

Trombólise endovenosa medicamentosa no acidente vascular cerebral isquêmico agudo

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. CONTEXTO	7
1.1. Objetivo do parecer	7
1.2. Motivação para elaboração do parecer técnico-científico	7
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	8
2.1. Visão geral da doença	8
2.2. Epidemiologia	9
2.3. Manifestações clínicas	9
2.4. Classificação	10
2.5. Impacto da doença	11
2.5.1 Qualidade de vida	12
2.5.2 Impacto econômico	13
2.6. Diagnóstico e prognóstico	14
2.7. Tratamento	15
2.8. Limitações com o tratamento atual.....	17
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	19
3.1. Alteplase	19
3.2. Procedimento de trombólise endovenosa medicamentosa.....	20
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	23
4.1. Protocolo de trombólise intra-arterial.....	23
4.2. Protocolo de trombólise mecânica	24
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	25
5.1. Questão do estudo.....	25
5.1.1. Intervenção	25
5.1.2. População.....	25
5.1.3. Comparação	25
5.2. Estratégia de busca	26
5.2.1. Fontes de dados.....	26
5.2.2. Vocabulário controlado	26
5.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos	31
5.4. Critérios de qualidade.....	31
5.4.1. Avaliação crítica e qualidade da evidência	32
5.5. Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	32
5.5.1. Seleção dos artigos	32
5.5.2. Descrição dos estudos	34
5.5.3. Análise da qualidade da evidência.....	54

5.6. Resultados da busca realizada (estudos econômicos).....	54
5.6.1. Seleção dos artigos	54
5.6.2. Descrição dos estudos selecionados.....	56
5.7. Outras evidências científicas.....	59
6. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS	63
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	69
ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	70
ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	74
ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT score</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
DALY	Ano de vida perdido ajustado por incapacidade (<i>Disability-Adjusted Life Years</i>)
ECR	Ensaio clínico randomizado
ENFS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
mRS	Escala de Rankin modificada
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OHS	<i>Oxford Handicap Score</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RS	Revisão sistemática
rtPA	Ativador do plasminogênio tecidual recombinante
SBDCV	Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares
SF-36	<i>Medical Outcome Study 36 - item short-form health survey</i>
SSQOL	<i>Stroke Specific Quality of Life Scale</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TIMI	<i>Trombolysis In Myocardial Infarction</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Manifestações clínicas de pacientes com quadro de AVC de acordo com a área acometida. Markus, 2004. (16)	10
Tabela 2. Classificação dos tipos de AVC isquêmico.	11
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.	25
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.	27
Tabela 5. Estratégias de busca.	30
Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	33
Tabela 7. Características dos ECR incluídos na revisão sistemática quanto aos critérios de tempo, intervenção e controle. Adaptado de Lindekleiv, 2018.	35
Tabela 8. Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.	39
Tabela 9. Análise combinada do efeito dos agentes trombolíticos comparados ao controle. Adaptado de Donaldson 2016.....	44
Tabela 10. Características dos estudos incluídos na RS:	47
Tabela 11. Resumo das principais características dos estudos incluídos.	49
Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.....	54
Tabela 13. Estudos incluídos para análise.....	55
Tabela 14. Desfechos aos 30 e 90 dias. Cabral, 2005.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Média ponderada dos custos dos cuidados pós-AVC por mês, estratificados por país, por custos ambulatoriais e de internação e apenas ambulatoriais. Rajsic, 2018. (20).....	13
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.	33
Figura 3. Gráfico em floresta para avaliação da independência funcional através da escala de Rankin modificada (mRS) graus 0 a 2. Adaptado de Lindekleiv 2018.	36
Figura 4. Gráfico em floresta para avaliação da morte por qualquer causa ao final do acompanhamento. Adaptado de Lindekleiv 2018.	36
Figura 5. Gráfico em floresta para avaliação de hemorragia intracraniana dentro dos primeiros 14 dia após o procedimento. Adaptado de Lindekleiv 2018.....	37
Figura 6. Gráfico em floresta para avaliação de mortalidade por qualquer causa no grupo tratado com rtPA endovenosa versus grupo não tratado com rtPA endovenosa. Adaptado de Qin 2018.	38
Figura 7. Gráfico em floresta para avaliação do efeito do agente trombolítico comparado ao grupo controle para o desfecho de bom status funcional (mRS≤3). Adaptado de Donaldson 2016.	42
Figura 8. Gráfico em floresta para avaliação do efeito de rtPA comparado ao grupo controle para o desfecho de bom status funcional (mRS≤3). Adaptado de Donaldson 2016.....	43
Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	55
Figura 10. Taxas, custo total, custo direto e pagamentos representados para o tratamento intravascular e para o tratamento endovenoso. As barras representam o valor médio e as linhas verticais o desvio padrão da média. Adaptado de Rai 2014.	57
Figura 11. Estrutura do modelo de Markov. Adaptado de Araújo 2010.....	58
Figura 12. Escore da escala Rankin modificada em 90 dias entre os tratamentos apenas com trombólise endovenosa versus trombectomia intra-arterial associada com trombólise endovenosa em pacientes com AVC isquêmico. Adaptado de Cabral, 2016.....	61

1. CONTEXTO

1.1. Objetivo do parecer

A trombólise endovenosa medicamentosa está sendo proposta para o tratamento do **acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo**, assim definido, aquele AVC cujos sintomas tenham se iniciado há menos 4,5 horas.

Este parecer tem como objetivo apresentar dados da eficácia, segurança e custo-efetividade da trombólise endovenosa medicamentosa no tratamento de pacientes com AVC isquêmico agudo.

1.2. Motivação para elaboração do parecer técnico-científico

Atualmente, apenas dois procedimentos relacionados à trombólise são disponibilizados para o tratamento do AVC isquêmico: infusão seletiva intravascular de enzimas trombolíticas e trombólise medicamentosa arterial ou venosa. Ambos são classificados como procedimentos cirúrgicos e invasivos, uma vez que necessitam da utilização de cateteres para alcançar a área obstruída da artéria. Não há cobertura para o procedimento endovenoso convencional, tratamento minimamente invasivo, capaz de restaurar o fluxo sanguíneo cerebral, resgatar a função neurológica e, evitar ou minimizar as sequelas e até mesmo o óbito. (1) Isso acontece apesar do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para trombólise em pacientes com AVC isquêmico recomendar a infusão de trombolítico endovenoso em pacientes com AVC isquêmico agudo cujos sintomas e sinais se iniciaram há menos de 4,5 horas, idade superior a 18 anos e ausência de hemorragia intracraniana comprovada por exames de imagens. (2) Atualmente, no Brasil, apenas o alteplase é aprovado para o uso no tratamento trombolítico do AVC isquêmico agudo.

