

Acidente vascular cerebral isquêmico: definindo a melhor terapia trombolítica

Ischemic stroke: defining the best thrombolytic therapy

Ictus isquêmico: definiendo la mejor terapia trombolítica

Hellen Luana da Nobrega Diniz¹, Milena Nunes Alves de Sousa¹, Tiago Bruno Carneiro de Farias¹.

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia dos trombolíticos alteplase e tenecteplase sobre a redução da mortalidade de pacientes diagnosticados com acidente vascular isquêmico agudo (AVCi). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. As bases de dados utilizadas para a pesquisa de ensaios clínicos randomizados publicados entre 2012 e 2022 foram *Medical Publisher*, Biblioteca Virtual em Saúde, *Science Direct* e *The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library*. Por fim, o sistema GRADE foi usado para a análise dos dados obtidos. **Resultados:** Um total de 11 ensaios clínicos randomizados incluindo 6370 pacientes com AVCi agudo foi incluído. De acordo com a classificação GRADE, somente quatro artigos foram classificados com qualidade alta. Apenas um artigo fez a comparação direta entre tenecteplase e alteplase, incluindo a análise das taxas de mortalidade. Todavia, através da combinação dos resultados, esta revisão evidenciou menores taxas de mortalidade e complicações e melhores resultados de imagem e eficácia clínica em 24 horas e a longo prazo com o uso do tenecteplase na dose de 0,25 mg/kg. **Considerações finais:** Tenecteplase na dose de 0,25 mg/kg é uma opção à medicação alteplase para o tratamento da fase aguda do AVCi, pois gerou menores taxas de mortalidade e de complicações.

Palavras-chave: AVC isquêmico, Ativador de Plasminogênio Tecidual, Tenecteplase, Mortalidade, Resultado do Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy of thrombolytic agents alteplase and tenecteplase on reducing mortality in patients diagnosed with acute ischemic stroke. **Methods:** This is a systematic literature review. The databases used for the search for randomized clinical trials published between 2012 and 2022 were Medical Publisher, Virtual Health Library, Science Direct and The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library. Finally, the GRADE system was used to analyze the data obtained. **Results:** A total of 11 randomized controlled trials including 6370 patients with acute ischemic stroke were included. According to the GRADE classification, only four articles were classified as having high quality. Only one article made a direct comparison between tenecteplase and alteplase, including the analysis of mortality rates. However, by combining the results, this review showed lower mortality and complication rates and better imaging results and clinical efficacy in 24 hours and in the long term with the use of tenecteplase at a dose of 0.25 mg/kg. **Final considerations:** Tenecteplase at a dose of 0.25 mg/kg is an option to the medication alteplase for the treatment of the acute phase of stroke, as it generated lower mortality and complication rates.

Keywords: Ischemic Stroke, Tissue Plasminogen Activator, Tenecteplase, Mortality, Treatment Outcome.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de los agentes trombolíticos alteplasa y tenecteplasa en la reducción de la mortalidad en pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo. **Métodos:** Es una revisión sistemática de la literatura. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2012 y 2022 fueron Medical Publisher, Virtual Health Library, Science Direct y The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library. Finalmente, se utilizó el sistema GRADE para analizar los datos obtenidos. **Resultados:** Se incluyeron un total de 11 ensayos controlados aleatorios que

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

incluyeron 6370 pacientes con ictus isquémico agudo. Según GRADE, solo cuatro artículos fueron clasificados como de alta calidad. Solo un artículo realizó una comparación directa entre tenecteplasa y alteplasa, incluido el análisis de las tasas de mortalidad. Sin embargo, al combinar los resultados, esta revisión mostró menores tasas de mortalidad y complicaciones y mejores resultados de imagen y eficacia clínica en 24 horas y a largo plazo con el uso de tenecteplasa a una dosis de 0,25 mg/kg. **Consideraciones finales:** La tenecteplasa en dosis de 0,25 mg/kg es una opción al medicamento alteplasa para el tratamiento del ictus isquémico agudo, ya que generó menores tasas de mortalidad y complicaciones.

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular Isquémico, Activador Tisular del Plasminógeno, Tenecteplasa, Mortalidad, Resultado del Tratamiento.

INTRODUÇÃO

No ano de 2019, o acidente vascular cerebral (AVC), que faz parte do grupo de doenças não transmissíveis, foi o segundo maior causador de morte do mundo (11% dos óbitos globais), perdendo em classificação apenas para a doença isquêmica do coração (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2013), o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), que é um tipo de AVC, pode ser causado por: aterosclerose de grandes artérias, cardioembolismo, oclusão de pequenas artérias (infartos lacunares), outras etiologias (vasculopatias não ateroscleróticas, desordens hematológicas, coagulopatia, vasculites, entre outros) ou origem indeterminada (não se encaixam nas categorias anteriores, apesar de investigação completa). O AVCi difere do Ataque Isquêmico Transitório (AIT), também conhecido como “mini-derrame”, por ter sintomas mais duradouros. Quando o sujeito tem um AIT, ele pode evoluir posteriormente com um AVC mais grave e incapacitante (FONSECA AC, et al., 2021).

O AVCi é mais prevalente nos homens e pessoas em torno dos 67 anos de idade, sendo as condições clínicas mais presentes em pacientes com AVCi: hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus (SARTORETTO ER, et al., 2019). Uma das medidas mais importantes para diminuir a mortalidade e a ocorrência das incapacidades funcionais no paciente com AVCi agudo é controlar e prevenir os fatores de risco modificáveis, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM), o AVCi prévio e o tabagismo, que favorecem o desenvolvimento da doença (ROXA GN, et al., 2021; ROSÁRIO CF, et al., 2022). Além disso, cuidados individualizados de prevenção, tratamento e reabilitação para o paciente com AVC devem ser implementados sempre que possível (SILVA DN, et al., 2019).

