

# Relatório de **recomendação**

Dezembro/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo



**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 GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) Agudo é uma demanda proveniente da decisão de incorporação da trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 5, de 19 de fevereiro de 2021. A decisão considerou a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), por meio do Relatório de Recomendação nº 589, para incorporação da trombectomia mecânica para o tratamento do AVCi agudo com oclusão de grandes vasos de circulação anterior e até 8 horas do início dos sintomas.

Diante deste cenário, a atualização do PCDT de AVCi Agudo visa garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e do Sistema Único de Saúde. Além de tornar-se uma ferramenta de apoio fundamental para tomada de decisão por gestores, este PCDT visa nortear a prática clínica em diferentes níveis de atenção à saúde, permitindo diagnóstico apropriado e implementação de tratamento de forma eficaz e coerente com a realidade brasileira.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 104ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

## **1. INTRODUÇÃO**

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade e morte no mundo<sup>1,2</sup>. 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<sup>3</sup>. O AVC ocorre predominantemente em adultos de meia-idade e idosos<sup>3</sup>. Dados de um estudo prospectivo nacional indicaram uma incidência anual de 108 casos por 100 mil habitantes<sup>4</sup>.

Conforme definição recente, o AVC é um episódio agudo caracterizado por sinais clínicos de perturbação focal ou global da função neurológica causada por infarto ou hemorragia espontânea na parte acometida do encéfalo, retina ou medula espinhal, durando mais de 24 horas ou de qualquer duração se constatada por imagem - tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) - ou, ainda, por autópsia que identifique infarto focal ou hemorragia relevante para os sintomas<sup>5</sup>. 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 é o mais prevalente, sendo responsável por 75% a 85% de todos os AVC<sup>1,6,7</sup>.

A principal causa modificável de AVC é a aterosclerose de artérias pequenas intracranianas e grandes artérias do pescoço e cerebrais. O restante dos AVC (aproximadamente 20%) é causado por êmbolos cardiogênicos, mais comumente associados à fibrilação atrial, e cerca de 30% permanecem idiopáticos, mesmo após extensa investigação etiológica<sup>8</sup>. Cerca de 90% dos AVC podem ser associados a fatores de risco, sendo os mais frequentes: hipertensão, tabagismo, obesidade, dieta, sedentarismo, diabetes mellitus, consumo de álcool, sofrimento mental, doenças cardíacas e distúrbios lipídicos<sup>9-11</sup>. Assim, a efetividade de intervenções conduzidas na atenção primária aos fatores de riscos modificáveis pode contribuir para a prevenção de grande parte dos AVCi. Também, o atendimento imediato e efetivo pode prevenir sequelas e morte.

O aparecimento súbito de déficits neurológicos característicos caracteriza clinicamente o AVC hemorrágico e o AVC isquêmico, de acordo com a região cerebral envolvida, que, por sua vez, dependerá da circulação afetada<sup>8</sup>. Em 80% dos casos, a circulação mais comumente afetada 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 AVC da circulação posterior (ou vertebrobasilar) são menos frequentes e de pior prognóstico e os pacientes comumente apresentam como sinais e sintomas: estado de coma, tetraparesia, alterações de nervos cranianos, diplopia, vertigem ou ataxia<sup>8,12</sup>. Alguns fatores podem levar a uma maior complexidade dos casos, como o tromboembolismo pulmonar<sup>13</sup>. 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<sup>14</sup>.

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<sup>15</sup>. O impacto global do AVC aumentou nas últimas duas décadas<sup>16</sup>. 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 (DALYs) em 119 países e territórios<sup>9</sup>. Assim, identificar terapias seguras e baratas para prevenir e tratar o AVC é de grande interesse na saúde pública<sup>5</sup>.

Atualmente no Brasil, o tratamento especializado do AVCi é realizado em pontos diversificados da atenção especializada à saúde, com ênfase nos Centros de Atendimento de Urgência, que são hospitais de referência para atendimento aos pacientes com AVC. Nesses centros, é administrado trombolítico intravenoso (ativador de plasminogênio tecidual recombinante - rtPA) nas primeiras horas após o início do AVCi naqueles pacientes elegíveis. Além disso, é realizado o controle da pressão arterial sistêmica antes, durante e após o uso de trombolítico com o uso de anti-hipertensivos. Uma medida não-farmacológica é a extração mecânica do trombo (trombectomia) para restauração do fluxo sanguíneo na área afetada<sup>7,17</sup>. Deste modo, a atualização deste PCDT objetiva definir um modelo de cuidado em saúde mais assertivo e multidisciplinar, com destaques para a atenção secundária e terciária quanto ao diagnóstico e ao tratamento farmacológico e não farmacológico do AVCi agudo.

Destaca-se a importância do seguimento de outros documentos que norteiam o cuidado do paciente com AVC no SUS, como a [“Linha de cuidados em Acidente Vascular Cerebral \(AVC\) na rede de atenção às urgências e emergências”](#) e a [“Linha de Cuidado do Acidente Vascular Cerebral \(AVC\) no adulto”](#).



## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde <sup>18</sup>, que preconiza o uso do sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Esse sistema classifica o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura nas categorias muito baixo; baixo; moderado e alto <sup>19</sup>. Uma descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no Apêndice 1.

## 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- I63.0 Infarto cerebral devido a trombose de artérias pré-cerebrais
- I63.1 Infarto cerebral devido a embolia de artérias pré-cerebrais
- I63.2 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias pré-cerebrais
- I63.3 Infarto cerebral devido a trombose de artérias cerebrais
- I63.4 Infarto cerebral devido a embolia de artérias cerebrais
- I63.5 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias cerebrais
- I63.6 Infarto cerebral devido a trombose venosa cerebral não piogênica
- I63.8 Outros infartos cerebrais
- I63.9 Infarto cerebral não especificado
- I65.0 Oclusão e estenose da artéria vertebral
- I65.1 Oclusão e estenose da artéria basilar
- I65.2 Oclusão e estenose da artéria carótida
- I65.3 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais múltiplas e bilaterais
- I65.8 Oclusão e estenose de outra artéria pré-cerebral
- I65.9 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais não especificadas
- I66.0 Oclusão e estenose da artéria cerebral média
- I66.1 Oclusão e estenose da artéria cerebral anterior
- I66.2 Oclusão e estenose da artéria cerebral posterior
- I66.3 Oclusão e estenose de artérias cerebelares

- I66.4 Oclusão e estenose de artérias cerebrais, múltiplas e bilaterais
- I66.8 Oclusão e estenose de outra artéria cerebral
- I66.9 Oclusão e estenose de artéria cerebral não especificada

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Histórico do paciente

Durante o atendimento do paciente, deve-se avaliar o início preciso das manifestações neurológicas e seu curso (quadro estável versus instável). O déficit neurológico focal de instalação súbita indica a possibilidade de AVC. Dor de cabeça e crises epilépticas 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 aquela mais importante para as lesões isquêmicas e hemorrágicas)<sup>14</sup>.

### 4.2. Exame físico

A Escala de avaliação pré-hospitalar<sup>20,21</sup> pode ser utilizada como método de triagem porque possui boa acurácia. Caso o paciente apresente qualquer um dos seguintes itens, seu resultado é positivo:

- Queda facial: quando o paciente é solicitado a mostrar os dentes ou sorrir, verifica-se assimetria;
- 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 a frase “*na casa do padeiro nem sempre tem trigo*”, o paciente pronuncia palavras incompreensíveis, usa palavras incorretas ou é incapaz de pronunciar.

Já a equipe responsável pelo atendimento hospitalar deve priorizar o uso da Escala do NIHSS (*National Institute of Health and Stroke Scale*), que tem grande utilidade diagnóstica, prognóstica e na avaliação sequencial do paciente.

### 4.3. Exame de imagem

O método de imagem mais utilizado, mais disponível e de menor custo para a avaliação inicial do AVC isquêmico agudo é a tomografia computadorizada de crânio, demonstrando sinais precoces de isquemia em até 67% dos casos nas primeiras 3 horas do início dos sintomas<sup>22</sup> e em até 82% dos casos nas primeiras 6 horas do icto (última hora em que a pessoa foi vista assintomática)<sup>23</sup>. A detecção aumenta para aproximadamente 90% após 1 semana<sup>8,12</sup>. 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/perfusão<sup>22</sup>, no entanto, consome um tempo de realização maior que pode ser decisivo para a indicação do tratamento com trombolítico. Quando houver suspeita de doença pulmonar, recomenda-se a realização de uma radiografia de tórax.

### 4.4. Outros exames complementares

Frente à suspeita clínica de AVC, os seguintes exames devem ser solicitados: eletrocardiografia de repouso; glicemia capilar; hemograma completo (com contagem de plaquetas); tempo de protrombina com medida do RNI (razão internacional normalizada); tempo parcial de tromboplastina ativada; níveis séricos de potássio, sódio, ureia e creatinina, troponina. O eletrocardiograma visa a identificar arritmias que aumentem o risco de AVC, sinais de infarto do miocárdio ou dissecação de aorta associada, enquanto os exames de sangue avaliarão o grau de coagulabilidade e situações que possam mimetizar ou agravar um AVC em curso (p. ex., hipoglicemia, infecção ou distúrbios hidroeletrólíticos)<sup>4</sup>.

### 4.5. Diagnóstico Diferencial

O conhecimento do médico sobre as principais formas de instalação das desordens cerebrais é fundamental para o diagnóstico clínico de AVC hemorrágico ou isquêmico. Por exemplo, um déficit que se desenvolve durante semanas é usualmente decorrente de lesão cerebral com efeito de massa, p. ex., neoplasia ou abscesso cerebrais. Já um hematoma subdural deve ser distinguido de um AVC por seu curso mais prolongado e pela combinação de disfunções focais e difusas. Os ataques isquêmicos

transitórios (AIT) podem ser confundidos com migrânea com aura, caracterizada por sinais ou sintomas focais, usualmente visuais como os escotomas cintilantes, hemiparesia ou outros déficits focais<sup>24</sup>. Convulsões podem ser confundidas com AIT. A maioria das convulsões produz atividade motora ou sensitiva positivas, enquanto a maioria dos AVC ou AIT produz sintomas negativos. O estado pós-ictal observado após uma convulsão pode também ocorrer em algumas síndromes isquêmicas. Uma pequena proporção de AVC (10%), especialmente os embólicos, é associada a convulsões concomitantes. Outras doenças que podem mimetizar um AVC são: hipoglicemia, doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas.

## 5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### 5.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo pacientes adultos (idade igual ou maior a 18 anos) com diagnóstico de AVCi agudo.

A depender do tratamento a ser disponibilizado, o paciente deve apresentar adicionalmente os critérios de inclusão a seguir.

Para realização de trombólise, serão incluídos pacientes com todos os critérios a seguir:

- Avaliação de médico neurologista que confirme AVCi agudo;
- Quadro clínico de AVC com início há menos de 4,5 horas desde o início dos sintomas até a infusão do medicamento;
- Tomografia computadorizada ou ressonância magnética sem sinais de hemorragia intracraniana.

Para realização de trombectomia mecânica em indivíduos cujo início dos sintomas tenha ocorrido em até 8 horas ou que tenham sido vistos bem (sem déficit neurológico) pela última vez em até 8 horas, os pacientes deverão apresentar todos os critérios a seguir:

- Oclusão envolvendo a artéria carótida interna intracraniana, o primeiro segmento da artéria cerebral média (M1) ou ambos que puderem ser tratados dentro de 8 horas após o início dos sintomas (definido como o momento em que o paciente foi visto pela última vez em um estado normal de saúde);
- Pontuação de pré-ataque de 0 ou 2 na escala modificada de Rankin (variação de 0 [sem sintomas] a 6 [morte]);

- Pontuação de 6 ou mais no National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; intervalo de 0 a 42, com valores mais altos indicando déficit mais grave) na apresentação.

Para realização de trombectomia mecânica em indivíduos cujo início dos sintomas tenha ocorrido entre 8 e 24 horas ou que tenham sido vistos bem (sem déficit neurológico) pela última vez entre 8 e 24 horas, os pacientes deverão apresentar todos os critérios a seguir:

- Sinais e sintomas consistentes com o diagnóstico de um AVCi de circulação anterior agudo;
- Pontuação de 6 ou mais no NIHSS;
- Pontuação na Escala de Rankin modificada menor ou igual a 2 antes do curso de qualificação (funcionalmente independente para todas as atividades da vida diária - AVD);
- Volume do infarto (avaliado por perfusão ou difusão), considerando os seguintes pontos de corte:
  - Menor que 21 cm<sup>3</sup>, em pacientes com idade maior ou igual a 80 anos e com NIHSS acima de 10;
  - Menor que 31 cm<sup>3</sup>, em pacientes com idade menor que 80 anos e com NIHSS entre 10 e 19;
  - Menor que 51 cm<sup>3</sup>, em pacientes com idade menor que 80 anos e com NIHSS acima de 20;
  - Menor que 70 cm<sup>3</sup>, em pacientes com *mismatch* maior que 1,8, penumbra maior que 15 mL e que apresentem janela de sintomas entre 8 e 16 horas.

## 5.2. Critérios de exclusão

Para realização de trombólise, serão excluídos pacientes que apresentem uma das contraindicações ao procedimento, quais sejam:

- Resolução completa espontânea imediata ou 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;
- Realização de cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;
- Histórico de hemorragia intracraniana;
- Malformações arteriovenosas ou tumores intracranianos;
- Pressão arterial sistólica maior que 185 mmHg após tratamento anti-hipertensivo (não responsiva à correção adequada);

- Pressão arterial diastólica maior que 110 mmHg após tratamento anti-hipertensivo (não responsiva à correção adequada);
- Suspeita de hemorragia subaracnóide;
- Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias;
- Contagem de plaquetas menor que 100.000/mm<sup>3</sup>; RNI acima de 1,7; TTPA acima de 40s, (sem necessidade de esperar resultados para iniciar a trombólise na maioria dos casos; aguardar sempre INR em pacientes em uso de antagonistas da vitamina K - varfarina, femprocumona; aguardar TTPA em pacientes hospitalizados que estejam usando heparina não fracionada endovenosa; aguardar contagem de plaquetas nos pacientes com histórico ou suspeita de plaquetopenia; aguardar todos os exames de coagulação em pacientes com histórico de coagulopatia ou hepatopatia ou hemorragia);
- Defeito na coagulação (RNI maior que 1,7);
- Uso de anticoagulantes orais diretos (ACOD - inibidores diretos de trombina ou de fator Xa) nas últimas 48 horas, se a função renal estiver normal. Caso o paciente apresente testes de coagulação (TTPa, INR, contagem de plaquetas, tempo de trombina, tempo de ecarina, atividade de Xa) normais, a trombólise pode ser realizada, se não apresentar outras contraindicações. Em pacientes em uso de dabigatrana, se houver o agente reversor disponível (idarucizumabe), ele pode ser utilizado e a trombólise realizada logo após;
- Suspeita de hemorragia subaracnóide, mesmo com tomografia normal;
- Em uso de dose terapêutica de heparina de baixo peso molecular nas últimas 24 horas;
- Endocardite bacteriana;
- Dissecção de arco aórtico;
- Hemorragia interna ativa, evidência de sangramento ativo em sítio não passível de compressão mecânica.

NOTA 1: O uso de antiagregante plaquetário e crise convulsiva não são contraindicações para a realização da trombólise. Alguns fatores determinados interferem no risco-benefício da terapia trombolítica, não sendo, contudo, contraindicação absoluta de seu uso: NIHSS maior que 22, idade acima de 80 anos e a combinação de AVC prévio e diabetes melito. A presença de aneurisma conhecido não roto não é um fator de exclusão para o tratamento do AVCi, porém deve-se individualizar, principalmente em aneurismas de maiores tamanhos.

NOTA 2: O paciente ou responsável legal devem ser esclarecidos quanto aos riscos e benefícios do tratamento trombolítico, e deve ficar registrado em prontuário a realização deste esclarecimento, assim como a concordância em utilizá-lo.

Ainda, pacientes com uma das seguintes contraindicações relativas devem ter a relação entre o risco e o benefício do tratamento avaliados individualmente:

- Sinais e sintomas leves (com comprometimento funcional discreto);
- Realização de qualquer cirurgia intracraniana, trauma craniano ou histórico de AVC grave nos 3 meses anteriores ao tratamento trombolítico;
- Realização de punção lombar nos últimos 7 dias (executada de forma tecnicamente correta);
- Histórico de infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses;
- Realização de punção arterial, em sítio não compressível, nos últimos 7 dias;
- Glicemia abaixo de 50 mg/dL, quando houver recuperação completa do déficit focal e o mesmo for atribuído à hipoglicemia e não a um AVC.

Para realização de trombectomia mecânica em indivíduos cujo início dos sintomas tenha ocorrido em até 8 horas ou que tenham sido vistos bem (sem déficit neurológico) pela última vez em até 8 horas, serão excluídos os pacientes cujos exames de imagem apontem evidência de hemorragia intracraniana recente ou grande infarto, definido por um escore de tomografia computadorizada precoce do *Alberta Stroke Program (ASPECTS)* inferior a 6 (faixa de 0 a 10, com valores mais altos indicando menor carga de infarto) ou inferior a 5 na difusão por imagem de ressonância magnética ponderada (MRI).

Para realização trombectomia mecânica em indivíduos cujo início dos sintomas tenha ocorrido entre 8 e 24 horas ou que tenham sido vistos bem (sem déficit neurológico) pela última vez entre 8 e 24 horas, serão excluídos os pacientes que apresentem um dos critérios a seguir:

- Idade superior a 90 anos;
- Alergia conhecida ao iodo que impeça um procedimento endovascular;
- Diátese hemorrágica hereditária ou adquirida conhecida, deficiência do fator de coagulação; terapia anticoagulante oral recente com INR maior que 3 (o uso recente de um dos novos anticoagulantes orais não é uma exclusão se a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) estimada acima de 30 mL/min);
- Convulsões no início do AVC, se isso impedir a obtenção do NIHSS;
- Contagem basal de plaquetas menor que 50.000/uL;
- Hipertensão grave sustentada (pressão arterial sistólica acima de 185 mmHg ou pressão arterial diastólica acima de 110 mmHg);
- Embolia séptica presumida;
- Suspeita de endocardite bacteriana;



- Histórico de hemorragia nos últimos 30 dias.

## 6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

### 6.1. Recursos Humanos e infraestrutura necessária

O paciente com suspeita de AVCi agudo deve ser encaminhado, preferencialmente, a um hospital habilitado como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral que possua recursos apropriados para atendimento adequado de AVC.

Para que se considere um centro apto ao recebimento destes pacientes e à infusão de trombolítico, os seguintes recursos devem estar disponíveis:

- Equipe organizada, definida e capacitada, coordenada por neurologista clínico, disponível durante 24 horas, e que tenha recebido treinamento adequado;
- Capacidade para monitorização contínua cardiovascular e respiratória;
- Unidade de terapia intensiva;
- Laboratório de patologia clínica em funcionamento durante 24 horas;
- Aparelho de tomografia computadorizada disponível durante 24 horas;
- Disponibilidade neurocirúrgica durante 24 horas;
- Serviço de hemoterapia ou agência transfusional durante 24 horas, incluindo a disponibilidade de crioprecipitado.

### 6.2. Tratamento não farmacológico

A trombectomia mecânica é o procedimento de remoção endovascular de um coágulo obstrutivo de um vaso sanguíneo, realizada durante o exame de angiografia com o uso de cateteres para conduzir um dispositivo até o vaso que está ocluindo uma artéria cerebral. Há 2 tipos de dispositivos: um *stent* autoexpansível removível (*stent-retriever*), que se integra ao trombo e depois é retirado e extrai o trombo da circulação, e; um sistema de aspiração que aspira o trombo e desobstrui a artéria<sup>25</sup>.

Os procedimentos para realização da trombectomia mecânica consistem na utilização de um cateter guia, idealmente cateter-balão, colocado proximalmente na artéria cervical de acesso ao vaso ocluído. Posteriormente, um conjunto consistindo de um microcateter e um micro-guia é navegado até o vaso ocluído. No caso da técnica de *stent-retriever*, esse conjunto ultrapassa o trombo. A seguir, o microguia é retirado e o *stent retriever* é passado através do microcateter para posicionar sua extremidade distal



após o trombo. O microcateter é então retirado enquanto o dispositivo é mantido no lugar e o *stent retriever* se abre dentro do trombo, permitindo sua integração ao coágulo. O dispositivo permanece implantado no coágulo por 3 a 5 minutos. Por fim, o cateter guia-balão é inflado para obstruir o fluxo na artéria carótida interna e sob aspiração contínua com seringa, o *stent-retriever* e o microcateter são lentamente retirados para o cateter guia de balão, sendo assim avaliada a recanalização<sup>26,27</sup>.

Já a estratégia de aspiração utiliza um sistema tri-axial, consistindo de um cateter guia (com ou sem balão) em que se coloca um conjunto de microcateter e microguia. O microguia é navegado até o contato do trombo, idealmente sem ultrapassá-lo. Em seguida, um sistema de aspiração deve ser engajado no coágulo à medida em que se retira o conjunto do microcateter e microguia, ligando-se à bomba de aspiração por 3 a 5 minutos. Após, retira-se o cateter de aspiração para o cateter guia e então se avalia a reperfusão arterial.