Nesse contexto, este documento visa fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação do procedimento “trombólise endovenosa medicamentosa no tratamento do AVC isquêmico agudo” no rol de cobertura obrigatória dos planos de saúde estabelecida pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Visão geral da doença

O AVC é uma das principais causas de morte, incapacidade adquirida e hospitalizações, em todo o mundo. No Brasil é a primeira ou segunda doença que mais mata dependendo do estado ou região.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), define clinicamente o AVC como o desenvolvimento rápido de sinais e sintomas sinalizadores de distúrbio focal (ou global) da função cerebral, que persistem por pelo menos 24 horas ou que levam à morte, sem causa aparente que não de origem vascular. (3)

Os AVC podem ser divididos em isquêmicos e hemorrágicos. O AVC isquêmico decorre da obstrução da irrigação sanguínea, mais especificamente de uma artéria, resultando em redução da oxigenação e sofrimento ou morte celular. O bloqueio pode decorrer tanto de um trombo (trombose), quanto de um êmbolo (embolia). (3,4) O AVC isquêmico representa cerca de 85% dos todos os casos de AVC registrados mundialmente. (5)

O diagnóstico de AVC leva em consideração o histórico do paciente, o início e o curso das manifestações neurológicas e o curso da doença além dos achados dos exames físico e neurológico. Este, comumente detecta sinais como assimetria facial, alterações motoras e sensitivas e alterações da fala. Exames de imagem, como tomografia computadorizada, e outros exames complementares são solicitados para avaliar a localização e extensão da área afetada. (2)

O tratamento para pacientes com AVC deve ser feito em hospital com com equipe multidisciplinar treinada além de dispor de recursos e infraestrutura para o monitoramento contínuo, administração trombolíticos e demais cuidados assistenciais. (2,6) Nos casos de AVC isquêmico agudo, a administração endovenosa imediata de rtPA é considerado internacionalmente como o tratamento padrão para pacientes elegíveis nas primeiras 4,5 horas após o início do AVC. (7)

O AVC é uma das principais causas de morte mundialmente, sendo a segunda causa de morte mais comum. Pacientes que sofreram AVC possuem um maior risco de morte nas primeiras

semanas após o evento e cerca de 20% dos pacientes evoluem para o óbito dentro do primeiro mês após a ocorrência. (3) O AVC representa um ônus pessoal, familiar, social e econômico substancial, que provavelmente aumentará durante as próximas décadas como resultado do envelhecimento das populações. (8,9)

2.2. Epidemiologia

Mundialmente, entre os 58 milhões óbitos registrados pela OMS em 2005, um total de 5,7 milhões foram decorrentes de AVC, representando 9,9% do total de mortes registradas. (3)

Os AVCs são a segunda principal causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo. Globalmente, 70% dos AVCs e 87% das mortes relacionadas ao AVC ocorrem em países de baixa e média renda. (3,10)

Nas últimas quatro décadas, a incidência de AVC em países de baixa e média renda mais do que dobrou. Durante essas décadas, a incidência de AVC diminuiu em 42% nos países de alta renda. Em média, o AVC ocorre 15 anos antes em pessoas que vivem em países de renda baixa e média, quando comparados aos países de alta renda, além de também causarem mais mortes. (10)

Em relação aos dados obtidos na América do Sul, em estudos de base populacional, a prevalência bruta de AVC variou de 1,74 a 6,51 por 1.000 habitantes e a taxa anual de incidência variou de 0,35 a 1,83 a cada 1.000 habitantes. (11) O Brasil, em comparação com outros países pertencentes à América Latina e do Caribe, está na quarta posição no que diz respeito à taxa de mortalidade por AVC. (12)

No Brasil, de acordo com dados obtidos através do estudo de carga global das doenças de 2016, no ano de 2016, foram registrados 107.258 óbitos decorrentes de AVC, a maioria em homens (52,9%) e naqueles acima de 70 anos (60,2%). A incidência em 2016 foi de 138,91 por 100.000 habitantes, e a mortalidade registrada foi de 63,15 por 100.000 habitantes. Seguindo o padrão de dados globais, o AVC isquêmico foi o tipo mais frequente no país, acometendo um total de 61,8% (IC 95%: 61,2 a 62,1%) dos pacientes. (13)

2.3. Manifestações clínicas

Uma das características mais marcantes do AVC é o aparecimento súbito de déficits neurológicos cuja expressão e gravidade varia na dependência da área afetada, tanto no AVC isquêmico,

quando no hemorrágico. Em casos onde a circulação anterior ou carotídea (80% dos casos) (14), é afetada, os pacientes apresentam sinais como perda sensitiva contralateral, hemiplegia contralateral e hemianoplasia homônima com desvio conjugado do olhar para o local da lesão.

A afasia global é característica do comprometimento do hemisfério dominante. Entretanto, nos casos onde ocorre o acometimento do hemisfério não-dominante, as manifestações reportadas são confusão mental, apraxia e déficits na orientação espacial. (15) Demais manifestações clínicas de acordo com a área acometida estão expressadas na Tabela 1.

Tabela 1. Manifestações clínicas de pacientes com quadro de AVC de acordo com a área acometida. Markus, 2004. (16)

Área comprometida pelo AVC	Manifestação clínica relacionada
Circulação anterior – área carotídea	<ul style="list-style-type: none"> • Amaurose fugaz / infarto retiniano (artéria oftálmica); • Hemiparesia; • Perda hemissensorial; • Hemianopsia (trato óptico e radiação); • Disfasia (expressiva e/ou receptiva), se no hemisfério dominante; • Desatenção sensorial; • Desatenção visual; • Negligência;
Circulação posterior – área vertebrobasilar	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxia; • Envolvimento dos núcleos dos nervos cranianos; • Diplopia e distúrbios dos movimentos extraoculares dos olhos; • Perda sensorial facial; • Paralisia facial; • Disfagia; • Vertigem; • Distúrbio auditivo; • Vômito; • Disartria; • Hemiparesia (trato corticoespinal descendente) • Perda hemissensorial (tratos sensoriais ascendentes); • Hemianopsia; • Cegueira cortical.

AVC: acidente vascular cerebral.

