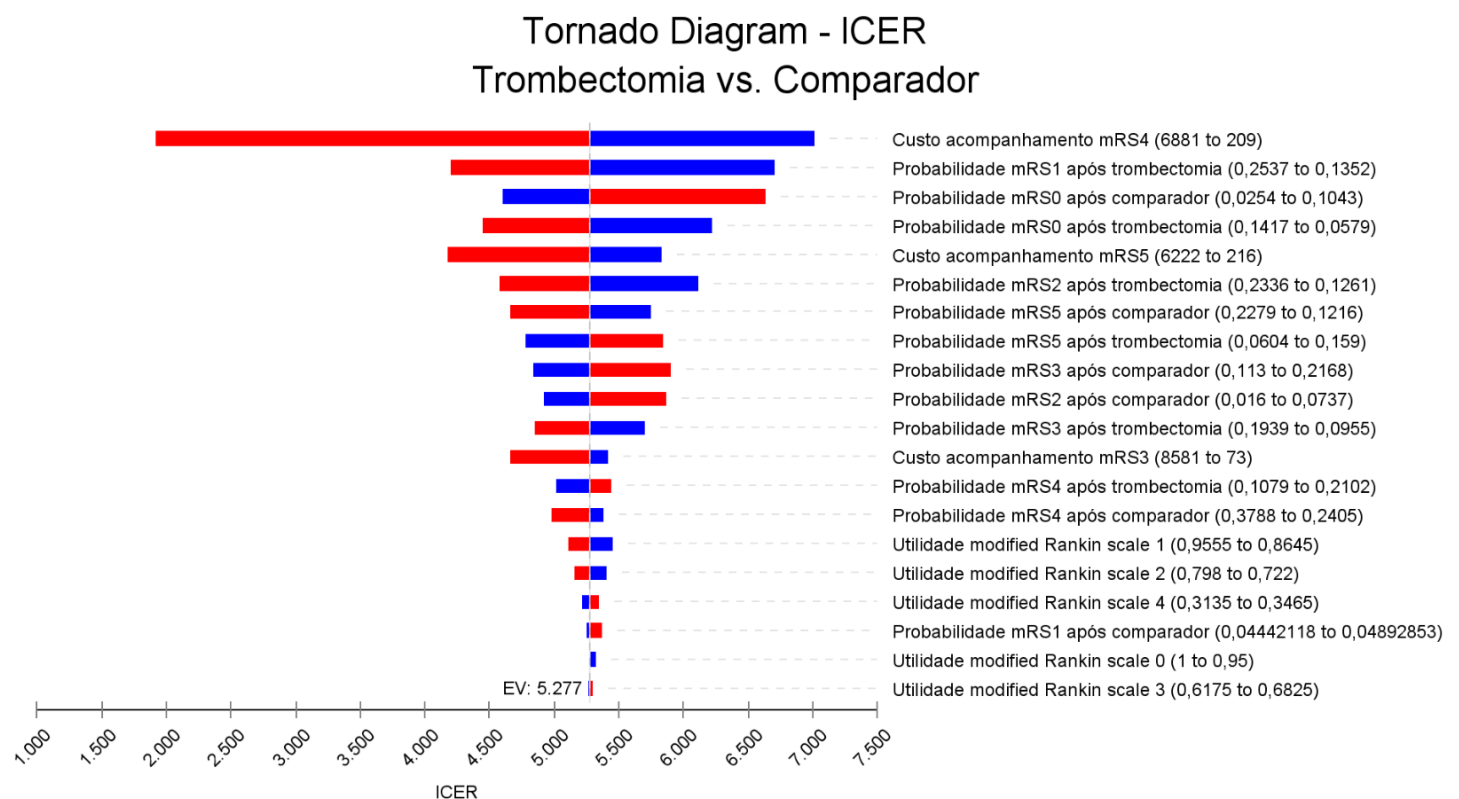


Figura 9 - Diagrama de Tornado.

A análise probabilística foi realizada por meio de microsimulação de Monte Carlo de primeira ordem, com 1.000 simulações, e amostragem probabilística dos parâmetros (1.000 iterações, Monte Carlo de segunda ordem), simultaneamente. A análise de sensibilidade probabilística mostrou que em 100% das iterações encontram-se no

quadrante nordeste. Considerando um limiar hipotético de 3 vezes o PIB/capita, correspondendo a R\$ 86.935,95, 100% das iterações foram consideradas custo-efetivas (abaixo do limiar hipotético de 3 vezes o PIBs/capita). A custo-efetividade média das iterações foi de R\$5.263,95/QALY. (**Figura 10**).