Recomenda-se a realização de trombectomia mecânica em pacientes com lesões de grandes vasos e com janela do início de sintomas menor que 8 horas ou entre 8 a 24 horas, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão deste Protocolo.

Por vezes é comum o paciente apresentar os sintomas de AVC ao acordar, não sendo possível determinar com precisão o tempo transcorrido desde o início dos sintomas. Nestes casos, considera-se o último momento em que foi visto bem (sem déficit neurológico). Uma vez calculado esse tempo, o paciente deverá ser tratado de acordo com janela do início de sintomas supracitadas. Por exemplo, se o paciente foi visto bem há 6 horas, este deve ser avaliado quanto aos critérios de elegibilidade para a realização de trombectomia com janela de sintomas de até 8 horas; se o paciente foi visto bem há 12 horas, este deve ser avaliado quanto aos critérios de elegibilidade para a realização de trombectomia com janela de sintomas entre 8 a 24 horas. Os casos em que os pacientes foram vistos bem há mais de 24 horas não são elegíveis para trombectomia mecânica neste Protocolo.

### **6.2.1. Anestesia geral ou sedação consciente na trombectomia mecânica no AVCi agudo**

Para a realização da trombectomia mecânica, pode-se utilizar anestesia geral ou sedação consciente. A escolha da modalidade anestésica deve considerar aspectos individuais (jejum, agitação e nível de consciência), vômitos, complexidade e tempo do procedimento, dentre outros. Sugere-se o rigoroso

monitoramento da pressão arterial sistêmica, com intervalos pressóricos estreitos, sobretudo durante a indução anestésica em caso de anestesia geral e no momento da abertura do vaso. Deve-se evitar episódios de hipotensão e hipertensão, principalmente após a obtenção de recanalização efetiva (mTICI > 2b) quando o alvo pressórico deve ser ajustado para níveis abaixo de 160/100 mm Hg. A equipe deve decidir conjuntamente os níveis pressóricos a serem alcançados ou mantidos durante o procedimento.

### 6.3. Tratamento farmacológico

A trombólise é um tratamento recomendado no AVCi agudo, que envolve o uso de medicamentos trombolíticos para a destruição do coágulo, como: alteplase, estreptoquinase e tenecteplase.

Dentre os medicamentos, a alteplase é o mais utilizado e o único recomendado neste Protocolo. Sobre a tenecteplase, estudos recentes indicam um potencial efeito benéfico de seu uso em pacientes com AVCi agudo. No entanto, no Brasil, não há indicação aprovada em bula para tratamento de AVCi. Quanto ao uso da estreptoquinase, estudos avaliando sua eficácia e segurança não demonstraram bons resultados, tendo sido suspensos prematuramente<sup>28</sup> e não há evidências para substanciar o tratamento de AVC isquêmico com este medicamento.

A eficácia da terapia em pacientes com AVCi agudo é dependente do tempo decorrente entre o início dos sintomas e a instituição de tratamento. Devido à curta janela terapêutica, o número de pacientes que recebe tratamento é pequeno e é possível prevenir desfechos adversos como a incapacidade em somente em 6 a cada 1.000 pacientes com AVC<sup>29</sup>.

#### 6.3.1. Fármacos

- Alteplase: frascos-ampola de 50 mL de diluente com 50 mg de alteplase; frascos-ampola de 20 mL de diluente com 20 mg de alteplase; frascos-ampola de 10 mL de diluente com 10 mg de alteplase.



### **6.3.2. Esquema de administração**

Alteplase: 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), por via intravenosa, com 10% da dose aplicada em bolus e o restante, continuamente, ao longo de 60 minutos. A administração da alteplase deve ocorrer em até 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas de AVCi.

### **6.4. Fluxograma de tratamento do paciente com suspeita de AVCi agudo**

A Figura 1 detalha os procedimentos de tratamento de um paciente com suspeita de AVCi agudo até 24 horas de evolução.

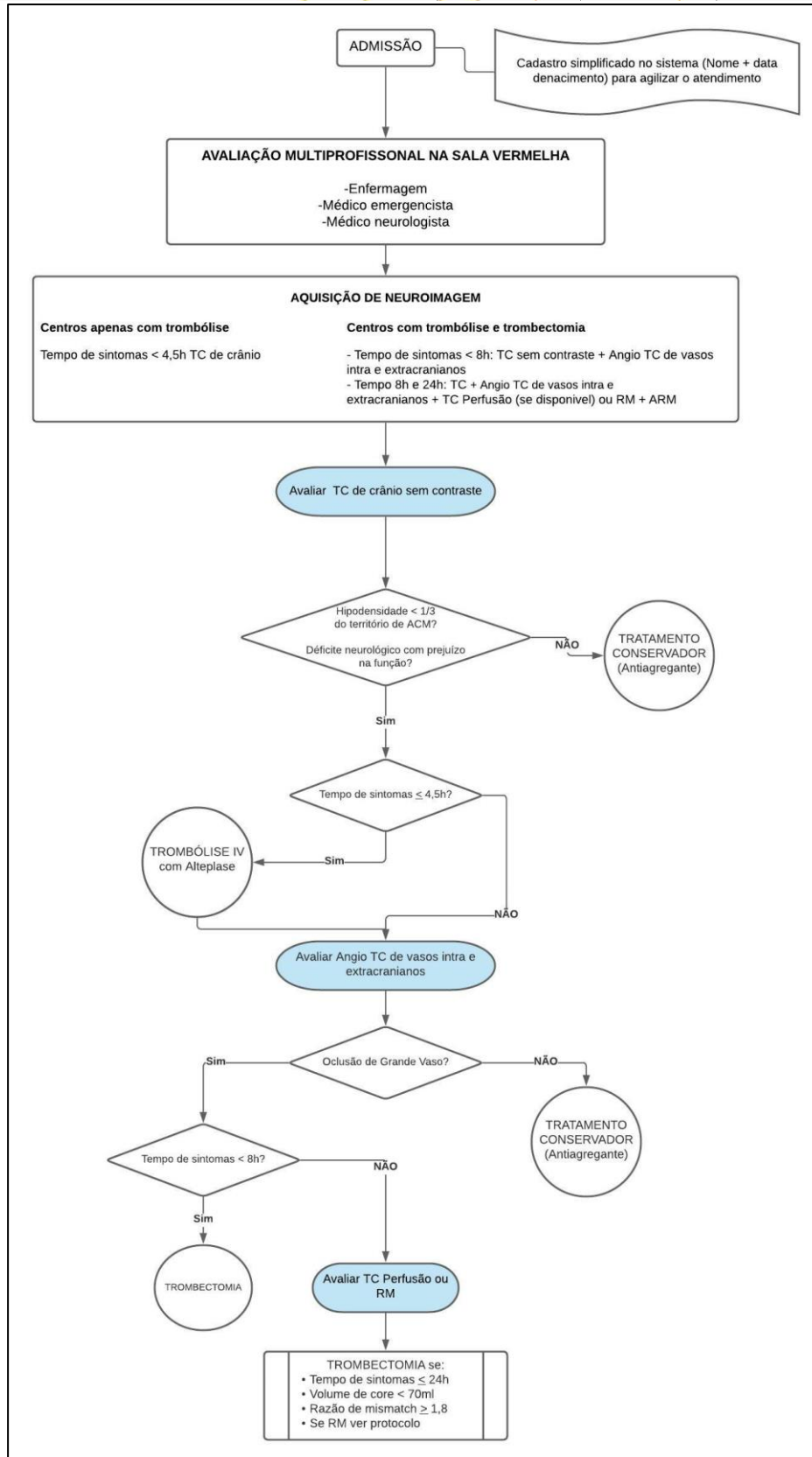


Figura 1. Fluxograma de tratamento do paciente com suspeita de AVCi agudo.

Fonte: baseado no AHA/ASA Guideline<sup>2</sup> e adaptado do Protocolo de AVC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital Moinho de

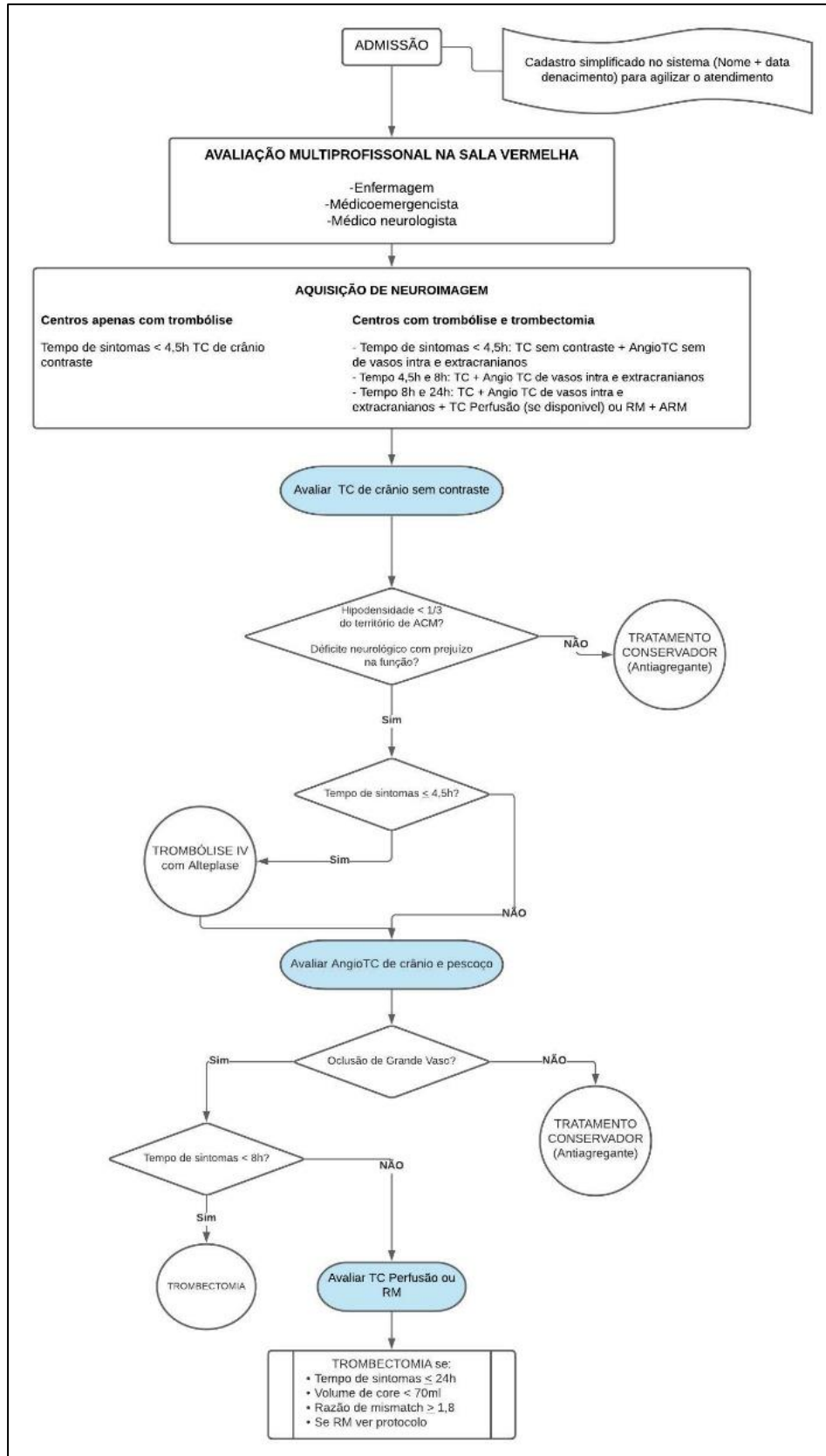


Figura 1: Fluxograma de tratamento do paciente com suspeita de AVCi agudo.

Fonte: baseado no AHA/ASA Guideline<sup>2</sup> e adaptado do Protocolo de AVC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital Moinho de Vento.

## 7. MONITORAMENTO

### 7.1. Monitoramento do paciente após a trombólise

Deve-se monitorar continuamente, por pelo menos 24h, a pressão arterial, oximetria de pulso e eletrocardiografia. A glicemia também deve ser monitorizada e mantida em níveis inferiores a 200 mg/dL. A temperatura axilar também deve ser foco de monitorização, devendo ser tratada se maior ou igual a 37,5°C. Além de sangramento, outros efeitos adversos, tais como mal-estar, vômitos, calafrios, elevação de temperatura, urticária, dor de cabeça, convulsões, estados de perturbação da consciência devem ser prontamente detectados. O Doppler transcraniano é um método auxiliar promissor no seguimento da trombólise intravenosa<sup>30</sup>, e seu uso é encorajado, mas não obrigatório, nos centros com equipamento disponível e profissionais devidamente habilitados.

### 7.2. Monitoramento do paciente após a trombectomia mecânica

Deve-se avaliar clinicamente e registrar a evolução neurológica e funcional dos pacientes, aplicando as Escalas NIHSS<sup>21,31</sup> antes do tratamento e após 24 horas ocorrência do AVCi agudo, e o escore de Rankin modificado <sup>21,31</sup> após 3 meses da ocorrência do AVCi agudo.

## 8. GESTÃO E CONTROLE

Os pacientes com suspeita de AVCi agudo devem ser atendidos em hospitais com os recursos físicos e humanos especificados anteriormente, preferencialmente habilitados como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral I, II ou III, para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento, devendo-se observar os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos neste Protocolo.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke. Vol. 50, Stroke. United States; 2019. p. e344–418.
2. Saúde OM de. The Atlas of Heart Disease and Stroke. 2019; Available from: [www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
3. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, 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 [Internet]. 2017 Sep 16;390(10100):1151–210. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
4. Estratégias. M da SS de A à SD de AP. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral. Brasília; 2013.
5. Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, Solà I, Martí-Fàbregas J, Bonfill Cosp X. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke. Cochrane database Syst Rev. 2020 Aug;8(8):CD013066.
6. Cassella CR, Jagoda A. Ischemic Stroke: Advances in Diagnosis and Management. Emerg Med Clin North Am. 2017 Nov;35(4):911–30.
7. Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. J Exp Pharmacol. 2015;7:17–28.
8. SM D, GA D, MW P, Levi C, KS B, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. [Internet]. Vol. 7, The Lancet. Neurology. England; 2008. p. 299–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18296121/>
9. O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet (London, England). 2016 Aug;388(10046):761–75.
10. O’Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet (London, England). 2010 Jul;376(9735):112–23.
11. Mallmann AB, Fuchs SC, Gus M, Fuchs FD, Moreira LB. Population-attributable risks for ischemic stroke in a community in South Brazil: a case-control study. PLoS One. 2012;7(4):e35680.
12. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. Am Fam Physician. 2009 Jul;80(1):33–40.
13. Eswaradass PV, Dey S, Singh D, Hill MD. Pulmonary Embolism in Ischemic Stroke. Can J Neurol Sci Le J Can des Sci Neurol. 2018 May;45(3):343–5.
14. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year



- survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000 Sep;31(9):2080–6.
15. 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 Asp Popul Heal. 2013;30(2).
  16. CK W, McAuliffe W, CC P, TJ P, Blacker D, TP S, et al. Outcomes of Endovascular Thrombectomy with and without Thrombolysis for Acute Large Artery Ischaemic Stroke at a Tertiary Stroke Centre. *Cerebrovasc Dis Extra* [Internet]. 2017;7(2):95–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463832/>
  17. Whiteley W, Thompson D, Murray G, Cohen G, Lindley R, Wardlaw J, et al. Free communications 1: Large clinical trials 1 the effect of alteplase within 6 hours of acute ischemic stroke on all-cause mortality (3rd international stroke trial). *Int J Stroke* [Internet]. 2014;9:17. Available from: [https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71645838&from=export\\_U2-L71645838](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71645838&from=export_U2-L71645838)
  18. Saúde BM da. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas*. Brasília; 2016.
  19. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation 2021 [Internet]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
  20. Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 1997 Oct;4(10):986–90.
  21. de Caneda MAG, Fernandes JG, de Almeida AG, Mugnol FE. [Reliability of neurological assessment scales in patients with stroke]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006 Sep;64(3A):690–7.
  22. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, 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 Jun;33(6):1557–65.
  23. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA*. 2001 Dec;286(22):2830–8.
  24. Comitê, Sociedade de C das C da, Kowacs I de C; F, (coordenador) ; tradução Fernando Kowacs D, Dantas Pereira de Macedo RP da, Silva-Néto. *The International Classification of Headache Disorders* [Internet]. 3a ed. São Paulo : Omnifarma; 2018. Available from: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/03/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf>
  25. SA M, Waqas M, Vakharia K, MJ M, AH S. Use of Intra-Arterial Tissue Plasminogen Activator in Acute Stroke: Video Case. [Internet]. Vol. 85, *Neurosurgery*. United States; 2019. p. S72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197333/>
  26. Beadell NC, Lutsep H. New stent retriever devices. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Jun;15(6):333.
  27. KK L, EL Y, MF L, SH H, PM N, CS L. Ambulance use affects timely emergency treatment of acute ischaemic stroke. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi* [Internet]. 2018;24(4):335–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30065119/>



28. Adams HPJ, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003 Apr;34(4):1056–83.
29. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RAL, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(4):239–44.
30. AV A, AM D, WS B, DJ R, JC G. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST trial. [Internet]. Vol. 14, *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. United States; 2004. p. 113–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095555/>
31. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):119–22.

## APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DA DIRETRIZ E DETALHAMENTO DAS RECOMENDAÇÕES

### 1. Escopo e finalidade da Diretriz

O presente Apêndice contém o documento de trabalho do grupo desenvolvedor do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do AVCi Agudo, apresentando a descrição da metodologia, as recomendações e o racional para tomada de decisão. Este documento de trabalho tem o objetivo de embasar o texto normativo contido no PCDT, aumentar a sua transparência e fornecer considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais interessados.

O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes com AVCi agudo, em especial neurologistas, neurorradiologistas, neurointensivistas e profissionais da medicina de urgência e emergência e cirurgia vascular. Os pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de AVCi agudo são a população-alvo destas recomendações.

A atualização desse documento foi iniciada em 30 de março de 2021, com a realização de uma reunião de escopo, a qual definiu as perguntas de pesquisa desse documento. A reunião de recomendação, com a presença de especialistas, ocorreu em 29 de outubro e 5 de novembro de 2021.

### 2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

As reuniões de escopo e de recomendações contaram com a participação de médicos das seguintes especialidades: medicina de urgência e emergência, cirurgia vascular, neurologista, neurointensivista e neurorradiologista, além de representantes do Ministério da Saúde, hospitais de excelência, sociedades médicas, sociedades sem fins lucrativos e associação de pacientes.

Este grupo foi responsável pelo julgamento das evidências propostas em resposta às questões da diretriz e das suas respectivas recomendações, além de revisão do documento final.



### 3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) Agudo foi apresentada na 95ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em novembro de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). O PCDT foi aprovado para avaliação pelo Plenário da Conitec.

### 4. Busca da evidência

O processo de desenvolvimento desse Protocolo seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), o qual classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)<sup>1</sup>.

Para cada dúvida clínica, foi elaborada uma pergunta de pesquisa, conforme acrônimo PICO. Para cada uma destas questões, procedeu-se com busca estruturada nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via Pubmed, *Excerpta medica database* (EMBASE) via Elsevier, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* via Cochrane Library (CENTRAL), Literatura latino-americana em ciências da saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual de Saúde e Epistemonikos. Também foram realizadas buscas em repositórios de diretrizes clínicas para identificar possíveis atualizações no que diz respeito ao cuidado de pacientes com AVCi.

A seleção dos artigos foi realizada conforme critérios de elegibilidade pré-estabelecidos para cada uma das perguntas. De forma geral, foram selecionadas as revisões sistemáticas com metanálise (RSMA) e, na ausência de RSMA de qualidade, os ensaios clínicos randomizados.

As revisões sistemáticas foram avaliadas por meio da ferramenta Robis<sup>2</sup>. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Risk of Bias*, proposta pela Cochrane (ROB 2.0)<sup>3</sup>. Para a extração de dados, foi utilizada uma ficha de extração padronizada e desenvolvida pelo grupo elaborador. Os resultados foram apresentados em risco relativo (RR) ou diferença de médias (DM), com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado nas metanálises.

Os achados foram resumidos levando em consideração os seguintes aspectos: benefícios, riscos,

certeza da evidência, custos, viabilidade e outras considerações (equidade, aceitabilidade e preferência dos pacientes).

Por fim, foi utilizado o sistema GRADE para a avaliação da certeza da evidência<sup>21</sup>. Todas as avaliações foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente, com eventuais discordâncias sendo resolvidas mediante consulta a um terceiro avaliador. A interpretação dos níveis de evidência de acordo com o GRADE é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
<b>Alto</b>	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
<b>Moderado</b>	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
<b>Muito baixo</b>	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há um importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.<sup>15</sup>

#### 4.1. Desenvolvimento de recomendação

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Quadro 2).

