

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 722

Março/2022

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

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

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

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Grupo Elaborador

Aline Pereira da Rocha – Cochrane Brasil

Ana Carolina Nunes Pinto – Cochrane Brasil

Álvaro Nagib Atallah – Cochrane Brasil

Humberto Saconato – Cochrane Brasil

Ronald Flumignan – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz - Unifesp

Gilmar Fernandes do Prado - Unifesp

Brígida Dias Fernandes - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Tutoria

Cinara Stein – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Debora Dalmas Gräf – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Karlyse Claudino Belli – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Maicon Falavigna – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Verônica Colpani – Hospital Moinhos de Vento/HMV

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – Coordenadora Substituta CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora 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.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 110/2021, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do AVCi, foi realizada entre os dias 31/12/2021 e 19/01/2022. Foram recebidas 36 contribuições. As contribuições obtidas por meio do relatório em sua maioria foram por pessoa física (n=34). Apenas duas foram contribuições de pessoa jurídica. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. Das 36 contribuições, apenas 9 apresentaram informação que contribuiu para alteração ou inclusão no texto.

As contribuições de pessoas físicas foram provenientes de 28 profissionais da saúde (77,78%), de 2 pacientes (5,5%), de 1 interessado no tema (2,8%), e 3 de familiar, amigo ou cuidador de paciente (8,3%). Não foram apresentadas contribuições de profissionais especialistas no tema. Houve contribuição de duas pessoas jurídicas: empresa fabricante da tecnologia avaliada e um grupo/associação/organização de pacientes.

A maioria das contribuições foi encaminhada por pessoas brancas, do sexo feminino, residentes na região Sudeste do país e com idade entre 25 e 39 anos. Das 36 opiniões fornecidas, 29 (81%) avaliaram com muito boa esta proposta de PCDT, 6 (17%) avaliaram como boa e um (3%) como regular. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20220120_CP_CONITEC_110_2021_PC_DT_Acidente.pdf.

Quadro 1. Contribuições da consulta pública e respectiva resposta

Contribuição	Resposta
Gostaria de incluir a descrição de outros profissionais que são imprescindíveis no manejo pós terapia de reperfusão, para início precoce de reabilitação do AVC, com presença de fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e enfermagem com treinamento específico para este fim. Também a importância da institucionalização das unidades de AVC em todo serviço que atenda este tipo de patologia. É importante frisar a definição etiológica do AVC e o início precoce da profilaxia secundária, fazendo necessário disponibilizar os medicamentos ainda na internação (estatina de alta potência, como atorvastatina, clopidogrel, ticagrelor, DOACs, conforme indicação específica).	Prevenção secundária e reabilitação pós AVC fogem ao escopo deste Protocolo. O item 6.1. do Protocolo foi aprimorado para contemplar a equipe mínima exigida para o atendimento ao paciente com AVCi Agudo.
Indicação da trombectomia na artéria cerebral média segmento M1 e na artéria carótida interna. No texto cita somente artéria carótida interna intracraniana, e alguns casos temos oclusão da carótida interna cervical.	Sugestão não acatada. Não há evidências atualmente, baseadas em ensaios clínicos randomizados, de benefício da trombectomia em pacientes com oclusão da carótida interna cervical. Por esse motivo, essa indicação não foi contemplada.
A Escala de avaliação pré-hospitalar, ²¹ pode ser utilizada como método de triagem porque possui boa, acurácia". > a escala Cincinnati é bem aplicável a sintomatologia clássica. , Aqui em Joinville/Sc; adaptamos o protocolo pré hospitalar de atendimento do AVC/AIT para atenção básica, considerando que alguns pacientes apresentam sinais focais ""fora"" da escala Cincinnati (vertigens, cefaléia súbita...) que podem ser sutis e não perceptíveis pelo avaliador. O protocolo visa um olhar mais apurado e amplo para o Ait/AvC.	Sugestão acatada. O item "4.2 Exame físico" do Protocolo foi aprimorado para contemplar a escala de avaliação pré-hospitalar.
Sugiro detalhar mais os critérios para trombólise	Sugestão não acatada. Após discussão, os

Contribuição	Resposta
endovenosa conforme o arquivo anexo. Envio tb as recomendações da AHA 2019.	especialistas entenderam que os critérios de inclusão estão suficientemente detalhados no texto.
<p>"Verificar que nas páginas 20 e 21 existem duas ""figuras 1"". Verificar qual é a correta. Creio que seja imprescindível a avaliação da disfagia. Infelizmente, nem sempre nos deparamos com profissionais capacitados para o atendimento da pessoa com AVC e para isto, os protocolos auxiliam no atendimento que pode salvar vidas. Até hoje fico pensando no que poderiam ter feito para diminuir o sofrimento desumano ocorrido após o AVC isquêmico sofrido por meu pai, em 2019. No primeiro, no Hospital Miguel Couto-RJ, fez-se tomografia e foi mandado para casa sem nenhuma medicação, dizendo que os medicamentos que tomava já eram o suficiente, estava engasgando com água, comida ""ia bem"". E se ele não estava tomando alguns da lista de mais de dez medicamentos por vários motivos? Aparentemente, teve um segundo AVC, novamente ao Hospital Miguel Couto, com queixa que sua garganta travou e não conseguia engolir. Fez uma semana de fisioterapia e sem o retorno da deglutição foi transferido para uma clínica familiar, ainda no RJ. Continua sem a deglutição, foi transferido para uma UPA em Botafogo, onde havia fisioterapeuta e fono. Segundo o protocolo atual ele estava clinicamente ""bem"" e segundo a diretora da UPA, e já com dificuldades para dormir, pela falta de ar, desmaiou e foi intubado. Mais uma vez transferido para uma outra UPA. Após uma semana foi transferido novamente para o Hospital Carlos Chagas em Marechal Hermes-RJ. Fez outra tomografia que confirmou o AVC isquêmico, foi traqueostomizado e, na UTI, claramente, regurgitando a alimentação parenteral, nada foi feito, apenas cuidados paliativos até falecer por sepse. Lamentável, a todo momento estava lúcido, dizendo que não conseguia engolir e que a garganta estava ""travada"". Qual seria o protocolo de atendimento desde o início?"</p>	<p>Sugestões acatadas. A figura foi corrigida e o item 7 do Protocolo foi aprimorado para contemplar a avaliação da disfagia no monitoramento do paciente após a trombólise.</p>
<p>Sim., A AHF como co-fundadora e, neste momento, representante do Fórum Intersectorial para Combate às DCNTs no Brasil (FórumDCNTs), iniciativa inter e multi setorial e multi stakeholder, fundada em 2017, através da parceria entre as principais instituições não governamentais, empresas da área da saúde, universidades, órgãos do governo e multilaterais, com a finalidade de identificar prioridades sobre as diferentes doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) e seus fatores de risco, assim como facilitar colaborações para a implementação, sustentabilidade e escala de estratégias custo-</p>	<p>Sugestões acatadas. A figura foi corrigida e o item 7 do Protocolo foi aprimorado para contemplar a avaliação da disfagia no monitoramento do paciente após a trombólise.</p>

Contribuição	Resposta
<p>efetivas e políticas de saúde para enfrentá-las, vem respeitosamente parabenizar a iniciativa de atualização do PCDT de AVCi Agudo, melhorando a tomada de decisão dos gestores e profissionais da saúde no sistema público de saúde no Brasil. , , Após a leitura, gostaríamos de acrescentar algumas sugestões referentes ao fluxograma de tratamento apresentado e considerações nos itens de monitoramento e gestão e controle:, , 6.4. Fluxograma de tratamento do paciente com suspeita de AVCi agudo, Verificar figura 1, na página 20 e figura 1 da página 21.</p> <p>Os quadros “AQUISIÇÃO DE NEUROIMAGEM” divergem entre si dificultando a compreensão da necessidade ou não do contraste na TC. Aparentemente apenas a primeira figura está correta e, com isso, será importante retirar a figura da página 21. , , 7. Monitoramento., Faz-se importante lembrar da alta frequência da disfagia e sua relevância na morbi-mortalidade nas pessoas acometidas pelo AVC, que pode ser transitória ou permanente. Esta não está contemplada neste protocolo e é fundamental que seja incluída. A necessidade do diagnóstico precoce e medidas assertivas para evitar bronco-aspiração são imprescindíveis para o melhor prognóstico, principalmente no tempo de hospitalização e qualidade de vida. Assim, apesar do screening, e de a disartria estar presente na “VERSÃO E ADAPTAÇÃO AO PORTUGUÊS DA NIH STROKE SCALE UTILIZADA EM ESTUDO DE CONFIABILIDADE NO BRASIL”, citado como referência de apoio a este protocolo, e que um índice informação ao texto? Qual(is) Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? acima de 10 está relacionado com um maior risco para disfagia, sugerimos consulta e citação à recente publicação da European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia; European Stroke Journal 2021 6:3, LXXXIX-CXV para o alerta e medidas terapêuticas mais assertivas para esta grave condição., , 8. Gestão e Controle., Consideramos muito importante que o gestor e os profissionais da saúde, responsáveis pelo atendimento das pessoas com suspeita de AVCi agudo, estejam em constante aprimoramento para que o atendimento seja assertivo e em tempo hábil para a reversão do quadro agudo e melhor prognóstico. A qualidade do protocolo apresentado é muito evidente. Enfatizaríamos, ainda, a empatia para com a pessoa e seus familiares, fundamentais para a obtenção de informações cruciais no diagnóstico clínico desta condição., Colocamo-nos à vossa inteira disposição para outras contribuições e esclarecimentos., ,</p>	

Contribuição	Resposta
Respeitosamente,, Fórum Intersectorial para Combate às DCNTs no Brasil, www.ForumDCNTs.org	
<p>"A Boehringer Ingelheim do Brasil vem por meio desta cumprimentar esta Comissão pelo excelente trabalho que tem desempenhado em relação a assistência terapêutica e às avaliações de incorporações de tecnologias, contribuindo com a ampliação do acesso de medicamentos e procedimentos aos pacientes brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)., Diante do parecer preliminar da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), publicado em 30 de dezembro de 2021, por ocasião da abertura da Consulta Pública nº 110/2021 referente à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo (AVCi), congratulamos a Comissão pela recomendação da ampliação de acesso, assim como o oferecimento do melhor tratamento clínico para o tratamento desta doença tão debilitante e ratificamos o apoio da Boehringer Ingelheim a essa recomendação, que amplia a política pública de saúde no Brasil, como será abordado no documento anexo., Em relação ao conteúdo que está em Consulta Pública, pontuamos que a inclusão do procedimento de trombectomia mecânica neste protocolo demonstra grande evolução e preocupação da comissão com os pacientes acometidos por essa doença devastadora., Parabenizamos pelo delineamento do fluxograma de tratamento do paciente com AVC isquêmico, e o reforço do uso do tratamento trombolítico com alteplase em todos os pacientes acometidos pela obstrução em qualquer território vascular cerebral, desde que tenha início dos sintomas em até 4,5 horas. Este tratamento independe da indicação de trombectomia mecânica., Ressaltamos a importância da inclusão das “notas 1 e 2” nos “Critérios de Exclusão” para a trombólise, esclarecendo algumas dúvidas frequentes dos profissionais de saúde e ressaltando a importância da individualização do tratamento para cada paciente., As questões respondidas pelo documento foram de fundamental importância para esclarecimento de atuais questionamentos e salientamos que com relação à “Questão 4 - sobre o uso de tenecteplase como alternativa para trombólise”, concordamos com a não recomendação, já que não existe indicação em bula aprovada pela ANVISA, mas gostaríamos de comunicar que atualmente estão em andamento estudos com o objetivo de avaliar a efetividade e a segurança da tenecteplase no tratamento agudo do AVC isquêmico., Com relação aos Centros de Atendimento de Urgência ao AVC, concordamos com o painel de especialistas que seria importante a</p>	<p>Agradecemos os comentários e elogios.</p>