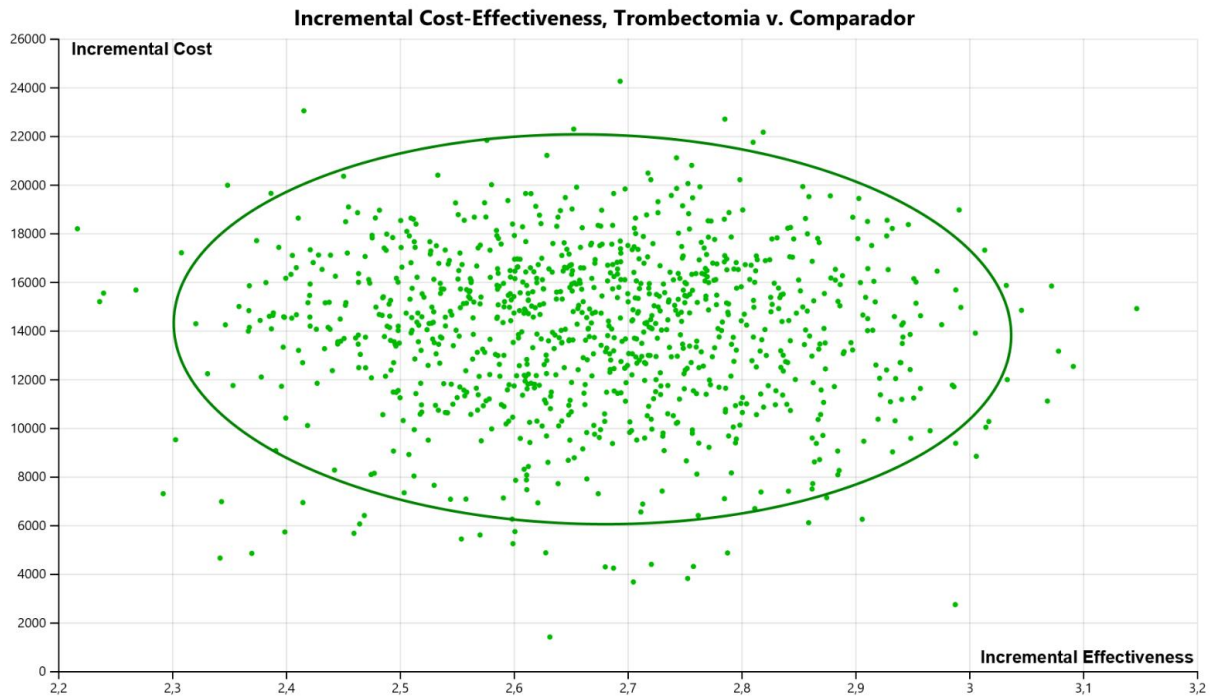


Figura 10 - Plano de custo-efetividade.

A curva de aceitabilidade por disposição a pagar encontra-se apresentada na **Figura 11**.

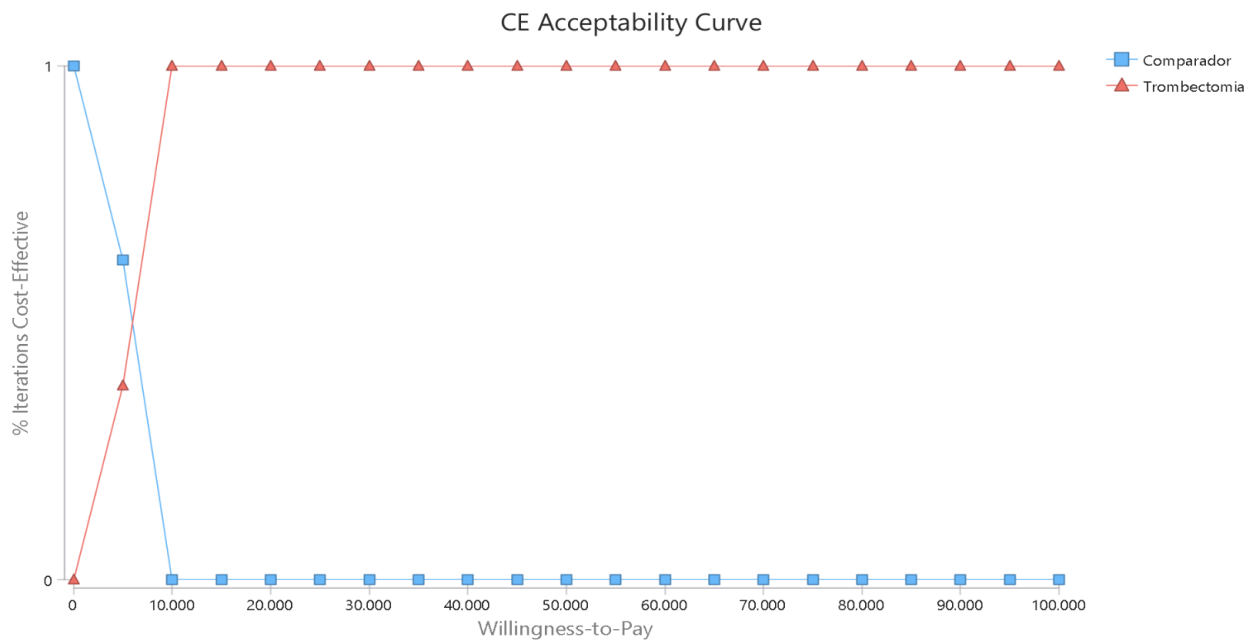


Figura 11 - Curva de aceitabilidade por disposição a pagar.