Quadro 2. Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

Público-alvo	Forte	Condicional
<b>Gestores</b>	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.

<b>Pacientes</b>	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
<b>Profissionais da saúde</b>	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.<sup>15</sup>

Conforme o sistema GRADE, a recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta. Além disso, a recomendação pode ser forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou condicional/fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos sobre as mesmas estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões de recomendação.

## 5. Recomendações

Conforme pré-definido, para identificar se há tecnologias que já estão bem conceituadas em diretrizes com qualidade metodológica adequada, inicialmente foram realizadas buscas sistemáticas por Diretrizes internacionais nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Tripdatabase, além de em repositórios específicos de diretrizes clínicas. As buscas foram realizadas no dia 29 de julho de 2021 (Quadro 3).

Quadro 3. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes sobre o uso das tecnologias avaliadas neste PCDT.

<b>Bases de dados</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>Número de resultados encontrados</b>
MEDLINE via Pubmed 29/07/21	#1 "Ischemic Stroke"[Mesh] OR Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Stroke* OR Cryptogenic Embolism Stroke* OR Acute Ischemic Stroke*	4306

	<p>#2 "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh]OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>Filters applied: from 2012/4/12 - 2021/7/29.</p>	
TripDatabase – 29/07/21	"Ischemic Stroke"[Filters: Evidence type] [Guidelines]	476

Nenhuma Diretriz que respondesse a uma das questões clínicas deste PCDT foi encontrada. Portanto, foram realizadas buscas com estratégias estruturadas nas bases de dados eletrônicas para identificar revisões sistemáticas de adequada qualidade metodológica e recentes e/ou estudos primários adequados para responder a cada questão clínica.

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel e um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

**QUESTÃO 1. Deve-se administrar alteplase em pacientes com ou sem lesão dos grandes vasos e com sintomas de AVCi há menos de 4,5 horas?**

**Recomendação 1:** Recomendamos utilizar a alteplase nos pacientes com AVCi em qualquer território vascular com início dos sintomas até 4,5 horas (qualidade de evidência moderada; recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com ou sem lesão dos grandes vasos e com sintomas de AVC há menos de 4,5 horas

**Intervenção:** Alteplase

**Comparador:** Outros trombolíticos ou placebo

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

### Métodos e resultados da busca:

Para a tomada de decisão, foram consideradas as evidências incluídas no PCDT de Trombólise no AVCi (Portaria GM/MS nº 664, de 12 de abril de 2012), e, adicionalmente, foi estruturada e realizada uma busca para localizar as novas evidências acerca da questão. Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada busca sistematizada da literatura por revisões sistemáticas de adequada qualidade metodológica e recentes e/ou estudos primários para responder a cada questão clínica nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Embase, Cochrane, e Epistemonikos até o dia 29 de julho de 2021. Foi utilizada uma estratégia de busca para selecionar as referências para responder às três questões sobre alteplase (Questões 1, 2 e 3). As estratégias estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso da alteplase

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed 29/07/21	<p>#1 "Ischemic Stroke"[Mesh] OR Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Stroke* OR Cryptogenic Embolism Stroke* OR Acute Ischemic Stroke*</p> <p>#2 "Urokinase-Type Plasminogen Activator"[Mesh] OR Urokinase Type Plasminogen Activator OR U-Plasminogen Activator OR U Plasminogen Activator OR U-PA OR Urinary Plasminogen Activator OR Urokinase OR Renokinese OR Abbokinase OR Single-Chain Urokinase-Type Plasminogen Activator OR Single Chain Urokinase Type Plasminogen Activator OR "lumbrokinase" [Supplementary Concept] OR "duteplase"</p>	6010



Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>[Supplementary Concept] OR desmoteplase OR "Tissue Plasminogen Activator"[Mesh] OR Plasminogen Activator, Tissue OR Tissue Activator D-44 OR Tissue Activator D 44 OR Tisokinase OR Tissue-Type Plasminogen Activator OR Tissue Type Plasminogen Activator OR TTPA OR T-Plasminogen Activator OR T Plasminogen Activator OR Alteplase OR Actilyse OR Plasminogen Activator, Tissue-Type OR Plasminogen Activator, Tissue Type OR Activase OR Actilyse OR Lysatec rt-PA OR Lysatec rt PA OR Lysatec rtPA OR "Streptokinase"[Mesh] OR Streptase OR Streptodecase OR Kabikinase OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrum OR Avelizin OR "Tenecteplase"[Mesh] OR Metalyse OR TNKase OR retevase OR "saruplase" [Supplementary Concept] OR recombinant unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator OR pro-urokinase OR prourokinase OR Rescupase</p> <p>#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR</p>	



Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal:__jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#6 - #1AND #2 AND #5 NOT #6</p>	
Cochrane 29/07/21	<p>#1 MeSH descriptor: [Ischemic Stroke] explode all trees</p> <p>#2 Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Stroke* OR Cryptogenic Embolism Stroke* OR Acute Ischemic Stroke*</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Urokinase-Type Plasminogen Activator] explode all trees</p> <p>#4 Urokinase Type Plasminogen Activator OR U-Plasminogen Activator OR U Plasminogen Activator OR U-PA OR Urinary Plasminogen Activator OR Urokinase OR Renokinese OR Abbokinese OR Single-Chain Urokinase-Type Plasminogen Activator OR Single Chain Urokinase Type Plasminogen Activator OR lumbrokinase OR duteplase OR</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Tissue Plasminogen Activator] explode all trees</p> <p>#6 Plasminogen Activator, Tissue OR Tissue Activator D-44 OR Tissue Activator D 44 OR Tisokinese OR Tissue-Type Plasminogen Activator OR Tissue Type Plasminogen Activator OR TTPA OR T-Plasminogen Activator OR T Plasminogen Activator OR Alteplase OR Actilyse OR Plasminogen Activator, Tissue-Type OR Plasminogen Activator, Tissue Type OR Activase OR Actilyse OR Lysatec rt-PA OR Lysatec rt PA OR Lysatec rtPA</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Streptokinase] explode all trees</p> <p>#8 Streptase OR Streptodecase OR Kabikinese OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrum OR Avelizin OR Streptase OR Streptodecase OR Kabikinese OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrum OR Avelizin OR Metalyse OR TNKase OR retevase OR saruplase OR</p>	1385

Bases de datos	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	recombinant unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator OR pro-urokinase OR prourokinase OR Rescupase  #9 #1 OR #2  #10 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8  #11 #9 AND #10	
EMBASE 29/07/21	- #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 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'  #2 'alteplase'/exp OR alteplase OR 'actilyse; activacin' OR 'activase; altepase' OR 'cathflo activase' OR grtpa OR 'recombinant tissue plasminogen activator' OR 'recombinant tissue type plasminogen activator' OR 'tissue plasminogen activator, recombinant'  #3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti  #4 '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 analy* :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	858

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>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 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Lilacs via Portal BVS - 29/07/21	<p>mh:"Brain Ischemia" OR (Brain Ischemias) OR (Cerebral Ischemia) OR (Cerebral Ischemias) OR (Encephalopathy, Ischemic) OR (Ischemia, Brain) OR (Ischemia, Cerebral) OR (Ischemias, Cerebral) OR (Ischemic Encephalopathies) OR (Ischemic Encephalopathy) OR( Ischemic Stroke*) OR (Cryptogenic Ischemic Stroke*) OR (Cryptogenic Stroke*) OR (Cryptogenic Embolism Stroke*) OR (Acute Ischemic Stroke*) OR mh:C10.228.140.300.150\$ OR mh:C14.907.253.092\$</p> <p>mh:"Urokinase-Type Plasminogen Activator" OR (Urokinase Type Plasminogen Activator) OR (U-Plasminogen Activator) OR (U Plasminogen Activator) OR (U-PA) OR (Urinary Plasminogen Activator) OR Urokinase OR Renokinase OR Abbokinase OR (Single-Chain Urokinase-Type Plasminogen Activator) OR (Single Chain Urokinase Type Plasminogen Activator) OR lumbrokinase OR dutelplase OR desmoteplase OR mh:D08.811.277.656.300.760.910\$ OR mh:D08.811.277.656.959.350.910\$ OR mh:D12.776.124.125.662.884\$ OR mh:"Tissue Plasminogen Activator" OR (Plasminogen Activator, Tissue) OR (Tissue Activator D-44) OR (Tissue Activator D 44 OR Tisokinase) OR (Tissue-Type Plasminogen Activator) OR (Tissue Type Plasminogen Activator) OR TTPA OR (T-Plasminogen Activator) OR (T</p>	1280

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	Plasminogen Activator) OR Alteplase OR Actilyse OR (Plasminogen Activator, Tissue-Type) OR (Plasminogen Activator, Tissue Type) OR Activase OR Actilyse OR Lysatec rt-PA OR Lysatec rt PA OR Lysatec rtPA OR mh:D08.811.277.656.300.760.875\$ OR mh:D08.811.277.656.959.350.875\$ OR mh:D12.776.124.125.662.768\$ OR mh:D23.119.970\$ OR mh:"Streptokinase" OR Streptase OR Streptodecase OR Kabikinase OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrum OR Avelizin OR mh:D08.811.277.656.300.775\$ OR mh:D12.776.124.125.662.537\$ OR mh:"Tenecteplase" OR Metalyse OR TNKase OR retevase OR "saruplase" OR (recombinant unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator) OR pro-urokinase OR prourokinase OR Rescupase mh:D08.811.277.656.300.760.875.500\$ OR mh:D08.811.277.656.959.350.875.500\$ OR mh:D12.776.124.125.662.768.500\$  Filter: Lilacs	
Epistemonikos - 29/07/21	(title:(“Ischemic Stroke”) OR abstract:(“Ischemic Stroke”)) AND (title:(Alteplase) OR abstract:(Alteplase))	102

Após o resultado das estratégias de busca, a etapa de seleção, incluindo resolução de duplicatas e possíveis conflitos entre os metodologistas, foi realizada através do *software* Rayyan<sup>4</sup>. Essa etapa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com ou sem lesão dos grandes vasos e com sintomas de AVC há menos de 4,5 horas

(b) Tipo de intervenção: Alteplase

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of*

*Life Scale (SS-QoL), Stroke Impact Scale (SIS); Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.*

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

### **Resultados da busca**

Para responder a dúvida clínica, foram considerados dois ECRs <sup>5,6</sup> citados no PCDT de Trombólise no AVCi (Portaria GM/MS nº 664, de 12 de abril de 2012) e não foram localizados estudos adicionais nas buscas realizadas. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura 2.

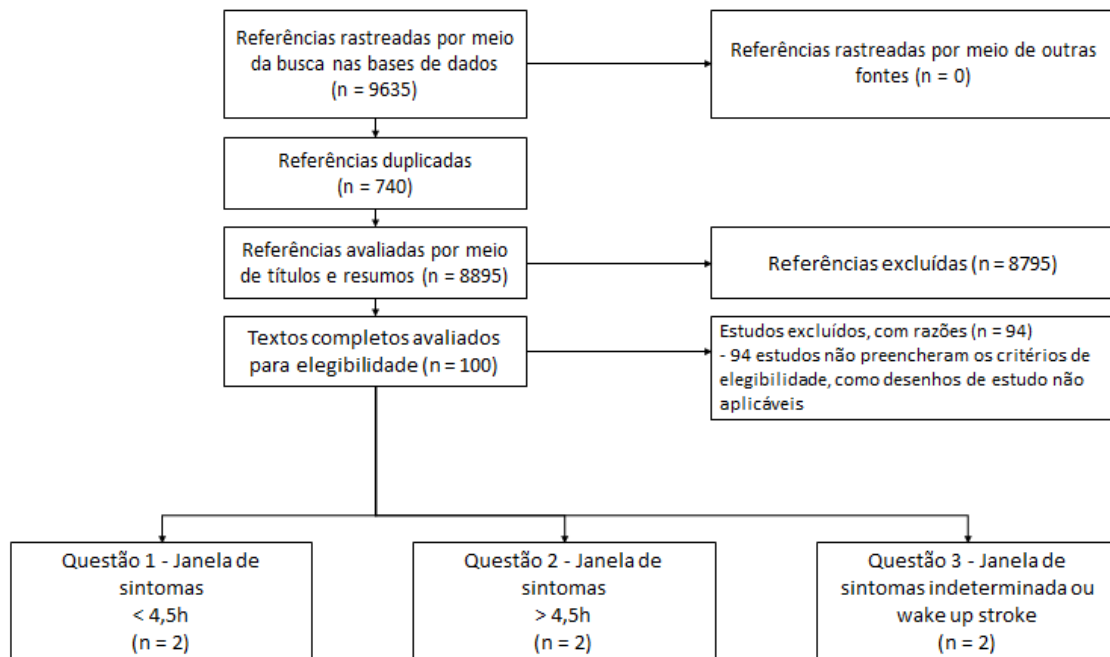


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

### **Análise e apresentação dos resultados**

Como os estudos apresentaram critérios de inclusão diferentes (especificamente no que diz respeito a janela de sintomas em até 3 horas para o estudo NINDS<sup>6</sup> e entre 3 e 4,5 horas para o estudo de Hacke, 2018<sup>5</sup>), não foram realizadas metanálises. Assim, os resultados foram descritos narrativamente e as medidas de efeitos foram calculadas individualmente.

### **Resumo das evidências:**

O principal estudo que avaliou o papel dos trombolíticos no AVC foi organizado pelo grupo americano *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group* (NINDS) e publicado em 1995<sup>6</sup>. Foram randomizados 624 pacientes para o tratamento com alteplase ou placebo dentro das 3 horas do início dos sintomas do AVC. No estudo NINDS (1995), foi avaliado o uso de alteplase administrada em até 3 horas em pacientes com AVCi e observada uma maior proporção de pacientes que obtiveram independência funcional (mRS 0-1) no grupo que recebeu alteplase 27,2% (85/312) quando comparado ao que recebeu placebo 17% (53/312) (RR 1,60; IC95% 1,18 a 2,18). Também foi observado em pacientes com sintomas de AVCi uma maior proporção de pacientes com eventos de hemorragia intracraniana sintomática no grupo que recebeu alteplase 6% (20/312) quando



comparado a 1% (2/312), no grupo que recebeu placebo (RR 10,00; IC95% 2,36 a 42,42). Vale ressaltar que neste estudo houve maior presença de co-intervenção com ácido acetilsalicílico e de infartos lacunares no grupo tratado com trombolítico, fatores estes potencialmente contribuidores para um melhor desfecho no grupo da alteplase. Além disso, o estudo possui diversos critérios de inclusão e exclusão, o que limita a capacidade de generalização dos resultados.

Mais recentemente, Hacke e colaboradores<sup>5</sup> avaliaram o impacto da alteplase no AVCi agudo utilizada na janela de sintomas entre 3 e 4,5 horas após o início dos sintomas em ensaio clínico randomizado duplo-cego. Para tanto, foram randomizados 418 pacientes para o grupo da alteplase e 403 para o grupo placebo. A média de tempo entre o início dos sintomas e do tratamento foi de 3h59min. Observou-se uma proporção de pacientes que obtiveram independência funcional (mRS 0-1) no grupo que recebeu alteplase (52%; 219/418) quando comparado ao grupo controle (45%; 182/403) (RR:1,16; IC 95% 1,01 a 1,34). Em relação ao perfil de segurança da alteplase, observou-se uma maior proporção de pacientes com eventos de hemorragia intracraniana sintomática no grupo que recebeu alteplase (8%; 33/418) quando comparado ao grupo controle (3%; 14/403) (RR 2,27; IC 95% 1,23 a 4,18). Também foi observado o aumento do risco de qualquer hemorragia no seguimento de 90 dias (RR 1,53; IC 95% 1,18 a 2,0). Entretanto, não foi possível detectar diferença nos desfechos mortalidade (RR 0,91; IC 95% 0,66 a 1,44) e outros EAs (RR 1,02; IC 95% 0,81 a 1,30).

Para os desfechos independência funcional, qualquer hemorragia intracraniana e mortalidade, foi julgado que há algumas preocupações quanto ao risco de viés geral para o estudo de Hacke (2008), devido à presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização. Para os desfechos independência funcional e hemorragia intracraniana sintomática, também foi julgado que há algumas preocupações quanto ao risco de viés geral no estudo de NINDS (1995)<sup>6</sup>, devido à presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização e quanto à seleção dos resultados relatados. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na Figura 3.

ID	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Hacke 2008a	Independência funcional	!	+	+	+	+	!
Hacke 2008b	Qualquer hemorragia intracraniana	!	+	+	+	+	!
Hacke 2008c	Mortalidade	!	+	+	+	+	!
NINDS 1995a	Independência funcional	!	+	+	+	!	!
NINDS 1995b	Hemorragia intracraniana sintomática	!	+	+	+	!	!

+ Baixo risco  
! Alguma preocupação  
- Alto risco  
D1 Processo de randomização  
D2 Desvios da intervenção pretendida  
D3 Dados perdidos do desfecho  
D4 Medida do desfecho  
D5 Seleção do resultado relatado

Figura 3. Risco de viés dos estudos Hacke<sup>38</sup> e NINDS<sup>37</sup> avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane.



## Justificativa para a recomendação:

O painel de especialistas considerou que a alteplase já é um medicamento disponível no SUS e apresenta evidências de efetividade e segurança quando utilizada em pacientes com janela de sintomas menor que 4,5h.

## Considerações gerais e para implementação:

O grupo elaborador das recomendações considerou que a utilização de alteplase é indicada em pacientes diagnosticados com AVCi em qualquer território vascular com início dos sintomas até 4,5 horas, de acordo com os critérios clínicos de elegibilidade que serão descritos a seguir:

### Inclusão:

- Idade superior a 18 anos;
- 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;
- Tomografia computadorizada ou ressonância magnética sem sinais de hemorragia intracraniana.

Os critérios de contraindicação foram agrupados em duas categorias, sendo critérios absolutos (os quais devem ser seguidos pelas equipes) ou relativos (em que a relação entre o risco e o benefício do tratamento deve ser avaliada individualmente pelas equipes):

### Contraindicações absolutas:

- Pacientes com resolução completa espontânea imediata ou 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;
- Pacientes com malformações arteriovenosas ou tumores intracranianos;
- Pacientes com cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;
- Histórico de hemorragia intracraniana;
- Pacientes com pressão arterial sistólica após tratamento anti-hipertensivo > 185 mmHg (não responsiva a correção adequada);



- Pacientes com pressão arterial diastólica após tratamento anti-hipertensivo > 110 mmHg (não responsiva a correção adequada);
- Pacientes com suspeita de hemorragia subaracnóide;
- Pacientes com hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias;
- Pacientes com contagem de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>; RNI > 1,7; TTPA > 40s (sem necessidade de espera resultados para iniciar a trombólise na maioria dos casos. - aguardar sempre INR em pacientes em uso de antagonistas da vitamina K - varfarina, femprocumona - aguardar TTPA em pacientes hospitalizados que usando heparina não fracionada endovenosa, aguardar plaquetas nos pacientes com histórico/suspeita de plaquetopenia, aguardar todos os exames de coagulação em pacientes com histórico de coagulopatia ou hemorragia);
- Pacientes com defeito na coagulação (RNI maior que 1,7);
- Pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (DOACs - inibidores diretos da trombina ou de fator Xa) nas últimas 48h, sem função renal normal. Caso apresente testes de coagulação (TTPa, INR, contagem de plaquetas, tempo de trombina, tempo de ecarina, atividade de Xa) normais, a trombólise pode ser realizada; se não apresentar outras contraindicações. Em pacientes em uso de Dabigatran se houver o agente reversor disponível (Idarucizumab) ele pode ser utilizado e a trombólise realizada logo após.
- Pacientes com suspeita de hemorragia subaracnóide, mesmo com tomografia normal;
- Pacientes com dose terapêutica de heparina de baixo peso molecular nas últimas 24 horas;
- Pacientes com endocardite bacteriana;
- Pacientes com dissecação de arco aórtico;
- Pacientes com hemorragia interna ativa, evidência de sangramento ativo em sítio não passível de compressão mecânica.

#### Contraindicações relativas:

- Pacientes com sinais e sintomas leves (com comprometimento funcional discreto);
- Pacientes com qualquer cirurgia intracraniana, trauma craniano ou histórico de AVC nos 3 meses anteriores ao tratamento trombolítico;
- Pacientes com punção lombar nos últimos 7 dias (executada de forma tecnicamente correta);
- Pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses;
- Pacientes que realizaram punção arterial, em sítio não compressível, nos últimos 7 dias;
- Pacientes com glicemia < 50 mg/dl (quando houver recuperação completa do déficit focal e o mesmo for atribuído à hipoglicemia e não a um AVC).


A alteplase é um medicamento já incorporado ao SUS e, portanto, não há considerações a respeito de potencial dificuldade de implementação.


