UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Carlos Clayton Macêdo de Freitas

TRATAMENTO ENDOVASCULAR DAS OCLUSÕES SEQUENCIAIS DA CARÓTIDA NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL.

Tese apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Prof. Titular Winston Bonetti Yoshida
Co-orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Catâneo

Botucatu
2018

Carlos Clayton Macêdo de Freitas

TRATAMENTO ENDOVASCULAR DAS OCLUSÕES SEQUENCIAIS DA CARÓTIDA NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL.

Tese apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador: Prof. Titular Winston Bonetti Yoshida

Co-orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Catâneo

Botucatu
2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Freitas, Carlos Clayton Macedo de.
Tratamento endovascular das oclusões sequenciais da carótida na fase aguda do acidente vascular isquêmico : revisão sistemática e metanálise proporcional / Carlos Clayton Macedo de Freitas. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Winston Bonetti Yoshida
Coorientador: Antônio José Maria Catâneo
Capes: 40102084

1. Acidente vascular cerebral. 2. Artérias carótidas. 3. Angioplastia. 4. Stents (Cirurgia). 5. Revisão. 6. Metanálise.

Palavras-chave: Angioplasty; Carotid Artery Injuries; Safety; Stent ; Stroke .

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Carlos Clayton Macêdo de Freitas

Título: TRATAMENTO ENDOVASCULAR DAS OCLUSÕES SEQUENCIAIS DA CARÓTIDA NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL.

Tese apresentada a Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campos de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia.

Aprovado em: 28/02/2018

Banca examinadora

Prof. Titular Winston Bonetti Yoshida
Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp
Assinatura _____

Prof. Dr. Rodrigo Bazan
Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp
Assinatura _____

Prof. Dr. Regina Moura
Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp
Assinatura _____

Prof. Dr. Edwaldo Edner Joviliano

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

_____
Assinatura _____

Prof. Adjunto José Guilherme Mendes Pereira Caldas
Instituição: Faculdade de Medicina de São Paulo - USP
Assinatura _____

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha filha Gabriela e minha esposa Elaine pelo carinho, apoio e compreensão nos momentos de minha ausência.

HOMENAGEM

Ao Professor Winston Bonetti Yoshida, exemplo de ética profissional, por ter acreditado em minha capacidade profissional, por seu constante incentivo, disposição e capacidade de cooperação inesgotável, meus sinceros agradecimentos.

e

Ao Professor Antônio José Maria Catâneo pelos ensinamentos, questionamentos, apoio, paciência e amizade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo incentivo e educação, me apoiando de forma incondicional, sem os quais a realização deste trabalho não seria possível.

Ao meu irmão Charlis pela amizade e carinho.

Ao Professor Antônio José Maria Catâneo pela colaboração nas análises estatísticas.

Ao Prof. Luiz Eduardo Betting Neurologista e Chefe do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia pela amizade e dedicação, espelho de competência profissional a ser seguido.

Ao colega e amigo Prof. Rodrigo Bazan, responsável pela Unidade de Doenças Cérebro Vascular do Hospital das Clínicas da UNESP – Botucatu, pelo incentivo acadêmico, apoio profissional e amizade.

Ao colega e amigo Prof. Seizo Yamashita pelo incentivo constante, companheirismo e amizade.

Ao Médico Residente em Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica Ivo Cardoso

pelo colaboração na análise criteriosa dos artigos desta revisão.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia, Adriano, Geraldo e Vanessa pela colaboração na formatação desta revisão.

A todos aqueles que porventura não foram citados, mas que direta ou indiretamente auxiliaram neste trabalho de tese, meus sinceros agradecimentos.

Todo conhecimento humano começou com intuições,

passou daí aos conceitos e terminou com ideias.

IMMANUEL KANT

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC acidente vascular cerebral.

AVCi acidente vascular cerebral isquêmico.

CAS (carotid angioplasty stent) técnica de angioplastia da carótida cervical com aplicação de stent.

MERCI, PENUMBRA, TREVO E PENUMBRA 5 MAX ACE dispositivos para trombectomia mecânica.

mRs (*modified Rankin scale*) escala de avaliação funcional pós acidente vascular cerebral, varia de 0 a 6. (Anexo 1)

NIH (National Institutes of Health) escala neurológica aplicada na fase aguda do acidente vascular cerebral, quantificando o evento de 0 a 42. (Anexo 1)

PTA (percutaneous transluminal angioplasty) técnica de angioplastia percutânea transluminal com balão aplicada na carótida cervical.

PRISMA (preferred Reporting Itens for Systematic Reviews and Meta-analyses statement) protocolo para realização de revisão sistemática e metanálise.

rtPA (recombinant tissue-Type plasminogen activator) ativador do plasminogênio tecidual, promove a fibinólise do coágulo.

TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction) escala que mede a taxa de abertura do vaso, variando de 0 a 3. (Anexo 1)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos com base no PRISMA.

Tabela 1. Sumário dos artigos elegíveis.

Figura 2. Metanálise proporcional com efeito randômico do TICI após CAS.

Figura 2B. Metanálise proporcional com efeito randômico do TICI após PTA .
em 30 e 90 dias.

Figura 3. Análise entre o TICI após CAS versus PTA.

Figura 4A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do TICI após CAS utilizando antigos e novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

Figura 4B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do TICI após CAS, utilizando novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

Figura 5. Análise de subgrupo do TICI após CAS, relacionando antigos e novos dispositivos versus novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

Figura 6 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs em 90 dias após CAS.

Figura 6 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs em 90 dias após PTA.

Figura 7. Análise do mRs após 90 dias após CAS versus PTA.

Figura 8 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs < 2

após CAS 30 dias.

Figura 8 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs < 2 após CAS 90 dias .

Figura 9. Análise do mRs após CAS 30 dias versus 90 dias.

Figura 10 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do mRs < 2 após 90 do uso de antigos e novos dispositivos de trombectomia.

Figura 10 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do mRs < 2 após 90 do uso de novos dispositivos de trombectomia.

Figura 11. Análise de subgrupo do mRs após 90, relacionando antigos e novos dispositivos versus novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

Figura 12 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, taxa de hemorragia sintomática total após CAS.

Figura 12 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, taxa de hemorragia sintomática total após PTA.

Figura 13. Análise da taxa de hemorragia sintomática total após CAS versus PTA.

Figura 14 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após rtPA endovenoso e CAS.

Figura 14 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após rtPA endovenoso e PTA .

Figura 15. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS versus PTA, com uso prévio de rtPA endovenoso.

Figura 16 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS sem o uso prévio de rtPA

endovenoso.

Figura 16 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática PTA.

Figura 17. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS versus PTA sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

Figura 18 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS com uso de rtPA endovenoso.

Figura 18 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

Figura 19. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS, com uso de rtPA endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

Figura 20 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, com uso de rtPA endovenoso.

Figura 20 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

Figura 21. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, com uso de rtPA endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

Figura 22 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel).

Figura 22 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

Figura 23. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) (A) versus rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

Figura 24 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática nos grupos s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel).

Figura 24 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática nos grupos s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

Figura 25. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) (A) versus s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

Figura 26. Análise da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) versus s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel).

Figura 27 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de da mortalidade em 30 dias.

Figura 27 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de da mortalidade em 90 dias.

TRATAMENTO ENDOVASCULAR DAS OCLUSÕES *SEQUENCIAIS* DA CARÓTIDA NA FASE AGUDA DO ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL.

Resumo

Objetivo. A presente revisão se propõe a comparar a eficácia e segurança da angioplastia com stent versus angioplastia percutânea transluminal nas lesões sequenciais através dos desfechos: taxa de abertura do vaso (TICI 2b/3), evolução neurológica (mRs < 2) e taxa de hemorragia sintomática (hematoma grau II).

Método. Utilizando como base de dados o PubMed, Scopus, Embase, SciELO/LILACS e outros, a presente revisão sistemática foi realizada até setembro de 2017 com base no PICO: (P) Pacientes com oclusão sequencial da carótida na fase aguda do AVCi tratados ou não com fibrinolítico endovenoso, (I) Angioplastia com stent, (C) Angioplastia percutânea transluminal, (O) TICI, mRs e hemorragia sintomática. As seguintes palavras chaves foram utilizadas: *Stroke, Carotid Artery Injuries, Angioplasty, Stent and Safety*. Aos artigos encontrados, os critérios de seleção do PRISMA foram aplicados, sendo realizada a análise qualitativa através do cheklist do *NIH for before-after studies with no control group* e a análise quantitativa através do programa *Statdirect*.

Resultados. Identificados 228 artigos que após ajustes e exclusões restaram 29 para a análise qualitativa e quantitativa. TICI após CAS 0,76 (95% CI = 0,72 a 0,79); I^2 = 36,9% versus PTA 0,71 (95% CI = 0,61 a 0,81); I^2= 28,5%. mRs < 2

em 90 dias após CAS 0,47 (95% CI = 0,43 a 0,51)); I^2 = 3% versus PTA de 0,46 (95% CI = 0,36 a 0,57)); I^2 = 18,7%. Taxa de hemorragia sintomática após CAS 0,08 (95% CI = 0,06 a 0,10); I^2 = 5,3%) versus PTA 0,06 (95% CI = 0,02 a 0,13)); I^2 = 35,5%, sem diferença estatística em todos os desfechos. Outras análises de subgrupo foram realizadas com o uso de antiagregantes e rtPA endovenoso. **Conclusão.** A angioplastia com stent é tão efetiva e segura quanto a angioplastia percutânea transluminal nos desfechos: taxa de abertura do vaso TICI 2b/3, mRs < 2 e hemorragia sintomática. Ensaio clínico randomizado é mandatório para esclarecer essas e outras questões.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF CAROTID TANDEM OCCLUSION IN ACUTE STROKE: SISTEMATIC REVIEW AND PORPORCIONAL META-ANALYSIS.

Abstract *

Objective: Compare carotid angioplasty and stent (CAS) versus percutaneous transluminal angioplasty (PTA) measuring the efficacy and safety through Thrombolysis in Cerebral Infarction scale (TICI 2b/3), modified Rankin scale (mRs <2) and symptomatic haematoma (PH2). **Method:** Using the PubMed and others database, we searched for articles publish until setember 2017. The PRISMA criteria was used and rigorous eligibility were applied. The article quality was assessed by a checklist of "Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group published" by NIH and proportional meta-analysis was performed by Statdirect software. **Results**: 228 articles were identified from the databases, after adjustments due to duplicates and submitted to the eligibility criteria, 29 articles with 1339 patients remained for the qualitative and quantitative analysis. TICI 2b/3 value after CAS was 0,76 (95% CI = 0,72 to 0,79); I^2 = 36,9% versus PTA 0.71 (95% CI = 0.61 to 0.81); I^2= 28,5%, mRs < 2 in 90 days after CAS 0.47 (95% CI = 0.43 to 0.51)); I^2 = 3% versus PTA 0.46 (95% CI = 0.36 to 0.57)); I^2 = 18,7% and symptomatic haematoma 0,08 (95% CI = 0,06 to 0,10)); I^2 = 5,3% versus PTA 0,06 (95% CI = 0,02 to 0,13); I^2 = 35,5% showed no statistical difference. Other analyses of subgroups were done, including the effect of tPA with antiplatelet drugs. **Conclusion:** CAS is effective and safe when

compared to PTA in the outcomes TICI 2b/3, mRs < 2 and PH2. A randomized clinical assay is mandatory to clear out these and other questions with greater evidence level.

Keywords: Stroke, Carotid Artery Injuries, Angioplasty, Stent, Safety.

** Abstract done according to "PRISMA for abstract: Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstract (Plos Medicina. Publisher: April 09, 2013 DOI: 10.1371/jornal.pmed.1001419)*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO. 13
2. ELABORAÇÃO DA QUESTÃO 15
3. JUSTIFICATIVA 16
4. OBJETIVOS 16
5. MÉTODO 16
6. ANÁLISE ESTATÍTICA 21
7. RESULTADOS 22
8. DISCUSSÃO 58
9. LIMITAÇÕES DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA. 63
10. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA. 64
11. FINANCIAMENTO. 64
12. CONCLUSÃO 64
REFERÊNCIAS 66
APÊNDICE 75
ANEXO 104

1. INTRODUÇÃO.

O acidente vascular cerebral (AVC) é responsável por aproximadamente 6,24 milhões de óbitos por ano, sendo a segunda causa de morte no mundo e a primeira em sequelas permanentes nos indivíduos adultos.[1] Dentre outras causas do acidente vascular isquêmico, a doença carotídea responde por 20%, dos quais 10 a 13,6% está associado à oclusão sequencial da artéria.[2]

A principal causa das lesões sequenciais é a trombose da placa aterosclerótica ao nível da bifurcação carotídea (55,3 a 61,2%), seguida pela projeção de êmbolos cardíacos (14,6 a 18,1%), dissecção espontânea da parede do vaso (9 a 10,3%) e outras causas menores como displasia fibromuscular, arterite de Takayasu e oclusão pós-radioterapia (1%).[2,3]

Quando não tratada, a evolução clínica das oclusões sequenciais é catastrófica, com sequelas permanentes graves em 24 a 48%, sequelas menores em 3 a 21% e óbito em 28 a 73%. [4,5,6]

Os excelentes resultados obtidos com o estudo NINDS[7], com evolução clínica sem sequelas ou sequelas menores de pelo menos 30% dos paciente em 90 dias, tratado com rtPA endovenoso, não se repetiram em análises posteriores, quando aplicado esse protocolo as oclusões sequenciais. Kim e col[8] demonstraram esse aspecto utilizando o Duplex de carótida e o Doppler transcraniano, onde a taxa de abertura do vaso (completa recanalização), aferidas 120 minutos após o uso do rtPA endovenoso, foi 9,4% para oclusão sequencial versus 38,9% para oclusão isolada da artéria cerebral média ($p < 0,002$).

Endo e col.[9] compararam em 33 pacientes o uso do rtPA endovenoso versus intra-arterial, associado ou não a angioplastia percutânea simples (PTA), demonstrando ausência de recanalização do vaso após uso do rtPA endovenoso (0/12), reabertura parcial do vaso 3/16 após o uso exclusivamente do rtPA intra arterial sem melhora clínica e reabertura total do vaso 5/5 após o uso do rtPA intra arterial associado a angioplastia percutânea transluminal (PTA), com boa evolução clínica. Os autores enfatizaram a excelente evolução radiológica acompanhada pela melhora clínica após o uso do fibrinolítico intra arterial mais o efeito mecânico do balão.

Jovin e col.[10] analisaram paciente com AVCi, com manifestação clínica aguda e subaguda por oclusão da carótida cervical, constatando que apesar do mesmo quadro clínico, alguns pacientes apresentavam apenas estase de fluxo a montante, sem real oclusão intracraniana. Nestes casos, apenas a aplicação do *stent* cervical normalizou o fluxo sanguíneo cerebral, com evolução clínica satisfatória, diferente daqueles com real oclusão intracraniana (mRs < 2, 11/12 x 2/11, $p < 0,001$), respectivamente. Os autores chamam atenção para este aspecto e afirmam que a não oclusão verdadeira intracraniana representa um preditor de boa evolução clínica em 30 dias, diferente das lesões sequenciais onde apenas 2/11 pacientes apresentaram boa evolução clínica.

Mesmo diante dessas e de outras evidências, a comunidade científica ainda tem dúvidas em relação ao comportamento das lesões sequenciais, as considerando por vezes como outra entidade, com evolução clínica mais grave e tratamento mais elaborado, com risco de transformação hemorrágica maior ou

considerando semelhantes as lesões isoladas intracranianas, analisando-as em conjunto. Esse aspecto fica evidente nos ensaios clínicos randomizados MR RESCUE[11], SWIFT PRIME[12] e EXTEND IA[13] que excluíram as lesões sequenciais ou nos estudos IMS III[14], SYNTESIS[15], MR CLEAN[16], ESCAPE[17] e REVASCAT[18] que analisaram em conjunto sem subdividir em subgrupos.

Recentes revisões da literatura, sistemáticas e narrativas, tem demonstrado benefícios da abordagem endovascular nas oclusões sequenciais, com excelentes taxas de reperfusão cerebral (TICI 2b/3), melhora do *Rankin* (mRs <2) e baixas taxas de hemorragia sintomática (hematoma grau II); no entanto, não relacionam diretamente os desfechos com as técnicas aplicadas ao nível da artéria carótida cervical, ponto primordial de toda a doença. [19,20, 21]

Algumas questões permanecem em aberto como: 1- Qual a melhor opção de tratamento endovascular para a lesão carotídea na fase aguda do AVCi: angioplastia com *stent* ou angioplastia percutânea transluminal ? 2- A taxa de hemorragia sintomática é maior na angioplastia com stent devido ao uso de antiagregantes ? 3- O rtPA endovenoso aumenta a taxa de hemorragia ?

Diante desses questionamentos ainda pertinentes na literatura, a presente revisão sistemática com metanálise se propõe a comparar as duas formas de tratamento da artéria carótida extracraniana utilizadas nas oclusões sequenciais, analisando a eficácia e segurança através do TICI com valores 2b e 3, do mRs < 2 e da taxa de hemorragia sintomática (presença de hematoma grau II).

2. ELABORAÇÃO DA QUESTÃO

A angioplastia da artéria carótida extracraniana com stent é mais eficaz e segura que a angioplastia percutânea transluminal no tratamento da oclusão sequencial da artéria carótida na fase aguda do AVCi ?

3. JUSTIFICATIVA

Ausência na literatura de ensaios clínicos randomizados que demonstrem a eficácia e segurança no tratamento endovascular das lesões sequenciais utilizando como técnica a angioplastia com stent ou a angioplastia percutânea transluminal, associado ou não ao uso do rtPA endovenoso e a trombectomia mecânica intracraniana.

4. OBJETIVOS

Analisar a eficácia e segurança da angioplastia com stent (CAS) versus angioplastia percutânea transluminal (PTA) ao nível da artéria carótida cervical, associado a trombo aspiração ou trombectomia intracraniana, através das escalas de TICI e de mRs, assim como a ocorrência de hemorragia sintomática (presença de hematoma grau II).

5. MÉTODO

Revisão Sistemática da Literatura sem limitação de data incluindo setembro de 2017, utilizando as palavras chaves *Stroke, Carotid Artery Injuries, Angioplasty, Stent, Safety* (DeCS = Descritores em ciências da saúde /MeSH = Medical Subject Headings) baseadas no PICO, inseridas numa estratégia de busca

nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, SciELO/LILACS, Web of Science e Cochrane Library. Os artigos selecionados foram analisados posteriormente seguindo os critérios do PRISMA (Preferred Reporting Itens for Systematic Reviews and Meta-analyses statement)[22]. Dois profissionais independentes selecionaram os artigos a partir dos critérios de elegibilidade determinados previamente. O índice de Kappa[23] foi aplicado para análise de concordância entre os examinadores. Um terceiro profissional foi solicitado em caso de dúvida.

Para a análise qualitativa dos artigos elegíveis, visando classificar os artigos em relação a validade interna, validade externa e metodologia estatística foi utilizado o checklist com 12 itens publicados pelo National Institutes of Healh (Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group), que estratifica os artigos em bom, razoável e ruim, não devendo ser utilizada como ferramenta para elegibilidade.[24]

Para a análise quantitativa (metanálise proporcional) foi utilizado o programa StatDirect (StatsDirect Ltd, Altrincham, Cheshire, UK) aplicando o efeito fixo e randômico para todos os desfechos, sendo este último escolhido com base nas características de heterogeneidade entre artigos. O grau de heterogeneidade foi avaliado pelo teste Q de Cochran aceitando a heterogeneidade entre os artigos (rejeitando H0) para $p < 0,10$, e estatística I^2 de Higgins e Thompson considerando baixa heterogeneidade para valores próximos 25%, moderada heterogeneidade para valores próximos 50% e alta heterogeneidade para valores próximos 75%. [25] O Teste de sensibilidade com exclusão de *outliers* foi realizado diante da heterogeneidade de alguns desfechos, guiado por justificativas

de cunho clínico ou metodológico. O gráfico de Funil representou a heterogeneidade de todos os desfechos estudados.

5.1 Estratégia de busca e bases de dados.

A estratégia de busca foi baseada no PICO: (P) Paciente com oclusão sequencial da carótida na fase aguda do AVCi tratados ou não com fibrinolítico endovenoso; (I) Angioplastia com stent (CAS) seguida por trombectomia mecânica intracraniana ou tromboaspiração; (C) Angioplastia percutânea transluminal (PTA) seguida por trombectomia intracraniana ou tromboaspiração; (O) Taxa de abertura do vaso medida através da escala de TICI (anexo1), avaliação funcional pós tratamento através da escala de *Rankin* modificada (mRs, anexo 1) e taxa de hemorragia sintomática (hematoma grau II) baseada na classificação tomográfica do estudo ECASS II (anexo 1).

Além das bases de dados já citadas revistas especializadas na área de atuação foram consultadas via internet como: Stroke, Cérebro Vascular Disease, The Lancet, Neurology, Journal Vascular Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery and American Journal of Surgery. Referências bibliográficas de outros artigos também foram adicionadas.

Estratégia de busca no PubMed: *((Tandem Lesion) OR (Tandem Occlusion) OR (Extra Cranial Occlusion) OR (Carotid Occlusion) OR (Carotid Artery Narrowing) AND (Intravenous rt-PA) OR (Intravenous tPA) OR (Intravenous Actilyse) AND (Carotid Angioplasty) OR (Carotid Angioplasty Stent) OR (Carotid Stent) OR (Carotid Thromboaspiration) AND (Intracranial Trombectomy) AND (Intracranial Stent) and (Trombectomy))*. Essa mesma

estratégia foi adaptada para as outras bases de dados.

5.2 Critérios de elegibilidade.

Estudos observacionais e experimentais, sem restrições em relação a língua, amostra mínima de 10 casos, sem limitações de idade e sexo, sem limitações em relação ao NIH e ASPECT na admissão, uso ou não de rtPA endovenoso dentro da janela de 4,5 hs, tratamento endovascular realizado no máximo até 8 hs do evento isquêmico, oclusões extra e intracraniana confirmadas por pelo menos um exame de imagem (Doppler de carótida ou transcraniano, angiotomografia, angiorressonância ou angiografia digital seletiva) e tratamento endovascular da artéria carótida cervical com stent ou angioplastia percutânea transluminal (CAS e/ou PTA) associado a trombectomia ou trombo aspiração intracraniana.

Foram excluídos das análises os artigos referentes as oclusões da carótida extra e intracraniana de origem cardíaca (cardioembólico), tratamento da oclusão intracraniana por via colateral, os ensaios clínicos randomizados que incluíram as oclusões sequenciais, mas não analisaram separadamente os dados.

5.3 Análise de grupos e subgrupos.

De forma a mostrar um panorama global do conjunto de pacientes analisados nos artigos elegíveis foram coletados alguns dados além dos desfechos estudados, como: NIH e ASPECT na admissão, TOAST, local da oclusão intracraniana, percentagem de uso do rtPA e de antiagragante plaquetário, modalidade anestésica durante o tratamento, técnica de aplicação do stent

carotídeo (anterógrada e retrógada), uso de filtro de proteção, percentagem de trombose do stent, novo AVCi e dissecção relacionado com o CAS, novo AVCi relacionado com o PTA e tempo de recanalização.

5.3.1 Grupos estudados.

Grupo CAS versus PTA.

Foram utilizadas 3 escalas para análise de eficácia e segurança:

- TICI. Representa a taxa de abertura do vaso (recanalização), variando de 0 a 3, sendo os valores 2b e 3 o padrão ideal esperado (Anexo 1).[26]

- mRs. Escala neurológica de avaliação funcional, que varia de 0 a 6, sendo os valores ideais < 2 (Anexo 1).[27]

- Escala tomográfica de hemorragia pós reperfusão do tecido cerebral (ECASS 2).[28] Classifica as hemorragias em: petequial grau I e grau II, e hematoma intraparenquimatoso grau I e II. Foi definida como hemorragia sintomática o padrão de hematoma grau II, associado a redução de 4 pontos na escala do NIH. (Anexo 1)

5.3.2 Análise de subgrupo.

5.3.2.1 Nos pacientes tratados com CAS será feita a análise em separado daqueles que usaram antigos e novos dispositivos para trombectomia versus novos dispositivos. Foi considerado como antigo dispositivo para trombectomia o sistema MERCI, PENUMBRA (primeira versão), técnica com micro cateter associado com micro guia e/ou micro balão para fragmentação do coágulo, e novos dispositivos os stents retrieve = SOLITAIRE e TREVO assim como o

sistema de trombo aspiração PENUMBRA 5 MAX ACE.

5.3.2.2 Será feita análise em separado dos pacientes tratados ou não com rtPA endovenoso relacionado com a taxa de hemorragia sintomática.

5.3.2.3 Será também realizada análise em separado no grupo CAS, com o uso de rtPA endovenoso prévio associado a antiagregação com AAS e/ou Clopidogrel versus outros antiagregrantes plaquetários (Tirofiban, Epitifibatid e Abciximad) e do grupo CAS sem uso de rtPA endovenoso prévio, associado a antiagregação com AAS e/ou Clopidogrel e versus outros antiagregrantes plaquetários (Tirofiban, Epitifibatid e Abciximad).

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a metanálise proporcional dos dados foi utilizado o programa StatsDirect (StatsDirect Ltd, Altrincham, Cheshire, UK), considerando todas as variáveis como dicotômicas. Os resultados com intervalo de confiança de 95%, foram submetidos ao efeito fixo e randômico. Devido a heterogeneidade dos artigos selecionados utilizou-se o efeito randômico para todas as análises. O gráfico de Funil foi usado como ferramenta para mostrar as semelhanças e diferenças (homogeneidade e heterogeneidade) entre os artigos. O I^2 de Higgins e Thompson representou a variabilidade ou diferença entre artigos em relação à estimativa de efeitos.[29] Para análise comparativa de significância estatística, os intervalos de confiança dos desfechos foram sobrepostos de acordo com El Dib. [30]

7. RESULTADOS

7.1 Seleção dos artigos e análise qualitativa.

A princípio realizou-se a leitura do título dos artigos, seguida pela leitura dos resumos e finalmente pela leitura dos artigos na íntegra. Os artigos selecionados separadamente foram agrupados e em caso de dúvida de elegibilidade, os artigos foram discutidos em conjunto. O índice de concordância interobservacional de Kappa foi aplicado com resultado de 0,90 (excelente). (Valores de referência no anexo I)

Um total de 228 artigos foram identificados para inclusão nesta revisão, extraídos a partir das bases de dados: PubMed 115 artigos, Scopus 23 artigos, Embase 53 artigos, SciELO/LILACS 1 artigos, Web of Science 29 artigos e Cochrane Library 7 artigos. Adicionados mais 7 artigos identificados de outras fontes, totalizando 235. Após ajustes duplicata, permaneceram 199 artigos, destes foram excluídos 152 artigos após leitura do título e resumo. Os 47 artigos restantes foram submetidos aos critérios de elegibilidade, destes 18 foram excluídos restando 29 para análise qualitativa e quantitativa. (Figura 1)

Na análise qualitativa dos artigos usando o ”Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group” 11 artigos foram classificados como bons, 18 como razoáveis e nenhum de qualidade ruim.

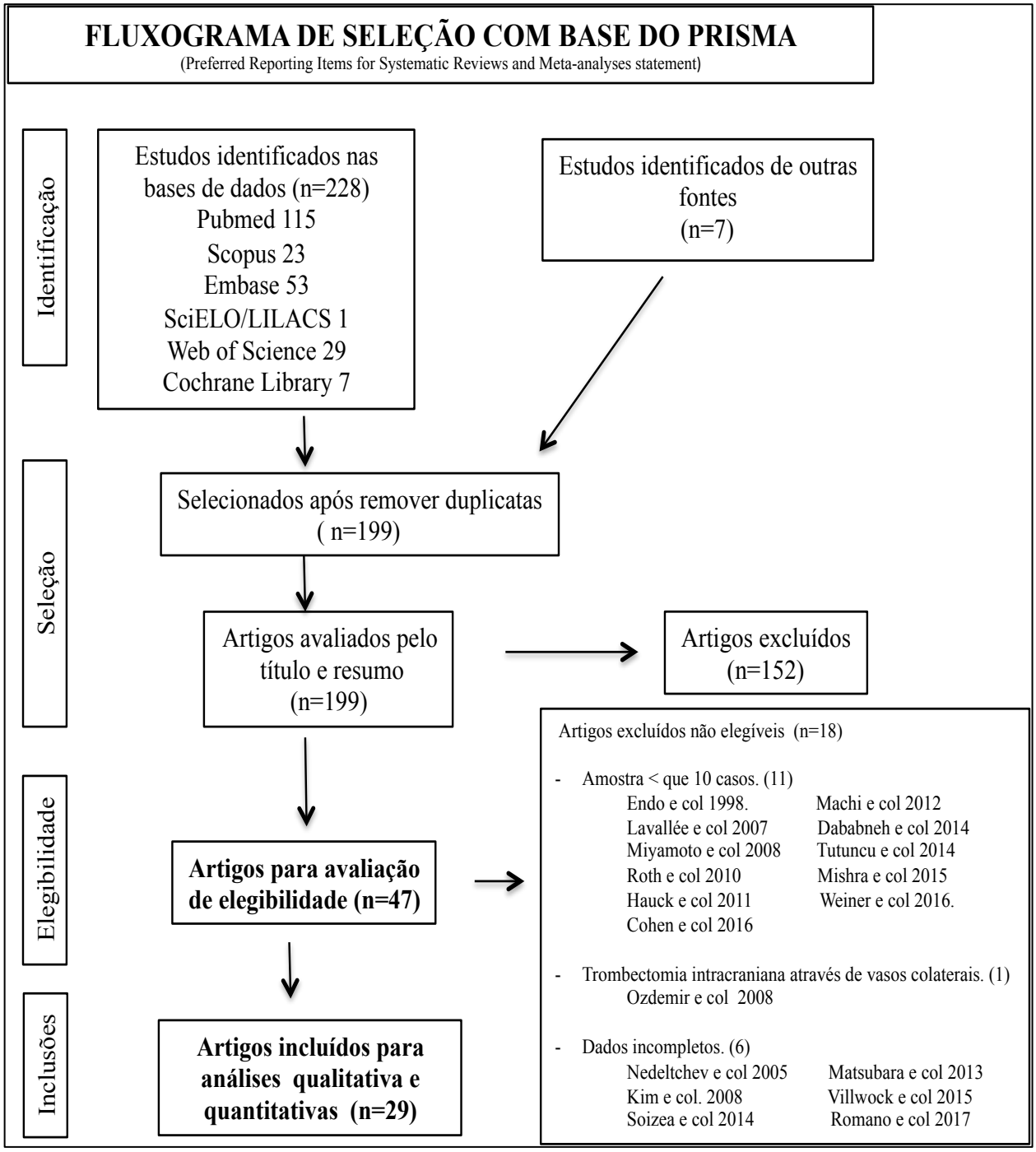


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos com base no PRISMA. Detalhes dos artigos excluídos apêndice II.