7.2 Impacto orçamentário

A fim de se avaliar o impacto econômico da incorporação da trombectomia mecânica para pacientes com início dos sintomas entre 8 horas e 24 horas, foi desenvolvida a análise de impacto orçamentário (AIO). As características e pressupostos da AIO estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Características da Análise de Impacto Orçamentário

Parâmetro	Especificação
1 - Tecnologia/ Intervenção	Trombectomia mecânica associada a tratamento clínico
2 - Comparador	Melhor tratamento clínico (com ou sem TPA)
3 - População alvo	Pacientes com AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior entre 8 a 24 horas do início dos sintomas e idade \geq 20 anos
4 - Estimativa da população	Levantamento da quantidade de internações no SUS para os CIDs I61, I63, I64 e I67.8 nos anos 2008 a 2018. Considerou-se que 3,12% dos casos de AVC são elegíveis para tratamento e apresentam-se entre 8 e 24 horas de evolução (Beckhauser 2020).
5 - Período avaliado	5 anos (2022 a 2026)
6 - Custos	Conforme apresentados no modelo de custo-utilidade
7 - Perspectiva	SUS

Legenda - tPA: ativador do plasminogênio tecidual.

A estimativa da população elegível para tratamento com a trombectomia mecânica, dentro da janela terapêutica de 8 a 24 horas, foi realizada em três etapas.

Na primeira etapa, considerou-se o número de internações no SUS, relacionadas aos CID's I61, I63, I64 e I67.8, conforme apresentado no Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec, de fevereiro de 2021. A taxa de internações para o ano de 2022 (119 internações/1000 habitantes) foi mantida constante para os demais anos de projeção.

Na segunda etapa, a estimativa do número de pacientes elegíveis à trombectomia mecânica, que se apresentam no serviço de emergência dentro do intervalo de 8 horas a 24 horas após o início dos sintomas, foi realizada com base no estudo observacional conduzido por Beckhauser et al (2020). De acordo com este estudo, conduzido no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, dentre 1739 pacientes com AVC isquêmico agudo atendidos entre 2015 e 2018, 12% foram submetidos à trombectomia, dentre os quais 26% foram tratados com trombectomia mecânica em janela estendida, correspondendo a 3,12% de todos os casos (BECKHOUSER, et. al,2020).

Na terceira etapa, os valores da taxa de acesso ao procedimento foram definidos, de acordo com os parâmetros apresentados no Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec, correspondendo ao valor de 50% no primeiro ano, com incrementos de 10% ao ano, atingindo-se 90% em cinco anos. A **Tabela 4** apresenta o detalhamento do cálculo da população elegível.

Tabela 4 - Cálculo da população elegível.

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026
População brasileira	155.562.137	157.294.648	158.967.408	160.600.523	162.814.918
Casos de AVC no SUS	185.233	187.296	189.288	191.233	193.750
% pacientes elegíveis	3,12%	3,12%	3,12%	3,12%	3,12%
% pacientes com acesso ao tratamento	50%	60%	70%	80%	90%
Número de casos tratados	2890	3507	4135	5967	5441

Adicionalmente, foram estimados os números de pacientes em acompanhamento ao longo dos 5 anos (**Tabela 5**). Considerou-se o acompanhamento de 50% dos pacientes tratados no ano em questão, como forma de correção de meio ciclo. A taxa de mortalidade anual após o AVC foi de 2,67 vezes a taxa de mortalidade por outras causas em concordância com o Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec. Considerando-se a idade do caso base do modelo de custo-utilidade (64 anos), a taxa anual de mortalidade foi estimada em 3,74%.

Tabela 5 - Pacientes em acompanhamento ao longo do horizonte temporal

	Ano de Seguimento				
	2022	2023	2024	2025	2026
Tratamento em 2022	1445	1391	1339	1289	1241
Tratamento em 2023	-	1754	1689	1626	1566
Tratamento em 2024	-	-	2068	1991	1917
Tratamento em 2025	-	-	-	2984	2873
Tratamento em 2026	-	-	-	-	2721
Total	1445	3145	5096	7890	10318

O custo da trombetomia mecânica considerado para a AIO foi de R\$40.238, enquanto o custo do tratamento conservado foi de R\$21.758, de acordo com os parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade.

Adicionalmente, o custo de seguimento por caso foi calculado, considerando-se as probabilidades de transição do modelo de custo-utilidade e os custos de tratamento por categoria da mRS (**Quadros 5 e 6**). O custo médio anual de seguimento para o tratamento com trombetomia mecânica foi estimado em R\$3.262 e para o tratamento comparador em R\$3.224.

A estimativa de impacto orçamentário da alternativa envolvendo a incorporação da trombetomia mecânica foi de R\$ 57,5 milhões incrementais no primeiro ano, chegando a R\$ 641,9 milhões no acumulado de cinco anos (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (R\$) (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ² (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção (R\$)
2022	2890	7.211.265,51	50%	64.736.553,58	57.525.288,07
2023	3507	13.237.029,26	60%	97.044.545,87	83.807.516,60
2024	4135	20.081.732,74	70%	135.395.110,39	115.313.377,64
2025	5967	30.707.698,31	80%	220.862.602,58	190.154.904,27
2026	5441	38.070.982,08	90%	233.222.024,14	195.151.042,05
Total em 5 anos	21940	109.308.707,91		751.260.836,55	641.952.128,64

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$40.238 por caso tratado e R\$3.262 por caso em acompanhamento;

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$21.758 por caso tratado e R\$3.224 por caso em acompanhamento.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Mediante o Relatório nº 589 da Conitec, que recomendou favoravelmente a incorporação da TM para o tratamento do AVCi com oclusão de grandes vasos de circulação anterior e até 8 horas do início dos sintomas, e considerando as novas evidências sobre a eficácia e segurança do uso da trombectomia mecânica em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h, a implementação da trombectomia mecânica em pacientes com janela de sintomas até 24h torna-se essencial e, portanto, sugere-se a sua inclusão na atualização do documento do Ministério da Saúde que descreve a linha de cuidados em AVC na rede de atenção às Urgências e Emergências. Além disso, diante do fato de que a TM já está incorporada, a implementação da janela estendida trata-se de uma ampliação de uso. Portanto, medidas visando a organização da rede de atenção às urgências e emergências já foram conduzidas e o processo de ampliação do uso seria rapidamente absorvido pelos serviços de saúde.