2.4. Classificação

O AVC pode ser dividido, em isquêmico e hemorrágico. O AVC isquêmico é caracterizado pela obstrução arterial, que impede a oxigenação cerebral, resultando na morte neuronal. O AVC

isquêmico é o tipo mais frequente, sendo responsável por 85% dos casos. O AVC hemorrágico é definido pelo rompimento de um vaso sanguíneo localizado no cérebro, levando a uma hemorragia no tecido cerebral, em sua superfície e nas meninges. (4)

A classificação etiológica da condição analisada por este documento, o AVC isquêmico, pode se dividir em AVC isquêmico arterotrombótico, doença de pequenos vasos, cardioembólico, de outra etiologia e criptogênico. (4) A definição de cada classificação está disponível na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos tipos de AVC isquêmico.

Tipo de AVC isquêmico	Definição
Arterotrombótico	Decorrente do processo de formação de placas ateroscleróticas (aterosclerose), provocando a oclusão do vaso sanguíneo ou formação de êmbolos.
Doença de pequenos vasos	Decorrente de lipohialinose que acomete as artérias perfurantes
Cardioembólico	Ocorre quando o êmbolo causador tem origem no coração.
De outra etiologia	Mais recorrente em indivíduos jovens, quase sempre relacionados a distúrbios de coagulação ou vasculites.
Criptogênico	Quando a causa do AVC isquêmico não é identificada, mesmo após investigação detalhada

Adaptado de Ministério da Saúde. (4)

2.5. Impacto da doença

De acordo com um estudo elaborado por Feigin *et al.*, 2017, sobre o impacto global entre 1990 e 2013, o AVC é a segunda maior causa responsável mortalidade global e uma das principais causas de incapacidade grave na população adulta. A carga do AVC foi significativamente aumentada nas últimas duas décadas e meia, principalmente em países desenvolvidos. (17)

Adicionalmente, percebe-se uma tendência de o AVC não ser mais considerada uma doença que acomete apenas idosos, uma vez que 2/3 dos eventos ocorrem em indivíduos com menos de 70 anos de idade. Foi identificada uma disparidade entre os casos de AVC em mulheres e homens, onde os homens apresentaram uma incidência maior em comparação às mulheres. (17)

O AVC é uma das principais causas de demência e depressão. Globalmente, 70% dos AVCs e 87% das mortes relacionadas ao AVC e anos de vida ajustados por incapacidade ocorrem em países de baixa e média renda (3,10) e afeta indivíduos no pico de sua vida produtiva. (10)

2.5.1 Qualidade de vida

A ocorrência de um AVC possui um impacto significativo na qualidade de vida do paciente que sobrevive a essa condição, uma vez que pode causar sequelas irreversíveis, sendo uma das principais causas de incapacidade em longo prazo nos Estados Unidos da América (EUA). De um total de 795.000 novos pacientes que foram acometidos pelo AVC, 26% permaneceram incapazes de realizar atividades cotidianas e 50% apresentaram mobilidade reduzida devido aos déficits motores. Complicações pós-AVC como afasia e depressão também são causas frequentes de incapacidade. (18)

Em comparação com outras condições causadoras de anos de vida ajustados por incapacidade, (DALYs, do inglês *Disability-Adjusted Life Years*), o AVC é, globalmente, a segunda condição mais responsável por gerar DALYs nos países em desenvolvimento e a terceira maior em países desenvolvidos. (18)

No Brasil, de acordo com dados obtidos através do estudo de carga global das doenças, o AVC isquêmico foi responsável por 1.437,74 DALYs, 14,77 anos de vida em incapacidade e 1.337,74 anos de vida perdidos por 100.000 habitantes, para o ano de 2016. (13)

Um estudo transversal conduzido no Brasil teve como objetivo avaliar e correlacionar a qualidade de vida e depressão de pacientes após AVC em reabilitação em dois serviços de reabilitação. (19) As informações coletadas foram sociodemográficas, o *Medical Outcome Study 36 - item short-form health survey* (SF-36), o *Stroke Specific Quality of Life Scale* (SSQOL), o Índice de Barthel e o Inventário de Depressão de Beck. A amostra foi constituída de 139 pacientes, com idade média de 59,4 anos e 59% eram homens. As dimensões do SF-36 mais comprometidas foram: capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde, aspectos sociais e emocionais. Nas dimensões do SSQOL os domínios mais comprometidos foram: mobilidade, trabalho, função do membro superior, comportamento, relação familiar, relação social e energia. Grande parte dos pacientes (49,6%) apresentava dependência moderada ou grave para as atividades de vida diária e 49,7% pacientes demonstravam presença de sintomas disfônicos ou depressivos. Inúmeras correlações de grau moderado e alto foram encontradas entre as dimensões dos questionários aplicados aos pacientes com AVC, em reabilitação, o que demonstrou comprometimento em diversos aspectos de suas vidas e declínio da qualidade de vida. O grau de dependência do cuidador, o número de AVCs, o nível de escolaridade, gênero

feminino e maior número de pessoas dependentes da renda foram as variáveis que interferiram negativamente na qualidade de vida específica. (19)

2.5.2 Impacto econômico

O impacto econômico causado pelo AVC corresponde a 3% a 4% dos custos em saúde totais nos países ocidentais. Nos EUA, o custo médio do AVC isquêmico durante o tempo de vida de um indivíduo, incluindo hospitalização, reabilitação e acompanhamento pós evento, é estimado em US\$ 140.048. Os custos diretos estimados pela União Europeia, Islândia, Suíça e Noruega em 2010 foram de € 26,6 bilhões. (18)

Em uma revisão sistemática elaborada por Rajsic *et al.*, 2018, que por meio de 42 estudos analisou os cuidados pós AVC em diversas localidades, os custos gerais para os cuidados pós AVC nos EUA foram os maiores registrados (US\$ 4.850/paciente-mês), enquanto o menor registrado foi da Austrália (US\$ 752/paciente-mês). Em relação aos custos relacionados aos cuidados ambulatoriais, o país que apresentou o maior custo foi o Reino Unido (US\$ 883/paciente-mês) e o que apresentou o menor custo foi a Malásia (US\$ 192/paciente-mês). Os dados estão apresentados na Figura 1. (20)