7.2 Características gerais dos artigos selecionados.

Os artigos elegíveis foram observacionais, descritivos, série de casos, a maioria retrospectivos, dentre eles 3 multicêntricos. A tabela 1 mostra o sumário de características gerais dos pacientes nos artigos elegíveis.

Tabela 1	**Sumário dos artigos elegíveis**
Artigos / Pacientes	29 /1339
NIHSS ∗ Média (Autores) Mediana (Autores)	 12,5 ± 5,32 (Son e col) a 20,4 ± 3,5 (Cohen e col) 14 (1 a 24)(Jovin e col) a 18 (14 a 28) (Stampfl e col)
ASPECT # Média (Autores) Mediana (Autores)	 6,9 ± 2,28 (Sallustio e col) a 8,5 ± 1,4 (Malik e col) 7 (6 a 9) (Behme e col) a 9 (7 a 10) (Cohen e col)
TOAST ‡ n / %	Placa aterosclerótica 927 (87%) Dissecção arterial espontânea 138 (13%)
Oclusão intracraniana %	Carótida T (32,5%) M1 (57,3%) M2 (10,2%)
rtPA n / %	608 (45,4%)
Antiplaquetários n / %	AAS e/ou Clopidogrel 190 (34,2%) Epitifibatide, Tirofibam e Abciximad 365 (65,7%)
Anestesia %	Geral (71,3%) Sedação (28,7%)
CAS n/%	1146 (91,68%)

Técnica de aplicação (%)	Anterograda (91%) Retrograda (9%)
Filtro de proteção	10 artigos
Trombose aguda do stent n/% **Novo AVCi após CAS n/%** **Dissecção após CAS n / %**	19/939 (2%) 6/939 (0,63%) 5/939 (0,53%)
PTA n/% **Novo AVCi após PTA n/%**	114 (9,12%) 5/114 (4,3%)
Trombectomia n/%	540 (47,12%) Novo e antigo dispositivo 606 (52,8%) Novo dispositivo
Tempo de recanalização (min) **Média (Autores)** **Mediana (Autores)**	 101 ± 45 (Grygoryan e col) a 324 ± 119 (Lucas e col) 116 (45 a 215)(Mpotsaris e col) a 296 (236 a 367) (Behme e col)

- ✱ NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)[31]: escala quantitativa de acometimento neurológica após evento isquêmico composta por 11 itens.
- # ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score)[32]: escala quantitativa de acometimento tomográfico após evento isquêmico composta por 10 pontos.
- ‡ TOAST (Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment)[33]: classificação etiológica do acidente vascular isquêmico.

7.3 Análise quantitativa.

7.3.1 Taxa de abertura do vaso (TICI).

A taxa de abertura do vaso medida através da escala de TICI foi analisada em 24 artigos incluindo 1057 pacientes submetidos a CAS, e em 5 artigos incluindo 114 pacientes submetidos a PTA. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para a intervenção CAS foi de 0,76 (95% CI = 0,72 a 0,79), I^2= 39,9%, e para a intervenção PTA foi de 0,71 (95% CI = 0,61 a 0,81), I^2= 28,5% (Figura 2 A e B). Comparando-se as intervenções CAS e PTA nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 3).

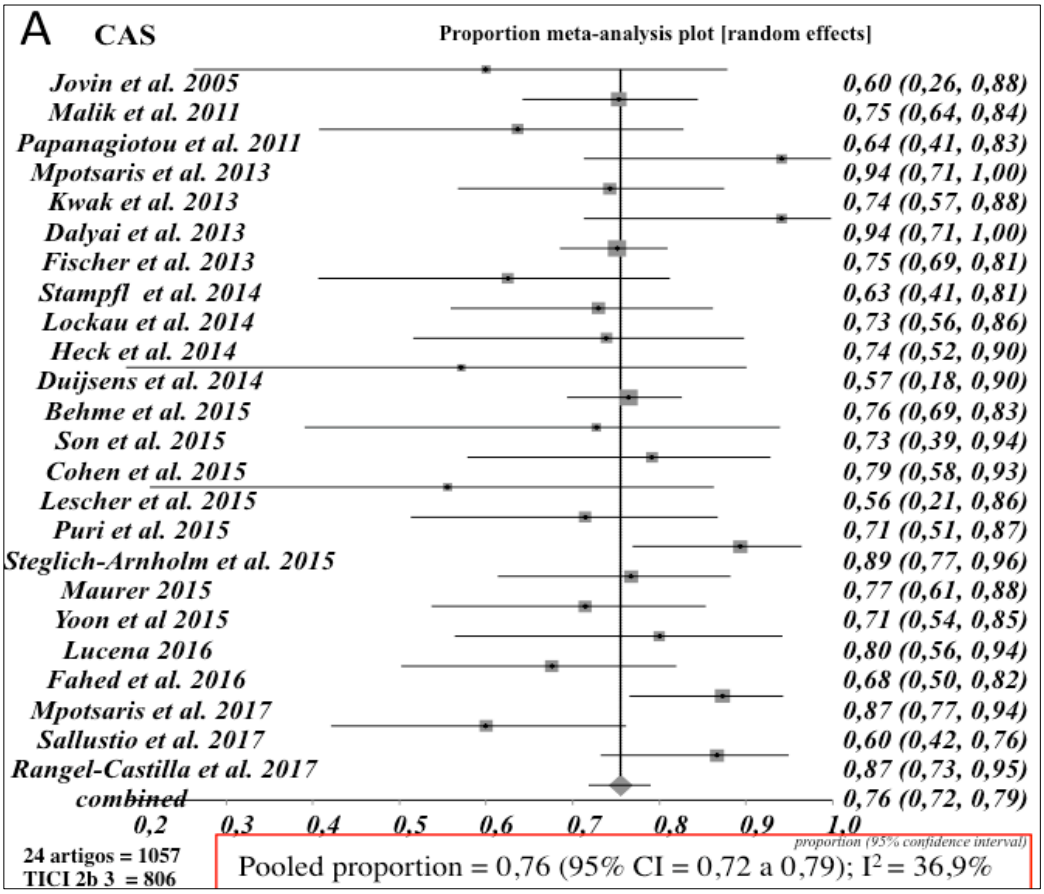


Figura 2A. Metanálise proporcional com efeito randômico do TICI após CAS .

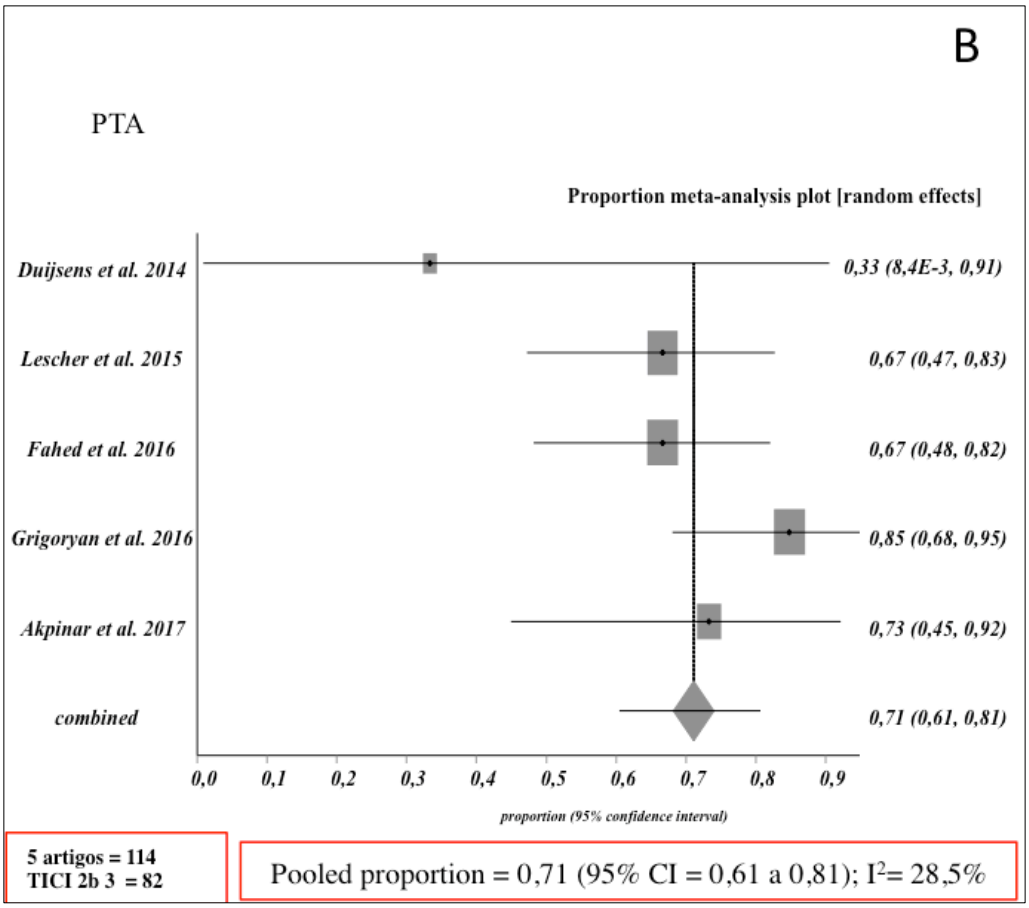


Figura 2B. Metanálise proporcional com efeito randômico do TICI após PTA .

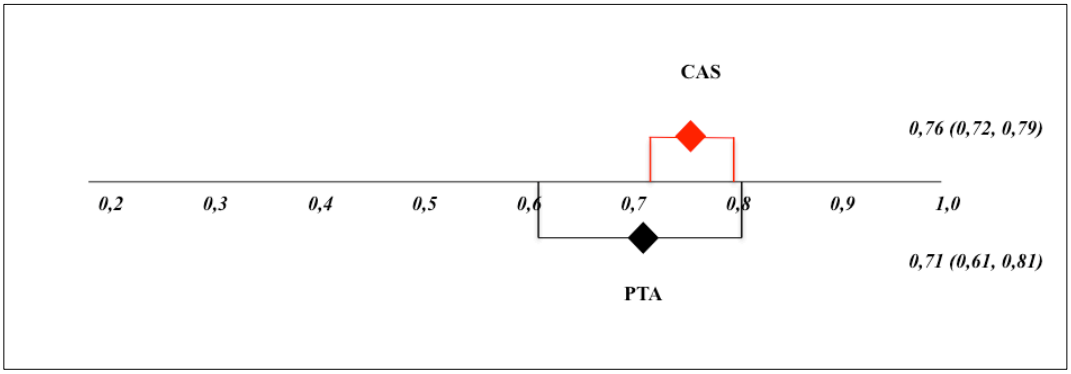


Figura 3. Análise entre o TICI após CAS versus PTA.

Não foi possível avaliar a influência do rtPA endovenoso administrado previamente em relação ao TICI de ambos os grupos estudados.

Análise de subgrupo.

7.3.1.1 Taxa de abertura do vaso após CAS utilizando-se antigos e novos dispositivos para trombectomia intracraniana versus somente novos dispositivos.

A taxa de abertura do vaso medida através da escala de TICI nos pacientes que realizaram CAS utilizando antigos e novos dispositivos para trombectomia intracraniana foi analisada em 11 artigos incluindo 513 pacientes, e naqueles que utilizara, somente novos dispositivos foi analisado em 13 artigos incluindo 520 pacientes. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para a intervenção CAS antigos e novos dispositivos foi de 0,77 (95% CI = 0,71 a 0,83), I^2 = 45% e para intervenção CAS utilizando somente novos dispositivos foi de 0,74 (95% CI = 0,69 a 0,79), I^2 = 29,5% (Figura 4A e B). Comparando-se as intervenções nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 5).

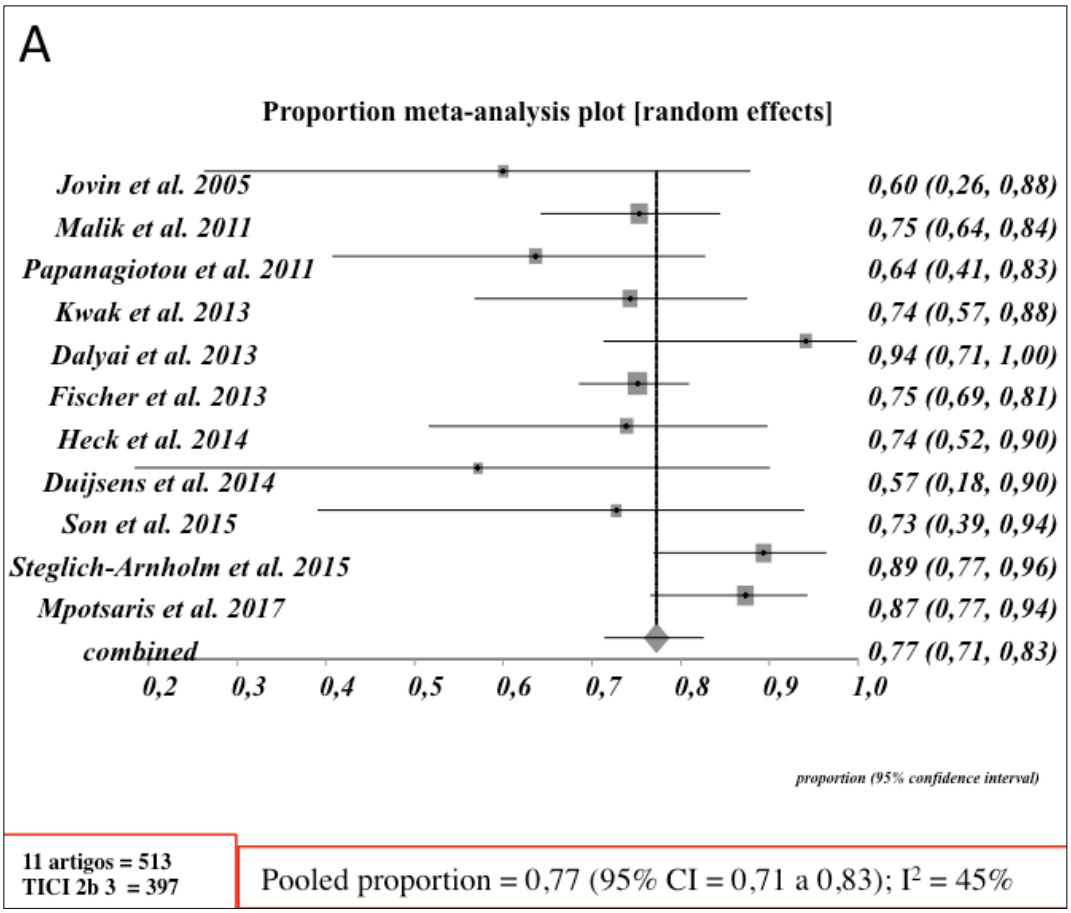


Figura 4A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do TICI após CAS utilizando antigos e novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

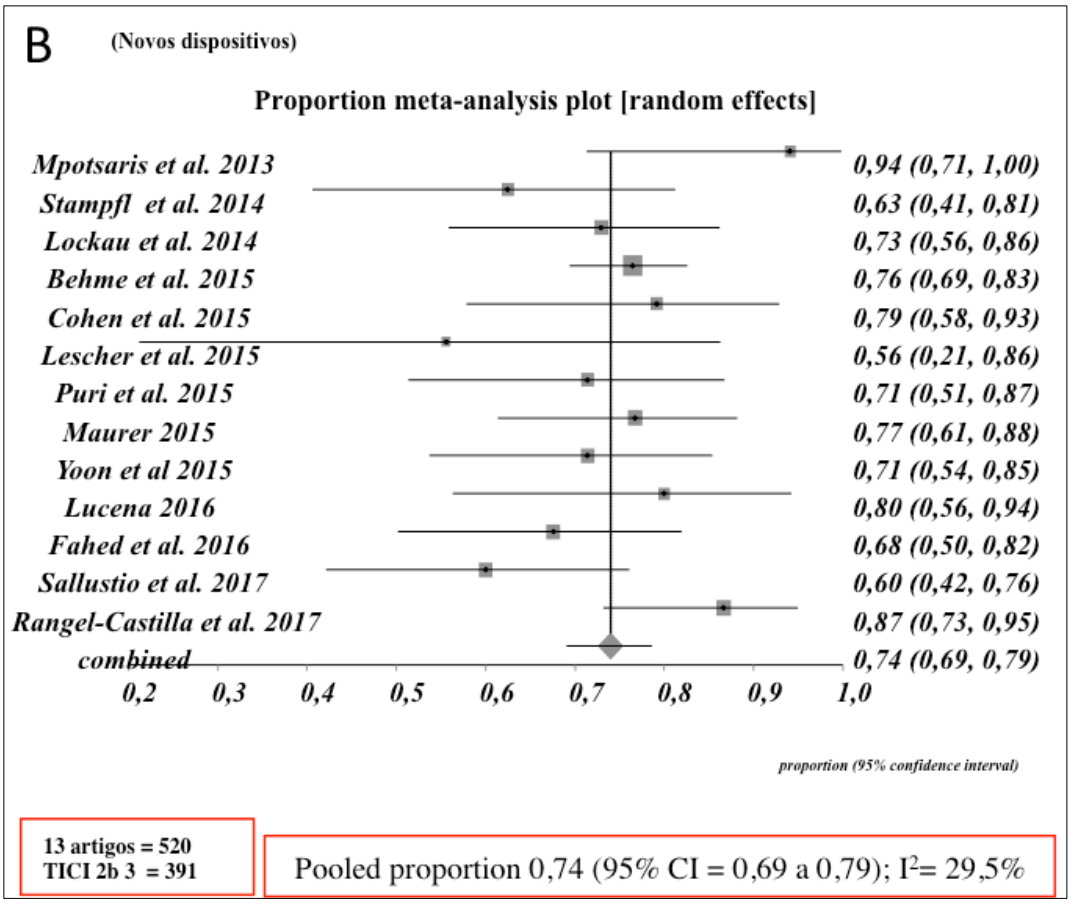


Figura 4B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do TICI após CAS, utilizando novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

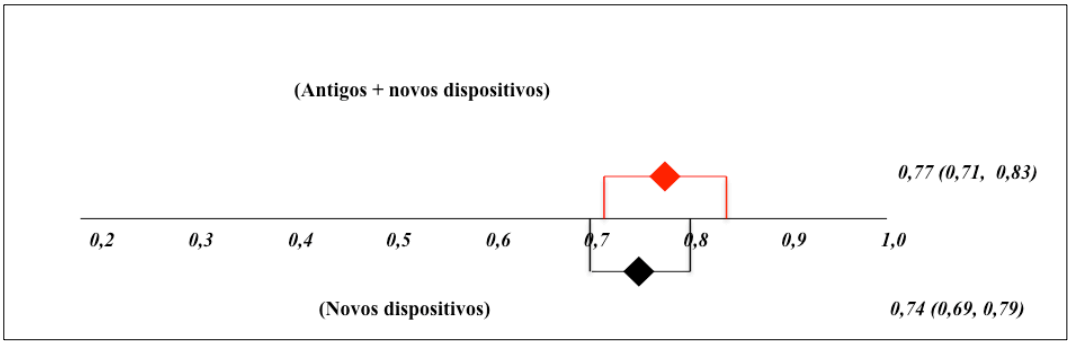


Figura 5. Análise de subgrupo do TICI após CAS, relacionando antigos e novos dispositivos versus novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

7.3.2 mRs < 2 em 90 dias.

A evolução neurológica medida através da escala de mRs foi analisada em 19 artigos incluindo 640 pacientes submetidos a CAS, e em 4 artigos incluindo 109 pacientes submetidos a PTA. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para a intervenção CAS foi de 0,47 (95% CI = 0,43 a 0,51); I^2 = 3%, e para a intervenção PTA foi de 0,46 (95% CI = 0,36 a 0,57); I^2 = 18,7% (Figura 6 A e B). Comparando-se as intervenções CAS e PTA nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 7).

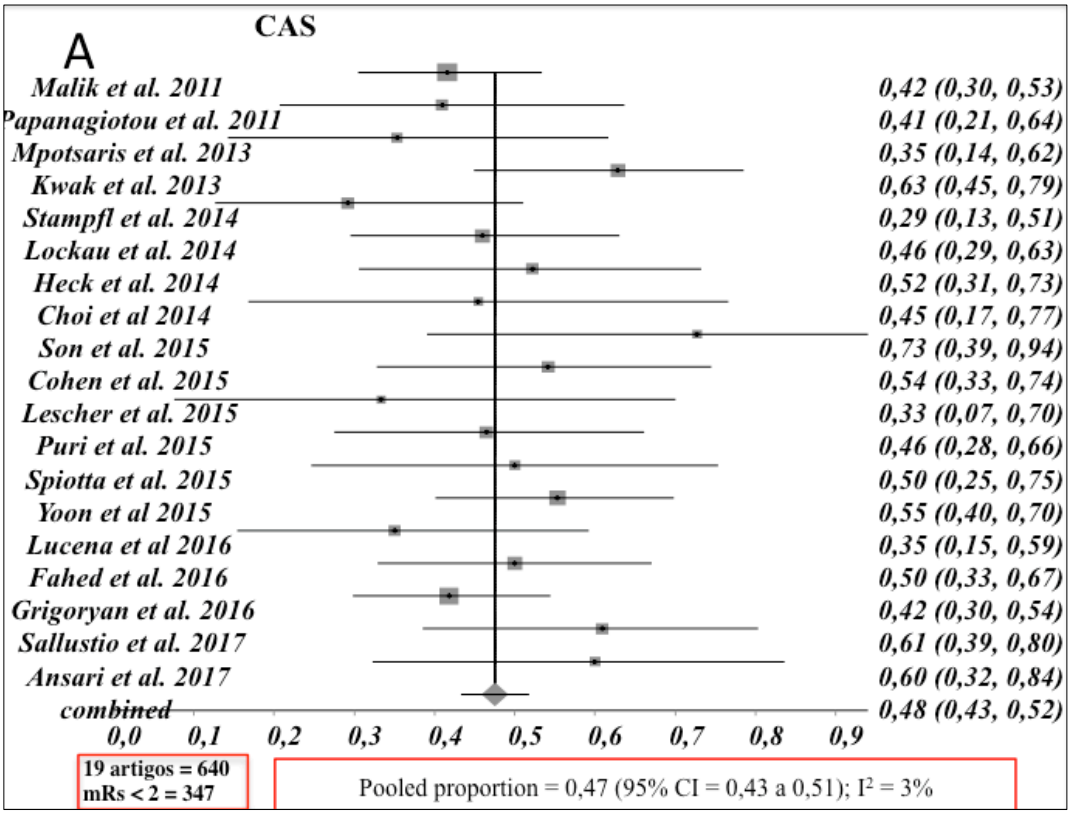


Figura 6 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs em 90 dias após CAS.

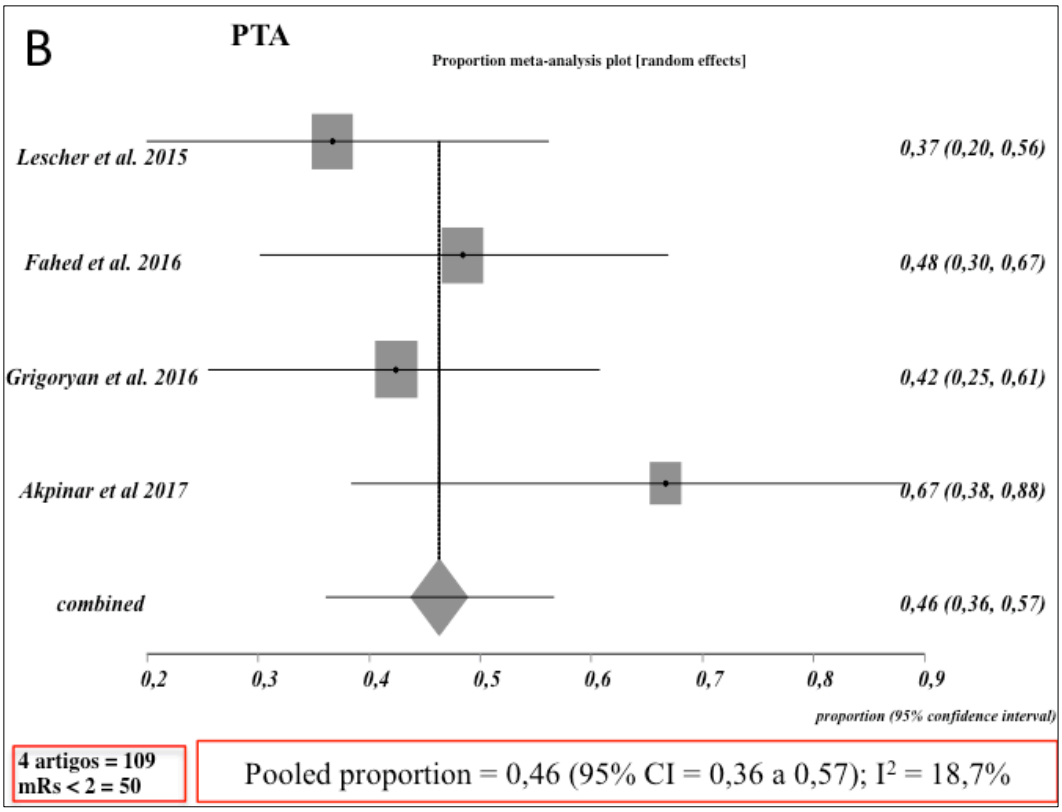


Figura 6 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs em 90 dias após PTA.

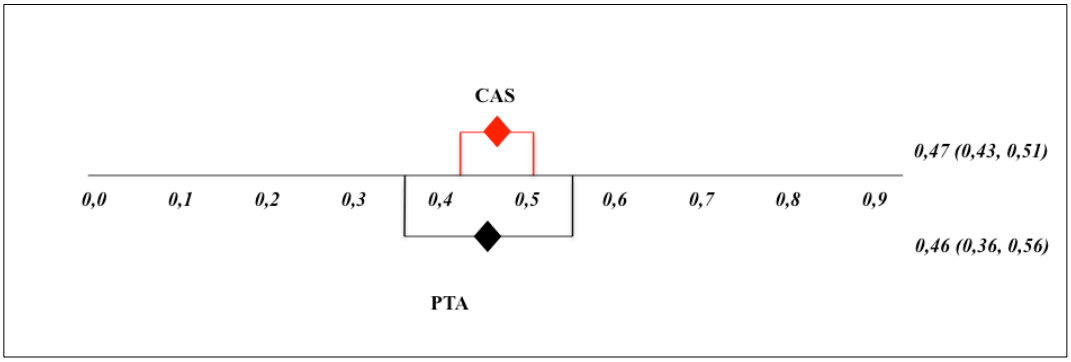


Figura 7. Análise do mRs após 90 dias após CAS versus PTA.

Análise de subgrupo.

7.3.2.1 mRs < 2 após CAS em 30 dias e em 90 dias.

O mRs < 2 após CAS em 30 dias foi analisada em 10 artigos incluindo 253 pacientes, e o mRs <2 em 90 dias em 19 artigos incluindo 640 pacientes. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para o mRs < 2 em 30 dias foi de 0,35 (95% CI = 0,28 a 0,42); I^2 = 25,1%, e para o mRs <2 em 90 dias foi de 0,47 (95% CI = 0,43 a 0,51); I^2 = 3% , (Figura 8 A e B). Comparando-se os dois momentos, nota-se que não há sobreposição dos intervalos de confiança havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 9).

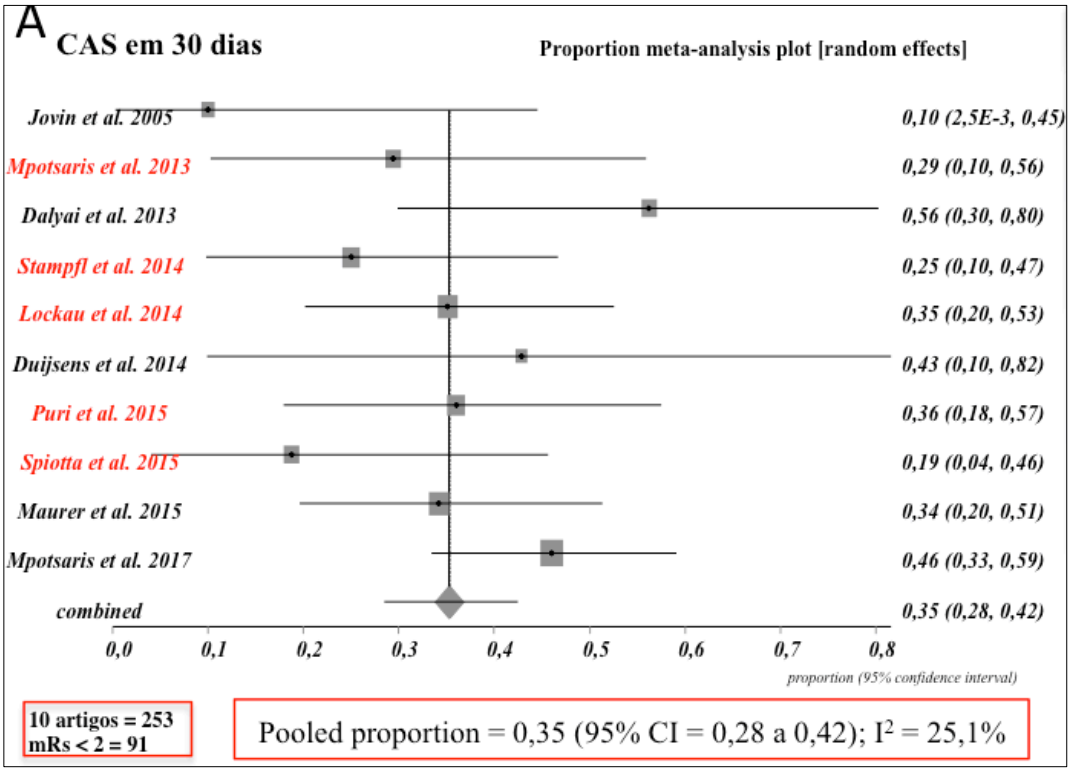


Figura 8 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs < 2 após CAS em 30 dias. Os artigos em vermelho representam estudos que analisaram os pacientes nos dois momentos.