9. CURVA DE APRENDIZADO

Como apresentado no estudo RESILIENT, para realização da trombectomia mecânica não parece ser necessária a utilização de longos períodos de treinamento. Neste estudo, 12 centros de dentro do Sistema Único de Saúde Público Brasileiro com certificação para atendimento de AVC foram incluídos, dos quais apenas 1 centro tinha experiência anterior com tratamento endovascular. Além da certificação, todos os neurointervencionistas foram treinados, e cada um precisava ter realizado pelo menos cinco trombectomias antes do início do estudo para se qualificar para a participação (MARTINS et al., 2020).

10. EQUIVALÊNCIA OU INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

A tecnologia em questão neste PTC trata-se da mesma já aprovada no Relatório nº 589 excetuando-se pela ampliação da janela terapêutica. Assim, este relatório trata-se da tentativa da ampliação do uso da Trombectomia Mecânica para o tratamento do AVCi com oclusão de grandes vasos de circulação anterior, em até 24 horas do início dos sintomas.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou trombectomia mecânica : i) o mais rápido possível para pessoas com janela de sintomas entre 6 horas e 24 horas (incluindo AVC), juntamente com trombólise venosa ; ii) o mais rápido possível e dentro de 6 horas do início dos sintomas, juntamente com trombólise intravenosa (se não for contraindicada e dentro do prazo licenciado); iii) que têm AVCi agudo e oclusão confirmada da circulação anterior proximal demonstrada por angiografia por tomografia computadorizada ou angiografia por ressonância magnética e, iv) se houver potencial para salvar o tecido cerebral, conforme mostrado por imagens, como perfusão por TC ou sequências de ressonância magnética ponderadas por difusão mostrando volume central de infarto limitado (NICE, 2019).

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia e o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) em suas sínteses de evidências publicadas em 2018, compilam informações oriundas de guidelines e revisões sistemáticas sobre a terapia endovascular utilizando dispositivos de TM em pacientes com AVCi agudo. A SMC apresenta dados de RCTs recentes incluídos em uma meta-análise indicando o efeito benéfico da TM na independência funcional após-AVCi agudo em pacientes tratados mais de seis horas após o início dos sintomas (tempo médio para o tratamento de 10,8 horas). Os efeitos benéficos nos resultados funcionais desses pacientes, parecem ser alcançáveis sem um aumento significativo na mortalidade em 90 dias ou risco de hemorragia intracraniana sintomática (SMC,2018).

A CADTH, por sua vez, relata que é razoável utilizar trombectomia mecânica em pacientes selecionados com AVCi com janela de início dos sintomas entre 6 e 24 horas com oclusão de grandes vasos de circulação anterior e que preencham aos critérios de elegibilidade DAWN (CADTH, 2018).

Agency for healthcare research and quality (AHRQ) não apresentou nem recomendações nem sínteses de evidências sobre o uso da TM em pacientes com AVCi agudo com janela de início de sintomas entre 6h e 24h.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio à complementação do Relatório de Recomendação da Conitec, seguem informações encontradas acerca das tecnologias para trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8 horas e menor que 24 horas, com registro vigente.

Tipos de geração de tecnologias

Foram realizadas novas buscas no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e três novos dispositivos foram encontrados. Na tabela abaixo (Tabela 6) são apresentados os dados das novas tecnologias.

Tabela 06- Dispositivo para trombectomia mecânica com registro ANVISA vigente.

Fabricante	Modelos	Registro ANVISA	Validade
Micro Therapeutics, INC.; DBA EV 3 Neurovascular	Solitaire X	10349000968	24/08/2030
Micro Therapeutics, INC.; DBA EV 3 Neurovascular	Solitaire FR2	10349000577	17/07/2027
Penumbra, INC.	PSR3D	81248520 31 024	31/08/2030

1-) O dispositivo Solitaire X, fabricado pela empresa Micro Therapeutics e importado nacionalmente pela Auto Suture do Brasil Ltda, trata-se de uma tecnologia baseada na sobreposição de stent retriever, que restaura o fluxo sanguíneo e recupera coágulos de vasos sanguíneos ocluídos no cérebro. Tal sobreposição do produto permite que o mesmo se expanda em vasos maiores, bem como seja comprimido em vasos menores durante o implante e recuperação.

2-) A tecnologia Solitaire FR2, também fabricado pela empresa Micro Therapeutics e importado pela Auto Suture, é um equipamento que apresenta Nitinol em sua porção distal, facilitando a recuperação de coágulos, bem como marcadores radiopacos de Iridium nas partes proximal e distal.