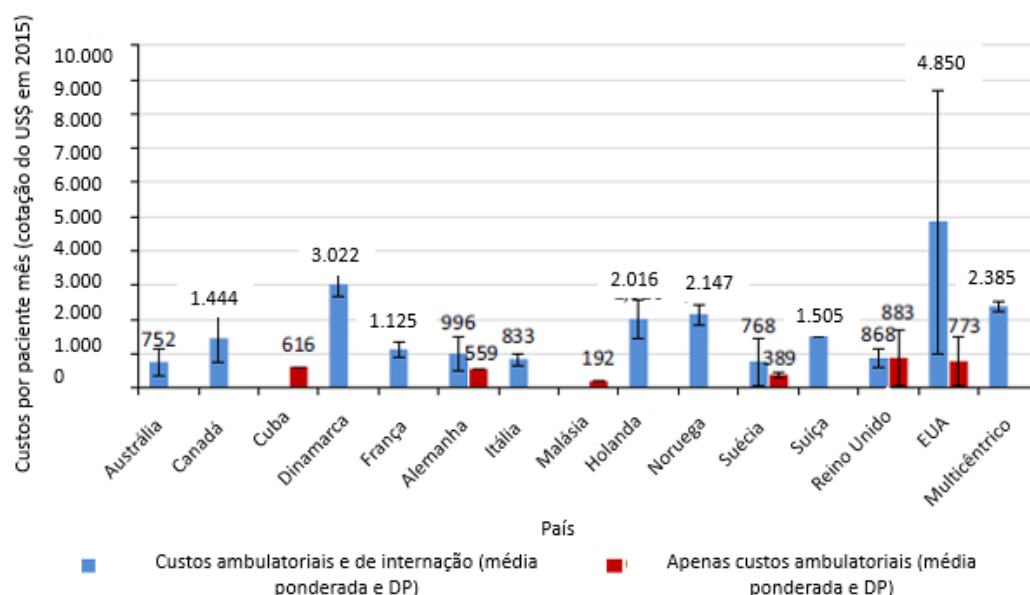


Figura 1. Média ponderada dos custos dos cuidados pós-AVC por mês, estratificados por país, por custos ambulatoriais e de internação e apenas ambulatoriais. Rajsic, 2018. (20)

De acordo com informações obtidas no DATASUS, entre os anos de 2005 a 2009, foram registradas um total de 170.000 internações decorrentes de AVC por ano, representando um percentual de 17%. Ainda em 2009, 1,5% das 11.509.485 hospitalizações ocorridas no SUS foram decorrentes de AVC. (2)

Uma revisão retrospectiva de prontuários utilizando dados de dois centros de AVC de alto volume em São Paulo, Brasil, foi conduzida. (21) Os dados clínicos e de utilização de recursos para todos os pacientes admitidos nos centros de AVC com um primeiro AVC entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de maio de 2007 foram coletados e os custos médios de tratamento agudo por pessoa foram calculados atribuindo dados apropriados de custo unitário a todos os recursos usar. As estimativas de custo em reais (BRL) foram convertidas para dólares americanos (USD) usando o índice de paridade do poder de compra de 2005. Os custos nacionais do tratamento agudo de AVCs incidentes foram estimados por extrapolação da estimativa do custo médio por pessoa para dados de incidência nacional para os dois tipos de AVC. Um total de 316 pacientes com AVC foi identificado. O tempo médio de permanência hospitalar foi de $12,0 \pm 8,8$ dias para o AVC hemorrágico e $13,3 \pm 23,4$ dias para o AVC isquêmico. Entre os pacientes com AVC isquêmico, 68% foram admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI). Os custos totais médios da hospitalização inicial foram de USD 4.101 (DP \pm 4.254) para o AVC hemorrágico e USD 1.902 (DP \pm 1.426) para o AVC isquêmico. Os gastos nacionais agregados com assistência médica para o tratamento agudo do incidente de AVC isquêmico foram de USD 326,9 milhões (variação de 82,4 a 732,2). O estudo concluiu que os custos do tratamento agudo do incidente de AVC no Brasil são substanciais e principalmente impulsionados pela intensidade do tratamento hospitalar e complicações intra-hospitalares. (21)

2.6. Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico de AVC, de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde para Trombólise em casos de AVC isquêmico, pode ser realizado a partir de avaliação da história da doença, exames físico e neurológico, exames de imagem e outros exames complementares. A avaliação do histórico consiste na coleta e análise de informações como início exato do aparecimento de sinais clínicos e o curso da doença até o momento da hospitalização. O déficit neurológico focal de instalação súbita é considerado o sinal mais importante para a hipótese diagnóstica do AVC. O histórico de

fatores de risco, principalmente a hipertensão arterial sistêmica, serve para auxiliar no diagnóstico. (2)

Em relação ao exame físico realizado, a recomendação do Ministério da Saúde, é a utilização de uma escala de avaliação pré-hospitalar. O principal método de imagem para o diagnóstico de AVC isquêmico agudo é a tomografia computadorizada (TC), nas primeiras horas, sobretudo por afastar AVC hemorrágico e, posteriormente, demonstrar a lesão isquêmica. A ressonância magnética também pode ser utilizada, uma vez que é mais sensível e precisa ao localizar a lesão, contudo, o tempo consumido para a realização deste tipo de exame pode implicar na demora para o início do tratamento. (2)

Outros exames podem ser solicitados como o eletrocardiograma de repouso, com o intuito de identificar arritmias. Adicionalmente, exames laboratoriais como hemograma, tempo de protrombina com medida do RNI (razão internacional normalizada), tempo parcial de tromboplastina ativada e níveis séricos de potássio, sódio, ureia e creatinina avaliam o grau de coagulabilidade dos pacientes e situações que se assemelham com um AVC, como por exemplo, a hipoglicemia. (2)

2.7. Tratamento

Medicamentos trombolíticos derivam de enzimas naturais que dissolvem o trombo como parte da cascata de coagulação natural. Alguns são extraídos de amostras biológicas (por exemplo, uroquinase, desmoteplase) e outros são fabricados (por exemplo, rtPA e pró-uroquinase recombinante). (22) Atualmente, no Brasil, apenas o alteplase, um rtPA, é aprovado para o uso no tratamento trombolítico do AVC isquêmico agudo.

Com a restauração da vascularização cerebral afetada através da trombólise, são esperados os seguintes benefícios: (2)

- Redução do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda.
- Redução do número de pacientes com complicações e morte associadas ao AVC.
- Redução do grau de incapacidade um ano após o tratamento.

