



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

**Comparação entre pacientes do roll-in com os randomizados no  
Randomization of EndoVascular Treatment with Stent-retriever e/ou  
thromboaspiration vs. Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due  
to Large Vessel Occlusion Trial (RESILIENT Trial): influência da  
experiência no procedimento de tromboectomia mecânica sobre os  
resultados**

Arthur Pille

Porto Alegre

2022

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

**Comparação entre pacientes do roll-in com os randomizados no  
Randomization of EndoVascular Treatment with Stent-retriever e/ou  
thromboaspiration vs. Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due  
to Large Vessel Occlusion Trial (RESILIENT Trial): influência da  
experiência no procedimento de trombectomia mecânica sobre os  
resultados**

Arthur Pille

Orientadora: Prof. Sheila Cristina  
Ouriques Martins

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para a obtenção de Mestre em  
Medicina: Ciências Médicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Pille, Arthur

Comparação entre pacientes do roll-in com os randomizados no Randomization of EndoVascular Treatment with Stent-retriever e/ou thromboaspiration vs. Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion Trial (RESILIENT Trial): influência da experiência no procedimento de trombectomia mecânica sobre os resultados / Arthur Pille. -- 2022.

89 f.

Orientadora: Sheila Cristina Ouriques Martins.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. AVC. 2. Oclusão de gravde vaso. 3. Trombectomia mecânica. 4. Recanalização. 5. Experiência. I. Martins, Sheila Cristina Ouriques, orient. II.

Titulo

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

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a minha esposa Nicole, pelo companheirismo incondicional e por estar me proporcionando o maior presente que já recebi, minha amada e tão esperada filha, Emília.

Agradeço aos meus pais e irmã, por sempre terem me amparado e apoiado minhas escolhas como se fossem deles.

Finalmente, agradeço a minha orientadora, e querida amiga, professora Sheila Martins, por todos os valiosos ensinamentos e oportunidades me dados durante todos esses anos.

## RESUMO

**Base teórica e objetivos:** Na nova era de disseminação acelerada da trombectomia mecânica (MT) em todo o mundo, é fundamental entender a importância da organização hospitalar e do treinamento dos profissionais que estão realizando esses procedimentos. RESILIENT foi um ensaio clínico randomizado controlado que comprovou a segurança e eficácia da MT no sistema público de saúde brasileiro. Antes do estudo RESILIENT, 8 ensaios clínicos randomizados já haviam demonstrado o benefício da MT para o tratamento de oclusões de grandes vasos. No entanto, esses estudos foram realizados em países de alta renda e tiveram impacto mínimo na saúde pública em países de baixa e média renda, onde a trombectomia não era um tratamento de rotina e os intervencionistas, em geral, não tinham a mesma experiência. Neste estudo, realizamos uma subanálise pré-especificada do estudo RESILIENT para avaliar a associação entre o treinamento do neurointervencionista e a experiência procedimental do centro com a taxa de recanalização e resultados funcionais, comparando aqueles tratados na fase roll-in com aqueles randomizados no estudo.

**Métodos:** Antes de recrutar os participantes, cada centro potencial deveria tratar pelo menos 3 pacientes na fase roll-in (pré-estudo) para serem avaliados pelo comitê executivo sobre as métricas e a qualidade do procedimento. Este estudo comparou os desfechos dos pacientes na fase roll-in com aqueles randomizados para o braço de intervenção e controle do estudo RESILIENT. O desfecho primário foi a trombólise no infarto cerebral (TICI) 2b-3 após o procedimento e o escore de Rankin modificado em 90 dias. Os desfechos de segurança foram hemorragia intracraniana sintomática e morte.

**Resultados:** Oitenta e dois pacientes foram incluídos na fase roll-in em comparação com 111 pacientes no braço MT e 110 pacientes no grupo controle do estudo RESILIENT, durante 25 meses. Apenas um dos 18 centros participantes tinha experiência anterior em MT. As características basais foram semelhantes (idade,  $64 \pm 4$ ; NIHSS,  $18 \pm 5$ ; ASPECTS 8; tPA 65%; oclusões da carótida interna 18%). Para o desfecho primário da análise ordinal no mRs aos 90 dias, não houve diferença entre os dois grupos (OR ajustado 1,31 IC 95% 0,79-2,18,  $p=0,29$ ), embora tenha sido observada uma tendência a melhores resultados no grupo MT. Quanto à recanalização, um TICI 2b-3 foi alcançado em 82% dos pacientes do grupo MT em comparação com 68% dos pacientes na fase roll-in, uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ). Na análise de regressão, reperusão bem sucedida foi um preditor de independência funcional (OR 5,10 IC 95% 2,4-10,9,  $p < 0,001$ ). O desfecho secundário da análise ordinal para o mRs de 90 dias, comparando pacientes tratados na fase roll-in com o braço controle do estudo, mostrou melhores resultados em todos os estratos para pacientes tratados, mas não atingiu significância, com um OR ajustado de 1,55 para melhora no mRs (IC 0,91-2,63,  $p=0,10$ ). Quando comparados com aqueles randomizados, os pacientes tratados no roll-in tiveram a mesma probabilidade de atingir a independência funcional em 90 dias (35,1% e 30,5%,  $p=0,35$ ), com um efeito absoluto do tratamento de 10,5%, o que se traduz em um NNT de 9,5. Quanto ao TICI final 0-1, o braço MT teve melhores resultados (13,4%) do que o grupo roll-in (3,6%) com um valor de  $p$  de 0,01. Para os desfechos secundários de mRs 0-2 em 90 dias, complicações do procedimento, hemorragia intracraniana sintomática e óbito, não houve diferenças entre os dois grupos.

**Conclusões:** Parece haver uma influência da experiência no procedimento de MT nas taxas de recanalização que, neste estudo, levou a uma tendência de melhores desfechos em 90 dias e maior tamanho de efeito do tratamento com o procedimento sendo feito por intervencionistas mais experientes, reforçando a importância da formação médica. A eficácia avassaladora da MT persiste apesar das muitas limitações encontradas no sistema público de saúde de um país em desenvolvimento, mesmo com uma equipe de intervencionistas com experiência heterogênea. Uma melhor compreensão do tamanho do efeito dessas variáveis também pode levar a resultados clínicos ótimos e lançar luz sobre a necessidade de melhorias em áreas ainda pouco exploradas.

Palavras-chave: AVC, Oclusão de grandes vasos, Trombectomia mecânica, Recanalização, Experiência

## ABSTRACT

**Background and aims:** In the new era of accelerated dissemination of mechanical thrombectomy (MT) around the world, it is crucial to understand the importance of hospital organization and the training of professionals who are performing these procedures. RESILIENT was a randomized controlled clinical trial that proved the safety and efficacy of MT in the Brazilian public healthcare system. Before RESILIENT, 8 randomized clinical trials had already demonstrated the benefit of MT for the treatment of large vessel occlusions. However, these studies were performed in high-income countries and have had minimal public healthcare impact in low- and middle-income countries, where thrombectomy was not a routine treatment and interventionalists, in general, did not have as much experience. In this study, we conducted a pre-specified subanalysis of the RESILIENT trial to evaluate the association between the neurointerventionist's training and the center's procedural experience with recanalization and functional outcomes, comparing those treated in the roll-in phase with those randomized in the trial.

**Methods:** Prior to enrolling subjects, each potential center was required to treat at least 3 patients in the roll-in phase (pre-study) to be evaluated by the executive committee about the metrics and quality of the procedure. This study compared the outcomes of patients in the roll-in phase and those randomized to the intervention and control arm of the RESILIENT trial. The primary outcome was thrombolysis in cerebral infarction (TICI) 2b-3 after the procedure and modified Rankin score in 90 days. The safety outcomes were symptomatic intracranial hemorrhage and death.

**Results:** Eighty-two patients were included in the roll-in phase compared with 111 patients in the MT and 110 in the control arm of the RESILIENT trial during 25 months. Only one out of 18 participant centers had previous MT experience. The baseline characteristics were similar (age,  $64\pm 4$ ; NIHSS,  $18\pm 5$ ; ASPECTS 8; tPA, 65%; ICA-occlusions, 18%). For the primary outcome of the shift analysis on the mRs at 90 days, there were no difference between the two groups (adjusted OR 1.31, 95% CI 0.79-2.18,  $p=0.29$ ), although it was observed a trend towards better outcomes in the MT group. As for recanalization, a TICI 2b-3 was achieved in 82% of patients in the MT group as compared with 68% of patients in the roll-in phase, a statistically significant difference ( $p=0.02$ ). In the regression analysis, good reperfusion (TICI 2b-3) was a predictor of functional independence (OR 5.1, 95% CI 2.4-10.9,  $p<0.001$ ). Secondary outcome of shift analysis for the 90-day mRs, comparing treated patients in the roll-in phase with the control arm of the trial, showed better outcomes throughout all strata for treated patients, but did not reach statistical significance, with an adjusted OR of 1.55 for improvement in the mRs (CI 0.91-2.63,  $p=0.10$ ). When compared with those randomized, roll-in treated patients were as likely to achieve functional independence at 90 days (35.1% and 30.5%,  $p=0.35$ ), with an absolute treatment effect of 10.5%, which translates to a NNT of 9.5. As for final TICI 0-1, the MT arm had better results (13.4%) than the roll-in group (3.6%) with a  $p$  value of 0.01. For the secondary outcomes of mRs 0-2 at 90 days, procedure complications, symptomatic intracranial hemorrhage and death, there were no differences between both groups.

**Conclusions:** There seems to be an influence of experience on the MT procedure in the rates of recanalization which, in this study, led to a trend for better outcomes in 90 days and higher effect size of treatment with the procedure being done by more experienced interventionalists, reinforcing the importance of medical training. The overwhelming efficacy of MT persists despite the many limitations encountered in the public healthcare system of a developing country, even with a heterogeneously experienced team of interventionalists. A better understanding of the effect size of these variables can also lead to optimal clinical outcomes and shed light on the need for improvements in areas still underexplored.

Key words: Stroke, Large vessel occlusion, mechanical thrombectomy, Recanalization, Experience

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Estratégia de busca da literatura

Figura 2 - Razão de chance para prognóstico favorável em 3 meses em pacientes tratados com tPA comparados com controles por tempo de início do tratamento

Figura 3. Taxas de recanalização com tPA divididas por segmento acometido

Figura 4 - Relação entre tempo do início dos sintomas no tratamento e desfecho funcional

Figura 5 - Relação entre tempo porta-reperusão e desfecho funcional

Figura 6 - Marco conceitual

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Recomendações para tratamento trombolítico EV no AVCI agudo

Tabela 2 - Regime de tratamento do AVCI agudo com trombolítico IV

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACI	Artéria Carótida Interna
ACM	Artéria Cerebral Média
ACME	Artéria Cerebral Média Esquerda
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
ARM	Angiorressonância Magnética
ASA/AHA	<i>American Stroke/American Heart Association</i>
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>
ATC	Angiotomografia Computadorizada
ATLANTIS	<i>Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke</i>
ATTENTION	<i>Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
BAOCHE	<i>Basilar Artery Occlusion CHinese Endovascular Trial</i>
BASICS	<i>Basilar artery international cooperation study</i>
BEST	<i>Endovascular Treatment versus Standard Medical Treatment for Vertebrobasilar artery occlusion</i>
CTP	Tomografia Computadorizada com Perfusão
DAWN	<i>DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo</i>
DEFUSE-3	<i>Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging</i>
DEVT	<i>Direct Endovascular Thrombectomy vs Combined IVT and Endovascular Thrombectomy for Patients With Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation</i>
DIRECT MT	<i>Direct Intra-arterial Thrombectomy in Order to Revascularize AIS Patients With Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals</i>
DIRECT-SAFE	<i>Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval</i>
DSMB	<i>Data and Safety Monitoring Board</i>
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
ENCHANTED	<i>Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study</i>
ENCHANTED 2/MT	<i>Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke</i>
EUA	Estados Unidos da América
ESCAPE	<i>Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke</i>
EXTEND-IA	<i>Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial Therapy</i>

FA	Fibrilação Atrial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HERMES	<i>Highly Effective Reperfusion Avaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials</i>
HICs	Hemorragia Intracraniana Sintomática
IC	Intervalo de Confiança
IMS	<i>Interventional Management of Stroke</i>
IST-3	<i>Third International Stroke Trial</i>
IV	Intravenoso
MERCI	<i>Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia</i>
MR CLEAN	<i>Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke</i>
MR CLEAN No IV	<i>Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands</i>
MR-RESCUE	<i>Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy</i>
mRs	Escala de Rankin modificada
NIHSS	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NNT	Número Necessário para Tratar
OAB	Oclusão da Artéria Basilar
OHS	<i>Oxford Handicap Score</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RESILIENT	<i>Randomization of Endovascular Treatment With Stent-retriever and/or Thromboaspiration vs. Best Medical Therapy in Acute Ischemic Stroke Due to Large Vessel Occlusion Trial</i>
RESILIENT-EXTEND	<i>Randomization of Endovascular Treatment in Acute Ischemic Stroke in the Extended Time Window</i>
REVASCAT	<i>Endovascular Revascularization with Solitaire Device versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8h</i>
RM	Ressonância Magnética
RR	Risco Relativo
RRA	Redução de Risco Absoluto
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SKIP	<i>Direct Mechanical Thrombectomy in Acute LVO Stroke</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SWIFT	<i>Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke</i>
SWIFT-DIRECT	<i>Bridging Thrombolysis Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke</i>

SWIFT PRIME	<i>Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TICI	Thrombolysis in cerebral infarction
TM	Trombectomia Mecânica
TP	Tempo de Protrombina
tPA	Ativador do Plasminogênio Tecidual Recombinante
TT	Tempo de Trombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>8</b>
<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2. Epidemiologia do AVC.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Conceito e Fisiopatologia.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4. Fatores de risco.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5. Visão geral sobre o tratamento e sua implantação no Brasil.....</b>	<b>20</b>
<b>2.6. Avaliação e diagnóstico.....</b>	<b>21</b>
<b>2.7. Exames complementares.....</b>	<b>23</b>
<b>2.8. Tomografia de Crânio e Ressonância Magnética do Encéfalo... </b>	<b>23</b>
<b>2.9. Medidas de suporte clinico.....</b>	<b>26</b>
<b>2.10. Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral: trombólise endovenosa.....</b>	<b>27</b>
<b>2.10.1. Ensaios clínicos.....</b>	<b>27</b>
<b>2.10.2. Hemorragia cerebral sintomática.....</b>	<b>30</b>
<b>2.10.3. Recomendações para o tratamento com tPA endovenoso.....</b>	<b>31</b>
<b>2.11. Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral: trombectomia mecânica.....</b>	<b>32</b>
<b>2.11.1. Estudos neutros.....</b>	<b>33</b>

2.11.2. Novos dispositivos.....	34
2.11.3. Novas evidências – Estudos positivos.....	34
2.11.4. Desenho dos estudos e critérios de Seleção.....	35
2.11.5. Ensaio clínico – Circulação anterior.....	35
2.11.6. Expansão da janela de tempo – Conceito da janela de tecido.....	39
2.11.7. Trombectomia para oclusões da circulação posterior – Artéria Basilar.....	42
2.11.7.1. Tratamento endovascular.....	42
2.11.8. Outros aspectos clínicos envolvidos no tratamento... 45	
2.11.8.1. Modalidade anestésica.....	45
2.11.8.2. Pressão arterial.....	45
2.11.8.3. Tratamento antitrombótico.....	46
2.11.9. Interação com o tPA.....	47
2.12. Trombectomia mecânica no Brasil – Estudo RESILIENT.....	50
2.12.1. Preparação do estudo.....	50
2.12.2. Fase de pré-estudo - <i>Roll-in</i> .....	51
2.12.3. Resultados e conclusão do estudo.....	52
2.13. Relação do acúmulo de experiência com os resultados.....	52
3. MARCO CONCEITUAL.....	55
4. JUSTIFICATIVA.....	57
5. OBJETIVO.....	58
5.1 Objetivo primário.....	58
5.2 Objetivos secundários.....	58
6. REFERÊNCIAS.....	59
7. ARTIGO.....	67
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	85

## 1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo. Anualmente, mais de 12 milhões de pessoas são acometidas pelo AVC e cerca de 6,5 milhões morrem em decorrência da doença<sup>1</sup>. No Brasil, a incidência aproximada é de 400 mil casos de AVC por ano e, apesar de ter distribuição universal, a população de mais baixa renda é a mais atingida, principalmente pela dificuldade no controle dos fatores de risco modificáveis, fazendo com que 80% dos pacientes com AVC necessitem de atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>2</sup>. A incapacidade gerada pelo AVC tem enorme impacto na sociedade, é altamente associada à dependência funcional, à necessidade de aumento do uso dos recursos de saúde e gera um pesado impacto econômico.