3-) O dispositivo Penumbra 3D, fabricado pela empresa Penumbra, INC e disponibilizado nacionalmente pela empresa Penumbra Latin America Distribuidora de Equipamentos e Produtos Médicos Ltda, é utilizado em conjunto com cateteres de reperfusão e com bomba de aspiração, para facilitar a aspiração e remoção de trombos, possuindo também um separador, de modo alternativo, que pode ser utilizado para a desobstrução do lúmen do cateter. Ainda, o dispositivo é fornecido com marcador radiopaco, de modo a propiciar sua inserção.

Informa-se que em junho de 2017, o FDA emitiu uma publicação de *recall* do respectivo modelo, uma vez que o fabricante identificou um problema em 4 lotes específicos, envolvendo um componente do fio de entrega, o que poderia resultar na quebra do mesmo, levando a lesões graves nos pacientes, bem como sua morte. Ainda de acordo com informações dispostas no Órgão, 155 unidades foram comprometidas, contudo nenhum dos lotes foram direcionados para o Brasil.

FDA

De modo a contemplar as tecnologias que estão sendo disponibilizadas e comercializadas em cenário internacional, foi realizada pesquisa no site do FDA, onde foram encontrados modelos de dispositivos com aprovação concedida. Dentre os resultados obtidos foram desconsiderados os dispositivos que já são comercializados no mercado

do brasileiro, de modo a proporcionar uma melhor prospecção de mercado. A seguir na Tabela 07, são apresentados os modelos de dispositivo para trombectomia mecânica encontrados.

Tabela 07- FDA.

Marca	Modelo	Número de Identificação	Data da Decisão
Cerenovus	Embotrap III	K211338	30/07/2021
Concetric Medical, Inc	Merci Retriever	K090085	02/12/2009
Stryker	Trevo NTX Provue	K192207	22/11/2019

Fonte: FDA, 2021.

1-) O cateter Embotrap III é um dispositivo de última geração, projetado para envolver e retirar uma variedade de tipos de coágulos. O dispositivo é um composto tridimensional de Nitinol recuperável e autoexpansível, com marcadores radiopacos de platina-irídio. O respectivo cateter faz parte da Cerenovus Stroke Solutions, composto por 3 dispositivos (bainha de guia Cerebase, cateter Cerenovus Large Bore e Embotrap III), projetados para auxílio na remoção de coágulos.

2-) O cateter Merci é um dispositivo flexível e cônico, com núcleo de Nitinol e extremidade distal moldada em hélice. Ainda possui fio central com revestimento hidrofílico, O dispositivo também pode ser indicado para uso e recuperação de corpos estranhos perdidos, durante procedimentos radiológicos intervencionistas. Informa-se que o cateter Merci, faz parte do Sistema Merci Retrieval, formado por 3 componentes (fio guia, microcateter Merci e cateter Merci Retriever.

3-) O dispositivo NTX Provue é uma tecnologia combinada com a técnica de cateteres de aspiração. A tecnologia é formada por uma bobina de aço e uma parte em polímero com revestimento hidrofílico. O dispositivo é composto pelo cateter intermediário AXS Vecta 74, pela bainha longa AXS Infinity LS Plus e sistema de aspiração AXS Universal, ou pelo cateter de acesso distal AXS Catalyst 7, pelo cateter balão guia FlowGate e pelo sistema de aspiração AXS Universal.

CORTELLIS, ESPACENET E PATENTSCOPE

De modo a complementar as pesquisas realizadas acerca da tecnologia, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados de ensaios clínicos e patentes *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*. Para isto, foram utilizados os descritores “Acute Ischemic Stroke AND Thrombus Retriever”.

Em pesquisa realizada no *Cortellis* e utilizando os descritores supracitados foram encontrados diversos resultados de pedidos patentários, sendo que dentre estes foram desconsiderados os relacionados a tratamentos medicamentosos ou outras técnicas, diferentes da evidência nesse documento.

A partir dos resultados encontrados no banco de dados do *Cortellis*, foram realizadas novas pesquisas nos sites e bancos de dados de busca de patentes (*Espacenet* e *Patentscope*). Na Tabela 08 são evidenciadas as patentes consideradas neste documento.

Tabela 08: Patentes dispositivos para trombectomia mecânica.

Correspondente Internacional				Pedido nacional
Número de Publicação	Patente	Requerente	Data de Publicação	Observações
CN110575225	Trombus Extraction device and interventional medical system	Microport Neurotech Shanghai Co Ltd	17/12/2019	
WO2011130256	Embolectomy devices and methods for treatment of acute ischemic stroke condition	Lumen Biomedical Inc; Galdonik Jason A; Wlodarski Grazyna; Kirchgessner John; Ganesan Kavitha; Ogle Matthew F	20/10/2011	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação
US11090466	Catheter systems and devices for acute ischemic stroke thrombectomy	Nicholson Andrew; Tici 3 Therapeutics Inc	17/08/2021	
WO2017040681	Thrombectomy devices and treatment of acute ischemic stroke with thrombus engagement	Mivi Neuroscience Inc	09/03/2017	Existe depósito brasileiro, contudo como o pedido ainda não entrou em fase nacional, não foi possível obter a sua identificação

Fonte: Cortellis, Espacenet e Patentscope, 2021.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A trombectomia mecânica é um procedimento cirúrgico atualmente recomendado para tratamento do AVC isquêmico com oclusão de grandes vasos de circulação anterior até 8 horas do início dos sintomas. Entretanto, evidências recentes da literatura mostram que pacientes com déficit clínico desproporcionalmente grave em relação ao volume do infarto podem se beneficiar da trombectomia tardia.

