

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CUSTO-EFETIVIDADE DA TROMBECTOMIA MECÂNICA COM STENT-
RETRIEVER E/OU TROMBOASPIRAÇÃO NO ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO POR OCLUSÃO DE GRANDE VASO DA
CIRCULAÇÃO ANTERIOR NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE**

TESE DE DOUTORADO

ANA CLAUDIA DE SOUZA

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

de Souza, Ana Claudia
CUSTO-EFETIVIDADE DA TROMBECTOMIA MECÂNICA COM
STENT-RETRIEVER E/OU TROMBOASPIRAÇÃO NO ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO POR OCLUSÃO DE
GRANDE VASO DA CIRCULAÇÃO ANTERIOR NO SISTEMA PÚBLICO
DE SAÚDE / Ana Claudia de Souza. -- 2021.
137 f.
Orientadora: Márcia Lorena Fagundes Chaves.

Coorientadora: Sheila Cristina Ouriques Martins.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. avaliação econômica em saúde. 2.
Custo-efetividade. 3. Acidente Vascular Cerebral. 4.
trombectomia . I. Fagundes Chaves, Márcia Lorena,
orient. II. Ouriques Martins, Sheila Cristina,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CUSTO-EFETIVIDADE DA TROMBECTOMIA MECÂNICA COM STENT-
RETRIEVER E/OU TROMBOASPIRAÇÃO NO ACIDENTE VASCULAR
CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO POR OCLUSÃO DE GRANDE VASO DA
CIRCULAÇÃO ANTERIOR NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE**

ANA CLAUDIA DE SOUZA

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves

Co-orientadoras: Profa. Dra. Sheila Cristina Ouriques
Martins, Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

Tese de doutorado apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de doutor em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas.

Porto Alegre

2021

“O homem que diz que sabe, já está morto. Mas, o homem que pensa ‘não sei’, o homem que está descobrindo, investigando, que não está em busca de um fim, nem pensando em termos de chegar ou de vir a ser - esse homem está vivendo, e esse viver é a verdade.”

Jiddu Krishnamurti

Agradecimentos

Ao todo poderoso criador e aos seres de luz, pela inspiração, pela proteção, por apontarem o caminho e por me permitirem novamente aprender, crescer e evoluir;

À família, que mesmo apesar de tantos encontros e desencontros, foi a base para a estruturação de meu ser, guiando e provendo tudo o que era necessário para minha caminhada;

Aos professores que se fizeram presentes em toda minha infância, adolescência e fase adulta, por instigarem meu apreço pela ciência e acreditarem sempre em minhas potencialidades;

Aos amigos, pela parceria, conexão, amparo em momentos difíceis e risadas sem fim;

Aos pacientes que apesar de tantas dificuldades contribuíram para o êxito do estudo e também dessa tese de doutorado;

A minha querida amiga e tutora Professora Sheila Martins, pela inspiração infinita e por contagiar-nos com o seu amor pela profissão;

Às professoras orientadora e co-orientadora, Márcia e Carisi, por todo o auxílio, disponibilidade, ensino e exemplo como grandes profissionais;

A minha terapeuta Anna, sempre presente, dando o suporte e me auxiliando a clarear minha mente, pensamentos e emoções para seguir em frente;

Ao meu amado companheiro de jornada Leonardo, por tanto carinho, compreensão, auxílio e por sempre acreditar em mim;

E especialmente ao meu filho Rafael, que chegou durante o doutorado, trazendo tanta luz e mostrando-me o maior significado do que é o amor e do que realmente importa na vida.

NORMATIVAS

Esta tese de doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto e um artigo sobre o tema da tese, seguidos de considerações finais e perspectivas futuras.

RESUMO

Contexto e objetivo – Em 2015, foi comprovado o benefício da trombectomia mecânica (TM) para o Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCI) secundário à oclusão de grande vaso (OGV) proximal da circulação anterior com dispositivos de nova geração. Sabe-se que o tratamento está atrelado a altos custos e necessita de uma infraestrutura e de uma equipe multidisciplinar bem qualificada e treinada, havendo incertezas se o tratamento é benéfico, exequível e custo-efetivo no sistema público de saúde brasileiro. O estudo RESILIENT foi realizado para responder a essas dúvidas e, como resultado, demonstrou o benefício clínico da TM para os casos de AVCI com OGV proximal da circulação anterior no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Com a finalidade de entender se o tratamento também é custo-efetivo, no âmbito do SUS, para a fim de, posteriormente, pleitear sua incorporação no *rol* de procedimentos, foi realizada esta avaliação econômica para averiguar a custo-efetividade da TM realizada nos hospitais públicos que fizeram parte do estudo RESILIENT.

Métodos - Uma análise de custo-utilidade, utilizando a metodologia por microcusteio, foi aplicada para comparar os custos e as utilidades entre os braços de intervenção TM mais cuidado médico padrão (CMP) (n = 78) vs. CMP isoladamente (n = 73), sendo a amostra oriunda do estudo RESILIENT (151 de 221 pacientes). Os custos diretos foram considerados e as utilidades de cada paciente foram imputadas de acordo com a pontuação na escala de *Rankin* modificada e ponderada pela utilidade (UW-mRS). Um modelo de Markov foi estruturado para estimar custos e desfechos em saúde para um horizonte de vida. Os custos foram convertidos em dólares internacionais (I\$) pela Paridade de Poder de Compra (PPP) em 2020. Uma taxa de desconto de 5% ao ano foi usada para custos e desfechos. Foi adotado o limiar de custo-efetividade da Organização Mundial da Saúde de três vezes o produto interno bruto *per capita*. Análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas para avaliar a robustez dos dados.

Resultados - Os custos incrementais e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) incrementais para TM mais CMP foram estimados em I\$ 7.440 (R\$ 16.368,0) e 1,04, respectivamente, em comparação com CMP isoladamente, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de I\$ 7.153 (R\$ 15.736,6) por QALY para um horizonte de vida. A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o parâmetro que mais afetou a RCEI foram os custos de TM de pacientes com mRS 6 no primeiro ano. Após a análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações, o tratamento se mostrou custo-efetivo, sendo

que apenas 0,3% dos resultados estiveram acima do limiar de custo-efetividade adotado de IS 44,655 (R\$ 98.241).

Conclusão - Os custos inicialmente elevados da TM foram compensados pelo benefício a longo prazo desta intervenção. O estudo RESILIENT demonstrou que, em comparação com o CMP isoladamente, a TM, além de benéfica, foi custo-efetiva no sistema de saúde público brasileiro.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquêmico, trombectomia mecânica, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade.

ABSTRACT

Background and purpose – In 2015, the benefit of mechanical thrombectomy (TM) was proven for acute ischemic stroke (AIS) secondary to proximal large vessel occlusion (LVO) of the anterior circulation with new generation devices. It is known that the treatment is expensive and requires adequate infrastructure and a well-trained multidisciplinary team, with uncertainties whether the treatment is beneficial, feasible and cost-effective in the Brazilian public healthcare system. The RESILIENT trial was carried out to answer such questions and demonstrated the clinical benefit of TM for AIS with proximal LVO of the anterior circulation in the context of the Brazilian Unified Healthcare System (SUS). In order to understand whether the treatment is cost-effective within the SUS and subsequently to claim its incorporation into the list of procedures, this economic evaluation was performed to verify the cost-effectiveness of TM performed in public hospitals that participated in the RESILIENT trial.

Material and Methods– A cost-utility analysis with a micro-costing method was applied to compare costs and utilities between MT plus standard medical care (SMC) (n=78) vs. SMC alone (n=73), from a subset sample of the original study (151 of 221 patients). Direct healthcare costs were considered, and utilities were imputed according to the Utility-Weighted modified Rankin Score (UW-mRS) of each patient. A Markov model was structured to estimate costs and outcomes for a lifetime horizon. Costs were converted to International Dollars (I\$) using Purchasing Power Parity (PPP) in 2020. A discount rate at 5% per year was employed for costs and health outcomes. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed to evaluate data robustness.

Results– Incremental costs and quality-adjusted life-years (QALY) gained with MT plus SMC were estimated at I\$ 7,440 and 1.04, respectively, compared to SMC alone, yielding an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of I\$ 7,153 per QALY for a lifetime horizon in a public health system perspective. Deterministic sensitivity analysis demonstrated that the parameter that most affected the ICER was the MT costs of mRS 6 in the first year. Probabilistic sensitivity analysis with 1000 simulations demonstrated that the treatment was cost-effective, with only 0.3% of the results being above the adopted cost-effectiveness threshold of I\$ 44,655.

Conclusions– The initially higher costs of MT were clearly offset by the long-term benefit of this intervention. The RESILIENT trial demonstrated that, as compared with SMC alone, MT seems to be not only beneficial, but also cost-effective in the Brazilian public healthcare system.

Keywords: stroke, mechanical thrombectomy, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca da literatura	17
Figura 2. Fórmula Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)	32
Figura 3. O plano de custo-efetividade	33
Figura 4. Árvore de decisão	37
Figura 5. Modelo de Markov	37
Figura 6. Diagrama de tornado.....	39
Figura 7. Gráfico de dispersão.. ..	40
Figura 8. Marco conceitual.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Limiares de custo-efetividade em países desenvolvidos.....	41
Tabela 2. Análises de custo-efetividade utilizando <i>devices stent-retriever</i> de nova geração. .	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Significado
ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Artéria cerebral média
ACU	Análise de custo-utilidade
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMPA	Ácido amino-hidróxi-metil-isoxazol propiônico
AnCM	Análise de custo-minimização
ASA	<i>American Stroke Association</i>
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
ATC	Angiotomografia computadorizada
ATP	Adenosina trifosfato
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCH	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
CBF	<i>Cerebral blood flow</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALYs	<i>Disability-adjusted life-years</i>
DM	Diabetes mellitus
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i> (Estudo Europeu de Cooperação no AVC Agudo)
EV	Endovenoso
FA	Fibrilação atrial
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
GWA	<i>Genome wide association</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HSA	Hemorragia subaracnoide
IAM	Infarto agudo do miocárdio

ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
LDP	Limiar de disposição a pagar
mRS	Escala de <i>rankin</i> modificada
MS	Ministério da Saúde
NIHSS (Escala)	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Diseases and Stroke</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
OGV	Oclusão de grande vaso
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto interno bruto
QALY	<i>Quality-adjusted life-years</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RESILIENT	<i>Randomization of EndoVascular Treatment with Stent-retriever and/or tromboaspiration vs. Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large VEssel OcclusioN Trial</i>
RM	Ressonância magnética
rtPA	<i>Recombinant tissue plasminogen activator</i>
SAMU	Sistema de Atendimento Móvel de Urgência
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TDABC	<i>Time driven activity-based costing</i>
TM	Trombectomia mecânica
TOAST	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
UW-mRS	<i>Utility-Weighted-modified rankin score</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WTP	<i>Willingness to pay threshold</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	16
2.2. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	18
2.2.1. <i>Epidemiologia</i>	18
2.2.2. <i>Fatores de risco</i>	19
2.2.3. <i>Conceito e subtipos de AVC</i>	20
2.2.4. <i>Fisiopatologia</i>	22
2.2.5. <i>Manifestações clínicas e escalas de avaliação</i>	23
2.2.6. <i>Diagnóstico</i>	24
2.2.6.1. Métodos de avaliação de neuroimagem	25
2.2.7. <i>Tratamento agudo do AVCI</i>	27
2.2.7.1. O estudo RESILIENT	29
2.3. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE	30
2.3.1. <i>Tipos de análises econômicas em saúde</i>	31
2.3.2. <i>Perspectiva de análise do estudo e horizonte temporal</i>	33
2.3.3. <i>Quantificação e custeio de recursos utilizados</i>	33
2.3.4. <i>Medidas de desfechos em saúde</i>	35
2.3.5. <i>Modelagem</i>	36
2.3.6. <i>Taxas de desconto</i>	37
2.3.7. <i>Análises de Sensibilidade</i>	38
2.3.8. <i>Limiar de disposição a pagar</i>	40
2.4. O IMPACTO ECONÔMICO DO AVC	41
2.4.1. <i>Análises de custo-efetividade no AVC</i>	42
3. MARCO CONCEITUAL	45
4. JUSTIFICATIVA	47
5. OBJETIVOS	48
5.1. OBJETIVO PRIMÁRIO	48
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
7. ARTIGO	59
8. PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS	88
8.1. O ESTUDO RESILIENT – METODOLOGIA	88
8.2. O ESTUDO RESILIENT – RESULTADOS PRINCIPAIS	88
8.3. RESULTADOS PUBLICADOS EM PERIÓDICO	88
9. INCORPORAÇÃO DA TROMBECTOMIA MECÂNICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE	89
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
11. PERSPECTIVAS FUTURAS	91
12. APÊNDICES	92
12.1. STROBE (STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY) CHECKLIST	92
12.2. CARTA DE APROVAÇÃO ÉTICA ESTUDO RESILIENT E SUBESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	94
12.3. DISPENSA DE TCLE PARA O ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE	109

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) corresponde à segunda maior causa de óbito no mundo e à maior causa de incapacidade na população^{1,2}. Os custos relacionados à própria doença, ao tratamento e às complicações pós-AVC são substanciais e tendem a sobrecarregar os sistemas de saúde³. Avaliações econômicas em saúde, principalmente através de estudos de custo-efetividade, têm sido fundamentais para amparar a alocação de recursos e auxiliar na tomada de decisão pelos gestores de saúde sobre a incorporação de novas tecnologias que possam beneficiar a população.

Nos últimos 25 anos, o tratamento para o AVC isquêmico (AVCI) agudo foi revolucionado e passou do tratamento de suporte clínico a intervenções agudas intra-arteriais como a trombectomia mecânica (TM). Em 1995, o estudo NINDS (*National Institute of Neurological Diseases and Stroke*) evidenciou o benefício do tratamento com o trombolítico endovenoso (EV) em até 3 horas após o início dos sintomas neurológicos⁴. Em 2008, o estudo ECASSIII (*European Cooperative Acute Stroke Study*) estendeu esta janela terapêutica da trombólise para 4,5h, aumentando o número de pacientes que poderiam potencialmente se beneficiar da terapia⁵. Recentemente, comprovou-se o benefício do trombolítico em casos selecionados através de técnicas de perfusão por neuroimagem avançada para além das 4,5h de início dos sintomas⁶. O tratamento com o trombolítico gerou a necessidade de organizar toda a linha de cuidado para os pacientes atendidos, o que engloba desde o pré-hospitalar até a criação de unidades de AVC, otimizando os tempos de atendimento e trazendo melhores desfechos aos pacientes.

O pequeno benefício do trombolítico nos casos de AVCI secundário à oclusão de grande vaso (OGV) proximal da circulação anterior fez com que novas estratégias de tratamento fossem buscadas. Entre 2014 e 2015, o benefício da TM para os casos de AVCI agudo com OGV proximal da circulação anterior até 6 horas do início dos sintomas ficou bem estabelecido, sendo o novo divisor de águas do tratamento do AVC^{7,8,9,10,11,12}. Entretanto, os estudos foram realizados no contexto de países desenvolvidos, os quais possuem mais recursos disponíveis, infraestrutura organizada e profissionais altamente capacitados para realização da TM.

No Brasil, aproximadamente 80% dos AVCs são atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS). O acesso à terapia de reperfusão com trombolítico para os pacientes com AVCI e a

organização de toda a linha de cuidado do AVC foram instituídos no SUS a partir da aprovação das portarias 664 e 665 em 2012^{13,14}. Na ausência de estudos comprovando o benefício, exequibilidade e custo-efetividade da TM no SUS para validar a sua incorporação no *rol* de procedimentos, o governo brasileiro requisitou primeiramente um ensaio clínico randomizado que pudesse fornecer subsídios para a incorporação do tratamento nos hospitais.

Nesse contexto, o estudo RESILIENT (*Randomization of EndoVascular Treatment with Stent-retriever and/or tromboaspiration vs. Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large VEssel OcclusioN Trial*), ensaio clínico randomizado e multicêntrico, buscou responder a essas incertezas da efetividade da TM no contexto do SUS. Os seus resultados foram positivos e a intervenção beneficiou os pacientes com OGV de circulação anterior selecionados até 8h do início dos sintomas^{15,16}.

De maneira a avaliar o potencial impacto orçamentário da TM no SUS, mostrou-se necessária a realização de análise de custo-efetividade da TM. Esta tese apresenta os resultados da custo-efetividade da TM baseada nos desfechos do estudo RESILIENT, realizado no contexto do SUS.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégia para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura revisou estudos de custo-efetividade dos últimos 10 anos avaliando a TM em casos de AVCI agudo por OGV da circulação anterior proximal selecionados até 8 horas do início dos sintomas. A pesquisa foi realizada em 4 bases de dados, em 01/09/2021: PubMed, EMBASE, LILACS e SciELO. O diagrama da busca se encontra na Figura 1.

Os termos utilizados em cada base foram:

PubMed: (("thrombectomy")) AND (("cost-effectiveness") OR ("cost-utility"));

EMBASE: thrombectomy AND ('cost utility' OR 'cost effectiveness');

LILACS: trombectomia [Palavras] or thrombectomy [Palavras] or trombectomía and custo-efetividade [Palavras] or cost-effectiveness [Palavras] or costo-efectividad [Palavras] or custo-utilidade [Palavras] or cost-utility [Palavras] or costo-utilidad [Palavras]

SciELO: ((trombectomia) OR (thrombectomy) OR (trombectomía)) AND ((custo-efetividade) OR (cost-effectiveness) OR (costo-efectividad) OR (custo-utilidade) OR (cost-utility) OR (costo-utilidad)).

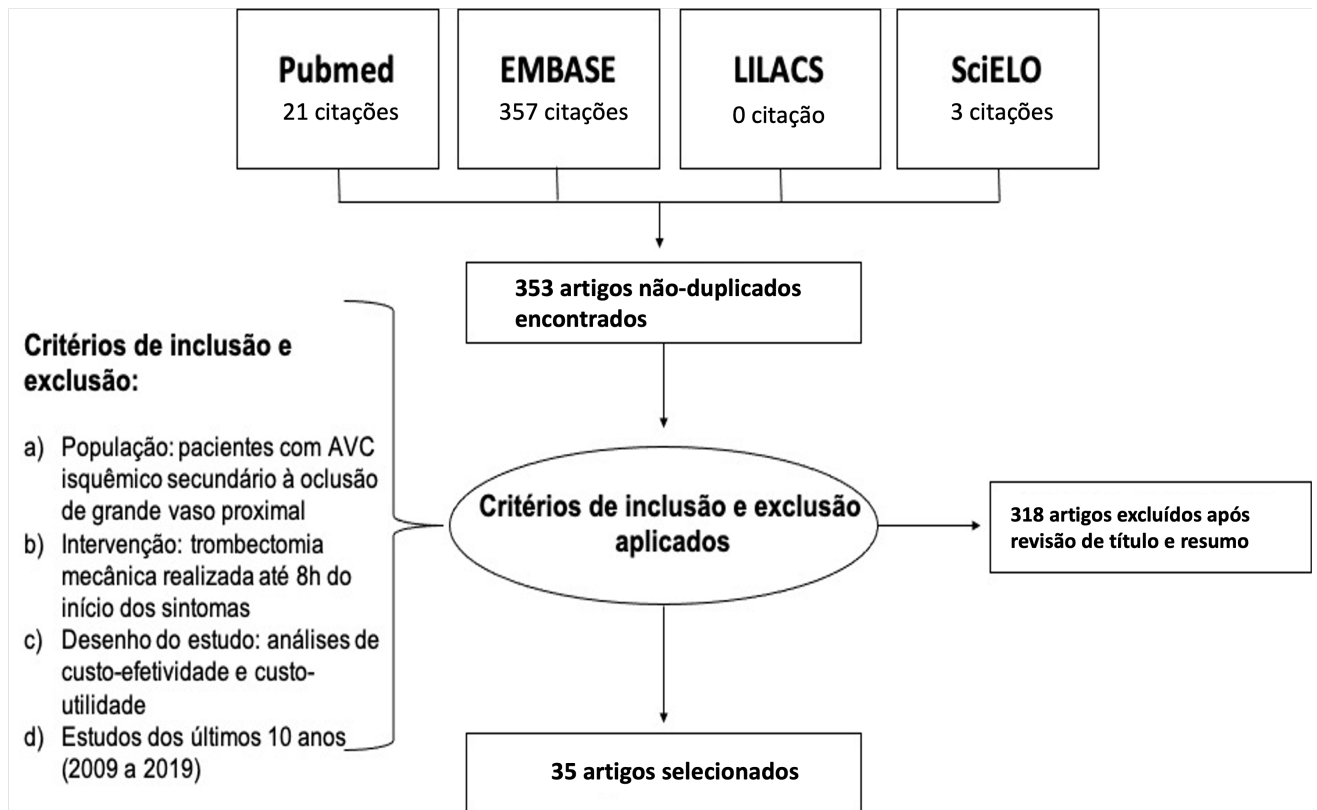


Figura 1. Estratégia de busca da literatura. Elaborado pelo autor.

2.2. Acidente Vascular Cerebral

2.2.1. Epidemiologia

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda maior causa de mortalidade no mundo e a maior causa de incapacidade na população geral, gerando consideráveis custos associados à doença e aos cuidados pós-AVC^{1,2,3}. Em 2016, a prevalência e a incidência globais foram de 80,1 milhões e 13,7 milhões, respectivamente. No mesmo ano, os anos de vida ajustados por incapacidade (DALY - *disability-adjusted life-years*) perdidos relacionados ao AVC, foram de 116,4 milhões. Estima-se que ocorram, mundialmente, 5,5 milhões de mortes anualmente, e destas, aproximadamente 260 mil ocorrem na América Latina^{1,2}.

O impacto do AVC possui várias facetas, envolvendo a sua incidência, prevalência, mortalidade, desfechos a longo prazo e o impacto econômico¹⁷. Mesmo que atualmente tem se observado uma tendência global de diminuição da incidência e da mortalidade pelo AVC, a prevalência segue aumentando e o impacto permanece elevado¹. A transição epidemiológica nos países em desenvolvimento e o envelhecimento populacional são os fatores que podem explicar esse alto impacto, visto que a incidência de AVC aumenta com a idade. O aumento das doenças crônicas não-transmissíveis a partir de uma alta prevalência de fatores de risco modificáveis na população tem gerado alta morbimortalidade e um grande impacto socioeconômico, necessitando de ações conjuntas a nível mundial¹⁸.