Por mais de 30 anos, o AVC foi a primeira causa de morte no Brasil<sup>2</sup>, passando a ser a segunda a partir de 2011, devido à organização do atendimento de fase aguda<sup>3</sup>. A organização do cuidado agudo é uma maneira efetiva e custo-efetiva de diminuir a mortalidade e incapacidade no AVC, sendo necessário otimizar o atendimento de urgência, através do rápido reconhecimento por uma equipe treinada, com a organização dos serviços de AVC e o uso de protocolos baseados em evidências<sup>4</sup>. De acordo com diretrizes clínicas nacionais e internacionais<sup>5-8</sup>, as intervenções com alta evidência de benefício na atenção ao AVC agudo são: admissão de todos os pacientes em unidades de AVC, com equipe multidisciplinar treinada e engajada em protocolos de avaliação e reabilitação precoce; tratamento trombolítico no AVC isquêmico (AVCI) com até 4,5 horas de início dos sintomas; trombectomia mecânica (TM) no AVCI com oclusão de grandes vasos até 8 horas de início dos sintomas, podendo ser utilizado até 24 horas em casos selecionados e craniectomia descompressiva em até 48 horas após infarto maligno de artéria cerebral média. As duas primeiras estão implantadas desde 2012 no SUS<sup>2,8-10</sup>. A trombectomia mecânica foi incorporada pelo Ministério da Saúde em 22 de fevereiro de 2021<sup>11</sup> e, atualmente, aguarda promulgação da portaria final para sua efetiva implementação.

Desde 1995, com o acúmulo de evidências incontrovertidas sobre a eficácia da trombólise no AVC, o seu atendimento tornou-se uma emergência médica que requer tratamento imediato, existindo uma forte dependência temporal entre o tratamento e o desenvolvimento de incapacidade funcional a longo prazo.<sup>12-13</sup>. Desde então, os hospitais vêm sendo organizados com protocolos bem definidos, fluxos de atendimento e equipes médicas e de enfermagem bem treinadas em cada etapa do processo, permitindo a rápida avaliação e início de tratamento. A ampla adoção da trombólise endovenosa, que começou há quase 30 anos, foi mais recentemente ajuntada a claras evidências de que o tratamento endovascular com trombectomia mecânica pode melhorar ainda mais os desfechos em pacientes com déficits neurológicos graves causados por uma oclusão arterial intracraniana proximal.

Entre 2014 e 2015, cinco ensaios clínicos randomizados<sup>14-18</sup> foram publicados comparando trombectomia mecânica associada ao melhor tratamento clínico com melhor tratamento clínico isolado (incluindo trombólise endovenosa na grande maioria dos casos em ambos os grupos). Estes estudos demonstraram a superioridade do tratamento endovascular sobre o melhor tratamento clínico no AVC isquêmico com oclusão de grande vaso da circulação anterior, com Odds Ratio (OR) variando entre 1,8 a 4,2 e um número necessário a tratar (NNT) entre 3,2 e 7 para atingir independência funcional. Entretanto, todos estes estudos foram realizados em países desenvolvidos e não se sabia se hospitais do sistema público de saúde apresentariam estrutura organizacional suficiente para rapidamente atender e tratar estes pacientes, com hemodinâmica disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana e neurorradiologista intervencionista treinado disponível em tempo integral, que permitiriam (no Brasil e em outros países em desenvolvimento) os mesmos resultados de eficácia e segurança.

Em 2020, com a publicação do estudo RESILIENT<sup>19</sup> (ensaio clínico randomizado de fase III conduzido no Brasil), foi comprovado que a terapia endovascular pode ser efetivamente implementada no sistema de saúde público brasileiro, que já tem diversos dispositivos de trombectomia aprovados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e que estarão disponíveis para a população do

SUS após a implementação da portaria pelo Ministério da Saúde, que está prevista para o final de 2022.

Antes do início do estudo e da inclusão dos sujeitos, o Grupo Executivo do Estudo visitou todos os centros nos quais o ensaio clínico foi realizado para avaliar a organização do hospital para o atendimento do AVC agudo (principalmente a capacidade de levar rapidamente o paciente para o tratamento intervencionista), a qualificação do mesmo para ser incluído no estudo, bem como a capacitação do neurointervencionista para realizar trombectomia mecânica. Foi realizada uma fase inicial pré-estudo de inclusão de 3 a 5 pacientes por centro para o braço da trombectomia (fase de *roll-in*). Estes pacientes não foram computados na amostra de pacientes do estudo. Cada investigador e co-investigador que realizou intervenções endovasculares foi obrigado a apresentar um histórico de casos detalhando todas as intervenções de AVC agudo realizadas com o *stent retriever* e/ou tromboaspiração nos últimos dois anos, sendo exigido um mínimo de 5 intervenções prévias. Após a inclusão de 3 pacientes em cada centro, um comitê de neurologistas vasculares e intervencionistas experientes avaliou os resultados (angiografia, estratégia de reperfusão e resultado final). Se os resultados do centro fossem aquém do esperado, os intervencionistas eram chamados para discutir todos os casos, sendo necessária a inclusão de outros dois casos para posterior reavaliação. Um bom resultado foi definido como a utilização da técnica adequada para o caso específico e um resultado angiográfico *Thrombolysis in cerebral infarction* (TICI) 2b-3.

O presente projeto tem como objetivo avaliar a associação entre a experiência procedimental do neurointervencionista, e do centro, com os resultados angiográficos e funcionais dos pacientes tratados na fase de *“roll-in”*, comparados com aqueles randomizados na fase inicial e final de inclusão em cada centro, utilizando os dados já coletados durante a realização do estudo RESILIENT.

Os resultados obtidos serão importantes para o melhor entendimento do tamanho de efeito da experiência pessoal do intervencionista e do centro sobre

o desfecho do paciente evidenciando a existência de falhas no treinamento dos profissionais e a necessidade de capacitação adicional.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão de literatura buscou estudos que correlacionaram a experiência individual do intervencionista, ou coletiva do centro, no procedimento de trombectomia mecânica para tratamento do AVC agudo causado por oclusão de grande vaso da circulação cerebral com os desfechos clínicos ou taxas de recanalização destes pacientes. Para isso, foi realizada busca nas bases de dados *PubMed*, *Embase*, *LILACS* e *SciELO* para a revisão bibliográfica com os seguintes termos (MeSH): *(((stroke) AND (thrombectomy)) AND (mechanical thrombectomy)) AND (large vessel occlusion)) AND (recanalization)) AND (experience)*. Fluxo de busca e aplicação de critérios de seleção dos artigos estão representados na Figura 1.

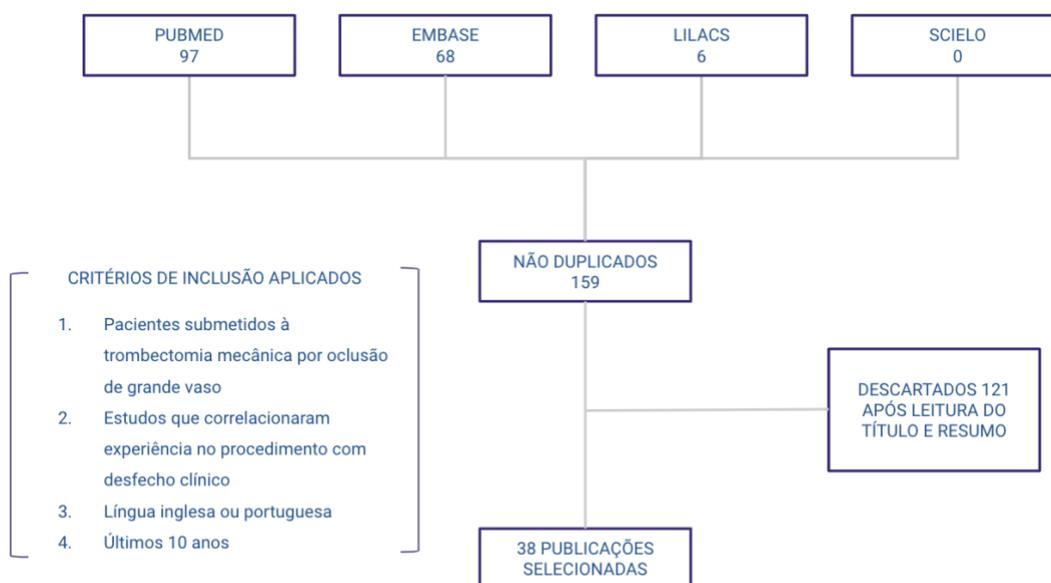


Figura 2 – Estratégia de busca da literatura

## **2.2. Epidemiologia do AVC**

O AVC é a segunda causa de mortalidade no mundo e a primeira causa de incapacidade. Atualmente 12 milhões de pessoas por ano são acometidas pelo AVC, com taxa de mortalidade anual estimada em 6,5 milhões de pessoas<sup>1</sup>. Atualmente o AVC ainda é a doença com maior impacto na incapacidade funcional. Aproximadamente 26 milhões de pessoas convivem com algum grau de incapacidade causada pelo AVC<sup>20</sup>. A dificuldade no controle de fatores de risco cardiovasculares, principalmente nos países em desenvolvimento, é uma das causas deste problema e também consequência da falta de incentivo às ações preventivas.

No Brasil, onde 80% dos pacientes com AVC são atendidos no SUS<sup>2</sup>, a incidência estimada é de 400 mil casos de AVC por ano.<sup>21</sup> Por três décadas, o AVC foi a primeira causa de morte no Brasil e, desde 2012, o AVC passou a ser a segunda causa de morte graças às novas políticas do Ministério da Saúde direcionadas para a organização do atendimento de urgência através das Portarias nº 664/12, 665/12 e 800/15<sup>8-10</sup>. Essas portarias instituem o tratamento trombolítico no SUS, incentivo na organização dos centros de AVC e Unidades de AVC, orientações e capacitação aos profissionais de saúde no manejo clínico ao paciente acometido por AVC e na padronização da Linha de Cuidado no atendimento pré-hospitalar e intra-hospitalar, culminando com a reabilitação desse paciente.<sup>9</sup> Infelizmente com a pandemia de COVID-19, o AVC voltou a ser a primeira causa de morte no país e, neste ano de 2022, já computa 105.000 mortes.

## **2.3. Conceito e Fisiopatologia**

O AVC é definido como uma alteração súbita no fluxo sanguíneo cerebral, resultando em perda da função neurológica na área correspondente<sup>22</sup>. Pode ocorrer pela ruptura de um vaso sanguíneo cerebral, causando o AVC hemorrágico, ou pela oclusão de um vaso, causando o AVCI. O AVCI é o mais frequente, correspondendo a 85% dos casos.

No AVCI, imediatamente após a oclusão do vaso em um determinado território, uma área do sistema nervoso central (SNC) entra em sofrimento e ocorre a morte neuronal. Ao redor desta área isquêmica, existe uma área de hipoperfusão, mas ainda com tecido cerebral viável, denominada área de penumbra.<sup>23</sup> Caso o vaso seja recanalizado rapidamente, toda a área de penumbra pode ser salva e a função neurológica daquela região é recuperada. Se o vaso sanguíneo não for aberto, reestabelecendo a perfusão cerebral, a área de penumbra morre progressivamente, até o momento em que não existe mais cérebro viável a ser salvo. Dada esta urgência no tratamento do AVC, quanto mais rápido ocorrer a recanalização do vaso ocluído, maior a chance de reperfusão da área de penumbra e, conseqüentemente, de recuperação do paciente, com diminuição das sequelas.<sup>12,13,15,22</sup>

#### **2.4. Fatores de risco**

Os fatores de risco tradicionalmente relacionados à doença cerebrovascular são categorizados como modificáveis ou não modificáveis. Entre os fatores de risco não modificáveis, temos a idade, gênero e etnia. Com a atual transição epidemiológica, o envelhecimento da população vem se tornando um fator determinante e diretamente relacionado com o risco de AVC. Dentre os modificáveis, aquele que tem maior impacto e associação linear com o risco de AVC é a hipertensão arterial. Tendo múltiplos estudos comprovando o benefício de reduzir a pressão arterial para níveis <140/80mmHg<sup>24-25</sup> e meta-análise que demonstra uma redução de 30% de recorrência de AVC com o uso de terapias anti-hipertensivas.<sup>26</sup>

O maior estudo já conduzido com intuito de identificar e quantificar a importância dos fatores de risco modificáveis no AVC foi o estudo INTERSTROKE<sup>27</sup>. Dentre os principais achados, os investigadores citam 10 condições potencialmente modificáveis que, em conjunto, seriam responsáveis por até 90% do risco atribuível de AVC em qualquer parte do mundo. A hipertensão arterial aparece novamente como a comorbidade mais relacionada ao risco de AVC podendo, segundo os autores, explicar até 48% dos casos. Os outros 9 fatores

encontrados pelo estudo foram: Diabetes, dislipidemia, obesidade, doença cardíaca, sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool, dieta inadequada e estresse psicossocial.

Outro fator de risco potencialmente modificável e de extrema importância na epidemiologia do AVC isquêmico é a fibrilação atrial. Esta é a arritmia cardíaca mais comum, mais prevalente em idosos e que aumenta o risco de AVC em até 5 vezes.<sup>28</sup> Tendo em vista o envelhecimento da população, a fibrilação atrial (FA) terá um grande impacto, não somente nos indivíduos, mas também na sociedade como um todo, já que os AVCs decorrentes da FA tendem a ser mais graves, resultando em maior incapacidade e mortalidade. A prevenção do AVC em pacientes com FA tem impacto significativo na redução de custos em saúde, é realizada com base numa escala de risco<sup>29-30</sup> e, atualmente, é feita com anticoagulantes orais mais eficazes e seguros do que há 10 anos atrás.<sup>31-34</sup>

## **2.5. Visão geral sobre o tratamento e sua implantação no Brasil**

A rápida reperfusão do vaso comprometido no AVCI pode limitar a área isquêmica e diminuir ou até evitar a incapacidade. Logo, o aspecto mais importante do manejo é o rápido diagnóstico e início do tratamento em um ambiente seguro, monitorado e com equipe treinada. O ativador do plasminogênio tecidual recombinante (tPA) intravenoso (IV) é o único tratamento sistêmico aprovado para uso na fase aguda até 4,5 horas do início dos sintomas.<sup>5,6,35</sup>

O tratamento agudo do AVCI envolve uma série de ações que estão de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais<sup>5-8</sup>. A utilização de unidades de AVC para o atendimento aos pacientes; tratamento trombolítico no AVCI hiperagudo até 4,5 horas de início dos sintomas e desde 2015<sup>14-18</sup>, o tratamento endovascular no AVCI agudo com oclusão de grandes vasos até 8 horas de início do AVC podendo, desde 2018, ser utilizado até 24 horas do início dos sintomas em casos selecionados<sup>36-37</sup>. No Brasil, as Unidades de AVC e a trombólise no SUS estão disponíveis desde 2012, enquanto que a efetividade,

exequibilidade e custo-efetividade do tratamento endovascular no SUS foram comprovadas em 2020 pelo estudo RESILIENT (*Randomization of Endovascular treatment with stent-retriever and/or thromboaspiration vs. best medical therapy in acute ischemic stroke*)<sup>19</sup> financiado pelo Ministério da Saúde. Em fevereiro de 2021 foi aprovada a incorporação do tratamento no SUS.<sup>11</sup>

A trombólise no AVCI foi introduzida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em 2005 para pacientes que se apresentaram em de 3 horas do início dos sintomas. A janela de tempo de tratamento foi estendida para 4,5 horas em 2008, após a publicação do terceiro *European Cooperative Acute Stroke Study*.<sup>35</sup> Em 2012, o HCPA foi o primeiro hospital do Brasil a ser habilitado como Centro de AVC do Ministério da Saúde (junto com o Hospital Geral de Fortaleza).

## **2.6. Avaliação e diagnóstico**

Na avaliação inicial, todos os pacientes com déficit neurológico focal agudo que chegarem ao hospital em menos de 4,5 horas de início dos sintomas ou que acordaram com os sintomas, devem ser considerados potenciais candidatos à trombólise IV. A meta da primeira avaliação é confirmar o diagnóstico e excluir outras condições clínicas com sintomas neurológicos similares. Os pacientes com AVCI geralmente têm um quadro de início súbito de sinais neurológicos focais. Geralmente, o diagnóstico de AVCI é corretamente identificado por médicos emergencistas (sensibilidade de 86,5% e especificidade de 99%),<sup>38</sup> entretanto erros no diagnóstico podem ocorrer. Várias condições mimetizam um AVC, sendo que as mais comuns são: convulsões não reconhecidas, estados confusionais, síncope, distúrbios tóxicos ou metabólicos (principalmente hipoglicemia), tumores cerebrais e hematoma subdural.<sup>39</sup> Geralmente estas condições podem ser rapidamente descartadas por uma avaliação clínica e laboratorial na emergência, ou apenas através da realização da tomografia computadorizada (TC) de crânio.