Diretrizes nacionais

Ministério da Saúde

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para trombólise em pacientes com AVC isquêmico recomenda a infusão de trombólise endovenosa em pacientes com AVC isquêmico agudo. Os pacientes incluídos no protocolo de tratamento necessitam ter confirmação de AVC isquêmico por um médico neurologista, quadro clínico com aparecimento dos sinais 4,5 horas antes da administração do medicamento, idade superior a 18 anos, exames de imagens com hemorragia intracraniana ausente. (2)

Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV)

Segundo a SBDCV, no tratamento do AVC isquêmico deve-se priorizar o protocolo de trombólise intravenosa, dependendo dos critérios de inclusão do paciente ao tratamento. O tratamento do AVC isquêmico agudo com anticoagulantes não é recomendado para pacientes com infarto cerebral moderado a extenso, devido ao risco crescente de complicações intracranianas hemorrágicas graves. (6)

O protocolo para administração de trombólise endovenosa com rtPA possui critérios de inclusão como pacientes que apresentaram AVC isquêmico em quaisquer territórios cerebrovasculares, possibilidade de iniciar o tratamento com rtPA em 4h após o início da manifestação dos sintomas, não apresentar nenhum indício de hemorragia intracraniana em exames de imagem e possuir > 18 anos. O tratamento com rtPA necessita do controle frequente da pressão sanguínea, uma vez que o risco de hemorragia cerebral está correlacionado com estes níveis. (6)

Os critérios de exclusão para a administração do protocolo de rtPA são uso de anticoagulantes orais, tempo de protrombina > 15 segundos, uso de heparina nas últimas 48 horas, histórico de AVC isquêmico ou outro trauma craniano nos últimos 3 meses, histórico de hemorragia intracraniana ou de má formação cerebrovascular, hipodensidade em mais de 1/3 na região da artéria cerebral vista em tomografia computadorizada, pressão sanguínea sistólica ≥ 185 mmHg ou pressão sanguínea diastólica ≥ 110 mmHg refratárias a medicamentos anti-hipertensivos, desaparecimento rápido e completo dos sinais e sintomas antes da administração do agente trombolítico, déficit neurológico leve, histórico de cirurgia ou procedimento invasivo nas últimas duas semanas, histórico de sangramento genitourinário ou gastrointestinal nas últimas três semanas ou histórico de varizes esofagianas, punção arterial em local não conhecido dentro dos últimos 7 dias, coagulopatia, glicemia < 50 mg/dL com o desaparecimento dos sintomas após tratamento da hipoglicemia, endocardite, presença de êmbolo séptico, gravidez, infarto do

miocárdio recente e suspeita clínica de hemorragia subaracnóidea ou dissecção aórtica aguda. (6)

Em relação ao tratamento com agentes antiagregantes plaquetários, recomenda-se a administração de ácido acetilsalicílico em dosagens diárias de 160 mg a 300 mg dentro de 48 horas após a ocorrência do AVC isquêmico. Adicionalmente, a terapia com estatinas deve ser continuada caso o paciente esteja em tratamento no momento do AVC. A administração de estatinas após 48h da ocorrência da condição é considerada segura. (6)

Diretrizes internacionais

European Federation of Neurological Societies (ENFS)

A *European Federation of Neurological Societies* (ENFS) recomenda o tratamento do AVC isquêmico agudo com medicamentos antitrombóticos e terapia trombolítica endovenosa. (16)

O protocolo de trombólise endovenosa é aplicado por meio de uma infusão com duração de 60 minutos, sendo sua administração recomendada em até 4,5 horas após o início dos sintomas. A redução dos níveis da pressão sanguínea é recomendada antes de realizar o tratamento com a trombólise endovenosa. A administração de trombólise endovenosa pode ser utilizada em pacientes que apresentem crises epiléticas no início do AVC, caso o déficit neurológico apresentado esteja relacionado com isquemia cerebral aguda. A ENFS recomenda, também, que, em alguns casos, seja realizada a administração desse tratamento em pacientes com menos de 18 e mais de 80 anos. Recomenda-se, também, a administração de aspirina dentro de 48 horas após o episódio de AVC isquêmico. (16)

2.8. Limitações com o tratamento atual

Atualmente, dois procedimentos relacionados à trombólise são praticados e incluídos no rol de cobertura mínima obrigatória da ANS: infusão seletiva intravascular de enzimas trombolíticas e trombólise medicamentosa arterial ou venosa. Ambos os procedimentos citados são classificados como procedimentos cirúrgicos e invasivos, uma vez que necessitam da utilização de cateteres para alcançar a área obstruída, os caracterizando como procedimentos locais.

Nota-se ausência de cobertura para um procedimento endovenoso convencional, resultando na necessidade de um tratamento minimamente invasivo nesse cenário, capaz de restaurar o fluxo

sanguíneo cerebral, resgatando a função neurológica e, desta forma, evitando-se ou minimizando as sequelas e até mesmo o óbito. (1) Ressalta-se, ainda, que o PCDT do Ministério da Saúde para trombólise em pacientes com AVC isquêmico recomenda a infusão de trombolítico endovenoso em pacientes com AVC isquêmico agudo, com quadro clínico iniciado há 4,5 horas desde o aparecimento dos sinais até a administração do medicamento, idade superior a 18 anos e ausência de hemorragia intracraniana comprovada por exames de imagens.

(2)

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

A tecnologia descrita nesse parecer técnico-científico é a trombólise endovenosa medicamentosa no tratamento de pacientes com AVC isquêmico agudo. Atualmente, no Brasil, apenas o alteplase é aprovado para o uso no tratamento trombolítico do AVC isquêmico agudo.

3.1. Alteplase

Alteplase é apresentado como pó liofilizado injetável frasco-ampola com 10 mg + diluente, ou 20 mg + diluente, ou 50 mg + diluente. O alteplase é um rtPA, uma glicoproteína que ativa o plasminogênio diretamente para plasmina. Quando administrado por via intravenosa, permanece relativamente inativo no sistema circulatório. Uma vez ligada à fibrina, a substância é ativada, induzindo a conversão de plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, promove a dissolução da fibrina do coágulo. (23)

Devido à especificidade relativa de alteplase pela fibrina, uma dose de 100 mg promove uma modesta diminuição nos níveis de fibrinogênio circulante, para cerca de 60% em 4 horas, o que é geralmente revertido para mais de 80% após 24 horas. O plasminogênio e a alfa-2-antiplasmina diminuem para cerca de 20% e 35%, respectivamente, após 4 horas, e aumentam novamente para mais de 80% em 24 horas. Uma diminuição acentuada e prolongada no nível de fibrinogênio circulante é observada somente em alguns pacientes. (23)

Quanto à farmacocinética, alteplase é rapidamente eliminado da corrente sanguínea e metabolizado principalmente pelo fígado (depuração plasmática 550-680 ml/min). A meia-vida plasmática $t_{1/2}$ -alfa é de 4 a 5 minutos. Isto significa que, após 20 minutos, menos de 10% da dose inicial está presente no plasma. Foi determinada uma meia-vida $t_{1/2}$ -beta de aproximadamente 40 minutos para uma quantidade residual remanescente num compartimento profundo. (23)