No Brasil, aproximadamente 400.000 indivíduos tem um episódio novo ou recorrente de AVC por ano e a população mais acometida é a de baixa renda¹⁹. A mortalidade pela doença vem progressivamente diminuindo progressivamente desde 1980, principalmente em regiões desenvolvidas do país, fato possivelmente atribuído às melhores condições de saúde da população²⁰. Um estudo de base populacional realizado na cidade de Joinville no período entre 1995 a 2005 evidenciou uma queda de aproximadamente 37% na incidência de AVC²¹. Entretanto, esta é uma região bem desenvolvida e com organização consolidada do cuidado ao AVC, apresentando desempenho superior a outras cidades do Brasil, de maneira que a extrapolação desses dados para outras regiões com menos recursos deve ser feita com cautela²¹.

O AVC foi a principal causa de mortalidade por mais de 30 anos no Brasil²². Desde 2008, a Rede Brasil AVC e a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares têm feito

grandes esforços para modificar essa realidade. A partir de inúmeras iniciativas conjuntas com enfoque em toda a linha de cuidado do AVC, principalmente no atendimento de fase aguda, esta doença passou a ser a segunda causa de mortalidade desde 2012. Dentre as principais iniciativas, destacam-se: as campanhas nacionais buscando orientar à população em relação aos principais fatores de risco associados à doença e seus principais sinais de alerta; a articulação junto aos entes federativos para regulamentação do tratamento agudo acrescido da organização do atendimento pré e intra-hospitalar, assim como a abertura de centros e unidades de AVC^{13,14}; a disponibilidade de tratamento de reperfusão com trombolítico pelo Sistema Único de Saúde (SUS); a capacitação e treinamento de equipes em todo o Brasil para o manejo agudo e pós-agudo do AVC e o enfoque em estratégias para otimizar a prevenção primária e secundária, priorizando também o acesso à reabilitação.

2.2.2. Fatores de risco

Os fatores de risco mais tradicionais associados ao AVC podem ser classificados como modificáveis ou não modificáveis. Dentre os fatores modificáveis, são os mais associados à doença: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, doenças cardiovasculares, sedentarismo, fibrilação atrial (FA), tabagismo e consumo de álcool. Os não modificáveis são a idade e o gênero¹. A idade é o principal fator determinante para o AVC, pois o risco de se ter um evento dobra a partir dos 55 anos²³. A HAS é o segundo fator de risco mais associado à doença, aumentando em até 4 vezes o risco de se ter um AVC²⁴. Entre as doenças cardiovasculares a FA, o infarto agudo do miocárdio (IAM), uso de prótese valvar e a doença cardíaca reumática aumentam o risco de AVC em 3,5 vezes²⁵.

Dados do estudo INTERSTROKE demonstram que uma lista de dez fatores de risco são responsáveis por até 90% de todos os casos de AVC²⁵. Nesta lista, estão presentes a maior parte dos fatores de risco tradicionais modificáveis, dando o entendimento de que o AVC é uma doença altamente prevenível. Os fatores listados são: HAS, dislipidemia, tabagismo, consumo de álcool, DM, estresse psicossocial, obesidade, doença cardíaca, sedentarismo e dieta pobre, sendo responsáveis por até 90% de todos os AVCs²⁵. Além desses fatores, o nível socioeconômico e a poluição do ar também contribuem consideravelmente para os anos de vida perdidos, incapacidade e morte prematura associados ao AVC²⁶.

Os fatores de risco tradicionais não explicam por completo o risco total de se ter um AVC e há evidências crescentes do papel dos genes na fisiopatologia do AVC^{27,28}. Estudos genéticos têm identificado alguns genes associados ao AVC, tais como: Apolipoproteína E (*APOE*), metilendetrahidrofolato redutase (*MTHFR*), Óxido nítrico sintase endotelial (*NOS3*), Fator V de Leiden (*F5*), Citocromo P450 4F2 (*CYP4F2*), beta-fibrinogênio (*FGB*) e Fosfodiesterase 4 D (*PDE4D*)²⁹. Além disso, estudos de genotipagem realizados em amostras da população europeia encontraram uma forte associação do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs2200733 com o risco de AVC cardioembólico³⁰. Um dos maiores estudos de varredura genômica ampla (ou *Genome Wide Association- GWA*), a metanálise MEGASTROKE, envolveu 521.612 indivíduos de amostras populacionais oriundas da Europa, América do Norte e América do Sul, Ásia, África e Austrália³¹. A partir dessa metanálise, foram identificados 32 loci associados ao risco de AVC, incluindo 22 novos. Estes loci estão situados em regiões de genes que atuam em processos biológicos relacionados a a morfologias vasculares, ao risco de HAS, a peculiaridades cardíacas e ao risco de tromboembolismo arterial e venoso³¹.

Outros fatores de risco menos frequentemente associados ao AVC e que valem ser lembrados, são: uso de anticoncepcional oral, vasculites, processos inflamatórios, migrânea, síndrome da apneia do sono, deficiência da protrombina, hipotensão, proteína C reativa elevada, doença periodontal e hiperuricemia²⁹.

Após esta breve revisão dos fatores de risco, pode-se constatar que fica cada vez mais evidente a necessidade de direcionar o foco para medidas efetivas de prevenção do AVC de maneira precoce. Políticas públicas de saúde com enfoque no controle dos principais fatores de risco modificáveis podem auxiliar na redução da incidência e prevalência das principais doenças crônicas não-transmissíveis, diminuindo assim o impacto do AVC globalmente²⁶.

2.2.3. Conceito e subtipos de AVC

O AVC é uma entidade heterogênea, classicamente definido como uma alteração súbita e focal que acomete o sistema nervoso central, de etiologia vascular, incluindo o AVCI, o AVCH e a hemorragia subaracnoide (HSA), podendo levar à incapacidade permanente^{32,33}.

Aproximadamente 400 a.c., Hipócrates utilizou o termo “apoplexia” - palavra grega que significa golpe violento -, para os casos definidos como danos cerebrais agudos não-traumáticos e comumente fatais³⁴. Em 1689, William Cole introduziu o termo “*Stroke*” - em português, o equivalente a “AVC”-, pela primeira vez no meio médico acadêmico, através de seu trabalho intitulado “*A Physico-Medical Essay Concerning the Late Frequencies of Aploplexies*”³⁵.

Nos últimos 200 anos, o conhecimento sobre a anatomia, fisiologia e fluxo sanguíneo cerebral (FSC) evoluiu exponencialmente, contribuindo para melhores definições e entendimento abrangente da doença. Há pelo menos 50 anos, grandes avanços na área de neuroimagem permitiram a visualização pormenorizada e em tempo real dos fenômenos de alteração do FSC, levando a definições mais acuradas do processo fisiopatológico subjacente do AVC³³.

As definições mais atualizadas propostas pela *American Heart Association* (AHA)/*American Stroke Association* (ASA) para o AVC são mais amplas e consideram as evidências de dano permanente no cérebro, medula e retina atribuídos a uma etiologia vascular, baseados em exames de neuroimagem, com ou sem a apresentação de sintomas associados³³. O AVCI é definido como “um episódio de disfunção neurológica causada por infarto focal cerebral, medular ou retiniano. Baseia-se em evidência patológica ou por imagem de lesão isquêmica em um território vascular, ou sintomas compatíveis com lesão isquêmica persistindo por mais de 24 horas, com exclusão de outras causas”. O AVCH é definido como “uma coleção focal de sangue no parênquima cerebral ou sistema ventricular não causada por trauma”. Esta padronização tem sido fundamental para a melhor classificação etiológica da doença e para o desenvolvimento de tratamentos direcionados conforme o subtipo do AVC³³.

O AVCI corresponde a aproximadamente 85% dos casos de AVC e é causado por uma diminuição no fluxo nos vasos que irrigam o tecido encefálico, geralmente devido a uma oclusão ou estenose de uma ou múltiplas artérias, privando os tecidos de suprimento energético e de oxigênio adequado, levando à isquemia ou infarto do tecido circunjacente³⁶. Há inúmeras classificações para os subtipos de AVCI, sendo o *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) a classificação mais utilizada³⁷. Ela agrupa o AVCI em 5 subtipos: aterosclerose de grandes vasos, cardioembólico, oclusão de pequenos vasos, etiologia indeterminada e outras etiologias.

O AVCH pode se subdividir em: hemorragia intraparenquimatosa (80% dos casos), HSA e hematomas subdural e epidural³². A hemorragia intraparenquimatosa se define como um sangramento focal parenquimatoso ou ventricular, não associado a trauma. Está relacionado principalmente à HAS, pois o dano crônico nas paredes arteriais pode promover sua degeneração e eventual ruptura²⁵. A HSA é definida como uma rápida disfunção neurológica precedida por cefaleia – a mais intensa da vida do paciente – ocorrendo sangramento para o espaço subaracnoide de etiologia não traumática. Dentre as principais causas de HSA, podem ser listadas: ruptura de aneurisma cerebral, dissecação de artérias intra e extracranianas, aneurismas micóticos, abuso de substâncias, síndrome da vasoconstrição reversível e vasculite³⁸.

2.2.4. Fisiopatologia

O entendimento dos principais mecanismos fisiopatológicos acaba sendo fundamental para o estabelecimento do melhor tratamento e conseqüentemente instituição da prevenção secundária mais adequada³⁹. Cada paciente apresenta particularidades únicas em relação a sua anatomia, fisiologia e viabilidade do tecido cerebral após o insulto isquêmico, principalmente devido às características genéticas, à anatomia e aos aspectos individuais da circulação colateral cerebral.

A isquemia do tecido encefálico pode estar associada a inúmeros mecanismos, sendo que os amplamente reconhecidos são o cardioembolismo/tromboembolismo arterio-arterial, a doença arterial oclusiva e a doença de pequenos vasos³⁹.

Durante a isquemia, há a interrupção do fluxo sanguíneo para o tecido cerebral. No local da oclusão, surge o *core* isquêmico, em que os níveis de pO₂ correspondem ao estado de anóxia. Envolvendo a região do *core*, define-se uma região de hipoperfusão conhecida como penumbra isquêmica. Nela, a perfusão encefálica e a oxigenação tecidual melhoram gradualmente e, mesmo em estado de hipoperfusão, os neurônios preservam a homeostase iônica e os potenciais transmembrana^{40,41}.

Modelos experimentais identificaram as alterações bioquímicas que acontecem durante a isquemia⁴⁰. Na região encefálica em sofrimento isquêmico, ocorre acidose metabólica e perda

da homeostase iônica, com liberação de neurotransmissores como o glutamato. Este neurotransmissor se liga aos receptores NMDA e AMPA e promove o influxo de cálcio. A partir disso, há a ativação de fosfolipases e proteases que degradam as membranas celulares, dando início a ativação de uma cascata que impulsiona mais proteases, lipases e nucleases, que são responsáveis pela morte neuronal. Os receptores de glutamato também provocam influxo de água e sódio, o que acarreta edema celular^{40,41}. Caso não ocorrer uma rápida recanalização do vaso ocluído, a zona de penumbra não será adequadamente reperfundida e pode evoluir para um infarto tecidual irreversível, trazendo maiores sequelas aos pacientes.

O AVCH é caracterizado pelo extravasamento de sangue para o parênquima encefálico e espaços extravasculares³². A hemorragia resultante para o parênquima pode ser precedida por um dano hipertensivo de pequenas artérias e arteríolas penetrantes cerebrais. Charcot e Bouchard descreveram no século XIX que pacientes hipertensos apresentam pequenas dilatações aneurismáticas nos territórios vasculares penetrantes. Estes pontos, por sua vez, podem romper quando há elevação da pressão arterial. O dano causado pelo sangramento pode danificar as principais vias de conexões cerebrais, por exercer efeito compressivo das estruturas devido ao hematoma e também pela liberação de substâncias bioquímicas citotóxicas³².

2.2.5. Manifestações clínicas e escalas de avaliação

O AVC é uma emergência médica que requer rápido reconhecimento, diagnóstico e tratamento³⁶. Caracteriza-se como um déficit neurológico abrupto e suas principais manifestações clínicas podem estar relacionadas à alteração da fala, da visão, da força, da sensibilidade e do equilíbrio, ou seja, dependem da região cerebral acometida. As síndromes vasculares associadas podem ter apresentação transitória ou permanente e podem variar de moderadas a fatais³⁹.

Algumas escalas possibilitam avaliar a gravidade neurológica do AVCI a partir de sua aplicação. A escala do *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) tem sido utilizada para avaliação clínica dos déficits neurológicos relacionados ao AVC e pode prever desfechos a longo prazo⁴². Seu score varia de 0 a 42 pontos e possui 11 diferentes domínios da função neurológica: nível de consciência, movimentos extraoculares, campo visual, função muscular facial, força em extremidades, função sensorial, coordenação, linguagem, fala e

heminegligência. Escores de 0-5 pontos definem AVC leve; 6-15, AVC moderado e acima de 15, AVC grave. A escala do NIHSS é uma ferramenta adicional para a tomada de decisão, entretanto, deve estar aliada a outros critérios para decidir se o paciente receberá tratamento de reperfusão, principalmente se o déficit neurológico em questão impacta a funcionalidade do paciente³⁹. A partir dessa escala é possível prever desfechos a curto e a longo prazo, assim como monitorar os pacientes nas primeiras horas após o AVC^{42,43}. Um aumento de 2 ou mais pontos no escore NIHSS se associa a piores desfechos e aumento da mortalidade. Uma limitação importante da escala é na avaliação de pacientes com isquemia em território de circulação posterior. Nestes casos, o NIHSS pode ser baixo, mas o quadro do paciente pode ser de alta gravidade na fase aguda, com importante incapacidade na avaliação de desfechos.

Outra escala utilizada em pacientes com AVC, é a escala de Rankin modificada (mRS) para avaliação da independência funcional dos pacientes após um AVC⁴⁴. Ela é simples, confiável e tem ampla validação no mundo. O escore zero indica a ausência de sintomas, o escore 5 indica grave incapacidade e o escore 6, morte. Atualmente é muito utilizada em pesquisas relacionadas ao AVC, pois é uma ferramenta útil de mensuração de desfechos após intervenções específicas.

O conhecimento e entendimento dessas principais escalas é fundamental para a correta avaliação dos pacientes na emergência, definição de tratamentos, avaliação funcional após os tratamentos assim como correta interpretação de publicações na área da neurologia vascular^{43,45,46}.

2.2.6. Diagnóstico

A avaliação do AVC requer uma compreensão abrangente sobre a anatomia, a fisiologia e a patologia do cérebro, da medula espinhal, do coração e dos principais vasos e componentes que irrigam essas estruturas³². O objetivo da primeira avaliação da síndrome cerebrovascular é confirmar o diagnóstico e excluir outras condições clínicas que possam mimetizar o quadro neurológico.

O diagnóstico do AVC pode se tornar-se mais fácil se abordado de uma maneira lógica e sistemática. Baseia-se primeiramente na história clínica detalhada, na análise dos sinais e

sintomas neurológicos, nos achados do exame físico e de neuroimagem³². Uma história clínica e exame neurológico focados poderão auxiliar na escolha dos exames mais acurados e na verificação da elegibilidade do paciente para o tratamento agudo³⁶.

Inicialmente, é importante que o médico examinador determine com precisão o horário do início dos sintomas com o paciente e/ou testemunhas do incidente. Se ninguém presenciou o início das alterações, é considerado o horário em que o paciente foi visto bem pela última vez. Devem ser avaliadas as doenças prévias como história de AVC, trauma craniano recente, IAM, diabetes e arritmias. Verificar se houve cirurgias ou sangramentos recentes, uso de drogas ilícitas, doenças hematológicas e tentar obter uma lista o mais completa possível dos medicamentos de uso prévio, questionando especificamente se o paciente está em uso de anticoagulantes orais^{36,47,48,49}.

O exame neurológico deve ser rápido, objetivo e focado durante a avaliação do paciente na emergência, pois através dele será possível ter uma ideia da localização anatômica e da gravidade do AVC³⁶. Dependendo da síndrome clínica apresentada, pode-se ter um alto grau de suspeição para OGV proximal da circulação anterior, podendo-se preparar todo o time de AVC para o tratamento endovascular, caso haja confirmação dessa suspeita e não haja contra-indicações para o tratamento⁵⁰.

Na primeira avaliação da emergência, é importante que a equipe médica e de enfermagem avaliem o paciente concomitantemente. Ao mesmo tempo em que é examinado pela equipe médica, ele também tenha seus sinais vitais verificados, primeiros exames coletados (hemograma completo, provas de coagulação simples, função renal e eletrólitos) e dois acessos venosos calibrosos puncionados.

Situações como hipotensão e hipoglicemia reconhecidas nesse primeiro contato podem levar a sintomas neurológicos facilmente revertidos com reposição de volume e glicose EV^{47,51}. Nesse primeiro momento, é importante estabilizar o paciente e tentar afastar outras situações de urgência como IAM e dissecação de aorta, principalmente naqueles pacientes que referem dor torácica que antecedeu os sintomas neurológicos.

2.2.6.1. Métodos de avaliação de neuroimagem

Diferentemente do IAM, não há biomarcadores específicos para o AVCI agudo. A neuroimagem acaba sendo o mais importante biomarcador. A partir dela é possível definir a causa, a extensão da isquemia e o tecido cerebral potencialmente salvável, assim como selecionar qual a melhor terapia de reperfusão na fase aguda a ser empregada³⁹.

A TC de crânio sem contraste é o exame de escolha para a avaliação das síndromes vasculares agudas. É amplamente disponível na maioria das emergências e as imagens são de fácil aquisição, sendo possível distinguir causas alternativas relacionadas a déficits focais neurológicos, como hematoma subdural, tumores cerebrais, abscessos e HSA. A partir deste exame é possível ainda avaliar a extensão da isquemia com a aplicação do escore *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS)⁵². O ASPECTS consiste em um escore total de 10 pontos, em que cada ponto está associado a uma determinada região do parênquima cerebral que pode estar hipoatenuada na circulação anterior cerebral. Escores baixos de ASPECTS estão associados a desfechos ruins e risco de transformação hemorrágica associada à trombólise⁵³.

A angiotomografia computadorizada (ATC) utiliza contraste iodado EV e permite a visualização das estruturas vasculares intra e extracranianas. A ATC possibilita a avaliação de oclusões proximais e da circulação colateral encefálica, assim como auxilia na seleção de potenciais candidatos ao tratamento endovascular. Idealmente, recomenda-se que este exame seja feito logo após a TC de crânio sem contraste.

Métodos avançados de neuroimagem estão disponíveis em centros de alta complexidade e auxiliam na avaliação dos casos com janela indeterminada, fora de janela terapêutica ou infartos extensos cerebrais em que se deseja determinar se ainda há área potencialmente salvável^{54,55}. Por exemplo, a TC perfusão permite avaliar o fluxo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow* – CBF) através da aquisição repetida de imagens do crânio logo após a rápida administração de contraste EV⁵⁶. A partir deste exame são adquiridos mapas que evidenciam o total de volume sanguíneo cerebral e o atraso do fluxo sanguíneo nas estruturas vasculares. Os limites quantitativos obtidos através destes mapas são utilizados para definir áreas de tecido que já estão irreversivelmente danificadas (*core* isquêmico) e o tecido que está sob risco de infarto, mas que pode ser salvo (*penumbra* isquêmica) a partir do tratamento de reperfusão. Na prática, uma redução significativa do CBF (<30% do tecido normal cerebral) tem sido um limiar útil que denota dano irreversível, principalmente em estudos que avaliam tratamentos de reperfusão na janela tardia^{11,54,55,57,58}.

A ressonância magnética (RM) de crânio traz algumas vantagens diagnósticas em relação à TC de crânio e é utilizada principalmente quando se tem dúvidas em relação ao diagnóstico de AVC. Entretanto, não é disponível em todos os centros, demora mais tempo na aquisição das imagens e acaba sendo um exame mais caro. Ela é útil na diferenciação dos casos de AVC de *stroke mimics*, permite detectar pequenos AVCs, lesões embólicas em múltiplas regiões e visualizar lesões isquêmicas na fossa posterior. É possível também a detecção de hemorragia intracraniana, permitindo a visualização de *microbleeds*, compatíveis com angiopatia amiloide cerebral, que pode se associar à transformação hemorrágica após a trombólise EV⁵⁹.

Pacientes que acordam com sintomas podem ser selecionados por RM de crânio, utilizando-se o mismatch difusão (DWI) e *flair*⁵⁵. Como a difusão altera em 30 minutos do início dos sintomas e o *flair* apenas entre 4 a 5 horas, se a DWI é positiva e o *flair* negativo, significa que o paciente tem menos de 4,5 horas do início dos sintomas e poderá receber tratamento de reperfusão com trombolítico EV⁵⁵.

2.2.7. Tratamento agudo do AVCI

O tratamento agudo tem o objetivo de restaurar a perfusão do tecido encefálico acometido em pacientes selecionados. A rápida reperfusão do vaso comprometido pode limitar o tamanho da área isquêmica, diminuindo ou até evitando sequelas. Logo, o aspecto mais importante do manejo do AVCI é a rápida organização do atendimento agudo para o diagnóstico e início do tratamento em um ambiente seguro, monitorado e com equipe devidamente treinada e capacitada⁴⁷.

Atualmente, há duas principais modalidades de tratamento comprovadamente eficazes: o trombolítico EV e a TM reservada para os casos de OGV proximal da circulação anterior. Apenas 25% de todos os AVCI são elegíveis para trombólise EV e 10-12% para o tratamento endovascular³⁹. É provável que isso se dê principalmente devido às contra-indicações à trombólise, sua janela estreita, a eventos não incapacitantes e à chegada tardia no hospital.

Todos os AVCs considerados incapacitantes devem ser tratados e que sejam elegíveis. A gravidade dos déficits neurológicos no contexto das atividades de vida diária prévia e qualidade de vida da pessoa podem definir o quão incapacitante é esse AVC³⁹.

Nas últimas décadas, o tratamento do AVC foi revolucionado. Em 1995, foi comprovado o benefício da proteína recombinante do ativador tecidual de plasminogênio (*Recombinant Tissue Plasminogen Activator* - rtPA) EV para os casos selecionados de AVCI até 3 horas do início dos sintomas através do estudo NINDS⁴. A rtPA é capaz de dissolver o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo local a partir da conversão do plasminogênio em plasmina, resultando na degradação da fibrina e subsequente recanalização arterial. No estudo NINDS⁴, o grupo tratado com rtPA EV teve 30% mais pacientes com mínimo ou nenhum déficit neurológico (mRS 0-1) na avaliação três meses após o evento. Houve maior taxa de hemorragia intracerebral sintomática no grupo tratado (6,4% versus 0,6%, $p < 0,001$), entretanto, sem aumento da mortalidade (17% no grupo do rtPA versus 21% no placebo).