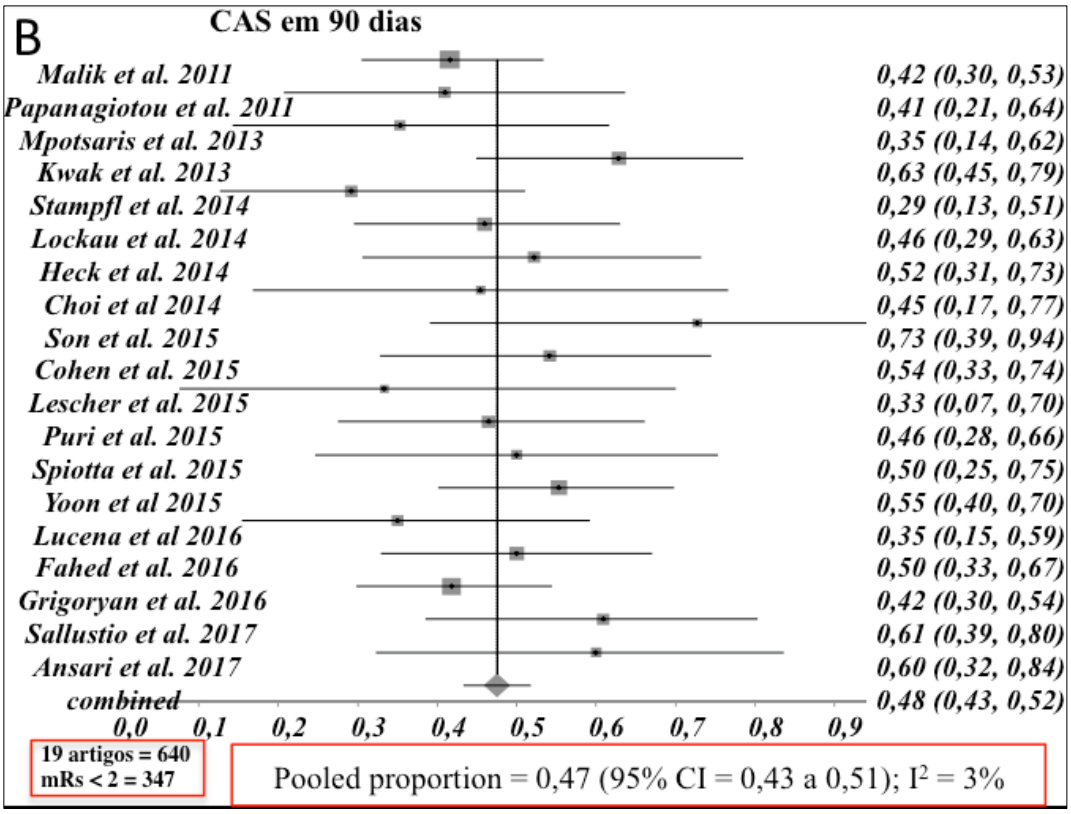


Figura 8 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs < 2 após CAS em 90 dias .

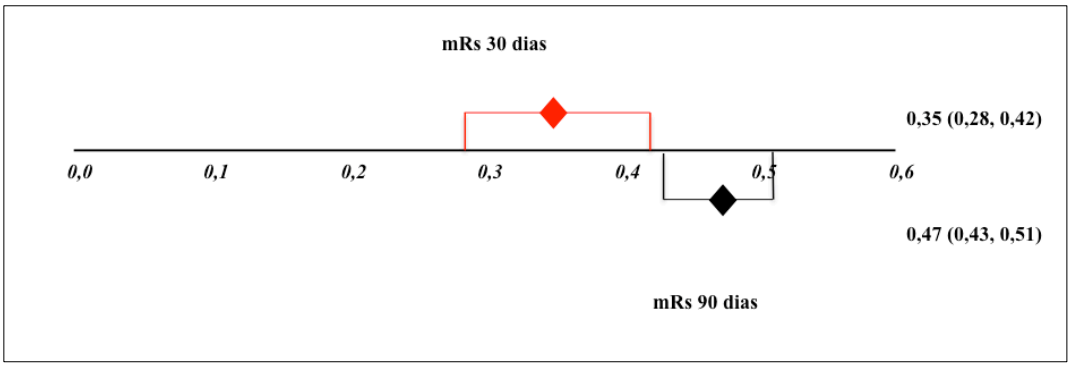


Figura 9. Análise do mRs após CAS em 30 dias versus em 90 dias.

7.3.2.2 mRs < 2 após uso de novos e antigos dispositivos para trombectomia intracraniana e mRs < 2 após uso de novos dispositivos em 90 dias.

O mRs < 2 após uso novos e antigos dispositivos para trombectomia intracraniana foi analisado em 90 dias por 7 artigos incluindo 195 pacientes, e o mRs < 2 após uso de novos dispositivos foi analisado também em 90 dias por 12 artigos incluindo 347 pacientes. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para novos e antigos dispositivos foi de 0,50 (95% CI = 0,42 a 0,58); I^2 = 18,4% e para novos dispositivos foi de 0,46 (95% CI = 0,41 a 0,52); I^2 = 0% (Figura 10 A e B). Comparando-se os dois momentos, nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 11).

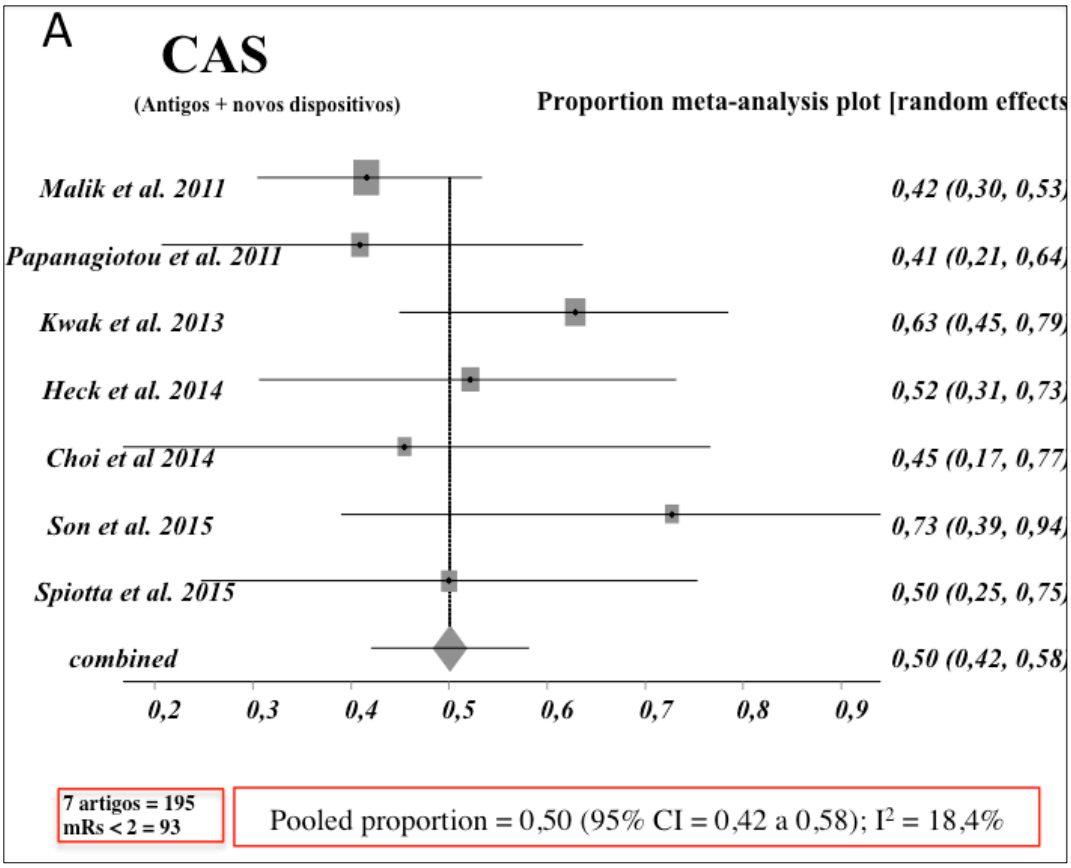


Figura 10 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do mRs < 2 após 90 dias do uso de antigos e novos dispositivos de trombectomia intracraniana.

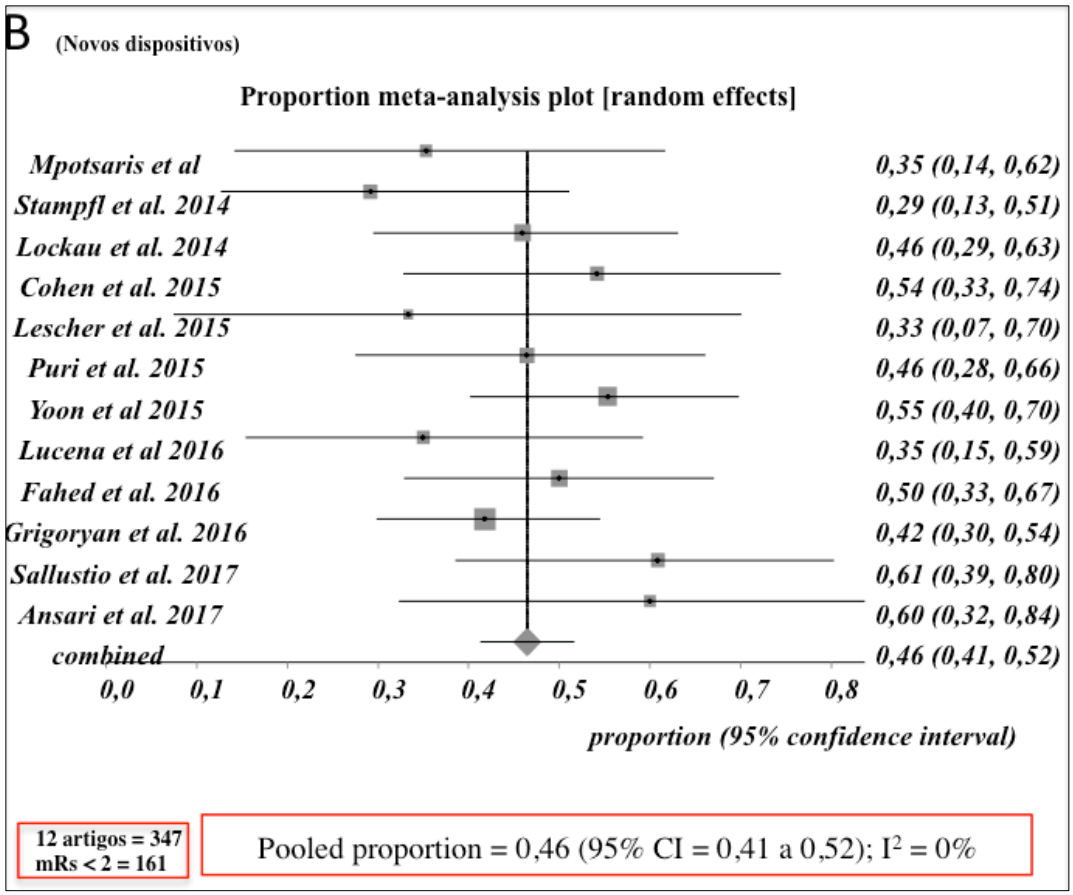


Figura 10 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do mRs < 2 após 90 dias do uso de novos dispositivos de trombectomia intracraniana.

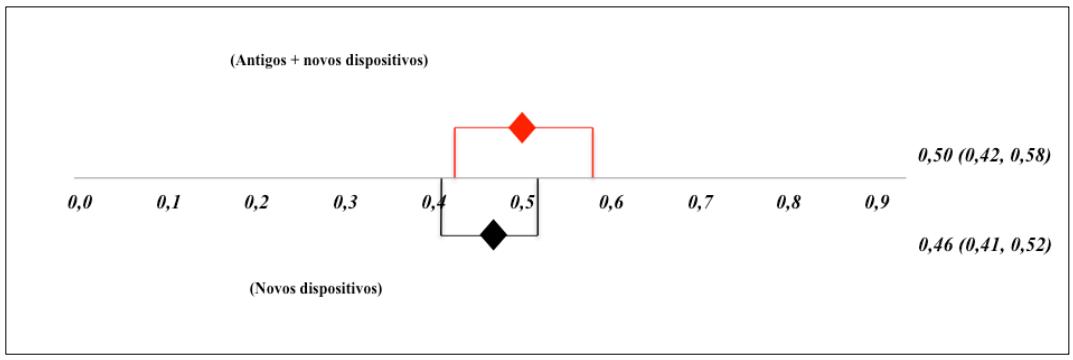


Figura 11. Análise de subgrupo do mRs após 90, relacionando antigos e novos dispositivos versus novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.

7.3.3 Hemorragia sintomática.

A taxa de hemorragia sintomática total foi analisada em 22 artigos incluindo 763 pacientes submetidos a CAS, e 5 artigos incluindo 124 pacientes submetidos ao PTA. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para a intervenção CAS foi de 0,08 (95% CI = 0,06 a 0,10); I^2 = 5,3%, e para a intervenção PTA foi de 0,06 (95% CI = 0,02 a 0,13); I^2 = 35,5% (Figura 12 A e B). Comparando-se as intervenções CAS e PTA nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 13).

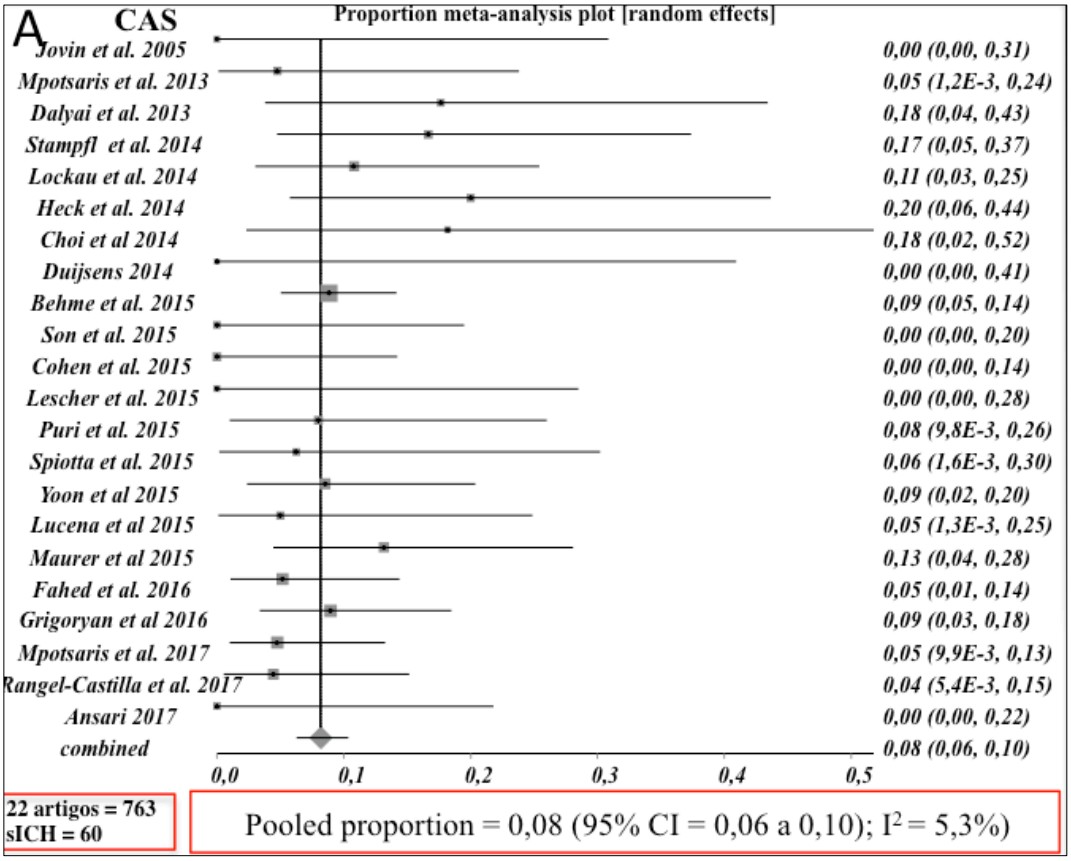


Figura 12 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, taxa de hemorragia sintomática total após CAS.

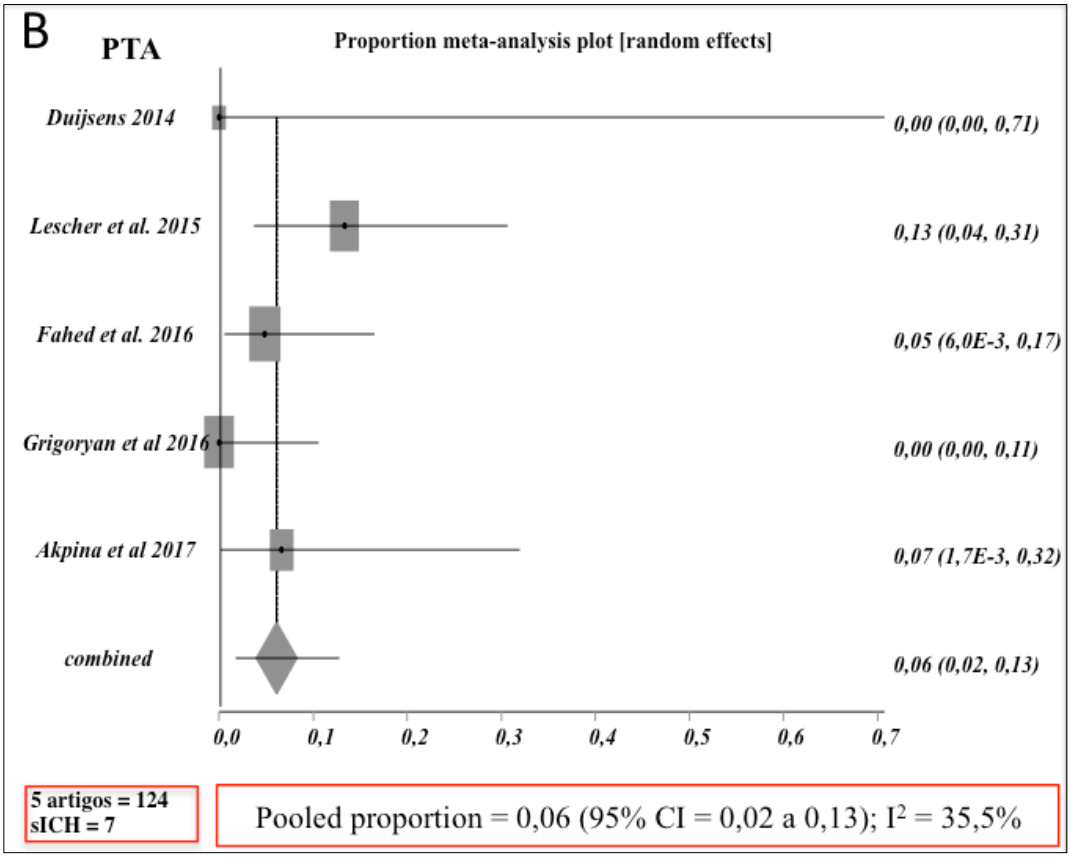


Figura 12 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, taxa de hemorragia sintomática total após PTA.

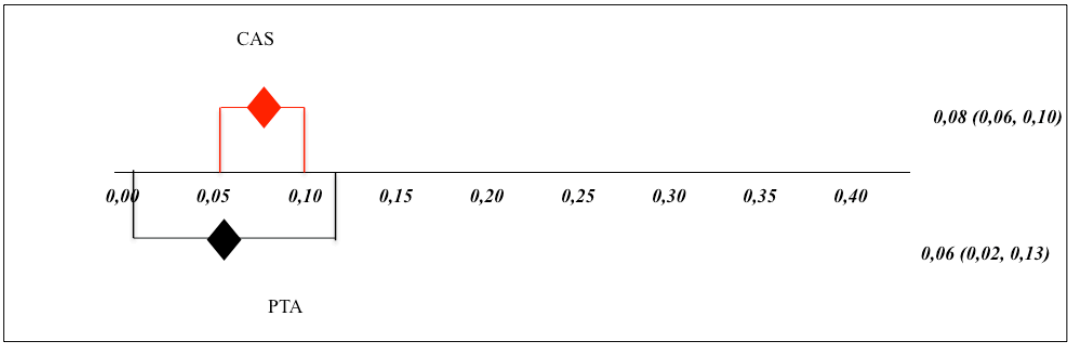


Figura 13. Análise da taxa de hemorragia sintomática total após CAS versus PTA.

Análise de subgrupo.

7.3.3.1 Taxa de hemorragia sintomática após uso de rtPA endovenoso tratado com CAS versus PTA.

A taxa de hemorragia sintomática após uso de rtPA endovenoso submetido a CAS foi analisada em 17 artigos incluindo 362 pacientes, e 4 artigos incluindo 79 pacientes submetido ao PTA. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para a intervenção CAS foi de 0,10 (95% CI = 0,07 a 0,13); I^2 =2,3%, e para a intervenção PTA foi de 0,09 (95% CI = 0,03 a 0,19); I^2 = 38% (Figura 14 A e B). Comparando-se as intervenções CAS e PTA após uso de rtPA endovenoso nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os grupos (Figura 13).

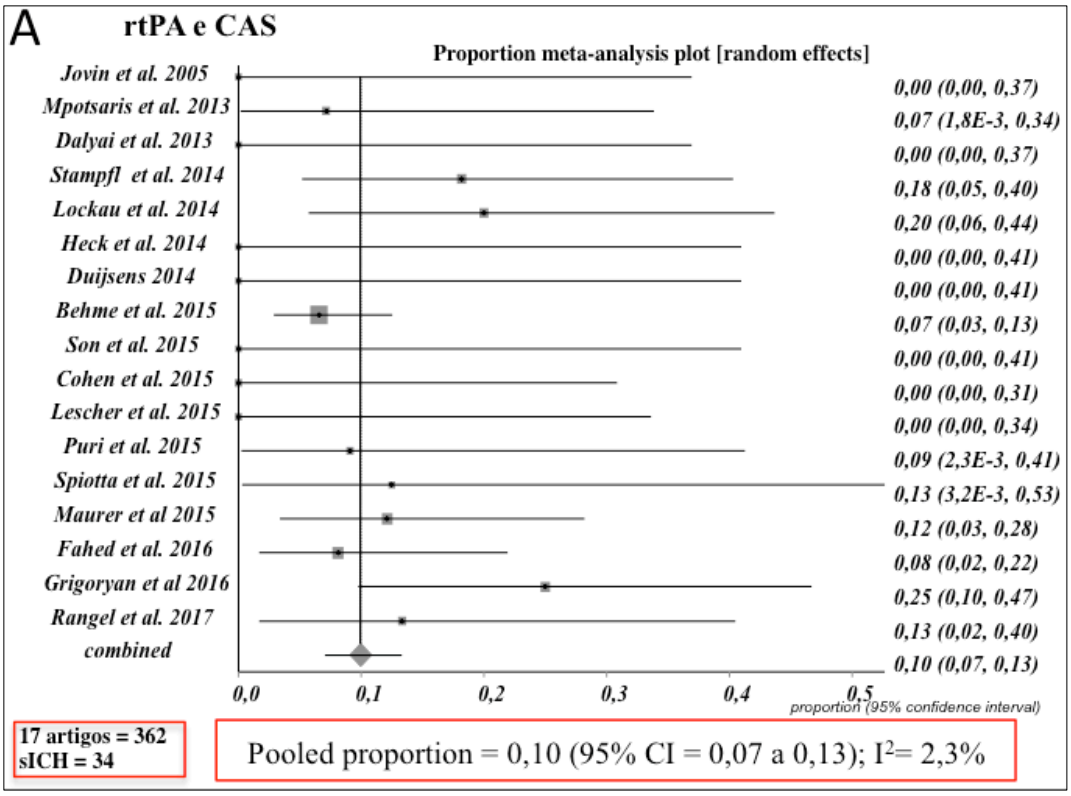


Figura 14 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após rtPA endovenoso e CAS.

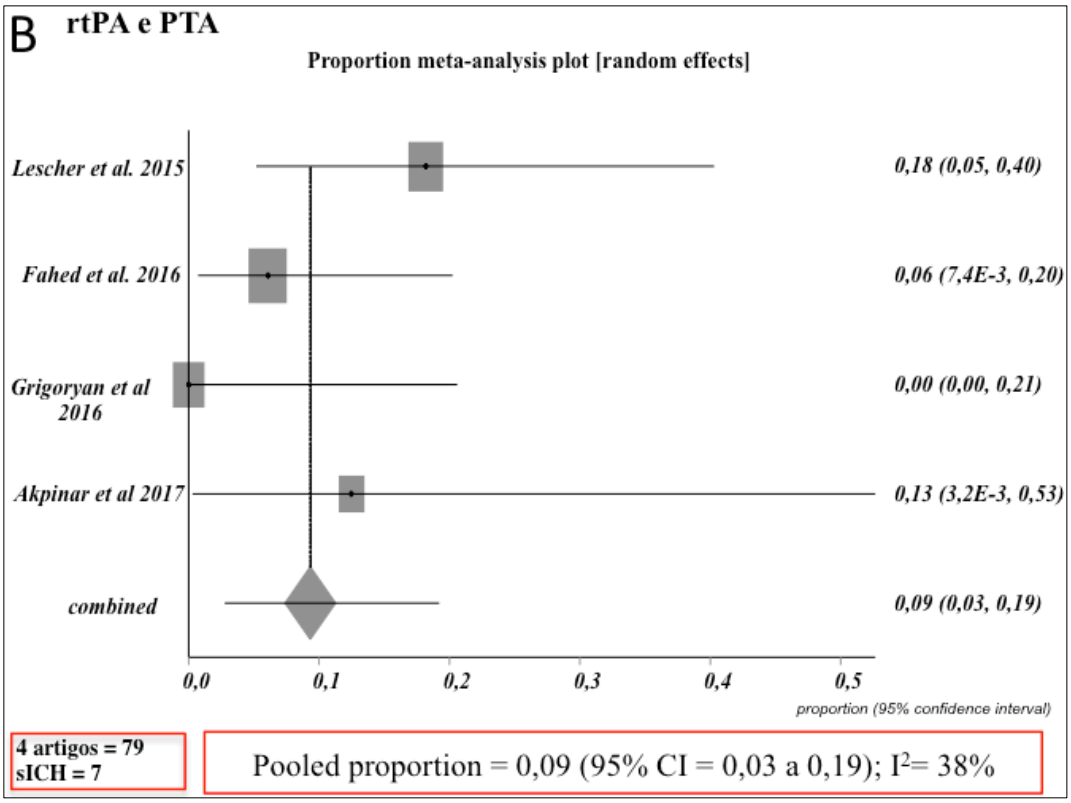


Figura 14 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após rtPA endovenoso e PTA .

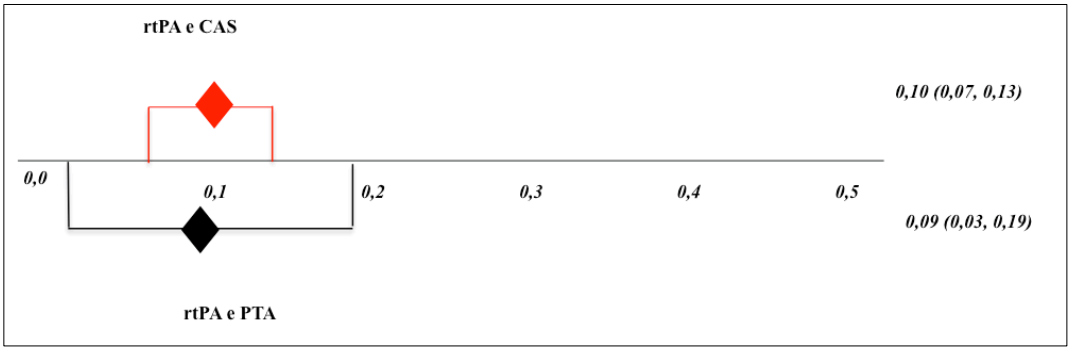


Figura 15. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS versus PTA, com uso prévio de rtPA endovenoso.

7.3.3.2 Taxa de hemorragia sintomática sem uso prévio de rtPA endovenoso tratado com CAS versus PTA.

A taxa de hemorragia sintomática sem o uso prévio de rtPA endovenoso submetido a CAS foi analisada em 17 artigos incluindo 233 pacientes, e 4 artigos incluindo 40 pacientes submetido ao PTA. A metanálise proporcional utilizando-se do efeito randômico para a intervenção CAS foi de 0,06 (95% CI = 0,03 a 0,11); I^2 =43,5%, e para a intervenção PTA foi de 0,02 (95% CI = 3,6 E-7 a 0,09); I^2 = 0% (Figura 16 A e B). Comparando-se as intervenções CAS e PTA, sem uso de rtPA endovenoso, nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os subgrupos (Figura 17).