### **Perfil de evidências:**

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso das tecnologias foi avaliado por dois pesquisadores. Os resultados a respeito do perfil de evidências da alteplase para o tratamento de pacientes com AVCi com ou sem lesão de grandes vasos e janela de sintomas de até 4,5 horas são apresentados no Quadro 5.




Quadro 5 - Avaliação da certeza da evidência do uso da alteplase em pacientes com AVCi com ou sem lesão de grandes vasos, janela de sintomas há menos de 4,5 horas

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Independência funcional avaliada pela escala de Rankin 0-1 (seguimento: média 90 dias)</b>											
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhuma	<p>No estudo NINDS,1995, foi avaliado o uso de alteplase administrada em até 3h em pacientes com AVCi e observado uma maior proporção de pacientes que obtiveram independência funcional (mRS 0-1) no grupo que recebeu alteplase (28%; 86/312) quando comparado aqueles que receberam placebo (17%; 53/312);</p> <p>O estudo de Hacke,2008 avaliou a alteplase administrada entre 3 e 4,5h após o início dos sintomas do AVCi. Observou-se uma proporção de pacientes que obtiveram independência funcional (mRS 0-1) no grupo que recebeu alteplase (52%; 219/418) quando comparado ao grupo controle (45%; 182/403)</p>		 Moderada		
<b>Hemorragia intracraniana sintomática (seguimento: média 90 dias)</b>											

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhuma	<p>O estudo NINDS, 1995, foi observado em pacientes com sintomas de AVCi uma maior proporção de pacientes com eventos de hemorragia intracraniana sintomática no grupo que recebeu alteplase (6%; 20/312) quando comparado a 1% (2/312) no grupo que recebeu placebo</p> <p>No estudo Hacke, 2008 também foi observado em pacientes com sintomas de AVCi uma maior proporção de pacientes com eventos de hemorragia intracraniana sintomática no grupo que recebeu alteplase (8%; 33/418) quando comparado ao grupo controle (3%; 14/403)</p>		 Baixa		

**Qualquer hemorragia (seguimento: média 90 dias)**

1	ECR	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	113/418 (27.0%)	71/403 (17.6%)	<b>RR 1,53</b> (1,18 para 2,00)	<b>93 mais por 1000</b> (de 32 mais para 176 mais)	 Baixa
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	---	--

**Mortalidade (seguimento: média 90 dias)**

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
1	ECR	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	muito grave <sup>d</sup>	nenhum	32/418 (7.7%)	34/403 (8.4%)	<b>RR 0,91</b> (0,66 para 1,44)	<b>8 menos por 1.000</b> (de 36 menos para 37 mais)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Outros eventos adversos ( p.e. infecção, evento psiquiátrico, neurológico, entre outros) (seguimento: média 90 dias)</b>											
1	ECR	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	105/418 (25.1%)	99/403 (24.6%)	<b>RR 1,02</b> (0,81 para 1,30)	<b>5 mais por 1.000</b> (de 47 menos para 74 mais)	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaio clínico randomizado

#### Explicações

- Diminuído um nível devido a limitação metodológica (risco incerto para processo de randomização e seleção do resultado relatado)
- Diminuído um nível devido à presença de poucos eventos
- Diminuído um nível devido a limitação metodológica (risco incerto para processo de randomização)
- Diminuído dois níveis devido ao baixo número de eventos e IC amplo

### Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

A Tabela 1 apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da alteplase para o tratamento de pacientes com AVCi com janela de sintomas < 4,5 horas baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela 1. Processo de tomada de decisão referente ao uso de alteplase no tratamento de pacientes com AVCi e janela de sintomas de até 4,5 horas.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, incluindo aumento do número de pacientes com independência funcional (mRS 0-1) em 90 dias .
Efeitos indesejáveis	Pequeno	A maioria dos painelistas considera os efeitos indesejáveis pequenos, com os riscos de hemorragia intracraniana. Julgamento baseado em consenso clínico.
Balanco entre riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência:	Moderada	Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.
Recursos requeridos:	Negligenciáveis	Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

## QUESTÃO 2. Deve-se administrar alteplase a pacientes com tempo de sintomas > 4,5 horas?

Por não haver indicação em bula aprovada pela ANVISA para a indicação de janela de sintomas >4,5 horas, este medicamento não é recomendado neste PCDT. No entanto, por se tratar de uma dúvida clínica, a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia foram realizadas.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo e com tempo de sintomas > 4,5 horas

**Intervenção:** Alteplase

**Comparador:** Outros trombolíticos ou placebo

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL), Stroke Impact Scale (SIS); Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

### Métodos e resultados da busca:

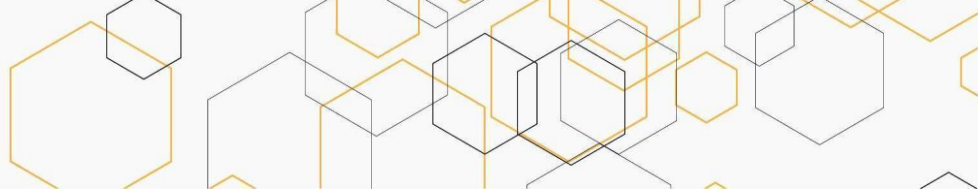
Para a tomada de decisão, foram utilizadas as estratégias de busca apresentadas no Quadro 4 para localizar as novas evidências acerca da questão. Para responder a cada pergunta clínica foram consideradas revisões sistemáticas de adequada qualidade metodológica e recentes e/ou ensaios clínicos randomizados. Para a seleção dos estudos, resolução das duplicatas e possíveis conflitos foi utilizado o aplicativo Rayyan. Essa etapa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Os resultados foram extraídos em um formulário padronizado e foram analisados utilizando o software Revman 5.4.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo e com tempo de sintomas > 4,5 horas

(b) Tipo de intervenção: Alteplase





(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale* (SS-QoL), *Stroke Impact Scale* (SIS); Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

### **Resultados da busca:**

Na tomada de decisão, foram considerados os resultados de dois estudos avaliando o uso de alteplase em pacientes com AVCi e tempo de início dos sintomas >4,5 horas <sup>7,8</sup>. Os resultados das etapas de seleção dos estudos estão detalhados na Figura 2.

### **Análise e apresentação dos resultados:**

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta ROB 2.0 da Cochrane por dois autores. Os dados dos dois estudos incluídos foram apresentados por meio de gráficos de floresta. O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos aleatórios e as medidas sumárias dos dados dicotômicos foram apresentadas utilizando RR com IC 95%.

### **Resumo das Evidências:**

Não houve diferenças no desfecho mortalidade (RR 1,39; IC 95% 0,72 a 2,66; Figura 4), independência funcional (mRS 0-2) (RR 1,13; IC 95% 0,90 a 1,42; Figura 5), independência funcional (mRS 0-1) (RR 1,21; IC 95% 0,89 a 1,65; Figura 6; hemorragia intracraniana sintomática (RR 5,29; IC95% 0,93 a 30,14; Figura 7). Em relação ao perfil de segurança da alteplase, não foi possível detectar diferença na incidência de EAs sérios entre usar alteplase quando comparado ao placebo (RR 1,09; IC95% 0,68 a 1,82). Entretanto, foi possível verificar um sucesso da realização maior em pacientes que utilizaram alteplase quando comparado ao placebo (RR 1,71; IC% 95% 1,31 a 2,23).



Figura 4. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para mortalidade em 90 dias

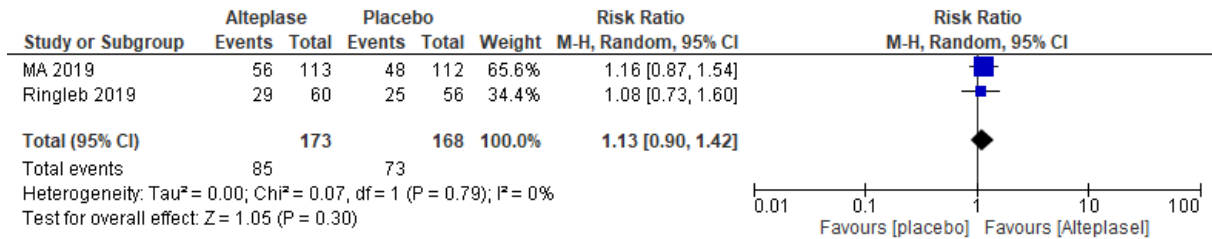


Figura 5. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para o desfecho independência funcional (mRS 0-2)

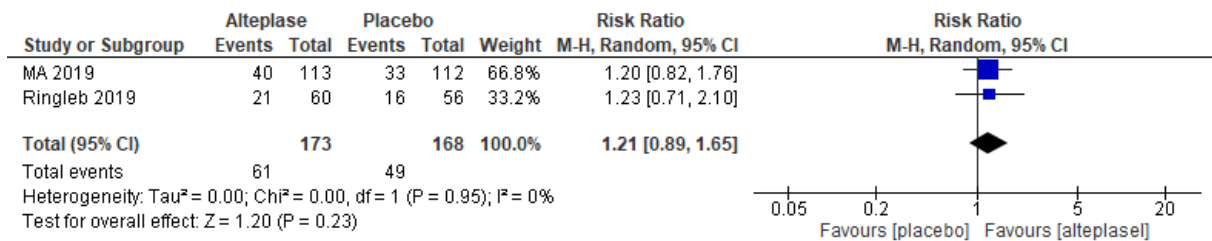


Figura 6. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para o desfecho independência funcional (mRS 0-1)

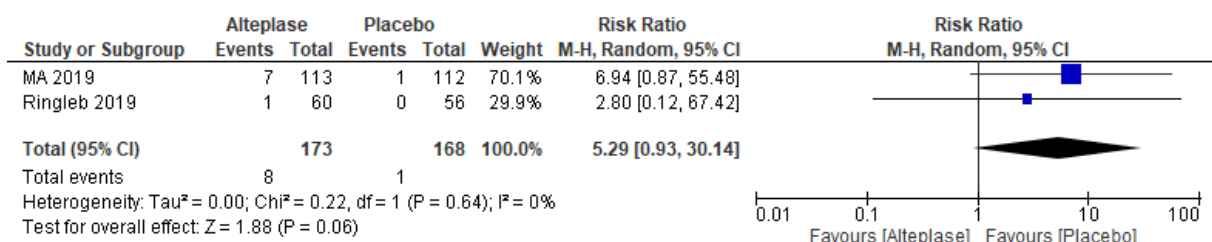


Figura 7. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para Hemorragia Intracraniana Sintomática até 36h

Para os desfechos independência funcional (avaliados com a mRS 0-1 e mRS 0-2), foi julgado que há algumas preocupações quanto ao risco de viés geral para os estudos de Ma e Ringleb<sup>7,8</sup>, devido a presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização, desvio da intervenção pretendida e medida do desfecho. Para os desfechos mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática, também foi julgado que há algumas preocupações quanto ao risco de viés geral nos

estudos de Ma e Ringleb <sup>7,8</sup>, devido a presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização e desvio das intervenções pretendidas. Para o desfecho recanalização, o risco de viés foi considerado baixo. Já para o desfecho eventos adversos sérios, foi julgado que há algumas preocupações quanto ao risco de viés geral nos estudos de Ma e Ringleb <sup>7,8</sup>, devido a presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização e desvio das intervenções pretendidas. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na Figura 8.

ID	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Ma 2019A	Independencia Funcional 0-1	+	+	+	!	+	!
Ma 2019B	Independencia Funcional 0-2	+	+	+	!	+	!
Ma 2019C	Mortalidade em 90 dias	+	+	+	+	+	+
Ma 2019D	HI Sintomática	+	+	+	+	+	+
Ma 2019E	Recanalização em 24hr	+	+	+	+	+	+
Ringleb 2019A	Independencia Funcional 0-1	!	!	+	!	+	!
Ringleb 2019B	Independencia Funcional 0-2	!	!	+	!	+	!
Ringleb 2019C	Mortalidade em 90 dias	!	!	+	+	+	!
Ringleb 2019C	HI Sintomática	!	!	+	+	+	!
Ringleb 2019E	Eventos Adversos sérios	!	!	+	+	+	!

**+** Baixo risco

**!** Alguma preocupação

**-** Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvio das intervenções pretendidas

D3 Dados perdidos do desfecho

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção do resultado relatado

Figura 8. Risco de viés dos estudos Ma <sup>39</sup> e Ringleb <sup>40</sup> avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane

### Perfil de evidências:

O Quadro 6 apresenta o perfil de evidências, com os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos mortalidade, independência funcional (mRS 0-1; mR 0-2), EAs sérios, hemorragia intracraniana sintomática e sucesso de recanalização.



Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência do uso da alteplase em pacientes com AVCi em pacientes com tempo de sintomas maior que 4,5 horas

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Mortalidade (seguimento: 90 dias)</b>											
2	ECR	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	20/173 (11,6%)	14/168 (8,3%)	RR 1,39 (0,72 para 2,66)	32 mais por 1.000 (de 23 menos para 138 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-2)</b>											
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	85/173 (49,1%)	73/168 (43,5%)	RR 1,13 (0,90 para 1,42)	56 mais por 1.000 (de 43 menos para 182 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)</b>											

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
2	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	61/173 (35,3%)	49/168 (29,2%)	RR 1,21 (0,89 para 1,65)	61 mais por 1.000 (de 32 menos para 190 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Eventos adversos sérios</b>											
1	ECR	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	21/60 (35,0%)	18/56 (32,1%)	RR 1,90 (0,65 para 1,82)	289 mais por 1.000 (de 113 menos para 264 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Hemorragia Intracraniana Sintomática (seguimento: 36 horas)</b>											
2	ECR	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave	muito grave <sup>e</sup>	nenhum	8/173 (4,6%)	1/169 (0,6%)	RR 5,29 (0,93 para 30,14)	25 mais por 1.000 (de 0 menos para 172 mais)	⊕○○○ Muito baixa
<b>Recanalização (seguimento: 24 horas)</b>											

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	72/107 (67,3%)	43/109 (39,4%)	RR 1,71 (1,31 para 2,23)	280 mais por 1.000 (de 122 mais para 485 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo; ECR: Ensaio Clínico Randomizado

#### Explicações

- Diminuído um nível devido a limitação metodológica (incerteza quanto ao cegamento dos avaliadores em dois estudos e um estudo com incerteza quanto ao processo de randomização e quanto a desvios da intervenção pretendida)
- Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos e intervalo de confiança amplo
- Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos
- Diminuído um nível devido a limitações metodológicas (um estudo com incerteza quanto ao processo de randomização e desvios da intervenção pretendida)
- Diminuído dois níveis devido a presença de poucos eventos e intervalo de confiança muito amplo



### **QUESTÃO 3. Deve-se administrar alteplase a pacientes com tempo de sintomas indeterminado ou wake up stroke?**

Questão removida do painel, uma vez que o tempo indeterminado e *wake-up* está incluído nas Questões 1 e 2, sendo considerado o último momento em que o paciente foi visto bem para determinar a terapia. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com tempo de sintomas indeterminado ou *wake-up*

**Intervenção:** Alteplase

**Comparador:** Outros trombolíticos ou placebo

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

### **Métodos e resultados da busca:**

Foram utilizadas as mesmas estratégias de busca apresentadas no quadro 4. Para a seleção e resolução das duplicatas e possíveis conflitos foi utilizado o aplicativo Rayyan. Essa etapa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Os resultados foram extraídos em um formulário padronizado e foram analisados utilizando o software Revman 5.4.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com tempo de sintomas indeterminado ou *wake-up*

(b) Tipo de intervenção: Alteplase

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado



(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale* (SS-QoL), *Stroke Impact Scale* (SIS); Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

### **Resultados da busca:**

Na tomada de decisão, foram considerados os resultados de 2 estudos avaliando o uso de alteplase em pacientes com AVCi e tempo de início dos sintomas >4,5 horas<sup>9,10</sup>. O processo de seleção já foi detalhado na Figura 2.

### **Análise e apresentação dos resultados:**

Devido aos estudos apresentarem desfechos clínicos diferentes, não foi possível realizar metanálises. Assim, os resultados foram descritos narrativamente e as medidas de efeitos foram calculadas individualmente.

### **Resumo das evidências:**

Para responder a esta pergunta, foram utilizados dois ECRs<sup>9,10</sup>. Devido aos estudos não apresentarem desfechos clínicos semelhantes, não foi possível realizar metanálises.

Um ECR<sup>9</sup> objetivando avaliar a alteplase versus placebo na independência funcional apresentou uma maior proporção de pacientes no grupo alteplase (131/246; 53%) com independência funcional (conforme avaliado pela Escala modificada de Rankin 0-1) quando comparado com os pacientes que utilizaram placebo (102/244; 48%) em um tempo de seguimento de 90 dias (RR: 1,27, IC95%: 1,05 a 1,54). O mesmo efeito positivo foi verificado quando a qualidade de vida foi avaliada pela escala EQ-5D (quanto maior o score, melhor). Observou-se uma ligeira melhora na qualidade de vida em 90 dias dos pacientes que receberam alteplase quando comparado ao grupo placebo (Diferença de média (DM) 0,5 pontos; IC95% 0,90 a 0,10). Em relação ao perfil de segurança, não foi possível detectar

diferença para os desfechos mortalidade (RR 3,24; IC95%0,90 a 11,63), hemorragia intracraniana sintomática (RR 1,62; IC95% 0,81 a 3,24); hemorragia parenquimatosa tipo 2 (RR 1,62; IC95% 0,81 a 3,24). Um outro estudo (Michel,2012) também avaliando alteplase versus placebo em pacientes com tempo de sintomas indeterminado ou *wake up* e evidenciou que mais pacientes no grupo alteplase obteve escala funcional de Rankin 0-2 (4/6;66,7%) quando comparado ao placebo (1/ 6; 16,7%). Foi observado também, que o número de pacientes que alcançaram o sucesso de recanalização foi maior no grupo que recebeu alteplase (3/4;75%) quando comparado ao grupo placebo (1/5; 20%), entretanto não foi observada diferença estatisticamente significativa para ambos os desfechos clínicos com considerável imprecisão em relação a magnitude do efeito.

A análise do risco de viés desses estudos está descrita na figura 9. Para os desfechos independência funcional (avaliados com a mRS 0-1 e mRS 0-2), o risco de viés geral variou entre baixo risco e algumas preocupações para os estudos de Michel e Thomalla <sup>9,10</sup>, devido a presença de algumas preocupações quanto à medida do desfecho. Para os desfechos mortalidade, hemorragia intracraniana sintomática, hemorragia parenquimatosa tipo 2 e recanalização, o risco de viés foi considerado baixo. Para qualidade de vida, foi julgado que há algumas preocupações quanto ao risco de viés geral nos estudos de Thomalla <sup>9</sup>, devido a presença de algumas preocupações quanto à medida do desfecho. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na Figura 9.

ID	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Tomalla 2018A	Independência Funcional 0-1	+	+	+	!	+	!
Tomalla 2018B	Qualidade de vida por EQ-5D	+	+	+	!	+	!
Tomalla 2018C	HI Sintomática	+	+	+	+	+	+
Tomalla 2018D	Morte em 90 dias	+	+	+	+	+	+
Tomalla 2018E	Hemorragia Parenquimatosa tipo 2	+	+	+	+	+	+
Michel 2011A	Independência funcional 0-2	+	+	+	+	+	+
Michel 2011B	Mortalidade em 90 dias	+	+	+	+	+	+
Michel 2011C	Recanalização em 24hr	+	+	+	+	+	+
Michel 2011D	HI Sintomática em 24hr	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco  
! Alguma preocupação  
- Alto Risco

D1 Processo de randomização  
 D2 Desvio das intervenções pretendidas  
 D3 Dados perdidos do desfecho  
 D4 Medida do desfecho  
 D5 Seleção do resultado relatado

Figura 9. Risco de viés do estudo Thomalla e Michel <sup>9,10</sup> avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane

### Perfil de evidências:

O Quadro 7 apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos mortalidade, independência funcional (mRS 0-1; mR 0-2); hemorragia intracraniana sintomática, hemorragia parenquimatosa tipo 2, sucesso recanalização e qualidade de vida.



Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência do uso da alteplase em pacientes com AVCi em pacientes com tempo de sintomas indeterminado ou *wake-up* stroke

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Mortalidade (seguimento: 90 dias)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	10/251 (4,0%)	3/244 (1,2%)	RR 3,24 (0,90 para 11,63)	28 mais por 1.000 (de 1 menos para 131 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Independência Funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-2)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	4/6 (66,7%)	1/6 (16,7%)	RR 4,00 (0,61 para 26,12)	500 mais por 1.000 (de 65 menos para 1.000 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)</b>											

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	131/246 (53,3%)	102/244 (4,8%)	RR 1,27 (1,05 para 1,54)	113 mais por 1.000 (de 21 mais para 226 mais)	⊕⊕○○ Moderada
<b>Hemorragia intracraniana sintomática (avaliado com: Critério NINDS)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	20/251 (8,0%)	12/244 (4,9%)	RR 1,62 (0,81 para 3,24)	30 mais por 1.000 (de 9 menos para 110 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (seguimento: 36h)</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	nenhum	10/251 (4,0%)	1/244 (2,3%)	RR 9,72 (1,25 para 75,37)	198 mais por 1.000 (de 6 mais para 1.000 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Recanalização (seguimento: 24 horas)</b>											

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>a</sup>	não grave	3/4 (75%)	1/5(20%)	RR 3,75 (0,59 para 23,66)	550 mais por 1.000 ( de 82 menos para 1.000 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Qualidade de vida (seguimento: 90 dias; avaliado com: EQ-5D) - 0-10, quanto menor, melhor.</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	246	244	-	DM 0,5 menor (0,9 menor para 0,1 menor)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risco relativo; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; DM: Diferença de média

#### Explicações

- a. Diminuído dois níveis devido a pouquíssimos eventos e amplo IC
- b. Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos
- c. Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos ou o tamanho amostral pequeno



#### **QUESTÃO 4. Deve-se usar tenecteplase como alternativa para a trombólise?**

Por não apresentar indicação aprovada pela ANVISA em bula para o tratamento de AVCi, este Protocolo não recomenda o uso de tenecteplase. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica, foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo

**Intervenção:** Tenecteplase

**Comparador:** Alteplase ou outros trombolíticos ou placebo

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

#### **Métodos e resultados da busca:**

Para responder a esta pergunta, foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Embase, Cochrane, e Epistemonikos até o dia 29 de julho de 2021. As estratégias estão descritas no Quadro 8. Para a seleção e resolução das duplicatas e possíveis conflitos foi utilizado o aplicativo Rayyan. Essa etapa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Os resultados foram extraídos em um formulário padronizado e foram analisados utilizando o software Revman 5.4.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo

(b) Tipo de intervenção: Tenecteplase

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem;

Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

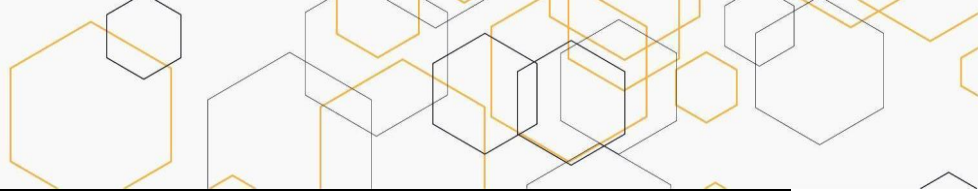
Quadro 8. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso da tenecteplase

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed - 29/07/21	<p>#1 "Ischemic Stroke"[Mesh] OR Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Stroke* OR Cryptogenic Embolism Stroke* OR Acute Ischemic Stroke*</p> <p>#2 "Tenecteplase"[Mesh] OR Metalyse OR TNKase</p> <p>#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#4 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR</p>	162



Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative synthes*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal:__jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#5 #3 OR #4</p> <p>#6 (animals NOT humans)</p> <p>#7 - #1AND #2 AND #5 AND #6 NOT #7</p>	
EMBASE - 29/07/21	<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>	122

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#2 'tenecteplase'/exp OR tenecteplase OR metalyse OR 'TNK tPA' OR TNKase</p> <p>#3 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#4 '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 #3 OR #4</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #5</p>	



Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
Cochrane Library - 29/07/21	#1 MeSH descriptor: [Ischemic Stroke] explode all trees #2 Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Ischemic Stroke* OR Cryptogenic Stroke* OR Cryptogenic Embolism Stroke* OR Acute Ischemic Stroke* #3 MeSH descriptor: [Tenecteplase] explode all trees #4 Metalyse OR TNKase #5 #1 OR #2 #6 #3 OR #4 #7 #5 AND #6	56
Lilacs via Portal BVS - 29/07/21	mh:"Brain Ischemia" OR (Brain Ischemias) OR (Cerebral Ischemia) OR (Cerebral Ischemias) OR (Encephalopathy, Ischemic) OR (Ischemia, Brain) OR (Ischemia, Cerebral) OR (Ischemias, Cerebral) OR (Ischemic Encephalopathies) OR (Ischemic Encephalopathy) OR( Ischemic Stroke*) OR (Cryptogenic Ischemic Stroke*) OR (Cryptogenic Stroke*) OR (Cryptogenic Embolism Stroke*) OR (Acute Ischemic Stroke*) OR mh:C10.228.140.300.150\$ OR mh:C14.907.253.092\$  AND  mh:"Tenecteplase" OR Metalyse OR TNKase OR mh:D08.811.277.656.300.760.875.500\$ OR mh:D08.811.277.656.959.350.875.500\$ OR mh:D12.776.124.125.662.768.500\$  Filter: Lilacs	1
Epistemonikos - 29/07/21	(title:(“Ischemic Stroke”) OR abstract:(“Ischemic Stroke”)) AND (title:(tenecteplase) OR abstract:(tenecteplase))	15

### Resultados da busca:

Para responder a esta pergunta, foram incluídos 6 ensaios clínicos randomizados, dos quais dois foram encontrados por meio de buscas manuais por meio de listas de referências dos artigos incluídos. O processo de seleção é detalhado na Figura 10.

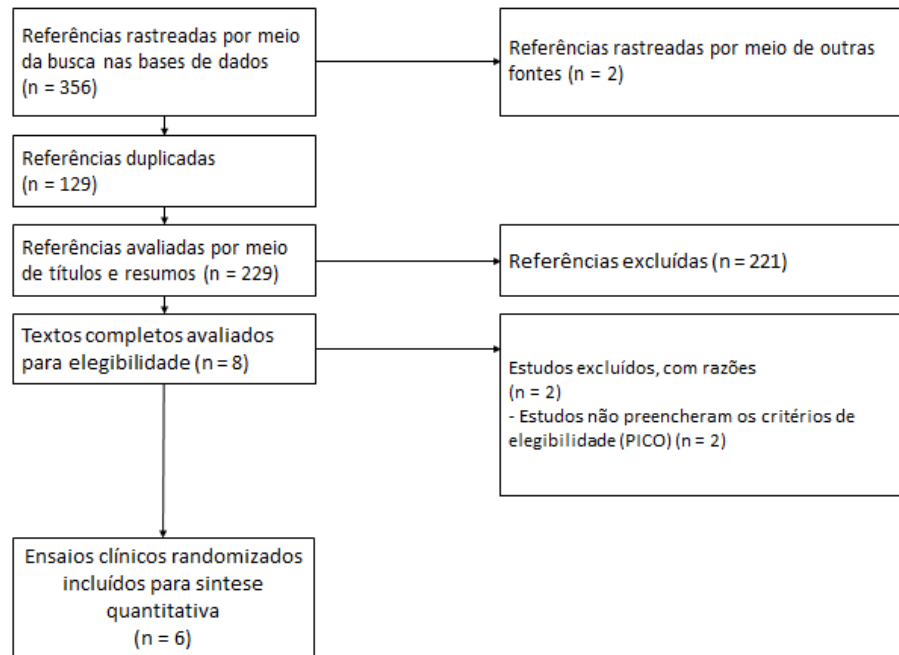


Figura 10. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

### Análise e apresentação dos resultados:

Dentre os estudos incluídos, 4 avaliaram pacientes com lesão de grandes vasos <sup>11-14</sup> e 2 avaliaram pacientes com ou sem lesão de grandes vasos <sup>15,16</sup>. Os dados de todos os estudos foram agrupados em metanálise, apresentando subgrupos considerando o tipo de lesão, no intuito de verificar se o tipo de lesão impacta nas estimativas finais de efeito.

### Resumo das evidências:

Seis ensaios clínicos randomizados avaliaram a tenecteplase quando comparado a alteplase para independência funcional (mRS 0-1). Observou-se uma proporção maior de pacientes no grupo tenecteplase (45,2%) com independência funcional mRS 0-1 quando comparado a alteplase (34,2%); (RR 1,30; IC 95% 1,04 a 1,62; Figura 11). Em relação ao perfil de segurança da tecnologia, não foi possível detectar diferença entre usar tenecteplase ou alteplase para os desfechos mortalidade (RR 0,97; IC95% 0,57 a 1,64; Figura 12), hemorragia intracraniana sintomática (RR 0,79; IC 95% 0,34 a 1,84; Figura 13) e qualquer hemorragia (RR: 0,62; IC95%: 0,32 a 1,20; Figura 14).

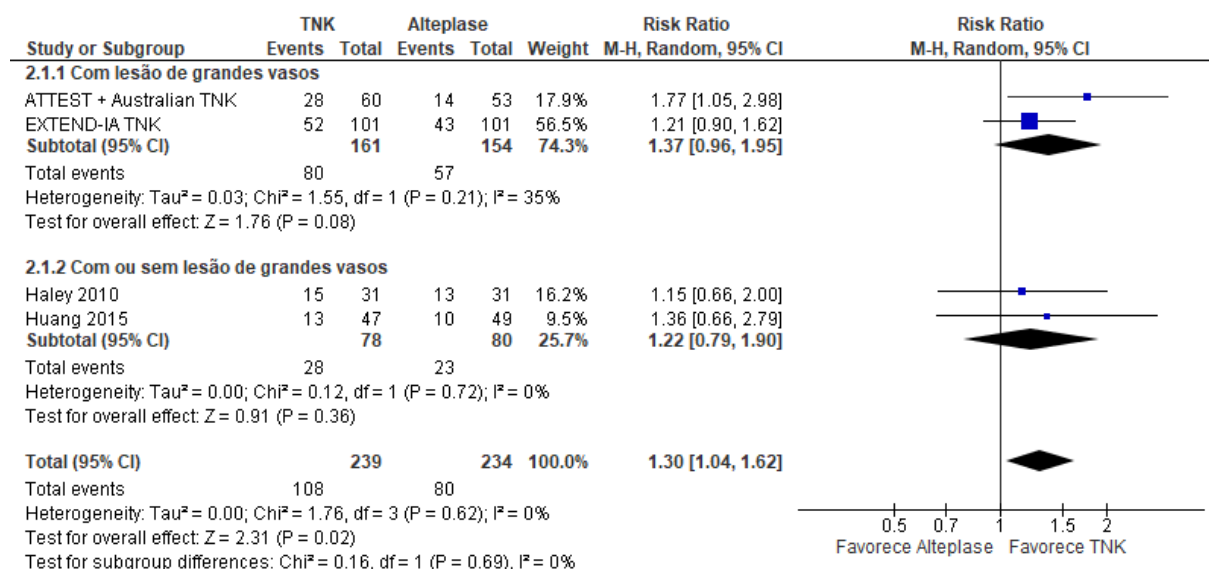


Figura 11. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para independência funcional mRS 0-1)

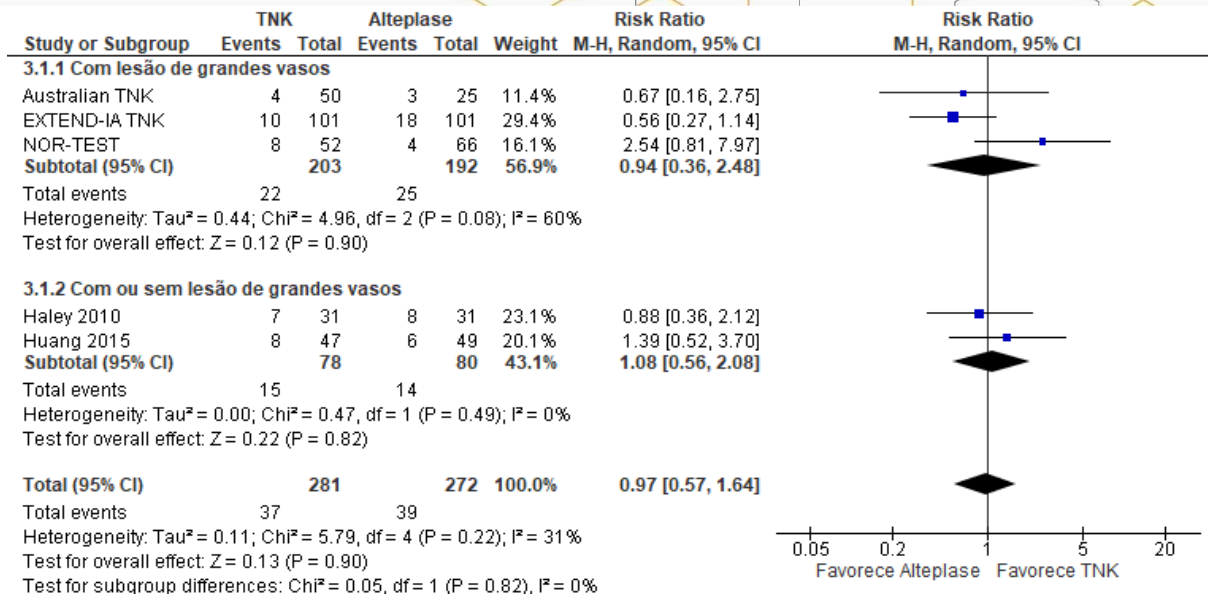


Figura 12. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para mortalidade

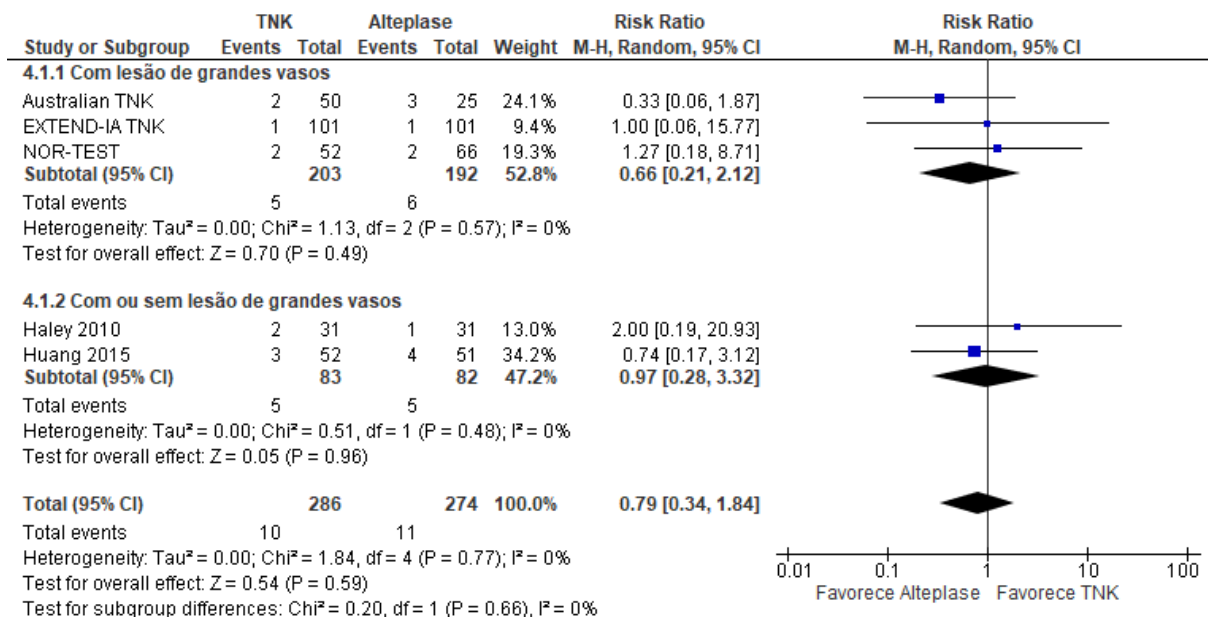


Figura 13. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para hemorragia intracraniana sintomática

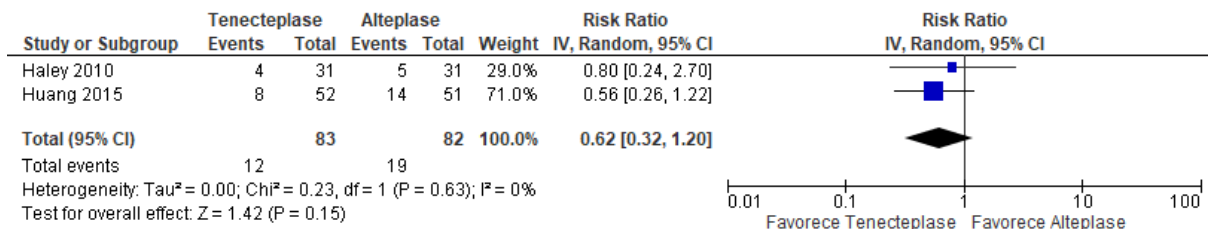


Figura 14. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para qualquer hemorragia

Para os desfechos independência funcional (avaliados com a mRS 0-1), mortalidade, hemorragia sintomática, o risco de viés geral variou entre algumas preocupações e alto risco, devido a presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização e desvio da intervenção pretendida. Para os desfechos qualquer hemorragia e recanalização, o risco de viés geral foi julgado como algumas preocupações, devido a presença de algumas preocupações quanto ao processo de randomização e desvio da intervenção pretendida. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na Figura 15.

ID	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Haley 2010 a	Independência funcional	!	+	+	+	+	!
Haley 2010b	Hemorragia intracraniana sintomática	!	+	+	+	+	!
Haley 2010c	Qualquer hemorragia	!	+	+	+	+	!
Haley 2010d	Mortalidade	!	+	+	+	+	!
Huang 2015a	Independência funcional	+	!	+	+	+	!
Huang 2015b	Hemorragia intracraniana sintomática	+	!	+	+	+	!
Huang 2015c	Qualquer hemorragia	+	!	+	+	+	!
Huang 2015d	Mortalidade	+	!	+	+	+	!
Huang 2015e	Recanalização	+	!	+	+	+	!
EXTEND-IA TNKa	Independência funcional	!	!	+	+	+	!
EXTEND-IA TNKb	Mortalidade	!	!	+	+	+	!
EXTEND-IA TNKc	Hemorragia intracraniana sintomática	!	!	+	+	+	!
Australian TNKa	Mortalidade	+	!	+	+	+	!
Australian TNKb	Hemorragia intracraniana sintomática	+	!	+	+	+	!
ATTEST + Australian TNK	Independência funcional	!	-	!	+	!	-
NOR-TESTa	Mortalidade	-	!	+	+	+	-
NOR-TESTb	Hemorragia intracraniana sintomática	-	!	+	+	+	-

+ Baixo risco  
! Algumas preocupações  
- Alto risco

D1 Processo de randomização  
 D2 Desvio das intervenções pretendidas  
 D3 Dados perdidos do desfecho  
 D4 Medida do desfecho  
 D5 Seleção do resultado relatado

Figura 15. Risco de viés dos estudos Haley<sup>47</sup> Australian TNK<sup>44</sup>, EXTEND -IA TNK<sup>45</sup>, ATTEST + Australian TNK<sup>43</sup>, NOR-TEST<sup>46</sup>, Huang<sup>48</sup> avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane

### Perfil de evidências:

O Quadro 9 apresenta o perfil de evidências, com os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos independência funcional, mortalidade, hemorragia intracraniana sintomática.





Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência do uso de tenecteplase versus alteplase em pacientes com AVCi.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisões	Outras considerações	Tenecteplase	Alteplase	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
<b>Independência Funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)</b>											
4	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	108/239 (45,2%)	80/234 (34,2%)	RR 1,30 (1,04 para 1,62)	10 mais por 100 (de 1 mais para 21 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Mortalidade (seguimento: 90 dias)</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	37/281 (13,2%)	39/272 (14,3%)	RR 0,97 (0,57 para 1,64)	0 a cada 100 (de 6 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Hemorragia Intracraniana Sintomática (seguimento: 90 dias)</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	10/286 (3,5%)	11/274 (4,0%)	RR 0,79	1 menos por 100	⊕⊕○○ Baixa



## **QUESTÃO 5. Deve-se realizar trombectomia mecânica em pacientes com lesões dos grandes vasos e com janela de sintomas menor do que 8h?**

**Recomendação 2:** Recomendamos utilizar trombectomia mecânica em pacientes com oclusão envolvendo a artéria carótida interna intracraniana, o primeiro segmento da artéria cerebral média (M1) ou ambos com início de sintomas até 8 horas (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com lesões dos grandes vasos e com janela de sintomas menor do que 8h.

**Intervenção:** Trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico otimizado

**Comparador:** Melhor tratamento clínico otimizado

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

### **Métodos e resultados da busca:**

Para responder essa pergunta, foram utilizadas as referências e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec. Adicionalmente, foi realizada no dia 29 de julho de 2021, uma atualização da busca descrita no relatório, contemplando as bases Central, Pubmed, Embase Lilacs e Epistemonikos. Foram consideradas revisões sistemáticas de adequada qualidade metodológica e recentes e na ausência destas, ensaios clínicos randomizados. Foi utilizada uma única estratégia de busca para as questões sobre trombectomia mecânica (Questões 5, 6 e 7). As estratégias estão descritas no Quadro 10.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com tempo de sintomas < 8h

(b) Tipo de intervenção: Trombectomia mecânica

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

Quadro 10. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos randomizados sobre o uso da tromboectomia

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed 29/07/21	#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 29/07/21	<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</p>	259

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>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>	
Cochrane Library 29/07/21	endovascular thrombectomy	140
Lilacs via Portal BVS 29/07/21	endovascular thrombectomy AND metanalysis Filter: Lilacs	0
Epistemonikos 29/07/21	(title:(“Ischemic Stroke”) OR abstract:(“Ischemic Stroke”)) AND (title:(Thrombectomy) OR abstract:(Thrombectomy))	380

### **Resultados da busca:**

Para responder essa pergunta, foram utilizadas as referências e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação n° 589 da CONITEC<sup>17</sup>. Neste relatório, foram incluídos 9 artigos <sup>18-26</sup>.