Nos casos de AVC isquêmico agudo, seu uso é contraindicado nas seguintes situações: (23)

- Aparecimento dos sintomas da isquemia há mais de três horas antes do início da infusão ou momento do aparecimento dos sintomas desconhecido;
- Sintomas do AVC isquêmico agudo que estejam melhorando rapidamente ou que sejam apenas leves, antes do início da infusão;
- AVC grave demonstrado clinicamente (p. ex. NIHSS >25) e/ou por técnicas de imagem apropriadas;
- Crise convulsiva no início do AVC;

- Histórico de AVC prévio ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses;
- Combinação de AVC anterior e diabetes mellitus;
- Administração de heparina dentro de 48 horas antes do AVC, com aumento do tempo de ativação parcial de tromboplastina;
- Contagem de plaquetas menor que 100.000/mm³;
- Pressão sistólica >185 mmHg, pressão diastólica >110 mmHg ou necessidade de terapêutica agressiva (medicação intravenosa) para reduzir a pressão arterial a esses limites;
- Glicemia <50 ou >400 mg/dl;
- Crianças e adolescentes abaixo de 18 anos ou adultos acima de 80 anos.

O conteúdo de um frasco de alteplase liofilizado (10 mg ou 20 mg ou 50 mg) deve ser dissolvido com água para injetáveis esterilizada (10 ml ou 20 ml ou 50 ml respectivamente) em condições assépticas, para obter uma concentração final de 1mg de alteplase por ml, utilizando a cânula de transferência ou uma seringa estéril. Ao reconstituir o produto com a respectiva quantidade de pó e solvente, a mistura só deve ser levemente agitada até sua completa dissolução, devendo-se evitar qualquer agitação vigorosa para impedir a formação de espuma. A solução pode ser posteriormente diluída com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção até uma concentração mínima de 0,2 mg/ml, já que a ocorrência de turbidez da solução reconstituída não pode ser evitada. (23)

Deve-se administrar alteplase, logo que possível, após o início dos sintomas. (23)

3.2. Procedimento de trombólise endovenosa medicamentosa

O tratamento do AVC isquêmico agudo com rtPA endovenoso, rigorosamente, deverá seguir as diretrizes da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares 2012 e Portaria nº 664/2012 do Ministério da Saúde. (2,6,24)

Os pacientes elegíveis deverão ser conduzidos pelo neurologista: (2,24)

1. Transferir o paciente para a sala de urgência, unidade de tratamento intensivo, unidade de AVC agudo ou unidade vascular.
2. Iniciar a infusão de rtPA EV 0,9mg/kg administrando 10% em bolus em 1 minuto e o restante em 1 hora. Não exceder a dose máxima de 90mg. A diluição do rtPA é de 1mg/ml (o diluente

vem junto da apresentação). Deve-se utilizar vasos da extremidade superior e não correr em Y com nenhuma outra medicação.

3. Não administrar heparina, antiagregante plaquetário ou anticoagulante oral nas primeiras 24 horas do uso do trombolítico.
4. Manter o paciente em jejum por 24 horas pelo risco de hemorragia e necessidade de intervenção cirúrgica de urgência.
5. Não passar sonda nasoentérica nas primeiras 24 horas.
6. Não realizar cateterização venosa central ou punção arterial nas primeiras 24 horas.
7. Não passar sonda vesical. Se for imprescindível o uso de sonda vesical, esperar até, pelo menos, 30 minutos do término da infusão do rtPA.
8. Manter hidratação com soro fisiológico. Só usar soro glicosado se houver hipoglicemia (neste caso, usar soro isotônico: SG 5% + NaCL 20% 40ml).
9. Controle neurológico rigoroso: verificar escore de AVC do NIH a cada 15 minutos durante a infusão, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e, após, a cada hora até completar 24 horas.
10. Monitorizar a pressão arterial a cada 15 minutos nas duas primeiras horas e depois a cada 30 minutos até 24 a 36 horas do início do tratamento, mantendo a pressão arterial \leq 180/105 mmHg.
11. Se houver qualquer suspeita de hemorragia intracraniana, suspender o rtPA e solicitar TC de crânio com urgência, hemograma, TP, KTTp, plaquetas e fibrinogênio.
12. Após as 24 horas do tratamento trombolítico, o tratamento do AVC segue as mesmas orientações do paciente que não recebeu trombólise, isto é, antiagregante plaquetário ou anticoagulação.
13. Iniciar profilaxia para TVP (heparina de baixo peso ou enoxaparina) 24 horas pós-trombólise.

Caso ocorra suspeita de sangramento (piora do déficit neurológico ou do nível de consciência, cefaleia súbita, náuseas ou vômitos), se for durante a infusão, descontinuar rtPA. Solicitar TC de crânio urgente, colher hematócrito, hemoglobina, TP, TTPA, plaquetas, fibrinogênio. Se houver hematoma na TC de crânio e avaliação neurocirúrgica, o sangramento pode ser atribuído ao rtPA se ocorrer em 24 a 36 horas. (2,24)

Para outros locais de sangramento (ex.: local de punção venosa), tentar compressão mecânica. Em alguns casos de sangramentos importantes, descontinuar o rtPA. (2,24)

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, apenas dois procedimentos relacionados à trombólise são disponibilizados como tratamento do AVC isquêmico: infusão seletiva intravascular de enzimas trombolíticas e trombólise medicamentosa arterial ou venosa. Ambos procedimentos citados são classificados como procedimentos cirúrgicos e invasivos, uma vez que necessitam da utilização de cateteres para alcançar a área obstruída da artéria, e lá seguir com o procedimento de desobstrução. (6)

Abaixo estão as recomendações, de acordo com as diretrizes da SBDCV 2012, para a realização dos procedimentos. (6)

4.1. Protocolo de trombólise intra-arterial

A abordagem intra-arterial como terapia de reperfusão na fase aguda do AVC é uma alternativa à trombólise endovenosa que pode trazer vantagens, como a maior concentração do trombolítico no trombo oclusivo, maior taxa de recanalização e possibilidade de utilização em pacientes com contraindicação para trombólise química intravenosa. Por outro lado, o benefício clínico pode ser compensado pelo maior intervalo de tempo para o início do procedimento intra-arterial. Atualmente os pacientes selecionados para a terapia intra-arterial, são aqueles que apresentam algum critério de exclusão para o tratamento intravenoso. Como exemplos, pode-se considerar os pacientes com janela de oportunidade entre 4 horas e 30 minutos e 6 horas, déficit neurológico grave, cirurgia de grande porte recente e oclusão das grandes artérias extra ou intracranianas evidenciada nos exames de imagem. Os critérios de exclusão tomográficos para terapia trombolítica intravenosa, entretanto, são idênticos aos usados para terapia intraarterial. Porém os dados atuais são limitados para justificar o uso da terapia intra-arterial nessas situações. (6)