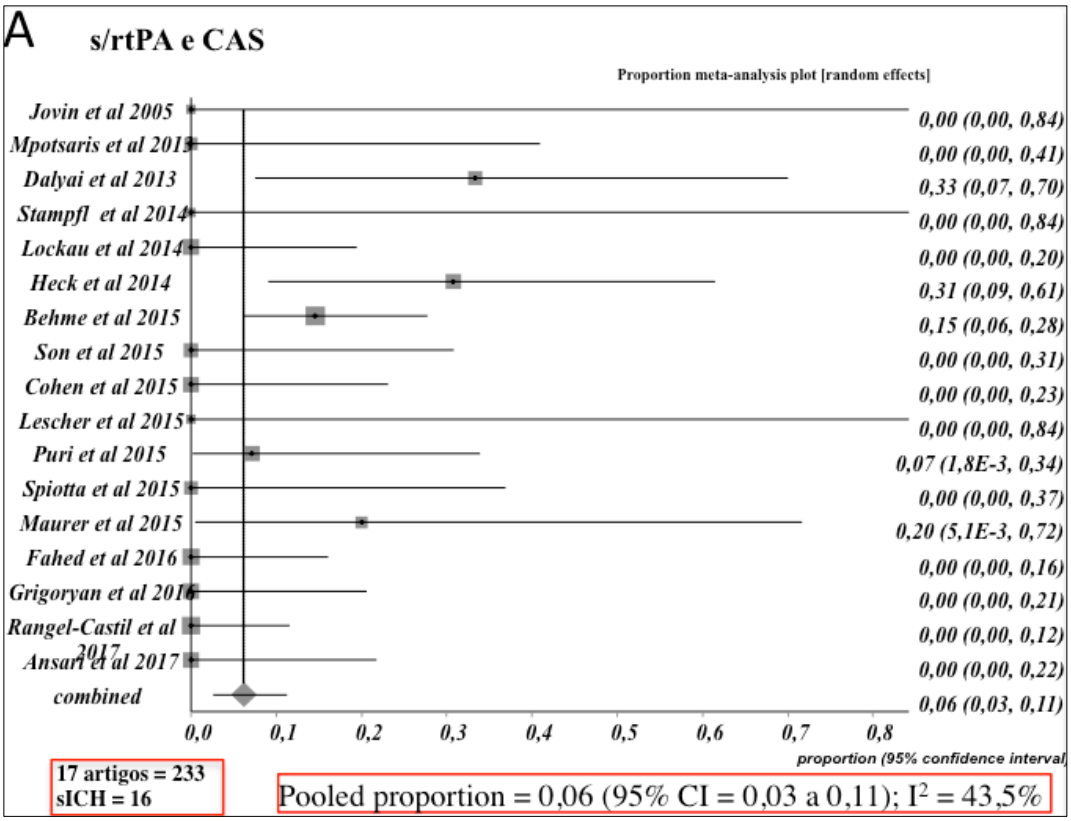


Figura 16 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

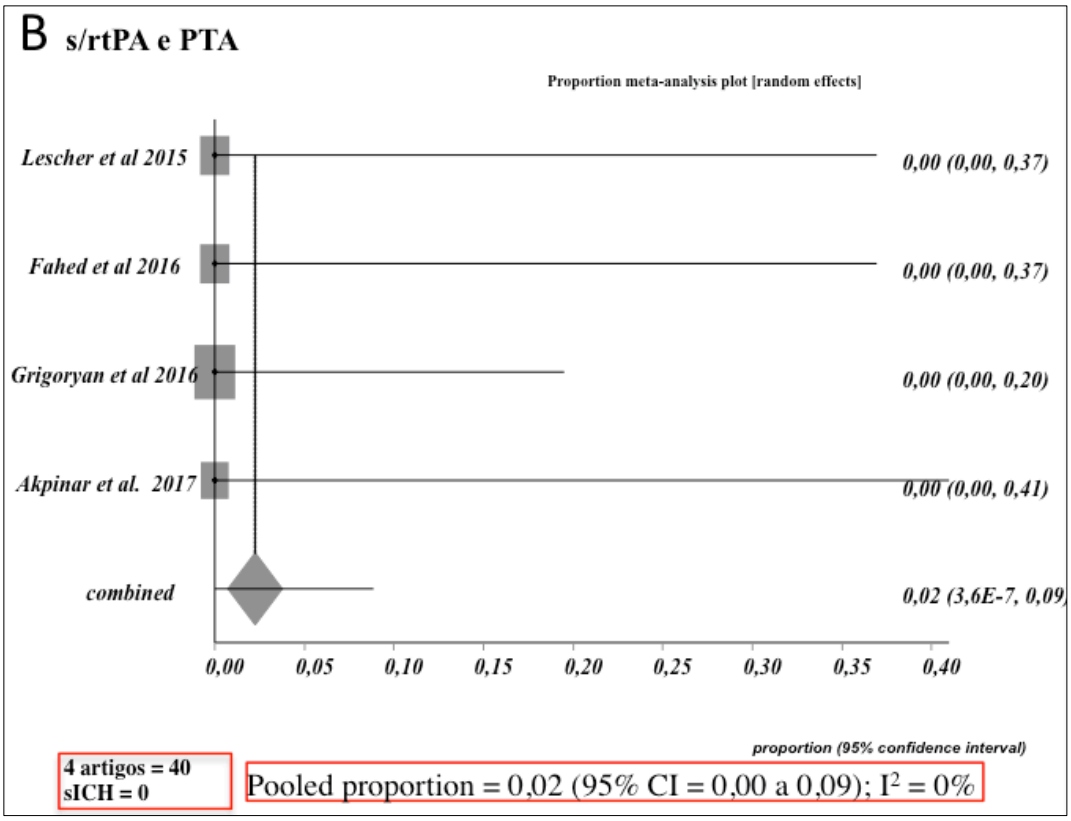


Figura 16 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após PTA sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

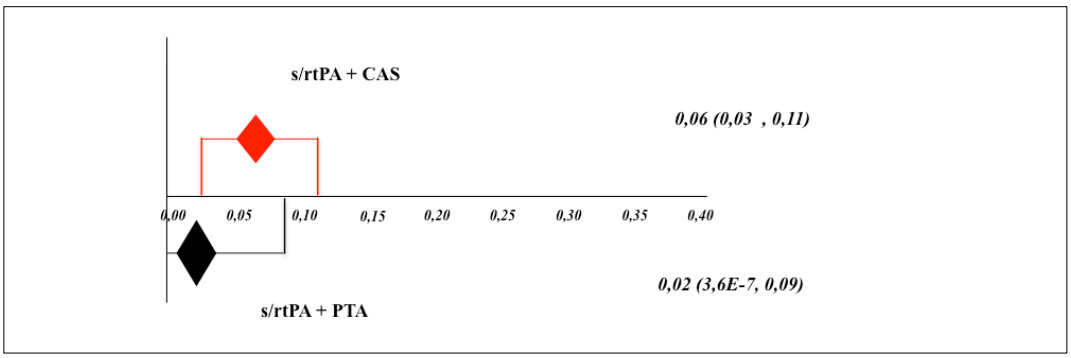


Figura 17. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS versus PTA sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

7.3.3.3 Taxa de hemorragia sintomática relacionada ao uso do rtPA endovenoso comparando subgrupo de pacientes tratados com a mesma técnica.

Foi possível analisar a influência do rtPA na taxa de hemorragia sintomática para ambas as técnicas, CAS com e sem uso prévio do rtPA e PTA com e sem uso prévio de rtPA. Nesta análise foram utilizados os mesmos artigos já descritos anteriormente. A primeira análise foi realizada com o subgrupo rtPA + CAS utilizando o efeito randômico obtendo o valor de 0,10 (95% CI = 0,07 a 0,13); I^2 = 2,3%, e o subgrupo s/rtPA + CAS o valor de 0,06 (95% CI = 0,03 a 0,11) (Figura 18 A e B). Comparando-se as intervenções nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os subgrupos (Figura 19).

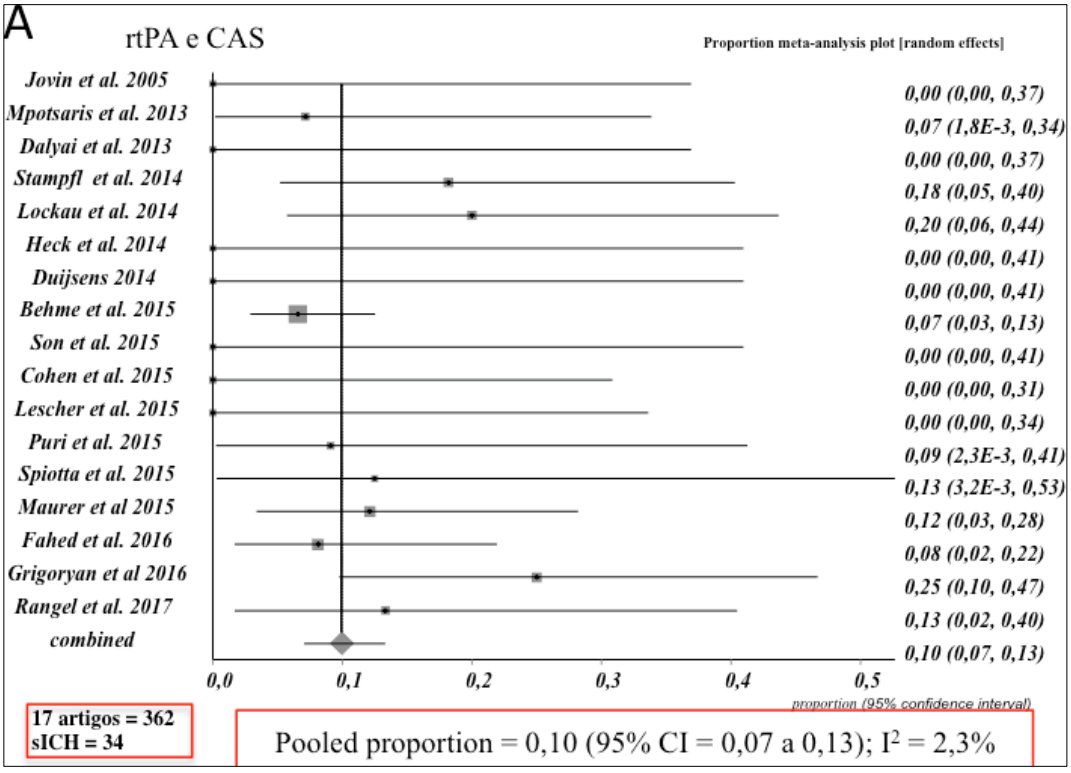


Figura 18 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS com uso prévio de rtPA endovenoso.

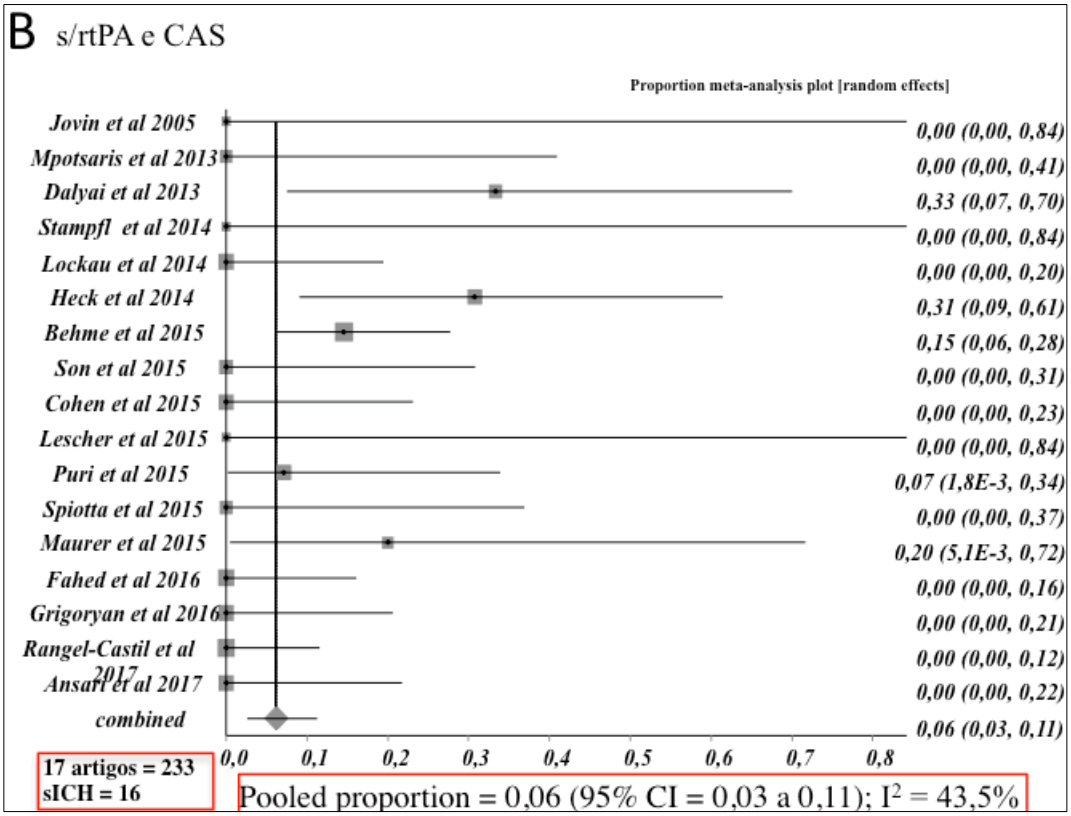


Figura 18 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

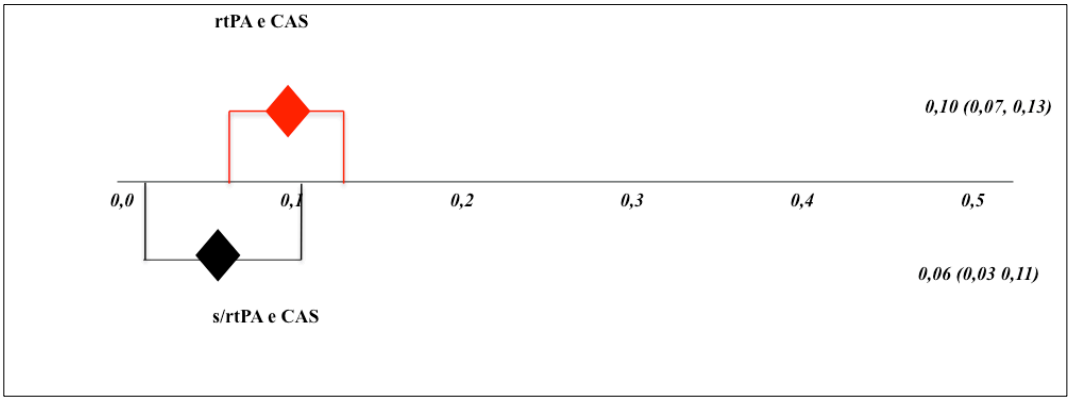


Figura 19. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS, com uso de rtPA endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

A segunda análise foi com o grupo PTA com e sem uso prévio de rtPA, ambos incluindo 4 artigos com 79 paciente e 40 pacientes, respectivamente. Utilizando o efeito randômico os resultados foram de 0,09 (95% CI = 0,03 a 0,19); I^2 =38%, e 0,02 (95% CI = 3,6 E-7 a 0,09); I^2 = 0%, respectivamente (Figura 20 A e B). Comparando-se as intervenções nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os subgrupos (Figura 21).

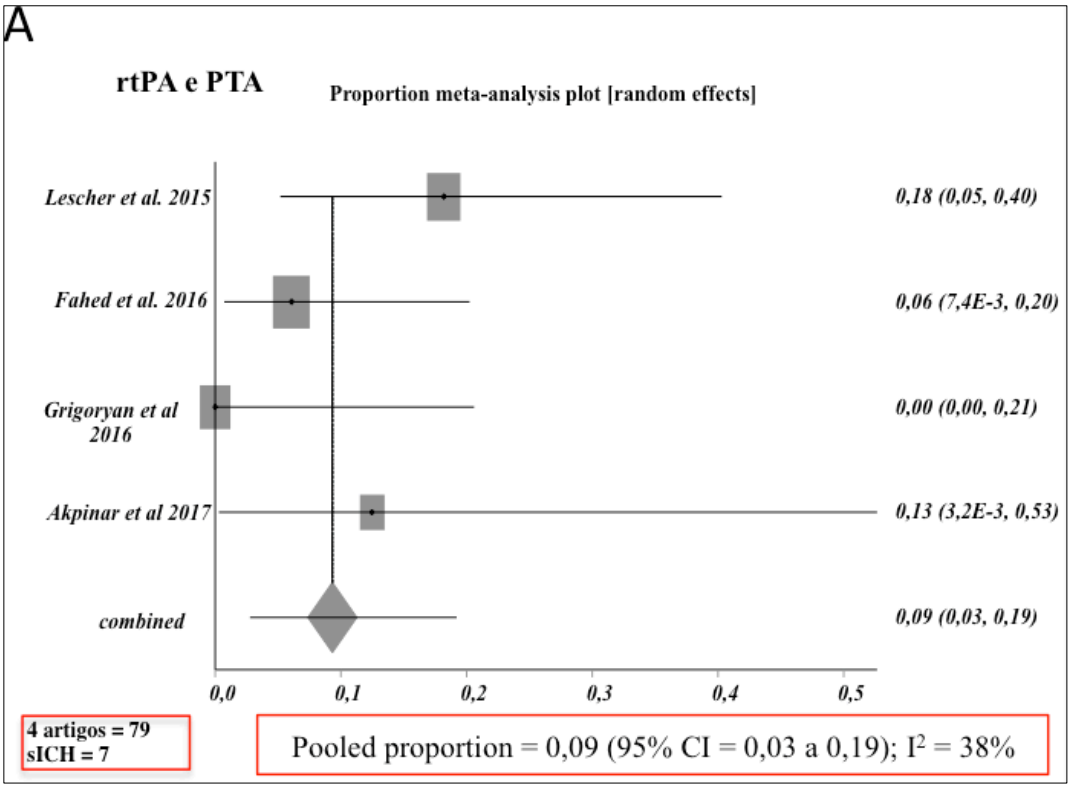


Figura 20 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, com uso de rtPA endovenoso.

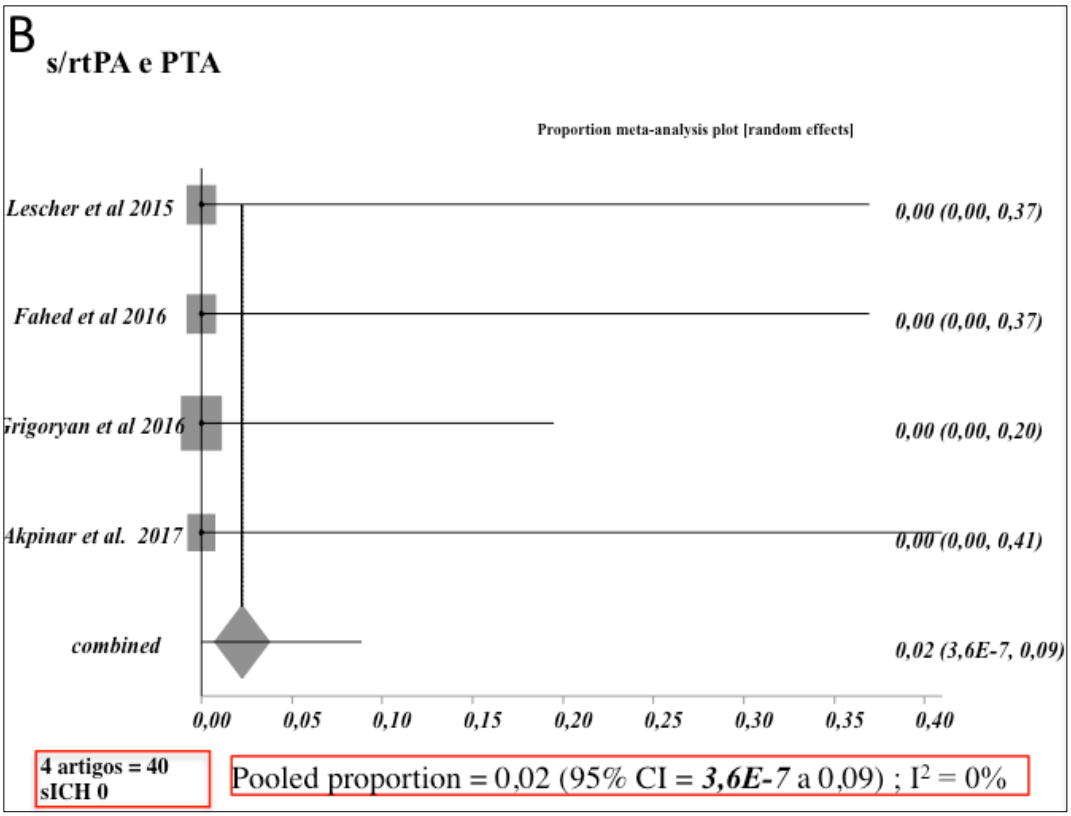


Figura 20 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

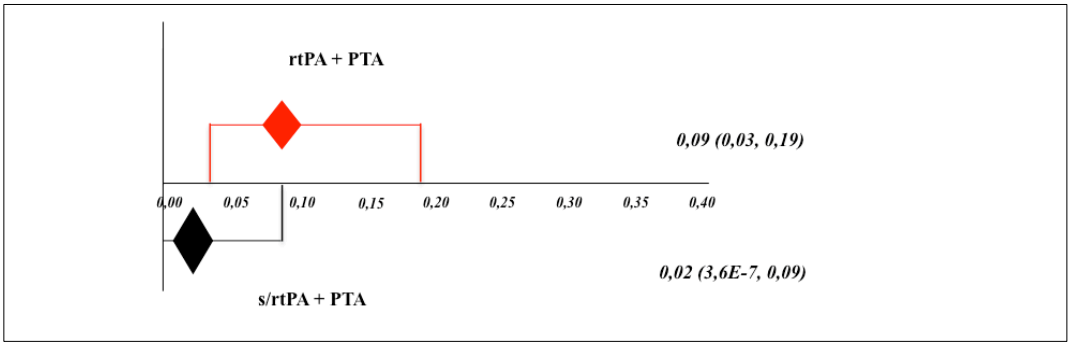


Figura 21. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, com uso de rtPA endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso.

7.3.3.4 Taxa de hemorragia sintomática relacionada ao uso de antiagregantes plaquetários associado ou não ao rtPA endovenoso.

Foi possível analisar a influência dos antiagregantes plaquetários associados ou não ao rtPA endovenoso separando em dois grupos: os que utilizaram AAS e/ou Clopidogrel antes ou durante a aplicação do stent versus aqueles que utilizaram os bloqueadores do receptor IIb/IIIa (Tirofiban, Epitifibatid e Abciximab) endovenoso ou intra arterial durante a aplicação do stent. Para essa análise foram utilizados os mesmos artigos já descritos anteriormente. A primeira análise foi realizada com o grupo rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) com 7 artigos incluindo 97 pacientes utilizando o efeito randômico obtendo o resultado de 0,07 (95% CI = 0,03 a 0,13); I^2 = 0%, e rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) com 9 artigos incluindo 241 pacientes obtendo o resultado de 0,10 (95% CI = 0,06 a 0,14); I^2 = 0% (Figura 22 A e B). Comparando-se as intervenções nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os subgrupos (Figura 23).

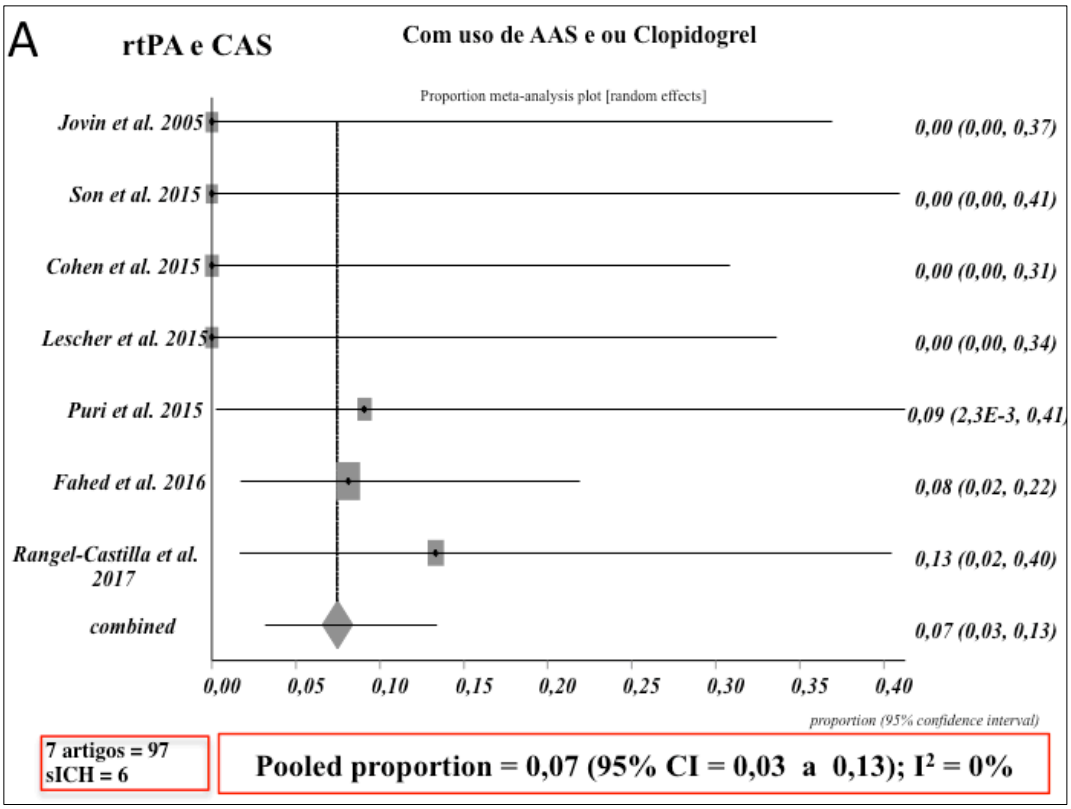


Figura 22 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel).

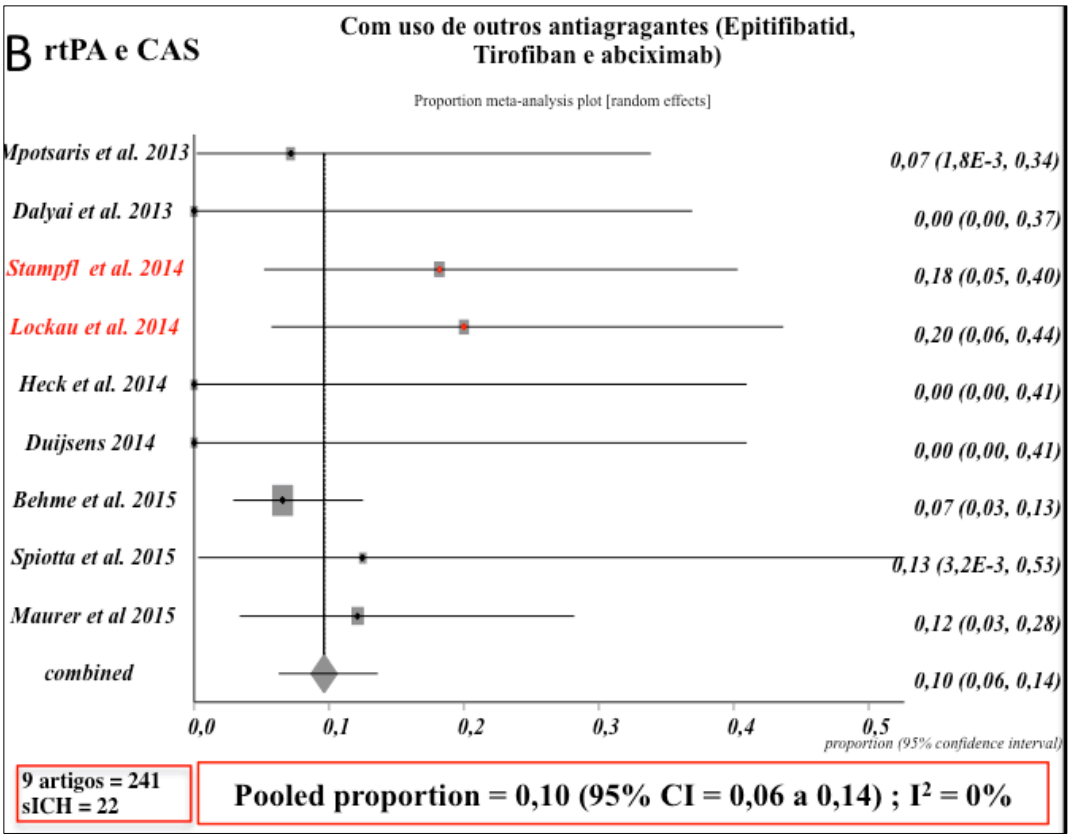


Figura 22 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

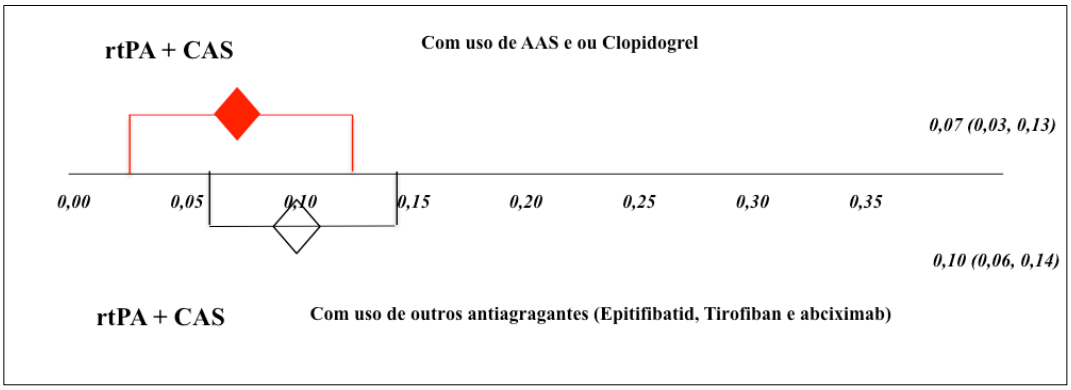


Figura 23. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) (A) versus rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

A segunda análise foi realizada com o subgrupo s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) com 7 artigos incluindo 93 pacientes, utilizando o efeito randômico, obtendo o resultado de 0,02 (95% CI = 2,8E-3 a 0,06); I^2 = 0%, e s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) com 9 artigos incluindo 124 pacientes, utilizando o efeito randômico, obtendo o resultado de 0,11 (95% CI = 0,04 a 0,21); I^2 = 51,2% (Figura 24 A e B). Comparando-se as intervenções nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os subgrupos (Figura 25).