Grande parte dos indivíduos com o AVCi não conseguem sequer usufruir da terapia trombolítica, que é administrada na fase aguda, devido à demora em reconhecer os sinais e sintomas iniciais da doença, em buscar o atendimento médico de emergência e em chegar até o serviço de emergência, ultrapassando, assim, o tempo ideal e previsto para o uso do medicamento (janela terapêutica), o qual deve ser administrado preferencialmente em unidade de terapia intensiva (UTI) ou em centro especializado capaz de realizar monitorização constante dos sinais vitais e estado neurológico do paciente (SARTORETTO ER, et al., 2019; ROSÁRIO CF, et al., 2022).

Em geral, os sujeitos que tendem a receber o tratamento trombolítico mais precocemente são mulheres, jovens, doentes que recorrem mais rapidamente ao hospital, indivíduos com sintomatologia do AVCi de maior gravidade, pacientes com sinal de hiper densidade da artéria ocluída, pacientes com enfarte total de circulação anterior (TACIs) e enfarte parcial da circulação anterior (PACIs) e pacientes com AVC de etiologia cardioembólica (JACINTO AFA e PÉREZ FJA, 2021). O processo de trombólise intravenosa com medicamentos, além de proporcionar efeitos fibrinolíticos, preserva a circulação microvascular a jusante da oclusão ocorrida. Mas, tal processo também aumenta o risco de hemorragias. É possível associar a trombólise intravenosa, realizada dentro da janela terapêutica, com a trombectomia mecânica endovascular ou prescrever apenas a trombólise intravenosa, quando não houver indicação de trombectomia mecânica endovascular (JACINTO AFA e PÉREZ FJA, 2021). Atualmente, o fármaco alteplase é o trombolítico de primeira escolha, sendo indicado para pessoas que estão nas primeiras 4,5 horas do início dos sintomas do AVCi e se, no momento do tratamento, os sintomas são incapacitantes. Outra indicação para o uso desse medicamento é quando paciente está entre 4,5 a 9,0 horas após o início dos sintomas do AVCi ou quando um AVC for percebido ao despertar do sono (BERGE E, et al., 2021).

Deve-se evitar a administração do alteplase se o doente fez uso de anticoagulantes orais diretos nas 48 horas anteriores ao AVCi ou faz uso de varfarina e está com tempo de protrombina (INR) menor que 1,7. Ademais, a prescrição do alteplase está contraindicada se o doente foi recentemente submetido a grande cirurgia, grande trauma, infecção de válvulas cardíacas ou dissecação da aorta. Evitar o tratamento com o alteplase também quando paciente tem mais de dez micro-hemorragias cerebrais ou níveis muito baixos de plaquetas no sangue. Além disso, a administração segura do alteplase é feita quando a pressão arterial sistólica é menor que 185 mmHg ou a diastólica é menor que 110 mmHg (BERGE E, et al., 2021).

O tenecteplase é um trombolítico alternativo no tratamento do AVCi, porém sua indicação para o tratamento de todos os pacientes com a doença é, ainda, incerta (BERGE E, et al., 2021). As recomendações recentes sugerem que a medicação pode ser escolhida, na dose de 0,25 mg/kg (máximo de 25 mg) em bolus único endovenoso, nos casos elegíveis para tromboectomia mecânica sem contraindicações para a fibrinólise endovenosa e, na dose de 0,4 mg/kg em bolus único endovenoso, nos casos em que o comprometimento neurológico é menor e não há oclusão intracraniana importante (POWERS W J, et al., 2019).

Diante do exposto, segundo a Organização Mundial da Saúde (2019), as informações sobre mortalidade auxiliam no direcionamento de recursos e serviços para setores de saúde necessitados, visando, dessa forma, melhorar a qualidade de vida das pessoas e evitar desfechos trágicos.

O presente estudo objetiva comparar a eficácia dos trombolíticos alteplase e tenecteplase sobre a redução da mortalidade de pacientes diagnosticados com acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Ao cumprir essa meta, será possível que os profissionais da saúde reflitam sobre a melhor terapêutica e apliquem no cuidado clínico dos pacientes os conhecimentos aqui apresentados.

MÉTODOS

O presente documento científico foi elaborado no formato de revisão sistemática da literatura, que é comumente desenvolvida a partir da delimitação da questão de pesquisa, seleção adequada da base de dados bibliográficos, elaboração da estratégia de busca, seleção e sistematização dos documentos que integrarão a pesquisa e de organização dos aspectos relacionados à composição da equipe de revisão (GALVÃO MCB e RICARTE ILM, 2020). No processo de construção de um artigo desse modelo, é possível que os autores façam uma avaliação rigorosa, imparcial e abrangente da literatura. Além disso, esse tipo de revisão permite a publicação de artigos clinicamente relevantes e de alta qualidade, demandando para isso poucos recursos (DONATO H e DONATO M, 2019). Para os autores, a estratégia de pesquisa escolhida pelos escritores do artigo é um dos determinantes de maior qualidade da revisão sistemática.

O estudo foi devidamente registrado na base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), tendo como código de registro CDR42022375938, e as etapas seguidas para a escrita deste estudo foram baseadas nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que é caracterizado por um checklist de 27 itens e um fluxograma de 4 etapas definidas com o objetivo de ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e metanálises e de avaliar criticamente outras revisões sistemáticas já publicadas (MOHER D, et al., 2015).

Para formulação da questão de pesquisa da revisão, usou-se o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e desfecho). Em vista disso, foi realizado o questionamento: “O medicamento tenecteplase, comparado ao alteplase, causa maior redução da mortalidade dos pacientes diagnosticados com acidente vascular cerebral isquêmico agudo?”.