Contribuição	Resposta
<p>criação dos Centros de Atendimento Tipo IV e a atualização do documento do Ministério da Saúde que descreve a linha de cuidados em AVC na rede de atenção às urgências e emergências., Vale salientar que a Boehringer Ingelheim investe em projetos que ampliam o acesso da população a informações sobre os sinais e sintomas do AVC, agilizando o reconhecimento da doença e otimizando o tratamento. Dentre eles, destacamos o projeto Fast Heroes, que capacita crianças em escolas públicas a buscar ajuda em caso de necessidade de seus familiares. A capacitação de hospitais e serviços de saúde para o atendimento rápido e efetivo do AVC é outro pilar da empresa, através do projeto Angels, presente em mais de 100 países, que já capacitou mais de 400 hospitais no Brasil. Reforçamos que esses projetos se encontram a disposição para eventuais parcerias com o Ministério da Saúde e o Sistema Único de Saúde. ,</p>	
<p>"Sim., 1. Dentro de Fármacos, no item 6.3.2. Esquema de administração - após a Alteplase 0,9 mg/kg por via IV - sugiro acrescentar a dose de 0,6 mg por kg IV como alternativa para casos selecionados (texto sugerido abaixo). A recomendação tem base no estudo ENCHANTED publicado no New England, 3300 pacientes (maior estudo de trombólise) que comparou a dose padrão 0,9 mg/kg com 0,6. O desfecho principal foi negativo – não atingiu a não inferioridade quando comparou dicotomicamente mínima ou nenhuma incapacidade versus qualquer incapacidade. Mas o desfecho secundário, análise ordinal, que é o mais importante porque avalia a capacidade de melhorar 1 ponto Noe score de rankin, foi não inferior – este é o desfecho usado como o desfecho primário dos estudos de AVC atualmente. E o desfecho de segurança (hemorragia cerebral) foi muito menor com a dose de 0,6. – atualmente temos usado para os casos com maior risco de hemorragia. Texto sugerido:, ? Alteplase 0,6 mg/kg por via intravenosa, com 15% da dose em bolus e o restante em 60 minutos pode ser uma alternativa para casos selecionados de pacientes frágeis, com a soma de fatores que aumentam o risco de sangramento (por exemplo, dupla antiagregação plaquetária em paciente idoso ou insuficiência renal grave) , 2. A Figura 1 está repetida - a correta é a primeira que está na página 20., 3. Fundamental incluir os indicadores de qualidade mínimos a serem monitorados: indicadores de qualidade mínimos, entre os quais: , ? Tempo porta- agulha (idealmente < 60 minutos), ? Percentual de pacientes submetidos à terapia de reperfusão sobre o número de AVCs isquêmicos, ? Percentual de pacientes com avaliação de disfagia, ?</p>	<p>Sugestão não acatada. Não foi realizada alteração no esquema de administração da alteplase, uma vez que o Protocolo preconiza o esquema aprovado em bula pela ANVISA. O monitoramento da qualidade do atendimento prestado aos pacientes não faz parte do escopo deste Protocolo.</p>

Contribuição	Resposta
<p>Percentual de pacientes com AVC com prescrição de antiagregante na alta, ? Percentual de pacientes com AVC e fibrilação/flutter atrial com prescrição de anticoagulante na alta, ? Percentual de pacientes atendidos em unidade de AVC/Unidade Vascular ou NeuroUTI, ? Tempo de permanência hospitalar em pacientes com AVC, ? Desfecho funcional neurológico: Grau de incapacidade, mensurado através do escore de Rankin modificado (escore de 0-6) na alta hospitalar ou preferencialmente em 90 dias após o tratamento., Para os Centros com trombectomia:, ? Escore ASPECTS na tomografia de crânio pré tratamento., ? Sítio da oclusão vascular na angiotomografia., ? Tempo porta-punção na virilha (idealmente < 90 minutos), ? Tempo punção-recanalização (idealmente < 30 minutos), ? Grau de recanalização final mensurado através da escala mTICI (modified thrombolysis In Cerebral Ischemia), sendo resumida da seguinte forma:, ? TICI 0: Sem Perfusão, ? TICI 1: Fluxo cruza o sítio de oclusão, com mínima perfusão distal., ? TICI 2a: Perfusão de menos da metade do território vascular acometido (1 a 49%), entretanto, com persistência de áreas sem recanalização., ? TICI 2b: Perfusão mais da metade do território vascular acometido (50 a 89%), entretanto, com persistência de áreas sem recanalização., ? TICI 2c: Perfusão quase completa do território vascular acometido (90 a 99%), entretanto, com persistências mínimas de áreas sem recanalização ou com fluxo lentificado., ? TICI 3: Completa recanalização do vaso acometido, sem áreas de hipoperfusão., ? Taxas de complicação do procedimento endovascular"</p>	
<p>Sim, A. Dentro do item 6.3.2. Esquema de administração - sugiro adicionar a dose de 0,6 mg por kg IV que tem sido usada como alternativa de tratamento com maior risco de sangramento, baseada nos resultados do estudo ENCHANTED que mostrou resultados muito próximos a dose de 0,9 mg/kg com menos risco de hemorragia, , , B. Importante incluir os Indicadores assistenciais para monitoramento dos centros. Eles foram criados num projeto do PROADI SUS junto com as sociedades de especialidade e já tem sido usados pela ANS (Consórcio de indicadores de qualidade hospitalar (versão V.08/2020),</p>	<p>Sugestão não acatada. Não foi realizada alteração no esquema de administração da alteplase, uma vez que o Protocolo preconiza o esquema aprovado em bula pela ANVISA. O monitoramento da qualidade do atendimento prestado aos pacientes não faz parte do escopo deste Protocolo.</p>

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 106ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de março de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo apresentada no Relatório de Recomendação nº 722. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 718/2022.



DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTASAES/SECTICS Nº 29, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2023.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os Registros de Deliberação no 590/2021 e nº 673/2021 e os Relatórios de Recomendação no 589 – Fevereiro de 2021 e nº 677 – Novembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do acidente vascular cerebral isquêmico agudo, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos

Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR
CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade e morte no mundo^{1,2}. 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 incapacitadas, representando importante impacto à saúde pública e à família dos pacientes³. O AVC ocorre predominantemente em adultos de meia-idade e idosos⁴. Dados de um estudo prospectivo nacional indicaram uma incidência anual de 108 casos por 100 mil habitantes⁵.

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 sintomas⁶. 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 subaracnóidea⁷. O AVC isquêmico (AVCi) é o mais prevalente, sendo responsável por 75% a 85% de todos os AVC⁸.

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 etiológica⁹. Cerca de 90% dos AVC podem ser associados a fatores de risco, sendo os mais frequentes: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, dieta inadequada, sedentarismo, diabetes melito, consumo de álcool, sofrimento mental, doenças cardíacas e dislipidemia¹⁰⁻¹². Assim, intervenções sobre os fatores de risco modificáveis, que podem ser feitas na atenção primária, podem contribuir para a prevenção de grande parte dos AVC. Também, o atendimento imediato e efetivo dos pacientes com quadros agudos pode prevenir sequelas e morte.

O aparecimento súbito de déficits neurológicos caracteriza clinicamente o AVC hemorrágico e o AVC isquêmico, de acordo com a região cerebral envolvida, que, por sua vez, dependerá da circulação

afetada¹³ Em 80% dos casos, a circulação mais comumente afetada é a anterior ou a carótídea. 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^{13,14}. Alguns fatores podem levar a uma maior complexidade dos casos, como o tromboembolismo pulmonar¹⁵. As maiores causas de morte precoce são a deterioração neurológica e a contribuição de outras causas, tais como infecção secundária por aspiração e infarto agudo do miocárdio¹⁶.

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 para as famílias dos pacientes acometidos¹⁷. O impacto global do AVC aumentou nas últimas duas décadas¹⁸. 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 territórios¹⁹. Assim, identificar terapias seguras e custo-efetivas para prevenir e tratar o AVC é de grande interesse para a saúde pública⁶.

Atualmente, no Brasil, o tratamento especializado do AVCi é realizado em pontos diversificados da rede de 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 emprego de anti-hipertensivos²⁰. Uma medida não medicamentosa é a extração mecânica do trombo (trombectomia) para restauração do fluxo sanguíneo na área afetada⁸. 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 medicamentoso e não medicamentoso do AVCi agudo.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do acidente vascular cerebral isquêmico 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 Saúde²¹, 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 alto²². 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

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Diagnóstico clínico

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 epiléticas são sintomas mais comuns em AVC hemorrágicos do que em AVC isquêmicos agudos. A presença de fatores de risco para doenças vasculares deve sempre ser investigada, sendo a hipertensão arterial sistêmica aquela mais importante para as lesões isquêmicas e hemorrágicas¹⁶.

No exame físico, a escala de avaliação pré-hospitalar de Cincinatti^{23,24} pode ser utilizada como método de triagem porque possui boa acurácia. Caso o paciente apresente qualquer uma das seguintes características, 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.

Considerando que alguns pacientes apresentam sinais focais que não estão representados na escala de Cincinatti, a equipe de atendimento pré-hospitalar deve estar treinada para reconhecer outros sinais de início súbito como vertigem associada à falta de equilíbrio, adormecimento ou formigamento de um hemicorpo, dificuldade de enxergar em um ou ambos os olhos e cefaleia súbita, intensa e sem causa aparente.

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

4.2. Diagnóstico por exames 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 (TC) de crânio, que pode demonstrar sinais precoces de isquemia em até 67% dos casos nas primeiras 3 horas do início dos sintomas²⁵ e em até 82% dos casos nas primeiras 6 horas do icto (última hora em que a pessoa foi vista assintomática)²⁶. A detecção aumenta para aproximadamente 90% após 1 semana^{13,14}. Além disso, a TC de crânio 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.

A ressonância magnética (RM) é bem mais sensível e precisa na identificação e localização da lesão vascular, especialmente quando são utilizadas técnicas de difusão/perfusão²⁵, no entanto, consome um tempo de realização maior que pode ser decisivo para a indicação do tratamento com trombolítico.

4.3. 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 (TTPA); e níveis séricos de potássio, sódio, ureia e creatinina, e troponina.

A eletrocardiografia visa a identificar arritmias que aumentem o risco de AVC, sinais de infarto do miocárdio ou dissecção de aorta associada, enquanto os exames laboratoriais avaliam o grau de coagulabilidade e situações que possam mimetizar ou agravar um AVC em curso (como, por exemplo, hipoglicemia, infecção ou distúrbios hidroeletrólíticos)⁵.

4.4. 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 focais²⁷. 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 do que 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, e viabilidade de tratamento em até 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 de Rankin modificada (variação de 0 [sem sintomas] a 6 [morte]);

- Pontuação de 6 ou mais na 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 na 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 cm³, em pacientes com idade maior ou igual a 80 anos e com NIHSS acima de 10;
 - Menor que 31 cm³, em pacientes com idade menor que 80 anos e com NIHSS entre 10 e 19;
 - Menor que 51 cm³, em pacientes com idade menor que 80 anos e com NIHSS acima de 20;
 - Menor que 70 cm³, 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

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizados neste Protocolo. A depender do tratamento a ser disponibilizado, o paciente pode apresentar adicionalmente os critérios de exclusão a seguir.

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/ μ L; RNI acima de 1,7; TTPA acima de 40s (sem necessidade de esperar resultados para iniciar a trombólise na maioria dos casos; aguardar sempre RNI 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, RNI, 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; e
- 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 de 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; e
- 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 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, 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 RNI maior que 3 (o uso recente de um dos novos

anticoagulantes orais não é uma exclusão se a taxa de filtração glomerular [TFG] estiver estimada acima de 30 mL/min);

- Convulsões no início do AVC, se isso impedir a utilização da NIHSS;
- Contagem basal de plaquetas menor que 50.000/ μ L;
- Hipertensão arterial grave sustentada (pressão arterial sistólica acima de 185 mmHg ou pressão arterial diastólica acima de 110 mmHg);
- Embolia séptica presumida;
- Suspeita de endocardite bacteriana; ou
- Histórico de hemorragia nos últimos 30 dias.