Adicionalmente foi realizada uma atualização da busca descrita no relatório, contemplando as bases Central, Pubmed, Embase, Lilacs e Epistemonikos. Os resultados da busca totalizaram 790 referências. Não foram localizados estudos adicionais. Todo o processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 16.

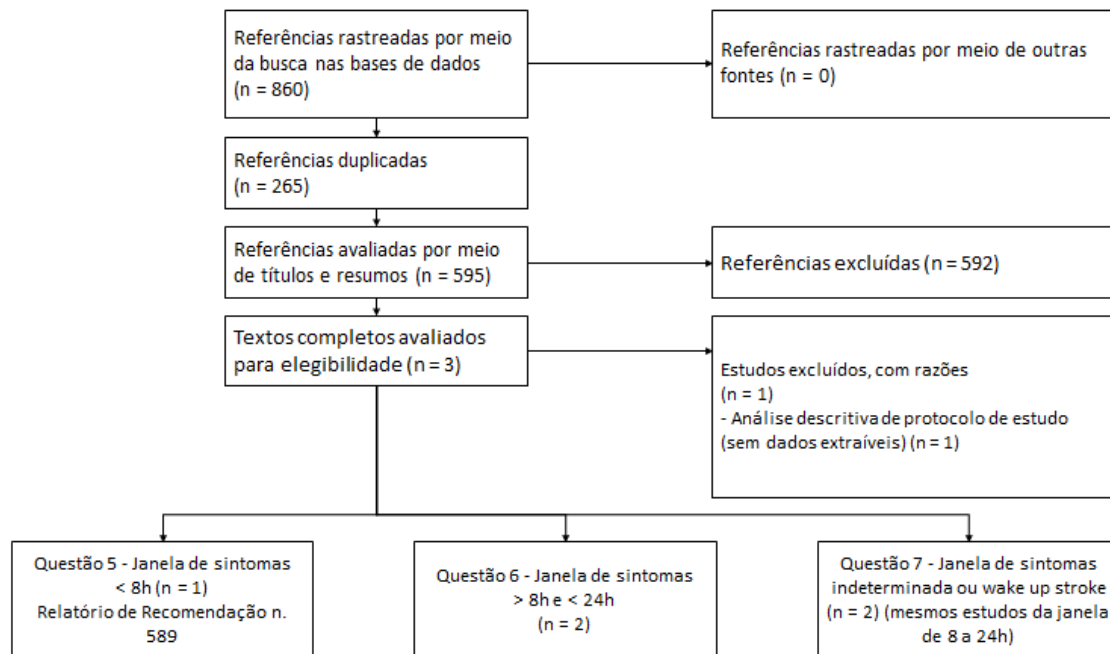


Figura 16. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

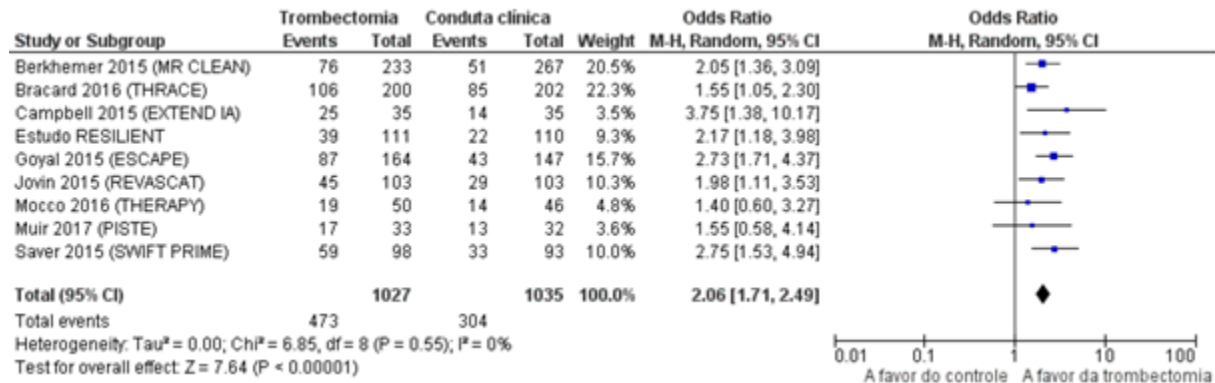
### **Análise e apresentação dos resultados:**

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta ROB 1.0 da Cochrane. Os dados dos estudos incluídos foram apresentados por meio de gráficos de floresta. O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos aleatórios e as medidas sumárias dos dados dicotômicos foram apresentadas utilizando OR com IC 95%.

### **Resumo das evidências:**

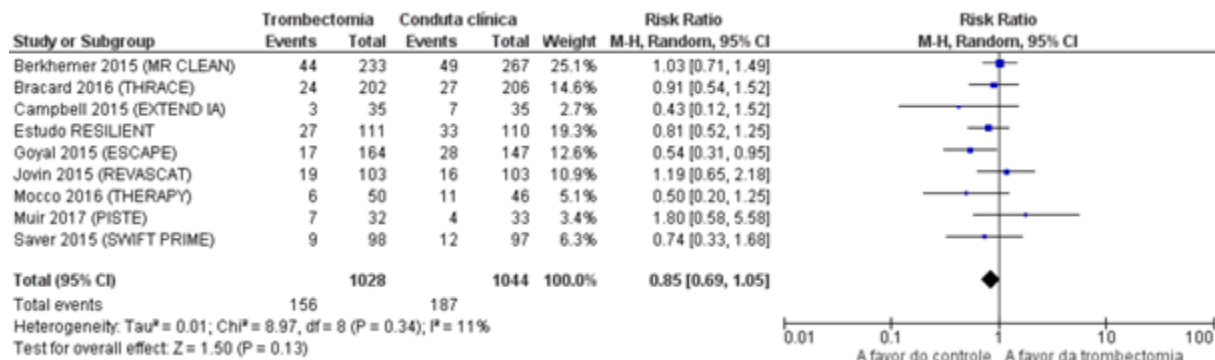
Para responder a esta pergunta, foram utilizadas as referências e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec<sup>17</sup>. Neste Relatório, foram consideradas para as sínteses da evidência, três revisões sistemáticas com metanálises e o estudo brasileiro RESILIENT<sup>26</sup>. Deste modo, foram encontradas evidências mostrando uma diferença significativa na independência funcional (conforme avaliado pela Escala modificada de Rankin 0-2) entre pacientes com AVCi que

receberam trombectomia mecânica em 90 dias (OR 2,06; IC95% 1,71-2,49; 9 estudos; 2072 participantes; Figura 17) quando comparado aos que receberam o melhor tratamento clínico. Não foi possível detectar diferença entre os grupos quanto ao risco de morte em 90 dias (OR: 0,85; IC95% 0,69-1,05; Figura 18). Também não foi possível detectar diferenças entre os grupos quanto ao risco de hemorragia intracraniana sintomática (OR: 1,20; IC95% 0,78-1,84; Figura 19).



Fonte: Relatório de Recomendação N°589 da CONITEC de Novembro de 2020

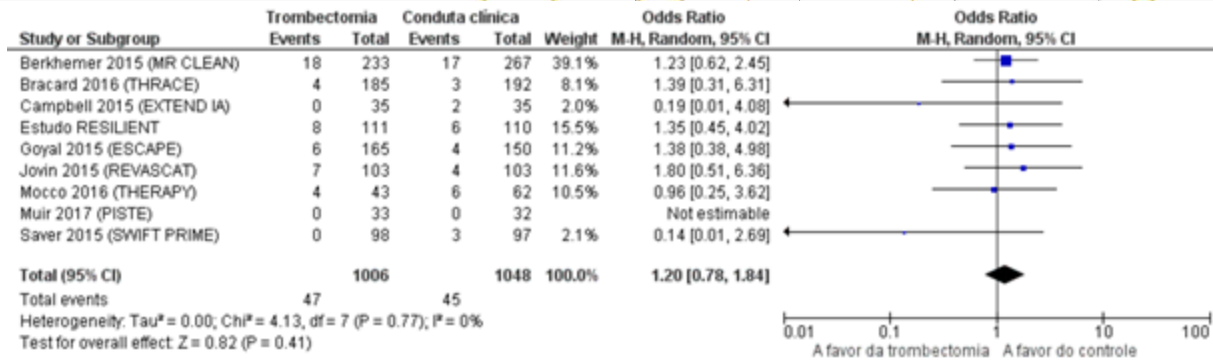
Figura 17. Forest plot da comparação da Trombectomia vs. Melhor tratamento clínico para Independência funcional (mRS 0-2)



Fonte: Relatório de Recomendação N°589 da CONITEC de Novembro de 2020

Figura 18. Forest plot da comparação da Trombectomia vs. Melhor tratamento clínico para mortalidade em 90 dias.





Fonte: Relatório de Recomendação N°589 da CONITEC de Novembro de 2020

Figura 19. Forest plot da comparação da Trombectomia vs. Melhor tratamento clínico para hemorragia intracraniana sintomática

Foram utilizadas as análises do risco de viés dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação N° 589. O risco de viés nos estudos incluídos foi considerado não grave para os estudos que avaliaram o desfecho hemorragia intracraniana sintomática. Para todos os demais desfechos, existiu uma grave limitação metodológica, devido ao risco de viés alto nos estudos incluídos.

### Justificativa para a recomendação:

A trombectomia mecânica para janela de sintomas de até 8 horas foi recentemente incorporada no SUS e apresenta evidências científicas importantes de sua efetividade e segurança.

### Considerações gerais para implementação:

Sua utilização é indicada em pacientes adultos diagnosticados com AVCi, com início dos sintomas de até 8h (definido como o momento em que o paciente foi visto pela última vez em um estado normal de saúde), seguindo os demais critérios de elegibilidade que serão descritos a seguir.

Crerios de inclusao:

- Adultos com 18 anos de idade ou mais;
- Casos com uma oclusao envolvendo a artéria carótida interna intracraniana, o primeiro segmento da artéria cerebral média (M1) ou ambos que puderam ser tratados dentro de 8 horas após o início dos sintomas;

- Casos com uma pontuação de pré-ataque de 0 ou 2 na escala modificada de Rankin (variação de 0 [sem sintomas] a 6 [morte]);
- Casos com uma pontuação de 6 ou mais no National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; intervalo de 0 a 42, com valores mais altos indicando déficit mais grave) na apresentação.

Critérios de exclusão baseados nos exames de imagem:

- Evidência de hemorragia intracraniana recente;
- Presença de um grande infarto, conforme definido por um escore de tomografia computadorizada precoce do *Alberta Stroke Program (ASPECTS)* inferior a 6 (faixa de 0 a 10, com valores mais altos indicando menor carga de infarto) na TC ou inferior a 5 na difusão-imagem de ressonância magnética ponderada (MRI).

O painel de especialistas considerou importante ressaltar os seguintes aspectos para a implementação da trombectomia mecânica:

- A criação de Centro de Atendimento de Urgência ao AVC Tipo IV que compreenderia os Centros habilitados para realização da trombectomia, tendo nestes locais estrutura física, recursos humanos e materiais específicos do procedimento;
- Atualização do documento do Ministério da Saúde que descreve a linha de cuidados em AVC na rede de atenção às urgências e emergências.

A trombectomia mecânica é uma tecnologia já incorporada no SUS e, portanto, não há considerações a respeito de potencial dificuldade de implementação.

## Perfil de evidências:

O Quadro 11 apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos mortalidade, independência funcional (mRS 0-1) e hemorragia intracraniana sintomática.

Quadro 11. Avaliação da certeza da evidência do uso de trombetomia mecânica em pacientes com lesões de grandes vasos e com janela de sintomas menor do que 8 horas

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombetomia	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Independência Funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)</b>											
6	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	Nenhum	240/833 (28,8%)	141/847 (16,6%)	OR 2,05 (1,58 para 2,64)	124 mais por 1.000 (de 73 mais para 179 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Escala de Rankin modificada (0 - 2) em 90 dias (seguimento: média 90 dias)</b>											
2062 (9 ECRs)	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	473/1027 (46.1%)	304/1035 (29.4%)	OR 2.06 (1.71 para 2.49)	168 mais por 1.000 (de 122 mais para 215 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Mortalidade (seguimento: 90 dias)</b>											
9	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	Nenhum	187/1028 (18,2%)	156/1044 (14,9%)	OR 0,85 (0,69 para 1,05)	20 menos por 1.000 (de 41 menos para 6 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Hemorragia intracraniana sintomática (seguimento: 90 dias)</b>											
9	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	47/1006 (4,7%)	45/1048 (4,3%)	OR 1,20 (0,78 para 1,84)	8 mais por 1.000 (de 9 menos para 33 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada

IC: Intervalo de Confiança; OR: Odds ratio; ECR: Ensaio Clínico Randomizado

**Explicações**

a. Diminuído um nível devido a limitações metodológicas - estudos com alto risco viés.

b. Diminuído em 1 nível por poucos eventos e IC amplo.



### Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

A Tabela 2 apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da trombectomia mecânica para o tratamento de pacientes com AVCi com janela de sintomas de até 8h, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela 2. Processo de tomada de decisão referente ao uso da trombectomia mecânica no tratamento de pacientes com AVCi e janela de sintomas de até 8 horas.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, incluindo aumento do número de pacientes com independência funcional (mRS 0-1 e mRS 0-2) em 90 dias
Efeitos indesejáveis	Trivial	A maioria dos painelistas considera os efeitos indesejáveis triviais, sem diferença entre grupos para os efeitos indesejáveis. Julgamento baseado em consenso clínico.
Balço entre riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência:	Moderada	Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.
Custo-efetividade	A favor da intervenção	Uma análise de custo-efetividade foi apresentada no Relatório 589, indicando que a trombectomia mecânica é custo-efetiva.
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

**QUESTÃO 6. Deve-se realizar trombectomia mecânica em pacientes com lesões dos grandes vasos e com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h?**

**Recomendação 3:** Recomendamos a trombectomia mecânica em pacientes com janela de sintomas entre 8 e 24 horas (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Adultos diagnosticados com AVCi agudo com lesões dos grandes vasos e com janela de sintomas maior do que 8h e menor do que 24h

**Intervenção:** trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico otimizado

**Comparador:** melhor tratamento clínico otimizado

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliado por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

### **Métodos e resultados da busca:**

Para responder essa pergunta, foram utilizadas as referências dos dois ensaios clínicos randomizados e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 677/2021, relativo à proposta de incorporação da trombectomia mecânica para AVCi com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h. Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Embase, Cochrane, e Epistemonikos até o dia 29 de julho de 2021. Foi utilizada uma única estratégia de busca para as questões sobre trombectomia mecânica (Questões 5, 6 e 7). As estratégias estão descritas no Quadro 10.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com tempo de sintomas maior que 8 e menor que 24h

(b) Tipo de intervenção: Trombectomia mecânica

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

### **Resultados da busca:**

Na tomada de decisão, foram considerados os resultados de 2 estudos avaliando o uso de trombectomia mecânica em pacientes com AVCi e tempo de início dos sintomas 6 e 16 horas e entre 6 e 24h<sup>27,28</sup>. Todo o processo de seleção é detalhado na Figura 16.

A recomendação da Conitec foi favorável à ampliação da trombectomia com janela estendida de 08 até 24 hrs para pacientes com AVCi agudo.

### **Análise e apresentação dos resultados:**

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta ROB 2.0 da Cochrane por dois autores. Os dados dos dois estudos incluídos foram apresentados por meio de gráficos de floresta. O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos aleatórios e as medidas sumárias dos dados dicotômicos foram apresentadas utilizando RR com IC 95%.

### **Resumo das Evidências:**

Para responder essa pergunta, foram incluídos dois ECR<sup>27,28</sup> que avaliaram a efetividade e segurança da trombectomia em pacientes com AVCi e janela de sintomas. Observou-se uma maior incidência de pacientes com Escala de Rankin modificada mRS 0-2 quando comparado a melhor conduta clínica (RR 3,00; IC95% 2,06 a 4,37, Figura 20). Também se observou uma menor incidência de pacientes com deterioração neurológica no grupo que realizou trombectomia mecânica versus placebo (RR 0,58; IC 95% 0,36 a 0,94; Figura 21). Entretanto, não foi possível detectar diferença entre os grupos para os desfechos: mortalidade (RR 0,76; IC95% 0,41 a 1,4; Figura 22); hemorragia intracraniana sintomática (RR 1,63; IC95% 0,65 a 4,06; Figura 23); EAs agrupados (RR 0,89; IC95% 0,74 a 1,07); hemorragia parenquimatosa tipo 2 (RR 2,61; IC95% 0,71 a 9,52) e para o sucesso da recanalização RR: 1,95; IC95%



1,49 a 2,54).

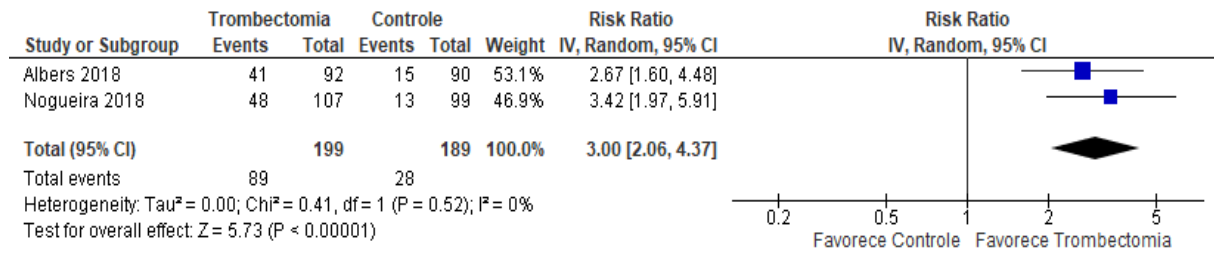


Figura 20. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho independência funcional (mRS 0-2) em 90 dias.

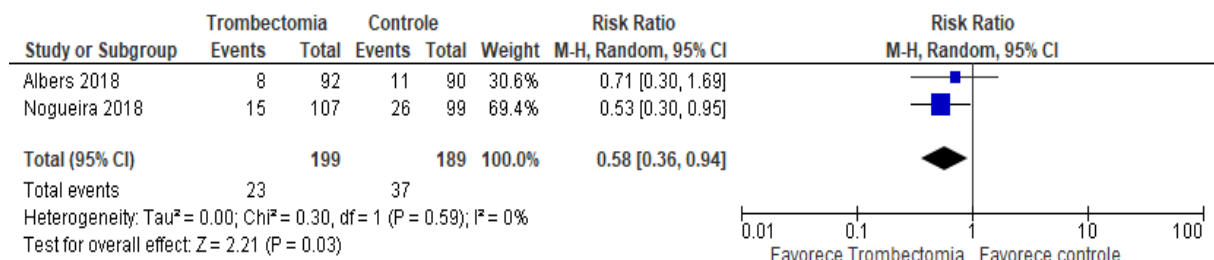


Figura 21. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho da deterioração neurológica.



Figura 22. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho mortalidade.

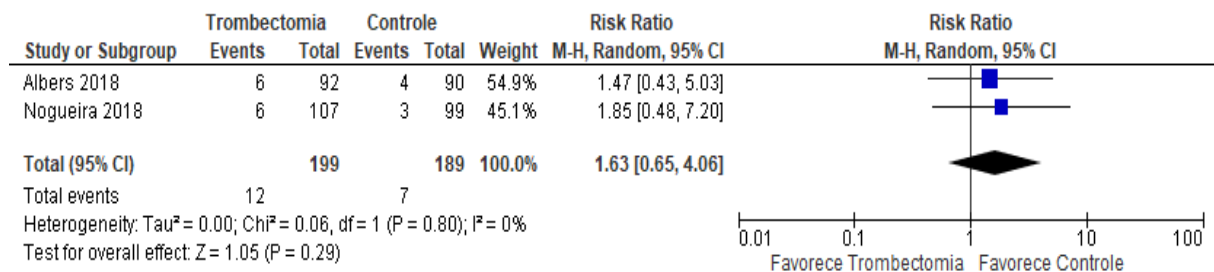


Figura 23. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho da hemorragia intracraniana sintomática.

A análise do risco de viés desses estudos está descrita na figura 24. Para todos os desfechos analisados foi julgado que o risco de viés foi baixo.