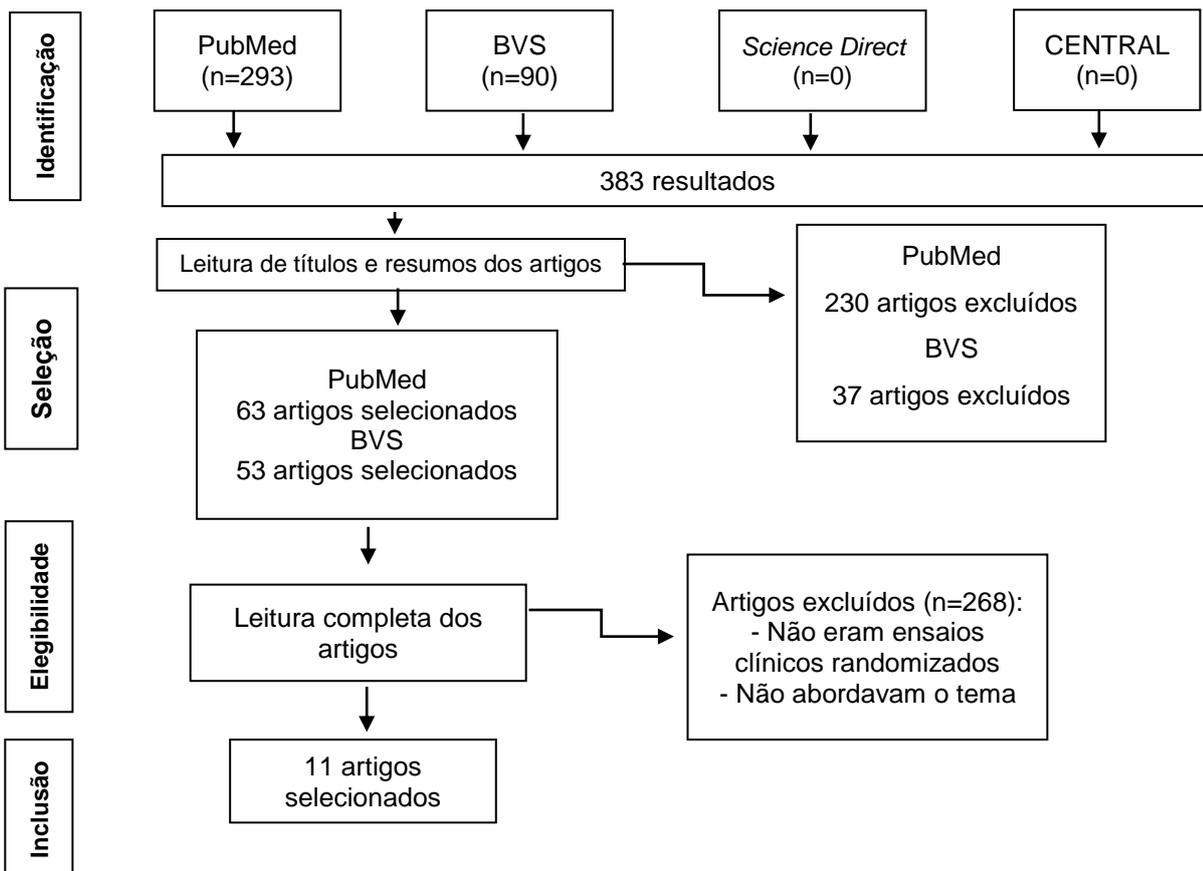
Sendo assim, a população estudada é paciente diagnosticados com acidente vascular cerebral isquêmico agudo, a intervenção diz respeito ao uso do medicamento tenecteplase, o comparador é o alteplase, o desfecho é a redução da mortalidade e o tipo de estudo buscado é ensaio clínico randomizado. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para a escolha dos artigos que irão compor esta revisão, obteve-se um total de 11 artigos. Foram incluídos artigos com texto completo disponível publicados desde o ano de 2012 até o ano de 2022 nos idiomas inglês e português e que tinham como método o ensaio clínico randomizado. A escolha de artigos dos últimos dez anos se explica pela necessidade de

aquisição de quantidade satisfatória de documentos sobre o tema para o desenvolvimento da revisão. Realizou-se uma triagem inicial para a escolha dos artigos fundamentada na leitura dos títulos e resumos dos documentos, excluindo-se nesse momento: artigos que não possuem como método o ensaio clínico randomizado, artigos repetidos, artigos de difícil acesso e com tema e/ou resumo que não abordam a questão principal da pesquisa.

Posteriormente, efetuou-se a leitura completa dos documentos aos pares para seleção e análise final. A busca pelos artigos ocorreu em outubro de 2022 nas bases de dados *Medical Publisher* (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Science Direct* e *The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library* (CENTRAL). Foram utilizados em todos os canais de pesquisa os Descritores Em Ciências Da Saúde (DeCS), sendo escolhidas as combinações de termos e operadores booleanos a seguir: “*Isquemic Stroke*” AND “*Alteplase*” AND “*Mortality*”, “*Isquemic Stroke*” AND “*Tenecteplase*” AND “*Mortality*”, “*Isquemic Stroke*” AND “*Alteplase*” AND “*Treatment Outcome*”, “*Isquemic Stroke*” AND “*Tenecteplase*” AND “*Treatment Outcome*”.

A única exceção foi a BVS, na qual as combinações de termos precisaram ser traduzidas para o idioma português. Recorreu-se ao fluxograma PRISMA para detalhar o processo de seleção dos artigos através da aplicação dos DeCS, operadores booleanos e critérios de elegibilidade (**Figura 1**).

Figura 1 - Etapas de seleção dos artigos com base na Recomendação PRISMA.



Fonte: Diniz HLN, et al., 2023.

Foram construídos quadros com informações dos artigos que foram escolhidos para a presente revisão, como os nomes dos autores, a revista de publicação dos estudos, as bases de dados onde foram encontrados, os objetivos principais, a amostra populacional analisada, a intervenção utilizada, a eficácia de tal intervenção, o tempo de intervenção e os principais resultados.