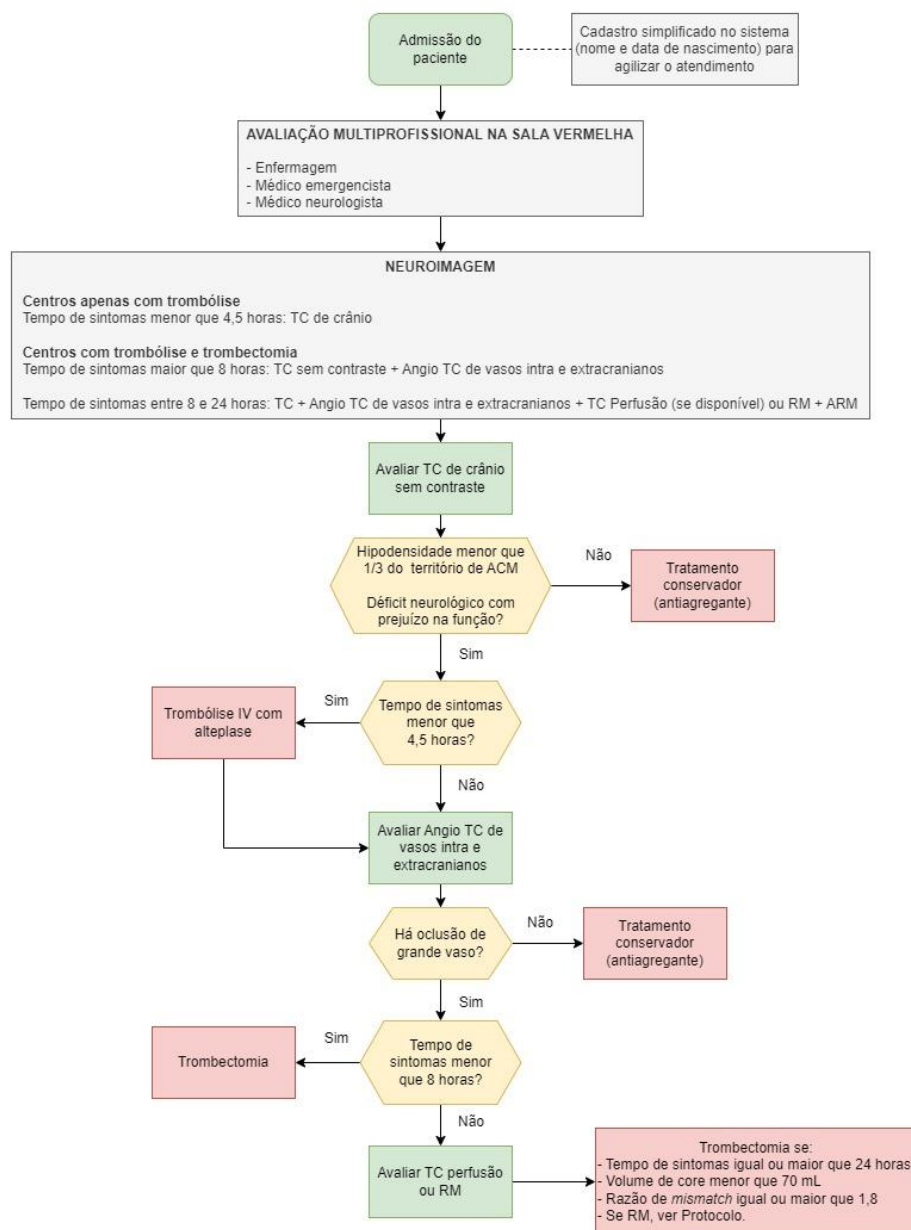
6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O paciente com suspeita de AVCi agudo deve ser encaminhado, preferencialmente, a um hospital habilitado como Centro de Atendimento de Urgência aos Pacientes com 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 (conforme art. 128 a 137 da Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017), 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; e
- Serviço de hemoterapia ou agência transfusional durante 24 horas, incluindo a disponibilidade de crioprecipitado.

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 Guideline¹ e adaptado dos Protocolos de AVC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Moinhos de Vento.

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 a obstrução em 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 artéria²⁸

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^{29,30}.

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.

Preconiza-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.

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.

6.2. 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 preconizado 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 prematuramente³¹ 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 estreita janela terapêutica, o número de pacientes que recebe tratamento é pequeno e é possível prevenir desfechos adversos como a incapacidade em somente 6 a cada 1.000 pacientes com AVC³²

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.

7. MONITORAMENTO

Pacientes que receberam terapia trombolítica devem manter restrição alimentar (sem quaisquer alimentos ou líquidos, incluindo medicamentos administrados por via oral) durante 24 horas. Antes da primeira alimentação, todos os pacientes com AVC (tratamento conservador, trombólise ou trombectomia) devem ser rastreados para disfagia a fim de prevenir a pneumonia pós-AVC e diminuir risco de mortalidade precoce. Testes de deglutição de água ou testes de consistência múltipla são preconizados durante a pesquisa da disfagia.

7.1. Monitoramento do paciente após a trombólise

Deve-se monitorar continuamente, por pelo menos 24 horas, 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 eventos 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 intravenosa³³, 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 a NIHSS^{23,34} antes do tratamento e após 24 horas da ocorrência do AVCi agudo, e o escore de Rankin modificado^{23,34} 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 aos Pacientes com 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.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), terapêuticos clínicos (Grupo 03), terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

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 Association. *Stroke*. 2019;
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
3. WHO. World Health Organization. Stroke, Cerebrovascular accident [Internet]. [cited 2023 Dec 6]. Available from: WHO EMRO | Stroke, Cerebrovascular accident | Health topics
4. 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. *The lancet*. 2017;390(10100):1151–210.
5. Estratégias. M da SaúdeS de A à SaúdeD de AP. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral. Brasília; 2013.
6. 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;8(8):CD013066.
7. Cassella CR, Jagoda A. Ischemic Stroke: Advances in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):911–30.
8. 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.
9. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest*. 2001;119(1):300S–320S.
10. 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*. 2016;388(10046):761–75.
11. 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*. 2010 Jul;376(9735):112–23.
12. 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.
13. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke*. *Lancet*. 2008;371(9624):1612–23.
14. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009 Jul;80(1):33–40.

15. Eswaradass PV, Dey S, Singh D, Hill MD. Pulmonary Embolism in Ischemic Stroke. *Can J Neurol Sci.* 2018;45(3):343–5.
16. 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;31(9):2080–6.
17. Martynchik S. A.; Sokolova O V. Medical and economic assessment and rationale for improving organization of inpatient care for cerebral stroke. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social Aspects of Population Health].* 2013;30(2).
18. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017;389(10069):641–54.
19. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet.* 2016;388(10053):1459–544.
20. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul;2014(7):CD000213.
21. Saúde BM da. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília; 2016.
22. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation 2021 [Internet]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
23. de et al. Caneda MAG. Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3):690–7.
24. Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH Stroke Scale. *Acad Emerg Med.* 1997;4(10):986–90.
25. 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.
26. 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;286(22):2830–8.
27. Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. Kowacs F (coordenador); tradução Fernando Kowacs; Djacir Dantas Pereira de Macedo, Raimundo Pereira 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>
28. Munich SA, Vakharia K, Levy EI. Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques. *Neurosurgery.* 2019 Jul;85(suppl_1):S60–S67.
29. Beadell NC, Lutsep H. New stent retriever devices. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Jun;15(6):333.
30. Leung V, Sastry A, Srivastava S, Wilcock D, Parrott A, Nayak S. Mechanical thrombectomy in

acute ischaemic stroke: a review of the different techniques. Clin Radiol. 2018;73(5):428–38.

31. 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;34(4):1056–83.
32. 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.
33. Alexandrov A V, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2004 Nov;351(21):2170–8.
34. 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. As reuniões de recomendação, com a presença de especialistas, ocorreram em 29 de outubro e em 5 de novembro de 2021.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Grupo Elaborador deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

As reuniões de escopo e de recomendações contaram com a participação de médicos das seguintes especialidades: medicina de urgência e emergência, cirurgia vascular, neurologia, neurointensivismo e neurorradiologia, além de representantes do Ministério da Saúde, hospitais de excelência, sociedades médicas, sociedades sem fins lucrativos e associação de pacientes. O painel de especialistas foi responsável pelo julgamento das evidências identificadas em resposta às questões deste Protocolo e das suas respectivas recomendações, além de revisão do documento final. O Quadro A contém os nomes e instituições dos participantes das reuniões de elaboração do referido PCDT.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participantes
Adriana Bastos Conforto*
Aline Pereira da Rocha**
Álvaro Nagib Atallah**
Ana Carolina Pereira Nunes Pinto**
Ana Dolores Firmino Santos do Nascimento*
Cinara Stein**
Davi Leite da Silva**
Debora Dalmas Gräf**
Fabício Oliveira Lima*
Francisco José Arruda Mont'Alverne*
Gilmar Fernandes do Prado*
Karlyse Claudino Belli**
Letícia Costa Rebello*
Maicon Falavigna**
Marcos Christiano Lange*
Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz*
Ronald Luiz Gomes Flumignan*
Sheila Cristina Ouriques Martins*
Solange Syllos*
Verônica Colpani**

*Membros votantes na reunião de escopo e/ou recomendação;

**Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro B). Os participantes que possuísem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da discussão das questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votação caso não fosse obtido consenso. O principal conflito de interesse citado pelos participantes do painel foi o recebimento de honorários por atividade prestada a instituições com interesse no escopo da diretriz (item 2). O resumo dos conflitos de interesse e manejo para tal estão no Quadro C.

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse em diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT.

Participantes	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Adriana Bastos Conforto	1f	A empresa Boehringer pagou passagens aéreas e diárias de hotel para o congresso Starlivre realizado em Fortaleza. A Boehringer me isentou do pagamento de taxas de inscrição para um evento educacional financiado pela empresa em 2018.	Declarar e participar
Aline Pereira da Rocha	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Álvaro Nagib Atallah	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Ana Carolina Pereira Nunes Pinto	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Ana Dolores Firmino Santos do Nascimento	1b	Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino. Atuou como Speaker da Boehringer Ingelheim, detentora da marca Actylise – trombolítico utilizado para trombose venosa no AVC. No momento não tem contrato com a farmacêutica	Declarar e participar
Cinara Stein	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Davi Leite da Silva	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Debora Dalmas Gräf	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Fabício Oliveira Lima	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Francisco José Arruda Mont'Alverne	1b	Honorários por apresentação ou atividade de ensino: Medtronic, Stryker, Ischemaview e Penumbra. Honorários por Medtronic, Stryker	Declarar e participar
Gilmar Fernandes do Prado	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Karlyse Claudino Belli	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Letícia Costa Rebello	1b	Honorários para palestra em atividades de ensino com o tema de cuidados no AVC isquêmica aguda – honorários recebidos há mais de dois anos	Declarar e participar
Maicon Falavigna	1b, 1c, 1d	HTAnalyse: - Consultoria para estudo clínico em Covid -19 (medicamento: emvododstat; cliente: PTC Therapeutics / NCT04439071) - Nenhum conflito relacionado ao tema do PCDT em avaliação.	Declarar e participar
Marcos Christiano Lange	1b, 1d 5e	Até 2019 participou de ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica e ministrou palestras sobre temas relacionados ao AVC. Atualmente é representante da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, entidade científica representativa junto a Academia Brasileira de Neurologia que congrega profissionais com interesse no ensino sobre AVC.	Declarar e participar

Participantes	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Ronald Luiz Gomes Flumignan	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Sheila Cristina Ouriques Martins	1b	Honorários recebidos por palestra: Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Penumbra	Declarar e participar
Solange Syllos	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar
Verônica Colpani	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e participar

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

A proposta 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)¹.

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 meta-análise (RSMA) e, na ausência de RSMA de qualidade, os ensaios clínicos randomizados.

As revisões sistemáticas foram avaliadas por meio da ferramenta Robis². Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados por meio da ferramenta *Risk of Bias*, proposta pela Cochrane (ROB 2.0)³. 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 meta-análises.

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 evidência⁴. 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 D.

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

Nível	Definição	Implicações
Alto	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.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	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, 2014.⁴

4.1. Desenvolvimento das recomendações

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 E).