Após a suspeita clínica inicial do AVC, é fundamental definir o momento exato do início do quadro clínico. O horário de início dos sintomas é assumido como o último momento presenciado em que o paciente estava “normal”, sem a

presença de nenhum sinal ou sintoma sugestivo de AVC. Se o paciente acorda pela manhã com um AVC, o início é considerado como o último horário em que ele foi visto “normal” antes de deitar. Se o paciente tem sinais e sintomas leves e vai progressivamente piorando, consideramos o horário de início do primeiro sintoma ou sinal. Ao contrário, se o paciente teve um ataque isquêmico transitório (AIT), isto é, recuperou completamente o déficit neurológico focal, e apresenta um novo evento, será observado o horário de início do novo sintoma ou sinal para definir a conduta terapêutica.<sup>40</sup>

Outras informações importantes na história do paciente para a decisão do uso de trombólise referem-se à presença de trauma de crânio recente, hemorragia, cirurgia importante, infarto do miocárdio ou AVC prévio. Sempre questionar a respeito de doenças hematológicas ou uso de anticoagulantes orais.

O exame neurológico deve ser breve, mas abrangente. A utilização de escalas de avaliação auxilia para que a maioria dos componentes do exame neurológico sejam examinados e quantificados em um curto espaço de tempo. A gravidade do AVCI baseado nos achados de um exame neurológico padronizado é um forte indicador prognóstico. A escala mais utilizada para quantificação da gravidade do déficit neurológico é a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)<sup>41</sup> que pontua o exame neurológico de zero (sem déficit) a 42 (maior déficit). Uma das escalas que mede o resultado funcional após um AVC é a escala de Rankin modificada (mRS).<sup>42</sup> O escore zero indica a ausência de sintomas, o escore 5 indica grave incapacidade e o escore 6, morte.

Após o reconhecimento de um paciente com um potencial caso de AVC no setor de triagem da emergência e definido o tempo de início de sintomas, deve ser feita imediatamente uma avaliação médica e de enfermagem. Enquanto o médico emergencista confirma a hipótese de AVC e aciona o neurologista, a enfermeira punciona 2 Abocaths calibrosos, monitoriza o paciente e faz uma glicemia capilar. A seguir, o médico emergencista solicita a TC de crânio e os exames laboratoriais.

## **2.7. Exames complementares**

Todos os pacientes devem coletar, antes do início do trombolítico, plaquetas, Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA). A dosagem de eletrólitos, creatinina, ureia e glicemia devem ser realizadas também na urgência.<sup>5-40</sup> Desde a atualização das recomendações para o tratamento agudo do AVCI da *American Stroke/American Heart Association* (ASA/AHA)<sup>40</sup> de 2007, sugere-se esperar o resultado das plaquetas somente naqueles pacientes que tenham história de sangramento ou suspeita de plaquetopenia. O TP e o TTPA devem ser verificados antes da infusão apenas se o paciente estiver em uso de anticoagulante oral ou heparina, respectivamente. Portanto, para a maioria dos pacientes, a terapêutica pode ser instituída sem esperar exames laboratoriais, sendo que os resultados dos exames serão verificados durante o tratamento com tPA.

Em pacientes usando Dabigatran, um Tempo de Trombina (TT), Tempo de Ecarina ou TTPA normal excluem a presença de atividade significativa do medicamento.<sup>5,43</sup> Como TT e tempo de ecarina geralmente não estão disponíveis na urgência, tem sido utilizada a informação do paciente ou da família de que a medicação não foi utilizada associado a um TTPA normal para indicar tratamento trombolítico, pesando-se os riscos e benefícios da terapia em cada caso. Nos hospitais onde há Idarucizumabe disponível, que em menos de 15 minutos reverte o efeito do Dabigatran, é recomendada a sua utilização antes da trombólise.<sup>44</sup> Para os demais novos anticoagulantes orais (Inibidores do Fator Xa como Rivaroxaban, Apixaban e Edoxaban) ainda não existem testes que se correlacionem bem com a atividade da droga na urgência e o reversor não está disponível no Brasil. Portanto, pacientes em uso destes fármacos só podem receber terapia trombolítica se o paciente tiver cessado o tratamento 48 horas antes.<sup>5</sup>

## **2.8. Tomografia de Crânio e Ressonância Magnética do Encéfalo**

A TC de crânio sem contraste é indispensável na avaliação de emergência do paciente com AVCI agudo. Ela identifica 90-95% das hemorragias

subaracnóideas e quase 100% das hemorragias intraparenquimatosas, além de ajudar a excluir causas não vasculares de déficit neurológico focal agudo.<sup>45</sup> Sangramento recente é traduzido como imagem hiperdensa na TC. O uso de contraste não fornece informações adicionais no exame realizado para descartar sangramento, exceto se há dúvida a respeito da presença de tumor ou abscesso cerebral.

Sinais precoces de infarto ou oclusão arterial na TC podem ser observados nas primeiras horas após um AVC (60% dos casos com 2 horas de evolução).<sup>46</sup> A presença de hipodensidade precoce comprometendo uma grande área de tecido cerebral associa-se com maior risco de transformação hemorrágica após o uso de trombolítico<sup>47</sup>. A detecção de hipodensidade precoce pode aumentar com a utilização de sistemas estruturados de avaliação da TC de crânio como o Escore ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*)<sup>48</sup> assim como com a mudança da janela na estação de trabalho da tomografia para evidenciar melhor a diferença entre tecido cerebral normal e anormal.<sup>49</sup>

A Ressonância Magnética (RM) de crânio com sequência ponderada em difusão (DWI) é mais sensível que a TC de crânio e pode identificar agudamente a área isquêmica precoce nos primeiros 30 minutos de evolução. Este método é especialmente útil quando existirem dúvidas em relação ao diagnóstico de AVC. A área isquêmica que surge na difusão corresponde aproximadamente ao núcleo de tecido cerebral já infartado.<sup>50,51</sup>

Vários protocolos em centros de AVC utilizam RM com difusão e perfusão para incluir pacientes com janela terapêutica indeterminada ou fora de janela terapêutica, definindo, em cada paciente, a presença de tecido cerebral viável (penumbra).<sup>52</sup> A hipótese é de que cada indivíduo tenha a sua própria janela terapêutica, baseado na sua tolerância fisiológica à isquemia e nas características da sua circulação colateral. Mais recentemente a TC de crânio com perfusão que utiliza softwares automatizados de interpretação podem fazer mais rapidamente esta avaliação auxiliando na extensão da janela de tratamento<sup>53</sup>, mas infelizmente estes softwares ainda são pouco disponíveis. Pacientes que acordam com sintomas ainda podem ser selecionados com RM,

usando o conceito de mismatch DWI/FLAIR (diferença entre as imagens de sequências ponderadas em DWI e FLAIR). Como a difusão altera em 30 minutos do início dos sintomas e o FLAIR apenas em 4 a 5 horas, se a difusão é positiva e o FLAIR negativo significa que o paciente tem menos do que 4,5 horas do início dos sintomas e pode receber tratamento de reperfusão com trombolítico.<sup>54</sup>

A imagem vascular, com angiotomografia computadorizada (ATC) ou angiorressonância (ARM) auxilia na localização da obstrução e é fortemente recomendada nos casos candidatos à reperfusão endovascular (oclusões de grandes vasos)<sup>5</sup>. A escolha entre os dois exames depende da disponibilidade do serviço e das características do paciente.

Apesar da TC de crânio ter relativa baixa sensibilidade em detectar pequenos infartos agudos, especialmente na fossa posterior, ela ainda é o exame de escolha na maioria dos centros que utilizam tratamento trombolítico. A TC, para avaliação na fase aguda, é suficiente, rápida, disponível na maioria das emergências e afasta a possibilidade de hemorragia intracraniana, podendo também dar informações prognósticas (sinais precoces). Nos pacientes candidatos ao tratamento trombolítico, a TC deve ser realizada em até 25 minutos após a chegada do paciente à emergência<sup>5</sup> e o neurologista responsável pelo atendimento deve estar apto a interpretar a TC para tomar a decisão quanto ao tratamento.

A telemedicina pode auxiliar na avaliação da neuroimagem, em tempo real, quando o médico que atende o paciente com AVC agudo não tiver experiência para a interpretação do exame de imagem.<sup>55</sup> Áreas extensas de hipodensidade na TC aumentam o risco de transformação hemorrágica e o critério de exclusão mais utilizado é não tratar pacientes com extensão da hipodensidade comprometendo mais do que 1/3 do território da artéria cerebral média (ACM).<sup>40</sup> Mais recentemente, a diretriz americana<sup>5</sup> sugere que não existe um tamanho comprovado que aumente o risco de sangramento, mas que pacientes com grandes áreas hipodensas não deveriam ser tratados com trombólise (deixando a critério do médico decidir o que considera área extensa). A dificuldade de avaliar hipodensidade precoce na TC e a discordância entre os examinadores

quanto a extensão da área infartada<sup>46</sup> muitas vezes dificulta uma rápida decisão no tratamento de urgência.

Não está recomendado perder tempo com exames de imagem adicionais antes de iniciar a terapia trombolítica em pacientes dentro de janela terapêutica (até 4,5 horas do início dos sintomas) se a TC sem contraste não apresentar contraindicações. Nestes casos, o trombolítico deve ser iniciado e se houver necessidade de realizar ATC ou TC perfusão, estes exames devem ser realizados após o bolus de alteplase.<sup>5</sup>

## **2.9. Medidas de suporte clínico**

Manter a pressão arterial e a saturação de oxigênio adequadas, temperatura menor que 37,5°C e normoglicemia são as medidas de suporte clínico mais importantes no manejo do AVCI agudo<sup>5</sup>. Recomenda-se a monitorização cardíaca contínua para detectar precocemente sinais eletrocardiográficos de isquemia ou arritmias.<sup>5</sup>

No paciente candidato ao tratamento trombolítico, a Pressão Arterial Sistólica (PAS) deve ser mantida entre 160 e <180mmHg ou Pressão arterial Diastólica (PAD) <105mmHg, pois elevações acima destes níveis estão associadas com maiores chances hemorragia parenquimatosa.<sup>12,56</sup> O tratamento trombolítico não deve ser iniciado se, no momento da administração, o paciente apresentar Pressão Arterial (PA) acima de 185/110mmHg. A PA deve ser monitorizada atentamente antes, durante e depois da utilização do tPA.<sup>5,56</sup> O aumento excessivo da PA está associado a um elevado risco de hemorragia intracraniana sintomática.<sup>56,57</sup>

O estudo ENCHANTED<sup>58</sup> randomizou 2223 pacientes tratados com terapia trombolítica para uma redução mais intensiva da PAS (<130mmHg) comparado com a redução padrão (<180mmHg) recomendada nas diretrizes. Apesar da redução mais intensiva ter sido segura e reduzir em 25% o risco de qualquer hemorragia intracraniana, não houve diferença em hemorragia sintomática ou eventos adversos entre os dois grupos. Provavelmente isto ocorreu porque as

médias de PAS nas 24 horas após a trombólise foram muito semelhantes entre os dois grupos (150 mmHg no grupo de tratamento padrão vs 144 mmHg no tratamento intensivo,  $p < 0,0001$ ), demonstrando uma tendência mundial de reduzir mais a PA de pacientes que recebem a terapia trombolítica.

## **2.10. Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral: trombólise endovenosa**

A meta do tratamento trombolítico é dissolver o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo regional. O mecanismo básico de ação do trombolítico é converter plasminogênio em plasmina resultando na degradação da fibrina com subsequente recanalização arterial. O tPA é o único trombolítico aprovado para este fim até o momento.<sup>5</sup>

### **2.10.1. Ensaios clínicos**

O uso do tPA no AVCI foi aprovado após o estudo realizado pelo *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS),<sup>12</sup> um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado, conduzido em 45 hospitais americanos. Foram estudados 624 pacientes com AVCI tratados com tPA 0,9 mg/kg ou placebo dentro de três horas do início dos sintomas. O grupo tratado com tPA teve 30% mais pacientes com mínimo ou nenhum déficit neurológico (NIHSS 0-1) na avaliação três meses após o AVCI. Houve maior taxa de hemorragia intracerebral sintomática no grupo tratado (6,4% x 0,6%  $p < 0,001$ ) mas sem aumento da mortalidade (17% no grupo do tPA x 21% no placebo). Quanto mais grave o quadro neurológico inicial e quanto maior o edema ou o efeito de massa na TC, maior o risco de hemorragia sintomática. O benefício foi demonstrado em todos os subtipos de AVCI e não foi afetado por fatores como sexo ou idade.<sup>12,59</sup>

Três outros grandes ensaios clínicos analisaram o uso de tPA endovenoso no AVCI agudo: o *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS I e II) e *Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervencional Therapy in Ischemic Stroke* (ATLANTIS). Estes estudos utilizavam doses diferentes de tPA ou janelas diferentes de tratamento e foram negativos. Uma metanálise do estudo NINDS,

ECASS I e II e ATLANTIS (2775 pacientes) publicada em 2004,<sup>13</sup> analisou os desfechos de pacientes tratados com tPA entre 0 e 6 horas após o início do AVCI. O resultado demonstrou que quanto mais precoce a administração do tPA melhor a evolução (Figura 2). O grupo tratado até 90 minutos do início dos sintomas teve uma chance 2,8 vezes maior de ficar com mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses quando comparados aos pacientes que receberam placebo. O tratamento entre 181-270 minutos também teve benefício (razão de chance de 1,4). Nenhum benefício foi observado entre os pacientes tratados entre 271-360 minutos. A taxa de sangramento no grupo do tPA foi de 5,9% x 1,1% no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). O NNT foi de 7, ou seja, temos que tratar 7 pacientes para evitar que 1 paciente fique com déficit neurológico. Em 2008, o benefício da utilização do tPA endovenoso até 4,5 horas do início dos sintomas foi confirmado no ensaio Clínico ECASS III,<sup>35</sup> estendendo a janela terapêutica (nível 1 A de evidência).

O estudo IST-3 (*Third International Stroke Trial*),<sup>60</sup> publicado em 2012, randomizou pacientes com AVCI para receber tPA IV vs placebo até 6 horas do início dos sintomas, selecionados por TC de crânio sem contraste. Foi incluída população fora da indicação formal de tratamento (idosos e escore do NIHSS > 25), sendo que dos 3035 pacientes do estudo, 1617 (53%) tinham mais de 80 anos de idade. Em 6 meses, a taxa de mortalidade foi semelhante entre os grupos (26,9% dos trombolisados vs 26,7% não trombolisados). Houve um aumento do risco de AVC hemorrágico (AVCH) fatal com tPA de 5,8%, conforme já demonstrado em estudos anteriores. A avaliação de independência funcional após o AVCI feita pelo escore de Oxford (*Oxford Handicap Score* - OHS) não demonstrou diferenças significativas entre os grupos (37% versus 35%). Portanto, não houve benefício com o uso de tPA no AVCI até 6 horas do início dos sintomas. O efeito do tratamento em maiores de 80 anos foi pelo menos tão bom quanto aqueles  $\leq 80$  anos, mostrando que o tratamento pode ser utilizado nestes pacientes na janela de tempo previamente definida.

Revisão sistemática com metanálise<sup>61</sup> reuniu 12 estudos e avaliou 7012 pacientes que usaram tPA versus tratamento convencional até 6 horas do início do AVCI. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos em 3 meses.

Houve redução do desfecho composto de morte e incapacidade funcional grave de 4% (RRA=4%, IC 95% 1,7-6%), beneficiando 1 em cada 25 pacientes tratados (NNT=25 com IC 95% 16-59). Os benefícios foram mais expressivos nos pacientes tratados até 3 horas, com 1 de cada 11 pacientes tratados ficando funcionalmente independente – mRS 0 a 2 (RRA=0,9%; IC 95% 0,46-1,34) e com NNT de 19 para obtenção de mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses - mRS 0 a 1 (RRA=5,4% com IC 95% 3,2-7,6). Ao comparar o subgrupo de pacientes acima de 80 anos com o de menos de 80 anos trombolisados até 3 horas do início do AVCI houve benefício com o uso de tPA em ambos, permitindo sobrevida e/ou independência em 20,7%, com benefício de 1 em cada 5 pacientes tratados (RRA=20,7%, IC 95% 14,4-27,0). Apesar de ser uma avaliação de subgrupo, o poder estatístico foi de 98%. A mesma população descrita, mas trombolisada em até 6 horas do início do AVC mantém o benefício de sobrevida e/ou independência em 25,3%, aumentando a sobrevida ou independência de 1 em cada 4 pacientes tratados (RRA=25,3%, IC 95% 21, 8-28,8). O Estudo IST-3 demonstrou que pacientes com NIH > 25 também se beneficiam da trombólise EV.