Além disso, com a finalidade de avaliar a qualidade dos estudos selecionados e classificar o nível de evidência e de recomendação de cada um deles, usou-se o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, chamado também de método GRADE. Esse método sugere que o autor da revisão sistemática faça a avaliação do delineamento dos artigos escolhidos e a apresentação da qualidade da evidência e dos resultados do desfecho desses estudos através de uma tabela síntese (GALVÃO TF e PEREIRA MG, 2015). Por fim, foram discutidos os resultados obtidos.

RESULTADOS

O **Quadro 1** expõe algumas informações sobre os artigos escolhidos para a elaboração desta revisão sistemática, como a revista ou jornal em que eles foram publicados, a base de dados em que se encontram e o objetivo principal de cada um deles. Os artigos selecionados (n=11) foram publicados nos periódicos *The New England Journal Of Medicine* (n=7; 63,64%), *Stroke* (n=1; 9,09%) e *The Journal of the American Medical Association* (n=3; 27,27%). Todos os estudos (n=11; 100%) foram encontrados na base de dados Pubmed. Com relação aos objetivos principais das publicações, também visualizados no **Quadro 1**, duas delas (18,18%) procuraram avaliar a eficácia de determinadas doses de alteplase no AVCi agudo, oito delas (72,73%) compararam a terapia de alteplase intravenosa isolada com a mesma terapia associada a tromboectomia mecânica no AVCi agudo, uma delas (9,09%) testou duas doses diferentes de tenecteplase no AVCi agudo, uma delas (9,09%) fez uma comparação de alteplase com placebo no AVCi agudo e a restante (9,09%) buscou comparar a dose padrão de alteplase com duas doses distintas de tenecteplase no AVCi agudo.

Quadro 1 - Caracterização geral dos ensaios clínicos randomizados escolhidos.

Autores/Ano	Revista	Objetivo principal
Anderson CS, et al., 2016	New England	Comparar dose baixa de alteplase intravenosa com a dose padrão em pacientes com AVCi agudo.
Broderick JP, et al., 2013	New England	Testar a administração de alteplase IV seguido de tratamento endovascular, em comparação com o alteplase intravenoso padrão.
Campbell BC, et al., 2019	JAMA	Determinar se 0,40mg/kg de tenecteplase melhora com a reperfusão antes da tromboectomia endovascular versus 0,25mg/kg de tenecteplase em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de oclusão de grandes vasos.
Koga M, et al., 2020	Stroke	Avaliar se a dose mais baixa de alteplase a 0,6 mg/kg é eficaz e segura para AVC com recuperação de inversão atenuada aguda com tempo de início desconhecido.
Lecouffe NE, et al., 2021	New England	Determinar se a TVE isoladamente é mais eficaz, ou não em comparação com alteplase intravenosa seguida de TVE em pacientes europeus com AVCi agudo devido a um AVC intracraniano de circulação anterior que se apresentam em centros com capacidade para manejo de TVE.
Ma H, et al., 2019	New England	Hipótese da administração IV de alteplase iniciada entre 4,5 e 9,0 h após o início do AVC ou ao despertar com sintomas de AVC traria benefício em pacientes que tiveram um pequeno volume central de infarto cerebral que foi desproporcional a uma área maior de hipoperfusão.
Parsons M, et al., 2012	New England	Comparar a dose padrão de alteplase com duas doses diferentes de tenecteplase.
Renú A, et al., 2022	JAMA	Investigar se o tratamento com alteplase intra-arterial adjuvante após tromboectomia melhora os resultados após a reperfusão.
Saver, et al., 2015	New England	Comparar o alteplase intravenoso seguido de tromboectomia neurovascular com alteplase intravenoso isolado em pacientes com AVCi agudo.
Wenjie Z, et al., 2021	JAMA	Investigar se a tromboectomia endovascular não é inferior à alteplase endovenosa seguida de tromboectomia endovascular para alcançar independência funcional em 90 dias com AVC de oclusão de grandes vasos.
Yang P, et al., 2020	New England	Avaliar os desfechos da TVE com ou sem alteplase intravenosa em pacientes com AVCi agudo.

Legenda: AVCi: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; TVE: Terapia Endovascular; AVC: Acidente Vascular Cerebral. **Nota:** Todos os artigos estavam indexados na base de dados PubMed.

Fonte: Diniz HLN, et al., 2023.

Ao analisar o **Quadro 2**, infere-se que o número máximo de participantes dos ensaios clínicos randomizados escolhidos foi 3310 e o número mínimo 75, sendo 579,09 a média do número de participantes. Dois artigos (18,18%) constataram a superioridade da dose de 0,25 mg/kg de tenecteplase sobre as doses de 0,1 mg/kg e de 0,4 mg/kg da medicação e, ainda, sobre a dose de 0,9 mg/kg de alteplase.

Dois artigos (18,18%) relataram a eficácia da dose padrão de alteplase (0,9 mg/kg até a dose máxima de 90 mg) no AVCi agudo, sendo que um destes juntamente com outro artigo (9,09%) demonstraram que a dose de 0,6 mg/kg de alteplase também é segura e eficaz e um artigo (9,09%) alega a superioridade da dose de 0,225 mg/kg de alteplase quando comparada a placebo. Ao avaliar os resultados de quatro artigos (36,37%), verificou-se que trombectomia mecânica isolada, alteplase isolada e trombectomia combinada com alteplase são eficazes no AVCi agudo, porém, um dos estudos (9,09%) afirmou que trombectomia neurovascular de emergência combinada com alteplase é superior ao uso isolado de alteplase.

Quadro 2 - Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a Revisão Sistemática.