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

Público-alvo	Forte	Condicional
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	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.
Profissionais da saúde	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, 2014.⁴

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 repositórios específicos de diretrizes clínicas. As buscas foram realizadas no dia 29 de julho de 2021 (Quadro F).

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

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
MEDLINE via Pubmed 29/07/2021	<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 "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>	4306
TripDatabase – 29/07/2021	"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 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 recentes de adequada qualidade metodológica 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 G.

Quadro G. 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 Abbokinese OR Single-Chain Urokinase-Type Plasminogen Activator OR Single Chain Urokinase Type Plasminogen Activator OR "lumbrokinase" [Supplementary Concept] OR "duteplase" [Supplementary Concept] OR desmoteplase OR "Tissue Plasminogen Activator"[Mesh] OR 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 OR "Streptokinase"[Mesh] OR Streptase OR Streptodecase OR Kabikinese OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrin 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</p>	6010

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>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 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 Renokinase OR Abbokinase OR Single-Chain Urokinase-</p>	1385

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>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 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</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Streptokinase] explode all trees</p> <p>#8 Streptase OR Streptodecase OR Kabikinase OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrin OR Avelizin OR Streptase OR Streptodecase OR Kabikinase OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrin OR Avelizin OR Metalyse OR TNKase OR retevase OR saruplase OR recombinant unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator OR pro-urokinase OR prourokinase OR Rescupase</p> <p>#9 #1 OR #2</p> <p>#10 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8</p> <p>#11 #9 AND #10</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 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 'alteplase'/exp OR alteplase OR 'actilyse; activacin' OR 'activase; alteplase' OR 'cathflo activase' OR grtpa OR 'recombinant tissue plasminogen activator' OR 'recombinant tissue type plasminogen activator' OR 'tissue plasminogen activator, recombinant'</p>	858

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
	<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> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
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*)	1280

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de resultados encontrados
	<p>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 Renokinese OR Abbokinese OR (Single-Chain Urokinase-Type Plasminogen Activator) OR (Single Chain Urokinase Type Plasminogen Activator) OR lumbrokinase OR duteplase 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 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 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 Kabikinese OR Awelysin OR Celiase OR Distreptase OR Kabivitrin 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\$</p> <p>Filter: Lilacs</p>	
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 por meio do *software* Rayyan⁵. 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 ou ensaio clínico randomizado;
- (d) Desfechos: sobrevida; dependência física ou funcionalidade avaliadas 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 à pergunta clínica, foram considerados dois ECRs^{6,7} citados no PCDT de Trombólise no AVCi (Portaria GM/MS nº 664, de 12 de abril de 2012), sendo que não foram localizados estudos adicionais nas buscas realizadas. O resultado de cada etapa do processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura A**.

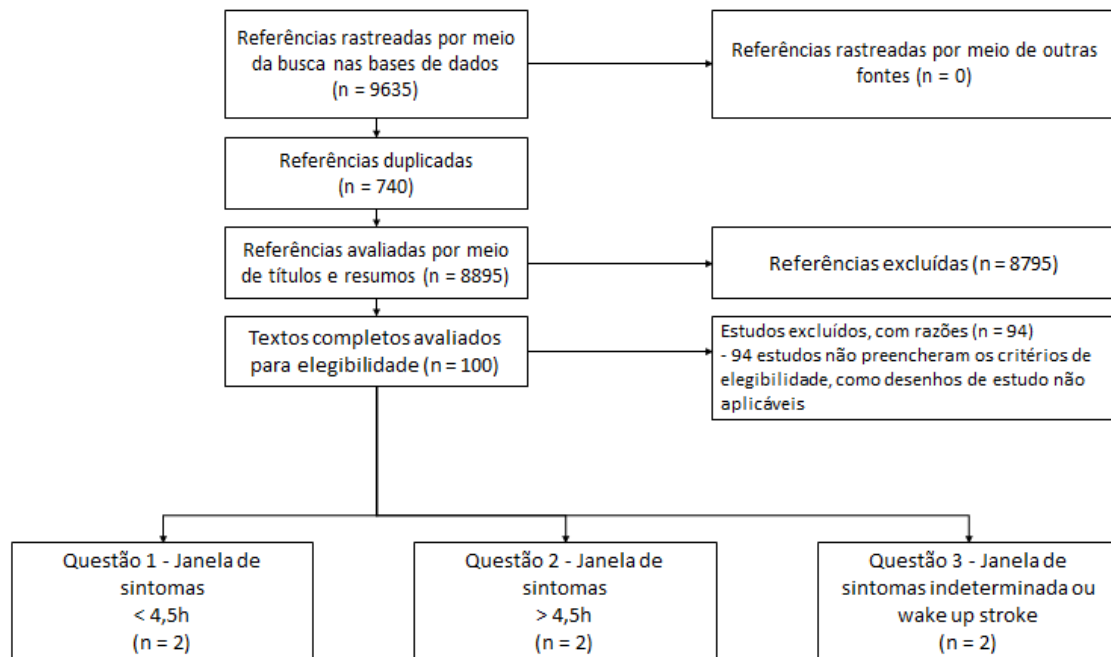


Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

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 NINDS⁷ e entre 3 e 4,5 horas para o estudo de Hacke, 2008⁶), não foram realizadas meta-análises. 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 1995⁷. 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 colaboradores⁶ 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; IC95% 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; IC95% 1,23 a 4,18). Também foi observado o aumento do risco de qualquer hemorragia no seguimento de 90 dias (RR 1,53; IC95% 1,18 a 2,0). Entretanto, não foi possível detectar diferença nos desfechos mortalidade (RR 0,91; IC95% 0,66 a 1,44) e outros EAs (RR 1,02; IC95% 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)⁶, 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)⁷, 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 B**.

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 B. Risco de viés dos estudos Hacke⁶ e NINDS⁷ 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; e
- 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/ μ L; RNI > 1,7; TTPA > 40s (sem necessidade de espera resultados para iniciar a trombólise na maioria dos casos - aguardar sempre RNI 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, RNI, 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 (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; e

- 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 H**.

Quadro H - 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	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Independência funcional avaliada pela escala de Rankin 0-1 (seguimento: média 90 dias)											
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhuma	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 comprado aqueles que receberam placebo (17%; 53/312); 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)				<div><div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>Moderada</div></div>
Hemorragia intracraniana sintomática (seguimento: média 90 dias)											

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%)	
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	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 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)				 Baixa
Qualquer hemorragia (seguimento: média 90 dias)											
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	113/418 (27.0%)	71/403 (17.6%)	RR 1,53 (1,18 para 2,00)	93 mais por 1000 (de 32 mais para 176 mais)	 Baixa
Mortalidade (seguimento: média 90 dias)											
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^d	nenhum	32/418 (7.7%)	34/403 (8.4%)	RR 0,91 (0,66 para 1,44)	8 menos por 1.000 (de 36 menos para 37 mais)	 Muito baixa

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%)	
Outros eventos adversos (p.e. infecção, evento psiquiátrico, neurológico, entre outros) (seguimento: média 90 dias)											
1	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	105/418 (25.1%)	99/403 (24.6%)	RR 1,02 (0,81 para 1,30)	5 mais por 1.000 (de 47 menos para 74 mais)	⊕⊕○○ Baixa

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

Explicações

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

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

A Tabela A 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 A. 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.
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.
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 preconizado neste PCDT com este tempo de sintomas. 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 avaliadas por escalas validadas, como a Escala de Rankin modificada (mRS); mortalidade; reperfusão 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 G 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^{8,9}. Os resultados das etapas de seleção dos estudos estão detalhados na Figura A.

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 IC95.

Resumo das Evidências:

Não houve diferenças no desfecho mortalidade (RR 1,39; IC95% 0,72 a 2,66; **Figura C**), independência funcional (mRS 0-2) (RR 1,13; IC95% 0,90 a 1,42; **Figura D**), independência funcional (mRS 0-1) (RR 1,21; IC95% 0,89 a 1,65; **Figura E**); hemorragia intracraniana sintomática (RR 5,29; IC95% 0,93 a 30,14; **Figura F**). 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).

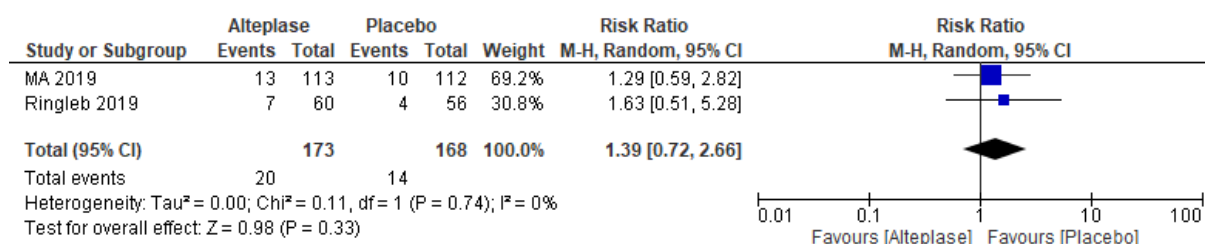


Figura C. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para mortalidade em 90 dias

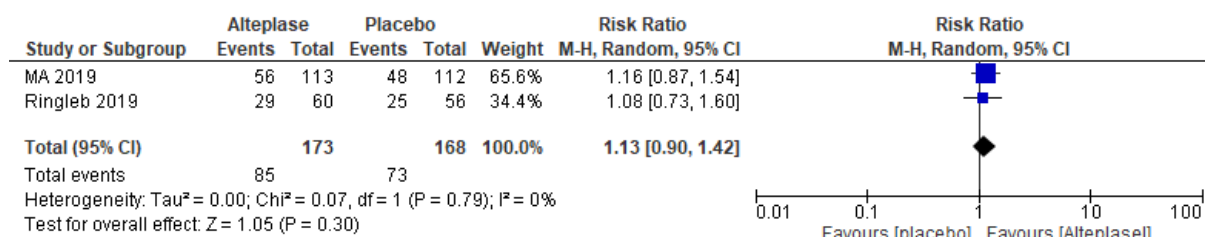


Figura D. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para o desfecho independência funcional (mRS 0-2)

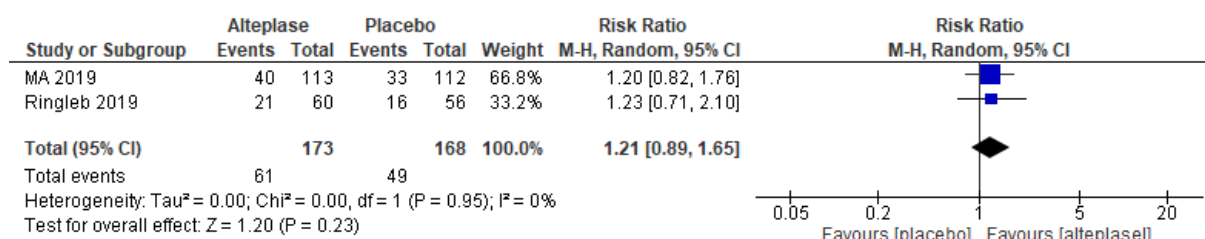


Figura E. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para o desfecho independência funcional (mRS 0-1)

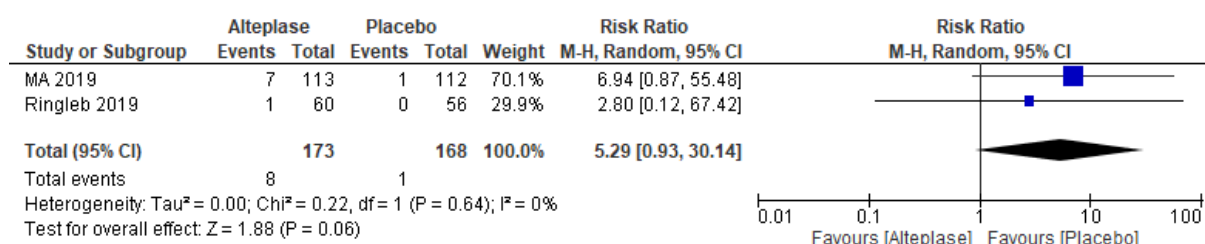


Figura F. Forest plot da comparação da Alteplase vs. Placebo para Hemorragia Intracraniana Sintomática até 36h

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 ^{8,9}, devido à 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^{8,9}, devido à 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^{8,9}, devido à 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 G**.