ID	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Nogueira 2018a	Incapacidade - 90 dias	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018b	Mortalidade	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018c	Independência funcional	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018d	Sucesso da recanalização	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018e	Hemorragia intracraniana sintomática	+	+	+	+	+	+
Nogueira 2018f	Deteriorização neurológica	+	+	+	+	+	+
Albers 2018a	Independência 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 da intervenção pretendida

D3 Dados faltantes do desfecho

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção do resultado relatado

Figura 24. Risco de viés do estudo de Albers<sup>58</sup> e Nogueira<sup>59</sup> avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane

### Justificativa para a recomendação:

A trombectomia mecânica é uma tecnologia incorporada no SUS e apresenta evidências científicas de efetividade e segurança quando utilizada em pacientes adultos com AVCi agudo e janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h.

### Considerações gerais para implementação:

A utilização da trombectomia mecânica é indicada em pacientes adultos diagnosticados com AVCi, com início dos sintomas maior do que 8h e menor que 24h, de acordo com os critérios de elegibilidade descritos a seguir.

#### Critérios de inclusão:

- Idade entre 18 e 90 anos;
- Sinais e sintomas consistentes com o diagnóstico de um AVC isquêmico de circulação anterior agudo;
- NIHSS  $\geq$  6;

- Escala de Rankin modificada menor ou igual a 2 antes do curso de qualificação (funcionalmente independente para todas as AVDs);
- Volume da área isquêmica (<50 mL);
- Área pequena de infarto e uma área grande de penumbra;
- Volume do infarto (avaliado por perfusão ou difusão), sendo considerados os seguintes pontos de corte para pacientes de acordo com idade e NIHSS:
  - Idade (anos)  $\geq 80$  e NIHSS  $>10$ : volume do infarto  $<21 \text{ cm}^3$ ;
  - Idade (anos)  $< 80$  e NIHSS 10-19: volume do infarto  $< 31 \text{ cm}^3$ ;
  - Idade (anos)  $< 80$  e NIHSS  $>20$ : volume do infarto  $< 51 \text{ cm}^3$ ;
- Critérios entre 8-16h:
  - Volume do infarto  $< 70\text{mL}$ ;
  - Mismatch  $> 1.8$ ;
  - Penumbra  $> 15\text{mL}$ .

#### Critérios de exclusão:

- Alergia conhecida ao iodo que impede um procedimento endovascular
- Diátese hemorrágica hereditária ou adquirida conhecida, deficiência do fator de coagulação; Terapia anticoagulante oral recente com INR  $> 3$  (o uso recente de um dos novos anticoagulantes orais não é uma exclusão se a TFG estimada  $> 30 \text{ ml/min}$ );
- Convulsões no início do AVC, se isso impedir a obtenção do NIHSS;
- Contagem basal de plaquetas  $<50.000/\mu\text{L}$ ;
- Hipertensão grave sustentada (pressão arterial sistólica  $> 185 \text{ mmHg}$  ou pressão arterial diastólica  $> 110 \text{ mmHg}$ );
- Embolia séptica presumida;
- Suspeita de endocardite bacteriana;
- Histórico de hemorragia nos últimos 30 dias.

O painel de especialistas considerou importante ressaltar os seguintes aspectos para a implementação da trombectomia mecânica:

- A criação de Centro de Atendimento de Urgência ao AVC Tipo IV que compreenderia os Centros habilitados para realização da trombectomia, tendo nestes locais estrutura física, recursos humanos e materiais específicos do procedimento;
- Atualização do documento do Ministério da Saúde que descreve a linha de cuidados em AVC na rede de atenção às urgências e emergências.



### Perfil de evidências:

Os resultados a respeito do perfil de evidências da trombectomia mecânica para o tratamento de pacientes com AVCi com janela de sintomas entre 8-24 horas estão apresentados no Quadro 12.



Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) dos desfechos analisados.

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica	Conduta clínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
<b>Independência funcional (avaliado com: Escala de Rankin modificada - mRS 0-2) em um seguimento de 90 dias</b>											
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
<b>Mortalidade</b>											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	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
<b>Hemorragia intracraniana sintomática em um seguimento de 90 dias</b>											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>b</sup>	nenhum	12/199 (6,0%)	7/189 (3,7%)	RR 1,63	2 mais por 100	⊕⊕○○ Baixa

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica	Conduta clínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
									(0,65 para 4,06)	(de 1 menos para 11 mais)	
<b>Eventos adversos sérios - agrupado (avaliado com: Todos os eventos adversos sérios) em um seguimento de 90 dias</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	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
<b>Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Deterioração neurológica em um seguimento de 90 dias</b>											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	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
<b>Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Hemorragia parenquimatosa tipo 2 em um seguimento de 90 dias</b>											

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica	Conduta clínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>b</sup>	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
<b>Sucesso da recanalização em 24 horas</b>											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	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/ RR: Risco Relativo/ ECR: Ensaio Clínico Randomizado

**Explicações**

a. Diminuído um nível devido poucos eventos.

b. Diminuído dois níveis devido a pouquíssimos eventos e IC amplo





### Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

A Tabela 3 apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da trombectomia no tratamento de pacientes com AVCi e janela de sintomas entre 8 e 24h baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela 3. Processo de tomada de decisão referente ao uso da trombectomia mecânica no tratamento de pacientes com AVCi e janela de sintomas entre 8 e 24 horas.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, incluindo aumento do número de pacientes com independência funcional (mRS 0-2), recanalização e redução de deterioração neurológica em 90 dias .
Efeitos indesejáveis	Pequeno	A maioria dos painelistas considera os efeitos indesejáveis pequenos, sem diferença entre grupos para os efeitos indesejáveis. Julgamento baseado em consenso clínico.
Balanco entre riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência:	Moderada	Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.
Recurso Requerido	Moderado	Mesmo considerando que a trombectomia é custo-efetiva, a sua implementação demandaria custos moderados.
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS.
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

**QUESTÃO 7. Deve-se realizar trombectomia mecânica em pacientes com lesões de grandes vasos e com tempo de sintomas indeterminado ou *wake-up stroke*?**

Questão removida do painel, uma vez que o tempo indeterminado e wake-up entra dentro das Questões 5 e 6, sendo considerado o último momento em que o paciente foi visto bem (sem sintomas neurológicos) para determinar a terapia. Uma vez calculado esse período, deverá ser manejado de acordo com as respectivas recomendações deste protocolo. Entretanto, por se tratar de uma dúvida clínica foi realizada a síntese e a avaliação crítica das evidências desta tecnologia.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com lesões dos grandes vasos e com tempo de sintomas indeterminado ou wake-up stroke

**Intervenção:** trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico

**Comparador:** melhor tratamento clínico

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

## Métodos e resultados da busca:

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Embase, Cochrane, e Epistemonikos até o dia 29 de julho de 2021. Foi utilizada uma única estratégia de busca para as questões sobre trombectomia mecânica (Questões 5,6 e 7). As estratégias estão descritas no Quadro 10.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo com tempo de sintomas indeterminado ou wakeup stroke

(b) Tipo de intervenção: Trombectomia mecânica

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale* (SS-QoL), *Stroke Impact Scale* (SIS); Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

### **Resultados da busca:**

Na tomada de decisão, foram considerados os resultados de 2 estudos avaliando o uso de tromboectomia mecânica em pacientes com AVCi e tempo de início dos sintomas 6 e 16 horas e entre 6 e 24h<sup>58,59</sup>. Todo o processo de seleção foi detalhado na Figura 16

### **Análise e apresentação dos resultados:**

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta ROB 2.0 da Cochrane por dois autores. Os dados foram retirados de dois estudos com pacientes com janela de sintomas entre 6-24h. Para o desfecho independência funcional, os dados dos pacientes com janela de sintoma indeterminado ou wake up stroke foram retirados de análises de subgrupo dos dois estudos incluídos e foram agrupados em metanálises. Para os demais desfechos, os dados dos pacientes com janela de sintomas entre 6-24h foram agrupados, porém a evidência foi penalizada devido à indireção dos resultados. O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos aleatórios e as medidas sumárias dos dados dicotômicos foram apresentadas utilizando RR com IC 95%.

### **Resumo das evidências:**

Para avaliar o desfecho da independência funcional foram incluídos dois ECRs (Nogueira e Albers, 2018<sup>27,28</sup>). Para a obtenção dos dados, foram calculadas as frequências percentuais dos pacientes distribuídos em cada um dos escores de mRS (dados apresentados em materiais suplementares) em número absoluto de pacientes. Para os demais desfechos (mortalidade, hemorragia intracraniana sintomática, eventos adversos sérios - avaliado individualmente - deterioração neurológica, hemorragia parenquimatosa do tipo 2, sucesso da recanalização e eventos adversos sérios agrupados), devido à escassez de estudos incluindo pacientes com janela de sintomas indeterminado ou wake up stroke, foram consideradas as evidências indiretas obtidas por meio das análises dos estudos de Albers

e Nogueira<sup>27,28</sup>. Entretanto o nível da evidência foi penalizado no domínio da evidência indireta para os desfechos supracitados devido a amostra proveniente de estudo com pacientes com AVCi e janela de sintomas entre 8-24h.

Por fim, os resultados dos dois estudos agrupados indicam uma maior proporção absoluta de pacientes com independência funcional (conforme avaliado pela Escala modificada de Rankin 0-2) versus melhor conduta clínica (RR 3,29; IC 95% 1,87 a 5,78; figura 25).

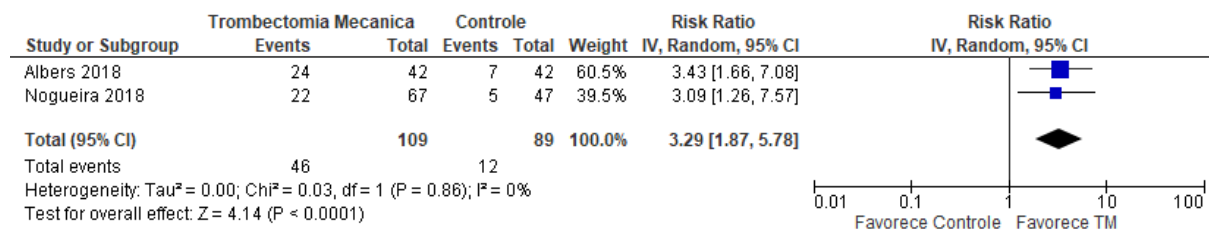


Figura 25. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs melhor tratamento clínico em pacientes com wake-up stroke para o desfecho independência funcional (mRS 0-2).

O risco de viés destes dois estudos<sup>27,28</sup>. Os detalhes do julgamento estão apresentados na Figura 26.

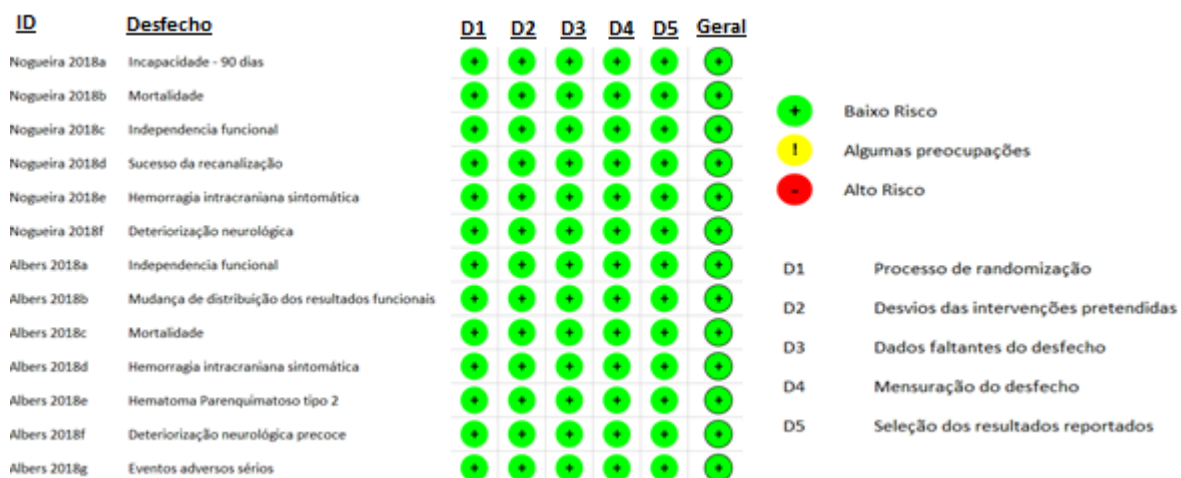


Figura 26. Risco de viés dos estudos Albers e Nogueira<sup>27,28</sup> avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane.

### Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE referente ao uso de trombectomia mecânica para o tratamento de pacientes com AVCi com lesões de grandes vasos e com tempo de sintomas

indeterminado ou wake-up stroke é apresentado no Quadro 13. Já na Tabela 4 são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Quadro 13. Avaliação da certeza da evidência do uso de trombectomia mecânica em pacientes com lesões de grandes vasos e com tempo de sintomas indeterminado ou wake-up stroke

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Independência funcional avaliado pela escala de Rankin modificada 0-2 (seguimento: média 90 dias)</b>											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	46/109 (42,2%)	12/89 (13,59%)	RR 3,29 (1,87 para 5,78)	31 mais por 100 (de 12 mais para 64 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Mortalidade</b>											
2	ECR	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>a</sup>	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)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Hemorragia intracraniana sintomática em um seguimento de 90 dias</b>											
2	ECR	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	muito grave <sup>c</sup>	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)	⊕○○○ Muito Baixa

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Deterioração neurológica em um seguimento de 90 dias</b>											
2	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	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)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Hemorragia parenquimatosa tipo 2 em um seguimento de 90 dias</b>											
1	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	muito grave <sup>c</sup>	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)	⊕○○○ Muito Baixa
<b>Sucesso da recanalização em 24 horas</b>											
1	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	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)	⊕⊕○○ Baixa



Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
<b>Eventos adversos sérios - agrupado (avaliado com: Todos os eventos adversos sérios) em um seguimento de 90 dias</b>											
1	ECR	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	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)	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança/ RR: Risco Relativo/ ECR: Ensaio Clínico Randomizado

#### Explicações

- a. Diminuído um nível devido poucos eventos.
- b. Diminuído um nível devido a presença de evidência indireta
- c. Diminuído dois níveis devido a poucos eventos e IC amplo

### Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

A Tabela 4 apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso trombectomia mecânica para o tratamento do AVCi em pacientes com janela de sintomas indeterminada ou wake up stroke, baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela 4. Processo de tomada de decisão referente ao uso da trombectomia mecânica no tratamento de pacientes com AVCi e janela de sintomas indeterminado ou *wakeup* stroke

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Grande	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis são substanciais, incluindo aumento do número de pacientes com independência funcional (mRS 0-2), recanalização e redução deterioração neurológica em 90 dias
Efeitos indesejáveis	Trivial	A maioria dos painelistas considera os efeitos indesejáveis trivial, sem diferença entre grupos para os efeitos indesejáveis. Julgamento baseado em consenso clínico.
Balanço entre riscos e benefícios:	Favorece a intervenção	O grupo entende que o balanço é favorável à intervenção.
Certeza da evidência:	Moderada	Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.
Recurso Requerido	Moderado	Mesmo considerando que a trombectomia é custo-efetiva, a sua implementação demandaria custos moderados.
Viabilidade de implementação:	Sim	Tecnologia já disponível no SUS
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

**QUESTÃO 8. Deve-se realizar anestesia geral ou sedação consciente no paciente que será submetido à trombectomia mecânica?**



**Recomendação 4:** Sugerimos utilizar anestesia geral ou sedação consciente em pacientes elegíveis para TM a critério da equipe responsável (certeza de evidência baixa, recomendação condicional).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

**Pacientes:** Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo que serão submetidos a trombectomia mecânica

**Intervenção:** Anestesia geral

**Comparador:** Sedação consciente

**Desfechos:** Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

## Métodos e resultados da busca:

A seleção dos estudos considerou as revisões sistemáticas (RS) com metanálises e, na ausência destas, ensaios clínicos randomizados (ECR) que apresentassem resultados comparativos entre anestesia geral e sedação consciente no paciente submetido à trombectomia mecânica. Com base na pergunta PICO estruturada foi realizada uma busca (quadro 14) em 29 de julho de 2021. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, LILACS e Epistemonikos.

Quadro 14. Estratégia de busca da questão sobre anestesia geral versus sedação consciente

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed - 29/07/21	#1 "Thrombectomy"[Mesh] OR Thrombectom* OR "Endovascular Procedures"[Mesh] OR Endovascular Procedure* OR Intravascular Procedure* OR Intravascular Technique* OR endovascular therap*	110

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>#2 "Conscious Sedation"[Mesh] OR Moderate Sedation OR Conscious Sedation</p> <p>#3 "Anesthesia, General"[Mesh] OR General Anesthesia*</p> <p>#4 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#5 systematic[sb] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR met analy*[tw] OR integrative research[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR research integration*[tiab] OR research overview*[tiab] OR collaborative review*[tiab] OR collaborative overview*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR comparative efficacy[tiab] OR comparative effectiveness[tiab] OR outcomes research[tiab] OR indirect comparison*[tiab] OR ((indirect treatment[tiab] OR mixed-treatment[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR hand search*[tiab] OR meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR data extraction[tiab] OR data abstraction*[tiab] OR mantel haenszel[tiab] OR peto[tiab] OR der-simonian[tiab] OR dersimonian[tiab] OR fixed effect*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep</p>	

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]</p> <p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #1 AND #2 AND #3 AND #6</p> <p>#8 (animals NOT humans)</p> <p>#10 #7 NOT #8</p>	
EMBASE - 29/07/21	<p>#1 'thrombectomy'/exp OR thrombectom* OR 'percutaneous thrombectomy'/exp OR 'endovascular embolectomy' OR 'endovascular thrombectomy'</p> <p>#2 'conscious sedation'/exp OR 'moderate sedation' OR 'sedation, conscious'</p> <p>#3 'general anesthesia'/exp OR 'anaesthesia, general' OR 'anesthesia, general' OR 'general anaesthesia'</p> <p>#4 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti</p> <p>#5 '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</p>	25

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>((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>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 #1 AND #2 AND #3 AND #6</p> <p>#8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library 29/07/21	<p>#1 MeSH descriptor: [Thrombectomy] explode all trees</p> <p>#2 Thrombectom* OR Endovascular Procedure* OR Intravascular Procedure* OR Intravascular Technique* OR endovascular therap*</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Endovascular Procedures] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Conscious Sedation] explode all trees</p>	108

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	#6 Moderate Sedation OR Conscious Sedation #7 #5 OR #6 #8 MeSH descriptor: [Anesthesia, General] explode all trees #9 General Anesthesia* #10 # 8 OR #9 #11 #4 AND #7 AND #10	
Lilacs via Portal BVS - 29/07/21	mh:"Thrombectomy" OR mh:E04.100.814.842\$ OR Thrombectom* OR mh:"Endovascular Procedures" OR mh:E04.100.814.529\$ OR mh:E04.502.382\$ OR Endovascular Procedure* OR Intravascular Procedure* OR Intravascular Technique* OR endovascular therap*  AND  mh:"Conscious Sedation" OR (Moderate Sedation) OR (Conscious Sedation) OR mh:E03.250\$  AND  mh:"Anesthesia, General" OR (General Anesthesia*) OR mhE03.155.197\$  Filter: Lilacs	19
Epistemonikos 29/07/21	(title:(Thrombectomy AND "Conscious Sedation" AND "General Anesthesia") OR abstract:(Thrombectomy AND "Conscious Sedation" AND "General Anesthesia"))	5

Para a seleção e resolução das duplicatas e possíveis conflitos foi utilizado o aplicativo Rayyan. Essa etapa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores. Os resultados foram extraídos em



um formulário padronizado e foram analisados utilizando o software Revman 5.4.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: Pacientes adultos (>18 anos) diagnosticados com AVCi agudo elegíveis para tromboectomia

(b) Tipo de intervenção: Anestesia geral vs. Sedação consciente

(c) Tipos de estudos: Revisão sistemática e/ou ensaio clínico randomizado

(d) Desfechos: Sobrevida; Dependência física ou funcionalidade avaliada por escalas validadas como a Escala de Rankin modificada (mRS); Mortalidade; Reperusão avaliada por exames de imagem; Qualidade de vida avaliada por questionários validados, como SF-12, SF-36, *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QoL)*, *Stroke Impact Scale (SIS)*; Eventos adversos sérios, como a taxa de hemorragia intracraniana avaliada por exames de imagem; Eventos adversos gerais.

(e) Idioma: Não foi utilizada restrição em relação à linguagem e data de publicação

### **Resultados da busca:**

Os resultados da busca totalizaram 267 referências. Os resultados de cada etapa do processo de seleção dos estudos são apresentados na Figura 27.