Autores/Ano	Grupo	Intervenções	Eficácia	Tempo de intervenção
Anderson CS, et al., 2016	3310 participantes.	1654 pacientes receberam dose de 0,6 mg/kg de alteplase e 1643 pacientes receberam dose padrão da medicação (0,9 mg/kg)	Ambas as doses são eficazes.	Alteplase foi administrada, em média, nos primeiros 170 minutos desde o início do AVCi.
Broderick JP, et al., 2013	656 participantes.	434 pacientes receberam tratamento com 0,9 mg/kg de alteplase seguido de terapia endovascular e 222 pacientes receberam 0,9 mg/kg de alteplase isoladamente.	Ambas as intervenções são eficazes.	Alteplase foi administrada dentro de 3 horas desde o início dos sintomas de AVCi.
Campbell BC, et al., 2019	300 participantes.	150 participantes receberam 0,4 mg/kg de tenecteplase e 150 receberam 0,25 mg/kg da medicação.	A dose de 0,25 mg/kg parece ser a dose mais apropriada para AVCi.	Tenecteplase foi administrada nas primeiras 4,5 horas desde o início dos sintomas de AVCi.
Koga M, et al., 2020	131 participantes.	70 pacientes receberam alteplase na dose de 0,6 mg/kg e 61 pacientes receberam 1 a 3 drogas antitrombóticas.	A dose em questão de alteplase é segura. Mas, a eficácia de ambas as intervenções é semelhante.	As drogas foram administradas dentro de 4,5 horas após o despertar ou descoberta dos sintomas de AVCi.
Lecouffe NE, et al., 2021	539 participantes.	273 pacientes com AVC de circulação anterior receberam terapia endovascular isolada e 266 com AVC de circulação anterior receberam alteplase intravenosa a 0,9 mg/kg seguida de terapia endovascular.	Ambas as intervenções obtiveram eficácia semelhante em relação aos resultados funcionais em 90 dias.	Alteplase foi administrada dentro de 4,5 horas desde o início do AVC. A terapia endovascular, quando precedida por alteplase, foi iniciada antes que o fim da infusão da medicação fosse permitido.
Ma H, et al., 2019	225 participantes.	113 pacientes receberam alteplase 0,9 mg/kg e 112 pacientes receberam placebo correspondente.	O uso de alteplase é superior.	Foi administrado alteplase entre 4,5 a 9,0 horas após o início do AVC e ao acordar com sintomas de AVC.

Autores/Ano	Grupo	Intervenções	Eficácia	Tempo de intervenção
Parsons M, et al., 2012	75 participantes.	25 pacientes receberam 0,9 mg/kg de alteplase, 25 receberam 0,1 mg/kg de tenecteplase e 25 receberam 0,25 mg/kg de tenecteplase.	A dose mais alta de tenecteplase foi superior.	As medicações foram administradas dentro de 6 horas desde o início do AVC.
Renú A, et al., 2022	113 participantes.	61 pacientes receberam alteplase intra-arterial na dose de 0,225 mg/kg e 52 receberam placebo intra-arterial antes da trombectomia mecânica.	O uso de alteplase é superior.	As intervenções foram administradas em até 676 minutos desde o início dos sintomas do AVC.
Saver, et al., 2015	196 participantes.	98 pacientes receberam alteplase intravenoso e 87 pacientes receberam alteplase e trombectomia neurovascular.	A alteplase combinada à trombectomia neurovascular de emergência é superior.	As intervenções foram feitas em até 6 horas desde o início dos sintomas de AVC.
Wenjie Z, et al., 2021	234 participantes.	116 receberam trombectomia endovascular isolada e 118 receberam alteplase intravascular na dose de 0,9 mg/kg e, depois, trombectomia endovascular.	Ambas as intervenções são eficazes.	As intervenções foram iniciadas dentro de 4,5 horas desde o início dos sintomas de AVC.
Yang P, et al., 2020	591 participantes.	299 pacientes receberam apenas trombectomia e 292 pacientes receberam alteplase na dose de 0,9 mg/kg juntamente com trombectomia.	Ambas as intervenções são eficazes.	As intervenções foram iniciadas dentro de 4,5 horas desde o início dos sintomas de AVC.

Legenda: AVCi: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AVC: Acidente Vascular Cerebral.

Fonte: Diniz HLN, et al., 2023.

O **Quadro 3** revela os principais desfechos mencionados nos documentos que foram eleitos para a construção desta revisão sistemática.

Quadro 3 - Principais resultados.

Autores/Ano	Principais Desfechos
Anderson CS, et al., 2016	Ambas as doses da alteplase agem de forma semelhante no AVCi. Porém, o efeito colateral de hemorragia intracerebral sintomática ocorreu mais no grupo que recebeu a dose padrão. A mortalidade em 90 dias não diferiu significativamente nos dois grupos analisados.
Broderick JP, et al., 2013	As duas intervenções analisadas produzem taxas semelhantes de diminuição da mortalidade, de ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática e de ocorrência de hematoma parenquimatoso. Mas, a hemorragia intracerebral assintomática ocorreu mais no grupo que recebeu, além do alteplase, a terapia endovascular.
Campbell BC, et al., 2019	Não houve diferenças significativas em resultados funcionais nos dois grupos analisados. A dose de 0,4 mg/kg da medicação não mostrou melhor eficácia que a dose de 0,25 mg/kg. A ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática e a taxa de mortalidade foi maior no grupo de 0,4 mg/kg.