Figura G. Risco de viés dos estudos Ma⁸ e Ringleb⁹ avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane.

Perfil de evidências:

O **Quadro I** apresenta o perfil de evidências, com os resultados das meta-análises 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 I. 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%)	
Mortalidade (seguimento: 90 dias)											
2	ECR	grave ^d	não grave	não grave	grave ^b	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
Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-2)											
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	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
Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)											
2	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	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

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%)	
Eventos adversos sérios											
1	ECR	grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	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
Hemorragia Intracraniana Sintomática (seguimento: 36 horas)											
2	ECR	grave ^d	não grave	não grave	muito grave ^e	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
Recanalização (seguimento: 24 horas)											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	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

- a. 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)
- b. Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos e intervalo de confiança amplo
- c. Diminuído um nível devido a presença de poucos eventos
- d. Diminuído um nível devido a limitações metodológicas (um estudo com incerteza quanto ao processo de randomização e desvios da intervenção pretendida)
- e. 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 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:

Foram utilizadas as mesmas estratégias de busca apresentadas no Quadro G. 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 dois estudos avaliando o uso de alteplase em pacientes com AVCi e tempo de início dos sintomas > 4,5 horas^{10,11}. O processo de seleção já foi detalhado na **Figura A**.

Análise e apresentação dos resultados:

Devido aos estudos apresentarem desfechos clínicos diferentes, não foi possível realizar meta-análises. 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^{10,11}. Devido aos estudos não apresentarem desfechos clínicos semelhantes, não foi possível realizar meta-análises.

Um ECR¹⁰ 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,2012¹¹) 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.

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 Michel¹¹ e Thomalla¹⁰, 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 Thomalla¹⁰, devido a presença de algumas preocupações quanto à medida do desfecho. A avaliação completa do risco de viés destes estudos é apresentada na **Figura H**.

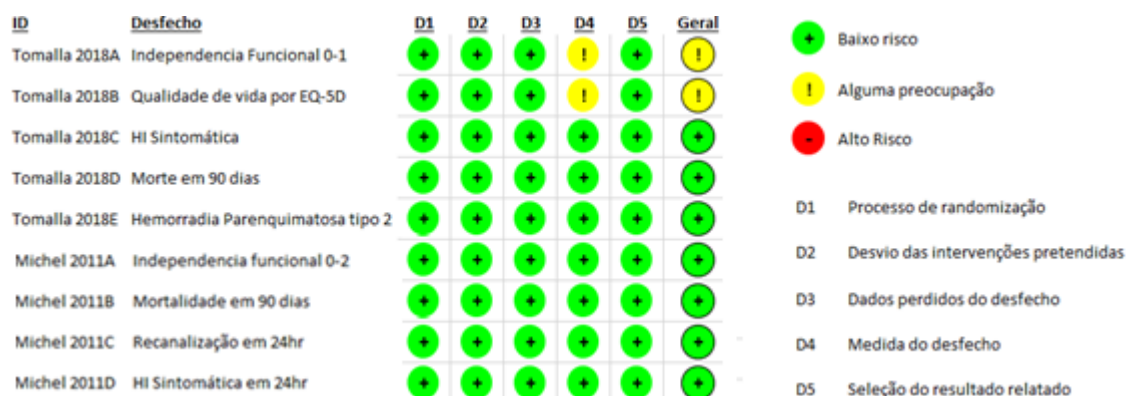


Figura H. Risco de viés do estudo Thomalla¹⁰ e Michel¹¹ avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane.

Perfil de evidências:

O **Quadro J** apresenta os resultados das meta-análises 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 J. 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	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsist ência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras consideraçõe s	Alteplase	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Mortalidade (seguimento: 90 dias)											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	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
Independência Funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-2)											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	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
Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)											

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 ^b	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
Hemorragia intracraniana sintomática (avaliado com: Critério NINDS)											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	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
Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (seguimento: 36h)											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	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
Recanalização (seguimento: 24 horas)											

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 ^a	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
Qualidade de vida (seguimento: 90 dias; avaliado com: EQ-5D) - 0-10, quanto menor, melhor.											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	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 K. 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 K. 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 methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR</p>	162

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<p>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 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> <p>#2 'tenecteplase'/exp OR tenecteplase OR metalyse OR 'TNK tPA' OR TNKase</p>	122

Bases de datos	Estrategía de busca	Número de resultados encontrados
	<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> <p>#7 #6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	

Bases de datos	Estrategia de busca	Número de resultados encontrados
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 I.

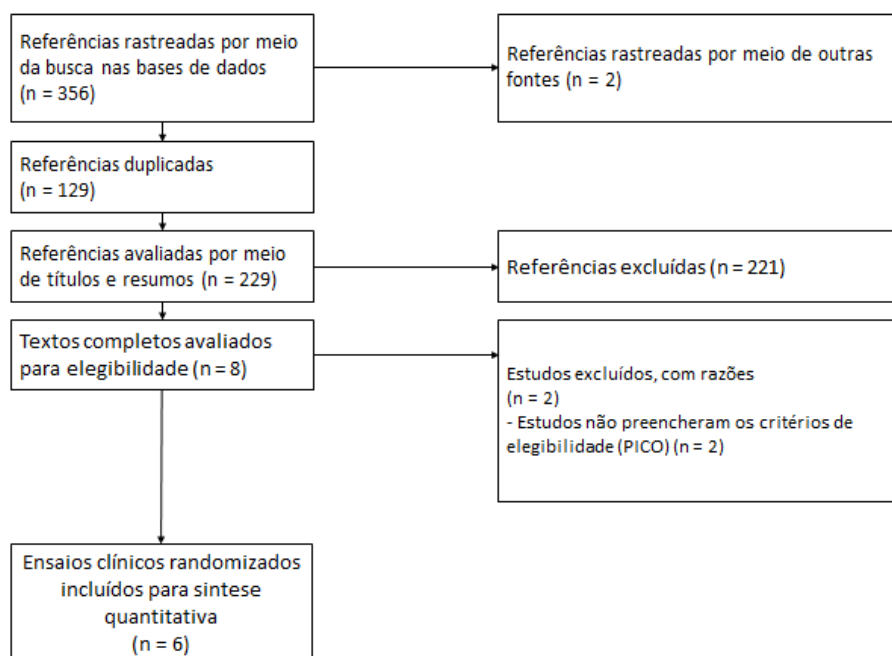


Figura I. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

Análise e apresentação dos resultados:

Dentre os estudos incluídos, quatro avaliaram pacientes com lesão de grandes vasos¹²⁻¹⁵ e dois avaliaram pacientes com ou sem lesão de grandes vasos^{16,17}. Os dados de todos os estudos foram agrupados em meta-análise, 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; IC95% 1,04 a 1,62; **Figura J**). 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 K**), hemorragia intracraniana sintomática (RR 0,79; IC 95% 0,34 a 1,84; **Figura L**) e qualquer hemorragia (RR: 0,62; IC95%: 0,32 a 1,20; **Figura M**).

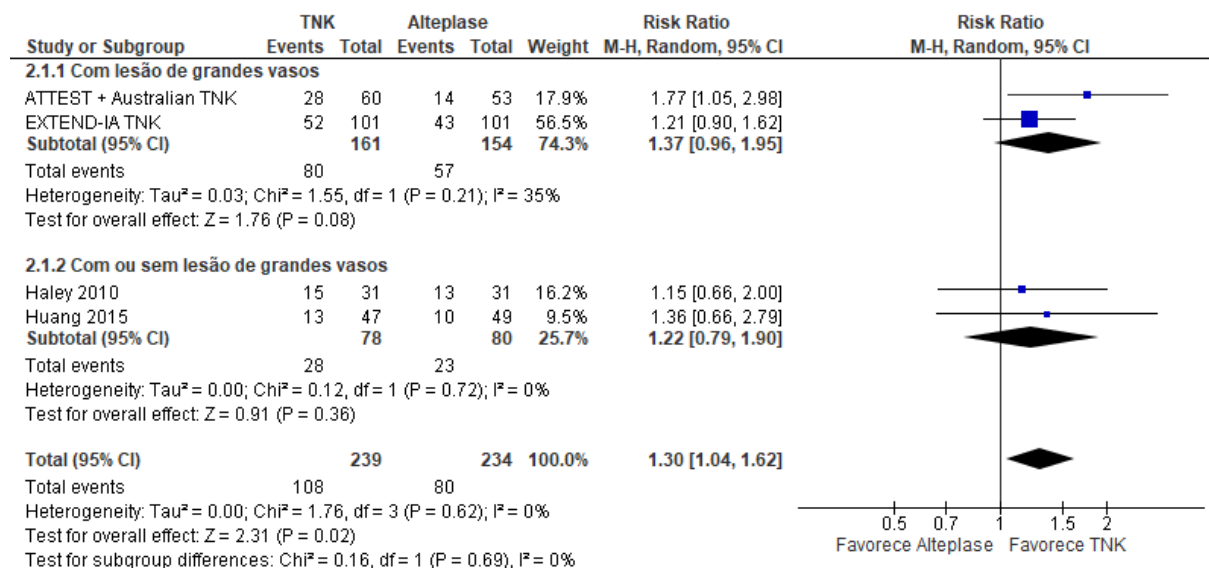


Figura J. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para independência funcional mRS 0-1)