Em 2016 o estudo ENCHANTED<sup>62</sup> randomizou 3310 pacientes para receber a dose habitual da alteplase EV (0,9 mg/kg, 10% em bolus e o restante em infusão em 1 hora) ou a dose baixa (0,6 mg/kg, 15% em bolus e o restante em infusão em 1 hora) em pacientes tratados até 4,5 horas do início dos sintomas. O desfecho primário foi mínima ou nenhuma incapacidade em 90 dias (mRS 0-1) e ocorreu em 53% no grupo de dose baixa e em 51% no grupo de dose padrão, não atingindo a não inferioridade. Alteplase em baixa dose foi não inferior na análise ordinal dos escores da escala modificada de Rankin (capacidade de melhorar em 1 ponto o escore de mRS). A hemorragia intracerebral sintomática ocorreu em 1,0% dos participantes no grupo de dose baixa e em 2,1% dos participantes no grupo de dose padrão ( $p = 0,01$ ); eventos fatais ocorreram dentro de 7 dias em 0,5% e 1,5%, respectivamente ( $p = 0,01$ ). Na prática, mantemos como dose padrão a dose de 0,9 mg/kg e muitos serviços utilizam a dose baixa para pacientes que tenham potencial mais risco de sangramento.

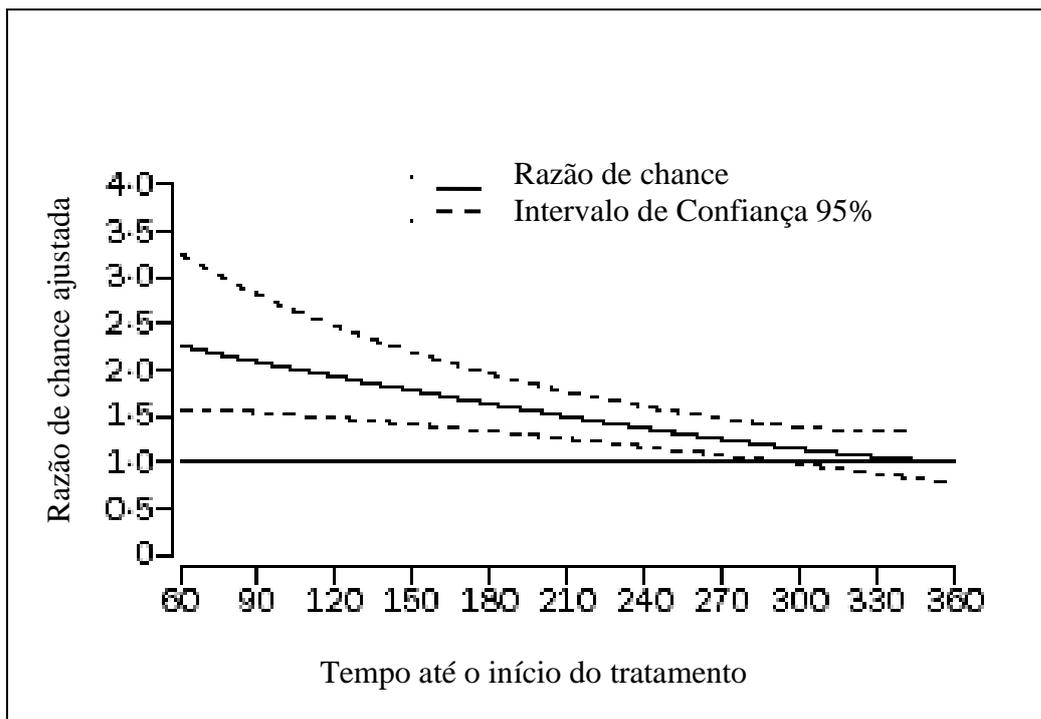


Figura 2. Razão de chance para prognóstico favorável em 3 meses em pacientes tratados com tPA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

### 2.10.2. Hemorragia cerebral sintomática

Os fatores independentes relacionados ao risco de sangramento, após uso de tPA em pacientes com AVCI agudo, são: hipodensidade na TC de crânio  $>1/3$  do território da artéria cerebral média (razão de chance de 9,38), presença de edema ou efeito de massa na TC nas primeiras 3 horas, mesmo em território menor que  $1/3$  da ACM (aumento em 8 vezes o risco de hemorragia sintomática), idade  $>75$  anos, PA  $>180/105$  no início da infusão, diabetes (razão de chance de 2,69) e NIHSS  $>20$ .<sup>47,63,64</sup> No estudo NINDS os pacientes com escore NIHSS  $>20$  tiveram 17% de chance de sangramento intracraniano enquanto o risco no grupo com escore  $<10$  foi de somente 3%.<sup>63</sup> Apesar do maior risco de sangramento, não existe limite superior de idade para o tratamento e os idosos não devem ser excluídos apenas por este critério. A mesma recomendação é feita para pacientes com NIHSS elevado, que devem ser tratados se a área isquêmica precoce não for extensa.

### 2.10.3. Recomendações para o tratamento com tPA endovenoso

Para que o tratamento agudo do AVCI com tPA seja seguro, é fundamental que a seleção de pacientes seja criteriosa. Os critérios de inclusão e exclusão<sup>5,6</sup> estão demonstrados na Tabela 1 e as recomendações para o tratamento na Tabela 2.<sup>5,6</sup>

Tabela 1. Recomendações para tratamento trombolítico IV no AVCI agudo

#### Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de AVCI causando déficit neurológico mensurável;
- Início dos sintomas <4,5 horas antes do início da infusão;
- TC de crânio ou RM sem evidência de hemorragia;

#### Critérios de Exclusão

- Pacientes com sintomas neurológicos sutis ou melhorando rapidamente completamente;
- Déficits neurológicos leves (sem repercussão funcional significativa);
- TC inicial com hipodensidade >1/3 do território da ACM;
- Plaquetas <100,000/mm<sup>3</sup>;
- Uso de heparina nas 48 horas prévias ao AVC e com TTPA elevado;
- Uso de anticoagulantes orais com TP >1,7;
- Uso de Inibidores da Trombina ou do Fator Xa ou anticoagulação a pleno com heparina de baixo peso molecular;
- PAS>185mmHg ou PAD >110mmHg refratária ao tratamento antihipertensivo;
- Suspeita clínica de hemorragia subaracnóide ou dissecção aguda de aorta;
- Cirurgia intracraniana, AVCI ou trauma craniano grave nos últimos 3 meses;
- História de hemorragia intracraniana prévia;
- Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias.

#### Critérios de Exclusão relativos

Experiências recentes sugerem que em algumas circunstâncias, pesando o risco-benefício, pacientes podem receber com cuidado, trombólise EV com 1 ou mais contraindicações relativas:

- Gravidez;
- Cirurgia de grande porte, procedimento invasivo ou trauma grave nas últimas 2 semanas;
- Infarto do miocárdio recente (3 meses).

**Tabela 2. Regime de tratamento do AVCI agudo com trombolítico IV**

---

1. Transferir o paciente para a Unidade de Tratamento Intensivo ou para Unidade de AVC;
  2. Iniciar a infusão de tPA IV 0,9 mg/Kg administrando 10% da dose em bolus em 1 minuto e o restante em 1 hora. Não exceder a dose máxima de 90 mg (dose 0,6 mg/kg em casos selecionados);
  3. Não administrar heparina, antiagregante plaquetário ou anticoagulante oral nas primeiras 24 horas do uso do trombolítico;
  4. Manter o paciente em jejum por 24 horas pelo risco de hemorragia e necessidade de intervenção cirúrgica de urgência;
  5. Exame neurológico (escore NIHSS) a cada 15 minutos durante a infusão, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e, após, a cada hora até completar 24 horas;
  6. Monitorizar a PA a cada 15 minutos nas primeiras 2 horas, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e depois a cada hora até completar 24 horas de tratamento;
  7. Se a PA estiver acima de 180/105: iniciar esmolol ou nitroprussiato IV e manter os níveis os mais próximos desses valores (manter PAS entre 160 e 180);
  8. Monitorizar a PA a cada 15 minutos durante o tratamento com antihipertensivos. Observar hipotensão;
  9. Se houver qualquer suspeita de hemorragia intracraniana, suspender o tPA e solicitar uma TC de crânio com urgência, hemograma, TP, TTPA, plaquetas e fibrinogênio;
  10. Após as 24 horas do tratamento trombolítico, o tratamento do AVC segue as mesmas orientações do paciente que não recebeu trombólise, isto é, antiagregante plaquetário ou anticoagulação.
- 

### **2.11. Medidas para restaurar o fluxo sanguíneo cerebral: trombectomia mecânica**

Apesar do indiscutível benefício do tPA para pacientes selecionados seguindo os critérios acima citados, ainda havia uma considerável parcela de pacientes (25-30%), com oclusão de grande vaso (artéria carótida interna - ACI, artéria cerebral média – ramo M1 e artéria basilar), que apresentavam baixíssimas taxas de recanalização (4-8% para artéria carótida interna – Figura 3)<sup>65</sup> e grandes índices de mortalidade e incapacidade quando tratados apenas com tPA, com

bons desfechos funcionais sendo alcançados por apenas 25% dos pacientes, na melhor das hipóteses,<sup>66</sup> deixando clara a necessidade de uma nova modalidade terapêutica.

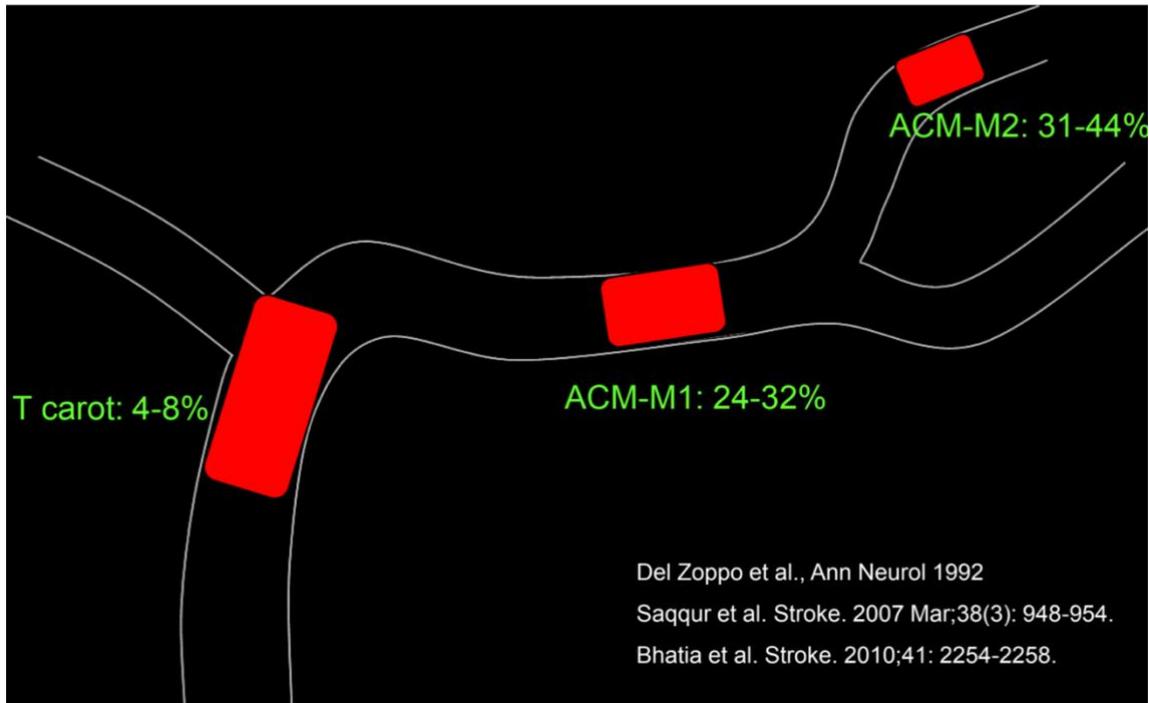


Figura 3. Taxas de recanalização com tPA divididas por segmento acometido

### 2.11.1. Estudos neutros

Em 2013, três publicações, quase simultâneas, relataram os resultados neutros de 3 estudos randomizados (Synthesis Expansion,<sup>67</sup> *Interventional Management of Stroke (IMS) III*<sup>68</sup> e *Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy [MR-RESCUE]*<sup>69</sup>) comparando a terapia de trombólise IV com o tratamento endovascular do AVC isquêmico agudo, quase levando à conclusão errônea de que o tratamento endovascular não tinha lugar no manejo do AVC isquêmico. As principais críticas a esses estudos foram: longos período de inclusão por dificuldade no recrutamento de pacientes em um período em que a trombectomia mecânica ainda não era um tratamento validado, pequeno número de pacientes por centro por ano (baixo volume e experiência), ausência de requisitos de imagem vascular para detectar o sítio de oclusão, nenhuma

avaliação de viabilidade tecidual por métodos de perfusão, comparação de tPA IV com TM sozinha ao invés do tratamento combinado, heterogeneidade das técnicas utilizadas além de realização dos procedimentos com cateteres de primeira geração (já ultrapassados na época de publicação dos estudos).

A análise desses estudos mostrou claramente que a seleção dos pacientes (estado clínico, extensão inicial da lesão isquêmica, demonstração da oclusão arterial, avaliação de tecido salvável) e os métodos terapêuticos avaliados eram elementos chave que deveriam ser abordados no desenho de estudos futuros.

### **2.11.2. Novos dispositivos**

Os dispositivos *stent retriever* de nova geração (*Solitaire FR* e o *Trevo ProVue Retriever*) foram estudados em dois pequenos ensaios clínicos randomizados,<sup>70,71</sup> que mostraram taxas de recanalização significativamente melhores em comparação com o dispositivo MERCI (mais antigo); de fato, o estudo SWIFT<sup>70</sup> foi interrompido precocemente devido a uma superioridade de recanalização com Solitaire (83% vs 48,1% com MERCI), bem como redução da mortalidade em 3 meses (17,2% vs 38,2%) e melhor desfecho funcional em 90 dias.

### **2.11.3. Novas evidências – Estudos positivos**

O cenário da terapia endovascular no AVC isquêmico agudo mudou radicalmente após as publicações sequenciais de 5 estudos pivotais<sup>14-18</sup> testando dispositivos *de stent retriever* de nova geração (entre dezembro de 2010 e fevereiro de 2015), que mostraram a superioridade consistentemente clara da trombectomia mecânica sobre o melhor tratamento clínico na redução da incapacidade em 90 dias em pacientes com AVC isquêmico devido à oclusão de grandes vasos da circulação anterior, medido pela Escala de Rankin modificada (mRS; medida de resultado primário). O primeiro estudo a ser publicado foi o *Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute*

*Ischemic Stroke* (MR CLEAN)<sup>14</sup> na Holanda, com estudos subsequentes todos interrompidos precocemente devido à eficácia e perda de *equipoise*.

#### **2.11.4. Desenho dos estudos e critérios de Seleção**

Todos os estudos consistiram em ensaios clínicos randomizados, que focaram na seleção de pacientes com confirmação de oclusão na ACI ou ACM proximal por meio de imagem vascular intracraniana. O uso de *stent retrievers* de segunda geração (*Solitaire FR*, *Solitaire 2* e *Trevo Pro*) foi consistente entre os 5 estudos. O tempo desde o início dos sintomas até o recrutamento foi de 6-8 h, sendo que o *Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke* (ESCAPE)<sup>15</sup> recrutou 15,5% dos pacientes entre 6 e 12 h. Os estudos se basearam em angiotomografia (ATC), angioressonância (ARM) ou angiografia por subtração digital para confirmar a oclusão vascular, enquanto o *Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial Therapy* (EXTEND IA)<sup>17</sup> foi além, usando perfusão por TC (CTP) para incluir pacientes de acordo com o perfil de *mismatch* (diferença entre tecido potencialmente salvável e tecido inviável) e o volume do *core* (área já infartada) isquêmico. O estudo MR CLEAN<sup>14</sup> foi considerado como tendo os critérios mais inclusivos, pois não utilizou o Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) para excluir pacientes, enquanto o ESCAPE<sup>15</sup> optou por usar a circulação colateral como critério.