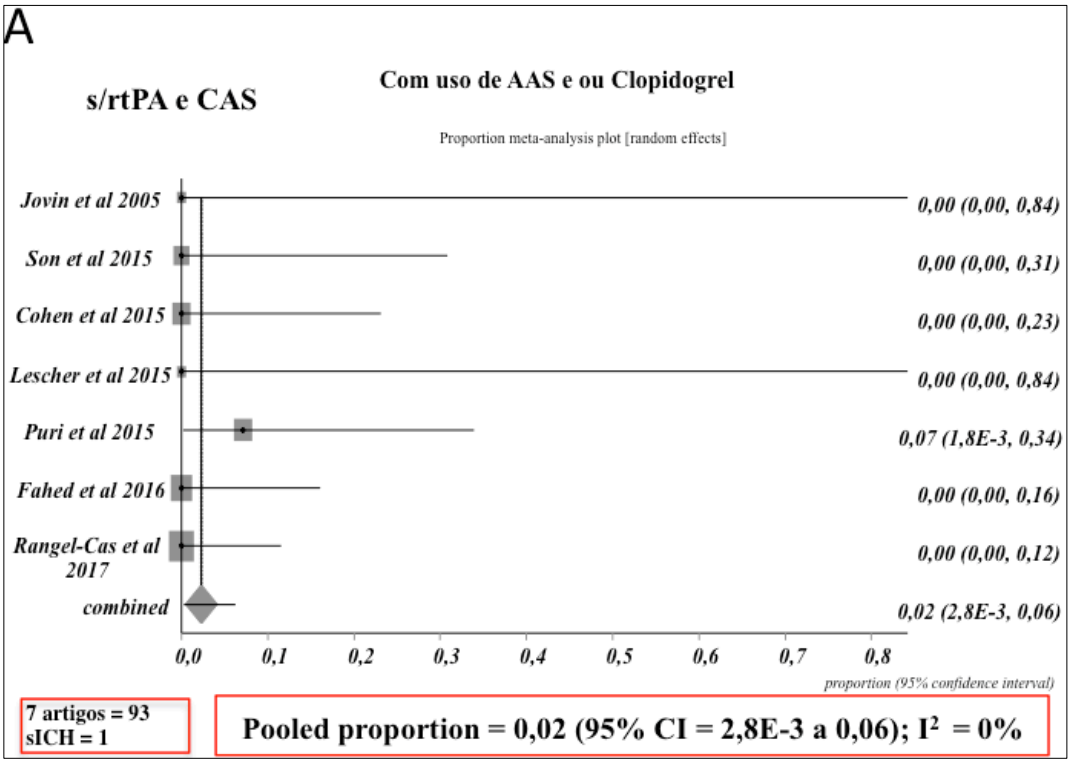


Figura 24 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel).

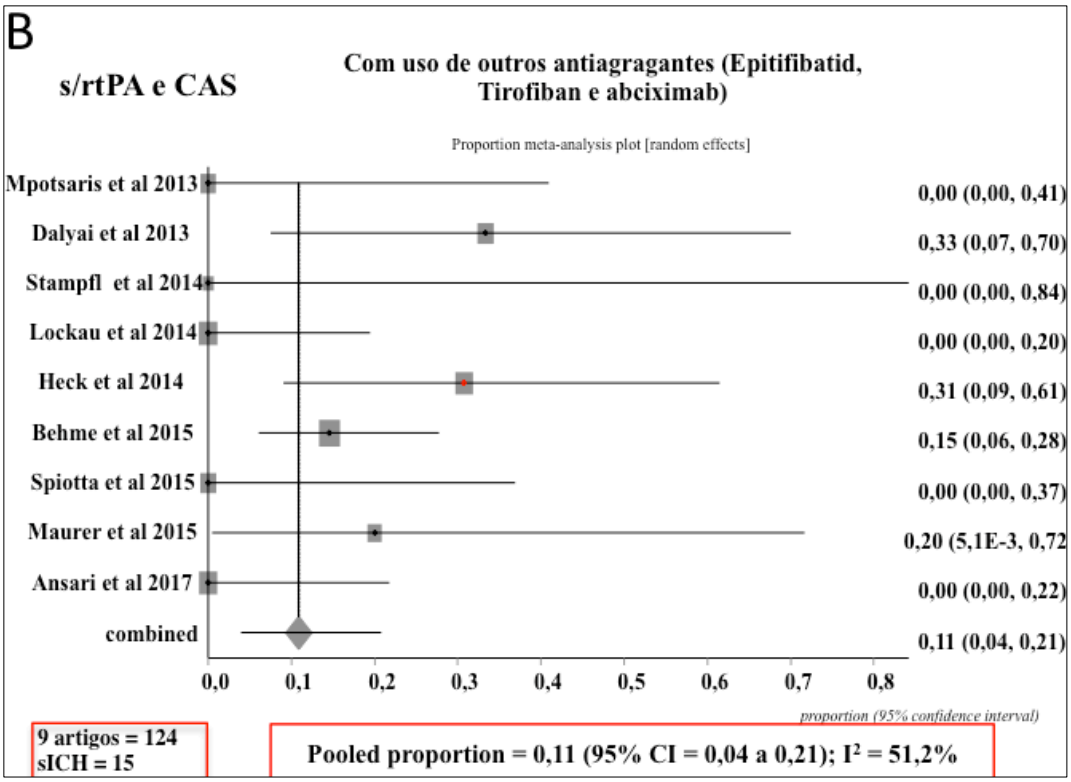


Figura 24 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

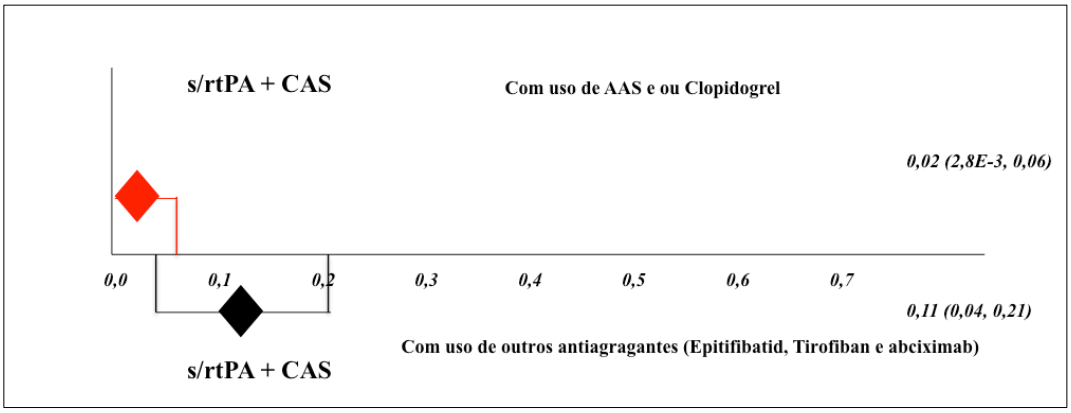


Figura 25. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) (A) versus s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).

Comparando-se as intervenções rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) versus s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) nota-se sobreposição dos intervalos de confiança não havendo diferença significativa entre os subgrupos (Figura 26).

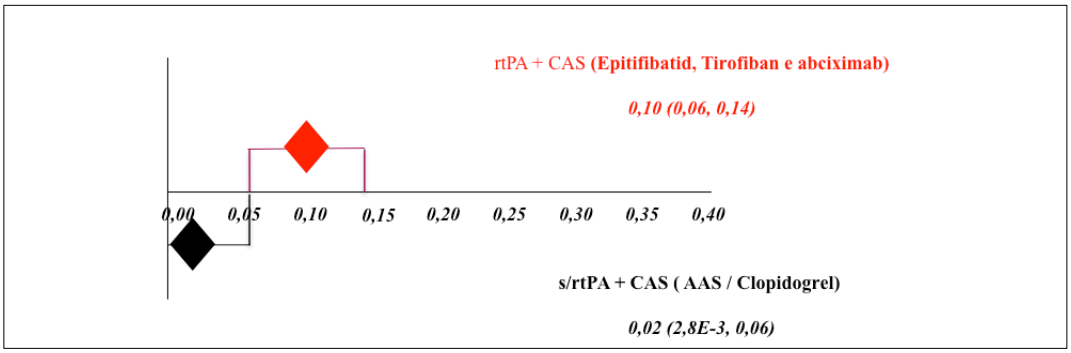


Figura 26. Análise da taxa de hemorragia sintomática rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) versus s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel).

7.4 Mortalidade

Não foi possível relacionar a taxa de mortalidade com o tipo de tratamento endovascular realizado ao nível da carótida extracraniana ou a outros elementos como o uso do rtPA e dispositivos para trombectomia. A maioria dos autores apresentou a taxa de mortalidade em 30 dias e 5 apenas autores descrevem em 30 e 90 dias. Optamos, portanto, em fazer a metanálise dos dois momentos distintos, sem superposição dos intervalos de confiança por considerar como momentos diferentes.

Para a taxa de mortalidade em 30 dias foram encontrados em 26 artigos, totalizando 1188 casos, com 237 óbitos e para a taxa de mortalidade em 90 dias foram encontradas em 5 artigos, totalizando 279 pacientes com 81 óbitos.

Na metanálise proporcional com efeito randômico, a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 0,18 (95% CI = 0,14 a 0,22); I^2 =58,1%, e mortalidade em 90 dias de 0,30 (95% CI = 0,19 a 0,41); I^2 = 52,8% (Figura 27 A e B).

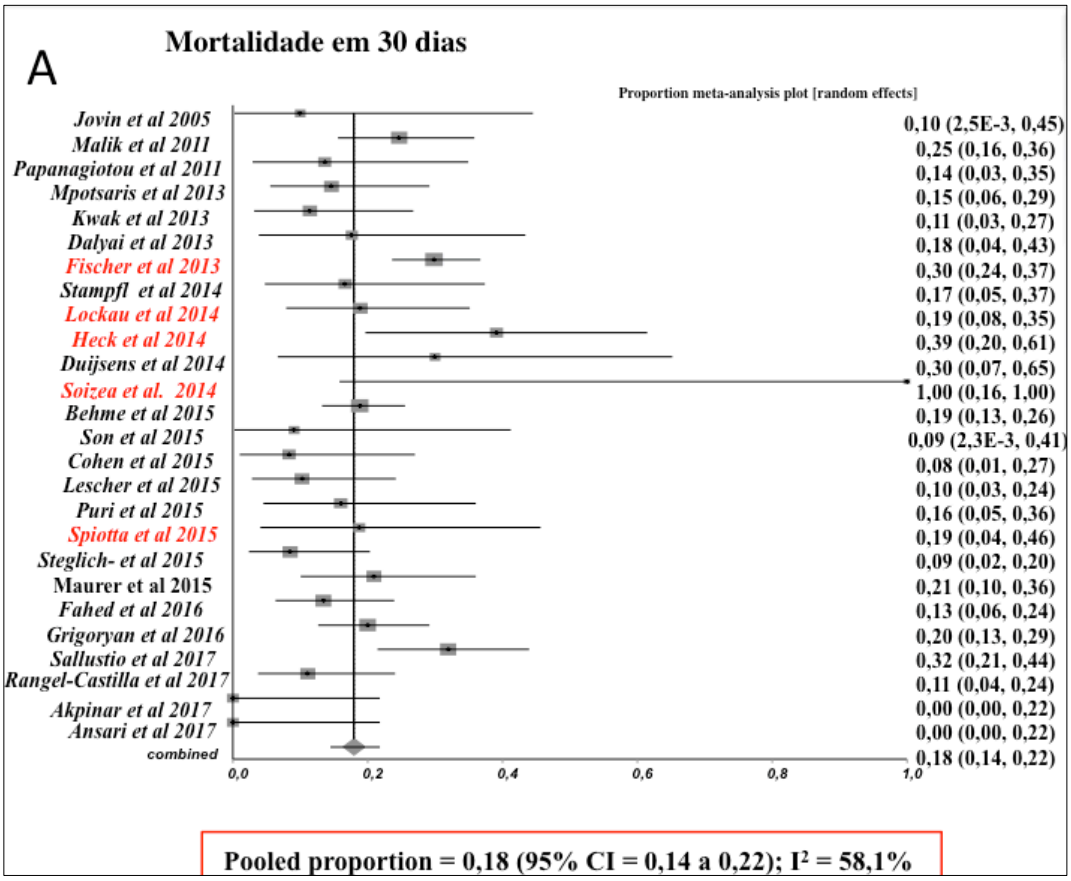


Figura 27 A. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de da mortalidade em 30 dias.

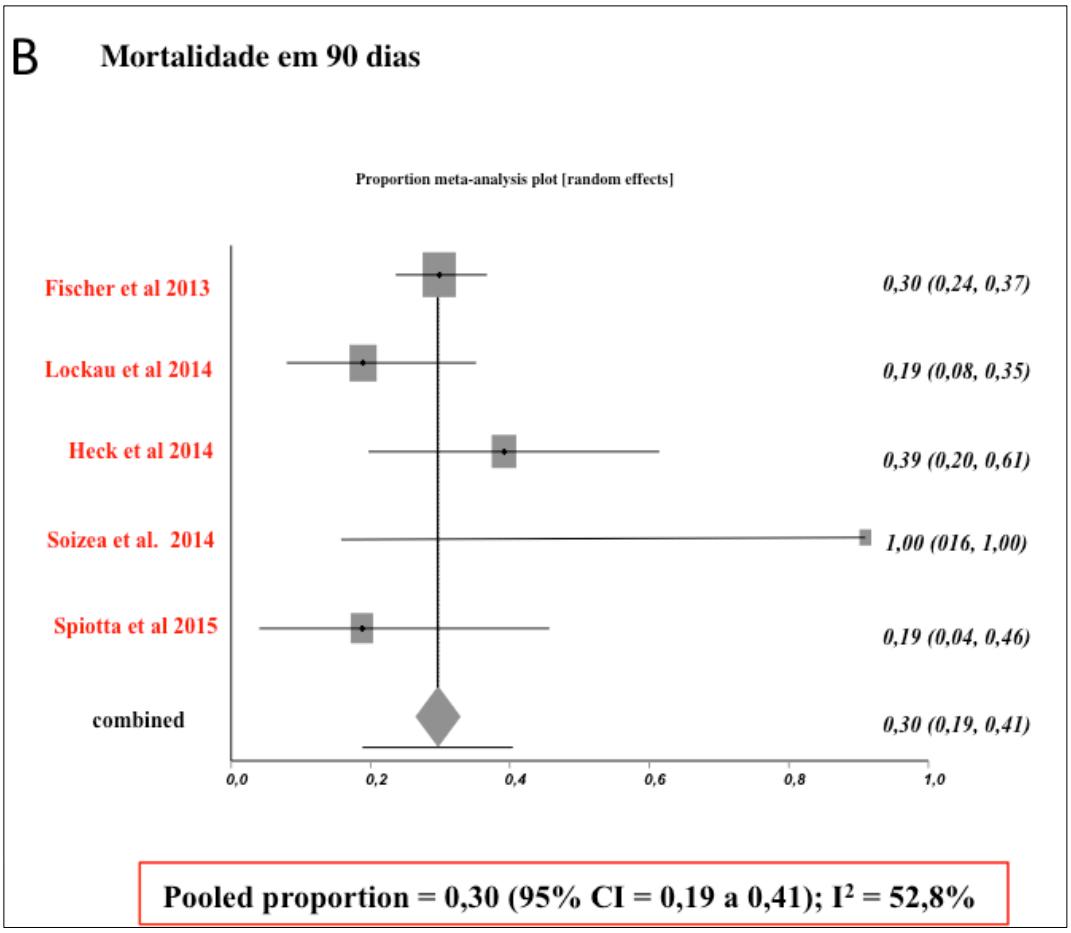


Figura 27 B. Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de da mortalidade em 90 dias. Os artigos em vermelho correspondem a estudos que avaliaram a mortalidade nos dois momentos.

8. DISCUSSÃO

8.1 Discussão do Método.

A realização de uma Revisão Sistemática da Literatura consiste na pesquisa planejada da literatura científica, utilizando critérios técnicas precisos e reprodutíveis para identificar, selecionar e analisar artigos relevantes sobre uma questão claramente formulada e ainda não esclarecida na literatura atual. O objetivo principal da sistematização, com estratégia de busca ampla dos artigos publicados e não publicados, é reduzir possíveis vieses que ocorrem na revisão narrativa também conhecida como revisão da literarura[34].

A análise dos dados da revisão sistemática envolve dois processos: a análise de qualidade dos artigos e a análise quantitativa dos dados (metanálise). Na análise qualitativa verifica-se a validade interna (conhecimento do método científico), a validade externa (conhecimento da situação clínica), o método estatístico usado em cada estudo e de forma conjunta a presença de semelhanças (homogeneidade) e diferenças (heterogeneidade) entre os artigos. Dependendo da heterogeneidade entre os artigos a análise quantitativa poderá ser realizada, com a finalidade de aumentar o poder estatístico da pesquisa primária, obtendo o resultado global da estimativa do efeito do tratamento (melhora da acurácia) e redução do intervalo de confiança (melhora da precisão).[35]

8.2 Discussão dos resultados.

Com base na média e mediana do NIH dos artigos alocados na presente revisão sistemática, observou-se que a maioria dos pacientes apresentaram comprometimento neurológico grave no momento da admissão, aspecto esperado diante da oclusão de grandes vasos; no entanto, os valores do ASPECT ou de estudo de perfusão permitiram a abordagem endovascular em 1339 pacientes, e endovenoso com rtPA, naqueles dentro da janela terapêutica de 4,5 hs, para 608 pacientes (45,4%).

Os artigos agrupados foram do tipo série de casos, retrospectivos, com uma nítida superioridade numérica de publicações para o grupo CAS (28 CAS x 5 PTA), mostrando uma preferência dos profissionais pela técnica de *stent*. Para aqueles que utilizaram as duas técnicas de forma comparativa (Duijsens e col[36]; Lescher e col; Fahed e col[37]; Grigoryan e col[38]), não ficou claro qual tipo de placa aterosclerótica ou características da dissecção arterial, mais favorável para o *stent* ou angioplastia percutânea transluminal, considerando que esta última não constituía, na maioria das vezes, o tratamento definitivo.

Soizea e col.[39] e Machi e col.[40] sugeriram iniciar o tratamento com a angioplastia percutânea transluminal sem antiagregação plaquetária, seguida pela trombectomia mecânica ou trombo aspiração intracraniana e após o sucesso na revascularização intracraniana, avaliar a necessidade da aplicação do *stent;* no entanto, não deixa claro quais seriam esses critérios. O que esses autores propuseram foi denominada de técnica retrógada para tratamento das oclusões sequenciais e o inverso, a aplicação do stent seguida da abordagem intracraniana,

de técnica anterógrada. Não foi o objetivo desta revisão, mas constatamos que de 612 *stents* (em 22 artigos), 557 (91%) foram aplicados pela técnica anterógrada e 55 (9%) pela técnica retrógrada, mostrando uma nítida predileção pela primeira. Esse é um tema de grande debate atual e alguns sugerem que seja incluído em futuros ensaios clínicos randomizados.

Existem duas justificativas primordiais que norteiam a técnica retrógrada: a primeira seria evitar o deslocamento de êmbolos a partir do ponto de oclusão durante manipulação do stent e a segunda o dispêndio de tempo na aplicação do stent, postergando a trombectomia intracraniana e, consequentemente, comprometendo a evolução clínica[41]. Rangel-Castilla e col.[42] e Mpotsaris e col.[43] utilizaram as duas técnicas de aplicação do *stent* em seus artigos, não encontrando diferença significativas em relação ao tempo, em média de 10 minutos, que pudesse influenciar na evolução clínica. A hipótese de migração de trombo a partir da placa foi descartada pela maioria dos autores, considerando que a própria ausência de fluxo sanguíneo a montante da oclusão e o aprisionamento do trombo contra a parede do vaso, promovido pelo stent, seriam fatores de proteção embólica. Mesmo assim, alguns autores utilizaram o filtro de proteção embólica distal, enfatizando a dificuldade técnica da sua aplicação, deixando subjetivo a indicação.[10,44,45,46,47,48-50,51,52]

As complicações ao nível da artéria carótida cervical durante a aplicação do stent, observada nesta revisão, foram baixas, não sendo argumento para contra indicar o tratamento (trombose aguda do stent 2%[41,36, 45, 51, 53,54, 55], novo AVCi 0,63% [44,53] e dissecção arterial 0,53% [50,37,42]) todas tratadas na fase aguda sem

repercussão clínica. Por outro lado, devemos ter cautela ao analisarmos as complicações da angioplastia percutânea transluminal diante da taxa de 4,3% de novo AVCi na fase aguda.[39] Soizea e col[39] relataram estenose residual grave e re-oclusão da artéria em 66% dos casos, e novo AVCi em 45% dos pacientes após angioplastia percutânea transluminal, tendo impacto significativo na evolução clínica (mRs < 2 em 90 dias de 18%).

A metanálise proporcional da presente revisão não mostrou diferenças estatisticamente significativas nos desfechos ao TICI e ao mRs em 90 dias, comparando as técnicas CAS versus PTA, no entanto, quando comparado com a literatura esses resultados são superiores ao tratamento endovenoso com rtPA [8,56,57] e semelhantes aos resultados da metanálise dos estudos MR CLEAN, ESCAPE e REVASCAT[58], reforçando a importância do tratamento endovascular nas lesões sequenciais.

A análise dos artigos referente ao desfecho TICI com uso de novos dispositivos para trombectomia não demonstrou resultado estatisticamente significativo quando comparado com os artigos que utilizaram antigos e novos dispositivos juntos. Existem resultados acima da estimativa proporcional no subgrupo (antigos e novos) com o uso exclusivo de antigos dispositivos (Dalyai e col.[59]), assim como resultados abaixo da estimativa proporcional no subgrupo novos dispositivos (Stampfl e col.[60], Lescher e col.[61] e Sallustio e col[52]). Como são estudos retrospectivos é possível que existiu um viés relacionado com a escolha do dispositivo, assim como a habilidade e prática do cirurgião.

A taxa de hemorragia sintomática total, comparando as duas técnicas de

tratamento endovascular, não mostrou diferenças estatisticamente significativas. Nas análises de subgrupo, considerando o uso ou não do rtPA endovenoso prévio, em ambas as técnicas, os resultados também foram semelhantes.

Para verificar o efeito do rtPA diante de cada técnica realizou-se a análise comparativa entre os grupos (rtPA + CAS) versus (s/rtPA + CAS) e (rtPA + PTA) versus (s/rtPA + PTA), tendo como resultado valores semelhantes, demonstrando que o rtPA endovenoso não interferiu de forma significativa na taxa de hemorragia sintomática. No entanto, a análise de subgrupo quando associado o rtPA endovenoso aos antiagregantes do tipo bloqueador do receptor IIb/IIIa (Tirofiban, Epitifibatide e Abciximab) apresentou uma tendência maior de sangramento comparado com o grupo sem rtPA associado ao AAS e/ou Clopidogrel, mas sem significância estatística (Figura 27). Stampft e col.[60] apresentam em seu artigo a taxa de hemorragia sintomática de 16,6% (duas vezes o valor desta metanálise) relacionada ao uso do Tirofiban e Heck e col.[45] também obtiveram valores elevados de hemorragia sintomática 22% (três vezes o valor desta metanálise) relacionada ao uso de Abciximab. Ambos os autores sugeriram a troca de protocolo de antiagregação para AAS e/ou Clopidogrel.

A maioria dos autores avaliou a mortalidade em 30 dias (intra hospitalar) e em 5 artigos houve a análise em 30 e 90 dias, não sendo possível relacionar estes valores ao tipo de tratamento aplicado ao nível da carótida extracraniana. Semelhante ao TICI e ao mRs, comparando o resultado desta metanálise com os dados de literatura, o tratamento endovenoso isolado com rtPA apresenta mortalidade maior nas oclusões sequenciais.[16,17,62]

9. LIMITAÇÕES DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Na presente revisão alguns viesses ocorreram como:

- Ausência de estudos randomizados. Todos os estudos foram do tipo observacional, descritivo, série retrospectiva de casos, onde o pesquisador apenas coletou os dados dos eventos já ocorridos, sem nenhuma inferência sobre eles. Cada artigo representa a conduta pessoal ou de um grupo de cirurgiões diante da doença.

- Não foi possível identificar nos artigos a relação entre o tipo de lesão carotídea (dissecção carotídea ou trombose da placa aterosclerótica) e a indicação da técnica aplicada (angioplastia percutânea transluminal ou angioplastia com stent).

- Ausência de protocolo para o uso dos antiagregantes plaquetários.

- Uso de diversos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana, sem relacionar diretamente cada um deles com o desfecho (TICI, mRs e hemorragia sintomática).

- Falta de padronização na aferição do tempo de recanalização. Alguns artigos tomam como referência o início da manifestação clínica do AVC outros o momento da punção femoral até a abertura do vaso.

10. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA.

A presente revisão sistemática com metanálise constitui até o presente momento a única revisão sistemática direcionada para a análise específica do tratamento das lesões sequenciais, focando os resultados na abordagem ao nível da carótida extracraniano, comparando a angioplastia com stent a angioplastia percutânea transluminal.

Os resultados sugerem que a aplicação do stent ao nível da carótida extracraniana com ou sem rtPA prévio é tão eficaz e seguro quanto a angioplastia percutânea transluminal, não aumentando a taxa de hemorragia sintomática. Precauções devem ser tomadas quando houver a necessidade de associar o rtPA endovenoso aos bloqueadores do receptor IIb/IIIa.

Um ensaio clínico randomizado é mandatório para esclarecer com nível de evidência maior essas e outras questões.

11. FINANCIAMENTO.

Este estudo não teve financiamento de agência de fomento e não houve conflito de interesses dos autores.

12. CONCLUSÃO

1- A angioplastia com stent foi tão efetiva e segura quanto a angioplastia percutânea transluminal nos desfechos: taxa de abertura do vaso (TICI 2b 3), *Rankin* (mRs < 2) e taxa de hemorragia sintomática.

REFERÊNCIAS

1. Stroke, Cerebrovascular accident health topic switzerland: WHO, 2017.
2. Paciaroni M, Inzitari D, Agnelli G, et al. Intravenous thrombolysis or endovascular therapy for acute ischemic stroke associated with cervical internal carotid artery occlusion: the ICARO-3 study. J Neurol 2015;262:459-68.
3. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. Stroke 2012;43:125-30.
4. Matthews WB, Oxbury JM. Prognostic factors in stroke. Ciba Found Symp 1975:279-89.
5. McDowell FH, Potes J, Groch S. The natural history of internal carotid and vertebral-basilar artery occlusion. Neurology 1961;11(4)Pt2:153-7.
6. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and Multi MERCI Part I trials. Stroke 2007;38:1274-80.
7. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-7.
8. Kim YS, Garami Z, Mikulik R, et al. Early recanalization rates and clinical outcomes in patients with tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion and isolated middle cerebral artery occlusion. Stroke 2005;36:869-71.
9. Endo S, Kuwayama N, Hirashima Y, et al. Results of urgent thrombolysis in patients with major stroke and atherothrombotic occlusion of the cervical internal carotid artery. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:1169-75.
10. Jovin TG, Gupta R, Uchino K, et al. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. Stroke 2005;36:2426-30.
11. Kidwell CS, Jahan R, Alger JR, et al. Design and rationale of the Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy (MR RESCUE) Trial. Int J Stroke 2014;9:110-6.
12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. Int J Stroke 2015;10:439-48.
13. Campbell BC, Mitchell PJ, Yan B, et al. A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in

Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). Int J Stroke 2014;9:126-32.
14. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368:893-903.
15. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:904-13.
16. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.
17. Weiner GM, Ducruet AF. ESCAPE Trial Supports Rapid Endovascular Thrombectomy in the Management of Large-Vessel Acute Ischemic Stroke. Neurosurgery 2015;76:N15-6.
18. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:2296-306.
19. Kappelhof M, Marquering HA, Berkhemer OA, et al. Intra-arterial treatment of patients with acute ischemic stroke and internal carotid artery occlusion: a literature review. J Neurointerv Surg 2015;7:8-15.
20. Sivan-Hoffmann R, Gory B, Rabilloud M, et al. Patient Outcomes with Stent-Retriever Thrombectomy for Anterior Circulation Stroke: A Meta-Analysis and Review of the Literature. Isr Med Assoc J 2016;18:561-566.
21. Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, et al. Intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischemic stroke with internal carotid artery occlusion: a systematic review of clinical outcomes. Stroke 2012;43:2362-8.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol 2009;62:e1-34.
23. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. J Clin Epidemiol 1990;43:543-9.
24. Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group. U.S. department of Health and Human services National Institutes of Health 2014.
25. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002;21:1539-58.
26. Suh SH, Cloft HJ, Fugate JE, et al. Clarifying differences among thrombolysis in cerebral infarction scale variants: is the artery half open or half closed? Stroke 2013;44:1166-8.
27. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. Stroke 1999;30:1538-41.
28. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in

acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245-51.
29. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. Lancet 2001;357:1728.
30. El Dib R, Nascimento Junior P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. Acta Cir Bras 2013;28:870-6.
31. Lyden P, Claesson L, Havstad S, et al. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. Arch Neurol 2004;61:1677-80.
32. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:1534-42.
33. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, et al. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study. Neurology 2014;83:1653-60.
34. Halligan S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostic tests. Clin Radiol 2005;60:977-9.
35. Sacks HS, Reitman D, Pagano D, et al. Meta-analysis: an update. Mt Sinai J Med 1996;63:216-24.
36. Duijsens HM, Spaander F, van Dijk LC, et al. Endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke and apparent occlusion of the extracranial internal carotid artery on CTA. J Neurointerv Surg 2015;7:709-14.
37. Fahed R, Redjem H, Blanc R, et al. Endovascular Management of Acute Ischemic Strokes with Tandem Occlusions. Cerebrovasc Dis 2016;41:298-305.
38. Grigoryan M, Haussen DC, Hassan AE, et al. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions: Large Multicenter Series and Systematic Review. Cerebrovasc Dis 2016;41:306-12.
39. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, et al. Outcome after mechanical thrombectomy using a stent retriever under conscious sedation: comparison between tandem and single occlusion of the anterior circulation. J Neuroradiol 2014;41:136-42.
40. Machi P, Lobotesis K, Maldonado IL, et al. Endovascular treatment of tandem occlusions of the anterior cerebral circulation with solitaire FR thrombectomy system. Initial experience. Eur J Radiol 2012;81:3479-84.
41. Lockau H, Liebig T, Henning T, et al. Mechanical thrombectomy in tandem occlusion: procedural considerations and clinical results. Neuroradiology 2015;57:589-98.
42. Rangel-Castilla L, Rajah GB, Shakir HJ, et al. Management of acute ischemic stroke due to tandem occlusion: should endovascular recanalization of the extracranial or intracranial occlusive lesion be done first? Neurosurg Focus 2017;42:E16.