Autores/Ano	Principais Desfechos
Koga M, et al., 2020	A recanalização precoce da artéria afetada foi mais frequente no grupo que recebeu alteplase em comparação com o grupo controle que recebeu drogas antitrombóticas. As taxas de mortalidade dentro de 90 dias e de ocorrência de evento adverso grave não foram significativamente diferentes entre os grupos. Não houve diferença significativa no volume do infarto e no crescimento do infarto entre os 2 grupos. Nenhum paciente teve sangramento extracraniano importante.
Lecouffe NE, et al., 2021	A recanalização no primeiro angiograma (precedendo a terapia endovascular) foi semelhante nos dois grupos analisados. A recanalização na imagem de acompanhamento foi ligeiramente maior no grupo que recebeu alteplase mais terapia endovascular e a taxa de mortalidade foi ligeiramente menor neste mesmo grupo. A incidência de sangramentos transcranianos foi cerca de 35% em ambos os grupos.
Ma H, et al., 2019	A recanalização e a melhora neurológica importante precoce em 24 horas pós-AVC ocorreram principalmente no grupo alteplase comparado ao grupo placebo. As taxas de mortalidade foram semelhantes entre os grupos. Porém, a ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática foi maior no grupo alteplase.
Parsons M, et al., 2012	Em relação aos desfechos coprimários de reperfusão e melhora clínica em 24 horas e aos benefícios clínicos a longo prazo, o tenecteplase foi superior ao alteplase. O uso de tenecteplase não aumentou a incidência de hemorragia intracraniana. A dose mais alta de tenecteplase foi superior à dose mais baixa da medicação e ao alteplase para todos os resultados de imagem e eficácia clínica. A mortalidade foi menor no grupo que recebeu a dose mais alta de tenecteplase.
Renú A, et al., 2022	O uso de alteplase intra-arterial resultou em maior probabilidade de excelente resultado neurológico em 90 dias, comparado ao placebo. O uso do alteplase não aumentou o risco de complicações hemorrágicas após trombectomia.
Saver, et al., 2015	Nos pacientes com AVCi com oclusões confirmadas de grandes vasos da circulação anterior tratados com alteplase intravenosa, o tratamento com trombectomia mecânica dentro de 6 horas após o início dos sintomas melhorou os resultados funcionais dentro de 90 dias. A mortalidade em 90 dias não diferiu muito entre os dois grupos.
Wenjie Z, et al., 2021	Em pacientes com AVCi com oclusão de circulação anterior proximal, a independência funcional em 90 dias foi alcançada ligeiramente mais no grupo da trombectomia isolada. Nenhuma intervenção é superior à outra. Não houve diferença significativa com relação à mortalidade entre os dois grupos. O grupo de terapia combinada teve maior frequência de hemorragia cerebral.
Yang P, et al., 2020	A trombectomia isolada não foi inferior à trombectomia combinada com alteplase. A mortalidade em 90 dias de acompanhamento foi ligeiramente maior no grupo de terapia combinada. A reperfusão bem-sucedida antes da trombectomia e na angiografia final ocorreu mais frequentemente no grupo de terapia combinada. Eventos adversos graves durante 90 dias foram semelhantes entre os grupos. Complicações do procedimento ocorreu mais no grupo de trombectomia isolada.

Legenda: AVCi: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; AVC: Acidente Vascular Cerebral.

Fonte: Diniz HLN, et al., 2023.

O **Quadro 4** abaixo demonstra a classificação do nível das evidências dos estudos analisados de acordo com o sistema GRADE. Quatro artigos (36,37%) foram classificados com qualidade alta, cinco (45,45%) com qualidade moderada e os demais (n=2; 18,18%) com qualidade muito baixa.

Quadro 4 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa.

Autores/Ano	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade
Anderson CS, et al., 2016	Não há	Não há	Há	Não há	Não há	Alta
Broderick JP, et al., 2013	Não há	Não há	Há	Não há	Não há	Alta
Campbell BC, et al., 2019	Não há	Não há	Há	Não há	Não há	Alta
Koga M, et al., 2020	Há	Não há	Há	Há	Há	Muito baixa
Lecouffe NE, et al., 2021	Não há	Há	Há	Não há	Não há	Moderada
Ma H, et al., 2019	Há	Não há	Há	Não há	Não há	Moderada
Parsons M, et al., 2012	Não há	Não há	Não há	Há	Há	Moderada
Renú A, et al., 2022	Há	Não há	Há	Há	Há	Muito baixa
Saver, et al., 2015	Há	Não há	Há	Não há	Não há	Moderada
Wenjie Z, et al., 2021	Há	Não há	Há	Não há	Não há	Moderada
Yang P, et al., 2020	Não há	Não há	Há	Não há	Não há	Alta

Fonte: Diniz HLN, et al., 2023.

DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou que a dose de tenecteplase usada no tratamento do AVCi agudo que mais gerou melhores resultados de imagem e eficácia clínica em 24 horas e a longo prazo foi 0,25 mg/kg. Essa dose foi superior à dose de 0,1 mg/kg da mesma medicação e à dose de 0,9 mg/kg de alteplase. Além disso, a dose de 0,4 mg/kg de tenecteplase foi associado ao maior número de óbitos do que dose de 0,25 mg/kg, embora os resultados funcionais tenham sido semelhantes (PARSONS M, et al., 2012; CAMPBELL BC, et al., 2019).

A literatura não discorda sobre a eficácia da medicação tenecteplase. A revisão sistemática de Potla N e Ganti L (2022), realizada com a análise de 6 ensaios clínicos randomizados, concorda com este estudo ao afirmar que a tenecteplase parece ser superior ao alteplase de acordo com o resultado funcional em 90 dias, o grau de reperfusão após tromboectomia e a taxa de hemorragia sintomática.

Já a revisão sistemática e metanálise de Thelengana A, et al. (2019) relata uma melhora neurológica precoce maior com o uso do tenecteplase em comparação ao alteplase, sem diferenças significativas quanto à mortalidade em 90 dias e a outros aspectos. Ainda, Oliveira M, et al. (2021) afirmam que o tenecteplase gerou maiores taxas de recanalização, possui menor custo e maior perfil farmacocinético favorável, sendo uma alternativa ao alteplase.

Com relação ao uso de alteplase, esta revisão demonstrou que os índices de mortalidade em 90 dias de acompanhamento do paciente com AVCi agudo não diferem significativamente quando se compara a administração da dose de 0,9 mg/kg com a dose de 0,6 mg/kg ou quando se compara a administração da dose de 0,6 mg/kg com o uso de placebo. A administração de alteplase intra-arterial, inclusive, é superior à administração de placebo quando se avalia as taxas de recanalização, o resultado neurológico em 24 horas pós-AVC e em 90 dias de acompanhamento do paciente (ANDERSON CS, et al., 2016; MA H, et al., 2019; KOGA M, et al., 2020; RENU A, et al., 2022).