#### **2.11.5. Ensaios clínicos e meta-análises – Circulação anterior**

O holandês MR CLEAN<sup>14</sup> usou a nova geração de *stent retrievers* em 81,5% de seu grupo intervenção e mostrou que 32,6% deles, em comparação com 19,1% do grupo controle, alcançou uma pontuação de 0-2 (independência funcional) na escala de Rankin modificada ( $p < 0,01$ ), com um OR ajustado de 2,16 (95% IC 1,39-3,38), e NNT 8,0. A mortalidade do grupo intervenção foi de 18,4%, sem diferença estatística quando comparada com o controle, e consistente com outros estudos posteriores. Hemorragia intracraniana sintomática (HICs) aconteceu em 7,7% do grupo intervenção, novamente sem diferença estatística quando comparada ao braço controle.

O estudo ESCAPE,<sup>15</sup> no Canadá, foi interrompido precocemente após uma análise interina não planejada que aconteceu em decorrência da publicação do estudo MR CLEAN. ESCAPE utilizou o *stent Solitaire* em 86.7% dos pacientes submetidos a trombectomia mecânica. Ele demonstrou um resultado favorável (mRS 0-2) em 53% do grupo intervenção, comparado com 29.3% do grupo de controle ( $p < 0,001$ ). Houve um OR ajustado de 3,1 (95% IC 2,0-4,7) favorecendo o grupo intervenção para maior chance de melhora em 1 ponto no mRS em 90 dias ( $p < 0,001$ ). O NNT foi 4, com mortalidade de 10,4 e 19,0% entre os braços de intervenção e controle ( $p = 0,04$ ). HICs foi 3,6% no grupo intervenção, sem diferença significativa.

Na Austrália, o EXTEND IA<sup>17</sup> utilizou *Solitaire* FR em 77,1% dos seus pacientes. O estudo foi encerrado após a randomização de apenas 70 pacientes, com resultados mostrando que o grupo intervenção alcançou um melhor resultado funcional em 90 dias com relação ao grupo controle. O OR foi de 2,0 (IC 95% 1,2-3,8;  $p = 0,006$ ) em favor da trombectomia. A proporção de pacientes que atingiram um mRS  $\leq 2$  no grupo intervenção versus o grupo controle foi de 71% versus 40%, respectivamente [OR 4,2 (95% IC 1,4-12);  $p = 0,01$ ]. O NNT foi de 2.8 para uma melhora de 1 ponto na escala de Rankin modificada. A taxa de mortalidade foi de 9% no grupo intervenção e não foi estatisticamente diferente do controle. Nenhum paciente do grupo intervenção apresentou HICs, mas a amostra do estudo foi muito pequena para se tirar qualquer conclusão quanto a isso.

*Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME)*<sup>16</sup> utilizou dispositivos *Solitaire* FR e *Solitaire* 2 em 89% de seus pacientes e foi conduzido nos Estados Unidos e Europa. O estudo foi interrompido pelo *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) depois que uma análise interina demonstrou benefício além do esperado para os pacientes tratados no braço intervenção. O estudo recrutou um total de 196 pacientes e também comparou desfechos entre o melhor tratamento clínico (incluindo trombólise IV) e tratamento clínico acrescido da trombectomia mecânica. O grupo intervenção alcançou resultados favoráveis (mRS 0-2) em

60% dos casos, comparado a 35% do grupo controle [OR ajustado 2.03 (95% IC 1,36-3,03);  $p < 0,001$ ]. O NNT foi de 4 para atingir independência funcional e 2.6 para melhora de um ponto na escala de Rankin. Não houve diferença estatística em HICs ( $p = 0,50$ ) ou mortalidade ( $p = 0,12$ ).

Na Espanha, o *Endovascular Revascularization with Solitaire Device versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke within 8h* (REVASCAT)<sup>18</sup> foi precocemente interrompido, logo após as publicações de ESCAPE, EXTEND IA e MR CLEAN, por resultarem em uma perda de *equipoise* e não por qualquer análise interina. Na análise ordinal da escala de Rankin modificada o OR ajustado foi de 1.7 (95% CI 1.05-2.8) em favor da intervenção. Ao comparar o grupo intervenção com o grupo controle, a proporção de pacientes que ficou funcionalmente independente (mRS 0-2) foi de 43.7% versus 28.2%, respectivamente [OR ajustado 2,1 (IC 95% 1.1-4.0)]. Um escore final TICl 2b-3 (recanalização bem sucedida) foi atingido em 65,7% do grupo intervenção. O NNT foi de 6.5 para prevenir incapacidade ou morte. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada em relação a mortalidade ou HICs quando comparados os dois grupos.

Mais evidências foram acumuladas após a primeira meta-análise de pacientes individuais destes cinco estudos. *Highly Effective Reperfusion Avaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials* (HERMES)<sup>71</sup> analisou dados de 1.287 pacientes e esclareceu o efeito de tratamento da trombectomia mecânica em importantes subgrupos clínicos e radiológicos de pequena amostragem nos estudos individuais. HERMES mostrou que a proporção de pacientes que alcançaram independência funcional (mRS 0–2) em 90 dias foi de 46.0% na trombectomia mecânica e 26.5% no grupo controle, com as taxas semelhantes de administração de tPA em ambos os grupos. O NNT para redução de pelo menos um ponto na escala de Rankin foi de 2,6. A mortalidade em 90 dias e o risco de hemorragia intracerebral sintomática não diferiram entre os grupos. O benefício permaneceu consistente em subgrupos de pacientes, como aqueles que não receberam tPA, inclusive sendo ligeiramente maior naqueles com mais de 80 anos de idade. A gravidade do evento, medida pela escala do NIHSS, foi um fator prognóstico, porém não modificador do efeito do tratamento. Não houve

benefício claro para os pacientes com ASPECTS <5 incluídos, mas a amostra desses pacientes foi muito limitada.

Uma segunda meta-análise<sup>72</sup> dos mesmos estudos demonstrou que o tempo até a reperfusão bem sucedida é altamente associado ao desfecho funcional, com bons resultados quando a tromboectomia foi realizada até 7,3 horas após o início dos sintomas, mas com benefício claramente maior com intervenções mais precoces (<3 horas) (Figura 4) Para cada 4 minutos de tempo perdido da chegada até a reperfusão, um 1 em cada 100 pacientes tiveram pior desfecho funcional (Figura 5). Notou-se também uma menor perda benefício (para o mesmo tempo transcorrido até a reperfusão) em pacientes com maior volume de infarto (core) na chegada (ASPECTS 7-8) com relação aos menores (ASPECTS 9–10), reafirmando a ideia de que, assim como para tPA, a celeridade na realização da tromboectomia mecânica é a chave para alcançar os melhores resultados possíveis. No entanto, a janela de tempo para tratamento pode ser maior para aqueles com menor core isquêmico.

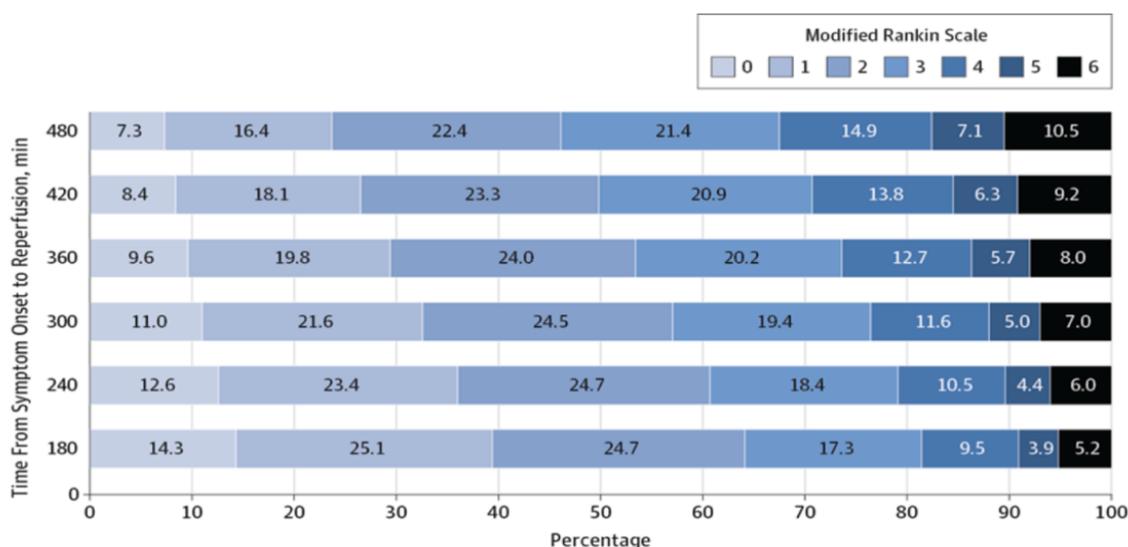


Figura 4. Relação entre tempo do início dos sintomas no tratamento e desfecho funcional

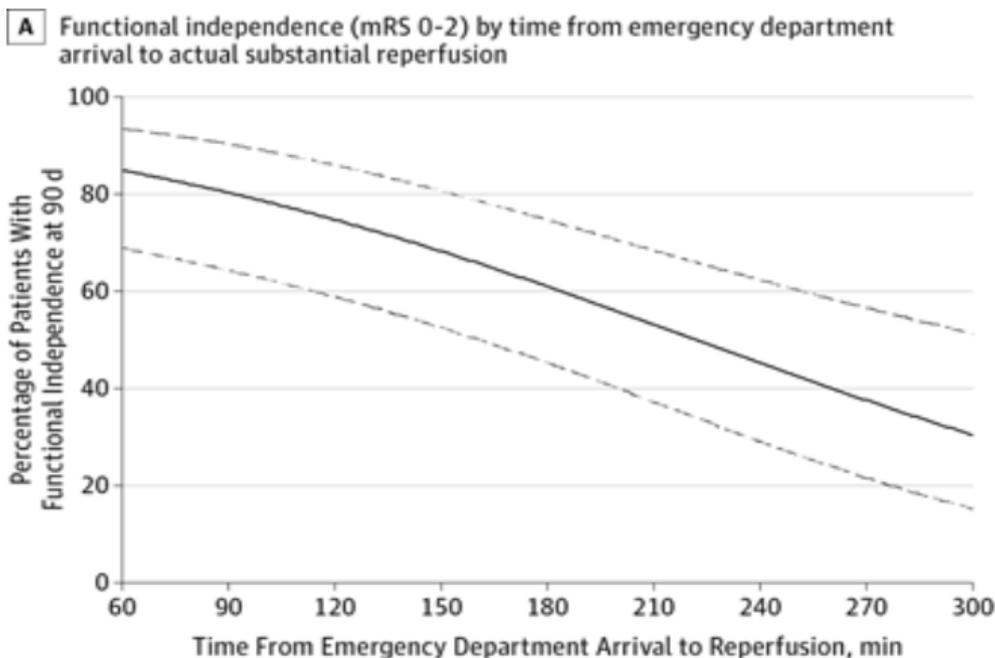


Figura 5. Relação entre tempo porta-reperfusão e desfecho funcional

#### 2.11.6. Expansão da janela de tempo – Conceito da janela de tecido

Estudos não randomizados sugeriam, há mais de 10 anos, que pacientes com *mismatch* (diferença entre o volume de tecido cerebral que pode ser recuperado e o volume de cérebro já infartado) radiológico, avaliado pela CTP, poderiam se beneficiar da reperfusão pela trombectomia mecânica mesmo quando ela se dava mais de 6 horas após o último horário em que o paciente foi visto bem pela última vez.<sup>73-75</sup> No entanto, estudos prospectivos com critérios de inclusão e exclusão claramente definidos foram publicados apenas em 2018. Dois ensaios clínicos – DAWN<sup>36</sup> (*DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo*) e DEFUSE-3<sup>37</sup> (*Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging*) demonstraram que a trombectomia em pacientes selecionados com oclusão de grandes vasos da circulação anterior é eficaz e segura até 24 horas após a última vez em que o paciente foi visto bem. Esses resultados mostraram de forma categórica que uma janela de tempo engessada para tratamento de AVC já era um conceito ultrapassado.

O estudo DAWN<sup>36</sup> investigou a segurança e eficácia da trombectomia mecânica realizada 6–24 horas após o início do AVC isquêmico, incluindo AVCs percebidos ao despertar. Os critérios de inclusão foram complexos, sendo recrutados pacientes com: oclusão da ACI intracraniana ou ACM proximal demonstrado por angiotomografia computadorizada ou angiografia por ressonância magnética. Era necessário um *mismatch* entre o déficit clínico e o volume do infarto. Os critérios utilizados para definir o *mismatch* foram definidos de acordo com a idade (<80 anos ou ≥80 anos). No grupo mais velho, os pacientes tiveram uma pontuação ≥10 na escala do NIHSS e um volume de infarto inferior a 21 ml. Os pacientes do grupo mais jovem tiveram uma pontuação ≥10 no NIHSS e um volume de infarto menor que 31ml ou tiveram uma pontuação ≥20 no NIHSS e um volume de infarto entre 31ml e 51ml. O volume do infarto foi avaliado por RM ponderada em difusão (DWI) ou TC perfusão e foi medido com o uso de software automatizado especial (RAPID, iSchemaView). Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos para trombectomia ou tratamento padrão. Todos os procedimentos foram realizados com *stent retriever* Trevo.

Os desfechos coprimários foram a pontuação média para incapacidade na escala modificada de Rankin ponderada pela utilidade (que varia de 0 [morte] a 10 [sem sintomas ou incapacidade]) e a taxa de independência funcional (mRS 0-2) aos 90 dias. Aos 31 meses, após 206 pacientes, o recrutamento do estudo foi precocemente interrompido devido aos resultados de uma análise interina pré-especificada. A pontuação média na escala de Rankin modificada ponderada pela utilidade em 90 dias foi de 5,5 no grupo trombectomia e 3,4 no grupo controle. A taxa de independência funcional em 90 dias foi de 49% no grupo trombectomia e 13% no grupo controle. As taxas de hemorragia intracraniana e mortalidade não diferiram significativamente entre os dois grupos.

Já o DEFUSE-3<sup>37</sup> randomizou pacientes com oclusão da ACM proximal ou com oclusão da ACI (cervical ou intracraniana), tamanho inicial do infarto <70ml e uma relação entre o volume de tecido salvável na imagem de perfusão e o volume do infarto ≥ 1.8. Não houve limiar de déficit clínico de acordo com a escala NIHSS. Os pacientes foram randomizados para trombectomia com

cuidados médicos padrão ou apenas cuidados médicos padrão. Os pacientes foram inscritos de 6 h a 16 h após terem sido vistos bem pela última vez.

O desfecho primário foi a distribuição ordinal na escala de Rankin modificada em 90 dias. Para avaliação do volume do infarto, o software RAPID também foi usado. Todos os dispositivos de trombectomia aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) foram permitidos. O estudo também foi encerrado precocemente por eficácia, depois que 182 pacientes foram randomizados. A trombectomia foi associada a uma mudança favorável na distribuição dos resultados funcionais na escala modificada de Rankin em 90 dias (OR ajustado 3.36; 95% IC, 1,96-5,77;  $P < 0.001$ ) e uma maior porcentagem de pacientes que eram funcionalmente independentes, definida como uma pontuação na escala modificada de Rankin de 0–2 [(45% vs. 17% para a trombectomia vs. grupo controle, respectivamente) RR, 2,67; 95% IC, 1,60-4,48;  $P < 0,001$ ]. A taxa de mortalidade em 90 dias foi de 14% no grupo de terapia endovascular e 26% no grupo controle ( $p = 0.05$ ). Não houve diferença significativa para hemorragia intracraniana.

O grande tamanho de efeito do tratamento (NNT = 3) dentro da janela de 6-24h em pacientes selecionados por neuroimagem avançada (RM ou CTP) abriu margem para questionamentos sobre se uma parcela maior de pacientes deveria ser considerada ou se uma seleção usando imagens mais simples (baseada em TC sem contraste) poderia ser aplicada. Em pacientes com AVCs não presenciados ou notados ao despertar, a convenção de considerar o início do AVC como a última vez que o paciente estava bem pode ser excessivamente conservadora em pacientes cujo início real dos sintomas ocorreu muito depois de terem sido vistos pela última vez ou terem ido dormir. Mesmo entre os pacientes com AVC de início testemunhado, uma proporção razoável terá um *core* isquêmico de crescimento lento devido ao excelente fluxo sanguíneo colateral (progressor lento). Recentemente, foi sugerido que uma TC sem contraste relativamente normal na janela de tempo de 6-24h pode ser suficiente para identificar rapidamente pacientes que podem se beneficiar de TM.<sup>76</sup> A aplicabilidade dessa metodologia, acrescida à correlação da imagem com o exame neurológico (*mismatch* clínico-radiológico) está sendo testada em um

ensaio clínico randomizado em andamento no Brasil, RESILIENT-EXTEND (NCT04256096).