Dados de eficácia oriundos de dois ECR publicados mostram que a trombectomia mecânica parece ser um procedimento seguro e eficaz quando associado ao atendimento médico padrão dentro de até 24 horas do início do AVC. A independência funcional foi um desfecho primário em ambos os estudos e foi medida usando a pontuação da escala de Rankin modificada (mRS) em 90 dias de acompanhamento. Há evidências de moderada certeza, provenientes de dois ECR, de que pacientes com AVC isquêmico com janela de sintomas até 24h que receberam trombectomia mecânica associada

ao melhor tratamento clínico têm maior independência funcional (avaliada pela escala de Rankin modificada de 0 a 2 em 90 dias) quando comparados àqueles que receberam apenas o melhor tratamento clínico. O procedimento também está associado a uma redução de 42% do risco de deterioração neurológica.

Há moderada certeza de que o uso de dispositivos de trombectomia mecânica associado ao melhor tratamento clínico resultou em taxas de recanalização 95% mais bem-sucedidas quando comparadas ao melhor tratamento clínico sozinho. Porém, a precisão desses resultados deve ser avaliada com cautela, uma vez que é proveniente de um único ECR. Além disso, há moderada certeza de que o uso da trombectomia mecânica em pacientes com janela de sintomas de até 24h não está associado a um risco aumentado de mortalidade em 90 dias (RR: 0,76; IC 95% 0,41 a 1,40; 2 estudos; 388 participantes). Há, também, evidência de baixa certeza de que o procedimento não está associado ao aumento do risco de hemorragia parenquimatosa do tipo 2 (RR: 2,61; IC 95% 0,71 a 9,52; 1 estudo; 182 participantes) ou hemorragia intracraniana sintomática (RR: 1,63; IC95% 0,65 a 4,06; 2 estudos; 388 participantes).

Para o modelo de custo-efetividade, foram utilizados os dados de microcusteio oriundos do estudo RESILIENT e, para as estimativas de efetividade, foram utilizados os dados de dois ECRs que utilizaram a janela terapêutica entre 6 horas e 24 horas. A razão de custo-efetividade incremental obtida foi de R \$5.243,35/QALY. Para a análise de impacto orçamentário, foram considerados os custos relacionados ao tratamento da fase aguda com a trombectomia mecânica e com o comparador, assim como os custos relacionados ao seguimento dos casos. A proporção de pacientes com acesso ao procedimento foi definida em 50% no primeiro ano, com incrementos de 10% ao ano, atingindo-se 90% em cinco anos. A estimativa do número de pacientes elegíveis à trombectomia mecânica, que se apresentam no serviço de emergência dentro do intervalo de 6 horas a 24 horas após o início dos sintomas, foi realizada com base no estudo observacional conduzido no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, correspondendo a 3,12% de todos os casos (BECKHAUSER, 2020). A estimativa de impacto orçamentário da alternativa envolvendo a incorporação da trombectomia mecânica com janela estendida foi de R \$57,5 milhões incrementais no primeiro ano, chegando a R \$641,9 milhões no acumulado de cinco anos.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia 1º de setembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da trombectomia mecânica para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h no SUS. Os membros da Conitec consideraram que o impacto orçamentário incremental estimado na análise se mostrou relativamente elevado e que as taxas de difusão utilizadas colaboraram significativamente para sua possível superestimação. Além disso, entendeu-se que a implementação do procedimento entre 8h e 24h provavelmente se dará de maneira mais lenta do que sua realização até 8h, especialmente devido à necessidade dos serviços de saúde se adequarem primeiramente à trombectomia até 8h. Nesse sentido, o Plenário considerou mais

interessante obter-se dados reais de implementação do procedimento no menor tempo de realização (até 8h) e, posteriormente, avaliar a possibilidade e pertinência de sua ampliação até 24h, considerando a difusão no SUS e a capacitação dos centros especializados.

15. REFERÊNCIAS

- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, n. 10, p. e56-e528, 2019.
- ALBERS; G. W.; MARKS, M. P.; KEMP, S.; CHRISTENSEN, S.; TSAI, J. P.; ORTEGA-GUTIERREZ, S., et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. **N Engl J Med**. 2018;378:708–18.
- ANVISA. **Consulta – produtos para a saúde**, 2021. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br>>. Acesso em 15 de agosto de 2021.
- ATKINS D, BEST D, BRISS PA, ECCLESS M, FALCK-YTTER Y, FLOTTORP S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **Bmj**. 2004;328(7454):1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- BALAMI, Joyce S. et al. Complications of endovascular treatment for acute ischemic stroke: prevention and management. **International Journal of Stroke**, v. 13, n. 4, p. 348-361, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica (2 ed., Vol. 4, Issue 1). Ministério da Saúde, 2014.
- BECKHAUSER, M. T. Avaliação de Pacientes Submetidos à Trombectomia Mecânica com Janela Estendida para o Tratamento de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico por Oclusão Arterial Proximal de Circulação Anterior em um Hospital Público Brasileiro. Universidade de São Paulo, 2020.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY WITH CRITICAL APPRAISAL. Endovascular Thrombectomy for Patients with Ischemic Stroke: A Review of Guidelines, 2018. Available at: <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0995%20Endovascular%20Thrombectomy%20Final.pdf>
- CANEDA, Marco Aurélio Gralha de et al . Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 64, n. 3a, p. 690-697, Sept. 2006 .
- CASSELLA, Courtney R.; JAGODA, Andy. Ischemic stroke: advances in diagnosis and management. **Emergency Medicine Clinics**, v. 35, n. 4, p. 911-930, 2017.
- CLARIVATE analytics **Cortellis**, 2021. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>. Acessado em 20 de agosto de 2021.
- CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Portaria GM/MS nº 664, de 12 de abril de 2012.