43. Mpotsaris A, Bussmeyer M, Buchner H, et al. Clinical outcome of neurointerventional emergency treatment of extra- or intracranial tandem occlusions in acute major stroke: antegrade approach with wallstent and solitaire stent retriever. Clin Neuroradiol 2013;23:207-15.
44. Malik AM, Vora NA, Lin R, et al. Endovascular treatment of tandem extracranial/intracranial anterior circulation occlusions: preliminary single-center experience. Stroke 2011;42:1653-7.
45. Heck DV, Brown MD. Carotid stenting and intracranial thrombectomy for treatment of acute stroke due to tandem occlusions with aggressive antiplatelet therapy may be associated with a high incidence of intracranial hemorrhage. J Neurointerv Surg 2015;7:170-5.
46. Choi JY, Lee JI, Lee TH, et al. Emergent Recanalization with Stenting for Acute Stroke due to Athero-Thrombotic Occlusion of the Cervical Internal Carotid Artery : A Single Center Experience. J Korean Neurosurg Soc 2014;55:313-20.
47. Son S, Choi DS, Oh MK, et al. Emergency carotid artery stenting in patients with acute ischemic stroke due to occlusion or stenosis of the proximal internal carotid artery: a single-center experience. J Neurointerv Surg 2015;7:238-44.
48. Cohen JE, Gomori JM, Rajz G, et al. Extracranial carotid artery stenting followed by intracranial stent-based thrombectomy for acute tandem occlusive disease. J Neurointerv Surg 2015;7:412-7.
49. Puri AS, Kuhn AL, Kwon HJ, et al. Endovascular treatment of tandem vascular occlusions in acute ischemic stroke. J Neurointerv Surg 2015;7:158-63.
50. Spiotta AM, Lena J, Vargas J, et al. Proximal to distal approach in the treatment of tandem occlusions causing an acute stroke. J Neurointerv Surg 2015;7:164-9.
51. Yoon W, Kim BM, Kim DJ, et al. Outcomes and prognostic factors after emergent carotid artery stenting for hyperacute stroke within 6 hours of symptom onset. Neurosurgery 2015;76:321-9.
52. Sallustio F, Motta C, Koch G, et al. Endovascular Stroke Treatment of Acute Tandem Occlusion: A Single-Center Experience. J Vasc Interv Radiol 2017;28:543-549.
53. Steglich-Arnholm H, Holtmannspotter M, Kondziella D, et al. Thrombectomy assisted by carotid stenting in acute ischemic stroke management: benefits and harms. J Neurol 2015;262:2668-75.
54. Mpotsaris A, Kabbasch C, Borggrefe J, et al. Stenting of the cervical internal carotid artery in acute stroke management: The Karolinska experience. Interv Neuroradiol 2017;23:159-165.
55. Ansari SA, Kuhn AL, Honarmand AR, et al. Emergent Endovascular Management of Long-Segment and Flow-Limiting Carotid Artery

Dissections in Acute Ischemic Stroke Intervention with Multiple Tandem Stents. AJNR Am J Neuroradiol 2017;38:97-104.
56. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, et al. The benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). Stroke 2010;41:295-9.
57. Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, et al. Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: an independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. Stroke 2006;37:2301-5.
58. Grech R, Schembri M, Thornton J. Stent-based thrombectomy versus intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Interv Neuroradiol 2015;21:684-90.
59. Dalyai RT, Chalouhi N, Singhal S, et al. Stent-assisted endovascular recanalization of extracranial internal carotid artery occlusion in acute ischemic stroke. World Neurosurg 2013;79:143-8.
60. Stampfl S, Ringleb PA, Mohlenbruch M, et al. Emergency cervical internal carotid artery stenting in combination with intracranial thrombectomy in acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2014;35:741-6.
61. Lescher S, Czeppan K, Porto L, et al. Acute stroke and obstruction of the extracranial carotid artery combined with intracranial tandem occlusion: results of interventional revascularization. Cardiovasc Intervent Radiol 2015;38:304-13.
62. Molina CA, Chamorro A, Rovira A, et al. REVASCAT: a randomized trial of revascularization with SOLITAIRE FR device vs. best medical therapy in the treatment of acute stroke due to anterior circulation large vessel occlusion presenting within eight-hours of symptom onset. Int J Stroke 2015;10:619-26.
63. Lavallee PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, et al. Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. Stroke 2007;38:2270-4.
64. Miyamoto N, Naito I, Takatama S, et al. Urgent stenting for patients with acute stroke due to atherosclerotic occlusive lesions of the cervical internal carotid artery. Neurol Med Chir (Tokyo) 2008;48:49-55; discussion 55-6.
65. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, et al. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. Stroke 2010;41:2559-67.
66. Hauck EF, Natarajan SK, Ohta H, et al. Emergent endovascular recanalization for cervical internal carotid artery occlusion in patients presenting with acute stroke. Neurosurgery 2011;69:899-907; discussion 907.

67. Dababneh H, Bashir A, Hussain M, et al. Endovascular treatment of tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusions. J Vasc Interv Neurol 2014;7:26-31.
68. Tutuncu S, Scheitz JF, Bohner G, et al. Endovascular procedures versus intravenous thrombolysis in stroke with tandem occlusion of the anterior circulation. J Vasc Interv Radiol 2014;25:1165-70.
69. Mishra A, Stockley H, Goddard T, et al. Emergent extracranial internal carotid artery stenting and mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. Interv Neuroradiol 2015;21:205-14.
70. Weiner GM, Feroze R, Panczykowski DM, et al. Endovascular Treatment of Tandem Common Carotid Artery Origin and Distal Intracranial Occlusion in Acute Ischemic Stroke. World Neurosurg 2017;97:360-365.
71. Cohen JE, Leker RR, Eichel R, et al. Emergency endovascular revascularization of tandem occlusions: Internal carotid artery dissection and intracranial large artery embolism. J Clin Neurosci 2016;28:157-61.
72. Kim DJ, Kim DI, Byun JS, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy for hyperacute ischemic stroke caused by tandem occlusion. Cerebrovasc Dis 2008;26:184-9.
73. Matsubara N, Miyachi S, Tsukamoto N, et al. Endovascular intervention for acute cervical carotid artery occlusion. Acta Neurochir (Wien) 2013;155:1115-23.
74. Villwock MR, Padalino DJ, Deshaies EM. Carotid Artery Stenosis with Acute Ischemic Stroke: Stenting versus Angioplasty. J Vasc Interv Neurol 2015;8:11-6.
75. Romano DG, Cioni S, Vinci SL, et al. Thromboaspiration technique as first approach for endovascular treatment of acute ischemic stroke: initial experience at nine Italian stroke centers. J Neurointerv Surg 2017;9:6-10.
76. Nedeltchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. Radiology 2005;237:1029-37.
77. Ozdemir O, Bussiere M, Leung A, et al. Intra-arterial thrombolysis of occluded middle cerebral artery by use of collateral pathways in patients with tandem cervical carotid artery/middle cerebral artery occlusion. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1596-600.
78. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, et al. Carotid artery stenting in acute stroke. J Am Coll Cardiol 2011;58:2363-9.
79. Kwak HS, Hwang SB, Jin GY, et al. Predictors of functional outcome after emergency carotid artery stenting and intra-arterial thrombolysis for treatment of acute stroke associated with obstruction of the proximal internal carotid artery and tandem downstream occlusion. AJNR Am J Neuroradiol 2013;34:841-6.

80. Fischer U, Mono ML, Schroth G, et al. Endovascular therapy in 201 patients with acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. Eur J Neurol 2013;20:1017-24, e87.
81. Maurer CJ, Joachimski F, Berlis A. Two in One: Endovascular Treatment of Acute Tandem Occlusions in the Anterior Circulation. Clin Neuroradiol 2015;25:397-402.
82. Akpinar CK, Gurkas E, Aytac E. Carotid angioplasty-assisted mechanical thrombectomy without urgent stenting may be a better option in acute tandem occlusions. Interv Neuroradiol 2017;23:405-411.

APÊNDICE

APÊNDICE I

TABELA DE DADOS

1. Primeiro autor seguido do ano da publicação.
2. n representa o número total de pacientes no artigo.
3. Escala do NIH na admissão. Valores em média ou mediana.
4. Escala de ASPECT. Valores em média ou mediana.
5. TOAST classificação etiológica do evento isquêmicos de origem: aterosclerótica, dissecção arterial espontânea, cardioembólico ou indeterminado. Foram suprimidos das análises proporcionais os dados referentes aos eventos cardioembólicos e indeterminados.
6. Localização da oclusão intracraniana. As siglas representam: ICA (carótida interna), ICA T ou carotid T (T carotídeo = bifurcação da carótida intracraniana), MCA(artéria cerebral média), M1 ou M2 (artéria cerebral média primeiro e segundo seguimento), A1 ou ACA (artéria cerebral anterior).
7. rtPA uso endovenoso/total de pacientes do artigo.
8. Antiagregação plaquetária. Tipo de antiagregagante, dose e via de administração.
9. Angioplastia com stent (CAS) n/total de paciente do artigo, rtPA + stent e tipo de técnica aplicada.
10. Uso do filtro de proteção embólica distal.
11. Angioplastia percutânea transluminal (PTA) n/total e rtPA + PTA.

12. Dispositivo utilizado na trombectomia mecânica ou tromboaspiração extra e intracraniana. UK representa o fibrinolítico uroquinase. Antigos dispositivos para trombectomia (Microbalão, microcateter com microguia, Merci e Penumbra I). Novos dispositivos para trombectomia (Solitaire, Trevo, 5 MAX ACE).
13. Taxa de abertura do vaso (TICI) > 2b/3a.
14. Taxa de hemorragia sintomática.
15. *Rankin* < 2 em 30 dias.
16. *Rankin* < 2 em 90 dias.
17. Tempo de recanalização em minutos.
18. Mortalidade hospitalar.
19. Mortalidade em 90 dias.

Autor/Ano	n pacientes	NIHSS na admissão, (mediana ou média)	ASPECT na admissão, (mediana ou média)	TOAST, n/Total (%)	Oclusão Intracraniana n/Total (%)	rtPA, n/total (%)	Antiagregante plaquetário	CAS n/Total (%), (n rtPA + stent). CAS Técnica	Uso do filtro de proteção, n/Total	PTA n/Total(%), (n rtPA + PTA)	Device e/ou rtPA para Trombectomia n/Total	TICI (>2b e 3), n/Total, %	sICH n/Total, %	mRs <2 em 30 dias, n/Total, %	mRs < 2 em 90 dias, n/Total, %	Tempo de recanização	Mortalid intra hospital, n/Total, %	Mortalidade em 90 dias, n/Total, %
Jovin e col 2005	10	Mediana 14 (1 to 24)	Mediana 8 (6-10)	Aterosc l 10//10	Não mencionado	8//10 (80%)	Clopidogrel (300 mg) and Aspirina (325 mg)	10/10 (8 rtPA + stent) Anterógrado	2//10	Não utlilizado	Balão 2/10 rtPA IA 8/10	6//10 (60%)	0//10	1/10 (10%)	Não analisado	Não mencionado	3//10 (30%)	Não analisado
Malik e col 2011	77	Média 14.8±5.4	Média (8.5 ±1.4)	Não menciona do	ICA terminal 26 /77 (33.8%) M1 33 /77 (42.9%) M2 18 /77 (23.4%)	(n?)	Eptifibatide	77/77 (? rtPA + stent) Anterógrado	Utilizou (n?)	Não utlilizado	Merci ?/77 Penumbra ?/77 Manual aspiração ?/77 rtPA IA ?/77	58//77 (75.3%)	8//77 (10.4%)	Não analisado	32//77 (41.6%)	Não mencionado	19//77 (24.7%)	Não analisado
Papanagiotou at e col 2011	22	Média 17.2 ± 5.3	Não mencionado	Aterosc l 22/22	ICA (?) MCA (?)	14//22 (63.6.%)	Aspirina 500 mg IV imediatamente após stent. Clopidogrel iniciado 24 h após tratamento.	21/22 (95%) (? rtPA = stent) Anterógrado	Utilizou (n?)	Não utlilizado	Penumbra 9/22 Solitaire 9/22 rtPA IA 3/22	14/22 (61%)	2/22 (9%)	Não analisado	9//22 (41%)	Média 246 ± 95 min	3/22 (13.6%)	Não analisado
Mpotsaris e col 2013	41	Média 17.2 ± 5.3	Não mencionado	Aterosc l 22/41	22 ICA or MCA	14/22	Aspirina 500 mg IV imediatamente após stent. Clopidogrel iniciado 24 h após tratamento	21/22 (? rtPA + stent) Anterógrado	utilizou (n?)	Não utlilizado	Penumbra 9 Solitaire 9 rtPA IA 1	16/17 (94.1%)	1/21 (4.7%)	5/17	6/17	Média 95 ± 40	6/41	Não analisado
Kwak e col 2013.	35	Mediana 12 (6–22).	Não mencionado	Não menciona do	M1 25/35 (71.4%) M2 5//35 (14.3%) Distal ICA 5/35 (14.3%)	8//35 (22.9%)	Imediatament após o tratamento: Clopidogrel (300 mg). Um dia após AAS 300 mg + Clopidogrel 75 mg.	35/35 (8/35 rtPA+ stent) Anterógrado	Não usou	Não utlilizado	Mecânico com Microguide ?/35 UK intra arterial ?/35	26//35 (61.9%)	1//35 (2.9%)	Não analisado	22/35 (62.9%)	Dados incompletos	4//35 (11.4%)	Não analisado

Dalyai e col 2013	17	Média (16.5 ±3.5)	CT perfusion	Não mencionado	ICA(?) MCA(?)	8 /17 (47%)	Aspirina 81 mg + Clopidogrel 75 mg /dia por 8 semanas após stent. Em 3 casos abciximab IV	16/17 (94.1%) (8/17 rtPA + stent) 16//17 Anterógrado	Não usou	Não utlilizado	Balão 9//17 , Merci, rtPA IA, Urokinase, Winsapan stent, Penumbra, Reopro ?/17, Enterprise ?/17	16//17 (94%)	3 //17 (17.6%)	9//17 (52.9%)	Não analisado	Não mencionado	3//17 (17.6%)	Não analisado
Fischer e col 2013	201	Mediana 17 (9-21)	Não mencionado	Ateroscl 69/201 (34%), Dissecçã o 24/201 (12%), Cardioe mb 50/201 (25%)	ICA (?) M1 and M2 (?) A1 and A2 (?)	14/201 (6.9%)	250–500 mg de Aspirina VO imediatamente após rtPA	87/201 (43%) (14/201 rtPA + stent) Anterógrado	Não menciona	Não utlilizado	IA UK only 32/201 Combined plus mecânico (Solitaire e outros 91/201 Mecanico apenas 78/201	151/201 (83%)	12/201 (6%)	Não analisado	54/194 (27.8%)	Não mencionado	Não analisado	60//201 (31%)
Stampfl e col 2014	24	Mediana 18 (14–28)	> 7	Ateroscl 24/24	ICA (?) M1 and M2 (?)	22//24 (91.6%)	Antes do stent: 17//24 (70.8%) Tirofiban IV	24/24 (?rtPA + stent) 21//24 Anterógrado 3/24 Retrógrado	Não usou	Não utlilizado	Solitaire 4//24 Revive 17//24 Ambos 3//24	15//24 (62.5%)	4 //24 (16.6%)	6//24 (25%)	8/24 (33.3%)	Média 53.4 ± 20.5	4 //24 (16.6%)	Não analisado
Lockau e col 2014	37	Mediana 17 (3–30).	Não mencionado	Ateroscl 24/37 (64.9%) Dissecçã o 13/37 (35.1%)	ICA T (?) M1 and M2 (?)	20/37 (54%)	Tirofiban EV durante stent	37/37 (?rtPA + stent) 12/37Anterograd 25/37 Retrograde	utilizou (n?)	Não utlilizado	Solitaire 19/37 Trevo/Trevo ProVue 10//37 BonNET 1/37	27/37 (73%)	4 /37 (10.8%)	13/37 (35.1%)	17/37 (45.9%)	Dados incompletos	7/37 (18.9%)	Não analisado
Heck e col 2014.	23	Mediana 17 (9–25)	Mediana 7 (6 to 10)	Ateroscl 23/23	ICA T (?) M1 and M2 (?)	7/23 (30.4%)	Abciximad 0.25 mg/kg imediatamente antes o stent 13/23. Todos pacientes receberam 300 mg de Aspirina supositório.	23/23 (?rtPA + stent) Anterógrado	utilizou (n?)	Não utlilizado	Merci ?/23 Trevo ?/23 Penumbra ?/23	17/23 (73.9%)	4//20 (20%)	Não analisado	12/23 (52.1%)	Não mencionado	Não analisado	9/23 (39%),
Duijsens e col 2014	10	Média (14.8±5.4)	Não mencionado	Ateroscl 5//10 (50%) Dissecçã o 5//10 (50%)	ICA T(?) M1 and M2 (?)	10//10	Aspirina 300 + Clopidogrel 75 mg apenas 24h após stent	7//10 (7rtPA + stent) Anterógrado	Não usou	3//10(30%) (? rtPA + PTA)	Merci ?/10, Trevo ?/10, Solitaire ?/10 rtPA IA ?/10	5//10 (60%) 4//7 CAS 1//3 PTA	0/10	4//10 (40%)	Não analisado	Não mencionado	3//10 (30%)	Não analisado

Choi e col 2014	11	Média (15,1± 5,4)	Não mencionado	Aterosc l 11/11	ICA T (?) M1 and M2 (?)	11//17 (64.7%)	300 mg clopidogrel + 300 mg aspirin antes do stent	17//17 (? rtPA + stent) Not mention	utilizou (n?)	Não utlilizado	Solitaire e outros ?/10	4//11 (36.3%)	2//11 (18,1%)	Não analisado	5/11 (45.5%)	Média 277±110	3//11 (27,2%)	Não analisado
Behme e col 2015	170	Mediana 15 (12–19)	> 7	Não menciona do	Carotid-T 51/170 (30%) ICA Terminal 3/17 (2%) M1 99/170 (58%) M2 17/170 (10%)	122/170 (72%)	Eptifibatide, Tirofiban Aspirina + Clopidogrel	170/170 (? rtPA + stent) 151/ 170 Anterógrado	Não menciona	Não utlilizado	Stent retriver 133/170 (78%)	130/170 (77s%);	15/170 (9%)	Não analisado	61/170 (36%)	Mediana 296 min (236 – 367)	32/170 (19%)	Não analisado
Son e col 2015	22	Média (12.55±5.32)	MRI	Aterosc l 20//22 (90.9%) Dissecçã o 2//22 (9.1%)	ICA T (?) M1 and M2 (?)	12/22 (54.5%)	Se o paciente não recebeu rtPA IV, Clopidogrel (600 mg) + Aspirina (300 mg) e Atorvastatina (80 mg/dia) VO	22/22 (7CAS + rtPA) ? Antero ou Retrog	8/22	Não utlilizado	Solitaire and Penumbra 8//22	8//11 (72,7%)	0/17	Não analisado	8//11 (72,7%)	Dados incompletos	1/11 (9%)	Não analisado
Cohen e col 2015.	24	Média (20.4 ± 3,5) Mediana 18 (14–28)	Mediana 9 (7–10)	Aterosc l 24/24	ICA T (?) M1 and M2 (?)	10//24 (41.6%)	Imediatamenta ntes do stent: Aspirin 300 mg por sonda nasogast.	24//24 (7CAS + rtPA) Anterógrado	Não usou	Não utlilizado	Stent retriver 24/24	19/24 (79%)	0/24	Não analisado	13//24 (54.1%)	Dados incompletos	2/24 (8.3%)	Não analisado
Lescher e col 2015	39	Mediana 14 (6 to 20)	Não mencionado	Aterosc l 11/39 (28%) Dissecçã o 7//39 (18%) Cardioe mb 21/39 (54%)	M1/M2 23/39 (59%) Carotid-T 15/39 (41%)	29/39 (74.3%)	Clopidogrel (600 mg) por sonda nasogast + Aspirin IV antes do stent.	9//39 (23%) (7 rtPA + stent) Não mensiona antero ou retrógrade	30/39 21/39 Cardioem b 4 /39 Ateroscle 5/39 Dissecção	20/30 (66.6%) (? rtPA + PTA)	Tromb-aspiração an Stent retrieve 30/39	25/39 (64%) CAS 5//9 (56%) PTA 20/30 (67%)	0//11	Não analisado	14/39 (36%) 3//9 CAS (33%) 11/30 (37%) PTA	Média 76 ±30 min	4/39 (10%)	Não analisado
Puri e col 2015	28	Média (18± 2.3)	Não mencionado	Aterosc l 20//28 (71.4%) Dissecçã o 8//28 (28.6%)	MCA 89.3%	11//28 (39.2%)	650 mg de Aspirin por sonda nasogast ou retal	25/28 (89.2%) (11 rtPA + CAS) 24//28 Anterogr 4//28 Retrograde	6/28	Não utlilizado	Penumbra ?/28 Solitaire ?/28 Intra arterial rtPA ?/28	20/28 (71.4%)	2//25 (7.1%)	9/25 (39.3%)	13//28 (46.4%)	Dados incompletos	4/25 (16%)	Não analisado

Spiotta e col 2015	16	Média (13.1±3.9)	Não mencionado	Não menciona do	ICA T (?) M1 and M2 (?)	8/16 (50%)	Abciximab IA antes do stent	16/16 (8 rtPA+CAS) 15/16 Anterogra 1//16 Retrograd	Não usou	Não utlilizado	Penumbra primeira 8//16 Direta aspiração 5//16 Combinaçã o de direta Aspiração manual com stent retriever 2//16.	16/16	1/16 (6.25%)	3/16 (18.7%)	8//16 (56.3%)	Média 86 ±39	Não analisad o	3/16 (18.7%)
Steglich-Arnholm, H. e col 2015	47	Mediana 16 (14–19)	Não mencionado	Aterosc l 32/47 (68 %) Dissecçã o 15/47 (32 %)	M1 32/47 (68 %) M2 1/47 (2 %) Carotid-T 14 /47 (30 %)	40/47 (85%)	Eptifibatid or abciximab	47/47 (? rtPA+CAS) 18/47 Anterogr 9//47 Retrograd.	Não usou	Não utlilizado	Solitaire 33/47 ERIC 5 /47 pREset 5/47 Others 4/47	42/47 (87 %)	2/47 (4%)	Não analisado	32/47 (68%)	Média 311 ±78	4/47 (9%)	Não analisado
Maurer, C. J e col 2015	43	Média (12.9 ± 5.2)	Não mencionado	Aterosc l 33/43 (76.7 %), Dissecçã o 7/43 (16.3 %), Post CEA 1/43 (2.3 %), indetermi n 2 /43 (4.7 %)	ICA 3/43 (7.0 %) M1 35 /43 (81.4 %) M2 5 /43 (11.6 %)	33/43 (76.7%)	AAS (500 mg) i.v. + bolus de heparina (5000 IU), ou Tirofiban.	38/43 (? rtPA+CAS) Anterógrado	4/43	Não utlilizado	Solitaire FR 27/43 Trevo Pro/Trevo ProVue ?/43	33/43 (76.7 %)	5//43 (11.6%)	14/43 (32.6%) CAS 13/38	Não analisado	Dados incompletos	9/43 (20.9%)	Não analisado
Yoon e col 2015	42	Média (13.9 ± 5.1)	Não mencionado	Aterosc l 42/42	ICA 5/42 (11.9%), M1 31/42 (73.8%) M2 6/42 (42.2%)	30/47 (64%)	Aspirina + Clopidogrel após stent	42//47 (? rtPA+CAS) ? anterogr or retrograd	Não usou	Não utlilizado	Solitaire 16/35	25/35 (71.4%)	4/47 (8.5%)	Não analisado	26/47 (55.3%)	Média 287 ±89	3/47 (6.4%)	Não analisado
Lucena e col 2016	20	Média (16±4,3)	Mediana 9 (7-10)	Dissecçã o 1/20 (5%) Aterosc l 19/20 (95%)	ICA 8/20 (40%) M1 10/20 (50%) M2 1/20 (5%) M4 1/20 (5%)	12//20 (60%)	Aspirina 300 + Clopidogrel 75 mg apenas 24h após o stent	20/20 (? rtPA+CAS) ? anterogr or retrograd	Não usou	Não utlilizado	Solitaire 20/20	16/20 (80%)	1//20 (5%)	Não analisado	7/20 (35%)	Média 329 ±119	4/20 (20%)	Não analisado
Fahed e col 2016	70	Mediana 16.0 (11.3–19.8)	MRI	Aterosc l 38/70 (54.3%) Dissecçã o 13/70 (18.6%)	ICA (?) M1 and M2 (?)	34/70 (48.6%)	Aspirina IV bolus	CAS 37/70 (rtPA 27/37 +stent) ? anterogr or retrograd	Não usou	22/33 (66.6%) (? rtPA + PTA)	ADAPT ?/70 Solitaire ?/70 Capture ?/70 ERIC ?/70	47/70 25/37 CAS 22/33 PTA	3/58 (5.1%) CAS 2/41 (4.8%)	Não analisado	18/36 (50.0%) CAS, 15/31 (48.4%)PTA	Média 73 ± 5.8	9/67 (13.4%)	Não analisado

Grigoryan e col 2016	100	Média (17.6 ± 5.0)	Média (7.5 ± 1.6)	Ateroscl 89/100 (89%) dissecção 11/100 (11%)	ICA-T 31/100 (31%) M1 53/100 (53%) M2 10/100 (10%) ACA 6/100 (6%)	40/100 (40%)	GP/IIbIIIa 49/100 (49%).	67/100 (67%) (? rtPA+CAS) não menciona Anterograd or retrograd	33/100	33/100 (33%) (? rtPA + PTA)	Stent retrieve 71/100	88//100 (88%) 60/67 CAS 28/33 PTA	6//67 (8.9%)	Não analisado	42//100 (42%) 28/67 CAS 14/33 PTA	Média 101 ± 43	20/100 (20%)	Não analisado
Mpotsaris e col 2017	63	Mediana 14 (1–29).	Não mencionado	Dissecção (?) Ateroscl (?)	M1 35/63 (56%), M2 9/63 (14%) Carotid-T 19/63 (30%).	33/63 (52.3%)	Abciximab	63/63 (? rtPA+CAS) 17/63 Anterogra 46/63 Retrograd	Não usou	Não utlilizado	Solitaire, trevo and Merci 55/59	55/63 (87%)	3/63 (4,7%)	29/63 (46%)	Não analisado	Dados incompletos	Não analisado	5/63 (8%)
Sallustio e col 2017	72	Média (19 ± 2.9)	Média (6.9 ± 2.28)	Ateroscl (?) Dissecção (?) Cardioemb (?)	M1 45/72 (62.5) M2 8/72 (11.1) t-ICA 3/72 (4.1) t-ICA+ M1 16 /72 (22.2)	39/72 (54.1%)	Aspirina dose of 500 mg (22.8%)	35/72 (48.6%) (? rtPA+CAS) ? anterogr or retrograd	Não menciona	Não utlilizado	Stentriever 24/72 Thromb-asp 26/72 Combinado 21/72	21/35 (60%)	9//72 (12.5%)	Não analisado	23//72 (31.9%) 14 /23 CAS	Dados incompletos	23/72 (31.9%)	Não analisado
Rangel-Castilla e col 2017	45	Média (14.4 ± 4)	Não mencionado	Ateroscl 37//45 (82%)	ICA-T 7/45 (15.5%) ICA-L 10/45 (23.8%) ICA-iso 1/45 (2.2%) M1 20/47 (44.45) M2 7/47 (14.8%)	15/45 (33%)	Imediatament antes do stent Aspirina 650 mg + clopidogrel 600 mg or Ticagrelor 180 mg	45/45 (? rtPA+CAS) 38/45 anterogr 7/45 retrograd	Não usou	Não utlilizado	Aspiração apenas 15/45 Stent retrieval apenas 5/45 Combinação de aspiração and stent-retriever 25/45	39/45 (87%)	2/45 (4.4%)	Não analisado	22/30 (73.3%)	Dados incompletos	5/45 (11%)	Não analisado
Akpinar e col 2017	15	Média (13 ± 4)	Não mencionado	Ateroscl 15/15	Dado incompleto	8//15 (53.3%)	Aspirina 100 mg + Clopidogrel 75 mg pelo menos 5 dias antes do stent	Not in acute phase (10 in 7-10 days after and 2 within 30 days)	Não usou	11/15 (73.3%) (? rtPA + PTA)	Solitaire ?/15 Phenox ?/15	11//15 (73.3%)	1 //15 (6.6)	10/15 (66.7)	10/15 (66.7%)	Média 69 ± 39	1/15 (6.7%)	Não analisado
Ansari e col 2017.	15	Média (15± 3,5)	Não mencionado	Dissecção 15/15	Dado incompleto	0//15	Eptifibatide	13//15 (? rtPA+CAS) ? anterogr or retrogrado	Não menciona	Não utlilizado	Thrombectomy or stent-retriever 6/15	15/15 (100%)	0//15	9/15 (60%)	9/15 (60%)	Dados incompletos	0/15	Não analisado

APÊNDICE II

ARTIGOS E DADOS EXCLUÍDOS DA METANÁLISE COM BASE NOS DE ELEGIBILIDADE.