A ocorrência da complicação hemorragia intracerebral sintomática ocorreu mais nos grupos de pacientes que receberam a dose padrão da alteplase (0,9 mg/kg). Já os pacientes que receberam tenecteplase obtiveram menores taxas dessa complicação (PARSONS M, et al., 2012; ANDERSON CS, et al., 2016; MA H, et al., 2019).

As revisões sistemáticas e metanálises de Wang et al. (2017) e Li et al. (2022) são concordantes com o presente estudo, pois afirmam que alteplase na dose de 0,6 mg/kg não está associada ao aumento de risco de morte ou incapacidade, ou óbito isolado, ou risco reduzido de hemorragia intracerebral sintomática, além de ser eficaz e segura em comparação com a administração da dose de 0,9 mg/kg. Cheng et al. (2017), por sua vez, relata uma diminuição da incidência de hemorragia intracraniana sintomática quando é realizada a administração da dose de 0,6 mg/kg da medicação, em comparação com a dose de 0,9 mg/kg. A revisão sistemática e metanálise de Grory et al. (2021) também mostraram melhores resultados funcionais em 90 dias, apesar da maior ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática, com o uso da medicação alteplase no AVC ao despertar em comparação com o uso de solução salina normal, placebo ou nenhum tratamento.

Atualmente, a prescrição de terapia trombolítica com fármaco ativador do plasminogênio tissular recombinante (rtPA), como a medicação alteplase, ainda é reduzida, embora hospitais clínicos e centros de emergência estejam no processo de implementação de protocolos e de treinamento e capacitação dos médicos emergencistas para permitir um maior acesso a essa terapia (LANDIM MAC, et al., 2022).

Se um indivíduo diagnosticado com quadro de AVCi teve início dos sintomas há mais de 4,5 horas e menos de 9 horas, está indicado o tratamento trombolítico quando pelo menos um dos seguintes achados são identificados na tomografia computadorizada com perfusão (TCP) ou ressonância magnética (RM) com imagem ponderada por difusão (DWI) ou com imagem ponderada por perfusão (PWI): a relação entre volume cerebral em hipoperfusão e o volume do núcleo isquêmico é superior a 1,2, uma diferença absoluta deste volume é superior a 10 ml ou volume do núcleo isquêmico é inferior a 70 ml (RODRIGUES SBL e PÉREZ FJA, 2020).

Porém, na ocasião em que o tempo de evolução do AVCi é desconhecido, é recomendado solicitar a RM DWI/FLAIR. Nesse caso, será indicado o tratamento com alteplase desde que aconteça hiperdensidade em DWI inferior a um terço do território da artéria cerebral média (ACM), sinal ausente em FLAIR e possibilidade de administração do fármaco dentro de 4,5 horas desde o reconhecimento dos sintomas (RODRIGUES SBL e PÉREZ FJA, 2020). Os pacientes que ultrapassaram o tempo da janela terapêutica para o uso do fármaco trombolítico podem se beneficiar da trombectomia mecânica com fins de reperfusão tardia, se cumprirem alguns critérios específicos (RODRIGUES SBL e PÉREZ FJA, 2020).

Nesta revisão, verificou-se que alteplase, alteplase combinada com trombectomia endovascular e trombectomia mecânica isolada produzem taxas muito parecidas de diminuição da mortalidade, embora a hemorragia cerebral tenha ocorrido mais em grupos de pacientes que receberam terapia combinada (BRODERICK et al., 2013; SAVER et al., 2015; YANG et al., 2020; LECOUFFE et al., 2021; WENJIE et al., 2021).

Parte da literatura confirma que os resultados funcionais e de segurança são semelhantes tanto na terapia combinada de alteplase com trombectomia mecânica quanto na trombectomia isolada, ainda que haja melhores taxas de recanalização nos grupos de terapia combinada e maior ocorrência de hemorragia intracraniana sintomática nesses grupos (ADSUMILLI et al., 2021; BAI et al., 2022; WANG et al., 2022). Outro grupo de autores afirmam que a terapia combinada promove melhores resultados em pacientes com AVCi agudo com oclusão de grandes vasos em comparação com a melhor terapia clínica isolada com alteplase (CHEN et al., 2015).

É necessário que haja a educação populacional com orientações e instruções sobre qual o momento ideal para buscar os serviços de referência e como identificar os principais sintomas que sugerem quadro de AVCi, visando diminuir o tempo de chegada do doente até o hospital (CAMPOS DB, et al., 2020; SZYMANSKI P, et al., 2021; LANDIM MAC, et al., 2022). Os serviços de saúde brasileiros devem aderir aos

protocolos apresentados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) que descrevam o momento e a forma correta do uso da terapia trombolítica na vigência do AVCi (CAMPOS DB, et al., 2020).

Este estudo apresenta alguns pontos fortes. Destaca-se o esclarecimento técnico e científico proporcionado por esta revisão acerca da escolha do melhor fármaco trombolítico diante de pacientes com AVCi agudo. Ademais, foi possível demonstrar potencialidades do tenecteplase no tratamento do AVCi agudo, algo pouco ou moderadamente relatado anteriormente na literatura. Utilizou-se, ainda, da leitura e interpretação de ensaios clínicos randomizados para a construção do artigo, os quais são estudos de alta evidência científica que produzem resultados confiáveis.