### **2.11.7. Trombectomia para oclusões da circulação posterior – Artéria Basilar**

A oclusão da artéria basilar (OAB) é o subtipo de AVC de maior gravidade, com alta taxa de morbidade e mortalidade. Felizmente, é menos comum, respondendo por 10% das oclusões de grandes vasos e aproximadamente 1% de todos os AVCIs.<sup>77</sup> O diagnóstico clínico de oclusão da basilar é muitas vezes atrasado devido a múltiplos fatores, incluindo a baixa sensibilidade de escalas pré-hospitalares, atraso na avaliação intra-hospitalar por sintomas inespecíficos, achados de exames muitas vezes limitados e não diagnósticos, além de apresentações que mimetizam outras entidades.<sup>78</sup> O exame físico assertivo de pacientes com OAB é desafiador, pois aproximadamente 40% estão em coma na apresentação inicial.<sup>79</sup> Em um estudo retrospectivo comparando OAB e oclusões da artéria cerebral média esquerda (ACME), apenas 38% dos pacientes foram diagnosticados corretamente no atendimento inicial no grupo OAB em comparação com 90% no grupo de oclusão da ACME. Além disso, o grupo OAB apresentou um tempo médio mais longo desde a chegada ao pronto-socorro até o diagnóstico em comparação com o grupo ACME (8 h 24 min vs. 1 h 23 min;  $p < 0,001$ ).<sup>80</sup> OAB não tratada tem uma taxa de mortalidade muito alta, de até 90%. A trombólise intra-arterial diminui a mortalidade para aproximadamente 50%, e o fator prognóstico mais importante para alcançar um bom desfecho é a recanalização precoce.<sup>81</sup>

#### **2.11.7.1. Tratamento endovascular**

Pacientes com OAB que apresentam AVC clinicamente grave, mas não tem grandes áreas de infarto estabelecidas na neuroimagem, podem ser os candidatos ideais para o tratamento. Os benefícios da TM sobre o melhor tratamento clínico para oclusão de grandes vasos da circulação anterior estão

bem estabelecidos e com evidências robustas.<sup>71</sup> Este não é o caso para circulação posterior, onde existem várias lacunas de conhecimento, particularmente na seleção de pacientes. O *Basilar artery international cooperation study* - BASICS<sup>82</sup> comparou a terapia endovascular com o melhor tratamento clínico em 300 pacientes com OAB incluídos dentro de 6 h do início dos sintomas. Trombólise endovenosa foi utilizada em 78.6% dos pacientes do grupo endovascular e em 79.5% dos pacientes do grupo clínico. O tratamento endovascular foi iniciado em média 4.4 horas após o início do AVC. Entre os grupos, não houve diferença significativa no alcance de um bom desfecho funcional, definido como um escore de Rankin  $\leq 3$ , em 90 dias [68 de 154 pacientes (44,2%) no grupo endovascular e 55 de 146 pacientes (37,7%) no grupo controle (RR, 1,18; 95% IC, 0,92 a 1,50)] ou nas taxas de hemorragia intracraniana sintomática [4,5% dos pacientes da terapia endovascular e em 0,7% daqueles do grupo controle (RR, 6,9; IC 95%, 0,9 a 53,0)]. No entanto, houveram várias limitações deste estudo. Quase 30% dos pacientes elegíveis (124 de 424) não foram recrutados, e 79% deles (98 de 124) acabaram sendo tratados, sugerindo a possibilidade de viés de seleção. Além disso, o estudo perdeu poder estatístico pelo recrutamento aquém do esperado.

Resultados muito semelhantes foram apresentados no *Endovascular Treatment versus Standard Medical Treatment for Vertebrobasilar artery occlusion* - BEST<sup>83</sup> Foram randomizados 131 pacientes dentro de 8 h do início dos sintomas em 28 centros na China. O baixíssimo recrutamento e altos índices de *crossover* fizeram com que o estudo fosse precocemente encerrado. Na análise de intenção de tratar, não houve diferença na proporção de pacientes com mRS  $\leq 3$  em 90 dias (42% no grupo intervenção vs. 32% no grupo controle; OR ajustado 1.74; IC 95% 0.81-3.74). As limitações deste estudo incluíram um pequeno tamanho de amostra, baixa adesão ao braço de estudo designado e uma queda progressiva no recrutamento. Um terço dos pacientes elegíveis recusou a participação no estudo. Semelhante ao BASICS, isso pode ter introduzido um viés de seleção.

Dois estudos de terapia endovascular na OAB foram publicados em 2022, novamente conduzidos na China. *Basilar Artery Occlusion CHinese*

*Endovascular Trial* - BAOCHE<sup>84</sup> e *Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion* - ATTENTION<sup>85</sup> lançaram um novo ânimo para essa modalidade de tratamento na OAB. Estes são os primeiros estudos a mostrar a eficácia da terapia endovascular quando comparada ao melhor tratamento clínico. No estudo BAOCHE,<sup>84</sup> foram randomizados 217 pacientes com oclusão confirmada em exame de imagem vascular e que se apresentaram dentro de 6 a 24 horas desde a última vez visto bem. A média de idade foi de 64 anos e mediana do NIHSS foi 20. Pacientes com grandes áreas de infarto já visíveis na TC de crânio da admissão foram excluídos. O estudo foi precocemente interrompido na primeira análise interina por superioridade da trombectomia, com 46% dos pacientes no braço intervenção alcançando um mRS 0-3 em 90 dias em comparação com 24% no grupo controle (OR ajustado 1,81; 95% IC, 1,26-2,60;  $p < 0,001$ ). A taxa de mortalidade no braço intervenção foi de 31% em comparação com 42% no grupo controle (RR ajustado 0,75; 95% IC, 0,54-1,04). Hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 6% do grupo intervenção, comparado a 1% no grupo controle (RR ajustado 5,18; 95% IC, 0,64-42,18). O NNT foi 4.5.

Além disso, o estudo ATTENTION<sup>85</sup> recrutou 340 pacientes com OAB confirmada em imagem vascular, com até 12 horas do início dos sintomas. A média de idade foi de 67 anos e todos os pacientes tiveram um NIHSS  $\geq 10$ , com uma mediana de 24. Um bom desfecho funcional (mRs 0-3) foi alcançado por 46% dos pacientes no braço intervenção em comparação com 23% no braço controle (RR ajustado 2,06; 95% IC, 1,46-2,91,  $p < 0,001$ ). O NNT 4. A taxa de mortalidade em 90 dias com tratamento endovascular também foi menor quando comparada ao braço de controle [37% no grupo trombectomia e 55% no grupo controle (RR ajustado, 0,66; 95% IC, 0,52-0,82)]. Embora promissores, talvez a maior limitação de ambos os estudos seja a baixa generalização, pois ambos incluíram apenas pacientes asiáticos.

## **2.11.8. Outros aspectos clínicos envolvidos no tratamento**

### **2.11.8.1. Modalidade anestésica**

Atualmente, a estratégia anestésica empregada [geral versus local (sedação consciente), varia grandemente entre os centros de AVC. Cada estratégia tem vantagens e desvantagens potenciais. A anestesia geral reduz o desconforto e a movimentação do paciente, podendo facilitar os aspectos técnicos do procedimento. Por outro lado, a sedação consciente permite monitoramento neurológico contínuo para complicações e evita qualquer risco potencial de agentes anestésicos gerais. Existem dados observacionais, randomizados e inclusive meta-análises ainda conflitantes sobre o tema. Alguns demonstrando benefício da anestesia geral,<sup>86</sup> que foram criticados pela baixa taxa de reperfusão no grupo da sedação consciente e por aplicarem protocolos muito estritos e pouco reprodutíveis de controle da pressão arterial no mundo real, e outros que favoreceram a sedação consciente,<sup>87</sup> mas foram confundidos pela indicação de anestesia geral em paciente mais gravemente acometidos. Além disso, dois ensaios clínicos randomizados recentes<sup>88,89</sup> sugeriram que a anestesia geral e a sedação consciente são igualmente seguras. Assim, qualquer uma das abordagens atualmente parece razoável e a escolha deve ser guiada pela consideração cuidadosa e individual de cada paciente (por exemplo, agitação, estabilidade neurológica ou hemodinâmica, facilidade de acesso vascular, etc.).

### **2.11.8.2. Pressão arterial**

Com base em vários ensaios clínicos randomizados neutros de redução da pressão arterial, as diretrizes sugerem que a redução da pressão arterial no AVC isquêmico agudo seja adiada, pelo menos por 24-48 horas, a menos que esteja gravemente elevada (>220/120 mmHg ou >200/ 100 mm Hg com lesão renal aguda, dissecação aórtica, isquemia cardíaca, encefalopatia hipertensiva ou edema pulmonar).<sup>5</sup> Na trombectomia, haviam poucos balisadores específicos

para orientar como a pressão arterial deve ser controlada antes, durante e após o procedimento, mas já tínhamos evidências de que a hipotensão perioperatória estava associada a piores resultados funcionais, presumivelmente devido a reduções no fluxo sanguíneo colateral e aumento da área de infarto antes da reperfusão.<sup>90-92</sup> Sugeriu-se que o pior resultado funcional (mRS>2) em 90 dias associado à anestesia geral em alguns estudos poderia estar relacionado à pressão arterial geralmente mais baixa (geralmente <140 mm Hg sistólica)<sup>93</sup>

Recentemente publicado, o *Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke* - ENCHANTED 2/MT<sup>94</sup> randomizou 821 pacientes e foi interrompido precocemente devido a preocupações de eficácia e segurança. Quatrocentos e sete participantes foram designados para o grupo de tratamento mais intensivo (PAS <120mmHg) e 409 para o grupo de tratamento menos intensivo (PAS entre 140-180mmHg). A probabilidade de pior desfecho funcional foi maior no grupo de tratamento mais intensivo do que no grupo de tratamento menos intensivo [OR 1,37 (IC 95% 1,07–1,76)]. Comparado com o grupo de tratamento menos intensivo, o grupo de tratamento mais intensivo apresentou deterioração neurológica mais precoce [OR 1,53 (IC 95% 1,18–1,97)] e maiores índices de incapacidade significativa em 90 dias [OR 2,07 (95% IC 1,47–2,93)], mas não houve diferenças significativas em hemorragia intracerebral sintomática ou mortalidade entre os grupos. Portanto, o controle intensivo da PAS para menos de 120 mmHg deve ser evitado para prevenir piora do comprometimento e da recuperação funcional de pacientes que receberam trombectomia mecânica para AVCi agudo por oclusão intracraniana de grandes vasos porém, situações específicas (por exemplo, estenose extracraniana ou intracraniana crítica com falência hemodinâmica ou sangramento intracraniano pós-procedimento) podem exigir diferentes metas de pressão arterial e os alvos ideais ainda não são completamente conhecidos.

### **2.11.8.3. Tratamento antitrombótico**

Há pouca evidência específica de qualidade sobre o tratamento antitrombótico ideal durante e após a trombectomia mecânica. A anticoagulação precoce

geralmente não é recomendada no AVC isquêmico agudo devido ao risco de hemorragia intracraniana. A aspirina não é recomendada dentro das primeiras 24 horas após a administração do tPA IV, mas deve ser iniciada dentro de 24 a 48 horas após o ictus. Ensaios clínicos randomizados e registros não fornecem dados ou recomendações consistentes sobre o uso de antitrombóticos na trombectomia mecânica. Alguns centros administram uma dose única de heparina para o procedimento, outros optam por diluir a heparina em soro fisiológico e gotejá-la pela ponta do cateter de maneira contínua durante o procedimento. Se não houver implante de stent, após 24 horas de estabilidade clínica e exclusão de hemorragia significativa por neuroimagem, pode ser administrada dose de ataque de aspirina (300 mg), seguida de prevenção secundária específica de longo prazo. Isso dependerá do mecanismo do AVC: geralmente clopidogrel ou aspirina para não cardioembólicos e anticoagulação oral para fibrilação atrial ou outras fontes cardioembólicas. Se um *stent* for implantado, é recomendado o início precoce de tratamento com aspirina e clopidogrel (ou dupla terapia antiplaquetária equivalente) por pelo menos 3 a 6 meses. Para *stents* implantados em pacientes que necessitam de anticoagulação perene, mantém-se apenas um agente antiplaquetário associado à anticoagulação para prevenção secundária de longo prazo, por não mais do que 3-6 meses.

#### **2.11.9. Interação com o tPA**

Todos os estudos pivotais compararam a trombectomia mecânica com o melhor tratamento clínico, que incluía trombólise IV em todos os pacientes elegíveis. Além disso, também demonstraram que a trombectomia mecânica por si só é uma terapia eficaz para o AVC isquêmico agudo, melhorando também os desfechos entre os pacientes inelegíveis para tPA IV.<sup>71</sup> Se a utilização isolada de trombectomia mecânica é tão boa quanto, pior ou melhor do que o pré-tratamento com tPA IV entre pacientes elegíveis e com oclusão de grande vaso, tornou-se uma questão de debate. Como todos os pacientes com oclusão proximal elegíveis para trombólise nos principais estudos efetivamente receberam tPA antes de serem submetidos a trombectomia mecânica, as

recomendações americanas e europeias atuais defendem que trombólise deve ser oferecida a todos os pacientes elegíveis a esse tratamento antes da trombectomia mecânica.<sup>5,95</sup>

Existem diversos argumentos a favor da terapia ponte com trombólise IV. Em prol do tPA, pode-se citar a possibilidade de reperfusão precoce pela capacidade da trombólise ser iniciada mais rapidamente do que a trombectomia e ter o potencial de recanalizar oclusões proximais. Uma meta-análise encontrou recanalizações completas, dentro 3 horas após o início de tPA IV, em 21% das oclusões M1, 38% das oclusões M2 e em 4% das oclusões da artéria carótida interna.<sup>96</sup> No entanto, na prática clínica, a recanalização pode não ocorrer cedo o suficiente para evitar a necessidade do procedimento. A recanalização precoce também foi observada nos principais estudos de trombectomia mecânica<sup>14-18</sup>, pelo número de pacientes referenciados no modelo *drip-and-ship* (transporte ao centro de maior complexidade enquanto recebe trombólise IV), e sua relação com o maior tempo de exposição ao tPA. Isso tem grandes implicações no resultado porque a recanalização precoce está claramente relacionada a melhores desfechos clínicos.<sup>97</sup> Outros motivos que favorecem a administração do tPA antes da trombectomia mecânica são: sua função teórica de “amolecer” o trombo e facilitar o procedimento endovascular, fazendo com que seja necessário um menor número de passagens, tempos menores de procedimento, menores custos e maiores taxas de reperfusão bem sucedida; chance de reperfusão mesmo em procedimentos falhos ou trombos inacessíveis por adversidades técnicas ou anatômicas; possibilidade de reperfusão de ramos distais e microcirculação, que não são alcançados pelos dispositivos atualmente disponíveis.

Os argumentos contrários à administração de tPA antes da trombectomia mecânica são as suas baixas taxas de efetividade na maioria dos pacientes com oclusões de grande vaso com alta carga trombótica;<sup>98</sup> maiores riscos de sangramento (intracraniano, sistêmico e no sítio de acesso), que inclusive podem suplantam os benefícios em populações com o conjunto de determinados fatores de risco como idade avançada, AVCs extensos, hiperglicemia, doença renal crônica; leucoaraiose e microsangramentos,<sup>63,63,99</sup> impedimento do

intervencionista que realiza o procedimento em usar outras drogas antitrombóticas (muitas vezes necessárias) como heparina, antagonistas do receptor da glicoproteína IIb/IIIa e outros agentes antiplaquetários; risco de embolização distal (para um ramo inacessível) do trombo por friabilidade causada pelo trombolítico;<sup>100</sup> e os custos agregados ao tratamento.