Em 2008, o benefício da utilização do rtPA EV até 4,5 horas do início dos sintomas foi confirmado pelo estudo ECASS III⁵, estendendo a janela terapêutica. Recentemente, o estudo EXTEND (*Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits*)⁵⁴, que utilizou a perfusão por TC ou RM para selecionar pacientes candidatos à trombólise EV até 9 horas do início dos sintomas ou com *wake up stroke*, demonstrou que o rTPA foi seguro e benéfico, evidenciando uma maior porcentagem de pacientes com nenhuma ou mínima sequela após 3 meses do AVC.

Apesar da eficácia inequívoca do uso do trombolítico EV no AVC ter sido demonstrada, nem todos os pacientes têm a recanalização dos vasos acometidos. Por exemplo, as taxas de recanalização parcial ou completa de oclusões da artéria carótida interna são de 10% e das oclusões proximais da artéria cerebral média (ACM) entre 25-30%^{60,61,62}. Somado a isso, a trombólise EV possui uma janela terapêutica estreita e um efeito sistêmico, contraindicando seu uso em algumas situações como AVCI prévio recente, traumatismo craniano recente, cirurgia recente ou diátese hemorrágica⁴⁷.

Buscando aumentar as taxas de recanalização e melhorar o desfecho dos pacientes com OGV da circulação anterior proximal, trabalhos realizados nos últimos anos mostraram resultados favoráveis de intervenções intra-arteriais, com ou sem trombólise EV. Os estudos

MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME e THRACE^{7,8,11,9,10,12} evidenciaram melhores desfechos da TM com *devices* de nova geração para os casos de OGV de circulação anterior proximal comparativamente ao uso do trombolítico EV isoladamente. Eles incluíram pacientes com déficits graves (média de NIHSS 17), idade média de 65 anos e tempo de início dos sintomas superior a 4,5 horas. Entretanto, esses estudos foram realizados em países desenvolvidos e incertezas sobre o benefício da TM em países em desenvolvimento fez com que fosse realizado o estudo RESILIENT no Brasil. O RESILIENT comprovou o benefício clínico e exequibilidade da TM no SUS, cenário sabidamente com recursos finitos¹⁵.

Mais recentemente, os estudos DAWN e DEFUSE-3 também evidenciaram o benefício da TM em casos super selecionados até 24h do início dos sintomas neurológicos, a partir de técnicas de seleção por neuroimagem avançada e critérios bem definidos para inclusão e o tratamento destes pacientes^{57,58}.

2.2.7.1. O estudo RESILIENT

O estudo RESILIENT¹⁵ foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico, controlado, aberto, com desfecho cego e desenho sequencial. A randomização do estudo RESILIENT foi 1:1 para TM com o *stent-retriever* e/ou tromboaspiração versus tratamento clínico isolado. O processo de alocação foi realizado através de minimização usando idade, NIHSS basal, uso de rtPA EV, sítio do vaso ocluído e hospital.

Os pacientes foram elegíveis se tivessem AVCI agudo em até 8 horas do início dos sintomas, possuíam 18 anos ou mais, um escore de mRS de 0 ou 1, NIHSS>8, oclusão intracraniana proximal envolvendo a artéria carótida interna ou o segmento M1 da ACM. Os pacientes foram alocados para receber TM mais tratamento clínico padrão, incluindo trombólise EV com rtPA em pacientes elegíveis nas primeiras 4,5 horas do início do AVC, ou tratamento clínico padrão isoladamente. Os participantes com infarto grande (definido como ASPECTS ≤ 5) ou circulação colateral pobre foram excluídos. Os dispositivos utilizados para o procedimento incluíram o *Penumbra Aspiration System* e/ou *Solitaire Stent-retriever* de acordo com a preferência do operador. O estudo buscou avaliar a hipótese se a TM com *stent-retriever* e/ou tromboaspiração é superior ao tratamento clínico padrão isolado em atingir evolução mais favorável na distribuição do escore de mRS em 90 dias.

O estudo foi interrompido em sua primeira análise interina devido à eficácia comprovada. Um total de 221 pacientes foram alocados para TM mais tratamento clínico padrão (n = 111) ou tratamento clínico padrão isoladamente (n = 110). O desfecho primário favoreceu a intervenção (odds ratio comum, 2,28; intervalo de confiança de 95%, 1,41-3,70; P = 0,001). A intervenção foi associada a maior taxa de independência funcional (mRS de 90 dias 0-2: 35,1% vs. 20,0%; P = 0,005). Hemorragia intracerebral sintomática ocorreu em 4,5% de ambos os grupos. Esses resultados confirmaram que a TM é segura e eficaz, apesar das restrições encontradas no sistema público de saúde brasileiro¹⁵. Os resultados encontrados foram muito semelhantes aos estudos prévios, demonstrando que a eficácia do tratamento endovascular persiste mesmo quando implementado em cenários com limitações de recursos, como no sistema de saúde público brasileiro.

A metodologia e os resultados do estudo RESILIENT publicados em periódicos estão anexados em Capítulo 7.1 Publicações em periódicos.

2.3. Avaliação econômica em saúde

Os sistemas de saúde de todo o mundo têm vivenciado inúmeros desafios em relação a alocação dos recursos disponíveis para maximizar os resultados em saúde. Entretanto, os recursos são finitos e os tomadores de decisão vivenciam dilemas sobre qual a melhor alocação de recursos, principalmente em sistemas públicos de saúde. O resultado entre a diferença de custos e benefícios das intervenções deve fornecer uma razão que deve nortear as ações e as prioridades dentro do sistema de saúde⁶³. Ou seja, o principal objetivo de uma avaliação econômica é fornecer subsídios para que os tomadores de decisão possam incorporar ou não novas tecnologias.

A melhor abordagem para guiar o emprego de tecnologias nos sistemas de saúde tem sido através das análises econômicas, desenvolvidas dentro dos programas de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)⁶⁴. A ATS é um processo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, produzidos através de novas tecnologias de saúde como medicamentos, dispositivos médicos, procedimentos, exames diagnósticos e modelos assistenciais. Ela não foca apenas na eficácia e segurança, mas também nos benefícios e ausência de danos aos pacientes. Esta avaliação busca fornecer critérios e subsídios para orientar a incorporação de novas tecnologias em saúde⁶⁴.

Países como o Reino Unido, a Austrália e o Canadá, que possuem sistemas públicos de saúde, implantaram diretrizes próprias para ATS, em que a avaliação econômica é o requisito básico a ser analisado pelo órgão regulador que vai recomendar ou não a incorporação da tecnologia em seu sistema⁶⁵.

Em 2006, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro definiu a política de incorporação de novas tecnologias no SUS, incluindo a avaliação econômica como item essencial na análise. Atualmente, as solicitações para incorporação no SUS passam pela análise de pesquisadores e técnicos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), instituída em 2011 a partir da publicação da Lei número 12.401.

2.3.1. Tipos de análises econômicas em saúde

Os efeitos de determinada escolha para o sistema de saúde não impactam apenas na saúde da população, mas principalmente na disponibilidade de recursos para o setor, sendo necessário a consideração dos custos e benefícios envolvidos⁶⁶.

As análises econômicas em saúde podem trazer respostas e auxiliar na alocação de recursos dentro do sistema, sendo classificadas de acordo com a medida do eixo de resultados. A identificação dos tipos de custos e a mensuração em unidades monetárias são similares dentre as análises econômicas. Nos cálculos, o numerador corresponde à quantidade de recursos financeiros da intervenção e, o denominador, à medida de benefício que definirá o tipo de análise^{64,66}.

Atualmente, são utilizados 4 tipos de análises: Custo-Benefício, Custo-Minimização, Custo-Efetividade e Custo-Utilidade. As duas últimas têm sido as mais utilizadas no setor de saúde, principalmente na avaliação de novas tecnologias a serem incorporadas⁶⁷.

A análise de custo-minimização (AnCM) compara os custos em unidades monetárias de intervenções para o tratamento de doenças e seu peso social. Nesta análise, examinam-se apenas os custos de diferentes alternativas de tratamento, sem levar em consideração os benefícios associados⁶⁴. A análise de custo-benefício (ACB) compara diferentes intervenções considerando seus custos e benefícios em forma de unidade monetária. Calculam-se os

benefícios por quanto os indivíduos ganhariam em produtividade e rendimentos se a sua saúde fosse melhorada por um tratamento ou o quanto seria economizado com gastos decorrentes da doença⁶⁴. Uma das maiores limitações desses estudos é que não é possível valorar eventos de saúde, principalmente a qualidade de vida.

A análise custo-efetividade (ACE) é uma avaliação microeconômica que compara os custos e desfechos de programas ou tratamentos de saúde. Surgiu em países desenvolvidos no final dos anos de 1970 e é uma metodologia de síntese em que os custos são confrontados com desfechos clínicos⁶⁸. Os estudos de ACE são comparativos e se propõe a selecionar a melhor opção de intervenção para atingir a maior eficiência⁶⁹. A análise deve ser construída tendo uma alternativa terapêutica de referência que sirva como padrão (por exemplo: protocolo vigente, medicamento ou procedimento padronizado)⁶⁸.

Na ACE, a diferença dos custos (custo incremental) é comparada à diferença de desfechos (efetividade incremental) na forma de razão entre a diferença de custos e a diferença de desfechos, gerando a equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI ou em inglês ICER, *Incremental Cost-effectiveness ratio*), Figura 2.

$$\text{Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)} = \frac{C1-C2}{E1-E2}$$

Figura 2. Fórmula Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI). C1 = custo total da intervenção 1; C2 = custo total da intervenção 2; E1 = efetividade da intervenção 1; E2 = efetividade da intervenção 2. Figura elaborada pelo autor.

O método habitual de apresentação dos resultados da ACE é a partir do plano de custo-efetividade⁶⁶, ilustrado na Figura 3. Neste plano, as intervenções que ocupam o quadrante II são consideradas dominantes (*cost saving*) por serem mais efetivas e menos dispendiosas e, as intervenções que ocupam o quadrante IV, são aquelas mais caras e menos efetivas. Em suma, as intervenções que tipicamente são incorporadas se encontram no quadrante II e, aquelas que são rejeitadas, no quadrante IV⁶⁶.

A Análise Custo-Utilidade (ACU) agrega a qualidade de vida à quantidade de vida, sendo uma evolução da ACE. Ela foca particularmente na qualidade do desfecho em saúde produzido ou evitado e introduz o conceito de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ ou QALY – *quality-adjusted life years*). Ao converter os dados de efetividade a uma unidade

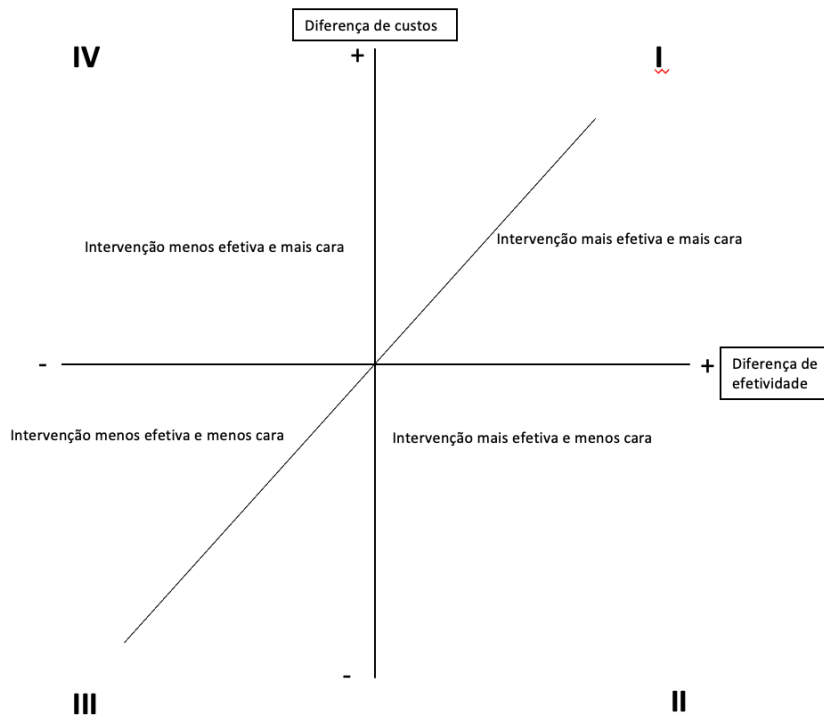


Figura 3. O plano de custo-efetividade. Figura adaptada pelo autor do inglês para o português⁶⁶.

de medida comum, como os QALY, a ACU pode incorporar mudanças tanto em quantidade como em qualidade de vida⁶⁶.

2.3.2. Perspectiva de análise do estudo e horizonte temporal

A perspectiva da análise indica quem é o interessado na resposta do estudo⁶⁸. Por exemplo, na perspectiva de um sistema de saúde como SUS, ou sistema de saúde suplementar, são selecionados para a análise os custos diretos médicos e os desfechos associados às consequências para os pacientes⁶⁸. Já a perspectiva da sociedade inclui os custos indiretos relacionados à intervenção, como a perda de produtividade e a morte prematura⁶⁷.

Idealmente, o horizonte temporal escolhido deve levar em consideração a história natural da doença e os potenciais efeitos que a intervenção poderá ter. No contexto de doenças agudas e que não levam a sequelas a curto prazo, a recomendação é adotar o menor período que permita avaliar os desfechos. Para as doenças crônicas que possuem desfechos a longo prazo, deve-se adotar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal⁶⁷.

2.3.3. Quantificação e custeio de recursos utilizados

O cálculo dos custos de uma intervenção não é uma tarefa fácil, pois busca aproximar o modelo analítico ao que acontece no mundo real⁶⁸. É imprescindível que em primeiro lugar se defina a perspectiva de análise e quais são os custos relevantes à avaliação. Os custos podem ser classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis^{70,71}.

Os custos diretos podem ser classificados em médico-hospitalares e não-médico-hospitalares. Os custos diretos médico-hospitalares se referem aos custos referentes a atividades dos profissionais da saúde, consumo de medicamentos e materiais, exames complementares e outros gastos envolvidos no cuidado assistencial. Os custos diretos não-médico-hospitalares são aqueles relativos ao deslocamento e transporte de pacientes e acompanhantes, necessidades nutricionais e serviços de assistência social⁷². Os custos indiretos refletem as consequências na vida dos pacientes, família e sociedade e relacionam-se à redução do tempo dedicado ao trabalho em decorrência de morbidade e mortalidade⁷². Os custos intangíveis se relacionam à dor, sofrimento, perda emocional e discriminação social. São de difícil mensuração e valoração monetária, pois refletem a percepção que o indivíduo tem de sua atual condição⁶⁹.

Abordagens metodológicas de microcusteio, macrocusteio ou ainda, técnicas mistas, são utilizadas para a mensuração dos custos. Atualmente, a técnica de macrocusteio, que utiliza o custo-médio aproximado de cada item gerador de custo a partir de registros hospitalares e outros componentes do sistema de saúde, acaba tornando-se menos desejável e imprecisa, podendo muitas vezes subestimar o custo real das intervenções avaliadas⁶⁷. A técnica mista é uma combinação entre o micro e o macrocusteio, utilizando-se do macrocusteio na ausência de dados obtidos através de microcusteio⁷³.

Para as análises econômicas, estudos encontrados na literatura aconselham preferencialmente a utilização das técnicas de microcusteio para valoração dos recursos, por serem mais acuradas e possibilitarem uma avaliação mais precisa de todos os custos em saúde⁷⁴. A partir do microcusteio, é possível avaliar todos os recursos consumidos em nível individual pelo paciente, permitindo avaliar o custo em função do consumo real de recursos do paciente no sistema de saúde^{66,75}.

Aliado à metodologia de microcusteio, o método de custeio baseado em atividades e tempo (TDABC, do inglês *Time Driven Activity Based Costing*) é utilizado para se avaliar os custos ao longo de toda uma linha de cuidado⁷⁶. Eles atribuem que múltiplos produtos

consomem as mesmas atividades e recursos, porém em proporções diferentes⁷⁷. O TDABC calcula o custo do serviço prestado ao paciente a partir de uma referência de consumo de atividades⁷⁸.

2.3.4. Medidas de desfechos em saúde

A análise dos desfechos em saúde, que podem ser conhecidos também como resultados, consequências ou ainda impactos de uma intervenção, possibilita a mensuração do valor de uma intervenção, não apenas em termos monetários, mas ao conjunto de suas consequências. Assim sendo, podem ser expressos em unidades monetárias, clínicas e humanísticas⁷⁹.

Os desfechos em saúde podem ser estratificados em desfechos finais e desfechos intermediários. Os desfechos finais representam maior impacto para o paciente ou para a sociedade. Um desfecho final considerado padrão-ouro é o QALY ou AVAQ, que expressa o número de anos vividos ajustados pela qualidade de vida. Os desfechos intermediários são utilizados em estudos com finalidade de reduzir tempo, complexidade e custos, não refletindo o benefício da intervenção a longo prazo. Exemplos desse tipo são exames laboratoriais ou exames de imagens⁶⁸.

A avaliação da qualidade de vida vem recebendo cada vez mais destaque nas avaliações econômicas nos últimos 50 anos, pois valoriza a percepção do paciente em relação a seu estado de saúde. Para as doenças crônicas e situações em que existam incapacidades secundárias, a utilidade (*utility*) vem sendo aplicada e pondera o tempo de vida ganho para a qualidade, onde o impacto da tecnologia não se restringe apenas a mudanças nas taxas de morbimortalidade, mas sim ao bem-estar dos pacientes. Exemplos de medidas de utilidade genéricas utilizadas no Brasil são o EQ-5D, SF-6D e o *Standard Gamble*⁶⁷.

Em 2015, foi publicada uma escala que tem sido utilizada para gerar valores de utilidade em estudos de AVC. A escala *Utility Weighted mRS* (UW-mRS)⁸⁰ deriva de uma média de valores acessados a partir de *time-tradeoff* (centrada no paciente) e *person-tradeoff* (centrada no médico). O diferencial é que essa escala utiliza a percepção do paciente nos pesos atribuídos aos estados de mRS que o paciente poderá apresentar após o AVC. Os valores de utilidade por mRS são: 1.0 para mRS 0; 0,91 para mRS 1; 0,76 para mRS 2; 0,65 para mRS 3; 0,33 para

mRS 4; 0 para os estados 5 e 6, podendo inferir que estar gravemente incapacitado e morte foram pesos igualmente dados pelos pacientes⁸⁰.

Para calcular o QALY, deve-se multiplicar o resultado dos escores de utilidade pelos anos de vida que o paciente estará em um determinado estado de saúde. Como os índices de utilidade são medidos de 0 a 1, onde 1 representa saúde perfeita, para simplificação, os QALY podem ser medidos em anos em saúde perfeita (um ano em perfeita saúde = 1 QALY; meio ano em perfeita saúde = 0,5 QALY)⁶⁷.

2.3.5. Modelagem

Os modelos tentam representar a realidade e informar sobre as decisões em saúde e alocação de recursos nas análises econômicas. É necessário a criação do cenário hipotético mais próximo do real de uma determinada doença, onde é possível comparar as diferentes intervenções, em relação aos seus principais custos e desfechos⁶⁷.

Os modelos de decisão clínica podem partir dos mais simples, como a árvore de decisão (Figura 4), aos mais complexos, como modelos de Markov (Figura 5)⁸¹. Os modelos devem ser representativos e considerar o horizonte de tempo, contemplando a epidemiologia da doença, sua história natural e do curso das alternativas terapêuticas⁶⁸.

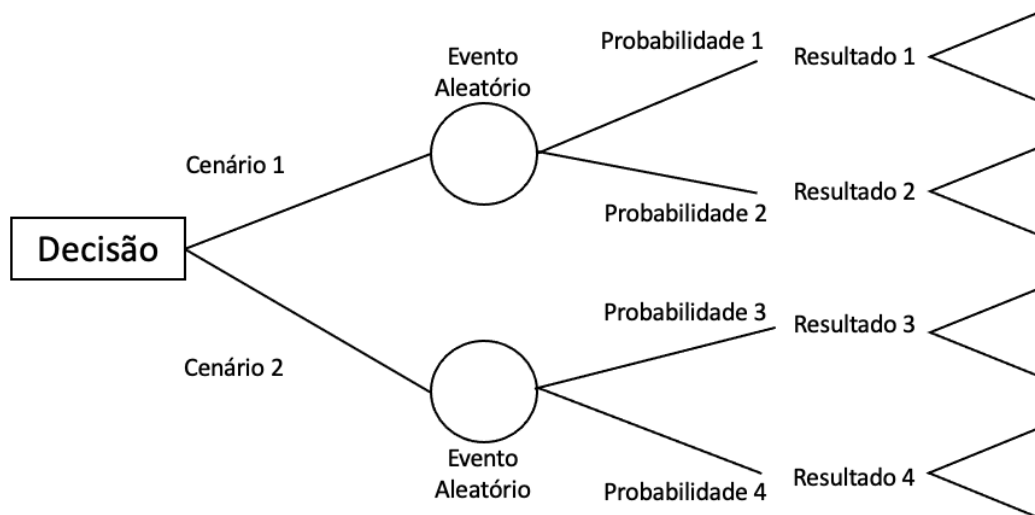


Figura 4. Árvore de decisão. Cenários distintos sujeitos a fenômenos aleatórios, suas probabilidades de ocorrência e possíveis resultados. Figura elaborada pelo autor. Quadrado = Decisão; Círculo = Nó de evento aleatório; Triângulo = Possibilidades de resultado.

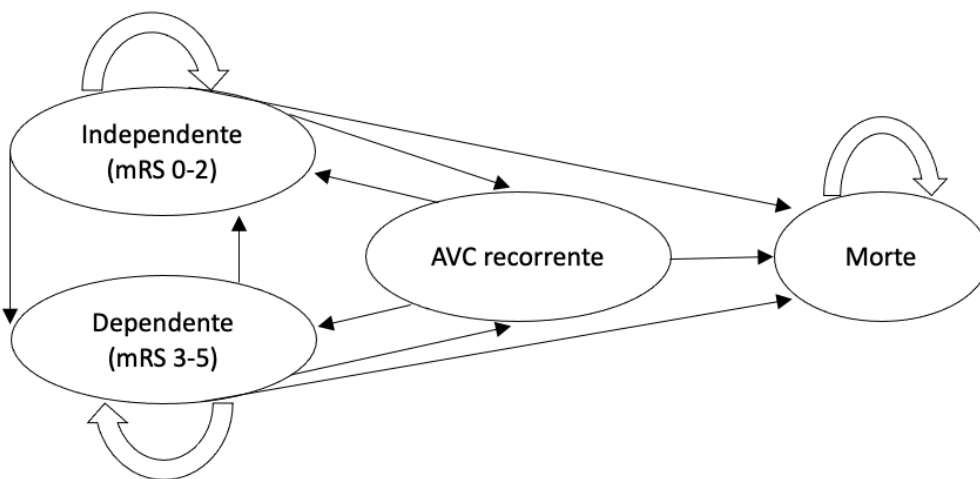


Figura 5. Modelo de Markov. Este modelo explica os possíveis estados que os pacientes podem apresentar após o AVC. Por exemplo, o paciente que teve AVC e ficou independente pode ter um AVC recorrente ao longo da vida, podendo ficar dependente ou morrer⁸¹.