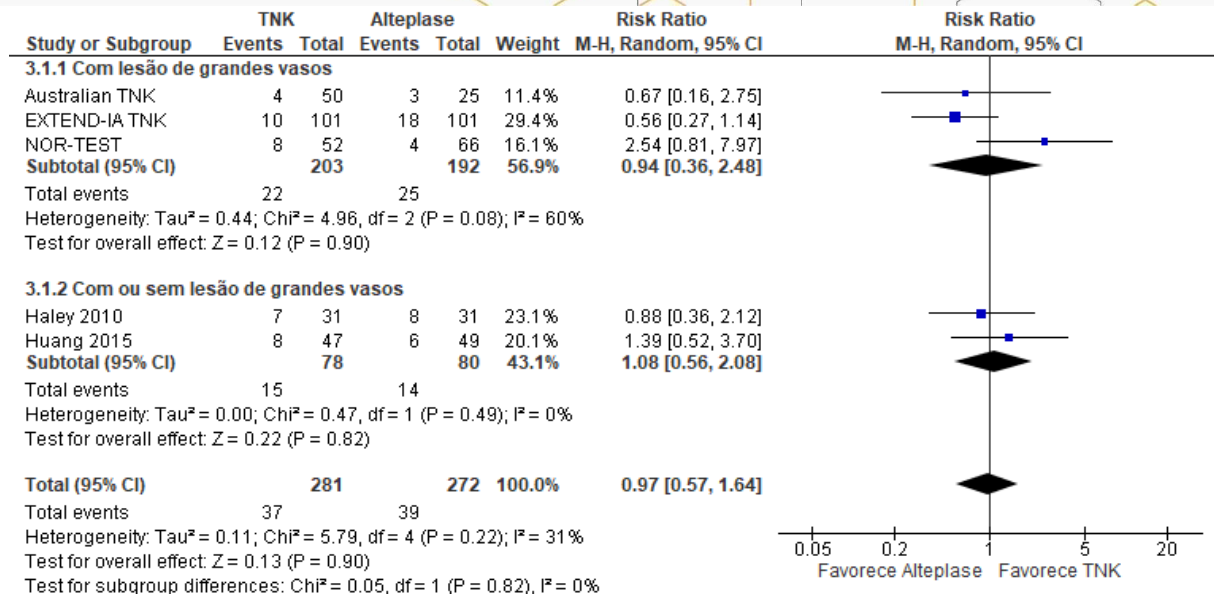


Figura K. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para mortalidade

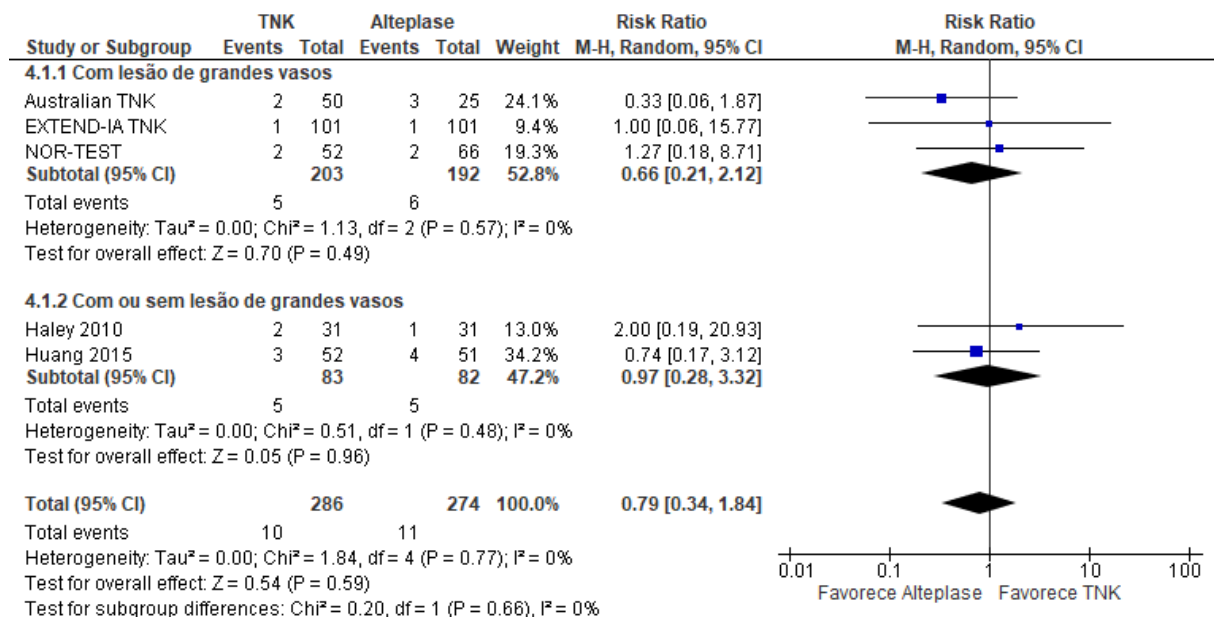


Figura L. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para hemorragia intracraniana sintomática

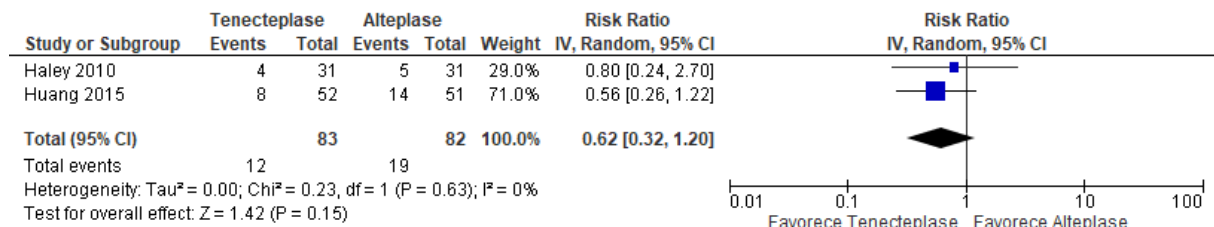





Figura M. Forest plot da comparação da tenecteplase vs. alteplase para qualquer hemorragia

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 N.

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 N. Risco de viés dos estudos Haley¹⁶, Australian TNK¹³, EXTEND -IA TNK¹⁴, ATTEST + Australian TNK¹², NOR-TEST¹⁵, Huang¹⁷ avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane.

Perfil de evidências:

O Quadro L 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 L. 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	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tenecteplase	Alteplase	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Independência Funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)											
4	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	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
Mortalidade (seguimento: 90 dias)											
5	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	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
Hemorragia Intracraniana Sintomática (seguimento: 90 dias)											
5	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	10/286 (3,5%)	11/274 (4,0%)	RR 0,79	1 menos por 100	⊕⊕○○ Baixa

									(0,34 para 1,84)	(de 3 menos para 3 mais)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------	--------------------------	--

IC: Intervalo de Confiança; RR: Risk ratio; ECR: Ensaio Clínico Randomizado

Explicações

- Diminuído um nível devido a limitação metodológica - dois estudos com risco incerto para sigilo de alocação e cegamento de participantes; 1 estudo apresentou desbalanço entre os grupos quanto às características basais e 1 estudo apresentou risco incerto para desvio das intervenções pretendidas.
- Diminuído um nível devido a poucos eventos.

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 M.

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

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 CONITEC¹⁸. Neste relatório, foram incluídos 9 artigos^{19–27}.

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 O**.

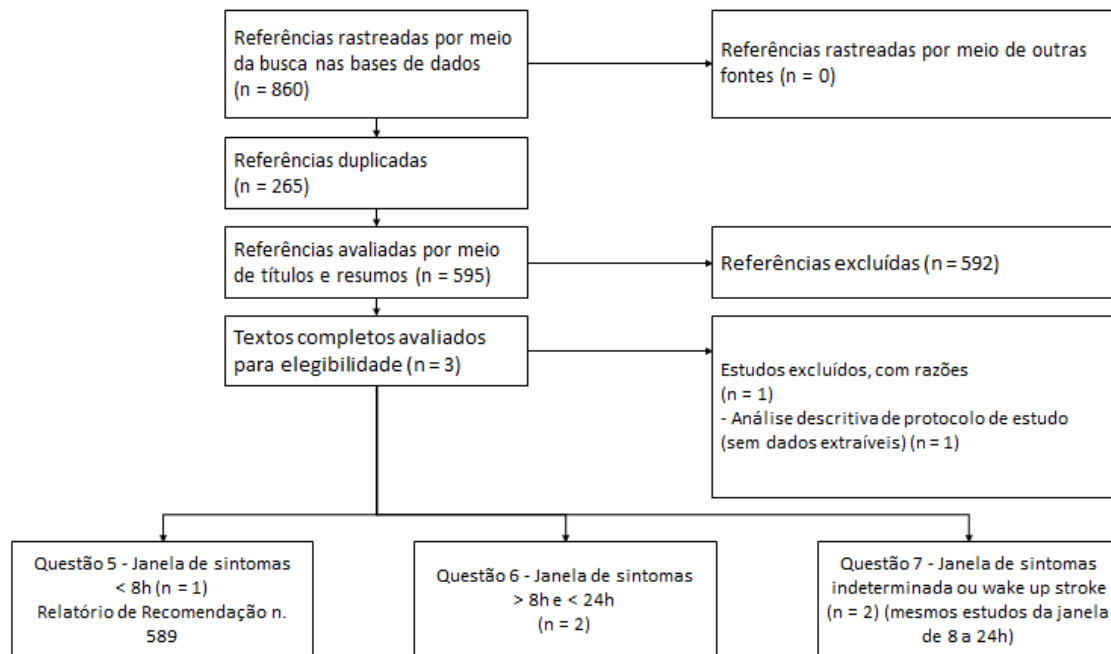


Figura O. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

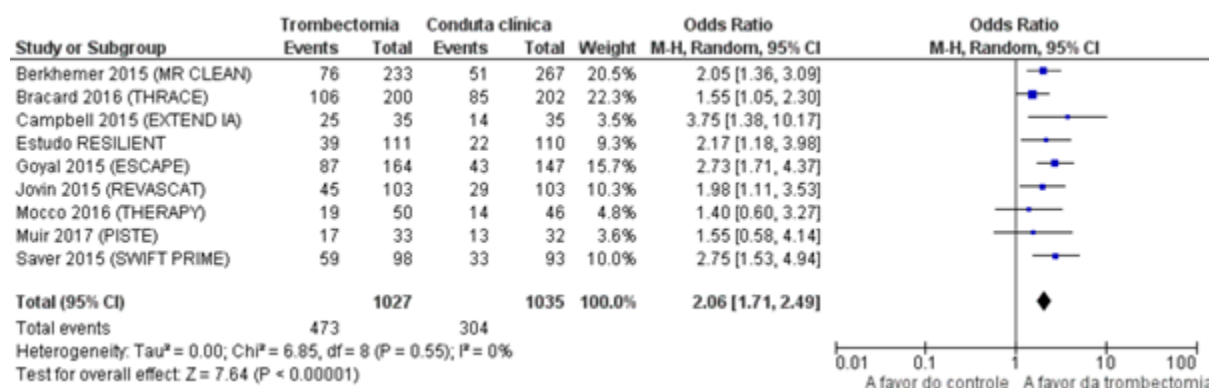
Análise e apresentação dos resultados:

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 IC95%.

Resumo das evidências:

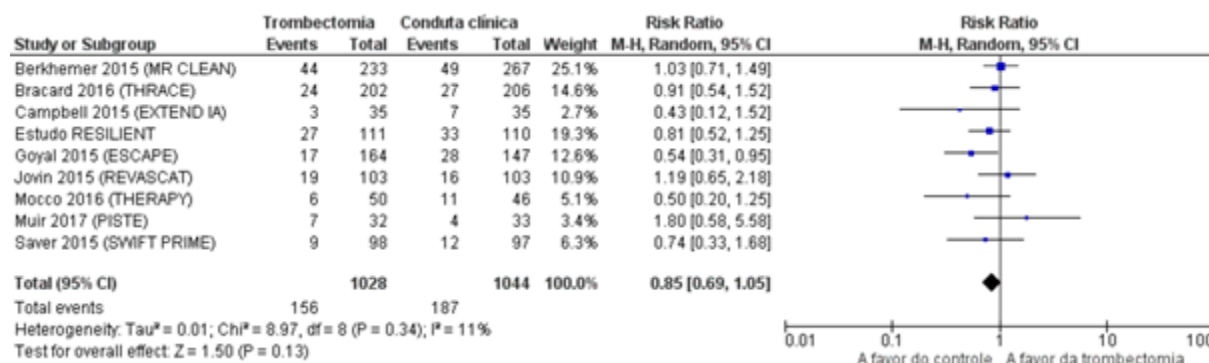
Para responder a esta pergunta, foram utilizadas as referências e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 589 da Conitec¹⁸. Neste Relatório, foram consideradas para as sínteses da evidência, três revisões sistemáticas com meta-análises e o estudo brasileiro RESILIENT²⁷. Deste 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 a 2,49; 9 estudos; 2072 participantes; **Figura P**) 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 a 1,05; **Figura Q**). Também não foi possível detectar diferenças entre os grupos quanto ao risco de hemorragia intracraniana sintomática (OR: 1,20; IC95% 0,78 a 1,84; **Figura R**).



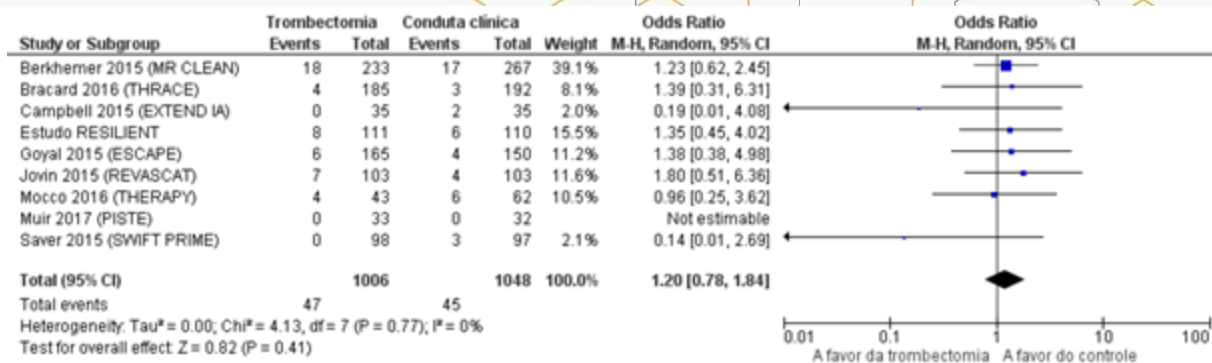
Fonte: Relatório de Recomendação N°589 da CONITEC de Novembro de 2020

Figura P. 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 Q. 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 R. 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.