DONNAN, G. A.; FISHER, M.; MACLEOD, M.; DAVIS, S. M. **Stroke. Lancet**, v. 371, n. 9624, p. 1612- 23, 2008.

HANKEY, Graeme J. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. **Stroke**, v. 31, n. 9, p. 2080-2086, 2000.

ESPACENET. **Patent Search**, 2021. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com>>. Acessado em 20 de agosto de 2021.

FOOD & Drug Administration. **Medical Devices**, 2021. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>. Acesso em 16 de agosto de 2021.

HANKEY, Graeme J. et al. Stroke. **The Lancet**, v. 389, n. 10069, p. 641–654, 2017. HANKEY, G. J Stroke. **Lancet**, v. 389, p. 641-54, 2017.

HUSEREAU, Don et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. **Value in health**, v. 16, n. 2, p. 231-250, 2013.

MARTYNCHIK, S. A.; SOKOLOVA, O. V. Medical and economic assessment and rationale for improving organization of inpatient care for cerebral stroke. **Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social Aspects of Population Health]**, v. 30, n. 2, 2013.

MARTYNOV, Mikhail Yu; GUSEV, Eugeny I. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. **Journal of Experimental Pharmacology**, v. 7, p. 17, 2015.

MARTINS, Sheila O. et al. Thrombectomy for stroke in the public health care system of Brazil. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2316-2326, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

NAGHAVI, M.; ABAJOBIR, A.; ABBAFATI, C.; ABBAS K.; ABD-ALLAH, F.; ABERA, S. F.; et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet**. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919116/>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). NICE guideline [NG128]. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management, 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128/chapter/Recommendations#thrombectomy-for-people-with-acute-ischaemic-stroke>

NOGUEIRA, R. G.; JADHAV, A. P.; HAUSSEN, D. C.; BONAFE, A.; BUDZIK, R. F.; BHUVA, P. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. **N Engl J Med.** 2018;378:11–21.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Disponível em: www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/. 2019.

PATENTSCOPE. **Wipo IP Portal**, 2021. Disponível em: < <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>>. Acessado em: 20 de agosto de 2021.

Produção Hospitalar (SIH/SUS) - DATASUS [Internet]. [citado 16 de julho de 2021]. Available at: Produção Hospitalar (SIH/SUS) - DATASUS [Internet]. [citado 11 de agosto de 2020]. Available at: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>

SAFANELLI, Juliana et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 77, n. 6, p. 404-411, 2019.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). In response to enquiry from the Thrombectomy Advisory Group. Endovascular therapy using mechanical thrombectomy devices for treatment of patients with ischaemic stroke. Evidence Note 87, 2018. Available at: <https://shtg.scot/our-advice/endovascular-therapy-using-mechanical-thrombectomy-devices-for-patients-with-acute-ischaemic-stroke/>

WANG, Haidong et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

WARDLAW, Joanna M. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 7, 2014.

YEW, Kenneth S.; CHENG, Eric. Acute stroke diagnosis. **American family physician**, v. 80, n. 1, p. 33, 2009.

16. ANEXOS

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Autor, ano	Delineamento do estudo e nº de participantes	Local	População	Tecnologia avaliada versus comparador	Dosagem/frequência/duração
Nogueira, 2018	Ensaio clínico randomizado (n=206)	Multicentrico (EUA, Canadá, Europa e Austrália) Atenção terciária	Pacientes >ou igual a 18 anos com evidência de oclusão da artéria carótida interna intracraniana, o primeiro segmento da artéria cerebral média ou ambos na angiografia por tomografia computadorizada (TC) ou angiografia por ressonância magnética. Além disso, os pacientes deveriam ter uma incompatibilidade entre a gravidade do déficit clínico e o volume do infarto.	<u>Tecnologia avaliada:</u> Trombectomia + cuidados padrões (n=107) <u>Janela estendida: 6h -24hr</u> <u>Comparador:</u> Cuidados padrões (de acordo com o protocolo local-gerenciamento médico + terapia anticoagulante) (n=99)	A trombectomia foi realizada com o uso do dispositivo Trevo (Stryker Neurovascular) e um stent autoexpansível recuperável que é usado para remover trombos oclusivos e restaurar o fluxo sanguíneo. A terapia de reperfusão de resgate com outros dispositivos ou agentes farmacológicos não foi permitida. O implante concomitante de stent da artéria carótida interna cervical no momento da trombectomia não foi permitido, mas a angioplastia carotídea foi permitida, se necessário, para permitir o acesso intracraniano do cateter para implantar o dispositivo retriever. O uso de anestesia geral foi utilizado apenas em 11 pacientes. Alteplase intravenosa e ou terapia com outros agentes antiplaquetários (quando os pacientes não eram elegíveis para alteplase) iniciada dentro de 24 horas.
Albers, 2018	Ensaio clínico randomizado (n=182)	Multicêntrico (EUA) Atenção terciária	Pacientes com oclusão da artéria cerebral média proximal ou da artéria carótida interna, um tamanho de infarto inicial inferior a 70 ml e uma proporção do volume de tecido isquêmico na imagem de	<u>Tecnologia avaliada:</u> Terapia endovascular (trombectomia) + terapia médica padrão (grupo de	A trombectomia foi realizada com qualquer dispositivo de trombectomia aprovado pela FDA, a critério do neurointervencionista.