2.3.6. Taxas de desconto

Ao comparar os custos e desfechos das intervenções em um momento temporal distinto, é necessário a aplicação de taxas de desconto. As taxas ajustam os futuros valores financeiros e suas consequências para estimativas de valores presentes. Quando o horizonte temporal de

análise for maior do que um ano, os custos e desfechos que ocorrerão no futuro devem ser descontados ao seu valor no momento presente, utilizando uma taxa de desconto padrão. Sugere-se padronizar esses descontos em 3-5% ao ano^{82,83}. Nas análises de sensibilidade, recomenda-se a utilização de diferentes taxas de desconto (0 a 10%) para se avaliar se a taxa afetou a conclusão do estudo.

2.3.7. Análises de Sensibilidade

As análises econômicas são feitas em condições de incertezas relacionadas aos valores das variáveis do modelo que são oriundos de uma amostra representativa da população. Sendo assim, as análises de sensibilidade se tornam imprescindíveis para verificar os resultados de qualquer avaliação em saúde, promovendo a variação dos parâmetros do estudo dentro de limites aceitáveis, avaliando o impacto desta modificação nos resultados obtidos⁷². Por exemplo, os resultados da ACE podem ser avaliados através das análises de sensibilidade⁶⁸. Caso a RCEI não sofra alterações importantes na análise de sensibilidade, os resultados são considerados robustos e insensíveis a variações de parâmetros em uma faixa plausível de valores pré-determinados⁸⁴.

As análises de sensibilidade podem ser classificadas quanto ao número de variáveis (univariada ou multivariada) e quanto a natureza dos eventos analisados (determinística ou probabilística). As análises uni e bivariadas são conduzidas de forma determinística e devem ser realizadas nas estimativas dos parâmetros considerados como mais importantes do modelo. Os limites de variação dos parâmetros deverão ser previamente definidos e justificados. O resultado da análise univariada deve ser feito de forma textual, descrevendo-se o intervalo da RCEI correspondente à variação do parâmetro e também de forma gráfica, por meio do diagrama de tornado^{66,68}, exemplificado na Figura 6⁸⁵.

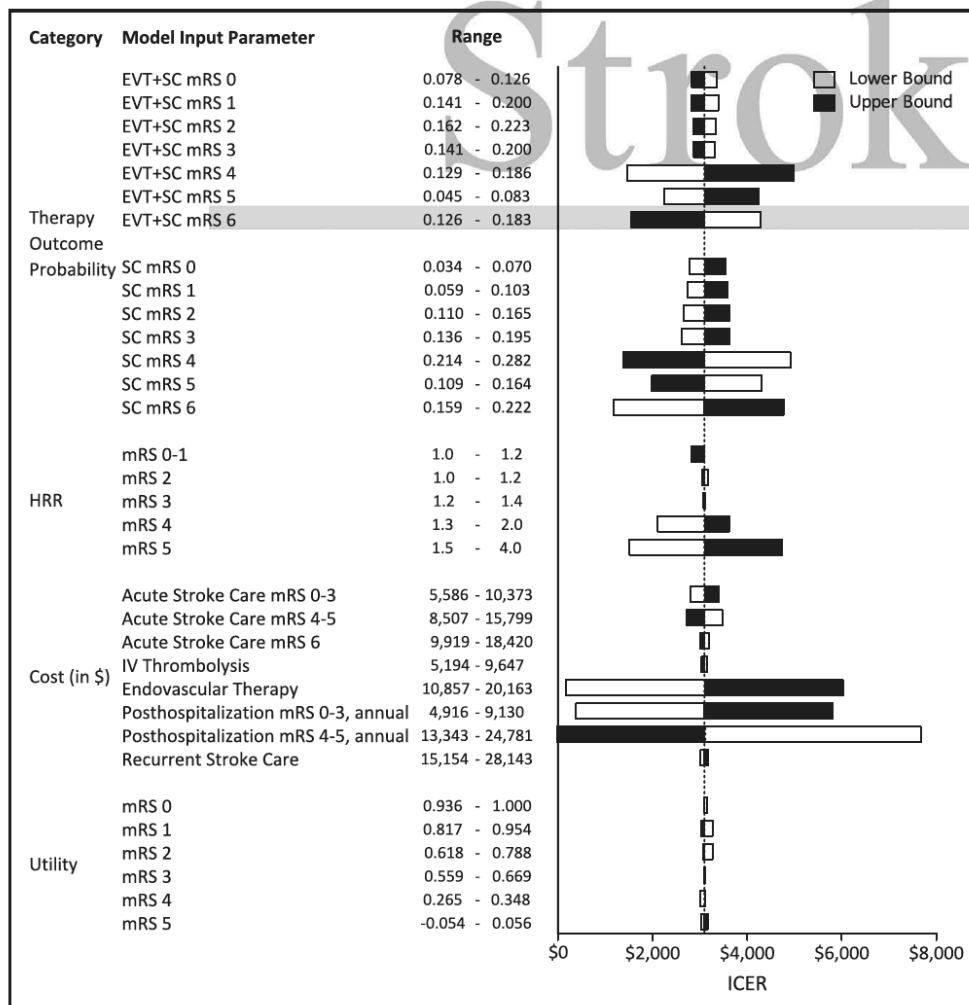


Figura 6. Diagrama de tornado. Exemplo demonstrando o impacto da variação de parâmetros de custo na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da trombectomia mecânica no AVC⁸⁵.

As análises multivariadas são conduzidas de forma probabilística e a variação dos parâmetros é feita de forma estocástica. Os parâmetros variam conforme a distribuição de probabilidade pré-definida, sendo utilizadas a lognormal para risco relativo, beta para probabilidades e valores de utilidade e gama ou lognormal para custos. Essas análises podem ser feitas com 1000 ou mais simulações e a representação dos dados deve ser feita por diagrama de dispersão ou de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade⁶⁷, conforme a Figura 7 ⁸⁶.

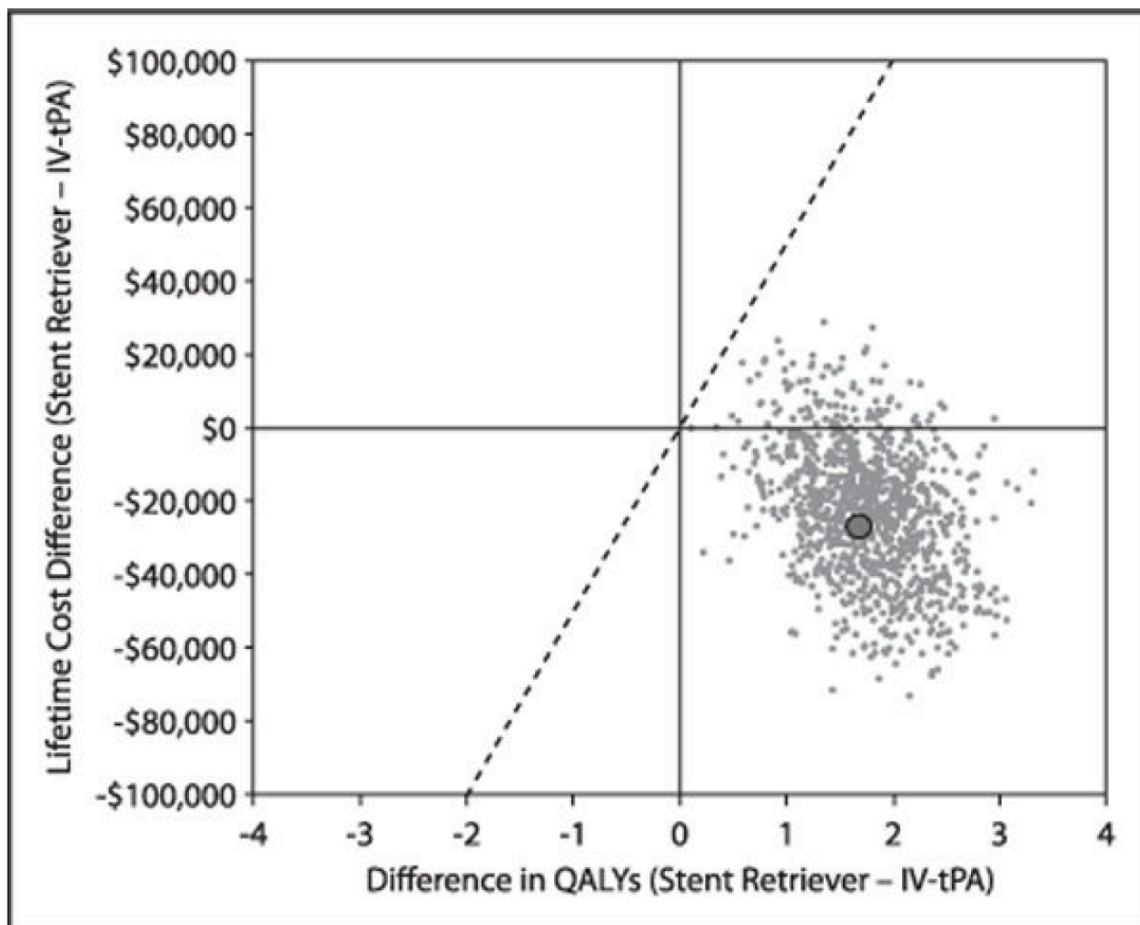


Figura 7. Gráfico de dispersão. Exemplo demonstrando a distribuição dos resultados (pontos) no plano de custo-efetividade⁸⁶.

2.3.8. Limiar de disposição a pagar

O objetivo de um sistema é maximizar o benefício de uma intervenção dentro de uma restrição orçamentária⁸⁷. A adoção de um limiar de disposição a pagar (LDP, em inglês *willingness to pay threshold* [WTP]) tem o objetivo de maximizar o ganho social do sistema⁶⁷. A partir da RCEI, avalia-se o resultado pela definição de um limite de custo-efetividade, para avaliar o nível de custos e efeitos que uma intervenção pode alcançar para ser aceitável no sistema de saúde. Podemos entender o limite também como o valor máximo que a sociedade se dispõe a pagar para ter um QALY ou um ano de vida com qualidade com uma nova tecnologia em saúde.

A comparação da RCEI com o limiar de custo-efetividade adotado não é suficiente na tomada de decisão acerca da incorporação de uma nova tecnologia. Para isso, é necessário adicionalmente a análise do impacto orçamentário da incorporação da nova tecnologia⁷².

Alguns países como o Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia possuem limiares de custo-efetividade expresso (Tabela 1)⁷². No Brasil ainda não há pesquisas suficientes que sustentem um LDP e espera-se que isso mude com o avanço e maturidade da ATS. Em países em que não há um LDP explícito, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendava utilização do produto interno bruto (PIB) *per capita* como referência de limiar de custo-efetividade para avaliar se uma nova tecnologia é custo-efetiva.

Entretanto, o uso desse limiar possui pouco embasamento técnico e se trata de uma sugestão arbitrária, publicada em outro contexto, que se refere aos DALY⁸⁸. O centro para Economia da Saúde da Universidade de York fez uma projeção de cálculo como sugestão de LDP a ser utilizado para o Brasil e este ficou entre 3210 e 10122⁸⁹.

Tabela 1. Limiares de custo-efetividade em países desenvolvidos⁷².

Reino Unido	£ 20.000 a £ 30.000
Austrália	AUS\$ 69.900
Nova Zelândia	NZ\$ 20.000
Canadá	CAN\$ 20.000 a \$ 100.000
Estados Unidos	US\$ 50.000

2.4. O impacto econômico do AVC

As consequências do AVC podem ter efeitos devastadores nos indivíduos acometidos, levando a altos custos humanos, sociais e econômicos³. Estes custos impactam nas famílias dos pacientes, nos cuidadores, na economia e disponibilidade de recursos de cada país. Os pacientes acometidos pela doença têm perda de qualidade de vida, morte prematura e incapacidade permanente.

Independente do nível de desenvolvimento, os gastos na área da saúde vêm aumentando em inúmeros países. Em 2012 passaram a representar 9,5% do Produto Interno Bruto (PIB)⁹⁰. Os fatores que contribuem para esse aumento são: o crescimento populacional, as maiores taxas de expectativa de vida, a redução da mortalidade infantil, a ampliação do acesso a assistência à

saúde através de políticas públicas e a introdução de novas tecnologias para a prestação de cuidados em saúde⁹⁰.

Maiores gastos não são sinônimos de melhores condições de saúde e nem de equidade no acesso aos serviços. Nos países desenvolvidos, as políticas públicas buscam eficiência, efetividade e equidade nos gastos. Nos países em desenvolvimento, além de focar na melhoria da qualidade dos serviços, há concorrência do financiamento em saúde com outras necessidades de desenvolvimento econômico e social⁹¹.

Os custos diretos e indiretos do AVC também são elevados para os países desenvolvidos. Por exemplo, em 2020, um estudo australiano evidenciou um total de gastos diretos e indiretos com a doença de US\$ 32 bilhões⁹². Em outros países, como nos Estados Unidos da América (EUA) e no continente europeu, os custos diretos e indiretos anuais também apresentaram o mesmo comportamento elevado, sendo respectivamente US\$ 49 bilhões⁹³ e 60 bilhões de euros⁹⁴. Em uma projeção realizada para custos do AVC nos EUA, estimaram-se gastos diretos e indiretos de US\$ 66 bilhões, aumentando para até US\$ 143 bilhões em 2035⁹³.

No Brasil, em 2018, ocorreu um total de 193.605 casos de AVC isquêmico ou hemorrágico. Isto representou um impacto orçamentário de R\$ 265.905.536,96, valor o qual muito provavelmente subestimado, pois considera apenas custos diretos e oriundos de tabela utilizada para desembolso para procedimentos e internações realizados pelo SUS¹⁹. Sendo assim, os custos com AVC correspondem ao décimo maior procedimento de desembolso no SUS.

Em 2009, um estudo sobre o custo do AVC no Brasil demonstrou que a média de custo total para hospitalização foi de US\$ 4.101,00 (DP +- 4.254) para cada paciente com AVCH e US\$ 1.902,00 (DP +- 1.426) para cada paciente com AVCI. O sistema público de saúde brasileiro tem desembolsado em média US\$ 122,4 milhões (variando de 30,8-274,2) para o AVCH e US\$ 326,9 (variando de 82,4-732,2) milhões para o AVCI, custos estes que envolvem substancialmente todo o tratamento hospitalar e suas complicações⁹⁵.

2.4.1. Análises de custo-efetividade no AVC

Os dados de custos e de efetividade oriundos de análises econômicas dos tratamentos para o AVC agudo trazem informações imprescindíveis para os gestores de saúde e tomadores de decisão incorporarem esses tratamentos nos mais diversos sistemas de saúde e organizar os serviços para que haja a melhor alocação de recursos, entregando melhores desfechos aos pacientes.

Em 1998, um estudo realizado nos EUA utilizou os dados de efetividade do estudo NINDS para avaliar a custo-efetividade da trombólise EV até 3h do início dos sintomas comparada com o tratamento conservador, que além de se mostrar custo-efetiva, foi *cost saving*⁹⁶. Outro estudo, em 2005, utilizando dados de efetividade de pacientes com AVC internados na Espanha, teve resultados econômicos semelhantes e a intervenção se mostrou dominante, evidenciando uma RCEI de EUR 19.000,00/QALY, refletindo uma economia de EUR 6.000,00⁹⁷.

No Brasil, em 2010, foi realizada uma análise de custo-efetividade da trombólise até 3h do início dos sintomas no sistema público de saúde brasileiro, com a finalidade de incorporação do tratamento no SUS. Os principais resultados evidenciaram que no primeiro ano a RCEI foi de R\$ 40.539,00/QALY para homens e R\$ 36.640,00/QALY para mulheres⁹⁸. Após o segundo ano, o tratamento com trombolítico (alteplase) reduziu o custo do tratamento, evidenciando-se custo-efetivo. Estudo de 2020, realizado em Joinville, demonstrou também que a trombólise até 4,5h é custo-efetiva, com um RCEI de R\$ 13.383,64/QALY⁹⁹.

A TM no AVCI agudo vem sendo uma emergente opção terapêutica para a OGV proximal da circulação anterior. A partir de ACE da TM no AVCI realizadas em países desenvolvidos, verificou-se a diminuição de custos relativos a reinternações hospitalares, procedimentos, medicamentos, reabilitação e seguridade social, principalmente devido à melhora da funcionalidade dos pacientes após o procedimento^{100,81}. Os pacientes que realizaram TM apresentam maiores chances de se inserirem novamente na sociedade e mercado de trabalho, podendo reduzir os impactos socioeconômicos¹⁰¹.

Algumas ACE utilizaram dados dos estudos ESCAPE, EXTEND-IA, REVASCAT, SWIFT-PRIME, MR CLEAN e evidenciaram que a TM associado ao cuidado médico usual é custo-efetiva a curto e longo prazo nos sistemas de saúde dos Estados Unidos, Reino Unido e

Suécia^{85,102-104}, conforme ilustrado na Tabela 2. Estudos na Itália, França e Espanha também apresentaram resultados semelhantes^{102,105,106}.

Tabela 2. Análises de custo-efetividade utilizando *devices stent-retriever* de nova geração¹⁰².

Reference	Perspective	Setting	Clinical Outcome Data Basis	Mean ICER (\$/QALY)	Subgroup Analyses
Leppert et al ⁷	Health Care	United States	MR CLEAN ⁴	14 137	None
Ganesalingam et al ⁸	Health Care	United Kingdom	ESCAPE, ² EXTEND-IA, ³ MR CLEAN, ⁴ REVASCAT, ⁵ and SWIFT PRIME ⁶	11 651	None
Aronsson et al ⁹	Health Care	Sweden	ESCAPE, ² EXTEND-IA, ³ MR CLEAN, ⁴ REVASCAT, ⁵ and SWIFT PRIME ⁶	Dominant	Individual RCTs
Lobotesis et al ¹⁰	Health Care	United Kingdom	SWIFT PRIME ⁶	Dominant	None

Uma revisão sistemática conduzida em 2018 revisou a ACE da TM com dispositivos de nova geração com ou sem trombolítico para os casos de AVCI e OGV proximal da circulação anterior¹⁰⁷. Apesar da heterogeneidade dos estudos, a conclusão é de que mesmo com altos custos do tratamento, o tratamento é dominante e custo-efetivo, na qual é possível inferir de que há melhora na qualidade de vida dos pacientes e também redução dos custos associados ao AVC, principalmente quando é adotada na análise o horizonte de uma vida inteira do paciente¹⁰⁷.

Os resultados supracitados, inclusive a revisão sistemática, confirmam a custo-efetividade da TM em países desenvolvidos e com amplos recursos disponíveis. Entretanto, a literatura carece de avaliações econômicas da TM em países em desenvolvimento. Em 2018, o primeiro estudo de ACE da TM em país em desenvolvimento foi realizado na China¹⁰⁸. Este estudo, em que também se comparou a TM associada ao cuidado médico usual versus o tratamento médico usual padrão nos casos de OGV proximal da circulação anterior, a intervenção com TM até 6h do início dos sintomas foi custo-efetiva. Os resultados mostraram uma efetividade incremental de 0.79, a um custo adicional de USD 7.700,00, resultando em uma RCEI de USD 9.690,00/QALY¹⁰⁸.

3. MARCO CONCEITUAL

O AVCI por OGV proximal de circulação anterior corresponde a aproximadamente 30% dos AVCI e está associado a graves sequelas se não for instituído tratamento adequado em tempo hábil. Em 2015, foi comprovado o benefício da TM com dispositivos de nova geração para os casos de AVCI por OGV em até 8 horas do início dos sintomas. A intervenção diminui a mortalidade e traz melhores desfechos funcionais aos pacientes. Entretanto, o procedimento é de alto custo, requer infraestrutura e uma equipe bem treinada e qualificada para obtenção de melhores resultados. Estudos de custo-efetividade foram realizados em países desenvolvidos e evidenciaram que a TM é custo-efetiva e *cost saving* a longo prazo, entretanto, há dúvidas se esses resultados se mantêm nos sistemas de saúde de países em desenvolvimento. Sabe-se que o sistema público de saúde brasileiro enfrenta dificuldades relacionadas a restrições de recursos disponíveis, à tripla carga das doenças, ao envelhecimento populacional e ao consequente aumento das doenças crônicas não-transmissíveis. Sendo assim, avaliações econômicas são imprescindíveis para auxiliar os gestores e tomadores de decisão na alocação de recursos e incorporação de novas tecnologias. Para isso, foi realizado o estudo RESILIENT para avaliar se a tromboectomia é exequível e benéfica no SUS e o seu subestudo, a análise de custo-efetividade, tese de doutorado desenvolvida até aqui. Na sequência, a Figura 8 ilustra o marco conceitual descrito.