Critérios de elegibilidade para os artigos selecionados.

- Em relação ao método: amostra mínima de 10 casos, descrição entre a técnica endovascular aplicada (CAS e/ou PTA trombo aspiração) e os desfechos analisadas (TICI, mRS e taxa de hemorragia sintomática).

- Em relação aos participantes: sem limitações referentes a idade, sexo, NIH e ASPECT de admissão. Pacientes que receberam ou não rtPA endovenoso dentro da janela de 4,5 hs. Início do tratamento endovascular realizado no máximo até 8 hs do evento isquêmico. Oclusões extra e intracraniana confirmadas por pelo menos um exame de imagem (Doppler de carótida ou transcraniano, Angiotomografia, Angiorressonância ou Angiografia digital seletiva).

- Em relação a intervenção: pacientes tratados com PTA/ trombo aspiração e/ou CAS através da abordagem endovascular direta da carótida extracraniana. Trombectomia intracraniana ou trombo aspiração realizada através da carótida doente e não por vias colaterais. Uso ou não de filtro de proteção carotídeo. Uso de novos e antigos dispositivos para trombectomia mecânica.

- Em relação ao desfecho clínico: descrição do TICI 2b e 3 representando a taxa de abertura do vaso extra e intracraniano, presença do mRs < que 2 em 30 ou 90 dias após o tratamento endovascular, descrição da taxa de hemorragia

sintomática representada pelo hematoma intraparenquimatoso grau 2, associado a queda de 4 pontos da escala do NIH.

Foram excluídos das análise os valores referentes as oclusões da carótida extra e intracraniana de origem cardíaca (cardioembólico), os ensaios clínicos randomizados que incluíram as oclusões em tandem, mas não analisaram separadamente os dados, assim como artigos publicados em outras línguas que não o inglês, português, espanhol ou francês.

1. Artigos excluídos da metanálise. (Em relação ao método)

Artigo com número de pacientes < 10.	
Artigo	Motivo da exclusão
Endo e col, 1998[9]	n = 5. Artigo com 33 pacientes mas apenas 5 tratados com PTA
Lavallée e col, 2007[63]	n = 6. Artigo com total de 10 pacientes mas apenas 6 tratados com CAS.
Miyamoto e col, 2008 [64]	n = 5. Artigo com total de 10 pacientes mas apenas 5 apresentavam oclusão sequencial .
Roth e col, 2010[65]	n = 6.

	Artigo com total de 22 pacientes mas apenas 6 apresentavam oclusão sequencial.
Hauck e col, 2011[66]	n = 5. Artigo com total de 22 pacientes mas apenas 5 apresentavam oclusão sequencial.
Machi e col, 2012[40]	n = 6 CAS x n = 4 PTA Artigo com total de 10 pacientes mas dividido em 6 CAS e 4 PTA.
Dababneh e col, 2014[67]	n = 7 Neste artigo foram submetidos a intervenção apenas 5 pacientes (CAS e/ou PTA)
Tutuncu e col, 2014[68]	n = 7 Artigo com total de 30 pacientes mas apenas 7 foram submetidos ao tratamento endovascular (4 CAS e 3 PTA).
Mishra e col, 2015[69]	n = 7
Weiner e col, 2017[70]	n = 2
Cohen e col, 2016[71]	n = 6

2. Artigos excluídos da metanálise. (Em relação ao desfecho clínico, dados incompletos)

Dados incompletos em relação aos desfechos	
Artigo	Motivo da exclusão
Kim e col, 2008[72]	Taxa de hemorragia sintomática e mortalidade não descrita no artigo.
Matsubara e col, 2013[73]	Imprecisão em relação aos desfechos (CAS e PTA)
Soizea e col, 2014[39]	Imprecisão em relação aos desfechos (mRs e hemorragia sintomática)
Villwock e col, 2015[74]	Exclusão de pacientes tratados com trombectomia mecânica.
Romano e col, 2017[75]	Imprecisão em relação aos desfechos (mRs e hemorragia sintomática)
Nedeltchev e col, 2005[76]	Imprecisão em relação ao desfecho hemorragia sintomática.

3. Artigos excluídos da metanálise. (Em relação a intervenção).

Tipo de intervenção	
Artigo	Motivo da exclusão
Ozdemir e col, 2008[77]	Abordagem da circulação cerebral via artérias colaterais.

4.Dados excluídos da metanálise de artigos elegíveis.

Artigo	Motivo da exclusão
Malik e col, 2011[44]	Excluído da análise de dados, referentes a hemorragia sintomática, devido a imprecisão nas relações com o rtPA.
Papanagiotou e col, 2011[78]	Excluído da análise de dados, referentes a hemorragia sintomática, devido a imprecisão nas relações com o rtPA.
Mpotsaris e col, 2013[43]	Excluído das análises (TICI, mRs e hemorragia sintomática) os dados referentes as oclusão sequencial de origem cardioembólica.
Kwak e col, 2013[79]	Excluído da análise de dados referentes a

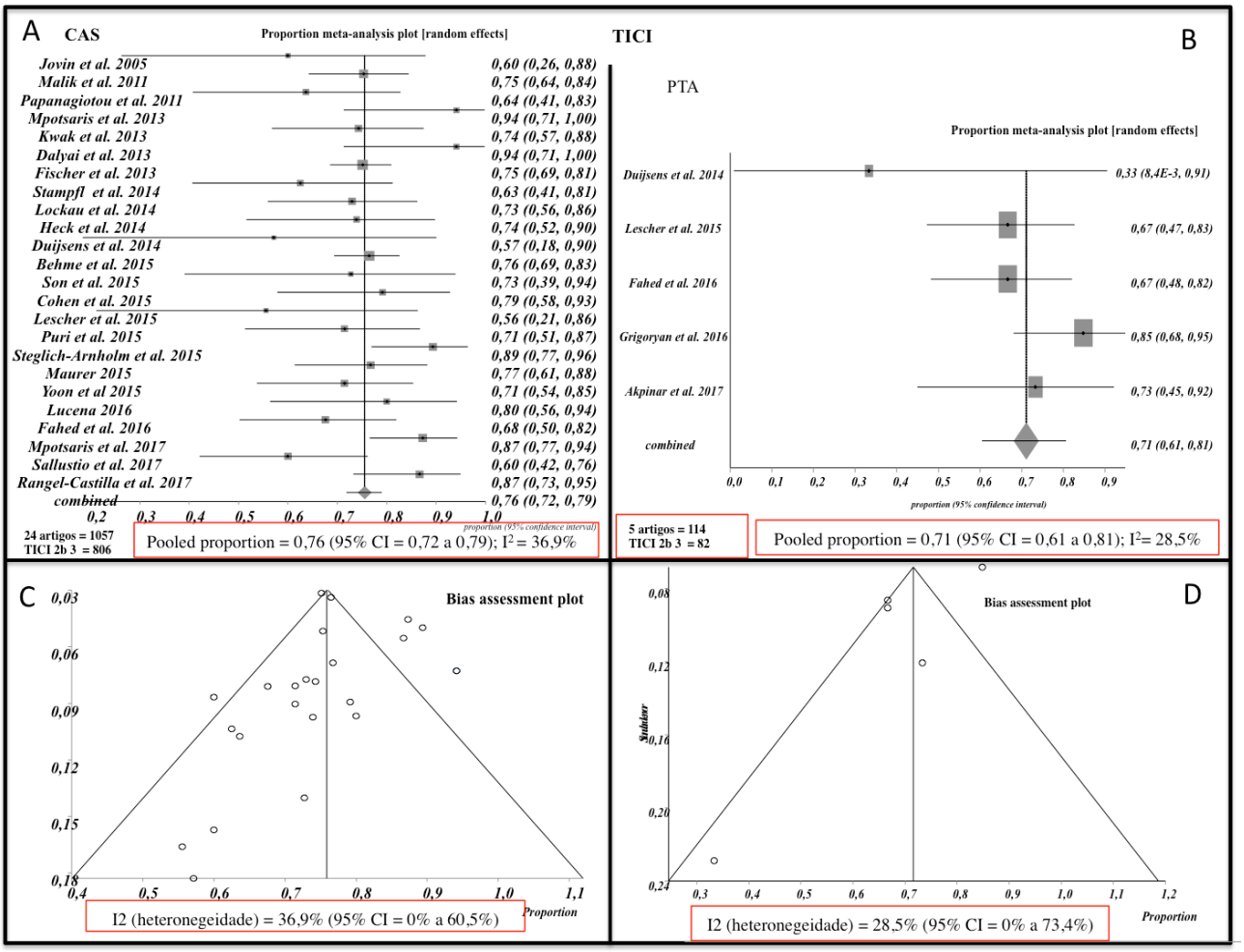
	hemorragia sintomática devido a imprecisão nas relações com o rtPA.
Fischer e col, 2013[80]	Excluído os dados referentes as oclusões em Tandem de origem cardioembólica, assim como referentes a hemorragia sintomática devido a imprecisão nas relações com o uso ou não do rtPA.
Lescher e col, 2015[61]	Excluído das análises (TICI, mRs e hemorragia sintomática) os dados referentes as oclusão sequencial de origem cardioembólica.
Steglich-Arnholm e col, 2015[53]	Dados referentes a hemorragia sintomática, houveram 2 casos com hemorragia do total de 47 pacientes do estudo, mas o autor afirma no artigo que não houve relação com o uso do rtPA ou antiagregação plaquetária.
Maurer e col, 2015[81]	Foram excluídos 4 casos de 43 pacientes do estudo, devido a impossibilidade da realização do stent extracraniano. Excluído também da análise do PTA devido a dados incompletos para o desfecho verificado.

Mpotsaris e col, 2017 [54]	Excluído da análise os dados referentes a hemorragia sintomática devido a imprecisão com o uso do abciximab.
Sallustio e col, 2017[52]	Excluído na análise do PTA devido a dados incompletos para o desfecho verificado.
Akpinar e col, 2017[82]	Excluído da análise de dados referentes ao uso de novos dispositivos para trombectomia.

APÊNDICE III

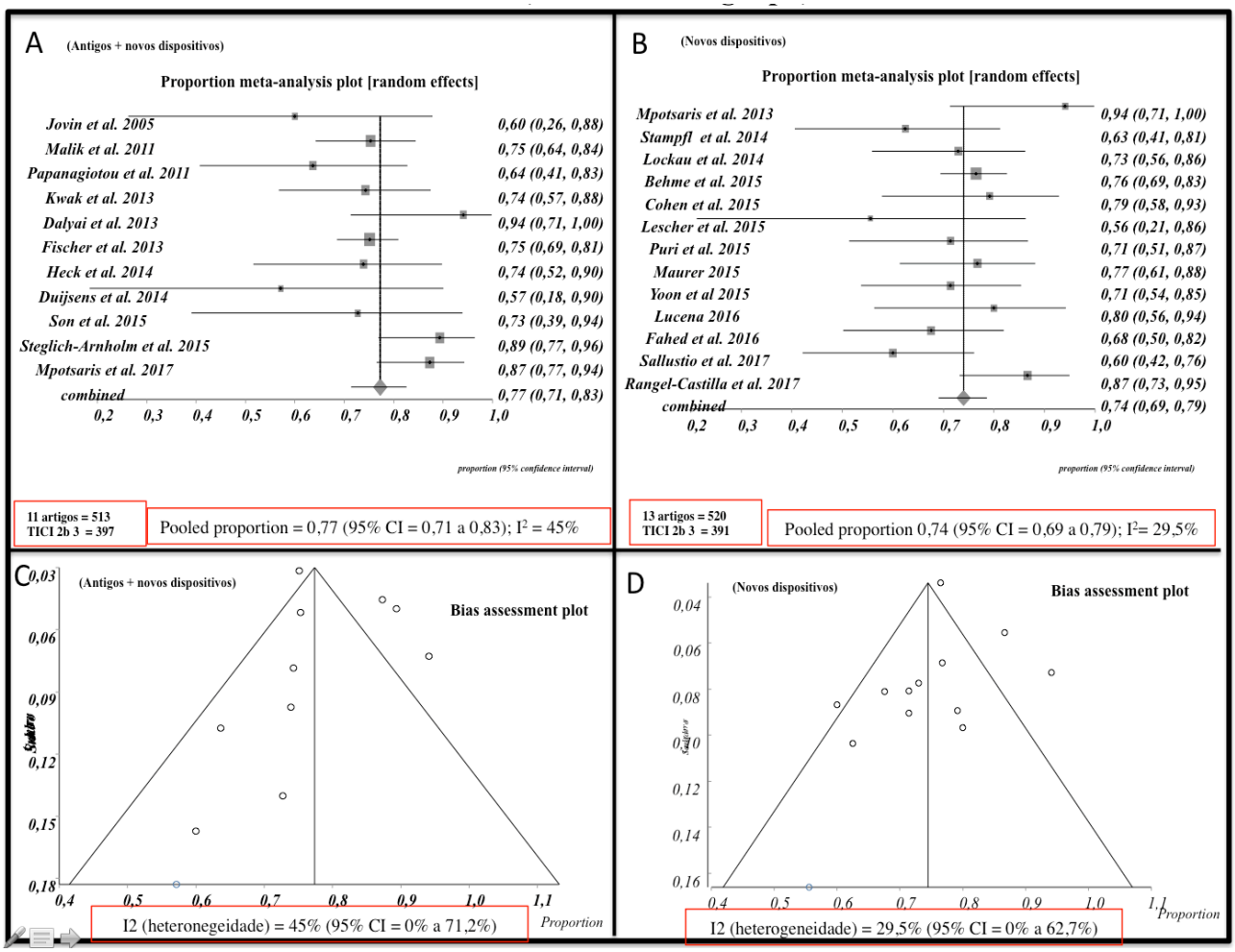
FOREST PLOT E FUNNEL PLOT DE TODOS OS DESFECHOS ANALISADOS.

1. Metanálise proporcional com efeito randômico do TICI após CAS versus PTA .



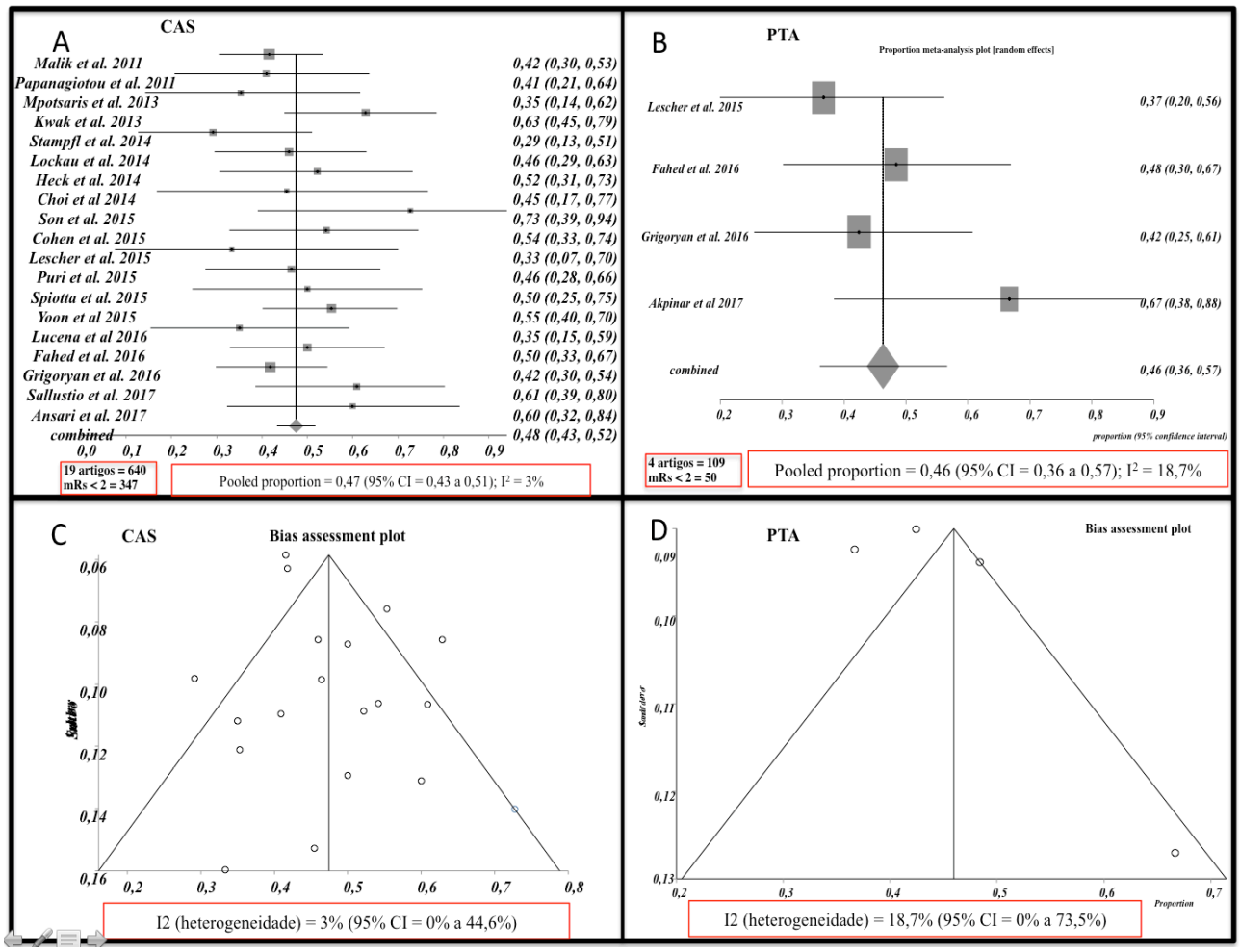
Metanálise proporcional com efeito randômico do TICI após CAS (A) versus PTA (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade do CAS versus PTA.

2. Análise de subgrupo, TICI 2b/3 após CAS, relacionando antigos e novos dispositivos versus novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.



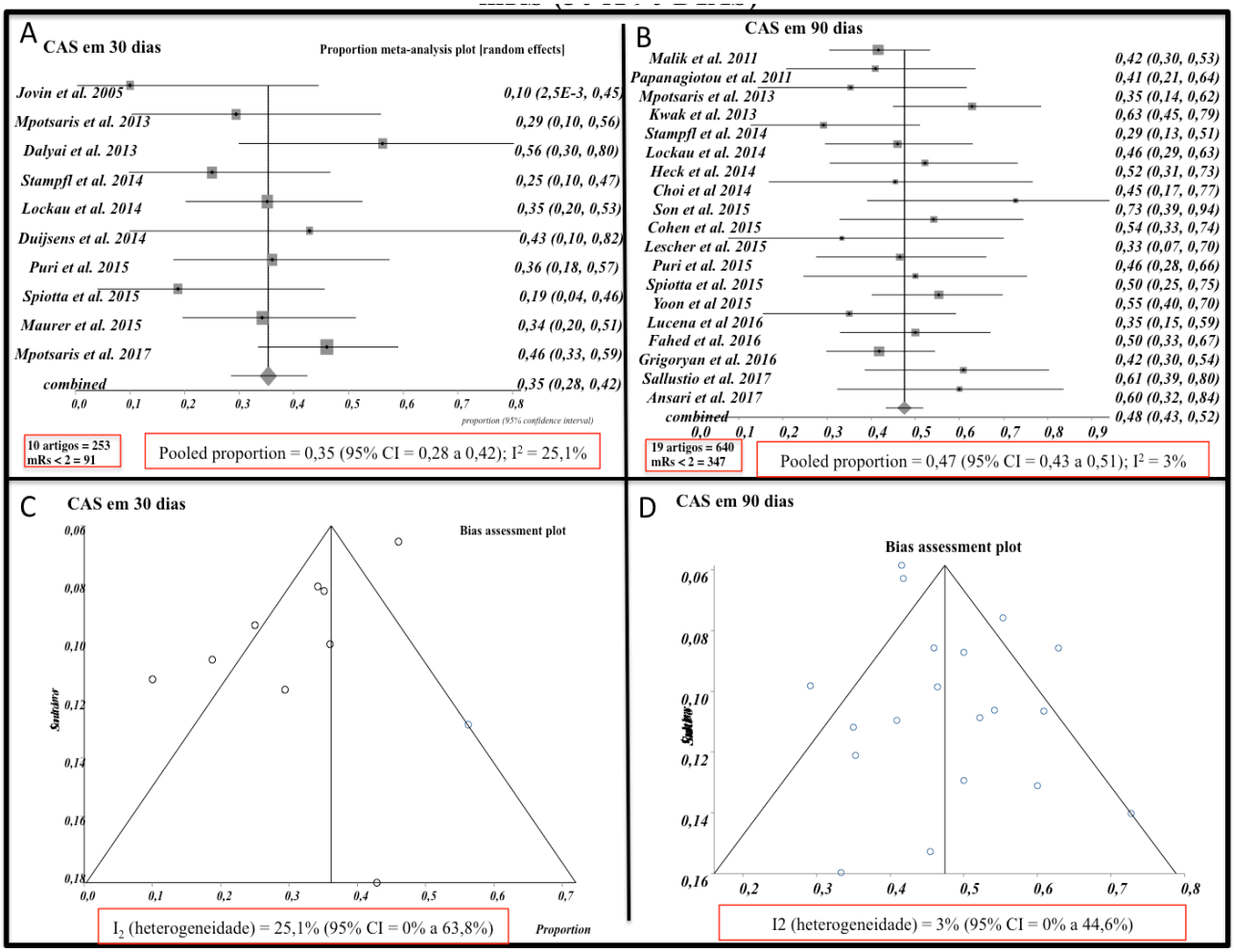
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do TICI após CAS, relacionando antigos e novos dispositivos (A) versus novos dispositivos (B) para trombectomia mecânica intracraniana.(C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

3. Metanálise proporcional com efeito randômico do mRs em 90 dias após CAS versus PTA.



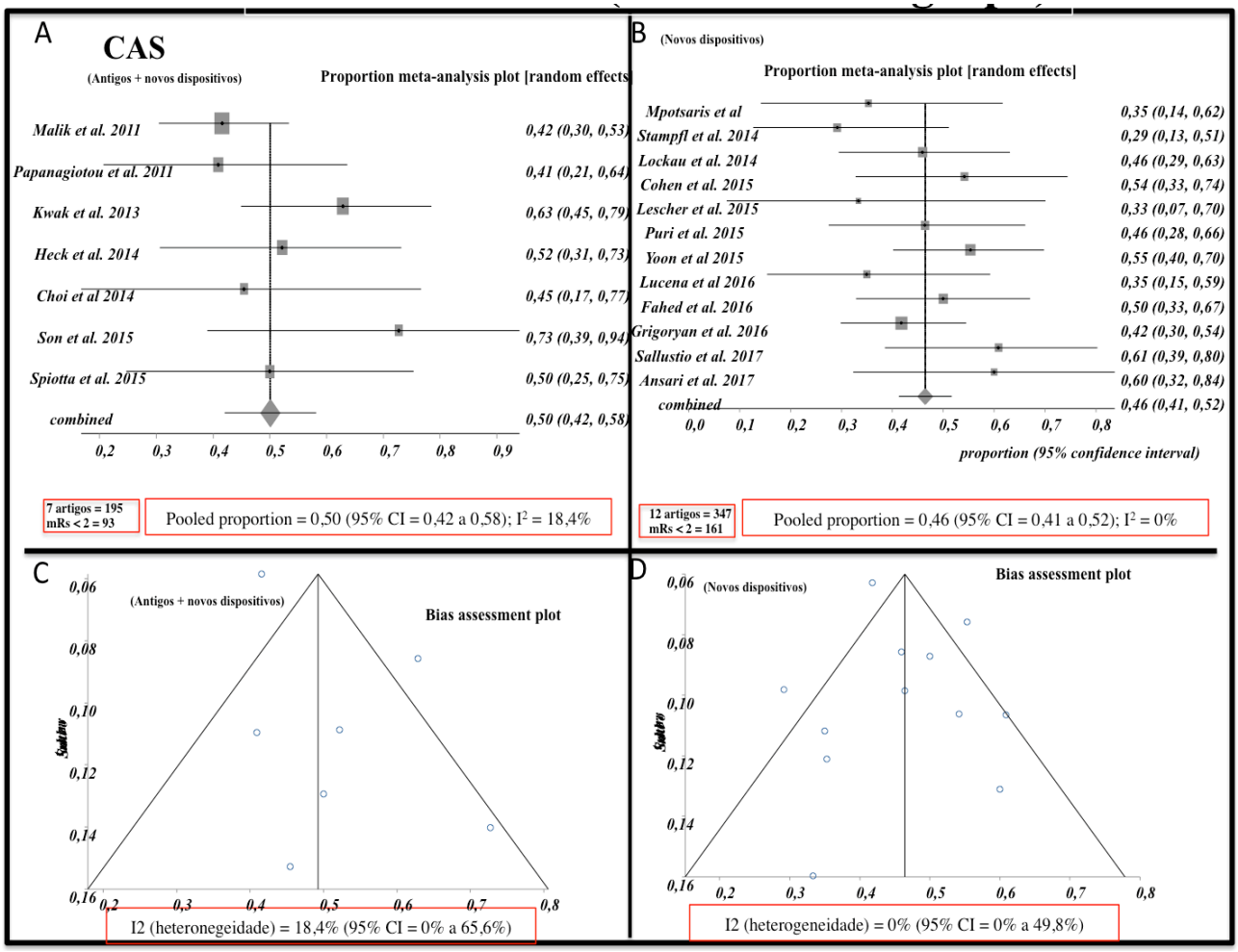
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs em 90 dias CAS (A) versus PTA (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade do CAS versus PTA.

4. Análise de subgrupo do mRs em CAS 30 versus 90 (B) dias.



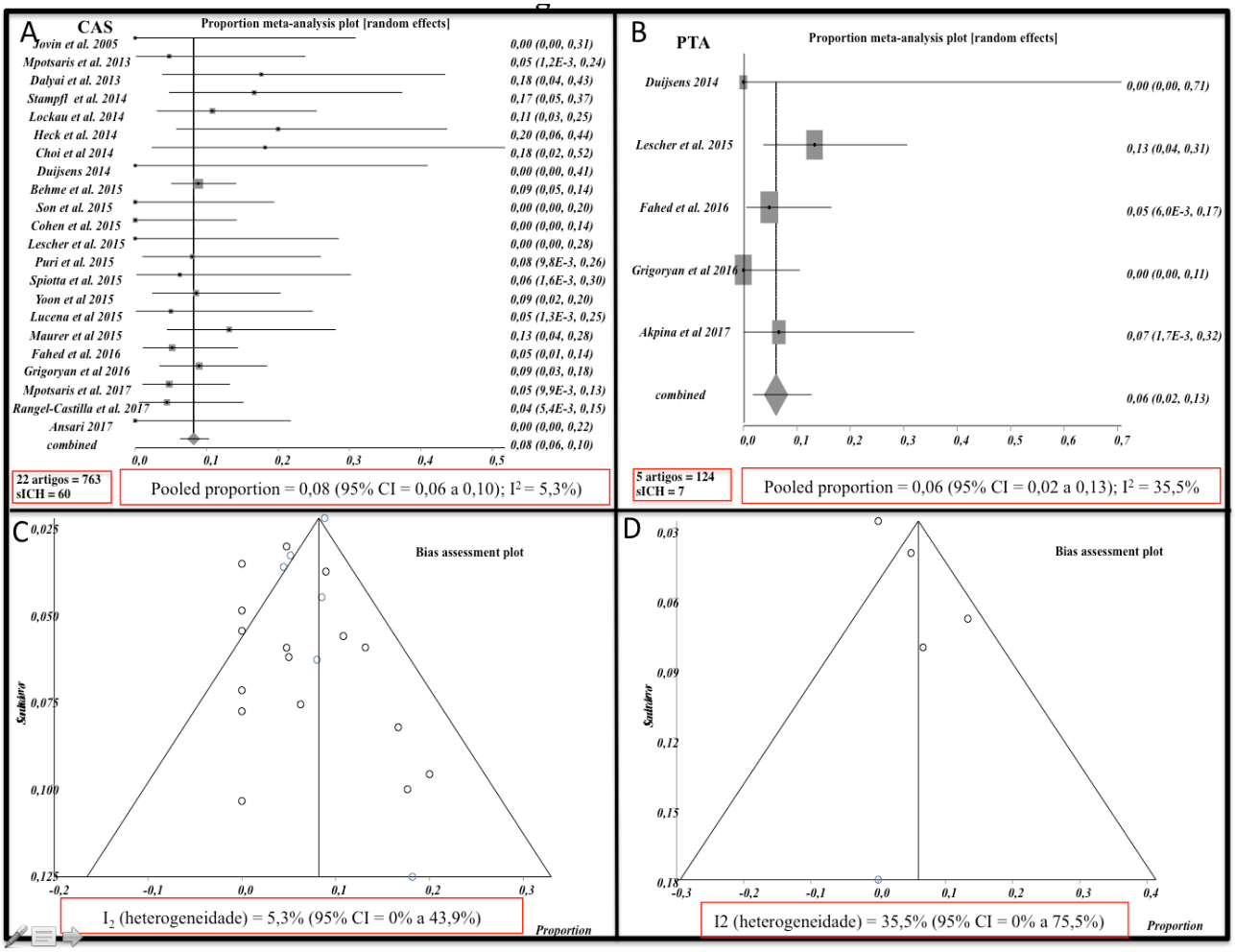
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise do mRs em CAS 30 (A) versus 90 (B) dias. Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade do CAS 30 versus 90 dias.