Pelo menos quatro ensaios clínicos randomizados<sup>101-104</sup> tentaram provar a não inferioridade da trombectomia mecânica direta (sem trombólise com alteplase mesmo em pacientes elegíveis) comparada ao tratamento padrão (trombólise e trombectomia). Os Chineses *Direct Intra-arterial Thrombectomy in Order to Revascularize AIS Patients With Large Vessel Occlusion Efficiently in Chinese Tertiary Hospitals* - DIRECT MT<sup>101</sup> e *Direct Endovascular Thrombectomy vs Combined IVT and Endovascular Thrombectomy for Patients With Acute Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation* - DEVT<sup>102</sup> atingiram seus desfechos primários porém, foram duramente criticados pela ampla margem de não inferioridade pré-especificada que permitia diferenças absolutas de efeito de até 10% no grupo trombectomia direta, além de terem recrutado apenas pacientes de origem asiática, que sabidamente têm maior incidência de aterosclerose intracraniana, o que pode restringir o benefício do trombolítico isoladamente. O estudo *Direct Mechanical Thrombectomy in Acute LVO Stroke* - SKIP<sup>103</sup> conduzido no Japão, mostrou resultados semelhantes mas não atingiu significancia estatística para não inferioridade. O europeu *Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands* (MR CLEAN) No IV<sup>104</sup> não conseguiu demonstrar superioridade ou não inferioridade da trombectomia direta, nos desfechos funcionais em 90 dias (medidos pela escala de Rankin), quando comparada a terapia ponte com tPA. Outros dois estudos, *Bridging Thrombolysis Versus Direct Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke* (SWIFT-DIRECT) e *Randomized Controlled Trial of DIRECT Endovascular Clot Retrieval Versus Standard Bridging Thrombolysis With Endovascular Clot Retrieval* (DIRECT-SAFE), já foram concluídos (mas ainda não publicados) e também não conseguiram atingir as margens determinadas de não inferioridade de tratamento.

Alguns pontos importantes a serem enfatizados são o fato de todos os estudos citados terem sido conduzidos em centros de excelência, com protocolos e fluxos de atendimento bem estabelecidos, terem neurointervencionistas e salas de hemodinâmica imediatamente disponíveis no local e apenas incluírem pacientes que chegaram diretamente ao centro avançado. Todas essas características tornam os resultados dos grupos de trombectomia direta muito pouco reprodutíveis, principalmente em países de terceiro mundo, como o Brasil. Com isso, ainda é recomendado que se ofereça o tratamento trombolítico a todos os pacientes elegíveis e se individualize as indicações de trombectomia direta baseadas em características clínicas e de imagem, bem como disponibilidade de profissionais e equipamento.

## **2.12. Trombectomia mecânica no Brasil – Estudo RESILIENT**

### **2.12.1. Preparação do estudo**

Para que o estudo fosse bem conduzido e tivesse maiores chances de sucesso, foi realizado um intenso preparo do sistema público de saúde. Inicialmente, foram considerados 20 centros em 7 estados brasileiros, dos quais apenas 18 foram aprovados após avaliação de desempenho e 12 deles incluíram pelo menos um paciente. Para cada um dos centros, uma rede de apoio foi criada (ou aprimorada) para garantir a identificação, inclusão e acompanhamento de potenciais participantes. Houve um enorme esforço para treinar o sistema de atendimento pré-hospitalar, reforçando o reconhecimento dos sinais de AVC e garantindo a rápida transferência dos pacientes com potencial oclusão de grandes vasos para os locais participantes, bem como dos intervencionistas que conduziram os casos e não estavam ainda familiarizados com as múltiplas técnicas e dispositivos. Apenas um dos centros participantes tinha experiência anterior com trombectomia mecânica. Todos os centros tiveram suporte 24 horas por dia, 7 dias por semana, de um grupo de especialistas em AVC por meio de telemedicina. As equipes de AVC foram conectadas por meio de um aplicativo

para *smartphone* (Join© App, Allm Inc. Tóquio, Japão), permitindo o compartilhamento de eventuais dúvidas e informações importantes, pré-notificação de casos potenciais para preparação da equipe de AVC e avaliação da TC de crânio por meio de imagem digital de alta resolução em tempo real, que possibilitou verificar critérios de elegibilidade e discutir casos mesmo à distância.

### **2.12.2. Fase de pré-estudo - *Roll-in***

Antes do início do estudo e da inclusão dos participantes, o Comitê Executivo, ou seu representante, visitou todos os centros onde o ensaio clínico seria realizado para avaliar a organização do hospital para tratamento de AVC agudo (em particular a capacidade de rapidamente transportar o paciente para tratamento intervencionista), suas qualificações para inclusão no estudo, bem como o treinamento do neurointervencionista para realizar a trombectomia mecânica. Uma fase inicial pré-estudo de inclusão de 3 a 5 pacientes por centro foi realizada para o braço de trombectomia (*fase roll-in*). Esses pacientes não foram incluídos na amostra do estudo nem seus dados foram incluídos nas análises primárias dos resultados. Cada investigador e co-investigador que realizou intervenções endovasculares foi solicitado a enviar um histórico de casos detalhando todas as intervenções agudas de AVC realizadas com o *stent retriever* e/ou tromboaspiração nos últimos dois anos, exigindo um mínimo de 5 intervenções anteriores. Após a inclusão de 3 pacientes em cada local, um comitê de intervencionistas experientes avaliou os resultados (angiografia, estratégia de reperfusão e resultado final). Caso os resultados do centro ficassem aquém do esperado, os intervencionistas eram chamados para discutir todos os casos, sendo necessária a inclusão de mais dois pacientes, para posterior reavaliação. Um bom resultado foi definido como o uso da técnica adequada para o caso específico e um resultado angiográfico de TICI 2b-3.

### **2.12.3. Resultados e conclusão do estudo**

O tamanho inicial da amostra foi calculado em 690 indivíduos, com uma diferença de efeito de tratamento esperada de 10% entre os grupos. Na primeira análise interina programada, com 174 pacientes, o Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados (DSMB) interrompeu prematuramente o estudo devido à eficácia favorecendo o braço de intervenção do estudo. Um total de 221 indivíduos foram randomizados para melhor tratamento clínico (110) ou melhor intervenção (111). Os resultados para o desfecho primário foram favoráveis ao grupo TM, com OR ajustado: 2,28 (IC 95% 1,41 - 3,70,  $p = 0,001$ ). A porcentagem de pacientes com uma escala modificada de Rankin de 0 a 2, significando ausência ou déficit neurológico menor, foi de 35,1% no grupo trombectomia e 20,0% no grupo controle (diferença, 15,1 pontos percentuais; IC 95%, 2,6 a 27.6), que se traduz em um NNT de 6,6 para independência funcional. Hemorragia intracraniana assintomática ocorreu em 51,4% dos pacientes do grupo trombectomia e 24,5% dos pacientes do grupo controle. A hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 4,5% dos pacientes em cada grupo. Esses resultados mostraram a viabilidade, segurança e eficácia do tratamento endovascular do AVC no sistema público de saúde do Brasil.

### **2.13. Relação do acúmulo de experiência com os resultados**

O ganho de experiência com o acúmulo de procedimentos é um marco da curva de aprendizado cirúrgico para qualquer intervenção realizada na medicina. Um número muito grande de procedimentos endovasculares foi realizado nos EUA e em outros países de alta renda desde 2015, com potencial significativo para aumento de volume no futuro<sup>105,106</sup>. No Brasil, o número de trombectomias realizadas por ano não é conhecido, pois o procedimento ainda não está disponível SUS e não há outro registro nacional confiável. Estudos bem-sucedidos sobre trombectomia foram todos conduzidos em centros de AVC de alto volume, inseridos em sistemas organizados e que dispunham de maior recurso financeiro<sup>107</sup>. Portanto, foi somente após o estudo RESILIENT que se pôde comprovar que a trombectomia é viável e eficaz em países de baixa renda

com intervencionistas menos experientes e que, de certa forma, democratizou o procedimento para 80% da população que mora nesses países.

Sabe-se, em grande parte a partir de dados retrospectivos e de registros, que os centros de menor volume têm resultados piores do que os de maior volume em procedimentos de *stent* da artéria carótida, embolização de aneurisma intracraniano e hemorragia subaracnóidea de alto grau<sup>108-110</sup>. A relação entre a experiência cumulativa e os resultados também já foi analisada para a trombectomia. A maior parte dos estudos mostra que pacientes tratados em centros de alto volume (ou com maior experiência) atingem maiores taxas de recanalização<sup>111</sup> e menores tempos de procedimento<sup>112</sup>, enquanto dados sobre hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade permanecem controversos.<sup>111,113</sup>

Um estudo retrospectivo de centro único realizado na China<sup>114</sup>, onde não havia nenhuma experiência anterior com trombectomia antes de 2015, analisou 222 pacientes incluídos em um registro ao longo de 3 anos. Destes, 50 pacientes receberam tratamento endovascular no primeiro ano, 68 no segundo ano e 104 no terceiro ano. Quase 20% tiveram AVCs de circulação posterior. Foi observada diminuição significativa no tempo porta-punção [152 (123–189) vs. 119 (85–149),  $p < 0,001$ ] e no tempo porta-recanalização [240 (185–280) vs 194 (165–227),  $p < 0,001$ ] do primeiro ano para o segundo ano, junto com um aumento na recanalização bem-sucedida (62,0% vs 86,8%,  $p = 0,002$ ). Uma tendência crescente de bons resultados (mRS 0–2: 34,0% vs. 36,8% vs. 41,3%,  $p = 0,357$ ) e uma tendência descendente de hemorragia intracraniana (50,0% vs. 44,8% vs. 35,0%,  $p = 0,062$ ), HICs (12,0% vs 9,0% vs 5,8%,  $p = 0,183$ ) e mortalidade (24,0% vs. 17,6% vs 18,3%,  $p = 0,462$ ) também foi observada do primeiro para o terceiro ano.

Sheth et al.<sup>111</sup> analisaram dados de pacientes no período inicial de roll-in e nas fases randomizadas subsequentes do estudo SWIFT. Embora os intervencionistas não tivessem experiência no uso do dispositivo (*Solitaire*), todos os centros participantes no estudo SWIFT deveriam estar familiarizados com os *stent retrievers* de geração anterior. As taxas de reperusão bem-sucedida (55% vs. 61%), eventos adversos (13% vs 9%) e bom resultado

neurológico (63% vs. 58%) foram semelhantes entre os dois períodos, sugerindo uma rápida curva de aprendizado com os novos *stent retrievers* para intervencionistas com experiência anterior na técnica.

### **3. MARCO CONCEITUAL**

O acidente vascular cerebral é a segunda causa de morte e a maior causa de incapacidade no mundo. O AVC isquêmico corresponde a 85% de todos os casos e destes, 25% são devidos a oclusão de grandes vasos. Esse subtipo de AVC é fortemente associado a graves sequelas e dependência funcional caso não tratado adequadamente. Em 2015, o paradigma de tratamento desses casos mudou em direção da tromboectomia mecânica, uma terapia que se mostrou efetiva, custo-efetiva e segura em diversos estudos internacionais. Havia dúvidas sobre a reprodutibilidade desses resultados no contexto do sistema público de saúde brasileiro, onde a organização da rede e a experiência dos profissionais no procedimento ainda poderia ser otimizada. Para por o sistema a prova, foi realizado o estudo RESILIENT, que aplicou a metodologia já usada internacionalmente nos maiores centros de AVC do SUS e desenhado este subestudo, para analisar a relação da experiência no procedimento com os desfechos funcionais dos pacientes tratados, aqui exposto e defendido nessa dissertação de mestrado.

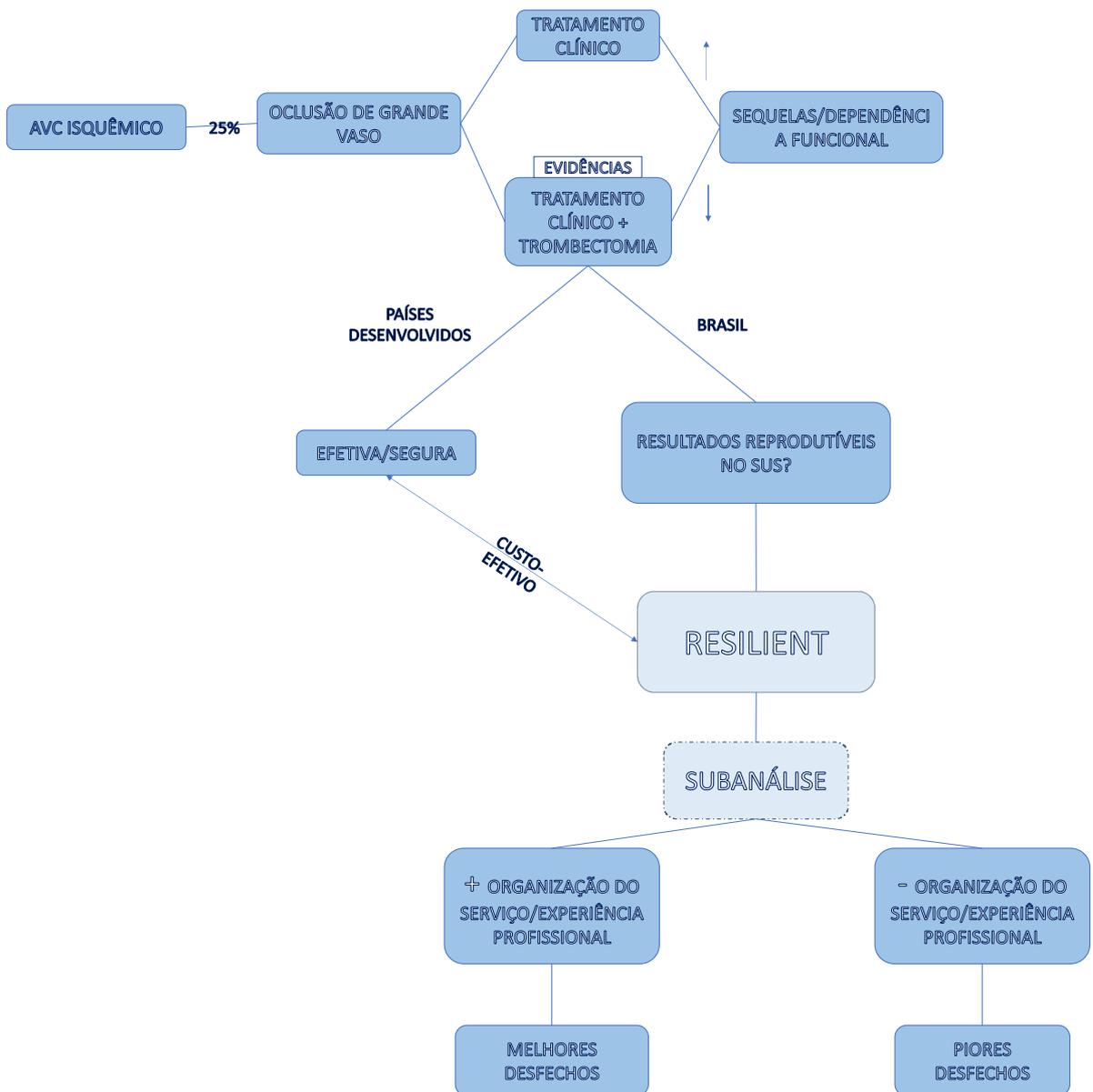


Figura 6. Marco conceitual

#### 4. JUSTIFICATIVA

O AVC isquêmico agudo é a doença cerebrovascular mais comum e a segunda maior causa de morte no mundo. O advento da terapia endovascular de reperfusão bem-sucedida se mostrou um marco muito importante no tratamento e na melhoria dos desfechos clínicos, além de proporcionar grande aumento na taxa de independência de pacientes que antes obtinham resultados insignificantes com o tratamento com tPA. Portanto, é fundamental o estudo de fatores que possam estar associados com o seu sucesso, o que poderá fornecer ferramentas para beneficiar um maior número de pessoas acometidas pela doença. Além disso, para avaliar as estratégias de implementação do tratamento em maior escala no Brasil é fundamental entender se a organização, estrutura e volume de tratamento nos centros de AVC, além da experiência dos intervencionistas, influenciam nos desfechos dos pacientes.

O presente projeto tem como objetivo principal avaliar a associação entre a experiência procedimental do centro e do neurointervencionista e os desfechos dos pacientes tratados na fase de *“Roll-in”*, com aqueles randomizados na fase inicial e final de inclusão em cada centro do estudo RESILIENT. Os resultados obtidos serão importantes para o melhor entendimento do tamanho de efeito da experiência pessoal do intervencionista sobre o desfecho clínico do paciente, além da organização dos centros que levam a menor tempo de atendimento, bem como melhores cuidados pós tratamento. Além disso, poderão levar à proposição de maior capacitação dos centros, modificação na formação dos intervencionistas e orientar a habilitação de novos centros de tratamento no país.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo primário**

O objetivo geral deste projeto é avaliar a hipótese de que a maior experiência e familiaridade do neurointervencionista com o método de tratamento de reperfusão endovascular com o dispositivo *stent-retriever* e/ou tromboaspiração está diretamente relacionada a uma maior chance de recanalização bem sucedida (definida como TICl 2b-3 na angiografia pós-procedimento) e melhores resultados funcionais em 90 dias, levando-se em conta a análise ordinal da escala de Rankin modificada.