Contudo, esta revisão possui algumas limitações. Primeiro, a maioria dos artigos escolhidos para a construção do estudo foram classificados, através do GRADE, como moderada e muito baixa qualidade, revelando a possibilidade de ocorrência de viés de publicação. Segundo, o número final de ensaios clínicos randomizados obtidos para o desenvolvimento do estudo foi pequeno, o que também favorece a ocorrência de viés de publicação. Terceiro, apenas um artigo comparou diretamente os efeitos do alteplase versus os efeitos do tenecteplase no AVCi agudo, dificultando a interpretação dos resultados. Quarto, todos os ensaios clínicos randomizados foram encontrados apenas em uma base de dados. Apesar disso, com o objetivo de minimizar a ocorrência do viés de publicação, a busca pelos artigos foi abundante, contemplando bases de dados científicos nacionais e internacionais.

Assim, sugere-se que novos estudos com maior rigor metodológico e com comparações diretas entre tenecteplase e alteplase possam ser realizados no futuro, com o objetivo de contribuir para a prática clínica dos profissionais de saúde e de fornecer dados científicos que corroborem ou refutem a eficácia, segurança e disponibilidade do uso do tenecteplase no AVCi agudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tenecteplase na dose de 0,25 mg/kg é uma opção à medicação alteplase para o tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico. A tenecteplase gerou menores taxas de mortalidade e de complicações, além de melhores resultados funcionais, de imagem e de eficácia clínica. Alteplase, por sua vez, é uma medicação superior ao placebo em variados aspectos e pode ser administrada, sem modificação dos índices de mortalidade em 90 dias de acompanhamento do paciente, na dose padrão de 0,9 mg/kg ou na dose mais baixa de 0,6 mg/kg. Tal fármaco pode, ainda, ser seguido de tromboectomia endovascular mecânica quando indicada. Mais estudos, porém, são necessários para demonstrar a superioridade da tenecteplase em relação à alteplase no que diz respeito à incidência de óbitos.

REFERÊNCIAS

1. ANDERSON CS, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2016; 374(24): 2313-2323.
2. BERGE E, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 2021; 6(1): 1-62.
3. BRASIL. Manual de Rotinas para Atenção ao AVC. 2013. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf. Acessado em: 10 de novembro de 2022.
4. BRASIL. Lei nº. 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm. Acessado em: 13 de outubro de 2022.
5. BRODERICK JP, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2013; 368(10): 893-903.
6. CAMPOS DB, et al. Custo-efetividade de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico até 4,5 horas após início dos sintomas: perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). *Jornal brasileiro de economia da saúde*, 2020; 12(3): 241-254.

7. CAMPBELL BCV, et al. Determining the optimal dose of tenecteplase before endovascular therapy for ischemic stroke (EXTEND-IA TNK Part 2): A multicenter, randomized, controlled study. *International Journal of Stroke*, 2019, 15(5):1-6.
8. DONATO H e DONATO M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Act Méd Port*, 2019; 32(3): 227-235.
9. FONSECA AC, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *European Stroke Journal*, 2021; 6(2): 1-24.
10. GALVÃO MCB e RICARTE, ILM. Revisão Sistemática da Literatura: Conceituação, Produção e Publicação. *LOGEION: Filosofia da Informação*, 2020; 6(1): 57-73.
11. JACINTO AFA e PEREZ FJA. AVC Isquêmico: Impacto do Tratamento de Fase Aguda no Outcome Clínico. *Repositório Digital da Universidade Beira Interior*, 2021; 1-47.
12. KOGA M, et al. Thrombolysis With Alteplase at 0,6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset. *Stroke*, 2020; 51(5).
13. LANDIM MAC, et al. Barreiras que Atrasam o Uso da Terapia Trombolítica Em Pacientes Com AVCi Agudo em Emergência: Quais seus Impactos? *Revista Corpus Hippocraticum*, 2021; 2(1): 1-9.
14. LECOUFFE NE, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2021; 385(20):1833-1844.
15. MA H, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2019; 380(19): 1795-1803.
16. MOHER D, et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015; 24(2): 335-342.
17. OLIVEIRA M, et al. Tenecteplase for thrombolysis in stroke patients: Systematic review with meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2020; 42: 31-37.
18. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The top 10 causes of death, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acessado em: 24 out. 2022.
19. PAGE MJ, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Research Methods and Reporting*, 2021; 372(160).
20. PARSONS M, et al. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2012; 366(12): 1099-1107.
21. POTLA N, GANTI L. Tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review. *International Journal of Emergency Medicine*, 2022; 15(1): 1-6.
22. POWERS WJ, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2019; 50(12): 344-418.
23. RENÚ A, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke. *The Journal of The American Medical Association*, 2022; 327(9): 826-835.
24. RODRIGUES SBL e PÉREZ FJA. Utilização de técnicas de imagem na seleção de pacientes candidatos a trombólise: Tratamento após 4.5 horas. *Repositório Digital da Universidade Beira Interior*, 2020; 1-48.
25. ROSÁRIO CF, et al. Epidemiological analysis of stroke patients with emphasis on access to acute-phase therapies. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2022; 80(2): 1-8.
26. ROXA GN, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com AVC isquêmico submetidos a terapia trombolítica: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(1): 7341-7351.
27. SARTORETTO ER, et al. Contraindicações ao Uso de Trombolítico em Pacientes Acometidos por Acidente Vascular Cerebral Isquêmico num Hospital De Alta Complexidade do Sul Catarinense no Período de 2012 a 2014. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 2019; 48(1): 108-117.
28. SILVA DN, et al. Cuidados de enfermagem à vítima de acidente vascular cerebral (AVC): Revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2019; 36: e2136.
29. SZYMANSKI P, et al. Trombólise Endovenosa em Acidente Vascular Cerebral isquêmico: uma revisão de literatura. *Revista Neurociências*, 2021; 29: 1-16.
30. SAVER JL, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2015; 372(24): 2285-2295.
31. THELENGANA A, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*, 2019; 119: 359-367.
32. WENJI Z, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2021; 325(3): 234-243.
33. YANG P, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 382(21): 1981-1993.