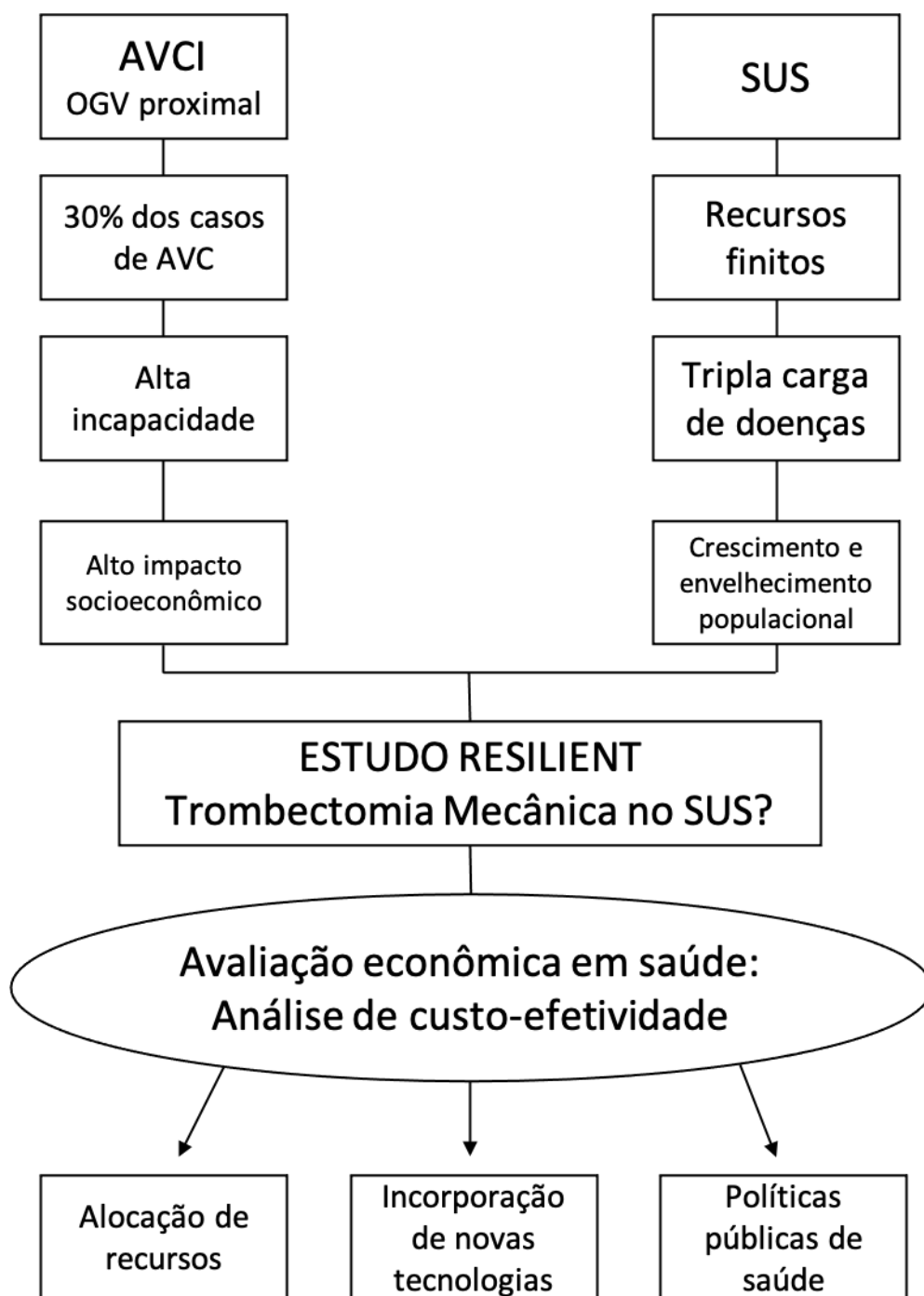


Figura 8. Marco conceitual da análise de custo-efetividade da Trombectomia Mecânica no Sistema Único de Saúde brasileiro.

4. JUSTIFICATIVA

Os estudos que comprovaram a custo-efetividade da TM no AVCI por OGV proximal da circulação anterior foram realizados em sua maioria em países desenvolvidos, mostrando a custo-efetividade inequívoca e permitindo que os seus sistemas de saúde reembolsem o valor do procedimento. Entretanto, ainda permanece uma lacuna e análises econômicas em países em desenvolvimento são escassas para trazer maiores informações aos tomadores de decisão locais.

Devido aos altos custos do procedimento, necessidade de infraestrutura específica e equipe multidisciplinar treinada, havia muitas dúvidas se os hospitais do sistema público de saúde brasileiro conseguiriam realizar a TM em pacientes selecionados, mantendo a eficiência e custo-efetividade aceitável para o sistema de saúde em questão.

A partir destes questionamentos, fez-se essencial a elaboração de uma análise de custo-efetividade para auxiliar nessas respostas e pleitear a incorporação da TM no SUS, revolucionando e modificando os protocolos e organização do atendimento ao AVCI agudo a nível nacional.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo primário

Determinar a custo-efetividade da TM em comparação ao tratamento clínico padrão em pacientes que se apresentaram com AVCI agudo e OGV proximal da circulação anterior em até 8 horas do início dos sintomas em hospitais selecionados do SUS.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, *et al.* Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 439–58.
- 2 Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, *et al.* Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 674–83.
- 3 Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. 2021
DOI:10.1161/cir.0000000000000950.
- 4 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1581–7.
- 5 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Miroslav B. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl* 2008; **359**: 1317–29.
- 6 Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, *et al.* Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1795–803.
- 7 Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 11–20.
- 8 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1019–30.
- 9 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1–11.
- 10 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2285–95.
- 11 Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1009–18.
- 12 Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, *et al.* Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 1138–47.
- 13 Ministério da Saúde. Portaria No 664 de 12 de abril de 2012. 2012.
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0664_12_04_2012.html
(accessed Nov 19, 2019).
- 14 Ministério da Saúde. Portaria 665 de 12 de Abril de 2012. 2012.

- http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.html
(accessed Nov 19, 2019).
- 15 Martins SO, Mont’Alverne F, Rebello LC, *et al.* Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2316–26.
 - 16 Ministério da Saúde. Diário Oficial da União - Incorporação da trombectomia mecânica no SUS 19/02/2021. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sectie/ms-n-5-de-19-de-fevereiro-de-2021-304456104>.
 - 17 Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; **339**: 342–4.
 - 18 Bull F, Goenka S, Lambert V, Pratt M. Physical Activity for the Prevention of Cardiometabolic Disease. *Dis Control Priorities, Third Ed (Volume 5) Cardiovasc Respir Relat Disord* 2017; : 79–99.
 - 19 DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11635&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?sih/cnv/qg>. 2018 (accessed Aug 4, 2020).
 - 20 André C, Curioni CC, Da Cunha CB, Veras R. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. *Stroke* 2006; **37**: 2784–9.
 - 21 Longo AL, Moro CHC, Costa G, Amaral CH, Souza M V, Fonseca LAM. Trends in stroke incidence , mortality and case fatality rates in Joinville , Brazil : 1995 – 2006. 2009; : 749–54.
 - 22 Martins SCO, Pontes-Neto OM, Alves CV, *et al.* Past, present, and future of stroke in middle-income countries: The Brazilian experience. *Int J Stroke* 2013; **8**: 106–11.
 - 23 Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 345–54.
 - 24 Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; **42**: 1206–52.
 - 25 O’Donnell MJ, Denis X, Liu L, *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 2010; **376**: 112–23.
 - 26 Pandian JD, Gall SL, Kate MP, *et al.* Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet* 2018; **392**: 1269–78.
 - 27 Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, *et al.* Infarcts of undetermined cause: The NINCDS stroke data bank. *Ann Neurol* 1989; **25**: 382–90.

- 28 Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, *et al.* Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; **461**: 747–53.
- 29 Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018; **2018**. DOI:10.1155/2018/3238165.
- 30 Schunkert H, Götz A, Braund P, *et al.* Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation* 2008; **117**: 1675–84.
- 31 Malik R, Chauhan G, Traylor M, *et al.* Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet* 2018; **50**: 524–37.
- 32 Caplan LR. STROKE - A clinical approach, Fifth edit. Elsevier/Saunders, 2016.
- 33 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2013; **44**: 2064–89.
- 34 Francis Adams. The genuine works of Hippocrates. New York: William Wood and Company, 1886.
- 35 Cole W. A physico-medical essay concerning the late frequency of apoplexies together with a general method of their prevention and cure: in a letter to a physician. *Oxford:Printed at the Theater* 1689.
- 36 Bendok, R B, Naldech, M A, Walker, T M, Batjer, Hunt H. Hemorrhagic and ischemic stroke, First. New York: Thieme Medical Publishers, 2012.
- 37 Adams Jr., P. H, Bendixen, H. B, Jaap Kappelle L, Biller J. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1992; **24**: 35–41.
- 38 Cuvinciuc V, Viguier A, Calviere L, *et al.* Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 2010; **31**: 1355–62.
- 39 Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet* 2018; **392**: 1247–56.
- 40 Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *file:///Users/anaclaudia/Desktop/Doutorado/Artigos_pdf/Cameron Rink_brain tissue.pdfInternational J Stroke* 2012; **7**: 378–85.
- 41 Rink C, Khanna S. Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. *Antioxidants Redox Signal* 2011; **14**: 1889–903.
- 42 Sucharew H, Khoury J, Moomaw CJ, *et al.* Profiles of the national institutes of health

- stroke scale items as a predictor of patient outcome. *Stroke* 2013; **44**: 2182–7.
- 43 Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 603–12.
- 44 Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, *et al.* Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002; **33**: 2243–6.
- 45 Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients: To the editor. *Stroke* 1989; **20**: 828.
- 46 Lees KR, Bath PMW, Schellinger PD, *et al.* Contemporary outcome measures in acute stroke research: Choice of primary outcome measure. *Stroke* 2012; **43**: 1163–70.
- 47 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *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. *Stroke* 2019; **50**. DOI:10.1161/STR.0000000000000211.
- 48 Cegelka A. American Geriatrics Society feeding tubes in advanced dementia position statement. *J Am Geriatr Soc* 2014; **62**: 1590–3.
- 49 Iyadurai SJP, Kissel JT. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies and the Dystrophinopathies. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; **22**: 1954–77.
- 50 Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SM, *et al.* Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; **75**: 50–6.
- 51 Cristina S, Martins O, Freitas GR De, *et al.* Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; **70**: 885–93.
- 52 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; **355**: 1670–4.
- 53 Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, *et al.* Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: Prognostic value of the Alberta Stroke Program early CT score in ECASS II. *Stroke* 2006; **37**: 973–8.
- 54 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, *et al.* Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2000; **394**: 139–47.
- 55 Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, *et al.* MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; **379**: 611–22.

- 56 D’Esterre CD, Boesen ME, Ahn SH, *et al.* Time-dependent computed tomographic perfusion thresholds for patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; **46**: 3390–7.
- 57 Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al.* Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; **378**: 708–18.
- 58 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al.* Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; **378**: 11–21.
- 59 Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, *et al.* Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 165–74.
- 60 Bhatia R, Hill MD, Shobha N, *et al.* Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; **41**: 2254–8.
- 61 Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; **38**: 948–54.
- 62 del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; **32**: 78–86.
- 63 Drummond MF. *An Introduction to Health Economics*. 1995.
- 64 Nita M *et al.* Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre, 2010 DOI:10.11606/issn.2316-9044.v12i2p318-324.
- 65 Ministério da Saúde B. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde, 1st edn. Brasília, DF, 2008.
- 66 Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 4 edição. 2015.
- 67 Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, *et al.* Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *J Bras Econ da Saúde* 2016; **8**: 174–84.
- 68 Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol* 2010; **47**: 329.
- 69 Nita M, Secoli S, Nobre M, Ono-Nita S. Métodos de pesquisa em Avaliação de tecnologia em saúde. *Arq Gastroenterol* 2009; **46**: 252–5.
- 70 Eisenberg J. *Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices*. *JAMA - J Am Med Assoc* 1989; **262**: 2879–86.
- 71 Walley T, Haycox A. *Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology*. *Br J Clin*

- Pharmacol* 1997; **43**: 343–8.
- 72 Saúde M da. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica., Segunda ed. Brasília, 2014.
- 73 Rascati K. Introdução à farmacoeconomia. Porto Alegre, 2010.
- 74 Etges AP, Schlatter R, Neyeloff J, *et al.* Estudos de Microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde: uma proposta metodológica para o Brasil. *J Bras Econ da Saúde* 2019; **11**: 87–95.
- 75 da Silva Etges A, Ruschel K, Polanczyk C, Urman R. Advances in Value-Based Healthcare by the Application of Time-Driven Activity-Based Costing for Inpatient Management: A Systematic Review. *Value Heal* 2020.
- 76 da Silva Etges APB, Cruz LN, Notti RK, *et al.* An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *Eur J Health Econ* 2019; **20**: 1133–45.
- 77 Martin JA, Mayhew CR, Morris AJ, Bader AM, Tsai MH, Urman RD. Using Time-Driven Activity-Based Costing as a Key Component of the Value Platform: A Pilot Analysis of Colonoscopy, Aortic Valve Replacement and Carpal Tunnel Release Procedures. *J Clin Med Res* 2018; **10**: 314–20.
- 78 Erhun F, Mistry B, Platchek T, Milstein A, Narayanan VG, Kaplan RS. Time-driven activity-based costing of multivessel coronary artery bypass grafting across national boundaries to identify improvement opportunities: Study protocol. *BMJ Open* 2015; **5**: 1–7.
- 79 Robinson R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1993; **307**: 793–5.
- 80 Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, *et al.* Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke* 2015; **46**: 2238–43.
- 81 Kaboré N, Marnat G, Rouanet F, *et al.* Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy plus tissue-type plasminogen activator compared with tissue-type plasminogen activator alone for acute ischemic stroke in France. *Rev Neurol (Paris)* 2019; **175**: 252–60.
- 82 Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice. New York: Oxford University Press, 2001.
- 83 Gold M, Siegel J, Russell L. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- 84 Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HMD, Polanczyk CA. Avaliação econômica

- em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad Saude Publica* 2009; **25**: 2543–52.
- 85 Kunz WG, Hunink MGMM, Sommer WH, *et al.* Cost-effectiveness of endovascular stroke therapy: A patient subgroup analysis from a US healthcare perspective. *Stroke* 2016; **47**: 2797–804.
- 86 Shireman TI, Wang K, Saver JL, *et al.* Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Results from the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2017; **48**: 379–87.
- 87 Johannesson M, O’Conor RM. Cost-utility analysis from a societal perspective. *Health Policy (New York)* 1997; **39**: 241–53.
- 88 Organization WH. Using Health Technology Assessment For Universal Health Coverage And Reimbursement Systems. Geneva, Switzerland, 2015.
- 89 Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value Heal* 2016; **19**: 929–35.
- 90 World Health Organization. Part II: Global health indicators. *World Heal Stat* 2015 2015; : 39–160.
- 91 Piola S (Org), Viana S (Org), Marinho A, *et al.* Estado De Uma Nação: Textos De Apoio Saúde No Brasil: Algumas Questões Sobre O Sistema Único De Saúde (Sus). 2009.
https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=4709.
- 92 Deloitte Access Economics. Economic impact of stroke in Australia. 2020; : 1–90.
- 93 Khavjou O, Phelps D, Leib A. Projections of Cardiovascular Disease Prevalence and Costs: 2015-2035. *RTI Int* 2016; : 1–54.
- 94 Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J* 2020; **5**: 17–25.
- 95 Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, *et al.* Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology* 2009; **32**: 142–9.
- 96 Fagan S, Morgenstern L, Petitta A. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Am Acad Neurol* 1998; **50**: 883–390.
- 97 Mar J, Begiristain JM, Arrazola A. Cost-effectiveness analysis of thrombolytic treatment for stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005; **20**: 193–200.
- 98 Araújo DV, Teich V, Passos RBF, Martins SCO. Analysis of the cost-effectiveness of

- thrombolysis with alteplase in stroke. *Arq Bras Cardiol* 2010; **95**: 12–20.
- 99 Barbosa Campos D, Cristina Ouriques Martins S, Safanelli J, *et al.* Custo-efetividade de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico até 4,5 horas após início dos sintomas: perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). *J Bras Econ da Saúde* 2020; **12**: 241–54.
- 100 Ontario HQ. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: A health technology assessment. 2016; **16**: 1–79.
- 101 Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, *et al.* Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke* 2017; **12**: 802–14.
- 102 Achit A, Soudant M, Hosseini K, *et al.* Cost effectiveness analysis of mechanical thrombectomy: The THRACE randomized trial. *Stroke* 2017; **48**.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617461346>.
- 103 Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, *et al.* Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2016; **86**: 1053–9.
- 104 Mangla S., O'Dennel K, Kumari D, *et al.* Novel model of direct and indirect cost-benefit analysis of mechanical embolectomy over IV tPA for large vessel occlusions: A real-world dollar analysis based on improvements in mRS. *J Neurointerv Surg* 2016; **8**: 1312–6.
- 105 Ruggeri M, Basile M, Zini A, *et al.* Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ* 2018; **21**: 902–11.
- 106 de Andrés-Nogales F, Álvarez M, de Miquel MÁ, *et al.* Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spa. *Eur Stroke J* 2017; **2**: 272–84.
- 107 Boudour S, Barral M, Gory B, *et al.* A systematic review of economic evaluations on stent-retriever thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurol* 2018; **265**: 1511–20.
- 108 Pan Y, Cai X, Huo X, *et al.* Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China. *BMJ Open* 2018; **8**: e018951.
- 109 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, *et al.* from the Global Burden of Disease Study 2010. 2014; **383**: 245–54.

- 110 Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas., 1st edn. Brasília: MS, Editora, 2019
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf.
- 111 Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, *et al.* Stroke treatment with alteplase given 3·0-4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 1095–102.
- 112 Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; **384**: 1929–35.
- 113 Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic strokes due to large-vessel occlusions contribute disproportionately to stroke-related dependence and death: A review. *Front Neurol* 2017; **8**: 1–5.
- 114 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2285–95.
- 115 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al.* Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; **378**: 11–21.
- 116 Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al.* Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; **378**: 708–18.
- 117 Achit H, Soudant M, Hosseini K, *et al.* Cost-effectiveness of thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: The THRACE randomized controlled trial. *Stroke* 2017; **48**: 2843–7.
- 118 Heggie R, Wu O, White P, *et al.* Cost-Effectiveness of Mechanical Thrombectomy Compared with Standard Treatment in Patients with Acute Ischaemic Stroke. *Value Heal* 2017; **20**: A630.
- 119 Arora N, Makino K, Tilden D, Lobotesis K, Mitchell P, Gillespie J. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: an Australian payer perspective. *J Med Econ* 2018; **21**: 799–809.
- 120 de Andrés-Nogales F, Álvarez M, de Miquel MAMÁ, *et al.* Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spa. *Eur Stroke J* 2017; **2**: 272–84.

- 121 Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, Wester P, Levin L-A. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2016; **86**: 1053–9.
- 122 Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke* 2011; **42**: 2013–8.
- 123 Tabela de mortalidade. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados> (accessed Aug 3, 2020).
- 124 Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994; **25**: 1149–56.
- 125 Kaplan R, Anderson S. Time-Driven Activity-Based Costing: A Simpler and More Powerful Path to Higher Profits, Vol. 82. Boston: Harvard Business School Publishing Corporation, 2007.
- 126 Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy (New York)* 2017; **121**: 755–63.
- 127 Vieira L., Safanneli J., Araujo T., *et al.* The cost of stroke in private hospitals in Brazil: A one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; **77**: 393–403.
- 128 Melton A, Meader N, Dale E, *et al.* Interventions for Complex Traumatic Events (INCiTE): Systematic review and research prioritisation exercise. *NIHR Journals Libr* 2019.
- 129 Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, *et al.* Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016; **316**: 1093–103.
- 130 OECD. Brazilian Purchasing Power Parity. 2018. <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm> (accessed Oct 1, 2019).
- 131 IBGE. PIB per capita Brasil. 2018.
- 132 Sevvick LK, Ghali S, Hill MD, *et al.* Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness of Rapid Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017; **48**: 2519–26.
- 133 Pizzo E, Dumba M, Lobotesis K, E. P, M. D, K. L. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy between 6 and 24 hours in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019; **15**:

7. ARTIGO

**Cost-effectiveness of Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke
in Brazil: Results from the RESILIENT trial**

Authors and Affiliation

Ana Claudia de Souza,¹ Sheila O Martins,¹ Carisi Anne Polanczyk,² Denizar Vianna Araújo,³ Ana Paula B S Etges,² Bruna Stella Zanotto,² Jeruza Lavanholi Neyeloff,^{1,2} Leonardo Augusto Carbonera,¹ Márcia Lorena Fagundes Chaves,¹ João José Freitas de Carvalho,⁴ Leticia Costa Rebello,⁵ Daniel Giansante Abud,⁶ Lucas Scotta Cabral,¹ Fabrício O Lima,⁴ Francisco Mont'Alverne,⁴ Pedro S C Magalhães,⁸ Henrique Diegoli,⁸ Juliana Safanelli,⁸ Thales André Silveira Salvetti,⁶ Bruno de Sousa Mendes Parente,⁵ Michel Eli Frudit,⁷ Gisele Sampaio Silva,⁷ Octávio M Pontes-Neto,⁶ and Raul G Nogueira⁹

- 1- Departments of Neurology (ACS, SOM, MLFC, LAC) and Interventional Neuroradiology (LSC), medical management sector (JLN), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
- 2- National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) (CAP, JLN, APE, BSZ) - CNPq/Brazil (project: 465518/2014-1), Porto Alegre, Brazil
- 3- Medical School, Associate Professor, State University of Rio de Janeiro
- 4- Department of Neurology (JJFC, FL, FM) and Interventional Neuroradiology (FM), Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Brazil; Unichristus School of

- Medicine, Department of Neurology (JJFC), Fortaleza, Brazil; Department of Post-Graduation Medical Sciences, University of Fortaleza (FM), Fortaleza, Brazil
- 5- Department of Neurology (LCR) and Neurosurgery (BSMP), Hospital de Base do Distrito Federal
 - 6- Stroke Service Neurology Division, Department of Neuroscience and Behavioral Sciences (OMPN), Department of Interventional Neuroradiology (DGA) and Administration Department (TASS), Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil
 - 7- Department of Neurology and Neurosurgery (GSS) and Interventional Neuroradiology (MEF), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) and Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein (GSS), São Paulo, Brazil
 - 8- Stroke Neurology Division (PSCM, HD, JS), Hospital Municipal de Joinville
 - 9- Department of Neurology, Marcus Stroke & Neuroscience Center, Grady Memorial Hospital, Emory University School of Medicine (RGN), Atlanta-GA, USA

Cover title: Cost-effectiveness of Thrombectomy in Brazil

Words: 5904 / Tables:3 / Figures: 3

Key words: stroke, mechanical thrombectomy, cost-effectiveness, economic evaluation

Address for correspondence:

Raul G Nogueira, MD

Grady Memorial Hospital

80 Jesse Hill Drive SE, Room 8D108A

Atlanta, GA 30303

E-mail: raul.g.nogueira@emory.edu / Phone: +1 (404) 616-6115

ABSTRACT

Background – the RESILIENT trial demonstrated the clinical benefit of mechanical thrombectomy (MT) in patients presenting acute ischemic stroke (AIS) secondary to anterior circulation large vessel occlusion (LVO) in Brazil.

Aims - This economic evaluation aims to assess the cost-utility of MT in the RESILIENT trial from a public healthcare perspective.

Methods– A cost-utility analysis was applied to compare MT plus standard medical care (SMC) (n=78) vs. SMC alone (n=73), from a subset sample of the RESILIENT trial (151 of 221 patients). Real-world direct costs were considered, and utilities were imputed according to the Utility-Weighted modified Rankin Score (UW-mRS). A Markov model was structured, and probabilistic and deterministic sensitivity analyses were performed to evaluate the robustness of results.

Results– The incremental costs and quality-adjusted life-years (QALYs) gained with MT plus SMC were estimated at Int\$ 7,440 and 1.04, respectively, compared to SMC alone, yielding an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of Int\$ 7,153 per QALY. The deterministic sensitivity analysis demonstrated that mRS-6 costs of the first year most affected the ICER. After 1,000 simulations, most of results were below the cost-effective threshold.