5. Análise de subgrupo do mRs após 90 relacionando antigos e novos dispositivos versus novos dispositivos para trombectomia mecânica intracraniana.



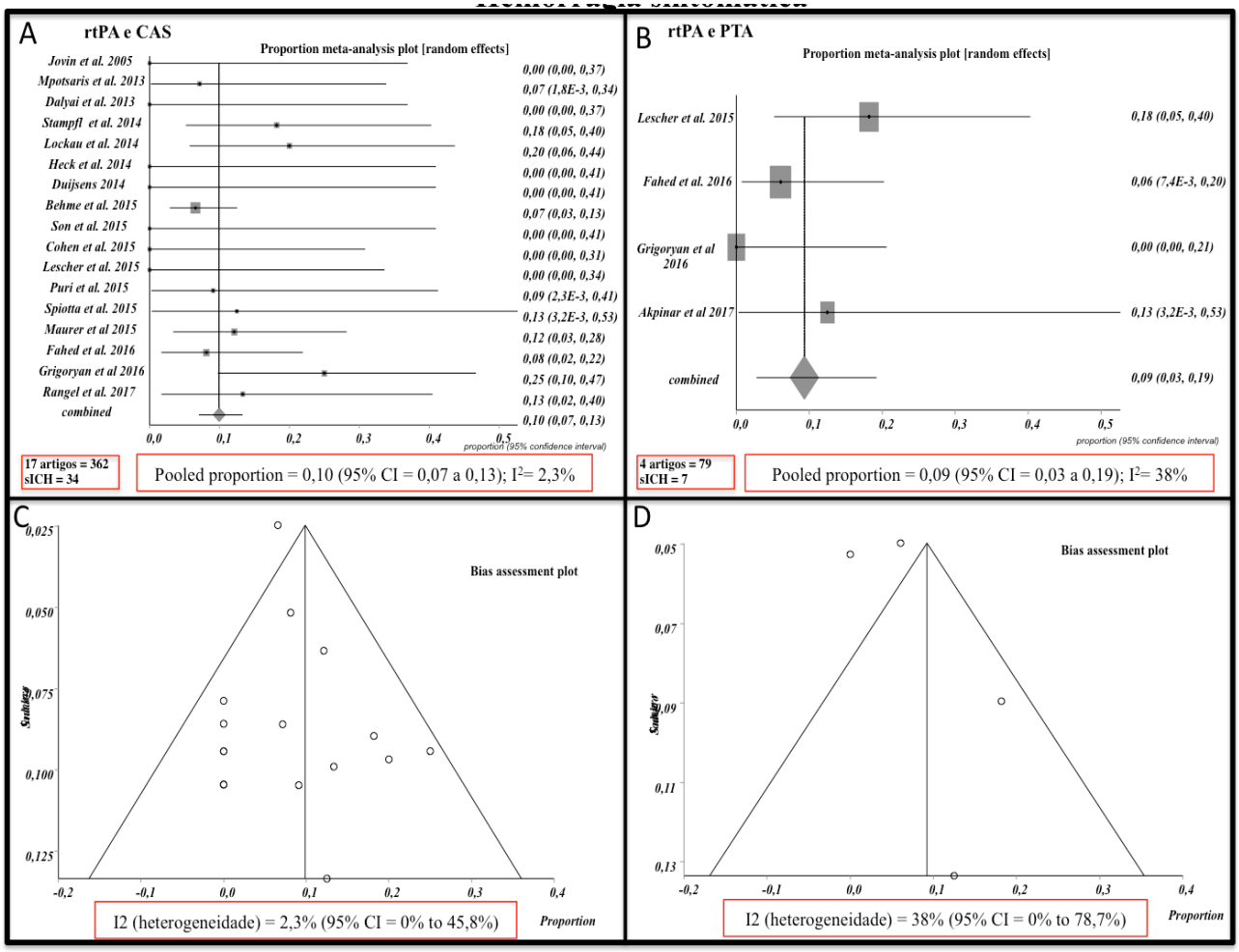
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo do mRs após 90 relacionando antigos e novos dispositivos (A) versus novos dispositivos (B) para trombectomia mecânica intracraniana. Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

6. Metanálise proporcional com efeito randômico da taxa de hemorragia sintomática total após CAS versus PTA.



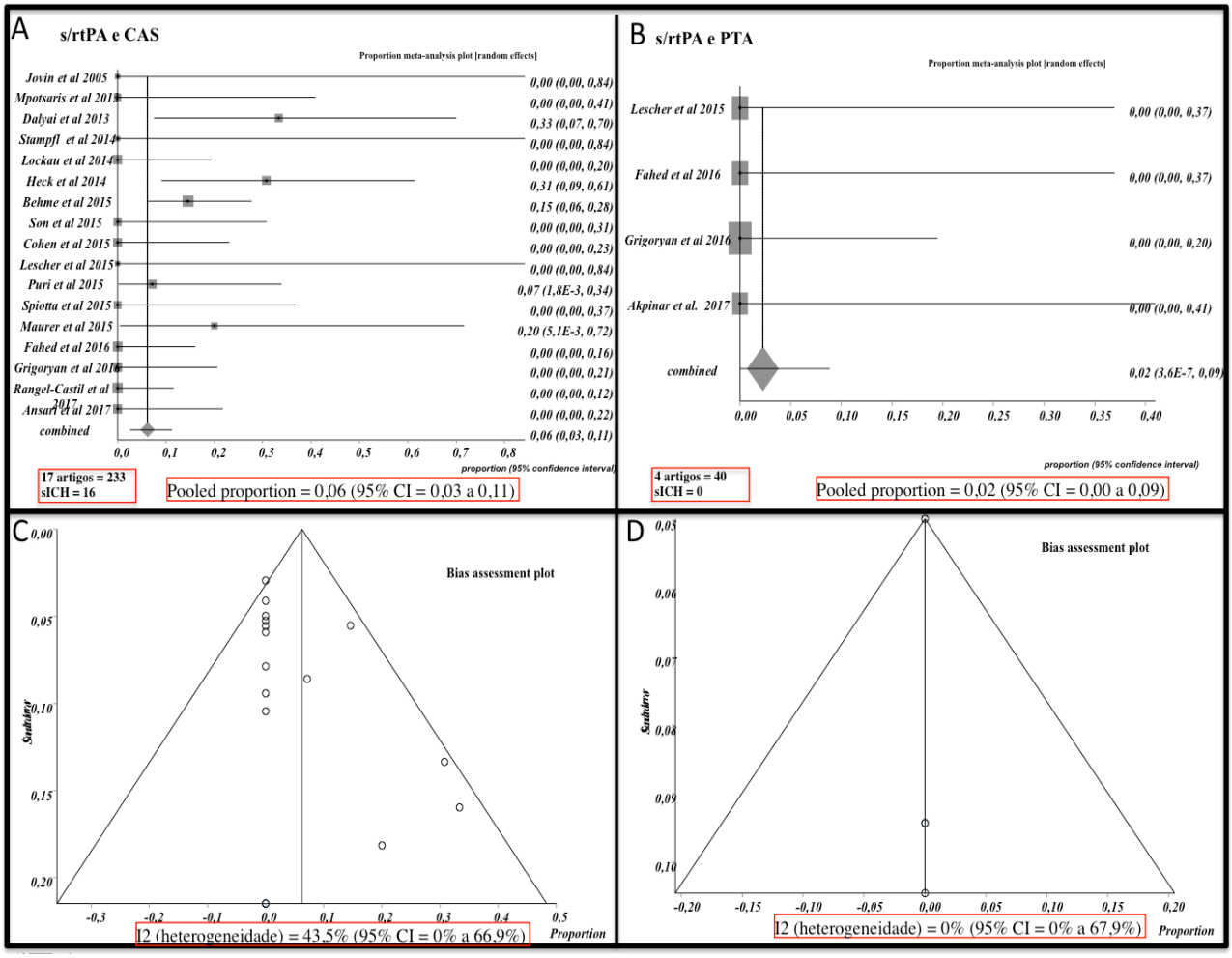
Metanálise proporcional com efeito randômico, taxa de hemorragia sintomática total após CAS (A) versus PTA (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

7. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS versus PTA, com uso prévio de rtPA endovenoso.



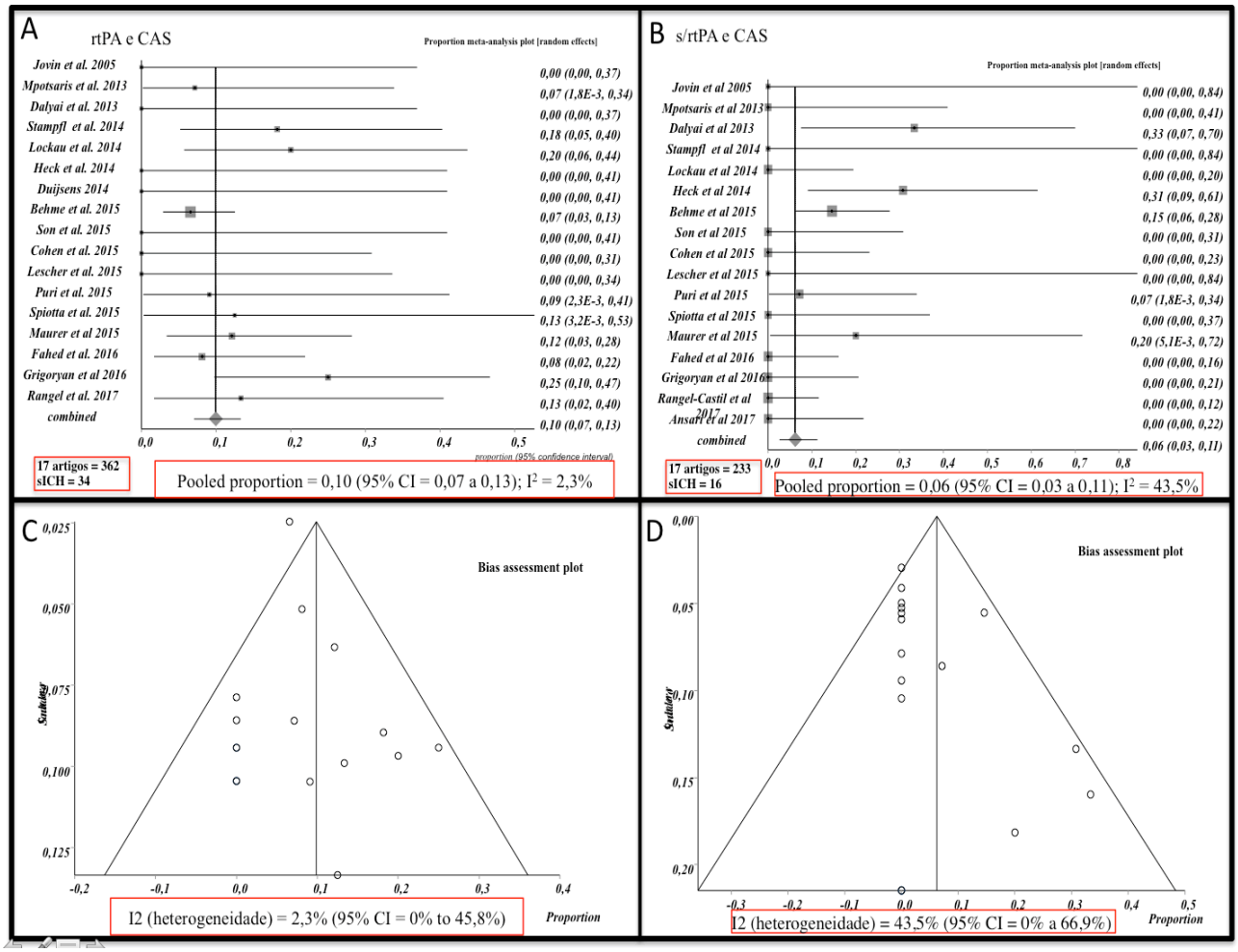
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS (A) versus PTA (B), com uso prévio de rtPA endovenoso. Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

8. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS versus PTA, sem o uso prévio de rtPA endovenoso



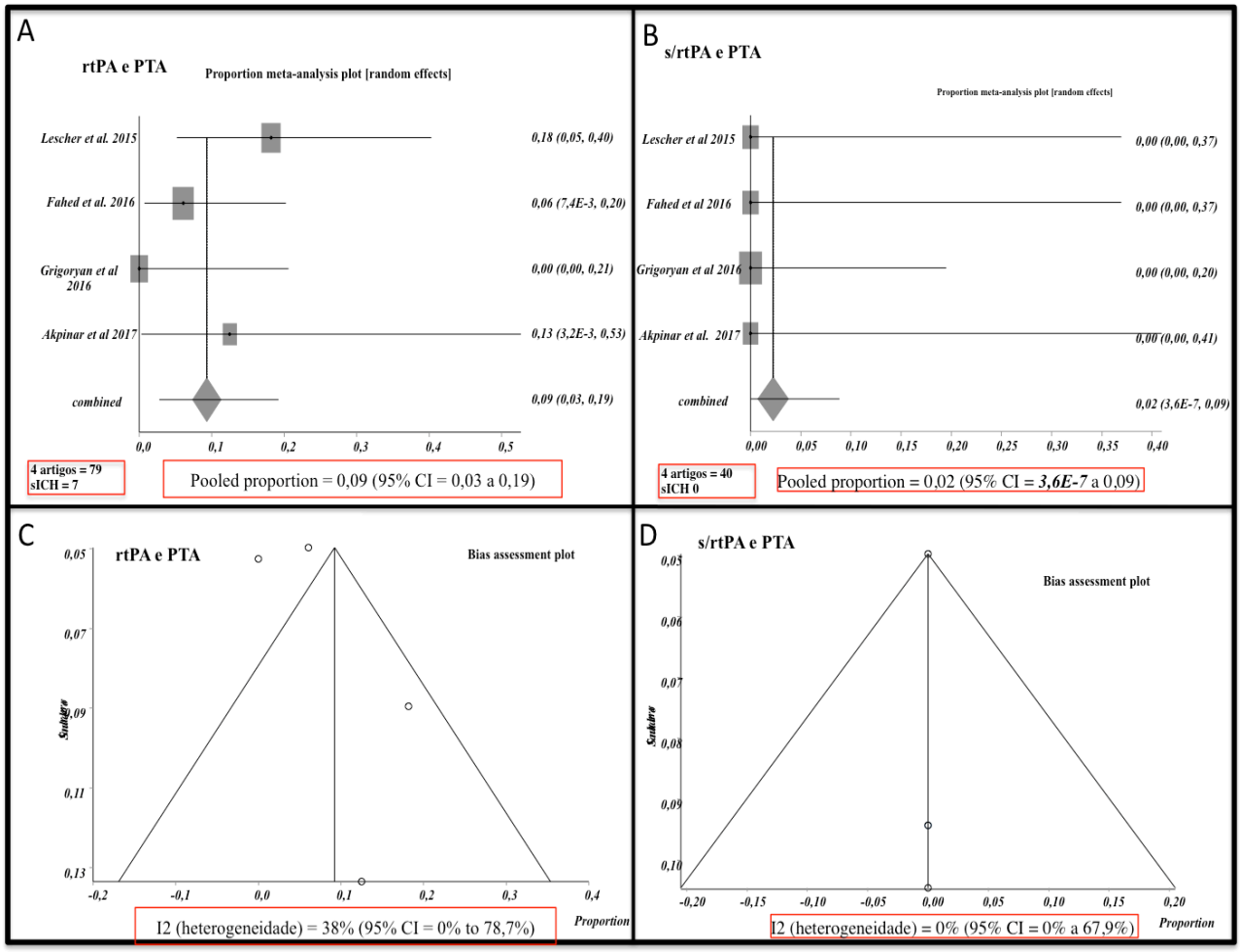
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática após CAS (A) versus PTA (B), sem o uso prévio de rtPA endovenoso. Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

9. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS com uso de rtPA endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso.



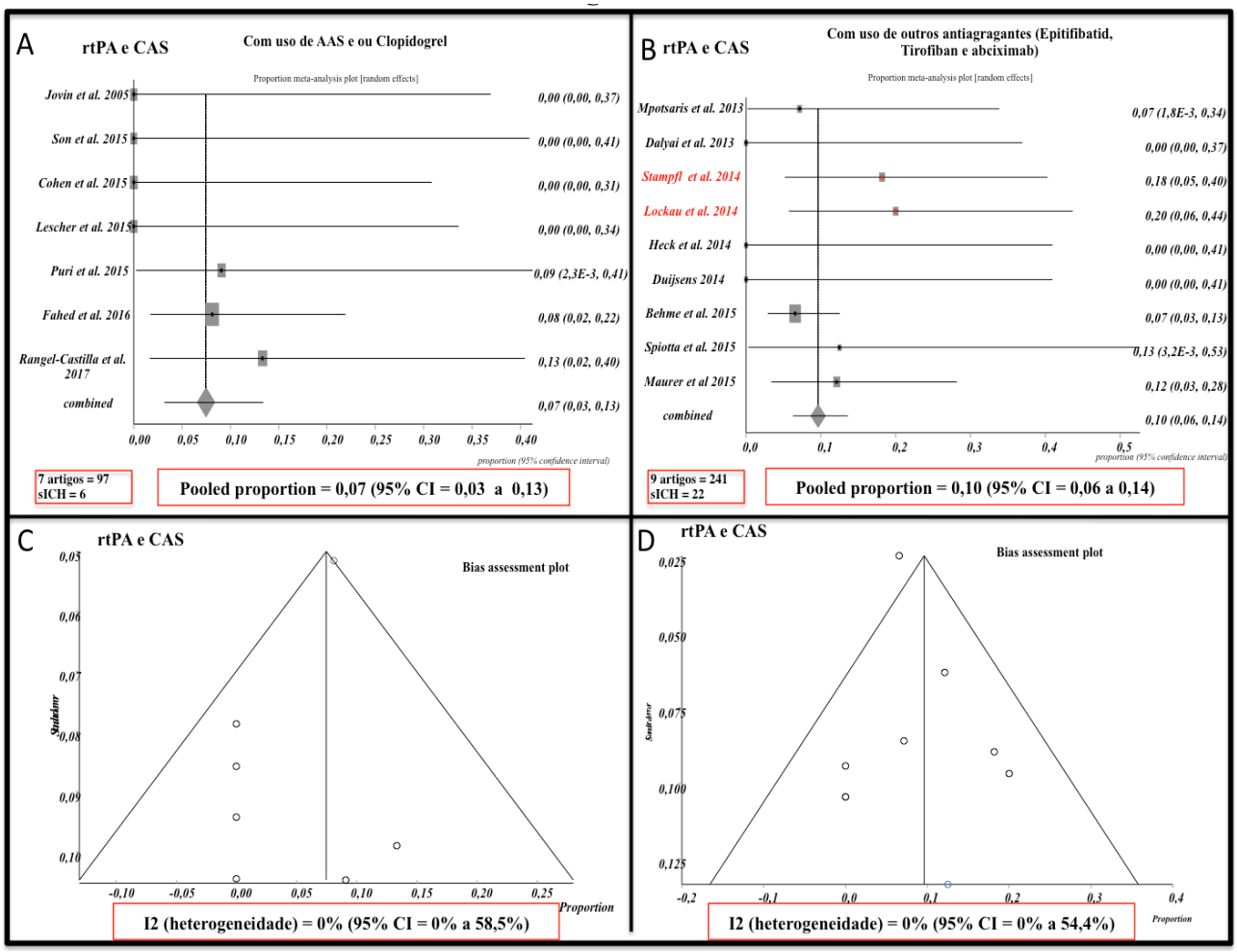
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao CAS com uso de rtPA (A) endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos

10 Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, com uso de rtPA endovenoso versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso .



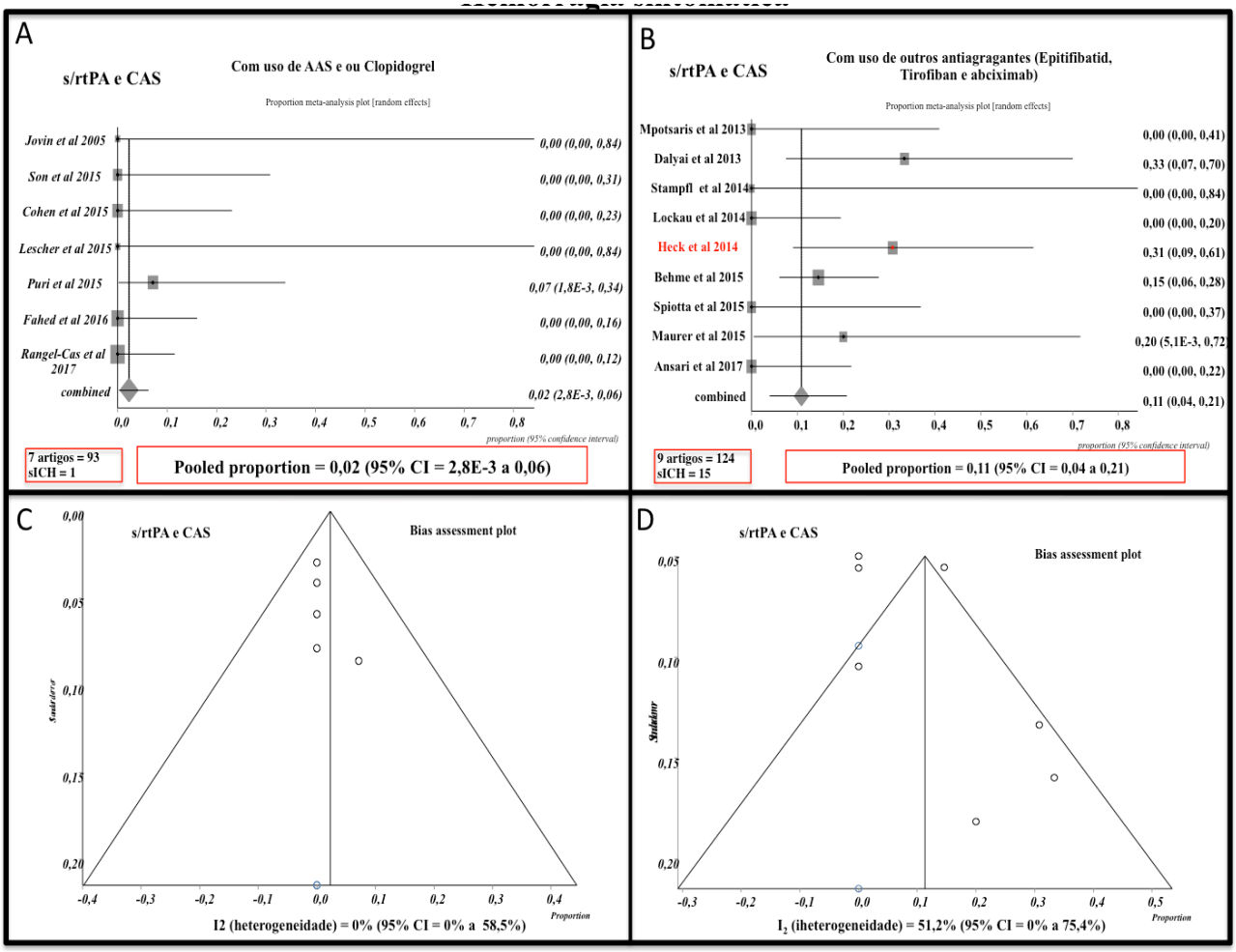
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática dos pacientes submetidos ao PTA, com uso de rtPA endovenoso (A) versus sem o uso prévio de rtPA endovenoso (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

11. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática nos grupos rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) versus rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).



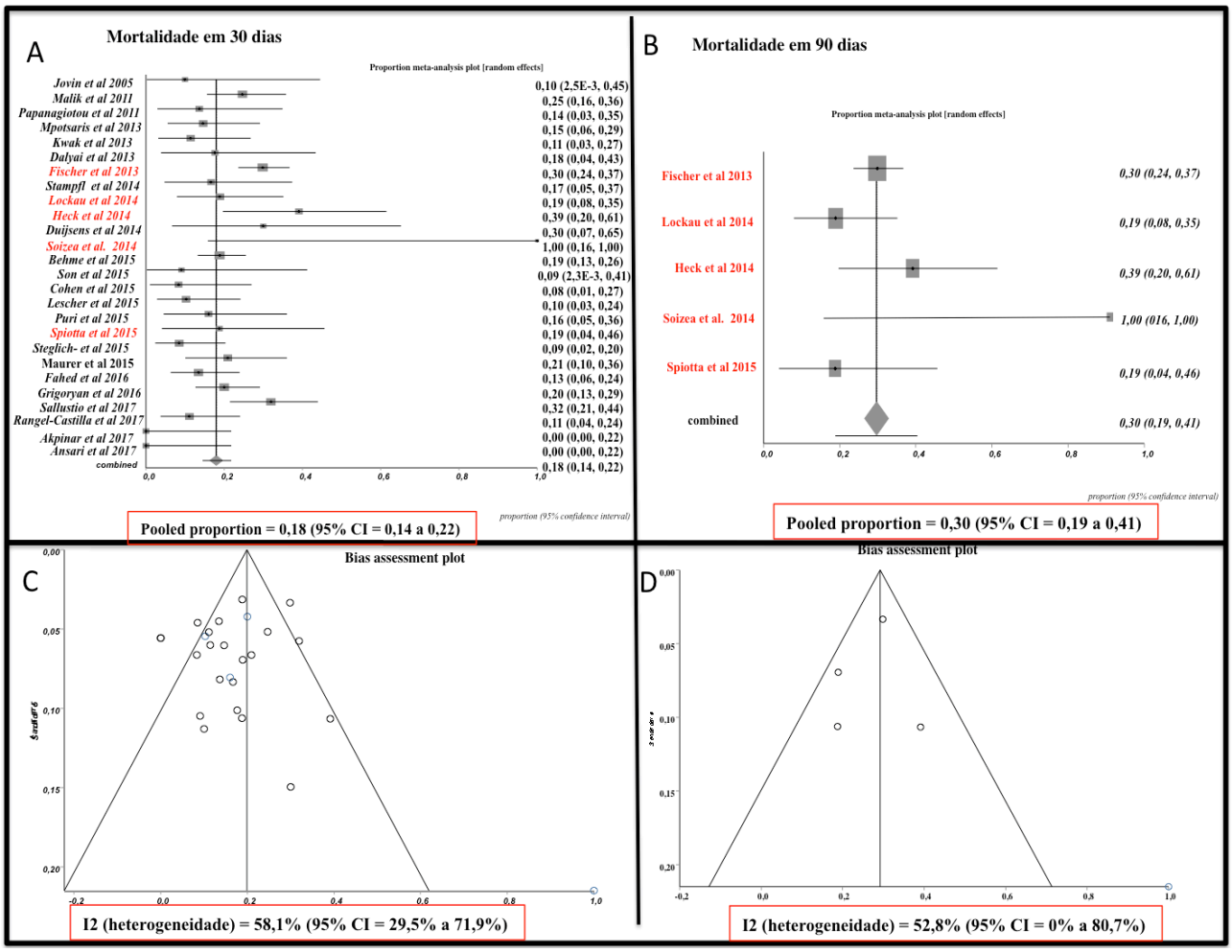
Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática nos grupos rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) (A) versus rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

12. Análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática nos grupos s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) versus s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab).



Metanálise proporcional com efeito randômico, análise de subgrupo da taxa de hemorragia sintomática nos grupos s/rtPA + CAS + (AAS e/ou Clopidogrel) (A) versus s/rtPA + CAS + (Tirofiban ou Epitifibatid ou Abciximab) (B). Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

13. Análise da mortalidade em 30 dias em 90 dias.



Metanálise proporcional com efeito randômico, análise da mortalidade em 30 dias em 90 dias. Os quadrados (C) e (D) representam o Gráfico de Funil referente as análises de heterogeneidade de ambos os grupos.

ANEXO

ANEXO I

ESCALAS

1. Escala TICI de classificação para recanalização vascular cerebral.

0 – Ausência de fluxo.

1 – Fluxo na porção inicial do vaso com discreto enchimento dos vasos distais.

2a – Recanalização parcial com fluxo < 50% do território da artéria ocluída.

2b – Recanalização parcial com fluxo > 50% do território da artéria ocluída.

3 - Recanalização completa com fluxo normal dos ramos distais.

2. Escala de avaliação funcional pós - AVC – Escala de *Rankin* modificada.

GRAU	Descrição

0 – Sem sintomas.

1 – Nenhuma deficiência significativa a despeito dos sintomas. Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais.

2 – Leve deficiência. Incapaz de conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência.

3 – Deficiência moderada. Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).

4 - Deficiência moderadamente grave. Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender as próprias necessidades fisiológicas sem assistência.

5 – Deficiência grave. Confinado a cama, incontinente, requer cuidados e atenção constante de enfermagem.

6 - Óbito.

3. Classificação tomográfica da hemorragia intraparenquimatosa de acordo com estudo ECASS 2.

GRAU	Descrição
Hemorragia petequial grau I (HI 1)	Pequenos pontos hemorrágicos (petéquias) ao longo das margens do infarto.
Hemorragia petequial grau II (HI 2)	Pequenos pontos hemorrágicos confluentes (petéquias) mas ainda heterogêneos dentro da área infartada.
Hematoma grau I (PH1)	Hematoma homogêneo cobrindo < 30 % da área infartada, com discreto efeito de massa.
Hematoma grau II (PH2)	Hematoma homogêneo cobrindo > 30 % da área infartada, com significante efeito de massa.

4. Índice de Kappa para avaliação da concordância interobservacional.

VALOR DO ÍNDICE KAPPA	**CONCORDÂNCIA**
< 0,20	DESPREZÍVEL
0,21 – 0,40	MÍNIMA
0,41 – 0,60	MODERADA
0,61 – 0,80	BOA
0,81 – 1,0	EXCELENTE

4. Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group.

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the study question or objective clearly stated?			
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?			
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?			
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?			
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?			
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?			
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?			
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?			
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?			
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?			
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?			
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?			

Quality Rating (Good, Fair, or Poor) (see guidance)
Rater #1 initials:
Rater #2 initials:
Additional Comments (If POOR, please state why):

*CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported