

## Há benefício da trombectomia no paciente com AVC isquêmico em comparação à trombólise?

João Carlos Cristovão, Leda Maria da Graça Villela, Luis Donizeti da Silva Stracieri, Marco A. N. Bonadio, Maurício Roberto Anhesini, Paulo Victor Fernandes Souza Nascimento, Wanderley Marques Bernardo

### INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte em todo o mundo, com prevalência mundial de 0,5 a 0,7%. Além disso, esta doença evitável produz imenso incremento de custo na saúde.

As projeções de morte por AVC não tratado devem passar de 5,5 para 7,8 milhões em 2030. Sua incidência também está aumentando em pessoas com idade inferior a 75 anos, sendo que o volume de casos dobra a cada década, após 55 anos e com maior prevalência no sexo masculino.

O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é responsável por 53% a 85% dos casos. Medidas preventivas e tratamentos eficazes são necessários para reduzir as consequências deletérias do seu curso, tais como morte e graves deficiências cognitivas e físicas.

A oclusão arterial, causa do infarto cerebral, por longo tempo de privação de sangue, leva à morte celular progressiva. O tempo para início de reversão da oclusão vascular limita o volume de tecido danificado e se correlaciona a resultados melhores.

A realização de reperfusão a tempo (trombólise) melhora a recuperação funcional em parte (33%) dos pacientes. Além disso, as taxas de recanalização associadas ao uso por via venosa do ativador de plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) são de aproximadamente 46% e não são ideais. O uso de intervenções endovasculares pode ser uma opção para reverter a oclusão do vaso de forma mais eficaz.

A trombólise endovenosa (IVT) tem sido rotineiramente utilizada para atingir este objetivo, mas com duas limitações principais: 1º) deve ser administrada dentro de 4,5 horas de início dos sintomas; 2º) há muitas contraindicações (cirurgia recente, sangramento ativo, anormalidades da coagulação). Além disso, a IVT é pouco eficaz em restabelecer o fluxo sanguíneo quando um trombo oclui uma

artéria de grande calibre (artéria cerebral média ou terço distal da artéria carótida), e os acidentes vasculares cerebrais devido à oclusões dessas artérias são especialmente graves, o que abre espaço para que as intervenções mecânicas endovasculares sejam avaliadas no infarto cerebral agudo. A trombectomia mecânica pode ser realizada com o uso de dispositivos que destroem, aspiram ou retiram os coágulos. O procedimento pode ser utilizado isoladamente ou como complemento à infusão venosa ou intra-arterial do trombolítico (tratamento adjuvante).

A terapia com anticoagulante tem sido recomendada com um bolus inicial de 5000 UI de heparina intravenosa, seguido de uma infusão de 500 UI por hora até a conclusão da angiografia. Uma vez que as informações de diagnóstico estão estabelecidas, o intervencionista pode considerar realizar a recanalização farmacológica ou mecânica, ou ambas.

Usualmente, para trombólise farmacológica, um microcateter é posicionado próximo (dentro ou fora) ao trombo com a utilização de um microguia, e toda a dose de rt-PA infundida não deve exceder 0,9mg por quilograma de peso corporal (máximo de 90mg para pacientes com peso corporal de  $\geq 100$ kg), devendo ser executada em 1 hora. Se a recanalização completa é obtida antes da dose máxima ser atingida, a infusão é interrompida.

A opção de trombólise mecânica pode ser utilizada a critério do intervencionista, que pode implicar na utilização de uma micro corda guia para facilitar a desintegração do trombo, ou sistemas para capturar e extrair o trombo ou, ainda, sistemas mais complexos para esmagar e aspirar.

A revisão sistemática com meta-análise (2016)<sup>14</sup> de pacientes individuais (AVCI de grandes vasos) concluiu que o tratamento precoce ( $\leq 7,3$  horas) com trombectomia endovascular, associado ao tratamento medicamentoso, comparado com o tratamento medicamentoso apenas, está associado a graus menores de disfunção em 3 meses.

Geralmente, o resultado do tratamento é medido pela escala Rankin modificada (mRS), na qual: os escores variam de 0 a 6 com 0 indicando nenhum sintoma; 1, nenhuma disfunção clínica significativa (apto a desenvolver suas atividades usuais, independente de algum sintoma); 2, disfunção leve (apto a cuidar dos próprios assuntos sem assistência, mas inapto a desenvolver todas as atividades prévias); 3, disfunção moderada (requer alguma ajuda, mas apto a andar sem assistência); 4, disfunção

# Revisão SISTEMÁTICA

de moderada a grave (inapto a atender às necessidades do corpo sem assistência e inapto a andar sem assistência); 5, disfunção grave (requer constante cuidados de enfermagem e atenção, acamado e incontinente); e 6, morte. Também se utiliza a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), que varia de 0 a 42, com valores elevados indicando déficit mais grave, e o Barthel Index (com escala variando de 0 a 100, no qual o maior escore representa menor disfunção).

## OBJETIVO

Esta avaliação tem como foco definir se há contribuição relevante da trombectomia mecânica (associada ou não à trombólise) no tratamento de pacientes com acidente vascular isquêmico agudo.

## CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS A SEREM INCLUÍDOS

**P:** paciente com acidente vascular cerebral isquêmico agudo.

**I:** trombectomia mecânica associada ou não a trombólise.

**C:** tratamento convencional.

**O:** eficácia ou dano.

## Desenho de estudo, período, idioma e texto completo

Ensaio clínico randomizado (ECR) e/ou revisões sistemáticas de ECR.

Sem limites de período de busca ou idiomas.

Texto completo obrigatório (excluídos trabalhos apenas em resumo).

## LOCAIS DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADOS

Bases informatizadas: Medline e Central Cochrane.

Busca adicional: referências das referências e revisões narrativas.

## ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA NAS BASES INFORMATIZADAS

#1 (P) = (*Stroke OR strokes OR apoplexy OR cva OR cerebrovascular accident OR cvas OR cerebro-*

*vascular accidents OR brain vascular accident OR brain vascular accidents OR brain ischemia) AND #2 (I) = (Thrombectomy OR thrombectomies OR mechanical thrombolysis OR mechanical thrombectomy).*

## **FLUXO DE RECUPERAÇÃO E SELEÇÃO**

#1 AND #2 = recuperados (dezembro de 2016) = 2.248.

1ª seleção (título) = 484.

2ª seleção (resumo) = 22.

Seleção final após avaliação texto completo = 9.

## **PRINCIPAIS MOTIVOS DE EXCLUSÃO (N: 13)<sup>10-22</sup>**

Revisões sistemáticas desatualizadas e/ou inconsistentes, comparação entre técnicas de trombectomia mecânica, análise post-hoc, protocolos.

## **RESULTADOS**

PMID dos trabalhos incluídos (N: 9)<sup>1-9</sup>: 27756804 27567239 27486173 25882510 25882376 25671798 25671797 25517348 23387822.

## **MÉTODO DE EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS**

Os estudos incluídos<sup>1-9</sup> (N: 9) serão descritos em relação às características de seus pacientes, intervenção, comparação e os desfechos clínicos considerados para expressar benefício e dano. Os desfechos serão expressos sempre que possível em números absolutos, riscos absolutos [risco absoluto da intervenção (RAI) e risco absoluto da comparação (RAC)], com as diferenças de risco [redução (RRA) ou aumento (ARA) do risco absoluto], intervalo de confiança de 95% (IC95%) e número necessários para tratar (NNT) e para produzir dano (NNH). Eventualmente, dependendo do desfecho considerado, a expressão pode ser, em média, desvio padrão (DP) e valor de p. Além disso, o risco de vieses individual também será considerado. Esta informação estará sumarizada em três tabelas anexadas.

## **RESULTADOS**

## **Características dos estudos<sup>1-9</sup> (tabela 1)**

Os pacientes nos estudos incluídos tinham em comum serem adultos, com AVCI de circulação cerebral anterior, e início dos sintomas variando entre 4 e 12 horas. A trombectomia mecânica estava sempre associada à trombólise, tendo ambas variado no tipo de procedimento executado. Os desfechos analisados mais comuns foram a escala modificada Rankin (mRS), o índice Barthel, o US *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), o escore de qualidade de vida EuroQol (EQ-5D), a mortalidade e as complicações. O tempo de seguimento médio foi de 90 dias.

## **Risco de vieses nos estudos incluídos<sup>1-9</sup> (tabela 2)**

Todos os estudos incluídos tinham uma questão focal, randomização apropriada, alocação vendada e desfechos adequados, medidos de maneira apropriada e com tempo para que ocorressem. Nenhum estudo podia ser duplo-cego devido às características das intervenções comparadas. As perdas foram descritas em todos os estudos, sendo menores de 20% em 5 dos 9 estudos incluídos (55,5%). As características dos grupos comparados foram estatisticamente semelhantes em todos os estudos, entretanto em 22,2% identificou-se diferenças que poderiam favorecer a trombectomia. A análise por intenção de tratamento foi utilizada em 66,6%. Considerando os resultados agregados dos estudos incluídos, o risco de vieses é moderado.

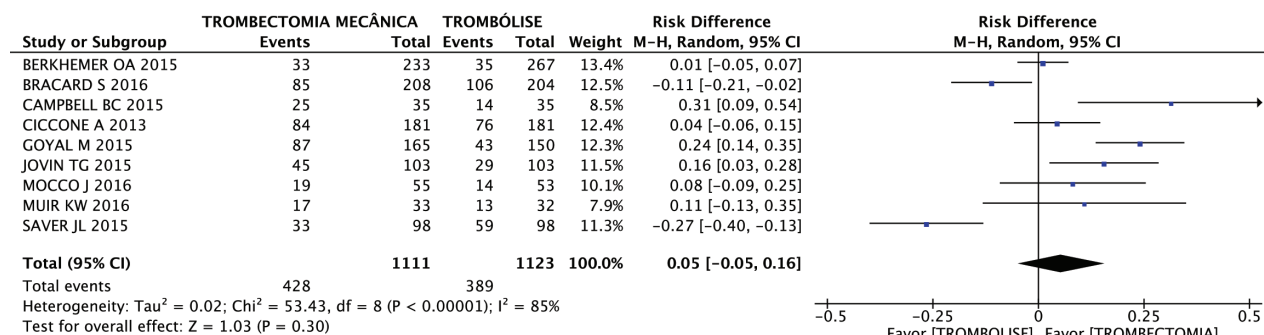
## **Resultados da meta-análise (tabelas 3 a 8 e figuras de 1 a 6)**

São 4 desfechos analisados de benefício (mRS em 90 dias, Barthel Index em 90 dias, NIHSS em 24h, EQ-5D em 90 dias) e 2 desfechos de dano (mortalidade e hemorragia cerebral sintomática).

### Escala mRS entre 0-2 em 90 dias (Fig.1)

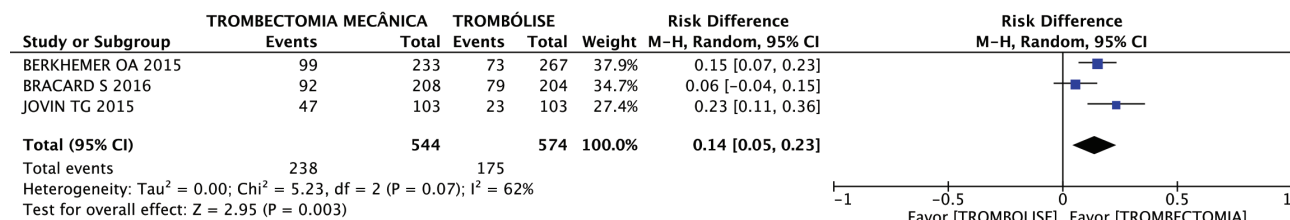
Foram incluídos nesta análise 9 estudos<sup>1-9</sup>, totalizando 428 eventos em 1.111 pacientes na trombec-tomia mecânica e 389 eventos em 1.123 pacientes na trombólise. Não houve diferença entre os dois grupos na quantidade de pacientes que obteve esse benefício em 90 dias. Heterogeneidade de 85%.

### Performance adequada de vida diária (Barthel Index) em 90 dias (Fig. 2)



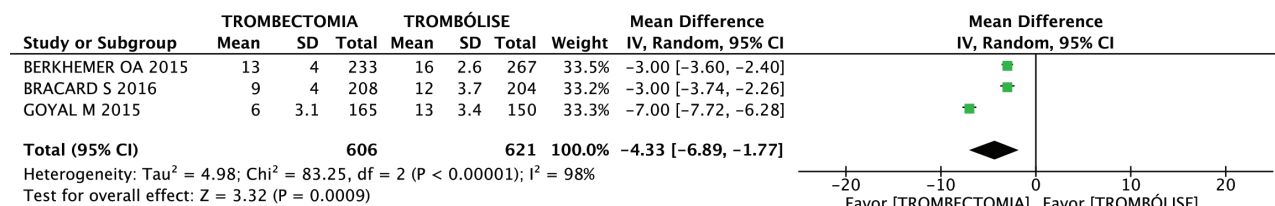
Foram incluídos nesta análise 3 estudos<sup>1,2,6</sup>, totalizando 238 eventos em 544 pacientes na trombec-tomia mecânica e 175 eventos em 574 pacientes na trombólise. Houve diferença favorável ao grupo da trombec-tomia, com aumento de 14% na quantidade de pacientes que atingiram performance adequada de vida diária em 90 dias. Heterogeneidade de 62%.

### Menor escore NIHSS médio em 24 horas (Fig.3)

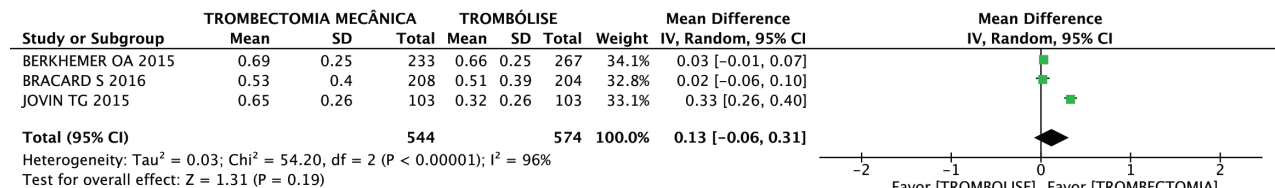


Foram incluídos nesta análise 3 estudos<sup>1,2,5</sup>, totalizando 606 pacientes na trombectomia mecânica e 621 pacientes na trombólise. Houve diferença favorável ao grupo da trombectomia, com redução na média do escore em 24 horas de 4,33 pontos. Heterogeneidade de 98%.

### Maior escore EQ-5D em 90 dias (Fig.4)



Foram incluídos nesta análise 3 estudos<sup>1,2,6</sup>, totalizando 544 pacientes na trombectomia mecânica e 574 pacientes na trombólise. Não houve diferença entre os grupos com relação ao escore. Heterogeneidade de 96%.

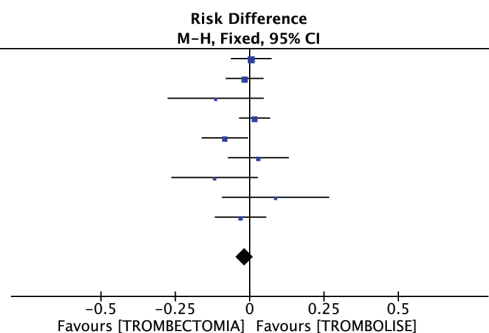


## DESFECHOS DE DANO

### Mortalidade (Fig.5)

Foram incluídos nesta análise 9 estudos<sup>1-9</sup>, totalizando 144 eventos e 1.111 pacientes na trombetomia mecânica e 167 eventos em 1.123 pacientes na trombólise. Não houve diferença entre os grupos com relação à mortalidade. Heterogeneidade de 22%.

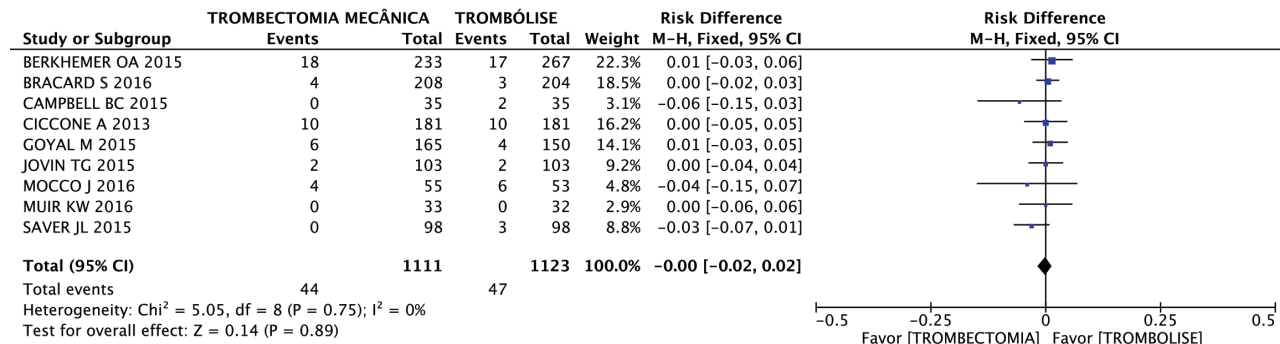
Study or Subgroup	TROMBECTOMIA MECÂNICA		TROMBÓLISE		Weight	Risk Difference	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
BERKHEMER OA 2015	44	233	49	267	22.3%	0.01 [-0.06, 0.07]	
BRACARD S 2016	24	208	27	204	18.5%	-0.02 [-0.08, 0.05]	
CAMPBELL BC 2015	3	35	7	35	3.1%	-0.11 [-0.28, 0.05]	
CICCONE A 2013	14	181	11	181	16.2%	0.02 [-0.04, 0.07]	
GOYAL M 2015	17	165	28	150	14.1%	-0.08 [-0.16, -0.01]	
JOVIN TG 2015	19	103	16	103	9.2%	0.03 [-0.07, 0.13]	
MOCCO J 2016	7	55	13	53	4.8%	-0.12 [-0.26, 0.03]	
MUIR KW 2016	7	33	4	32	2.9%	0.09 [-0.09, 0.27]	
SAVER JL 2015	9	98	12	98	8.8%	-0.03 [-0.12, 0.06]	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1111</b>		<b>1123</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.02 [-0.05, 0.01]</b>	
Total events	144		167				
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 10.24, df = 8 (P = 0.25); I <sup>2</sup> = 22%							
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)							





## Hemorragia cerebral sintomática (Fig.6)

Foram incluídos nesta análise 9 estudos<sup>1-9</sup>, totalizando 44 eventos e 1.111 pacientes na trombetomia mecânica, e 47 eventos em 1.123 pacientes na trombólise. Não houve diferença entre os grupos em relação à ocorrência de hemorragia cerebral sintomática. Heterogeneidade de 0%.



## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O uso da trombectomia mecânica associado à trombólise, quando indicado no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico, em comparação com a trombólise somente, não aumenta o benefício em relação aos desfechos: mRS entre 0-2 e qualidade de vida (EQ-5D) em 90 dias, e não reduz a mortalidade ou a ocorrência de hemorragia cerebral sintomática. Entretanto, aumenta em 14% o número de pacientes com performance de vida diária adequada (escore Barthel Index) em 90 dias, como também reduz o escore médio NIHSS em 24 horas.

## DISCUSSÃO

### Limites

Há muita heterogeneidade entre os estudos em relação aos critérios de inclusão de seus pacientes, do método de trombectomia mecânica e/ou de trombólise utilizado, bem como óbvia falta de obrigatoriedade da remoção do trombo quando a trombólise foi bem-sucedida.

### Prática diária

Além disso, se considerarmos o desfecho primário mais utilizado para expressar benefício (escala modificada Rankin entre 0 e 2), a trombectomia mecânica não deve ser utilizada na rotina por não aumentar o número de pacientes que obtém esse desfecho em 90 dias, em comparação à trombólise.

## Referências incluídas

1. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11-20. PMID: 25517348.
2. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1138-47. PMID: 27567239.
3. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009-18. PMID: 25671797.
4. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 904-13. PMID: 23387822.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019-30. PMID: 25671798.
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296-306. PMID: 25882510.
7. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, Lopes D, et al. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* 2016; 47: 2331-8. PMID: 27486173.
8. Muir KW, Ford GA, Messow CM, Ford I, Murray A, Clifton A, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Oct 18. PMID: 27756804.
9. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285-95. PMID: 25882376.

## ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO

10. Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Gluud C, Krieger DW. Carotid artery stenting versus no stenting assisting thrombectomy for acute ischaemic stroke: protocol for a systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *Syst Rev* 2016; 5: 208. PMID: 27906117.
11. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Lingsma H, et al. Two-year clinical follow-up of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in The Netherlands (MR CLEAN): design and statistical analysis plan of the extended follow-up study. *Trials* 2016; 17: 555. PMID: 27876083.

12. Meurer WJ, Barth BE, Gaddis G, Vilke GM, Lam SH. Rapid Systematic Review: Intra-Arterial Thrombectomy (“Clot Retrieval”) for Selected Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Emerg Med* 2016 Nov 15. PMID: 27863833.
13. Shah R, Rashid A. Stroke risk from manual aspiration thrombectomy during primary percutaneous coronary intervention: An updated comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016; 222: 636-8. PMID: 27517653.
14. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1279-88. PMID: 27673305.
15. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: 455-60. PMID: 27071728.
16. Phan K, Zhao DF, Phan S, Huo YR, Mobbs RJ, Rao PJ, Mortimer AM. Endovascular therapy including thrombectomy for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Neurosci* 2016; 29:38-45. PMID: 26947342.
17. Menon BK, Sajobi TT, Zhang Y, Rempel JL, Shuaib A, Thornton J, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2016; 133: 2279-86. PMID: 27076599.
18. Goyal M, Jadhav AP, Bonafe A, Diener H, Mendes Pereira V, Levy E, et al. Analysis of Workflow and Time to Treatment and the Effects on Outcome in Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: Results from the SWIFT PRIME Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2016; 279: 888-97. PMID: 27092472.
19. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016. PMID: 27091337.
20. Bush CK, Kurimella D, Cross LJ, Conner KR, Martin-Schild S, He J, et al. Endovascular Treatment with Stent-Retriever Devices for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016 ; 11: e0147287. PMID: 26807742.
21. Ferri CP, Buehler A, Flato UA, Puglia Junior P, Fernandes JG. Endovascular thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74: 67-74. doi: 10.1590/0004-282X20150182. Review. PubMed PMID: 26602198.
22. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, 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. PMID: 22932715.

**TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

<b>ESTUDO</b>	<b>POPULAÇÃO (N)</b>	<b>INTERVENÇÃO (N)</b>	<b>COMPARAÇÃO (N)</b>	<b>OUTCOME</b>	<b>TEMPO SEGUIMENTO</b>
Muir KW 2016	Adultos ≥18 anos; Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) agudo supratentorial e elegíveis a receber a trombólise IV (IVT) nas primeiras 4,5 horas de início dos sintomas. Angiografia por TC (ATC) ou RNM (ARNM) com oclusão da artéria carótida intracraniana (ICA), no segmento M1 da artéria cerebral média (MCA) ou ramo único do segmento M2 da MCA. (65)	Trombectomia mecânica adicional à IVT para remoção intracraniana de coágulo. (33)	Terapêutica médica com IVT, somente. (32)	Proporção de pacientes alcançando independência funcional no dia 90 após o AVC, baseada no escore de 0, 1 ou 2 na escala modificada de Rankin (mRS). Recuperação excelente (escore mRS 0-1); maior melhora neurológica precoce (melhora ≥8 pontos no US <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> – NIHSS – ou NIHSS de 0 ou 1 em 24 horas após o AVCI); mortalidade; incidência de hemorragia intracerebral sintomática (SICH).	90 dias.

# Revisão SISTEMÁTICA

<b>ESTUDO</b>	<b>POPULAÇÃO (N)</b>	<b>INTERVENÇÃO (N)</b>	<b>COMPARAÇÃO (N)</b>	<b>OUTCOME</b>	<b>TEMPO SEGUIMENTO</b>
Bracard S 2016	AVCI com idade 18–80, NIHSS de 10–25 Oclusão da ICA, o segmento M1 da MCA, ou o 1/3 superior da artéria basilar (ATC ou ARNM).  (412)	Trombectomia mecânica adicional à IVT para remoção intracraniana de coágulo.  (208)	Terapêutica médica com IVT, somente.  (204)	Proporção de pacientes alcançando independência no dia 90 após o AVC, baseada no escore de 0, 1 ou 2 (mRS). Escore NIHSS em 24h, na alta ou no dia 7, e em 3 meses; performance nas atividades de vida diária em 3 meses (Barthel index); e qualidade de vida em 3 meses (EuroQol EQ-5D).	90 dias.
Mocco J 2016	AVCI com idade 18–85 NIHSS ≥ 8. Oclusão da ICA ou da MCA (ATC ou ARNM). Extensão do coágulo ≥8mm (CT cortes finos).  (108)	Alteplase IV com trombectomia de aspiração.  (55)	Alteplase IV, somente.  (53)	Proporção de pacientes alcançando independência funcional no dia 90 após o AVC, baseada no escore de 0, 1 ou 2 na escala modificada de Rankin (mRS).  Proporção de pacientes com melhora definida com escore mRS de 0 a 2 em 30 dias, melhora ≥10 pontos (NIHSS) em 24h, ou NIHSS 0 a 1 na alta.	90 dias.

# Revisão SISTEMÁTICA

<b>ESTUDO</b>	<b>POPULAÇÃO (N)</b>	<b>INTERVENÇÃO (N)</b>	<b>COMPARAÇÃO (N)</b>	<b>OUTCOME</b>	<b>TEMPO SEGUIMENTO</b>
Jovin TG 2015	AVCI com idade 18–80 NIHSS $\geq 6$ . mRS $\leq 1$ pré AVCI. Oclusão na circulação proximal anterior tratável até 8 h após o início dos sintomas.  (206)	Trombectomia mecânica adicional à IVT para remoção intracraniana de coágulo (stent retriever).  (103)	Terapêutica médica com IVT, somente.  (103)	Gravidade da disfunção em 90 dias (mRS). Resposta precoce dramática ao tratamento (redução no NIHSS $\geq 8$ ou NIHSS de 0 a 2 em 24 h). Escores NIHSS e Barthel Index em 90 dias. Status de saúde (EQ-5D) em 90 dias.	90 dias.
Saver JL 2015	AVCI com déficit neurológico de moderado a grave. Oclusão da ICA, primeiro segmento da MCA, ou ambas. Apto a realizar o tratamento endovascular até 6 h após o início dos sintomas.  (196)	Ativador de plasminogênio tecidual IV (t-PA) seguido de trombectomia neurovascular (stent retriever).  (98)	Ativador de plasminogênio tecidual IV (t-PA), somente.  (98)	Disfunção em 90 dias (mRS). Mortalidade em 90 dias, independência funcional (mRS $\leq 2$ ) em 90 dias. Modificação no NIHSS em 27h após a randomização.	90 dias.

<b>ESTUDO</b>	<b>POPULAÇÃO (N)</b>	<b>INTERVENÇÃO (N)</b>	<b>COMPARAÇÃO (N)</b>	<b>OUTCOME</b>	<b>TEMPO SEGUIMENTO</b>
Goyal M 2015	Adultos com Barthel Index $\geq 90$ antes do AVCI. Até 12h após o início dos sintomas. Oclusão proximal da circulação cerebral anterior, e circulação colateral de moderada a boa.  (315)	Trombectomia mecânica para remoção intracraniana de coágulo (stent retriever).  (165)	Cuidados convencionais clínicos.  (150)	Escala mRS em 90 dias. Recanalização e reperfusão, hemorragia intracraniana. Disfunção neurológica em 90 dias. Mortalidade.	90 dias.
Campbell BC 2015	Apto a alteplase IV em 4,5 h após AVCI de circulação anterior. Oclusão da ICA ou do 1o ou 2o segmento da MCA.  (70)	Alteplase IV (0,9 mg/kg). Trombectomia mecânica endovascular.  (35)	Alteplase IV (0,9 mg/kg).  (35)	Melhora neurológica precoce (redução $\geq 8$ pontos no NIHSS ou escore de 0 ou 1 em 3 dias). Escore na mRS em 90 dias, mortalidade de qualquer causa, hemorragia intracraniana sintomática.	90 dias.



# Revisão SISTEMÁTICA

<b>ESTUDO</b>	<b>POPULAÇÃO (N)</b>	<b>INTERVENÇÃO (N)</b>	<b>COMPARAÇÃO (N)</b>	<b>OUTCOME</b>	<b>TEMPO SEGUIMENTO</b>
Berkhemer OA 2015	Pacientes $\geq 18$ anos com AVCI por oclusão da artéria intracraniana da circulação anterior. Início do tratamento intra-arterial em até 6h após início dos sintomas. Escore NIHSS $\geq 2$ .  (500)	Tratamento intra-arterial (cateterização arterial com micro- cateter ao nível da oclusão e injeção de agente trombolítico, trombectomia mecânica, ou ambos).  (233)	Trombólise intra-arterial com alteplase ou urokinase (dose máxima de 90 mg de alteplase ou 1.200.000 UI de urokinase).  (267)	Escala mRS em 90 dias. NIHSS em 24h e no 5o ao 7o dia ou alta precoce. Atividade de vida diária (Barthel index). Qualidade de vida (EuroQol Group 5) em 90 dias. Hemorragia, complicações, progressão do AVCI, e morte.	90 dias.
Ciccone A 2013	AVCI com idade 18–80. Hemorragia intracraniana afastada. Elegíveis a t-PA IV nas primeiras 4,5h de início dos sintomas ou administração de tratamento endovascular em até 6h de início dos sintomas.  (362)	Tratamento intra-arterial: cateterização arterial com micro- cateter ao nível da oclusão e injeção de t-PA (dose máxima de 0,9mg/kg). A opção da trombólise mecânica foi opcional se a recanalização foi obtida com o t-PA (micro-cateter com guia, sistemas de captura e extração do trombo).  (181)	Tratamento intra-arterial: cateterização arterial com micro cateter ao nível da oclusão e injeção de t-PA (dose máxima de 0,9mg/kg).(181)	Sobrevida livre de disfunção em 90 dias (mRS de 0 ou 1). Proporção de pacientes com déficit neurológico leve ou nenhum (NIHSS $\leq 6$ ). Medidas de segurança: hemorragia sintomática intracraniana fatal ou não, edema sintomático, AVCI recorrente, morte de qualquer causa, e piora neurológica (aumento $\geq 4$ pontos no escore NIHSS).	90 dias.

TABELA 2 – VIESES NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

ESTUDO	QUESTÃO FOCAL	RANDOMIZAÇÃO APROPRIADA	ALOCÇÃO VENDADA	CEGAMEN-TO DUPLO	PER-DAS <20%	PROGNÓSTI-CO HOMOGÊ-NEO	DESFECHOS ADEQUADOS	AIT (ANÁLISE POR INTENÇÃO)
Berkhem-er OA 2015	+	+	+	-	-	+	+	+
Bracard S 2016	+	+	+	-	-	+	+	-
Campbell BC 2015	+	+	+	-	+	+	+	+
Ciccione A 2013	+	+	+	-	+	+	+	+
Goyal M 2015	+	+	+	-	+	-	+	+
Jovin TG 2015	+	+	+	-	-	-	+	+
Mocco J 2016	+	+	+	-	+	+	+	-
Muir KW 2016	+	+	+	-	+	+	+	+
Saver JL 2015	+	+	+	-	-	+	+	-

**TABELA 3 – DESFECHO BENEFÍCIO – ESCALA mRS ENTRE 0-2 (90 DIAS)**

ESTUDO	Nº DE EVENTOS INTERVENÇÃO	Nº DE EVENTOS COMPARAÇÃO	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	DIFERENÇA	IC 95%	NNT/ NNH
Berkhemer OA 2015	33/233	35/267	14%	13%	1% (RRA)	-4.9 a +7.09	NS
Bracard S 2016	85/208	106/204	40%	52%	12% (ARA)	-1.5 a -20.6	8 (NNH)
Campbell BC 2015	25/35	14/35	71%	40%	31% (RRA)	+9.3 a +53.5	3 (NNT)
Ciccone A 2013	84/181	76/181	46%	42%	4% (RRA)	-5.8 a +14.6	NS
Goyal M 2015	87/165	43/150	53%	29%	24% (RRA)	+13.6 a +34.6	7 (NNT)
Jovin TG 2015	45/103	29/103	44%	28%	15% (RRA)	+2.6 a +28.5	7 (NNT)
Mocco J 2016	19/55	14/53	34%	26%	8% (RRA)	-9.1 a +25.4	NS
Muir KW 2016	17/33	13/32	52%	41%	11% (RRA)	-13 a +34	NS

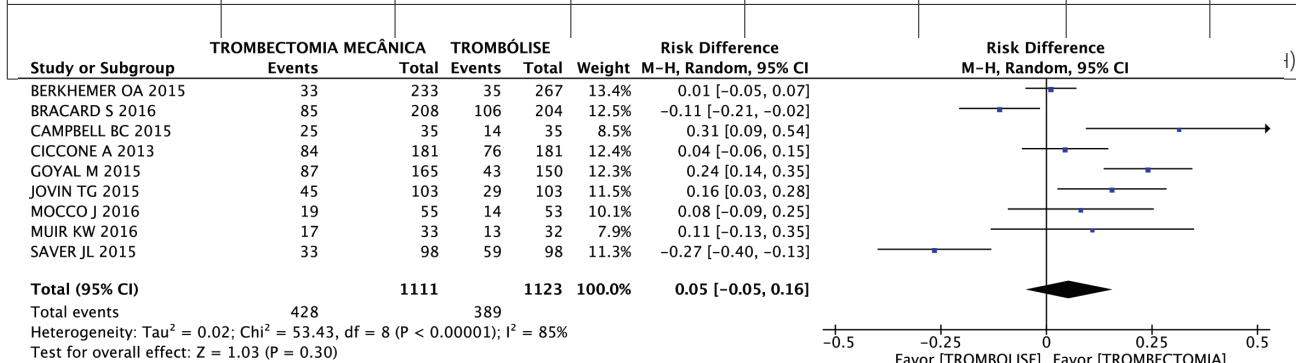


Figura 1 – Desfecho escala mRS entre 0-2 (90 dias)

## DESFECHO BENEFÍCIO: PERFORMANCE ADEQUADA DE VIDA DIÁRIA (BARTHEL INDEX EM 90 DIAS)

ESTUDO	Nº DE EVENTOS INTERVENÇÃO	Nº DE EVENTOS COMPARAÇÃO	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	DIFERENÇA	IC 95%	NNT/ NNH
Berkhemer OA 2015	99/233	73/267	42%	27%	15% (RRA)	+6.85 a +23.45	7 (NNT)
Bracard S 2016	92/208	79/204	44%	39%	5% (RRA)	-3.9 a +15	NS
Jovin TG 2015	47/103	23/103	46%	22%	24% (RRA)	+10.7 a +35.8	7 (NNT)

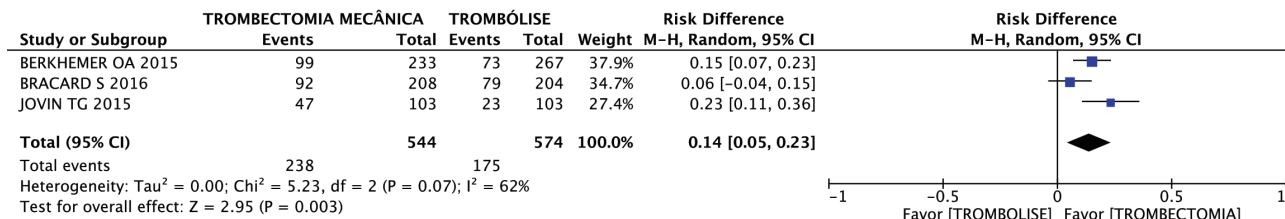


Figura 2 – Desfecho – Performance adequada de vida diária (Barthel Index em 90 dias)

## DESFECHO BENEFÍCIO: MENOR ESCORE NIHSS (MÉDIA EM 24 HORAS)

ESTUDO	MÉDIA E DP NA INTERVENÇÃO (N)	MÉDIA E DP NA COMPARAÇÃO (N)	SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA
Berkhemer OA 2015	13 ± 4 (233)	16 ± 2.6 (267)	P<0,05
Bracard S 2016	9 ± 4 (208)	12 ± 3.7 (204)	P<0,05
Goyal M 2015	6 ± 3.1 (165)	13 ± 3.4 (150)	P<0,05

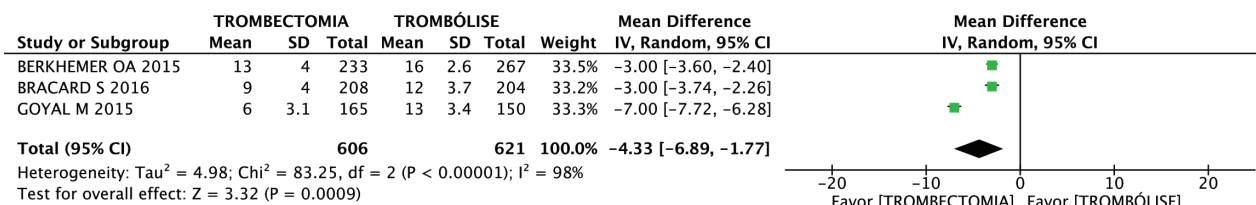


Figura 3 – Desfecho de menor escore NIHSS (média em 24 horas)

## DESFECHO BENEFÍCIO: MAIOR ESORE EQ-5D (90 DIAS)

ESTUDO	MÉDIA E DP NA INTERVENÇÃO (N)	MÉDIA E DP NA COMPARAÇÃO (N)	SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA
Berkhemer OA 2015	0.69 ± 0.25 (233)	0.66 ± 0.25 (267)	P>0,05
Bracard S 2016	0.53 ± 0.4 (208)	0.51 ± 0.39 (204)	P>0,05
Jovin TG 2015	0.65 ± 0.26 (103)	0.32 ± 0.26 (103)	P<0,05

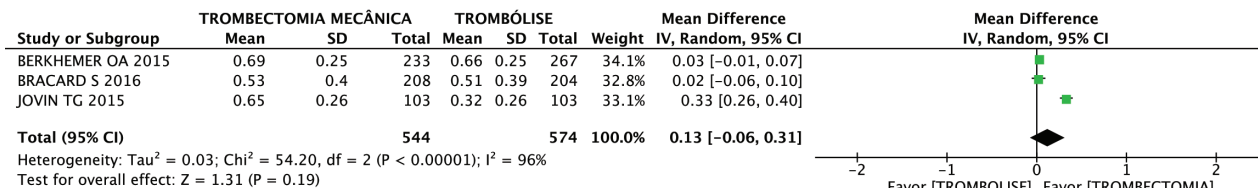


Figura 4 – Desfecho de maior escore EQ-5D em 90 dias

## DESFECHO DANO: MORTALIDADE

ESTUDO	Nº DE EVENTOS INTERVENÇÃO	Nº DE EVENTOS COMPARAÇÃO	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	DIFERENÇA	IC 95%	NNT /NNH
Berkhemer OA 2015	44/233	49/267	19%	18%	1% (ARA)	-6.3 a +7.3	NS
Bracard S 2016	24/208	27/204	11%	13%	2% (RRA)	-8.0 a +4.6	NS
Campbell BC 2015	3/35	7/35	9%	20%	11% (RRA)	-27.6 a +4.7	NS

# Revisão SISTEMÁTICA

ESTUDO	Nº DE EVENTOS INTERVENÇÃO	Nº DE EVENTOS COMPARAÇÃO	RISCO INTERVENÇÃO	RISCO COMPARAÇÃO	DIFERENÇA	IC 95%	NNT /NNH
Ciccone A 2013	14/181	11/181	8%	6%	2% (ARA)	-3.5 a +6.8	NS
Goyal M 2015	17/165	28/150	10%	19%	9% (RRA)	-0.5 a -16.1	11 (NNT)
Jovin TG 2015	19/103	16/103	18%	15%	3% (ARA)	-7.3 a +13.1	NS
Mocco J 2016	7/55	13/53	13%	24%	11% (RRA)	-26.3 a +2.75	NS
Muir KW 2016	7/33	4/32	21%	12%	9% (ARA)	-9.3 a +26.7	NS
Saver JL 2015	9/98	12/98	9%	12%	3% (RRA)	-11.7 a +5.5	NS

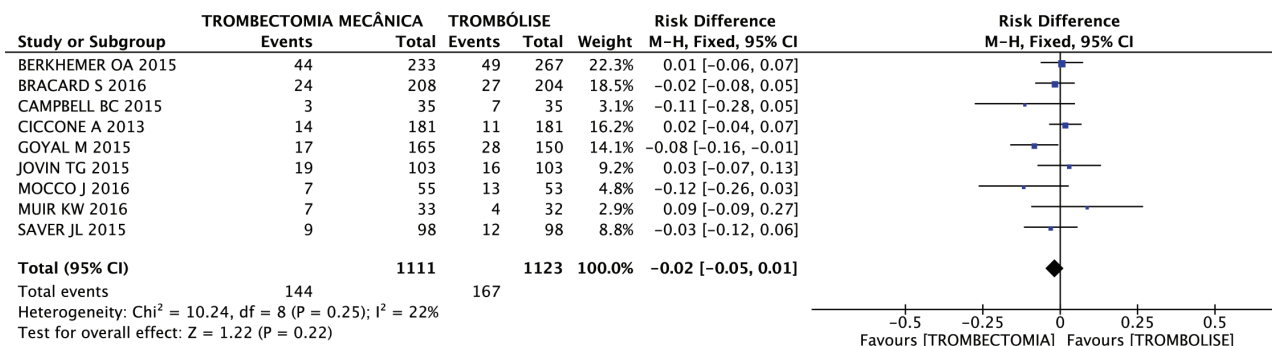


Figura 5 - Mortalidade

# Revisão SISTEMÁTICA

<b>DESFECHO DANO: HEMORRAGIA CEREBRAL SINTOMÁTICA</b>							
<b>ESTUDO</b>	<b>Nº DE EVENTOS INTERVENÇÃO</b>	<b>Nº DE EVENTOS COMPARAÇÃO</b>	<b>RISCO INTERVENÇÃO</b>	<b>RISCO COMPARAÇÃO</b>	<b>DIFERENÇA</b>	<b>IC 95%</b>	<b>NNT/NNH</b>
Berkhemer OA 2015	18/233	17/267	7%	6%	1% (RRA)	-3.1 a +5.8	NS
Bracard S 2016	4/208	3/204	2%	1%	1% (ARA)	-2.0 a +2.9	NS
Campbell BC 2015	0/35	2/35	0%	6%	6% (RRA)	+13.4 a +1.9	NS
Ciccone A 2013	10/181	10/181	5%	5%	0%	-4.7 a +4.7	NS
Goyal M 2015	6/165	4/150	4%	3%	1% (ARA)	-2.8 a +4.8	NS
<b>ESTUDO</b>	<b>Nº DE EVENTOS INTERVENÇÃO</b>	<b>Nº DE EVENTOS COMPARAÇÃO</b>	<b>RISCO INTERVENÇÃO</b>	<b>RISCO COMPARAÇÃO</b>	<b>DIFERENÇA</b>	<b>IC 95%</b>	<b>NNT/NNH</b>



Jovin TG 2015	2/103	2/103	2%	2%	0%	-3.7 a +3.7	NS
Mocco J 2016	4/55	6/53	7%	11%	4% (RRA)	-15 a +6.9	NS
Muir KW 2016	0/33	0/32	0%	0%	0%	0 a 0	NS
Saver JL 2015	0/98	3/98	0%	3%	3% (RRA)	-6.4 a +0.3	NS

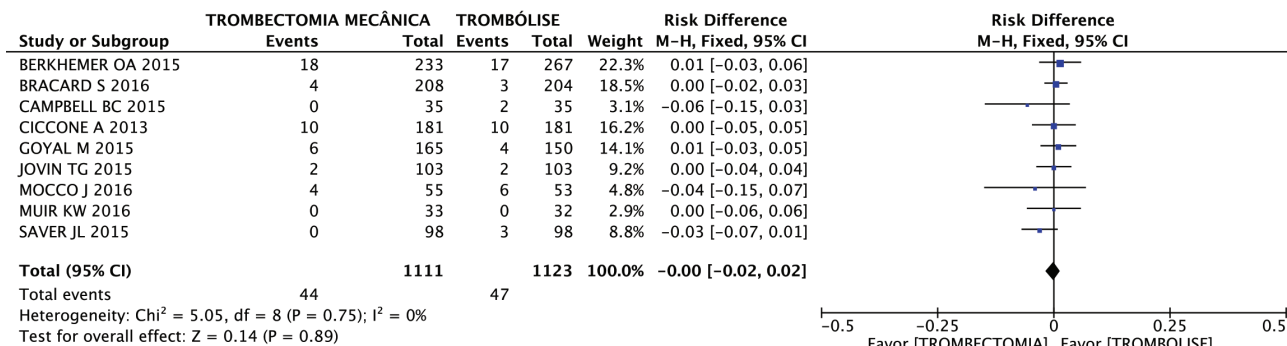


Figura 6 – Hemorragia cerebral sintomática