Critérios de inclusão:

- Adultos com 18 anos de idade ou mais;
- Casos com uma oclusão 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 aos pacientes com 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 N apresenta os resultados das meta-análises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos mortalidade, independência funcional (mRS 0-1) e hemorragia intracraniana sintomática.

Quadro N. Avaliação da certeza da evidência do uso de trombectomia 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	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Independência Funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-1)											
6	ECR	grave ^a	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
Escala de Rankin modificada (0 - 2) em 90 dias (seguimento: média 90 dias)											
2062 (9 ECRs)	grave ^a	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
Mortalidade (seguimento: 90 dias)											
9	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	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	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidênci a indireta	Imprecisã o	Outras consideraçõe s	Trombectomi a	Conduta clínica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Hemorragia intracraniana sintomática (seguimento: 90 dias)											
9	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	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 B apresenta o processo de tomada de decisão sobre o uso da tromboectomia 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 B. Processo de tomada de decisão referente ao uso da tromboectomia 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.
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.
Custo-efetividade	A favor da intervenção	Uma análise de custo-efetividade foi apresentada no Relatório 589, indicando que a tromboectomia 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:

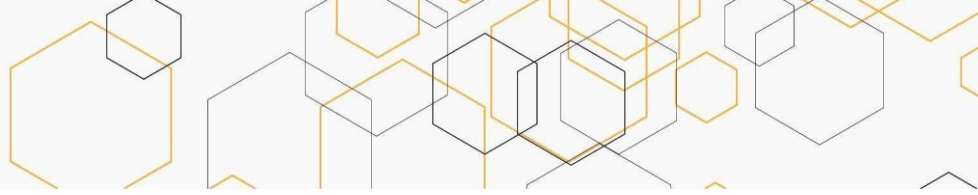
Para responder essa pergunta, foram utilizadas as referências dos dois ensaios clínicos randomizados e síntese de evidências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 677/2021, relativo à proposta de incorporação da trombectomia mecânica para AVCi com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 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 M.

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 dois 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^{28,29}. Todo o processo de seleção é detalhado na **Figura O**. A recomendação da Conitec foi favorável à ampliação da trombectomia com janela estendida de 8 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^{28,29} 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 S**). Também se observou uma menor incidência de pacientes com deterioração neurológica no grupo que realizou trombectomia mecânica versus placebo (RR 0,58; IC95% 0,36 a 0,94; **Figura T**). Entretanto, não foi possível detectar diferença entre os grupos para os desfechos: mortalidade (RR 0,76; IC95% 0,41 a 1,4; **Figura U**); hemorragia intracraniana sintomática (RR 1,63; IC95% 0,65 a 4,06; **Figura V**); 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).

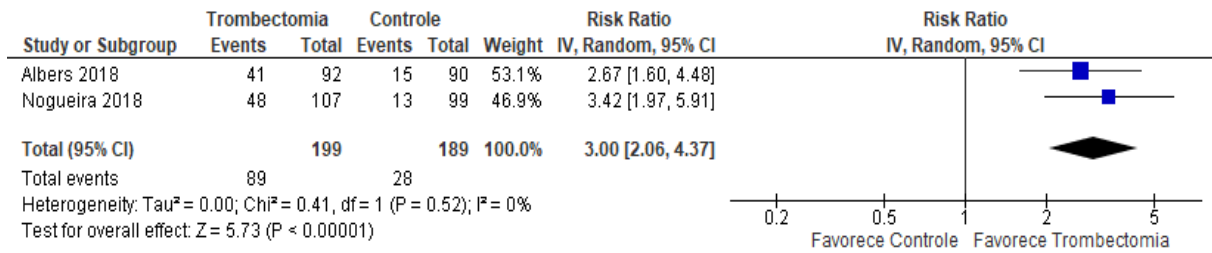


Figura S. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho independência funcional (mRS 0-2) em 90 dias.

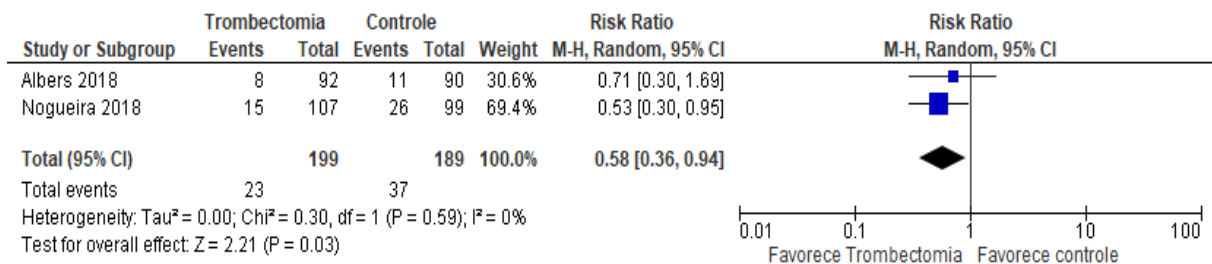


Figura T. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho da deterioração neurológica.

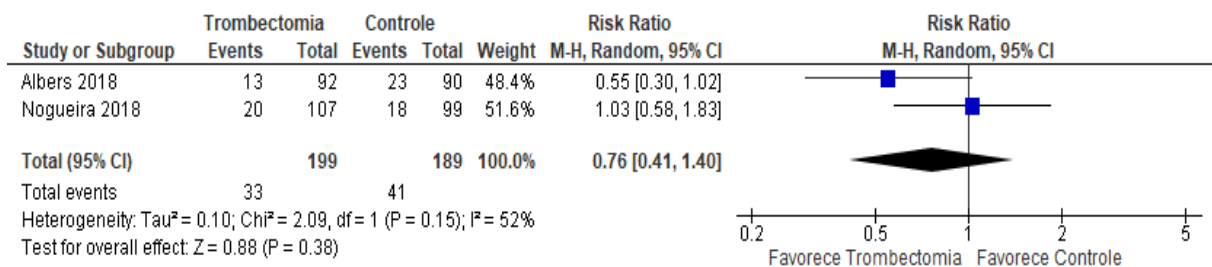


Figura U. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho mortalidade.

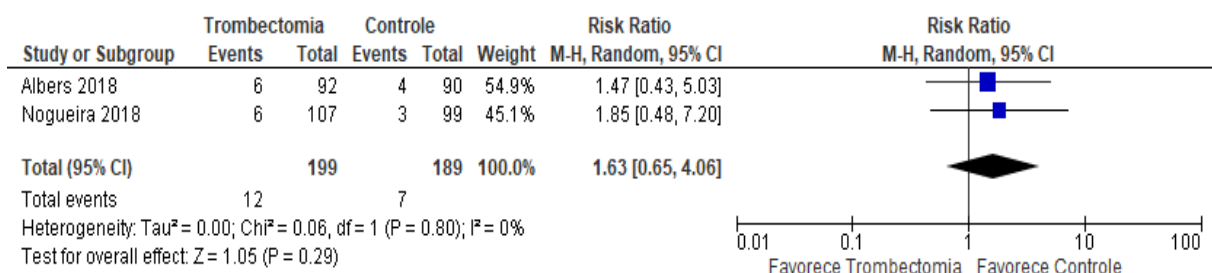


Figura V. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs. melhor tratamento clínico em pacientes com janela de sintomas entre 6h e 24h para o desfecho da hemorragia intracraniana sintomática.

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



Figura W. Risco de viés do estudo de Albers²⁸ e Nogueira²⁹ 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 ≥ 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) ≥ 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 O.

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

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica	Conduta clínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Independência funcional (avaliado com: Escala de Rankin modificada - mRS 0-2) em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave a	nenhum	89/199 (44,7%)	28/189 (14,8%)	RR 3,00 (2,06 para 4,37)	30 mais por 100 (de 16 mais para 50 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Mortalidade											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	33/199 (16,6%)	41/189 (21,7%)	RR 0,76 (0,41 para 1,40)	5 menos por 100 (de 13 menos para 9 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Hemorragia intracraniana sintomática em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	12/199 (6,0%)	7/189 (3,7%)	RR 1,63	2 mais por 100	⊕⊕○○ Baixa

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica	Conduta clínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
									(0,65 para 4,06)	(de 1 menos para 11 mais)	
Eventos adversos sérios - agrupado (avaliado com: Todos os eventos adversos sérios) em um seguimento de 90 dias											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	62/92 (67,4%)	68/90 (75,6%)	RR 0,89 (0,74 para 1,07)	8 menos por 100 (de 20 menos para 5 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Deterioração neurológica em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	23/199 (11,6%)	37/189 (19,6%)	RR 0,58 (0,36 para 0,94)	8 menos por 100 (de 13 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Hemorragia parenquimatosa tipo 2 em um seguimento de 90 dias											

Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Trombectomia mecânica	Conduta clínica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	8/92 (8,7%)	3/90 (3,3%)	RR 2,61 (0,71 para 9,52)	5 mais por 100 (de 1 menos para 28 mais)	⊕⊕○○ Baixa
Sucesso da recanalização em 24 horas											
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	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 C 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 C. 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 stroke* entram 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 tratado 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 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:

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 M.

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 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 trombectomia mecânica em pacientes com AVCi e tempo de início dos sintomas 6 e 16 horas e entre 6 e 24h^{28,29}. Todo o processo de seleção foi detalhado na **Figura O**.

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 meta-análises. 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 (Nogueira²⁹ e Albers, 2018²⁸). 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 Albers²⁸ e Nogueira²⁹. 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; IC95% 1,87 a 5,78; **Figura X**).

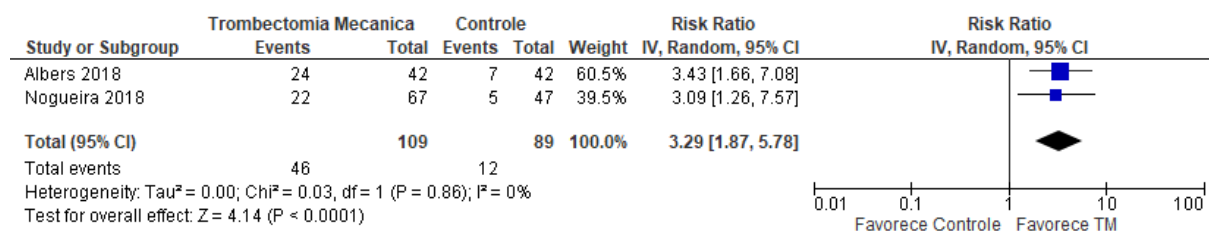


Figura X. Forest plot da comparação da trombectomia mecânica vs melhor tratamento clínico em pacientes com wake-up stroke para o desfecho independência funcional (mRS 0-2).

O risco de viés destes dois estudos^{28,29}. Os detalhes do julgamento estão apresentados na Figura Y.

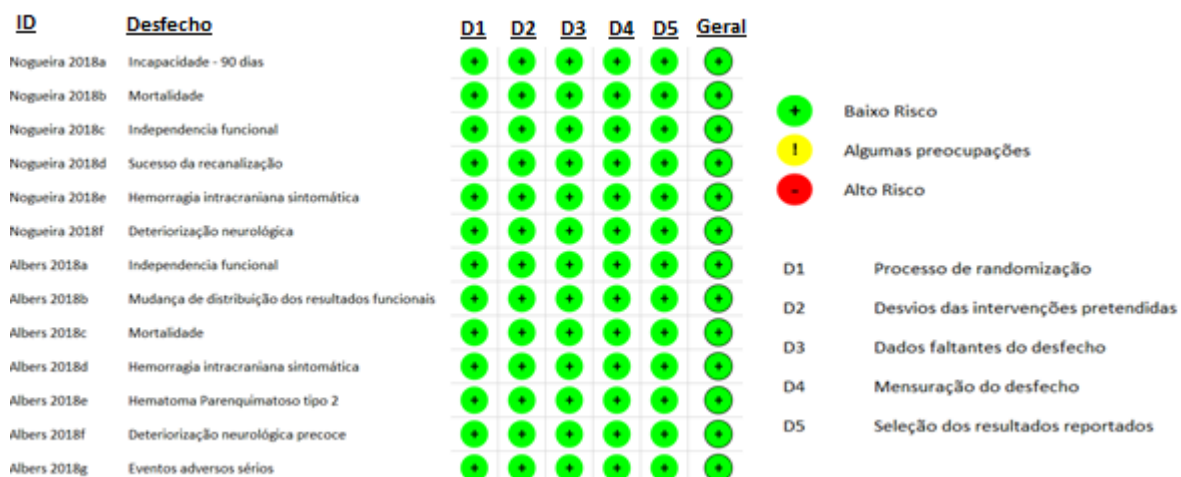


Figura Y. Risco de viés dos estudos Albers²⁸ e Nogueira²⁹ avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0 da Cochrane.

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 P. Já na Tabela D são apresentadas as considerações para cada item do processo de evidência para recomendação.

Quadro P. 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%)	
Independência funcional avaliado pela escala de Rankin modificada 0-2 (seguimento: média 90 dias)											
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	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
Mortalidade											
2	ECR	não grave	não grave	grave ^b	grave ^a	nenhum	33/199 (16.6%)	41/189 (21,7%)	RR 0,76 (0,41 para 1,40)	5 menos por 100 (de 13 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ Baixa
Hemorragia intracraniana sintomática em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	grave ^b	muito grave ^c	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%)	
Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Deterioração neurológica em um seguimento de 90 dias											
2	ECR	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	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
Eventos adversos sérios - avaliado individualmente: Hemorragia parenquimatosa tipo 2 em um seguimento de 90 dias											
1	ECR	não grave	não grave	grave ^a	muito grave ^c	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
Sucesso da recanalização em 24 horas											
1	ECR	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	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%)	
Eventos adversos sérios - agrupado (avaliado com: Todos os eventos adversos sérios) em um seguimento de 90 dias											
1	ECR	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	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 D 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 D. 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 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:

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 Q) em 29 de julho de 2021. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, LILACS e Epistemonikos.

Quadro Q. 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	Estrategia 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	Estrategia 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 trombectomia
- (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 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:

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

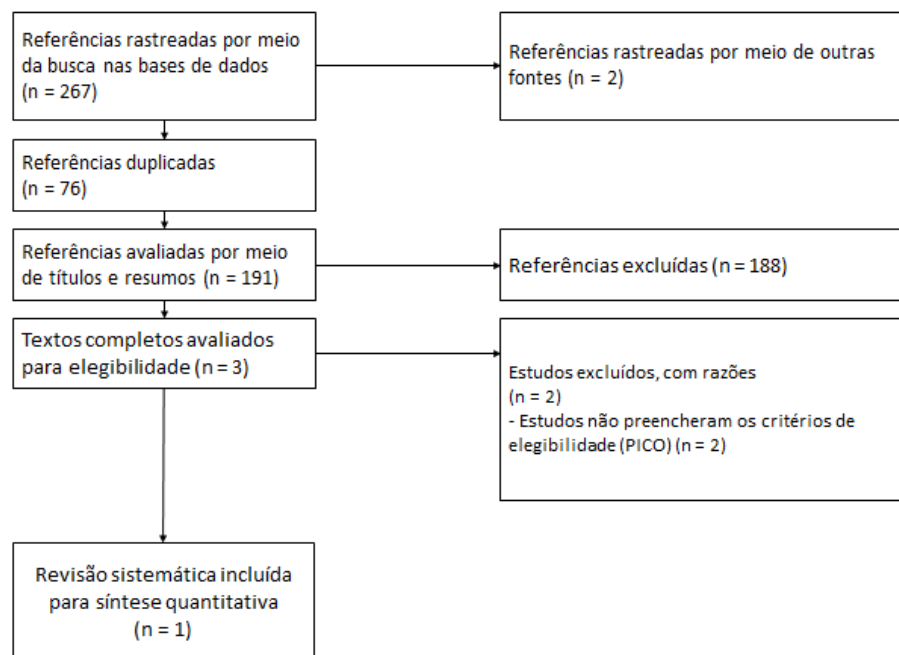


Figura Z. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos

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 meta-análises 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 sistemática³⁰ 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 AA**), mortalidade (RR 0,77; IC95% 0,53 a 1,13; **Figura AB**) 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 AC**). 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 AD**) 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 AE**).

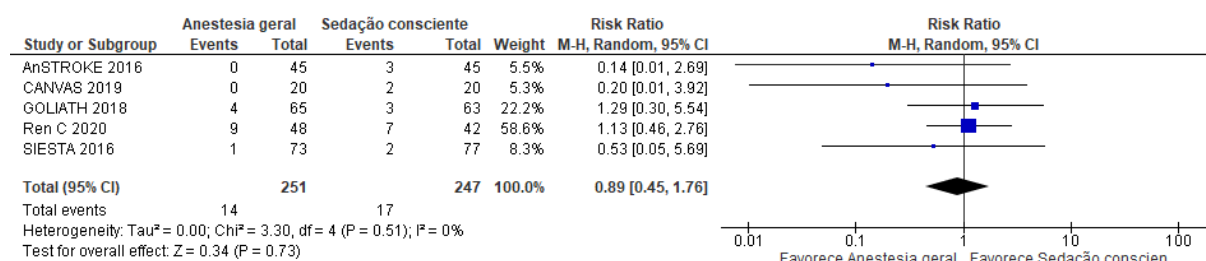


Figura AA. Forest plot da comparação da anestesia geral vs. sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para qualquer hemorragia intracraniana. Fonte: Bai,2021³⁰. Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente.

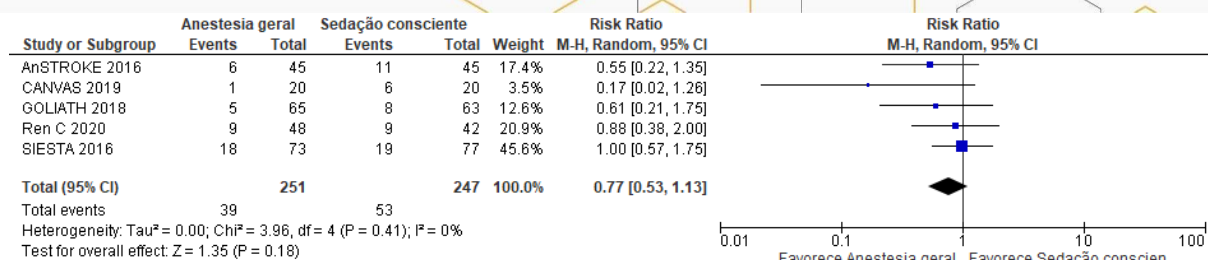


Figura AB. Forest plot da comparação da anestesia geral vs. sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para mortalidade. Fonte: Bai,2021³⁰. Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente.

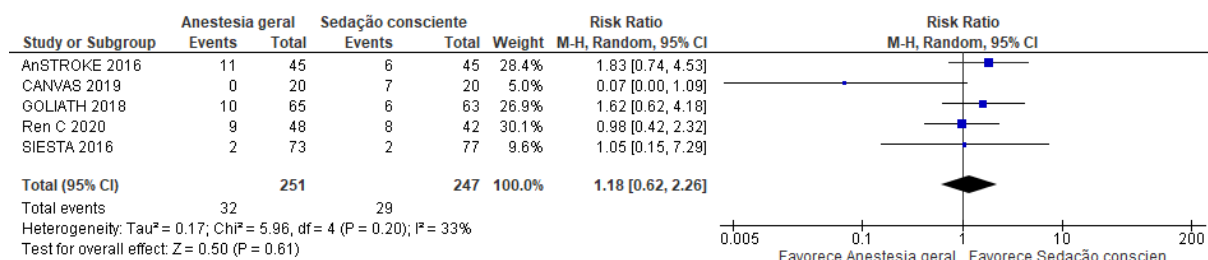


Figura AC. Forest plot da comparação da anestesia geral vs sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para complicações da intervenção. Fonte: Bai,2021³⁰.

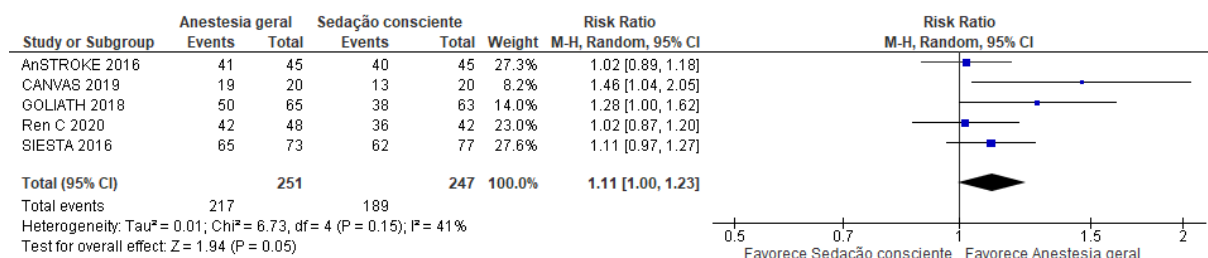


Figura AD. Forest plot da comparação da anestesia geral vs sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para o desfecho recanalização. Fonte: Bai,2021³⁰. Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente.

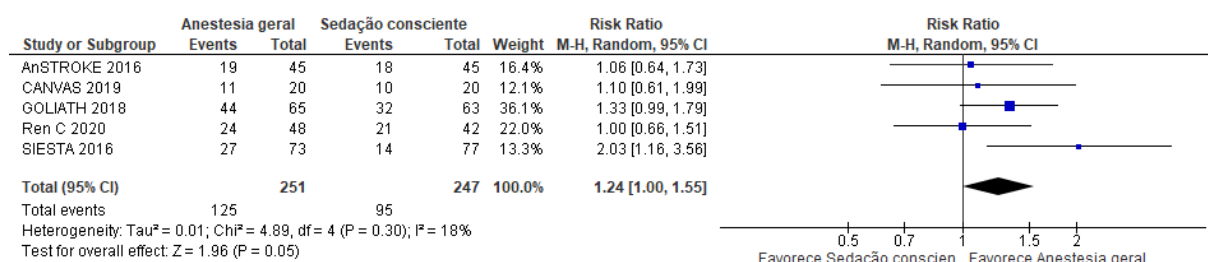


Figura AE. Forest plot da anestesia geral vs. sedação consciente em pacientes elegíveis para TM para independência funcional (mRS 0-2). Fonte: Bai,2021³⁰. Legenda: GA: Anestesia geral, CS: Sedação consciente.

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 R.

Quadro R. 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.
Perguntas		Resposta	Risco de viés na Revisão Sistemática	

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/PS/N/PN/NI</p> <p>B) S/PS/N/PN/NI</p> <p>C) S/PS/N/PN/NI</p>	BAIXO, ALTO E INCERTO	

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 trombectomia são apresentados no Quadro S.

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

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº de estudos	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidênci a indireta	Imprecisã o	Outras consideraçõe s	Anestesia geral	Sedação	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Independência funcional (seguimento: 90 dias; avaliado com: mRS 0-2)											
5	ECR	grave _a	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
Recanalização											
5	ECR	grave _a	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
Qualquer hemorragia intracraniana											
5	ECR	grave _a	não grave	não grave	grave ^b	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)	
Mortalidade (seguimento: 90 dias)											
5	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	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
Complicações vasculares associadas à intervenção (complicações vasculares, como dissecção da artéria ou perfuração e hematoma na virilha)											
5	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	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 E 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 E. Processo de tomada de decisão referente ao uso da anestesia geral versus sedação consciente no tratamento de pacientes com AVCi elegíveis para trombectomia

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.
Balanco 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. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014
5. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210.
6. 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>
7. Group TNI of ND and S rt-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7.
8. 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>
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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
18. Conitec. Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Relatório de Recomendação n 589. 2020.
19. 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.
20. 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/>
21. 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.
22. 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.
23. 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/>
24. 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>
25. 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>
26. 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.
27. 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>
28. 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>

29. 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>
30. 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**