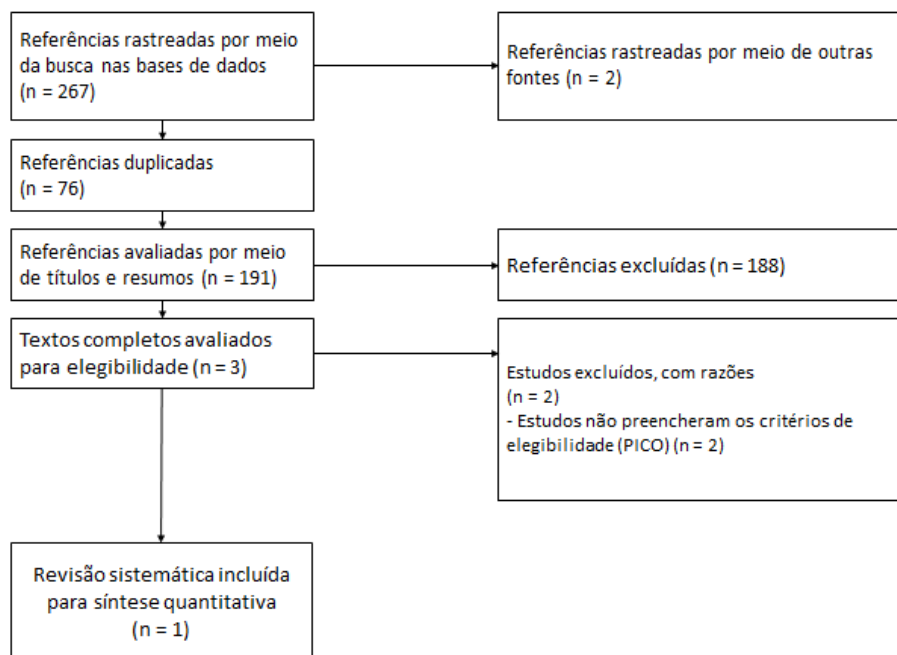


Figura 27. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos



## Análise e apresentação dos resultados

Os dados da revisão sistemática foram apresentados por meio de gráficos de floresta. O agrupamento dos dados foi realizado utilizando o modelo de efeitos aleatórios e as medidas sumárias dos dados dicotômicos foram apresentadas utilizando RR com IC 95%.

## Resumo das evidências:

Para responder essa questão clínica, a etapa de seleção dos estudos considerou as revisões sistemáticas (RS) com metanálises e, na ausência destas, ensaios clínicos randomizados (ECR) que apresentassem resultados comparativos entre anestesia geral e sedação consciente no paciente submetido à trombectomia mecânica. Após a etapa de seleção, foi incluída uma revisão sistemática<sup>29</sup> comparando os efeitos da anestesia geral versus sedação consciente em pacientes elegíveis para trombectomia mecânica.

Deste modo, foram encontradas evidências que indicam que não parece haver diferença entre utilizar anestesia geral versus sedação consciente para os desfechos qualquer hemorragia (RR 0,89; IC95% 0,45 a 1,75, Figura 28), mortalidade (RR 0,77; IC95% 0,53 a 1,13, Figura 29) e complicações da intervenção (complicações vasculares como dissecção da artéria ou perfuração e hematoma na virilha) (RR 1,18; IC95% 0,62 a 2,26, Figura 30). Apesar de não ter sido capaz de detectar diferença estatística entre usar anestesia geral quando comparado a sedação consciente, parece que os pacientes submetidos a anestesia geral têm maior sucesso de recanalização (RR 1,11; IC 95% 1,00 a 1,23; Figura 31) e independência funcional (conforme avaliado pela Escala modificada de Rankin 0-2) em 3 meses (RR 1,24; IC95% 1,00 a 1,55; Figura 32).

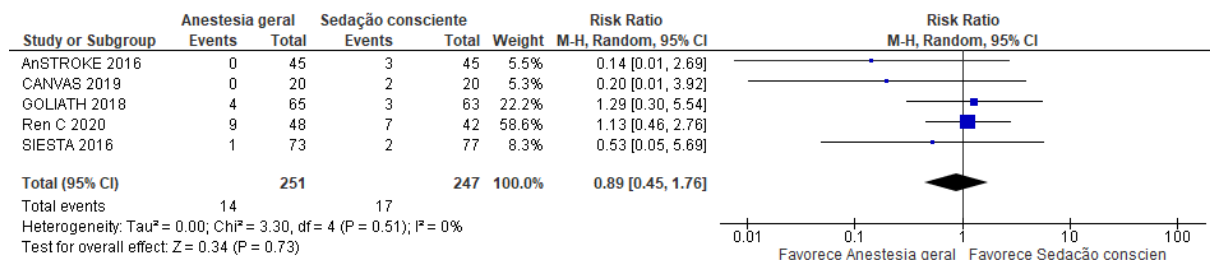


Figura 28. Forest plot da comparação da anestesia geral vs. sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para qualquer hemorragia intracraniana

Fonte: Bai, 2021

Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente

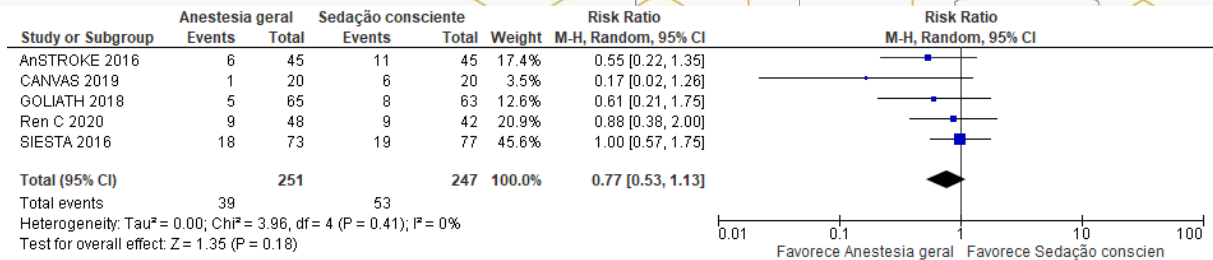


Figura 29. Forest plot da comparação da anestesia geral vs. sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para mortalidade

Fonte: Bai,2021

Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente

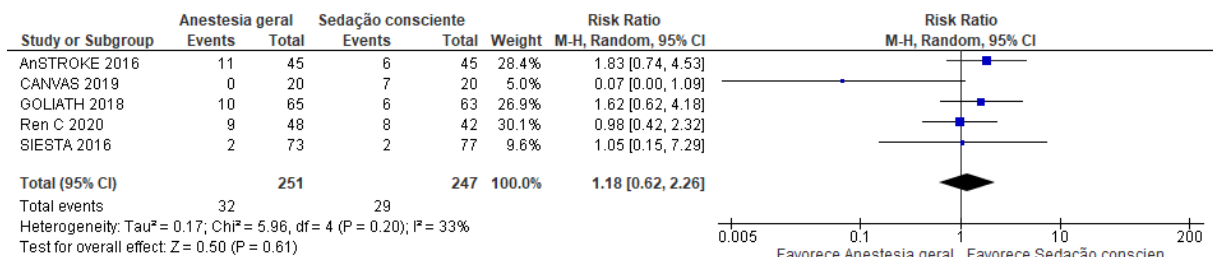


Figura 30. Forest plot da comparação da anestesia geral vs sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para complicações da intervenção.

Fonte: Bai,2021

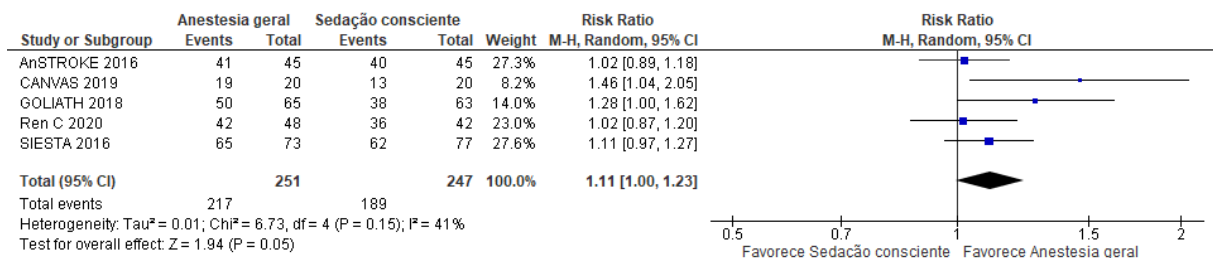


Figura 31. Forest plot da comparação da anestesia geral vs sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para o desfecho recanalização

Fonte: Bai,2021

Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente

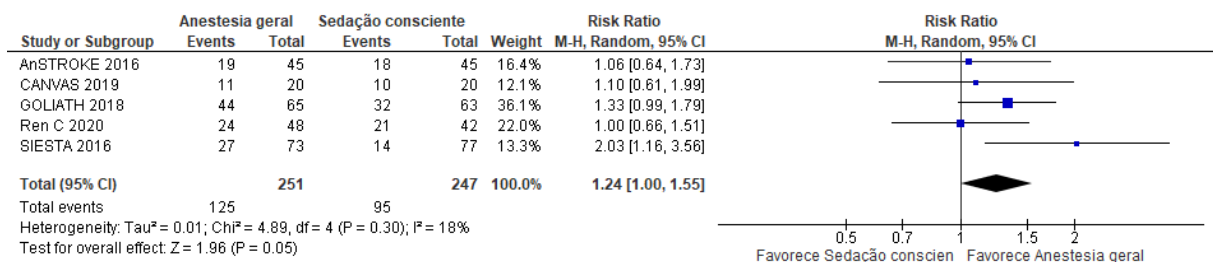


Figura 32. Forest plot da anestesia geral vs. sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para independência funcional (mRS 0-2).

Fonte: Bai,2021

Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente

O risco de viés da revisão sistemática incluída foi avaliado utilizando a ferramenta ROBIS que indicou que a revisão sistemática selecionada apresenta baixo risco de viés. Assim, entende-se que os resultados foram construídos através de uma metodologia rigorosa que avaliou passo a passo a elaboração, condução e conclusão desta revisão. Quanto ao risco de viés dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática, os estudos foram avaliados por meio da ferramenta ROB 1.0 e todos os cinco estudos incluídos apresentaram alto risco de viés no domínio sigilo de alocação e cegamento de participantes e um estudo foi julgado como tendo alto risco de viés para o domínio seleção dos resultados relatados. Além disso, três estudos apresentavam risco incerto de viés para o domínio outros vieses. Todos os detalhes a respeito do julgamento do risco de viés da revisão sistemática são apresentados no Quadro 15.



Quadro 15. Risco de viés do estudo Bai, 2021, avaliado com a ferramenta ROBIS.

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
1. Preocupação em relação a especificação dos critérios de elegibilidade	<p>1.1 A revisão aderiu a objetivos e critérios de elegibilidade pré-definidos?</p> <p>1.2 Os critérios de elegibilidade foram adequados para a pergunta da revisão?</p> <p>1.3 Os critérios de elegibilidade eram não-ambíguos?</p> <p>1.4 Qualquer restrição nos critérios de elegibilidade foi baseada em características de estudo apropriadas (data, tamanho da amostra, qualidade do estudo, desfechos medidos)?</p> <p>1.5 Qualquer restrição nos critérios de elegibilidade foi baseada em fontes de informações apropriadas (status da publicação ou formato, idioma, disponibilidade de dados)?</p>	<p>1.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>1.5 S/PS/PN/N/NI</p>	1. Baixa	Esforço considerável foi feito para especificar claramente a questão da revisão e objetivo, e para pré especificar e justificar os critérios de elegibilidade apropriados para essa revisão

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
2. Preocupação em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar estudos	<p>2.1 A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bases de dados / eletrônica de estudos publicados e não publicados?</p> <p>2.2 Foram utilizados métodos adicionais para a pesquisa de bases de dados usada para identificar estudos relevantes?</p> <p>2.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca tinham probabilidade de recuperar tantos estudos elegíveis quanto possível?</p> <p>2.4 As restrições foram baseadas na data, formato de publicação ou idioma apropriado?</p> <p>2.5 Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?</p>	<p>2.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>2.5 S/PS/PN/N/NI</p>	2. Baixa	Houve esforço substancial para buscar estudos relevantes, tanto quanto possível por uma variedade de método de pesquisa, utilizando uma estratégia de busca sensível e apropriada e medidas foram tomadas para minimizar erros de seleção.

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
3. Preocupação com a coleta de dados e análise crítica dos estudos	<p>3.1 Foram feitos esforços para minimizar erros na coleta de dados?</p> <p>3.2 Existiam informações disponíveis suficientes sobre as características dos estudos para tanto os autores da revisão quanto os leitores serem capazes de interpretar os resultados?</p> <p>3.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para serem usados na síntese?</p> <p>3.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?</p> <p>3.5 Foram feitos esforços para minimizar erros na avaliação do risco de viés?</p>	<p>3.1 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>3.5 S/PS/PN/N/NI</p>	3. Baixo	Considerando os estudos incluídos, o risco de viés utilizando critérios apropriados, a Extração de dados e a avaliação do risco de viés envolveram dois revisores, e as características dos estudos relevantes e os resultados foram extraídos.
4. Preocupação com relação aos métodos utilizados	4.1 A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	4.1 S/PS/PN/N/NI	4. Alto	A síntese provavelmente produz resultados



Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
para a síntese e resultados	<p>4.2 Todas as análises predefinidas foram relatadas ou os resultados explicados?</p> <p>4.3 A síntese foi apropriada dada a natureza e semelhança em questões de pesquisa, desenho de estudo e resultados dos estudos incluídos?</p> <p>4.4 A variação mínima entre os estudos (heterogeneidade) foi abordada na síntese?</p> <p>4.5 Os achados foram robustos i. e. como demonstrado por meio do gráfico de funil ou em análises de sensibilidade?</p> <p>4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou foram abordados na síntese?</p>	<p>4.2 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.3 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.4 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.5 S/PS/PN/N/NI</p> <p>4.6 S/PS/PN/N/NI</p>		enviesados porque vieses potenciais foram ignorados e importante variação entre os estudos não foi levada em consideração.
	<b>Perguntas</b>	<b>Resposta</b>	<b>Risco de viés na Revisão Sistemática</b>	

Domínio	Perguntas sinalizadoras	Resposta às perguntas sinalizadoras	Preocupação	Racional
	<p>A) A interpretação dos achados aborda todas as preocupações identificadas nos domínios 1 ao 4?</p> <p>B) A relevância dos estudos incluídos para a questão clínica foi apropriadamente considerada?</p> <p>C) Os revisores evitaram enfatizar os resultados baseados na significância estatística?</p>	<p>A) S/<b>PS</b>/N/PN/NI</p> <p>B) S/<b>PS</b>/N/PN/NI</p> <p>C) S/<b>PS</b>/N/PN/NI</p>	<p><b>BAIXO, ALTO E INCERTO</b></p>	

Legenda: S: Sim / PS: Provavelmente Sim/ N: Não / PN: Provavelmente Não/ NI: Não Informado



### **Justificativa para a recomendação:**

Diante das evidências científicas disponíveis não apresentarem um grande tamanho de efeito em desfechos clínicos importantes entre utilizar anestesia geral e sedação consciente, os especialistas consideram que se deve utilizar um ou outro procedimento conforme preferência e experiência das equipes.

### **Considerações gerais para implementação:**

- Os especialistas sugerem monitorar rigorosamente os valores pressóricos no momento da abertura do vaso dentro para evitar hipotensão;
- Foi acordado entre os painelistas que se pode iniciar o procedimento com sedação consciente e, se necessário, utilizar-se a anestesia geral.

### **Perfil de evidências:**

Os resultados a respeito do perfil de evidências do uso da anestesia geral versus sedação consciente em pacientes com AVCi elegíveis para tromboectomia são apresentados no Quadro 16.

Quadro 16. Avaliação da certeza da evidência do uso da anestesia geral versus sedação consciente em pacientes com AVCi elegíveis para tromnectomia

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anestesia geral	Sedação	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
<b>Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-2)</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	125/251 (49,8%)	95/247 (38,5%)	RR 1,24 (1,00 para 1,55)	92 mais por 1.000 (de 0 menos para 212 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Recanalização</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	217/261 (83,1%)	189/247 (76,5%)	RR 1,11 (1,00 para 1,23)	84 mais por 1.000 (de 0 menos para 176 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Qualquer hemorragia intracraniana</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	14/251 (5,6%)	17/247 (6,9%)	RR 0,89 (0,45 para 1,76)	8 menos por 1.000 (de 38 menos para 52 mais)	⊕⊕○○ Baixa



Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Anestesia geral	Sedação	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
<b>Mortalidade (seguimento: 90 dias)</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	39/251 (15,5%)	53/247 (21,5%)	RR 0,77 (0,53 para 1,13)	49 menos por 1.000 (de 101 menos para 28 mais)	⊕⊕○○ Baixa
<b>Complicações vasculares associadas à intervenção (complicações vasculares, como dissecção da artéria ou perfuração e hematoma na virilha)</b>											
5	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	32/251 (12,7%)	29/247 (11,7%)	RR 1,18 (0,62 para 2,26)	21 mais por 1.000 (de 45 menos para 148 mais)	⊕⊕○○ Baixa

IC: Intervalo de Confiança/ RR: Risco Relativo/ ECR: Ensaio Clínico Randomizado

**Explicações**

a. Diminuído um nível devido às limitações metodológicas (alto risco de viés no sigilo da alocação e cegamento de participantes e intervenções em todos os estudos)

b. Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos.

### Tabela para tomada de decisão (*Evidence to Decision table- EtD*):

A Tabela 5 apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da anestesia geral versus sedação consciente para o tratamento do AVCi baseando-se nas contribuições do painel de especialistas, na síntese de evidências realizada pelo grupo elaborador e nas informações das diretrizes e dos documentos (bula, por exemplo) sobre essa tecnologia.

Tabela 5. Processo de tomada de decisão referente ao uso da anestesia geral versus sedação consciente no tratamento de pacientes com AVCi elegíveis para tromboectomia

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Efeitos desejáveis:	Varia	A maioria dos painelistas julgou que os efeitos desejáveis variam. Parece que há uma maior proporção de pacientes com efeitos desejáveis no grupo que recebeu anestesia geral. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
Efeitos indesejáveis	Trivial	A maioria dos painelistas considerou os efeitos indesejáveis são triviais, não havendo diferença entre grupos para estes efeitos (complicações associadas à intervenção, qualquer hemorragia e mortalidade). Julgamento baseado em consenso clínico.
Balço entre riscos e benefícios:	Varia	O grupo entende que o balanço entre os efeitos varia.
Certeza da evidência:	Baixa	Nenhuma justificativa foi apontada. Julgamento baseado em consenso clínico.
Recurso Requerido	Negligenciável	Nenhuma justificativa foi apontada.
Viabilidade de implementação:	Sim	AG esteja associada a menos agitação e movimento, mas pode atrasar o início do procedimento endovascular; SC permite o monitoramento neurológico, mas pode induzir dor e movimento, tornar o procedimento mais longo e tecnicamente mais difícil.
Outras considerações:	Não informado	Não foram reportadas outras considerações.

## REFERÊNCIAS

1. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation 2021 [Internet]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
2. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225–34.
3. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
5. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359:1317–29. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
6. Group TNI of ND and S rt-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7.
7. Harrison MW, Young A. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke: ma H, Campbell BCV, Parsons MW, Churilov L, et al. *N Engl J Med* 2019;380: 1795-1803. *J Emerg Med* [Internet]. 2019;57:273-274. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01981395/full>
8. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, Donnan G, Eschenfelder C, Fatar M, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2019;14:483–90.
9. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 2018;379:611–22.
10. Michel P, Ntaios G, Reichhart M, Schindler C, Bogousslavsky J, Maeder P, et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. *Neuroradiology*. 2012;54:579–88.
11. Bivard A, Huang X, Levi CR, Spratt N, Campbell BC V, Cheripelli BK, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials. *Neurology*. 2017;89:62–7.
12. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:1099–107.
13. Campbell BC V, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378:1573–82.
14. Kvistad CE, Novotny V, Kurz MW, Rønning OM, Thommessen B, Carlsson M, et al. Safety and Outcomes of Tenecteplase in Moderate and Severe Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:1279–81.
15. Haley ECJ, Thompson JLP, Grotta JC, Lyden PD, Hemmen TG, Brown DL, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized



- clinical trial. *Stroke*. 2010;41:707–11.
16. Xu Q, Huang K, Zhai Z, Yang Y, Wang J, Wang C. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015;7:810–21. Available from: [https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L604853843&from=export\\_U2-L604853843](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L604853843&from=export_U2-L604853843)
  17. Conitec. Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Relatório de Recomendação n 589. 2020.
  18. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20.
  19. BC C, PJ M, RJ D, Yan B, GA D, SM D. Endovascular Therapy Proven for Stroke – Finally! [Internet]. Vol. 24, Heart, lung & circulation. Australia; 2015. p. 733–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939723/>
  20. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–95.
  21. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016;47:2331–8.
  22. KW M, GA F, CM M, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017;88:38–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756804/>
  23. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372:2296–306. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>
  24. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372:1019–30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
  25. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1138–47.
  26. Martins SO, Mont’Alverne F, Rebello LC, Abud DG, Silva GS, Lima FO, et al. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382:2316–26. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000120>
  27. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378:708–18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
  28. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* [Internet].

2017;378:11–21. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>

29. Bai X, Zhang X, Wang T, Feng Y, Wang Y, Lyu X, et al. General anesthesia versus conscious sedation for endovascular therapy in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2021;86:10–7.



**Conitec**

Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**