			<p>perfusão para o volume de infarto de 1,8 ou mais.</p>	<p>terapia endovascular) (n = 92)</p> <p><u>Janela estendida: 6h -16hr</u></p> <p><u>Comparador:</u></p> <p>Terapia médica padrão sozinha (grupo de terapia médica) (n = 90)</p>	<p>Para pacientes com estenose ou oclusão da artéria carótida interna cervical devido à aterosclerose, a angioplastia carotídea com ou sem implante de <i>stent</i> foi permitida como parte da intervenção.</p> <p>O protocolo exigia que a punção femoral ocorresse dentro de 90 minutos após o final da imagem de qualificação.</p> <p>O uso de anestesia geral foi desencorajado e o ativador do plasminogênio tecidual intra-arterial (t-PA) não foi permitido.</p> <p>(t-PA intravenoso foi permitido se iniciado dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas).</p>
--	--	--	--	--	--

Risco de viés dos estudos ECR incluídos

Study ID	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Nogueira 2018a	Incapacidade - 90 dias	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018b	Mortalidade	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018c	Independencia funcional	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018d	Sucesso da recanalização	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018e	Hemorragia intracraniana sintomática	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018f	Deteriorização neurológica	+	+	+	+	+	+
Albers 2018a	Independencia funcional	+	+	+	+	+	+
Albers 2018b	Mudança de distribuição dos resultados funcionais	+	+	+	+	+	+
Albers 2018c	Mortalidade	+	+	+	+	+	+
Albers 2018d	Hemorragia intracraniana sintomática	+	+	+	+	+	+
Albers 2018e	Hematoma Parenquimatoso tipo 2	+	+	+	+	+	+
Albers 2018f	Deteriorização neurológica precoce	+	+	+	+	+	+
Albers 2018g	Eventos adversos sérios	+	+	+	+	+	+

	Baixo Risco
	Algumas preocupações
	Alto Risco

D1	Processo de randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Dados faltantes do desfecho
D4	Mensuração do desfecho
D5	Seleção dos resultados reportados

Apêndice I - Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultados
MEDLINE via Pubmed	#1 (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]	81
EMBASE	<p>#1 'brain ischemia'/exp OR 'brain ischemia' OR 'acute ischaemic stroke' OR 'acute ischemic stroke' OR 'brain arterial insufficiency' OR 'brain circulation disorder' OR 'brain ischaemia' OR 'cerebral blood circulation disorder' OR 'cerebral blood flow disorder' OR 'cerebral circulation disorder' OR 'cerebral circulatory disorder' OR 'cerebral ischaemia' OR 'cerebral ischemia' OR 'cerebrovascular circulation disorder' OR 'cerebrovascular ischaemia' OR 'cerebrovascular ischemia' OR 'chronic ischaemic stroke' OR 'chronic ischemic stroke' OR 'ischaemia cerebri' OR 'ischaemic brain disease' OR 'ischaemic encephalopathy' OR 'ischaemic stroke' OR 'ischemia cerebri' OR 'ischemic brain disease' OR 'ischemic encephalopathy' OR 'ischemic stroke' OR 'neural ischaemia' OR 'neural ischemia'</p> <p>#2 'mechanical thrombectomy'/exp OR 'mechanical thrombectomy' OR 'mechanical embolectomy' OR 'mechanical thrombolysis' OR 'pharmacomechanical thrombectomy'</p> <p>#3 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly* :ab,ti OR review* :ti OR overview* :ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys* :ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph* :ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti OR rat:ab,ti OR rats:ab,ti OR mouse:ab,ti OR mice:ab,ti OR hamster:ab,ti OR hamsters:ab,ti OR animal:ab,ti OR animals:ab,ti OR dog:ab,ti OR dogs:ab,ti OR cat:ab,ti OR cats:ab,ti OR bovine:ab,ti OR sheep:ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT ('animal'/exp OR 'nonhuman'/exp AND 'human'/exp))</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3</p> <p>#7 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	251
Cochrane Library	endovascular thrombectomy	18
Lilacs via Portal BVS	endovascular thrombectomy AND metanalysis Filter: Lilacs	0
Epistemonikos	(title:("Ischemic Stroke") OR abstract:("Ischemic Stroke")) AND (title:(Thrombectomy) OR abstract:(Thrombectomy))	100