### **5.2 Objetivos secundários**

Comparar as taxas de independência funcional entre os pacientes tratados no *roll-in* e aqueles tratados durante a realização do estudo.

Realizar análise ordinal de comparação dos desfechos funcionais em 90 dias, comparando os pacientes tratados no *roll-in* com aqueles randomizados para o grupo controle do estudo.

Analisar desfechos de segurança de hemorragia intracraniana sintomática e morte, entre os dois grupos.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurology* 2021;20(10):795-820.
2. Martins SCO; Pontes-Neto OM; Alves CV; et al. Past, present and future of stroke in middle income countries: The Brazilian experience. *International Stroke Journal*. 2013, Volume 8, Supp A 100: 106–111. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):3020- 35.
3. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS–Sistema de Informação de Mortalidade. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Assessed in December 01,2022.
4. Ganesh A, Lindsay P, Fang J, et al. Integrated systems of stroke care and reduction in 30-day mortality. A retrospective analysis. *Neurology* 2016; 86:1–7.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344–e418
6. Martins SCO, de Freitas GR, Pontes-Neto, OM, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatria* 2012, 70 (11): 885-893.
7. Pontes-Neto OM, Cougo P, Martins SCO, et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(1): 50-56.
8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Portaria GM/MS no 664, de 12 de abril de 2012. Acessado em 01 de dezembro de 2022. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Trombolise-no-Acidente-Vascular-Cerebral-Isqu--mico-Agudo.pdf>.
9. Ministério da Saúde. Portaria 665. Acidente Vascular Cerebral [Internet]. Brasília; 2012. Acessado em 01 de dezembro de 2022. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665\\_12\\_04\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.html)
10. Ministério da Saúde. Portaria 800. Acidente Vascular Cerebral [Internet]. Brasília; 2012. Acessado em 01 de dezembro de 2022. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0800\\_17\\_06\\_2015.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0800_17_06_2015.html)
11. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-5-de-19-de-fevereiro-de-2021-304456104>. Acessado em 01 de dezembro de 2022.
12. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587
13. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774
14. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, et al; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20.
15. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30.

16. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95.
17. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18.
18. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306.
19. Martins SO, Mont'Alverne F, Rebello LC, Abud DG, Silva GS, et al; RESILIENT Investigators. Thrombectomy for Stroke in the Public Health Care System of Brazil. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2316-2326.
20. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.72p.:il.  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_reabilitacao\\_acidente\\_vascular\\_cerebral.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_acidente_vascular_cerebral.pdf). Acessado em 01.12.22
21. DATASUS Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM). Ministério da Saúde.<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>. [Acesso em: 01 de dezembro, 2022].
22. Caplan LR. Basic Pathology, Anatomy, and Pathophysiology of Stroke. *Caplan's Stroke*, [s.l.], p.22-63, 2009. Elsevier.
23. XING, Changhong et al. Pathophysiologic Cascades in Ischemic Stroke. *International Journal Of Stroke*, [s.l.], v. 7, n. 5, p.378-385, 19 jun. 2012. SAGE Publications.
24. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957–967.
25. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10017):435–443.
26. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1032-40.
27. 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.
28. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983Y988.
29. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
30. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011;124(2):111Y114.

31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883Y891.
32. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981Y992.
33. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22): 2093Y2104.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139Y1151.
35. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 359, n. 13, p.1317-1329, 25 set. 2008.
36. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
37. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, for the DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med* 2018; 378:708-718.
38. von Arbin M, Britton M, de Faire U, Helmers C, Miah K, Murray V. Validation of admission criteria to a stroke unit. *J Chronic Dis*. 1980;33:215-220.
39. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2001. 2001;37:202-216.
40. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, al. e. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the stroke council of the American stroke association. *Stroke*. 2003;34:1056 – 1083.
41. Adams HPJ, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke. *Neurology*. 1999;53:126-131.
42. Wilson JTL, Harendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: Use off a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke*. 2002;33:2243-2246.
43. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:1506–1519.
44. Pollack et al. *NEJM* 2017;377:431; Pollack et al. *Thromb Haemost* 2015;114:198.
45. Jacobs L, Kinkel WR, Heffner RRJ. Autopsy correlations of computerized tomography: Experience with 6,000 ct scans. *Neurology*. 1976;26:1111-1118.
46. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Rother J. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:878-885.
47. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, al. e. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-1025.
48. 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: ASPECTS Study Group: Alberta Stroke Programme Early CT Score [published correction appears in *Lancet*. 2000;355:2170]. *Lancet*. 2000;355:1670–1674.

49. Lev MH, Farkas J, Gemmete JJ, Hossain ST, Hunter GJ, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Acute stroke: improved nonenhanced CT detection: benefits of soft-copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology*. 1999;213:150–155.
50. Mohr JP, Biller J, Alou SK, al. e. Magnetic Resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*. 1995;26:807-812
51. Albers GW. Diffusion weighted MRI for evaluation of acute stroke. *Neurology* 1998, 51: s47-s49.
52. Davis S, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008 Apr;7(4):299-309.
53. Campbell BC, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, Levi CR, 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* 2019. 394 (10193):139-147.
54. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 379:611-622.
55. Martins SCO, Weiss G, Almeida AG, Brondani R, Carbonera LA, Souza AC, et al. Validation of a smartphone application in the evaluation and treatment of acute stroke in a comprehensive stroke center. *Stroke*, V. 51, P. 240-246, 2020.
56. Brott T, Lu M, Kothari R, Fagan SC, Frankel M, Grotta JC, Broderick J, Kwiatkowski T, Lewandowski C, Haley EC, Marler JR, Tilley BC. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-pa stroke trial. *Stroke*. 1998;29:1504-1509.
57. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800.
58. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, Chen X, Arima H, Chen G, Martins S, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic\_stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019, 393 (10174): 877-888.
59. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group (NINDS). Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: Subgroup analysis of the ninds t-pa stroke trial. *Stroke*. 1997;28:2119-2125.
60. IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G,. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:2352-63.
61. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2364-72.
62. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee TH, Martins S, et al; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Jun 16;374(24): 2313-23.
63. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, al. e. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant

tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002;105:1679-1685.

64. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-pa stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-2118.

65. Del Zoppo et al., *Ann Neurol* 1992 Saqqur et al. *Stroke*. 2007 Mar;38(3): 948-954. Bhatia et al. *Stroke*. 2010;41: 2254-2258.

66. Fischer U ,Arnold M , Nedeltchev K , *et al*. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;**36**:2121–5.

67. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, *et al.*. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904–13.

68. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, *et al.*. Endovascular treatment after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893–903.

69. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, *et al.*. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914–23.

70. Saver JL ,Jahan R ,Levy EI , *et al*. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;**380**:1241–9.

71. Nogueira RG ,Lutsep HL ,Gupta R , *et al*. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet* 2012;**380**:1231–40.

71. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, *et al*; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.

72. Saver JL ,Goyal M ,van der Lugt A , *et al*. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;**316**:1279–88.

73. Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, Rymer M (2011) Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke*42(8):2206–2211.

74. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA *et al* (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(24):2296–2306.

75. Lansberg MG, Cereda CW, Mlynash M, Mishra NK *et al* (2015) Response to endovascular reperfusion is not time-dependent in patients with salvageable tissue. *Neurology*85(8):708–714.

76. Nogueira RG, Haussen DC, Liebeskind D, *et al*. Stroke Imaging Selection Modality and Endovascular Therapy Outcomes in the Early and Extended Time Windows. *Stroke* 2021; **52**(2): 491-7.

77. Meinel TR, Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, *et al*. Mechanical thrombectomy for basilar artery occlusion: efficacy, outcomes, and futile recanalization in comparison with the anterior circulation. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 1174–1180.

78. Hoyer C, Szabo K. Pitfalls in the diagnosis of posterior circulation stroke in the emergency setting. *Front Neurol* 2021; 12: 682827.

79. Ritvonen J, Sairanen T, Silvennoinen H, *et al*. Comatose with basilar artery occlusion: still odds of favorable outcome with recanalization therapy. *Front Neurol* 2021; 12: 665317.

80. Burns JD, Rindler RS, Carr C, et al. Delay in diagnosis of basilar artery stroke. *Neurocrit Care* 2016; 24: 172–179.
81. Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherk C, et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion : intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience in 16 patients. *Stroke (1970)* 2008; 39: 1496–1500.
82. Langezaal LCM, van der Hoeven EJRJ, Mont’Alverne FJA, et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med* 2021; 384: 1910–1920.
83. Dai Q, Ye R, Zi W, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 115–122.
84. Jovin TG, Li C, Wu L, et al; BAOCHÉ Investigators. Trial of Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1373-1384.
85. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al; ATTENTION Investigators. Trial of Endovascular Treatment of Acute Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*. 2022 Oct 13;387(15):1361-1372.
86. Schönenberger S, Hendén PL, Simonsen CZ, et al. Association of General Anesthesia vs Procedural Sedation With Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke Undergoing Thrombectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2019; **322**(13): 1283-93.
87. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018; **17**(1): 47-53.
88. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, et al. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):470–477.
89. Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson JE, et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia During Stroke). *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1601-1607.
90. Treurniet KM, Berkhemer OA, Immink RV, et al. A decrease in blood pressure is associated with unfavorable outcome in patients undergoing thrombectomy under general anesthesia. *J Neurointerv Surg* 2018; **10**(2): 107-11.
91. Raychev R, Liebeskind DS, Yoo AJ, et al. Physiologic predictors of collateral circulation and infarct growth during anesthesia - Detailed analyses of the GOLIATH trial. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020; **40**(6): 1203-12.
92. Whalin MK, Halenda KM, Haussen DC, et al. Even Small Decreases in Blood Pressure during Conscious Sedation Affect Clinical Outcome after Stroke Thrombectomy: An Analysis of Hemodynamic Thresholds. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; **38**(2): 294-8.
93. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of conscious sedation vs general anesthesia on early neurological improvement among patients with ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**316**:1986–96.
94. Yang P, Song L, Zhang Y, et al; ENCHANTED2/MT Investigators. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke

- (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial. *Lancet*. 2022 Nov 5;400(10363):1585-1596.
95. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, Jansen O, Kobayashi A, Mattle HP, et al. European recommendations on organisation of interventional care in acute stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016;11:701–716.
96. Seners P, Turc G, Maïer B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47:2409–2412.
97. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. 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;384:1929–1935.
98. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42:1775–1777.
99. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:675–683.
100. Kaesmacher J, Maegerlein C, Kaesmacher M, Zimmer C, Poppert H, Friedrich B, et al. Thrombus migration in the middle cerebral artery: incidence, imaging signs, and impact on success of endovascular thrombectomy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6: pii: e005149.
101. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2020; **382**(21): 1981-93.
102. Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021; **325**(3): 234-43.
103. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of Mechanical Thrombectomy Without vs With Intravenous Thrombolysis on Functional Outcome Among Patients With Acute Ischemic Stroke: The SKIP Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021; **325**(3): 244-53.
104. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al; MR CLEAN–NO IV Investigators. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1833-1844.
105. Rai AP, Red pill, blue pill: reflections on the emerging large vessel stroke 'market'. *J Neurointerv Surg*. 2015; 7:623–625
106. Rai AT, Seldon AE, Boo S, Link PS, Domico JR, Tarabishy AR, et al. A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg*. 2017; 9:722–726.
107. Mocco J, Fargen KM, Goyal M, Levy EI, Mitchell PJ, Campbell BC, et al. Neurothrombectomy trial results: stroke systems, not just devices, make the difference. *Int J Stroke*. 2015; 10:990–993.
108. Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Barker FG. In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United

- States, 1996–2000: effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24:1409–1420.
109. Pandey AS, Gemmete JJ, Wilson TJ, Chaudhary N, Thompson BG, Morgenstern LB, et al. High subarachnoid hemorrhage patient volume associated with lower mortality and better outcomes. *Neurosurgery*. 2015; 77:462–470.
110. Jalbert JJ, Gerhard-Herman MD, Nguyel LL, Laff MR, Kumamaru H, Williams LA, et al. Relationship between physician and hospital procedure volume and mortality after carotid artery stenting among Medicare beneficiaries. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8:81–89.
111. Sheth SA, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, Clark W, Budzik R, Zaidat OO, Saver JL; SWIFT Trialists. Rapid learning curve for Solitaire FR stent retriever therapy: evidence from roll-in and randomised patients in the SWIFT trial. *J Neurointerv Surg*. 2016 Apr;8(4):347-52.
112. Zhu F, Ben Hassen W, Bricout N, et al; ETIS Registry and Study Collaborators\*. Effect of Operator's Experience on Proficiency in Mechanical Thrombectomy: A Multicenter Study. *Stroke*. 2021 Aug;52(9):2736-2742.
113. Kim BM, Baek JH, Heo JH, et al. Effect of Cumulative Case Volume on Procedural and Clinical Outcomes in Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(5):1178–83.
114. Liu C, Liu Y, Li Z, Gong P, Xu Z, Zhou J, Zhang W. Cumulative experience improves the procedures of mechanical thrombectomy. *BMC Neurol*. 2022 Jan 25;22(1):37.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Nos últimos anos, a trombectomia mecânica passou rapidamente de uma intervenção de exceção para uma rotina no tratamento do AVC agudo por oclusão de grande vaso da circulação anterior, amparada por evidências incontrovertidas do seu benefício. A tecnologia dos dispositivos utilizados continua evoluindo e poderá expandir ainda mais a sua indicação em um futuro próximo. No entanto, para alcançar os resultados descritos pelas principais publicações, esse procedimento precisa necessariamente ser realizado como parte de um sistema integrado de atendimento multidisciplinar de alta qualidade, que englobe todas as fases da jornada do paciente com AVC dentro do sistema de saúde.

A trombólise intravenosa continua sendo uma importante opção terapêutica em 2022, especialmente para pacientes tratados em centros de menor complexidade. Para pacientes que têm acesso imediato à trombectomia mecânica, uma realidade ainda muito distante da maioria dos brasileiros, o conhecimento atual ainda sugere a necessidade de usar terapia trombolítica antes da trombectomia para aqueles pacientes que tiverem indicação de ambas, tendo em vista que as taxas de reperfusão bem sucedida foram consistentemente maiores com o tratamento combinado, e outros agentes trombolíticos sob investigação podem definir melhor o perfil de riscos e benefícios na direção da trombólise como adjuvante do tratamento. Da mesma forma, diversos estudos em andamento buscam por evidências que comprovem o benefício do tratamento endovascular em subgrupos de pacientes originalmente excluídos dos grandes ensaios clínicos: aqueles com déficits leves, oclusões em ramos arteriais mais distais e em pacientes com grande *core* isquêmico já na chegada. Outras perguntas ainda em aberto são o benefício da trombectomia mecânica em pacientes pouco sintomáticos com oclusão de basilar e a necessidade de neuroimagem avançada naqueles que se apresentam de maneira tardia.

Apesar do enorme benefício da trombectomia mecânica, apenas metade dos pacientes tratados recuperam sua independência. Esforços contínuos devem ser feitos para manter o engajamento e treinamento das equipes, reduzir os tempos de atendimento, bem como coletar e analisar os dados do seu próprio centro, visando qualificar ao máximo o atendimento prestado. A educação permanente e o acúmulo de experiência ao longo do tempo são peças chave para atingir os melhores resultados, e esforços globais são necessários para levar formação de qualidade a um grande número de neurointervencionistas para que todo o benefício do tratamento possa ser oferecido ao maior número de pacientes possível.



## CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	<u>67</u>
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	<u>67-68</u>
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	<u>69-70</u>
	2b	Specific objectives or hypotheses	<u>71</u>
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	<u>71</u>
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	<u>N/A</u>
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	<u>71</u>
	4b	Settings and locations where the data were collected	<u>72-73</u>
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	<u>71-73</u>
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	<u>74-75</u>
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	<u>N/A</u>
Sample size	7a	How sample size was determined	<u>73</u>
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	<u>73</u>
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	<u>N/A</u>
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	<u>N/A</u>

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	N/A
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	N/A
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	N/A
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	75
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	75
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	73-74
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	73-74
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	N/A
	14b	Why the trial ended or was stopped	73-74
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	76
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	76
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	77-79
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	77-79

Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	N/A
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	79
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	82
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	81
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	80-81
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	N/A
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	N/A
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	N/A