Conclusions – The intervention's clear long-term benefits offset the initially higher costs of MT in the Brazilian public healthcare system. Such therapy is likely to be

cost-effective and these results were crucial to incorporate MT in the Brazilian public stroke centers.

Non-standard Abbreviations and Acronyms:

AIS	Acute Ischemic Stroke
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis
eCRF	electronic Case Report Form
GDP	Gross Domestic Product
I\$	International Dollars
ICER	Incremental Cost- effectiveness Ratio
IQR	Interquartile range
IV	Intravenous Thrombolysis
LVO	Large Vessel Occlusion
mRS	Modified Rankin scale
MT	Mechanical Thrombectomy
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis
QALYs	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Clinical Trial

rtPA	Recombinant tissue plasminogen activator
SMC	Standard Medical Care
TDABC	Time-Driven Activity-Based Costing
UW-mRS	Utility-Weighted modified Rankin Score

INTRODUCTION

Stroke is a leading cause of mortality and long-term disability worldwide^{1,2}. Low- and middle-income countries have higher rates of healthy years of life lost to stroke than high-income countries³. In Brazil, stroke represents a major public health issue corresponding to 107,658 deaths per year, and almost 80% of stroke patients are treated by the public healthcare system^{4,5}.

Over the last 25 years, intravenous (IV) thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) for acute ischemic stroke (AIS) has considerably improved outcomes in stroke⁶⁻⁸. Since 2012, IV rtPA has been offered by the Brazilian public healthcare system for AIS, a strategy that has been proved cost-effective in the country's reality^{9,10}. However, IV rtPA has a relatively short time window and has limited efficacy in AIS due to large vessel occlusion (LVO)¹¹.

AIS due to LVO is the most severe and disabling type of ischemic stroke and corresponds to approximately one-third of all events¹². Since 2014, several randomized clinical trials have supported the use of mechanical thrombectomy (MT) in addition to IV rtPA, using new generation stent retrievers. This procedure has dramatically improved the functional outcomes of patients with AIS due to LVO of the anterior circulation and substantially modified short and long-term consequences of ischemic stroke¹³⁻²⁰.

Despite its higher clinical benefits, MT is costly and requires a complex infrastructure including highly trained multidisciplinary team and organization of

comprehensive stroke centers. Previous studies demonstrating the clinical benefit and cost-effectiveness of MT were exclusively performed in high-income countries. Therefore, there is a paucity of data concerning the cost-effectiveness of MT in low- and middle-income countries²¹⁻³¹. In Brazil, the RESILIENT trial recently showed the efficacy of MT in a reality that deals with all the typical economic constraints found in developing countries³². Such that it is of utmost importance to assess the cost-effectiveness of MT in this setting to help decision-makers on the incorporation of the new intervention in the public health system.

This study aimed to perform a cost-utility analysis of MT from the perspective of the Brazilian public healthcare system as a representative model for developing countries. This analysis provides a better understanding and give sufficient data to support stakeholders for better resource allocation in the public healthcare setting. The results from this study may serve as a reference to many other countries that share a similar reality.

METHODS

Study Design and Patients

The RESILIENT Trial

The RESILIENT study was a randomized clinical trial that assessed the safety and efficacy of MT in the Brazilian public healthcare system³². Patients were eligible if they were 18 years or older, and had a pre-stroke modified Rankin scale (mRS)

score of 1 or less, had a baseline score of at least 8 points on National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and presented a proximal intracranial occlusion involving the internal carotid artery or the M1 segment of the middle cerebral artery up to 8 hours after the last time seen at their baseline. Patients were randomly assigned to receive MT plus standard medical care (SMC), including intravenous thrombolysis with alteplase in eligible patients within the first 4.5 hours from stroke onset, or SMC alone. Participants with large infarct size (defined as baseline ASPECTS ≤ 5) or poor collateral circulation were excluded. The MT devices included the Penumbra Aspiration System and/or Solitaire Stent-retriever as per the operator's preference. The primary outcome of the trial was the global disability severity at 90 days, measured by the mRS³².

The trial stopped on its first interim analysis because of proven efficacy. A total of 221 patients were randomly assigned to MT plus SMC (n=111) or SMC alone (n=110). The primary outcome favored the intervention (common odds ratio, 2.28; 95% confidence interval, 1.41-3.70; P=0.001). Intervention was associated with higher rate of functional independence (90-day mRS 0-2: 35.1% vs. 20.0%; P=0.005). Symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 4.5% of both groups. These results confirmed that MT is safe and effective despite the constraints found in the Brazilian public healthcare system³².

Data from a one year follow up (2017 to 2018) of a subset sample of the RESILIENT trial (151 of 221 patients) was obtained to perform the economic evaluation. The four public hospitals with the highest volume of recruitment and from distinct geographic regions were selected for the analysis: Hospital de Clínicas

de Porto Alegre (n=25), Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (n=26), Hospital Base de Brasília (n=27), and Hospital Geral de Fortaleza (n=73). The population's main characteristics included in the economic analyses and in the overall RESILIENT trial are described in **Table 1**. The subset sample included more non-white subjects than the full trial sample (53.7% vs 46.6%, p=0.002). Other variables were similar across groups.

Table 1. Main characteristics from the study population and from RESILIENT trial

	MT plus SMC in the subset (n=78)	RESILIENT trial MT plus SMC in the whole trial (n=111)	SMC (n=73) In the CUA subset	RESILIENT trial in the whole trial SMC (n=110)
Age - yr				
median (IQR)	65 (53-76)	65 (54-77)	68 (52-75)	67 (53-73)
Range	22-93	22-93	20-92	20-92
Female sex - no. (%)	32 (41)	51 (45.9)	42 (57)	53 (48.2)
White race - no (%)[†]	29 (39.7)	62 (55.9)	41 (52.6)	56 (50.9)
Medical history - no (%)				
History of ischemic stroke or TIA	11 (15.1)	14 (12.6)	10 (12.8)	11 (10.0)
Atrial fibrillation	10 (13.7)	15 (13.5)	8(10.3)	12 (10.9)
Diabetes mellitus	29 (39.7)	23 (20.7)	17 (21.8)	37 (33.6)
Hypertension	52 (71.2)	70 (63.1)	48 (61.5)	75 (68.2)
Current or past tobacco use	13 (17.8)	17 (15.3)	14 (17.9)	22 (20.0)
Heart failure	15 (20.5)	22 (19.8)	16 (20.5)	21 (19.1)
NIHSS score				
Median (IQR)	19 (15-22)	18 (14-21)	18 (14-21)	18 (14-21)
Range	6-30	6-30	10-27	8-29
Treatment with intravenous alteplase	54 (70)	76 (68.5)	53 (72)	79 (71.8)

MT: mechanical thrombectomy SMC: standard medical care; CUA: cost-utility analysis
[†]asymptotic p-value 0.002. The frequency of white subjects was higher in the main study sample. Other variables showed no significant statistical difference between the main study and subset sample.

Model Design

A cost-utility analysis was performed to compare both treatment arms in terms of incremental costs, incremental effectiveness, and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The conduction of this study followed the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) reporting guideline for health economic evaluation.

Costs and utilities for the MT plus SMC (n=78) vs. SMC alone (n=73) groups were estimated and compared along the first year after stroke and projected for a lifetime horizon. Data from 70 patients from the RESILIENT trial were not analyzed given the difficulties to obtain financial data. Direct healthcare costs were considered from one year follow up, and utilities were imputed according to each patient's Utility-Weighted modified Rankin Score (UW-mRS) to calculate Quality Adjusted Life Years (QALYs). A discount of 5% a year was applied for costs and outcomes.

A Markov model was developed to capture the natural history of the acute stroke phase and the probabilities between the different stages of severity of post-stroke disability (based on mRS scores) for 30 years (**Figure 1**). Accordingly, we admitted a lifetime horizon for this population.

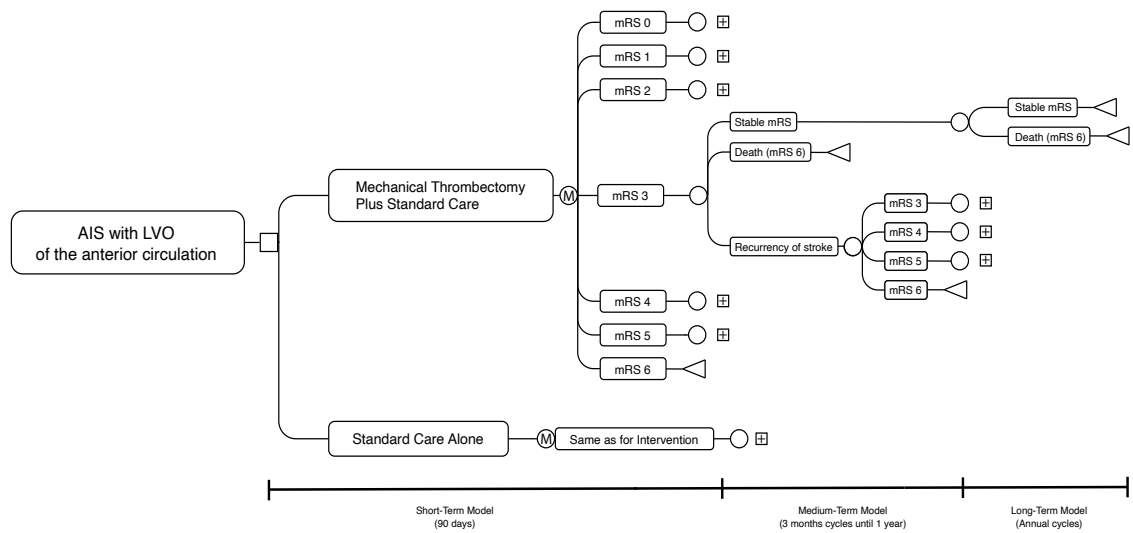


Figure 1. Markov Model Structure. Patients with AIS due to anterior circulation LVOs enter the model on hospital admission when they are allocated to receive MT plus SMC or SMC alone. They are subsequently assigned a possible health state. One-year cycles were considered, and the patients would remain in the same health state, move to an equal or a worse health state or die. AIS = Acute ischemic stroke; LVO= large vessel occlusion; mRS= modified rankin score. □ *Decision node*, v *terminal node*, ○ *chance node*, and M *Markov node*. Note: The arm standard medical care alone is identical to the intervention.

A patient with AIS entered the model with 64 years old (mean age for the overall RESILIENT cohort) on hospital admission and was allocated in one of the treatment arms: MT plus SMC or SMC alone. Subsequently, the patient entered one of the seven possible health states according to the mRS score. The health state transition probabilities in the first year after stroke and health state probabilities after one year were estimated according to the patient health state from the RESILIENT study³² (Table 2).

Table 2. Input parameters

	MT plus SMC (n=78)			SMC alone (n=73)			Reference
	Base case value	Range	Distribution	Base case value	Range	Distribution	
mRS probabilities +							
0	0.09	0.086-0.095	Beta	0.01	0.01-0.011	Beta	32
1	0.126	0.12-0.132	Beta	0.08	0.076-0.084	Beta	32
2	0.189	0.18-0.198	Beta	0.1	0.095-0.105	Beta	32
3	0.189	0.18-0.198	Beta	0.2	0.19-0.21	Beta	32
4	0.09	0.86-0.095	Beta	0.18	0.171-0.189	Beta	32
5	0.054	0.051-0.057	Beta	0.09	0.086-0.095	Beta	32
6	0.26	0.247-0.273	Beta	0.34	0.323-0.357	Beta	32
First year treatment cost	18,290	8,592-67,859	Log Normal	9,890	898-44,081	Log Normal	32
Treatment cost per mRS – first year							32
0	12,606	9,512-15,675	Log Normal	3,038	2,430-3,645	Log Normal	32
1	13,618	8,718-27,686	Log Normal	8,339	2,606-18,690	Log Normal	32
2	17,684	10,010-49,963	Log Normal	9,288	3,190-16,892	Log Normal	32
3	18,839	8,592-46,024	Log Normal	10,159	1,346-42,647	Log Normal	32
4	20,194	15,245-29,549	Log Normal	8,418	3,180-27,700	Log Normal	32
5	22,445	14,565-48,948	Log Normal	20,182	3,821-44,081	Log Normal	32
6	20,540	9,381-67,859	Log Normal	9,643	897-32,374	Log Normal	32
Yearly follow-up costs per mRS* (Data from 403 patients²)							
0	334	0-7,976	Log Normal	334	0-7,976	Log-Normal	40
1	181	0-2,010	Log Normal	181	0-2,010	Log Normal	40
2	448	15-2,564	Log Normal	448	15-2,564	Log Normal	40
3	735	33-3,900	Log Normal	735	33-3,900	Log Normal	40
4	1,126	95-3,127	Log Normal	1,126	95-3,127	Log Normal	40
5	1,012	98-2,828	Log Normal	1,012	98-2,828	Log Normal	40
Utilities per mRS							
0	1	0.936-1	Beta	1	0.936-1	Beta	33
1	0.91	0.817-0.954	Beta	0.91	0.817-0.954	Beta	33
2	0.76	0.618-0.788	Beta	0.76	0.618-0.788	Beta	33
3	0.65	0.559-0.669	Beta	0.65	0.559-0.669	Beta	33
4	0.33	0.265-0.358	Beta	0.33	0.265-0.358	Beta	33
5	0	0-0.056	Beta	0	0-0.056	Beta	33
6	0	0	Beta	0	0	Beta	33
Mean costs per treatment group (Median, IQR)							
Procedure	7,574	6,686-11,711	Log Normal				
Index Hospitalization	14,240	10,812-17,876	Log Normal	4,913	3,128-8,529	Log Normal	

Readmission	6,878	1,800-11,855	Log Normal	4,489	898-11,855	Log Normal	
Outpatient rehabilitation (in the first year)	473	69-662	Log Normal	331	165-827	Log Normal	
Readmission (follow-up) N=403	662	0-15,818	Log Normal	662	0-15,818	Log Normal	⁴⁰
Outpatient clinic consultation (follow-up) N=403	29	0-195	Log Normal	29	0-195	Log Normal	⁴⁰
Outpatient rehabilitation (follow-up) N=403	24	0-257	Log Normal	24	0-257	Log Normal	⁴⁰

+Probabilities considered after one-year follow-up. Mean was used for costs. MT= mechanical thrombectomy; SMC= standard medical care; IQR=interquartile range; *Follow-up costs and utilities equal for both treatment arms.

In the first year, three-month cycles were considered, and at the end of each cycle, patient's health condition was classified again according to the mRS score to calculate utilities. Patient health condition assessments were performed at 3, 6, and 12 months in the trial. Thus, we assumed that health status at the 9-months was equal to the values observed at 12-months. After the first year, one-year cycles were considered, where the patient remained in the same health state of one year after stroke or died. This model was based on a previous Markov model to simulate the cost-effectiveness of intravenous thrombolysis in Brazil¹⁰.

First-year survival was obtained from the trial follow-up and modeled for a lifetime horizon adjusted by national mortality data³⁴. The model also considered that after the index stroke, the mortality rate would be 2.67 times higher after the index stroke than the general population³⁵. We did not consider symptomatic intracerebral hemorrhages in the model because both treatments had similar rates. The perspective of the economic analysis was that of the Brazilian public healthcare system.

Costs and Use of Resources

A bottom-up micro-costing, individual patient level, Time-Driven Activity-Based Costing (TDABC) method was used to estimate real-life resource used from 151 patients³⁶⁻³⁹. Costs were obtained from one-year follow up from RESILIENT trial patients and included the total costs of primary hospitalization services, readmissions, outpatient visits, and rehabilitation.

Following the TDABC method orientation, essential activities during the stroke care were mapped, and also resources utilization and structure needed were accounted for in both treatment groups. Personnel interviews with health care professionals were performed to estimate time data for each activity. We considered the activity times of neurologists, neurointerventionists, anesthesiologists, residents, nurses, and nurse technicians involved. Additionally, the staff team registered each patient's actual time in the angiography suite during the MT. This activity mapping was used to retrieve the total cost consumed.

A comprehensive review of electronic medical records, medical prescriptions, outpatient visits, hospital bills, and outline of each patient's electronic Case Report Form (eCRF) from the RESILIENT trial was performed to assess the resources used. Unit costs were applied to a resource consumed data collected within the trial.

Medications and medical supplies (microcatheters, aspiration catheters, guide catheters, stent retrievers) for MT used per patient were identified by reviewing individual medical records. Their costs were estimated considering the annual

average acquisition cost from each hospital. The infrastructural costs, depreciation, maintenance, sanitation, rent, general materials, energy and water use, fees, and other specific costs associated with each department's cost center were also accounted for. Infrastructural and professionals' capacities were calculated considering structural hospital conditions and professionals labor agreement, respectively. Costs estimates of wages, professionals, charges, and benefits were found according to the payroll during patients' assistance. Financial data were obtained and analyzed, along with the departments of each hospital.

Cost data for Hospital Base de Brasilia was partially available. Therefore, to estimate direct medical costs, the costs of hospitalizations, drugs and materials were obtained using an average of the costs data of Hospital Geral the Fortaleza, which presented the most similar reality.

For the lifetime horizon, projections were made using mean costs of readmissions, outpatient clinic visits, and rehabilitation sessions derived from a comprehensive stroke center in the city of Joinville in South Brazil, one of the few public hospitals in the country that has had funding granted from the local municipality to routinely perform MT since 2012⁴⁰. These mean costs were stratified by mRS. All costs were discounted at 5%^{41,42}. Costs in local country currency (Brazilian Reals - R\$) were converted to International Dollars (I\$) using Purchasing Power Parity (PPP) 2018⁴³.

Effectiveness Measure

Utilities were imputed according to each patient's UW-mRS. The UW-mRS allows the conversion of seven levels of the mRS into a health utility (**Table 2**), to calculate

QALYs. Averaging values derived the scores from prior studies that used time-tradeoff and person-tradeoff methodologies in stroke survivors and healthcare providers³³. The utility approach for the mRS can provide a patient-centered metric for the tested interventions.

The utility values derived in the first year from the patient's mRS score of three-month cycles. After the first year, the values derived from patients' mRS score of one year were used and extrapolated for a lifetime horizon. All QALYs were discounted 5% a year^{41,42}, adjusted for half cycle corrections.

Statistical and Sensitivity Analysis

Continuous variables were reported as medians and interquartile range (IQR), and categorical data were reported as frequencies and constant variables. To calculate the ICER, incremental lifetime costs of MT over SMC were divided by the incremental quality-adjusted life-expectancy.

Sample data, Markov Model and Sensitivity analysis were consolidated in a Microsoft® Excel spreadsheet for Mac 2019. Descriptive data analysis was performed in IBM SPSS® for Mac 2019.

A deterministic sensitivity analysis (DSA) was performed to identify variables that significantly influence the results. Probabilistic sensitivity analysis (PSA) was performed to determine the uncertainty of the model input parameters.

The parameters analyzed included long-term transition probabilities, mean costs per mRS score, utilities, and discount rates. Ninety-five percent confidence intervals were calculated for initial and transition probabilities and discount rates. For utilities, confidence intervals were derived from the original article³³, and for mean costs per mRS score observed in the sample studied, minimum and maximum were calculated. Model input parameters and distributions assigned to each parameter are described in **Table 2**.

A PSA was performed using the bootstrap method and generated 1,000 random samples that considered all variables simultaneously. Since there is no explicit willingness-to-pay threshold in Brazil, we considered the World Health Organization (WHO) recommendation of three times the gross domestic product (GDP) per capita of 2018 ([I\$] 44,655/QALY) to discuss intervention cost-effectiveness⁴⁴.

RESULTS

Base Case Analysis

The mean cost of the group submitted to MT plus SMC was higher than the SMC group in **Table 3**. This was mostly related to the endovascular procedure's costs. After the second year, the annual costs of readmissions, outpatient visits, and rehabilitation were assumed as equal for both groups.

Table 3. Quality-adjusted life years, costs, and lifetime incremental cost-effectiveness ratio.

		Time Horizon		
		Short-term	Mid-term	Lifetime
Adjusted QALY	MT plus SC	0.12	0.5	3.43
	SMC alone	0.09	0.35	2.39
	Incremental	0.03	0.15	1.04
Adjusted Costs	MT plus SC	Int\$ 17,640	Int\$ 18,124	Int\$ 20,661
	SMC alone	Int\$ 8,438	Int\$ 10,269	Int\$ 13,221
	Incremental	Int\$ 9,201	Int\$ 7,855	Int\$ 7,440
Adjusted ICER		Int\$ 306,726	Int\$ 52,369	Int\$ 7,153

Short term = 3 months; Mid-term =1 year. MT= mechanical thrombectomy; SMC= standard medical care; QALY= Quality Adjusted Life Years; ICER= Incremental Cost Effectiveness Ratio; Int\$=International Dollars.

According to the model, the base case scenario over the lifetime horizon evidenced that the use of MT plus SMC resulted in 3.43 QALYs at a total cost of I\$ 20,661. The use of SMC alone resulted in 2.39 QALYs at a total cost of Int\$ 13,221. The lifetime projected ICER was Int\$ 7,153.

Univariate Analysis

The parameter that most affected the ICER was the MT costs of mRS6 at the end of the first year (**Figure 2**). Other variables such as transition probabilities and utilities, impacted less than 10 percent in the estimated ICER.

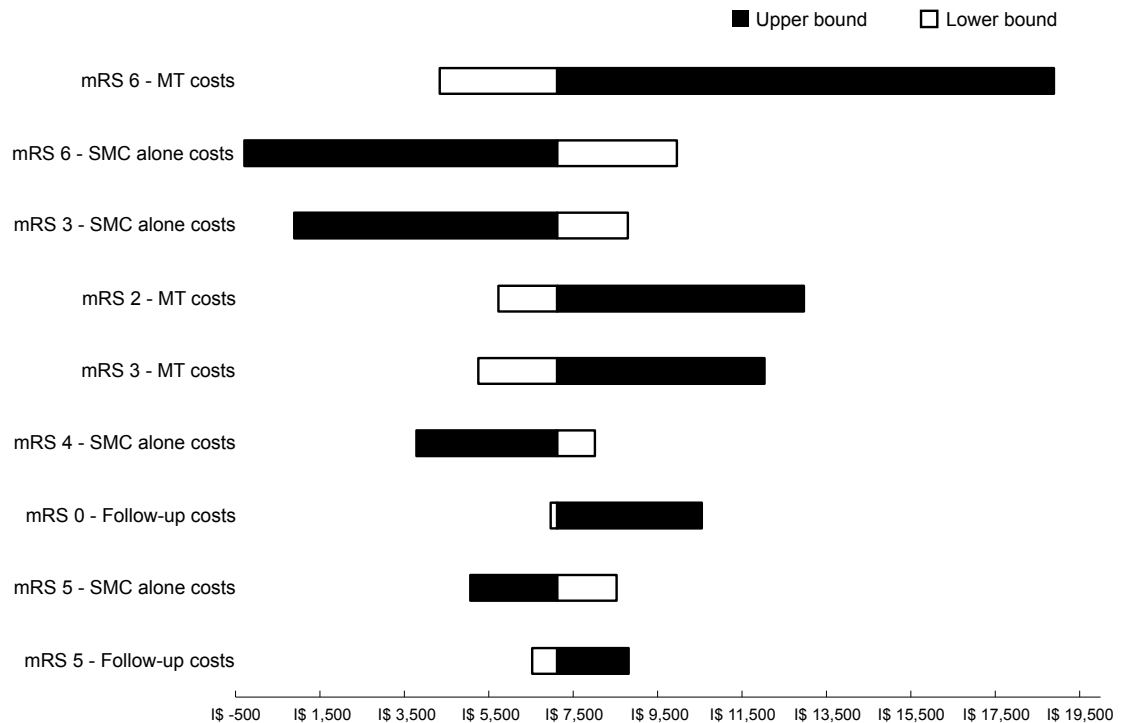


Figure 2. Deterministic 1-way sensitivity analysis of model input parameters.

Costs in this graphic are related to the first year of treatment. MT=mechanical thrombectomy; SMC= standard medical care; mRS= modified Rankin score.

Probabilistic Analysis

After a PSA, 80.60% of the iterations are in the first quadrant, 46.60% are below 1 GDP / capita and very cost-effective, 33.70% are below 3 GDPs / capita, and cost-

effective, and 0.30% are above the threshold used for cost-effective threshold. The mean cost-effectiveness per year of life gained adjusted for quality was I\$ 9,131.28 after 1,000 iterations (**Figure 3**).

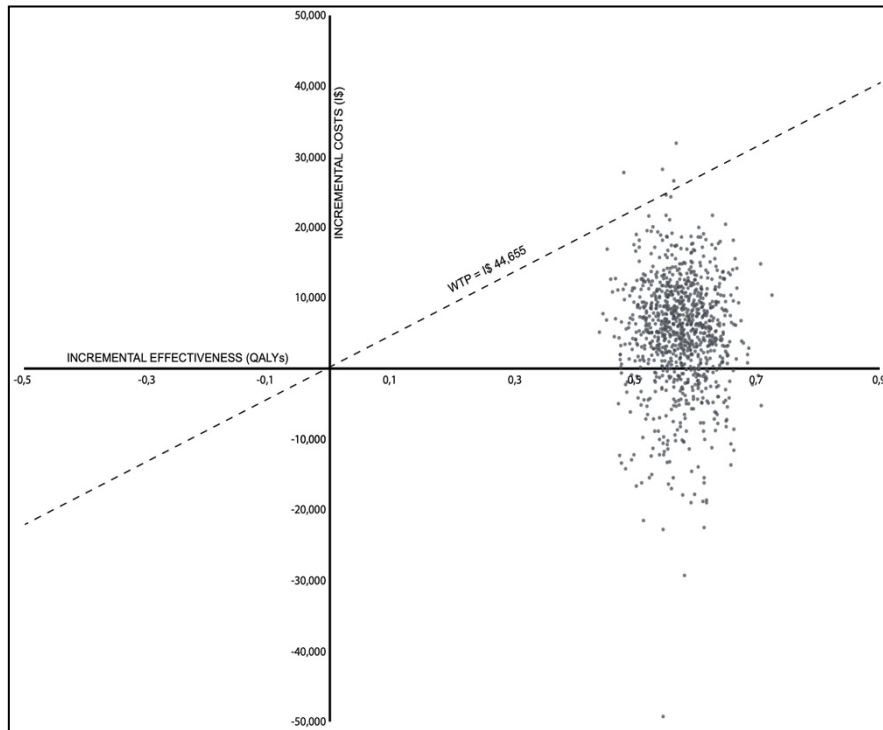


Figure 3. Cost-effectiveness plane. WTP = Willingness to pay, I\$ = International Dollars, QALYs = quality-adjusted life years.

DISCUSSION

The main results were consistent with previously published economic evaluations performed in high-income countries^{45,46}. Notably, a robust incremental QALY gained by the group MT (1.04) was found, which compares favorably to other economic studies (0.794 China; 0.82 Australia; 1.0 Sweden; 1.59 USA)^{23,25,27,47}.

Compared to other countries, the incremental cost of Int\$7,440 in the MT plus SC group was higher (USA 4,938, UK 2,545)^{25,48}. One possible explanation is that the patients included in the RESILIENT trial had multiple comorbidities, and this led to more health complications during the first year after the stroke. Indeed, the higher vulnerability of our population can be exemplified by the 1.5-2.5-times higher 90-day mortality as compared to the previous high-income countries MT RCTs³². This characteristic could be observed by the deterministic sensitivity analysis, where the costs of mR6 in the first year was the variable that most impacted the ICER.

The use of the micro-costing and TDABC methodologies made it possible to confidently obtain MT's real-world costs in the public healthcare system^{35,36,38}. Our study was conducted alongside a randomized clinical trial (RCT), and this helped us to obtain the effectiveness and cost data from each patient prospectively. The lifetime perspective allowed to capture all potential consequences of the compared interventions⁴¹. Another strength of the study was the distinct scenarios considered for the economic evaluation, making the data to be extrapolated for many contexts nationwide.

One of the study limitations was the exclusion of 70 patients, due to lack of cost information. For the follow-up costs, we extrapolated data from only one center. After the first year of stroke, the risk of recurrence was not considered. We assumed that the patient would remain in his current health state or die, as there is not enough data from the sample to estimate these transition probabilities in the follow-up. We believe this should not significantly impact the difference in costs and QALYs between the groups. Most patients did not have access to rehabilitation, which may

have somehow impacted cost estimates, reducing the most affected individuals' costs.

A conservative approach for the costs was done, assuming that follow-up costs were equal in both groups, due to the lack of cost data in the second year after stroke. This can impact the ICER, not favoring the intervention group, because patients in the intervention group stayed with better outcomes, needing less hospital readmissions and outpatient consultations.

To the best of our knowledge, this was the first cost-effectiveness analysis evaluating MT in the public healthcare setting of a Latin American country, conducted alongside an RCT. Despite the relatively high financial costs of MT, especially for public healthcare systems in upper-middle-income countries, this analysis demonstrated that these costs were offset by the treatment benefits over a lifetime horizon.

CONCLUSION

The intervention's clear long-term benefits offset the initially higher costs of MT plus SMC for AIS with LVO of the anterior circulation up to 8 hours in the Brazilian Public Healthcare System. The RESILIENT trial demonstrated that such therapy is likely to be cost-effective despite the economic constraints typically encountered in public healthcare system of developing countries. Finally, this economic evaluation was crucial to incorporate MT in the Brazilian public stroke centers recently.

ACKNOWLEDGEMENTS

To all the RESILIENT multiprofessional team, for their engagement in the stroke network, and to the patients that were essential for this study.

SOURCE OF FUNDING

Supported by the Ministry of Health of Brazil, Departamento de Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (grant numbers 402401/2013-1; 401821/2015-3; 402388/2013-5; and 443861/2018-8), with unrestricted grants for device or software donations from Medtronic, Penumbra, iSchemaView, Brainomix, and Allm.

CONFLICTS OF INTEREST

Dr. Martins reports receiving lecture fees from Bayer, Medtronic, and Pfizer and advisory board fees and lecture fees from Boehringer Ingelheim; Dr. de Souza, receiving lecture fees from Boehringer Ingelheim; Dr. Carbonera, receiving consulting fees from Allm, lecture fees from Boehringer Ingelheim, and travel support from iSchemaView; Dr. Pontes-Neto reports grants from The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), during the conduct of the study; personal fees from Boehringer-Ingelheim, personal fees from Pfizer, personal fees from Medtronic, personal fees from Bayer, outside the submitted work; and Dr. Nogueira, receiving consulting fees for advisory roles with Anaconda, Biogen, Cerenovus, Genentech, Imperative Care, Medtronic, Phenox, Prolong Pharmaceuticals, Stryker Neurovascular and stock options for advisory roles with Astrocyte, Brainomix, Cerebrotech, Ceretrieve, Corindus Vascular

Robotics, Vesalio, Viz-AI, and Perfuze. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- 1 Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, *et al.* Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 439–58.
- 2 Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, *et al.* Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 674–83.
- 3 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, *et al.* from the Global Burden of Disease Study 2010. 2014; **383**: 245–54.
- 4 Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas., 1st edn. Brasília: MS, Editora, 2019 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf.
- 5 DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11635&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qg>. 2018 (accessed Aug 4, 2020).
- 6 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1581–7.
- 7 Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, *et al.* Stroke treatment with alteplase given 3·0–4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 1095–102.
- 8 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *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. *Stroke* 2019; **50**. DOI:10.1161/STR.0000000000000211.
- 9 Ministério da Saúde. Portaria No 664 de 12 de abril de 2012. 2012. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0664_12_04_2012.html (accessed Nov 19, 2019).
- 10 Araújo DV, Teich V, Passos RBF, Martins SCO. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arq Bras Cardiol* 2010; **95**: 12–20.
- 11 Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; **384**: 1929–35.
- 12 Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic strokes due to large-vessel occlusions contribute disproportionately to stroke-related dependence and death: A review. *Front Neurol* 2017; **8**: 1–5.
- 13 Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 11–20.
- 14 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1019–30.
- 15 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, *et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1–11.
- 16 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2285–95.
- 17 Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1009–18.

- 18 Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, *et al.* Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 1138–47.
- 19 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al.* Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018; **378**: 11–21.
- 20 Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al.* Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; **378**: 708–18.
- 21 Shireman TI, Wang K, Saver JL, *et al.* Cost-Effectiveness of Solitaire Stent Retriever Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Results from the SWIFT-PRIME Trial (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke). *Stroke* 2017; **48**: 379–87.
- 22 Kaboré N, Marnat G, Rouanet F, *et al.* Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy plus tissue-type plasminogen activator compared with tissue-type plasminogen activator alone for acute ischemic stroke in France. *Rev Neurol (Paris)* 2019; **175**: 252–60.
- 23 Arora N, Makino K, Tilden D, Lobotesis K, Mitchell P, Gillespie J. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: an Australian payer perspective. *J Med Econ* 2018; **21**: 799–809.
- 24 Achit H, Soudant M, Hosseini K, *et al.* Cost-effectiveness of thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: The THRACE randomized controlled trial. *Stroke* 2017; **48**: 2843–7.
- 25 Kunz WG, Hunink MGMM, Sommer WH, *et al.* Cost-effectiveness of endovascular stroke therapy: A patient subgroup analysis from a US healthcare perspective. *Stroke* 2016; **47**: 2797–804.
- 26 de Andrés-Nogales F, Álvarez M, de Miquel MAMÁ, *et al.* Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy using stent retriever after intravenous tissue plasminogen activator compared with intravenous tissue plasminogen activator alone in the treatment of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion in Spa. *Eur Stroke J* 2017; **2**: 272–84.
- 27 Steen Carlsson K, Andsberg G, Petersson J, *et al.* Long-term cost-effectiveness of thrombectomy for acute ischaemic stroke in real life: An analysis based on data from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Int J Stroke* 2017; **12**: 802–14.
- 28 Aronsson M, Persson J, Blomstrand C, Wester P, Levin L-A. Cost-effectiveness of endovascular thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2016; **86**: 1053–9.
- 29 Kim AS, Nguyen-Huynh M, Johnston SC. A cost-utility analysis of mechanical thrombectomy as an adjunct to intravenous tissue-type plasminogen activator for acute large-vessel ischemic stroke. *Stroke* 2011; **42**: 2013–8.
- 30 Heggie R, Wu O, White P, *et al.* Cost-Effectiveness of Mechanical Thrombectomy Compared with Standard Treatment in Patients with Acute Ischaemic Stroke. *Value Heal* 2017; **20**: A630.
- 31 Ruggeri M, Basile M, Zini A, *et al.* Cost-effectiveness analysis of mechanical thrombectomy with stent retriever in the treatment of acute ischemic stroke in Italy. *J Med Econ* 2018; **21**: 902–11.
- 32 Martins SO, Mont’Alverne F, Rebello LC, *et al.* Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2316–26.
- 33 Chaisinanunkul N, Adeoye O, Lewis RJ, *et al.* Adopting a Patient-Centered Approach to Primary Outcome Analysis of Acute Stroke Trials Using a Utility-Weighted Modified Rankin Scale. *Stroke* 2015; **46**: 2238–43.

- 34 Tabela de mortalidade. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados> (accessed Aug 3, 2020).
- 35 Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. *Stroke* 1994; **25**: 1149–56.
- 36 Etges AP, Schlatter R, Neyeloff J, *et al.* Estudos de Microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde: uma proposta metodológica para o Brasil. *J Bras Econ da Saúde* 2019; **11**: 87–95.
- 37 da Silva Etges APB, Cruz LN, Notti RK, *et al.* An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *Eur J Health Econ* 2019; **20**: 1133–45.
- 38 Kaplan R, Anderson S. Time-Driven Activity-Based Costing: A Simpler and More Powerful Path to Higher Profits, Vol. 82. Boston: Harvard Business School Publishing Corporation, 2007.
- 39 Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy (New York)* 2017; **121**: 755–63.
- 40 L.G.D.R. V, J. S, T. A, *et al.* The cost of stroke in private hospitals in Brazil: A one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr* 2019; **77**: 393–403.
- 41 Melton A, Meader N, Dale E, *et al.* Interventions for Complex Traumatic Events (INCiTE): Systematic review and research prioritisation exercise. *NIHR Journals Libr* 2019.
- 42 Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, *et al.* Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA - J Am Med Assoc* 2016; **316**: 1093–103.
- 43 OECD. Brazilian Purchasing Power Parity. 2018. <https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm> (accessed Oct 1, 2019).
- 44 IBGE. PIB per capita Brasil. 2018.
- 45 Sevick LK, Ghali S, Hill MD, *et al.* Systematic Review of the Cost and Cost-Effectiveness of Rapid Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017; **48**: 2519–26.
- 46 Boudour S, Barral M, Gory B, *et al.* A systematic review of economic evaluations on stent-retriever thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Neurol* 2018; **265**: 1511–20.
- 47 Pan Y, Cai X, Huo X, *et al.* Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China. *BMJ Open* 2018; **8**: e018951.
- 48 Pizzo E, Dumba M, Lobotesis K, E. P, M. D, K. L. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy between 6 and 24 hours in acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2019; **15**: 75–84.

8. PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS

A metodologia e os resultados do estudo RESILIENT foram publicados em revistas de alto impacto, conforme os artigos anexados a seguir.

8.1. O Estudo RESILIENT – Metodologia

8.2. O Estudo RESILIENT – Resultados principais

8.3. Resultados publicados em periódico

9. INCORPORAÇÃO DA TROMBECTOMIA MECÂNICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Os dados deste trabalho foram analisados pela CONITEC. Após esta análise, foi dado parecer favorável à incorporação da TM no SUS em fevereiro de 2021.

Abaixo, segue a publicação no Diário Oficial da União.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 5, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar a trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.093156/2020-17, 0019120952.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 05152021022200093

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há uma necessidade cada vez maior de se realizar avaliações econômicas das novas intervenções terapêuticas, principalmente nos países em desenvolvimento. A partir delas é possível avaliar o impacto das novas tecnologias nos sistemas públicos de saúde, como por exemplo, o impacto da TM para o AVCI agudo no SUS. Sendo assim, é possível se pesar os riscos e benefícios da incorporação da tecnologia, promover melhor alocação de recursos e ampliar o acesso da população a tratamentos eficientes a custos aceitáveis pelo sistema.

O estudo RESILIENT mostrou que a TM é benéfica e exequível no SUS. A análise de custo-efetividade, apresentada até aqui, foi conduzida em paralelo a este estudo e evidenciou que o tratamento também é custo-efetivo. Os resultados dessa análise foram avaliados pela CONITEC que deu seu parecer favorável à incorporação da TM no SUS, conforme publicação no Diário Oficial da União em 19/02/2021.

Ainda há um longo caminho para que toda a linha de cuidado se reorganize para atender os pacientes com AVCI agudo e OGV desde o pré-hospitalar, consolidando o trabalho de implementação do tratamento em centros de alta complexidade, já iniciado através do estudo RESILIENT. Há a necessidade de se ampliar a instituição do tratamento a outros hospitais, que necessitam ser capacitados, avaliados e certificados por órgãos competentes, como as sociedades brasileira de doenças cerebrovasculares e de neurointervenção, para que o tratamento endovascular seja oferecido com segurança e eficiência à população.

11. PERSPECTIVAS FUTURAS

As análises econômicas fornecem ao gestor de saúde e ao tomador de decisão as ferramentas para definir quais são as melhores alocações de recursos a serem realizadas dentro do sistema de saúde. Sendo assim, a análise de custo-efetividade da TM realizada no Brasil e apresentada aqui pode servir como modelo e trazer subsídios a outros países, levando a um melhor entendimento dos custos e efetividade do tratamento no contexto de saúde pública.

Outra perspectiva futura é a necessidade de se avaliar a custo-efetividade da TM no AVCI agudo por OGV com janela estendida (8 a 24 horas do início dos sintomas) no sistema público de saúde brasileiro, para definir se esta indicação de tratamento também poderá ser incluída no *rol* de procedimentos do SUS.

12. APÊNDICES

12.1. STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) checklist

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	58
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	59
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	64,65
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	65
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	65,66,67
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	68,69,70
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	66,67
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	70,72,73
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	72,73
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	72,73
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	N/A
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	72,73
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	74
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	N/A
		(c) Explain how missing data were addressed	N/A
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	N/A
		(e) Describe any sensitivity analyses	74,75

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	72,73
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	N/A
		(c) Consider use of a flow diagram	N/A
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	67
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	N/A
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	N/A
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	75,76,77,78
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	N/A
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	N/A
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	N/A
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	78,79
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	79,80
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	78,79
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	79,80
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	81

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

12.2. Carta de aprovação ética estudo RESILIENT e subestudo de custo-efetividade

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Randomização de tratamento endovascular com stent-retriever e/ou tromboaspiração versus o tratamento clínico padrão no AVC isquêmico agudo devido à oclusão de grande vaso

Pesquisador: Sheila Cristina Ouriques Martins

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 13

CAAE: 22042613.6.1001.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Departamento de Ciência e Tecnologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.293.902

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

Justificativa: O ativador plasminogênico tecidual recombinante (tPA, alteplase) intravenoso (IV) ainda é o único tratamento aprovado para o AVC isquêmico agudo. No entanto, apresenta janela terapêutica estreita e benefício insignificante em AVCs causados por oclusão de grandes vasos, que são os tipos mais incapacitantes e ocorrem em 30 a 40% dos pacientes. Os dispositivos de restauração mecânica do fluxo cerebral (trombectomia) tem uma possibilidade de tratamento além da janela terapêutica convencional, com menor chance de hemorragia ou complicações, maior chance de recanalização dos grandes vasos e melhores desfechos funcionais. Apesar do tratamento endovascular do AVC isquêmico agudo apresentar resultados promissores (estudos de braço único com comparações indiretas ou comparações entre diferentes dispositivos) que levaram à ampla adoção dessas técnicas em muitas instituições nos Estados Unidos e Europa não existem evidências adequadas para comprovar seus benefícios. Método: O objetivo deste estudo é avaliar a hipótese de que a trombectomia mecânica com o dispositivo Solitaire FR® (stent autoexpansível disponível no Brasil) é superior ao tratamento clínico sozinho em atingir evolução funcional mais favorável na distribuição do Escore de Rankin modificado (mRs) em 90 dias em sujeitos se

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

apresentando com AVC isquêmico agudo com oclusão de grande vasos em circulação anterior (carótida interna intracraniana ou primeira porção da artéria cerebral média \leq M1) $<$ 6 horas do início dos sintomas, com escore do NIHSS \leq 10. Sujeitos são inelegíveis para alteplase IV ou receberam alteplase IV sem melhora clínica nos primeiros 30 minutos (considerada melhora de mais de 50% no escore basal do NIHSS). Desenho do Estudo: Ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico, controlado, aberto, com desfecho cego com desenho sequencial. A randomização será 1:1 para trombectomia mecânica com o stent retriever auto-expansível aprovado no Brasil Solitaire FR® versus tratamento clínico sozinho. A randomização será feita sob um processo de minimização usando idade, escore do National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) basal, uso de tPA EV e sítio do vaso ocluído. O Tamanho da amostra estimada é de 690 pacientes para uma diferença em efeito de tratamento de 10%. O estudo será realizado em Centros de Alta Complexidade em AVC no Brasil, com disponibilidade de atendimento 24h por dia / 7 dias por semana. Como desfechos secundários serão comparadas também as taxas de recanalização nos dois grupos, complicações do tratamento, sangramento cerebral sintomático, mortalidade, qualidade de vida e custo-efetividade.

HIPÓTESES

A trombectomia mecânica com o dispositivo Solitaire FR® é superior ao tratamento clínico sozinho em atingir evolução funcional mais favorável na distribuição do Escore de Rankin modificado (mRs) em 90 dias em sujeitos se apresentando com AVC isquêmico agudo com oclusão de grande vasos em circulação anterior (carótida interna intracraniana ou primeira porção da artéria cerebral média - M1) do início dos sintomas. Sujeitos são inelegíveis para alteplase IV ou receberam alteplase IV sem melhora clínica nos primeiros 30 minutos (considerada melhora de mais de 50% no escore basal do NIHSS).

METODOLOGIA

Será realizado um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico, controlado, aberto, com desfecho cego com desenho sequencial. A randomização será 1:1 para trombectomia mecânica com o stent retriever auto-expansível aprovado no Brasil Solitaire FR® versus tratamento clínico sozinho. A randomização será feita sob um processo de minimização usando idade, escore do National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) basal, uso de tPA EV e sítio do vaso ocluído. Para o desfecho primário, os sujeitos serão seguidos por 90 dias pós randomização. Procedimento endovascular simulado (Sham) não será realizado em virtude da morbidade da arteriografia e da

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 02 de 15

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

futilidade e dificuldade de manter os investigadores cegos para a alocação.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. AVC isquêmico agudo em que o paciente seja inelegível para tratamento trombolítico endovenoso ou o tratamento é contraindicado (por exemplo o paciente apresenta-se depois do tempo recomendado de início dos sintomas), ou em que o paciente recebeu terapia trombolítica IV sem melhora clínica depois de um mínimo de 30 minutos após o início da infusão do tPA. Considerada melhora clínica a queda de > 50% no Escore do NIHSS basal.
2. Nenhuma incapacidade funcional significativa pré-AVC medida pelo Escore de Rankin modificado (mRS \leq 1)3.
3. Escore de NIHSS na chegada obtido antes da randomização deve ser \geq 10 pontos.
4. Idade \geq 18 e \leq 85.
5. Oclusão (TICI 0-1) da ACI intracraniana (ACI distal ou oclusão do T carotídeo), segmento M1-ACM ou tandem proximal ACI/ACM-M1 com possibilidade de tratamento endovascular, evidenciado por Angiotomografia (ATC), Angiorressonância (ARM) ou arteriografia, com ou sem oclusão ou estenose de artéria carótida cervical concomitante.
6. Paciente randomizado dentro de 6 horas do início dos sintomas. Início dos sintomas é definido como o último horário em que o paciente foi visto bem. Início do tratamento é definido como punção arterial na virilha, que deve ocorrer no máximo 90 minutos após a randomização.
7. Termo de Consentimento informado será obtido do paciente ou seu representante legal.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Crítérios Clínicos

1. Conhecida diátese hemorrágica, deficiência de fator de coagulação ou uso de anticoagulante oral com INR > 3.0
2. Contagem de plaquetas na admissão < 30.000/L
3. Glicose sanguínea na chegada < 50mg/dL ou >400mg/dl
4. Hipertensão grave, sustentada (PAS>185mmHg or PAD >110mmHg) OBS: Se a PA for reduzida com sucesso e mantida em níveis aceitáveis pelas recomendações Brasileiras / Americanas (incluindo o uso de antihipertensivos IV), o paciente pode ser incluído no estudo.
5. Pacientes em coma (escore NIHSS>1 no item de consciência) (pacientes intubados para o transporte podem ser randomizados somente se o NIHSS for obtido antes do transporte por um neurologista).

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

6. Convulsões no início do AVC que impeçam a obtenção do NIHSS basal.
7. Doença avançada, grave ou terminal que tenha uma expectativa de vida < 1 ano.
8. História de alergia ao meio de contraste com risco de vida (mais que rash cutâneo)
9. Sujeitos que tenham recebido tratamento com t-PA IV além de 4,5 horas do início dos sintomas
10. Insuficiência renal com creatinina \geq 3 mg/dl
11. Mulher em idade fértil que tenha gravidez conhecida ou lactente ou que tenha um teste de gravidez positivo na admissão.
12. Sujeitos participantes em um estudo envolvendo uma droga em investigação ou dispositivo que possa impactar neste estudo.
13. Vasculite Cerebral
14. Pacientes com doença neurológica ou psiquiátrica pré-existente que confunda a avaliação neurológica ou funcional, Escore mRS basal deve ser \geq 1.
15. Improvável que esteja disponível para acompanhamento de 90 dias (por exemplo, sem endereço fixo, residência no exterior). Critérios de Neuroimagem
16. Hipodensidade na TC com Escore ASPECTS <7 (TC sem contraste) ou difusão restrita na RM com ASPECTS <6. ASPECTS deve ser avaliado nas imagens não colapsadas da angioTC (CTA-SI) ou na difusão por RM naqueles pacientes com oclusão vascular (ATC/ARM) com sintomas além de 4,5 horas.
17. Evidência de hemorragia na TC ou RM (a presença de microssangramentos no Ecogradiente é permitido).
18. Significante efeito de massa com desvio de linha média.
19. Evidência de oclusão carotídea ipsilateral, alto grau de estenose ou dissecção arterial no segmento extracraniano ou petroso da carótida interna que não possa ser tratado ou que não permitirá acesso ao trombo intracraniano ou excessiva tortuosidade de vasos cervicais que impeçam a liberação/posicionamento do dispositivo de tratamento.
20. Sujeitos com oclusões em múltiplos territórios vasculares (por exemplo, circulação anterior bilateral ou circulação anterior e circulação posterior)
21. Evidência de tumor intracraniano (exceto pequeno meningioma).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Avaliar a hipótese que trombectomia mecânica com o dispositivo Solitaire FR® é superior ao tratamento clínico sozinho em atingir evolução mais favorável na distribuição do Escore de Rankin

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

modificado (mRs) em 90 dias em sujeitos se apresentando com AVC isquêmico agudo com oclusão de grande vasos em circulação anterior < 6 horas do início dos sintomas.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar tratamento do AVC agudo com trombectomia comparado com tratamento clínico quanto à segurança (hemorragia cerebral sintomática e mortalidade), taxas de recanalização, volume do infarto, qualidade de vida e custo efetividade

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

1. Riscos do procedimento endovascular.

Vários são os riscos associados com a cateterização e ao tratamento da artéria cerebral. Os materiais que são utilizados na fabricação de dispositivos mecânicos para o tratamento de AVCs agudos são semelhantes a outros materiais usados em terapias intravasculares convencionais e o design ou o método de administração não aumenta a probabilidade de eventos inesperados. As complicações incluem, mas não estão limitadas a: embolia gasosa; hematoma ou hemorragia no sítio de punção; infecção; embolização distal; espasmo nos vasos; trombose; dissecação ou perfuração; êmbolos; oclusão aguda; isquemia; hemorragia intracraniana; formação de falso aneurisma; déficits neurológicos, incluindo AVC; e morte.

2. Riscos da Angiografia

Os riscos associados com a angiografia foram bem documentados e são compreendidos pela comunidade médica. A arteriografia em si pode causar problemas ao funcionamento do cérebro; pode piorar a doença do sujeito. A angiografia exige a colocação de um cateter arterial para a injeção de meios de contraste para a visualização dos vasos. Os riscos relacionados ao procedimento são raros, mas incluem: infecção, hemorragia, lesão vascular, alergia ao contraste utilizado para a angiografia, lesão neurológica e morte. O risco de hemorragia pode ser aumentado quando a angiografia é realizada em indivíduos que estão recebendo anticoagulantes e/ou terapia antiplaquetária. As complicações vasculares locais devido a cateterização angiográfica incluem: sangramento, hematoma, trombose venosa, dissecação, embolização distal, pseudoaneurisma e formação de fístula arteriovenosa. Pode ocorrer lesão neurológica associada a essas complicações vasculares. Foram relatadas toxicidade renal e reações idiossincráticas ao meio de contraste injetado, incluindo reações anafiláticas.

3. Tomografia computadorizada (TC) / Ressonância Magnética (RM)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

As TCs/RMs do cérebro obtidas no início do estudo, em 24 horas, e às vezes no momento da alta são consideradas atendimento médico padrão. A dose de radiação recebida é a mesma que seria recebida pelo atendimento clínico para avaliar e tratar a condição médica dos sujeitos. O risco de realização de uma tomografia computadorizada é a exposição à radiação ionizante. Existem riscos padrão associados à injeção de contraste iodado e gadolínio (alergia, insuficiência renal, fibrose nefrogênica sistêmica).

4. Proteção contra riscos aos sujeitos

Todos os sujeitos ou seus representantes serão obrigados a fornecer consentimento prévio à participação que irá explicar as suas escolhas e os riscos de participar do estudo. Além disso, cada centro de investigação deve obter aprovação do CEP antes de incluir sujeitos. Finalmente, vários comitês independentes e laboratórios centrais ajudarão na fiscalização do estudo, o que garante que os riscos para os sujeitos serão minimizados.

BENEFÍCIOS

1. Benefícios do procedimento endovascular

O sujeito deve entender que é possível que ele não receba nenhum benefício direto da terapia endovascular. No entanto, estudos anteriores sugerem uma taxa de recanalização superior em relação ao atendimento médico padrão. A literatura demonstra uma correlação entre bons desfechos clínicos em 90 dias e recanalização, o que leva ao Comitê Executivo do estudo RESILIENT a acreditar que o tratamento com a terapia endovascular tem uma boa chance de se provar benéfico para os sujeitos, em comparação com o tratamento médico convencional.

2. Riscos e benefícios potenciais para os sujeitos (braço controle)

Os sujeitos do braço controle receberão o atendimento médico padrão disponível no centro médico em que forem tratados. Trombólise IV é a única terapia aprovada para o tratamento de AVC e alguns pacientes serão tratados com tPA IV. Devido ao desenho do estudo, se o tratamento com t-PA IV for administrado, isso irá ocorrer antes da inclusão no estudo RESILIENT. Devido às diferenças individuais no atendimento de seguimento de um local para outro, é possível que os sujeitos do estudo RESILIENT possam ser submetidos a exames de imagem ou exames neurológicos de seguimento (por exemplo, imagem do volume do infarto em 24 horas e mRS em 90 dias, 6 e 12 meses), as quais não seriam submetidos de outra forma. Os riscos desses exames de imagens e neurológicos são desprezíveis, e o sujeito provavelmente se beneficiará de um atendimento melhor devido a esses exames adicionais.

3. Riscos versus benefícios

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

O benefício esperado deste ensaio clínico será determinar se o tratamento endovascular aumenta os bons desfechos em pacientes que sofrem um AVC isquêmico agudo. Estudos anteriores sobre embolectomia mecânica foram promissores, mas como não houve randomização contra um grupo de controle, não se sabe se o tratamento é realmente benéfico em relação ao atendimento médico padrão no que se refere à melhoria dos desfechos clínicos. Além disso, esses estudos aderiram a um conceito de período de tempo em que o tratamento teve que ser iniciado no prazo de oito horas a partir do momento em que o paciente foi visto bem pela última vez. Se for verificado que o Solitaire é superior ao atendimento médico padrão, então, em retrospecto, pode-se concluir que os sujeitos do grupo controle receberam um tratamento inferior. Atualmente, a grande maioria dos pacientes com AVC isquêmico agudo recebem apenas atendimento clínico e não são submetidos a embolectomia endovascular. Assim, um desfecho positivo neste estudo poderia fazer com que muitos mais pacientes recebam esse tratamento benéfico no futuro. Isso representa um enorme benefício para a sociedade em geral e, portanto, supera o risco potencial para uma pequena amostra de sujeitos deste estudo. Por outro lado, se for verificado que o tratamento endovascular é inferior ao atendimento clínico padrão, então no futuro os pacientes podem ser poupados da exposição a um tratamento ineficaz, pelo menos usando os critérios de inclusão propostos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 6

Justificativa da emenda:

A presente emenda é justificada pela inclusão de novos centros para aumentar o número de pacientes recrutados e proporcionar que mais centros possam participar do estudo, visando possível implementação de novas alternativas terapêuticas também nestes centros, no caso dos resultados do estudo se mostrar positivos.

Mesmo com o aumento de participantes o pesquisador afirma que o número encontra-se dentro da estimativa inicial e portanto sem precisar alterar a Folha de Rosto. Os centros incluídos no estudo foram:

- IAMSPE -Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE;
- Hospital Santa Teresa;
- HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

Esta emenda também é justificada pela alteração de Pesquisador Responsável no centro da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Dra. Marlise de Castro Ribeiro pelo Dr. Ricardo Santin.

Há, ainda, atualização no protocolo de estudo. As seguintes modificações foram incluídas nesta Carta de Emenda (LoA):

I. Foram feitas pequenas modificações nos critérios de inclusão e exclusão. São elas:

- Modificado o critério de inclusão do paciente com melhora clínica após tPA. Já constava: será incluído paciente recebeu terapia trombolítica IV sem melhora clínica após o início da infusão do tPA (após o início da infusão do tPA, se não houver melhora clínica imediata significativa, definida com melhora 8 pontos no NIHSS, o paciente será randomizado para o estudo). Foi adicionado: se o paciente tiver melhorado 8 pontos mas segue com NIHSS 8 e o vaso está fechado (acabou de fazer angioTC, por exemplo), o paciente pode ser incluído. Se melhorou 8 pontos, segue com NIHSS 8 e a angiotomografia foi realizada há mais de 30 minutos, paciente deverá repetir angioTC, ou fazer Doppler transcraniano ou arteriografia para confirmar que o vaso ainda está fechado antes de ser randomizado. Se o paciente melhorar após a randomização, segue o procedimento do braço para o qual foi randomizado.
- Não serão mais excluídos pacientes com glicose < 50 mg/dl na chegada
- Modificado o critério de exclusão de coma: serão excluídos pacientes com escore NIHSS>2 no item de consciência, anteriormente seriam excluídos pacientes com escore NIHSS >1 neste item.
- Não será mais necessário avaliador cego na visita de 24 horas e 5 dias ou alta, porque dificultava a organização da equipe de trabalho, mantendo-se a necessidade de avaliador cego em 90 dias, quando será avaliado o desfecho principal do estudo .

Documentos inseridos:

- Protocolo_Resilient_V5_02_ago_2017_alteracoes_destacadas.docx;
- Protocolo_Resilient_V5_02_ago_2017.docx;
- Carta_inclusao_centros_ago2017_pdf.pdf;
- Declaracao_troca_IP_Santa_Casa_POA.pdf;
- Carta_inclusao_centros_ago2017.doc;
- Carta_ao_CEP_ago2017.pdf;

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 08 de 15

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

• Carta_ao_CEP_ago2017.docx.

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS PARTICIPANTES:

1. ASSOCIAÇÃO CONGREGAÇÃO DE SANTA CATARINA

CEP:

Pesquisador responsável: José Antônio Fiorot Junior

2. Hospital Geral de Fortaleza/SUS

CEP: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Pesquisador responsável: JOÃO JOSÉ FREITAS DE CARVALHO

3. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

CEP: UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu

Pesquisador responsável: RODRIGO BAZAN

4. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

CEP: Hospital Governador Celso Ramos/ SMS - Florianópolis - SC

Pesquisador responsável: Gladys Lentz Martins

5. FUNDAÇÃO HOSPITAL MUNICIPAL GETÚLIO VARGAS

CEP:

Pesquisador responsável: EDUARDO FIALHO RUSCHEL

6. Hospital Geral Roberto Santos - BA

CEP: Hospital Geral Roberto Santos - BA

Pesquisador responsável: PEDRO ANTÔNIO PEREIRA DE JESUS

7. Hospital do Servidor Público Estadual SP

CEP: Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - IAMSPE

Pesquisador responsável: ANDRÉ LUIZ DE REZENDE

8. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

CEP: USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP/USP
Pesquisador responsável: Octávio Marques Pontes Neto

9. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - IC
CEP: Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - ICDF
Pesquisador responsável: Letícia Costa Rebello

10. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM
CEP:
Pesquisador responsável: Gisele Sampaio Silva

11. DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAÚDE
CEP: Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/ FEPECS/ SES/ DF
Pesquisador responsável: Letícia Costa Rebello

12. HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
CEP: Universidade Federal de Uberlândia/MG
Pesquisador responsável: Jullyanna Sabryna Morais Shinosaki

13. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CEP: UFPR - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR
Pesquisador responsável: Viviane de Hiroki Flumignan Zétola

14. FUNDAÇÃO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA SÃO JOSÉ RIO PRETO
CEP: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP - SP
Pesquisador responsável: RAQUEL HIDALGO

15. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
CEP: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Pesquisador responsável: Ricardo Santin

16. IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
CEP: Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

Pesquisador responsável: Rubens José Gagliardi

17. HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

CEP: USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP

Pesquisador responsável: Adriana Bastos Conforto

18. Hospital de Clínicas - UNICAMP

CEP: UNICAMP - Campus Campinas

Pesquisador responsável: LI LI MIN

19. CONFERÊNCIA SÃO JOSÉ DO AVAÍ

CEP:

Pesquisador responsável: Ivete Pillo Gonçalves

20. UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA

CEP: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC/RS

Pesquisador responsável: Luiz Carlos Porcello Marrone

21. Hospital Municipal São José/ HMSJ/ JOINVILLE/SC

CEP: Hospital Municipal São José/ HMSJ Joinville/ SC

Pesquisador responsável: Pedro Silva Correa de Magalhães

22. Hospital Santa Teresa

CEP:

Pesquisador responsável: ORLANDO TEIXEIRA MAIA JUNIOR

CENTROS PARTICIPANTES DESVINCULADOS DO PROJETO:

1. Clínica Neurológica e Neurocirúrgica de Joinville S/S Ltda

Pesquisador responsável: Carla Heloísa Cabral Moro

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_977795_E6.pdf	11/08/2017 16:08:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Resilient_V5_02_ago_2017_alteracoes_destacadas.docx	11/08/2017 16:04:57	Natacha Fleck Titton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Resilient_V5_02_ago_2017.docx	11/08/2017 16:04:36	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_inclusao_centros_ago2017_pdf.pdf	11/08/2017 16:04:09	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Declaracao_troca_IP_Santa_Casa_POA.pdf	11/08/2017 16:03:29	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_inclusao_centros_ago2017.doc	11/08/2017 16:03:00	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_ago2017.pdf	11/08/2017 16:02:07	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_ago2017.docx	11/08/2017 16:01:47	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V2_12_03_2017_limpoHCPA.docx	20/03/2017 19:38:17	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_V2_12_03_2017_destacadoHCPA.docx	20/03/2017 19:38:00	Natacha Fleck Titton	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

Justificativa de Ausência	TCLE_V2_12_03_2017_destacadoHCP A.docx	20/03/2017 19:38:00	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_Emenda5_cep_CONEP_mar2017.pdf	20/03/2017 19:37:36	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_Emenda5_cep_CONEP_mar2017.doc	20/03/2017 19:36:58	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_inclusao_centros_jan2017pdf.pdf	03/01/2017 14:37:33	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_inclusao_centros_jan2017.doc	03/01/2017 14:36:50	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Inclusao_novo_centro_set_2016.pdf	23/09/2016 10:22:01	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Inclusao_novo_centro_set_2016.doc	23/09/2016 10:21:38	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_recomendacao_conep_Folha_de_rosto_jul2016.doc	27/07/2016 16:33:21	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_recomendacao_conep_Folha_de_rosto_jul2016.pdf	27/07/2016 16:32:49	Natacha Fleck Titton	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_completa.PDF	27/07/2016 16:29:41	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_01abril16_n_alteracoesdestacadas.docx	07/06/2016 18:12:56	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3_TCLE_Versao_01_04_16.docx	07/06/2016 18:12:29	Natacha Fleck Titton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	1_Protocolo_Resilient_V4_0_5.docx	07/06/2016 18:11:28	Natacha Fleck Titton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_resilientv4_0_5_alteracoesdestacadas.docx	07/06/2016 18:09:15	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_CONEP.pdf	07/06/2016 18:08:19	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3_TCLE_Versao_01_04_16_modificacoesdestacadas.docx	18/05/2016 13:05:39	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3_TCLE_Versao_01_04_16_limpo.docx	18/05/2016 13:04:54	Natacha Fleck Titton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	1_Protocolo_Resilient_V4_0_5_modificacoesdestacadas.docx	18/05/2016 13:04:06	Natacha Fleck Titton	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	1_Protocolo_Resilient_V4_0_5_limpo.docx	18/05/2016 13:03:11	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Resposta_parecer_CEP_maio2016.pdf	18/05/2016 13:02:31	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP_modificacoes_Abril2016.docx	12/04/2016 13:31:23	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Inclusao_novos_centros_abril2016.doc	12/04/2016 13:30:06	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_01abril16_limpo.docx	12/04/2016 13:25:40	Natacha Fleck Titton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao_01abril16_alteracoesdestacadas.docx	12/04/2016 13:24:11	Natacha Fleck Titton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Resilient_V4_0_4.docx	12/04/2016 13:23:24	Natacha Fleck Titton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_resilientv4_0_4_alteracoes_destacadas.docx	12/04/2016 13:22:38	Natacha Fleck Titton	Aceito
Outros	Inclusao_novos_centros_nov_2015.doc	12/11/2015 11:24:10	Natacha Fleck Titton	Aceito
Declaração do Patrocinador	Resposta a ç CONEP 1.docx	02/07/2014 01:43:42		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Resilientrevisado3.docx	02/07/2014 01:40:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Resilientrevisado2.docx	02/07/2014 01:39:53		Aceito
Declaração do Patrocinador	RESPOSTA AO PARECER DO CEP.docx	21/01/2014 13:59:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Resilientrevisado.docx	21/01/2014 13:56:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Resilient Final 13.12.13(2).docx	21/01/2014 13:55:38		Aceito
Declaração do Patrocinador	HOSPITAIS ESTUDO RESILIENT Plataforma Brasil.docx	15/12/2013 11:10:39		Aceito
Declaração do	Declaração Uso Dados.doc	15/12/2013		Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 2.293.902

Patrocinador	Declaração Uso Dados.doc	11:10:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Resilient3.docx	15/12/2013 01:57:48		Aceito
Orçamento	Orçamento4.docx	15/12/2013 01:25:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Resilient Final 13.12.13.docx	15/12/2013 01:24:33		Aceito

Situação do Parecer:




Aprovado

BRASILIA, 24 de Setembro de 2017

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

12.3. Dispensa de TCLE para o estudo de custo-efetividade

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

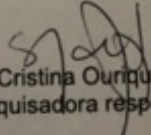
Pesquisadora Responsável: Sheila Cristina Ouriques Martins
Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP: 90035-903 – Porto Alegre - RS
Fone: (51) 3359-8000
E-mail: scmartins@hcpa.edu.br

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO ENDOVASCULAR COM STENT-RETRIEVER E/OU TROMBOASPIRAÇÃO NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO POR OCLUSÃO DE GRANDE VASO DA CIRCULAÇÃO ANTERIOR NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE", com a seguinte justificativa: este é um sub-estudo aninhado ao projeto de pesquisa RESILIENT (Randomização de tratamento endovascular com stent-retriever e/ou tromboaspiração versus o tratamento clínico padrão no AVC isquêmico agudo devido à oclusão de grande vaso), registro Webgppg (13-0548) e Registro na Plataforma Brasil 22042613610015327. O RESILIENT foi aprovado na plataforma Brasil em 2017 e, na descrição do projeto, consta que será realizada a análise de custo-efetividade comparando a tromboectomia mecânica com melhor tratamento clínico no Sistema Público de Saúde. O TCLE do projeto RESILIENT, já aprovado, contempla que haverá a possibilidade deste projeto e que será realizada coleta de dados de prontuário para realização deste estudo. Logo, não se faz necessário outra coleta de TCLE para realização da análise de custo-efetividade.

Declaro:

- Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em registros de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética;
- O acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;
- Assegurar o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização;
- Assegurar a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;
- O pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas seguras para confidencialidades dos dados de pesquisa;
- Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo;
- Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado.

Devido à impossibilidade de obtenção do TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido) de todos os sujeitos, assino este termo para salvaguardar seus direitos.


Sheila Cristina Ouriques Martins
Pesquisadora responsável

Porto Alegre-RS, 29 de maio de 2018.

Fone (51) 3359.8000 | Fax (51) 3359.8001 | Rua Ramiro Barcelos, 2350 | Porto Alegre - RS | 90035-903
www.hcpa.edu.br