Recomendações

- 1) A terapia trombolítica intra-arterial é uma opção de tratamento para pacientes selecionados com AVC isquêmico com tempo inferior a 6 horas de duração, decorrente de oclusão da artéria cerebral média, carótida ou basilar (Nível 2, Grau de recomendação B) e a droga utilizada, por extrapolação dos estudos de trombólise endovenosa, é o rtPA (Nível IV). (6)
- 2) O tratamento requer que o paciente esteja em um centro capacitado, com intervencionistas experientes em tratamento cerebrovascular e que possibilite um rápido acesso ao laboratório de hemodinâmica (Nível 1, Grau de recomendação C). (6)

3) A terapia trombolítica intra-arterial pode ser considerada em pacientes que apresentam contraindicações para o uso de trombolítico intravenoso (Nível IV, Grau de recomendação C). (6)

4) A terapia trombolítica intravenosa, em casos elegíveis, não deve ser preterida em relação à terapia trombolítica intra-arterial (Nível 3, Grau de recomendação C). (6)

5) A terapia trombolítica intra-arterial é recomendada na oclusão aguda da artéria basilar em pacientes selecionados (Nível 4, Grau de recomendação C). (6)

4.2. Protocolo de trombólise mecânica

Inúmeras intervenções endovasculares estão em fase de estudos para o tratamento das oclusões extracranianas e oclusão de grandes vasos intracranianos. As opções incluem angioplastia de emergência e stent, a fragmentação mecânica do trombo, remoção deste através de novos dispositivos, trombectomia por sucção e trombectomia com stent auto-expansível. Em alguns casos o procedimento é combinado com a infusão intravenosa ou intra-arterial de trombolítico. Modalidades de trombólise mecânica: (6)

- Angioplastia e Stent
- Fragmentação mecânica do trombo
- Remoção do trombo
- Trombectomia por Sucção
- Trombectomia com stent auto-expansível

Recomendações

1) Embora o dispositivo MERCI seja uma intervenção aceitável para remoção de um trombo intra-arterial em pacientes cuidadosamente selecionados, a sua utilidade em melhorar o prognóstico dos pacientes após AVC é incerta (Nível II, Grau de Recomendação B). Esse dispositivo deve ser avaliado em novos estudos clínicos para que o seu papel na fase emergencial do AVC seja melhor definido. (6)

2) Outros dispositivos disponíveis no Brasil podem ser utilizados para trombectomia com o objetivo de reperfusão no AVC isquêmico agudo em pacientes com oclusão de grandes vasos até 8 horas do início dos sintomas e que forem inelegíveis para trombólise EV ou naqueles em que a trombólise EV falhou (Nível II, Grau de Recomendação B). (6)

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1. Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com AVC isquêmico agudo ¹
I - Intervenção	Trombólise endovenosa medicamentosa com rtPA
C – Comparação	Sem restrição de comparadores
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia ou segurança Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e avaliações econômicas

1. As diretrizes nacionais recomendam sua utilização no período de até 4,5 horas após o início dos sintomas.

AVC: acidente vascular cerebral; rtPA: ativador do plasminogênio tecidual recombinante.

Pergunta: A trombólise endovenosa medicamentosa com rtPA é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com AVC isquêmico agudo?

5.1.1. Intervenção

Trombólise endovenosa medicamentosa com rtPA.

5.1.2. População

Pacientes adultos com AVC isquêmico agudo, definido como o período de até 4,5 horas após o início dos sintomas, de acordo com diretrizes nacionais de tratamento.

5.1.3. Comparação

Optou-se por uma estratégia sem restrição de comparador, para que esta fosse mais sensível.

5.2. Estratégia de busca

5.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram a trombólise endovenosa com rtPA no tratamento de pacientes adultos com AVC isquêmico agudo. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 5).

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro de revisão sistemática	Filtro econômico
PUBMED	("Stroke"[Mesh]) and (acute or hyperacute)	("Thrombolytic Therapy"[Mesh]) and (Intravenous) and (recombinant)	(search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])	(((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))
LILACS	(Stroke) and (acute or hyperacute)	(Thrombolytic Therapy) and (Intravenous) and (recombinant)	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro de revisão sistemática	Filtro econômico
			<p>Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")</p>
CRD	(Stroke) and (acute or hyperacute)	(Thrombolytic Therapy) and	-

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro de revisão sistemática	Filtro econômico
		(Intravenous) and (recombinant)		
BIBLIOTECA COCHRANE	(Stroke) and (acute or hyperacute)	(Thrombolytic Therapy) and (Intravenous) and (recombinant)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 5. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (REVISÕES SISTEMÁTICAS OU METANÁLISES)**

((("Stroke"[Mesh]) and (acute or hyperacute)) AND ((("Thrombolytic Therapy"[Mesh]) and (Intravenous and (recombinant))) AND (search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))

Resultados: 112 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Stroke"[Mesh]) and (acute or hyperacute)) AND ((("Thrombolytic Therapy"[Mesh]) and (Intravenous and (recombinant))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 11 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((Stroke) and (acute or hyperacute)) AND ((Thrombolytic Therapy) and (Intravenous) and (recombinant))

Resultado: 6 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((Stroke) and (acute or hyperacute)) AND ((Thrombolytic Therapy) and (Intravenous) and (recombinant)) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos")

OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomia OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((Stroke) and (acute or hyperacute)) AND ((Thrombolytic Therapy) and (Intravenous) and (recombinant))

Resultados: 7 títulos.

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

((Stroke) and (acute or hyperacute)) AND ((Thrombolytic Therapy) and (Intravenous) and (recombinant)) in Title Abstract Keyword

Resultados: 5 títulos (revisões completas).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

5.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com AVC isquêmico agudo, tratados com trombólise endovenosa medicamentosa com rtPA, preferencialmente em até 4,5 horas após o início do aparecimento dos sintomas.

5.4. Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos

casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1. Avaliação crítica e qualidade da evidência

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (25), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

5.5. Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 130 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram seis revisões sistemáticas para leitura na íntegra. Cinco estudos foram consideradas elegíveis e incluídos nesta revisão (Figura 2; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo das revisões sistemáticas está apresentado na

Tabela 11 com sua respectiva classificação para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 3).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

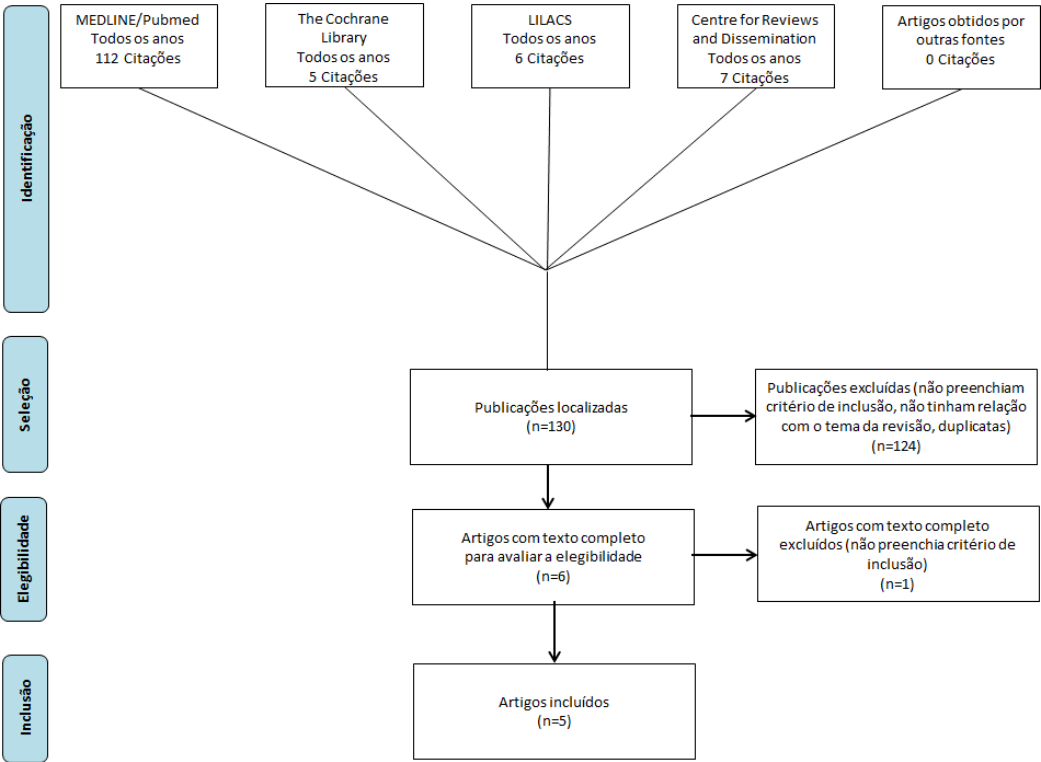


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Lindkleiv <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2018	(7)
Qin <i>et al.</i>	<i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i>	2018	(26)
Donaldson <i>et al.</i>	<i>Emergency Medicine Australasia</i>	2016	(27)
Wardlaw <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2014	(22)

5.5.2. Descrição dos estudos

Lindekleiv *et al.*, 2018

Uma revisão sistemática com metanálise foi conduzida pela *Cochrane Collaboration* (7) com objetivo de avaliar a efetividade e segurança da intervenção vascular percutânea comparada ao tratamento trombolítico endovenoso no tratamento do AVC isquêmico em fase aguda.

Intervenções vasculares percutâneas foram definidas como terapias intra-arteriais para o AVC que usam um dispositivo mecânico para a interrupção ou remoção de trombos. A intervenção pode consistir de manipulação da ponta do microcateter/fio guia dentro do trombo, ou pode incluir o uso de dispositivos.

O tratamento trombolítico endovenoso foi definido como uso de medicamentos trombolíticos endovenosos, que constituem o padrão de tratamento do AVC isquêmico agudo. Foram considerados alteplase (rtPA), uroquinase, pró-uroquinase recombinante, estreptoquinase e outros ativadores recombinantes do plasminogênio tecidual, como duteplase, lombroquinase, tenecteplase, reteplase e desmoteplase.

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, MEDLINE, Embase, *Science Citation Index* e em bases de registros de ensaios clínicos como *Stroke Trials Registry*, *US National Institutes of Health Ongoing Trials*, assim como em outras fontes para identificar futuras publicações, referências não publicadas, perspectivas e estudos em andamento. Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, que realizaram comparação direta entre as duas intervenções, com um total de 450 participantes.

A idade média dos participantes incluídos variou entre 58 e 68 anos. Foram randomizados 219 pacientes para o grupo de intervenção e 224 para o grupo controle sendo que 63% e 60% de cada grupo, respectivamente correspondem ao sexo masculino.

A

Tabela 7 apresenta as características dos estudos quanto ao tempo decorrido entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento, a intervenção e o controle utilizados.

Tabela 7. Características dos ECR incluídos na revisão sistemática quanto aos critérios de tempo, intervenção e controle. Adaptado de Lindekleiv, 2018.

Estudos	Ducrocq, 2005	Sem, 2009	SYNTHESIS Pilot, 2010	SYNTHESIS Expansion, 2013
Tempo entre o início dos sintomas e a intervenção	6 horas	3 horas	3 horas 6 horas em alguns casos no grupo da intervenção (neuroradiologia disponível/impedimentos)	4,5 horas
Intervenção	Uroquinase intra-arterial via microcateter	Trombectomia via microcateter e rtPA intra-arterial	Trombectomia via microcateter e rtPA intra-arterial	Trombectomia via microcateter e rtPA intra-arterial
Controle	Uroquinase endovenosa	rtPA endovenoso	rtPA endovenoso	rtPA endovenoso

Os desfechos primários avaliados foram a capacidade funcional ao final do período de acompanhamento dos pacientes, obtidos pela escala de Rankin modificada (mRS): desfechos favoráveis representados pelos graus 0 a 2 (independência funcional) e desfechos desfavoráveis representados pelos graus 3 a 6 (dependência funcional ou morte). Os desfechos secundários foram morte por todas as causas (durante as primeiras duas semanas e ao final do período de acompanhamento), hemorragia intracraniana sintomática (durante as primeiras duas semanas e ao final do período de acompanhamento), o Status vascular (*Cerebral Infarction Perfusion Categories*) e Escore de reperfusão (*Trombolysis In Myocardial Infarction – TIMI*).

Quando comparados os tratamentos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção vascular percutânea e o tratamento endovenoso quanto à independência funcional (mRS score 0 a 2), com risco relativo (RR) de 1,01 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,82 a 1,25, $p = 0,92$ (Figura 3). Não foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 58\%$, $p = 0,09$).

Outcome: 1 Modified Rankin scale score 0-2

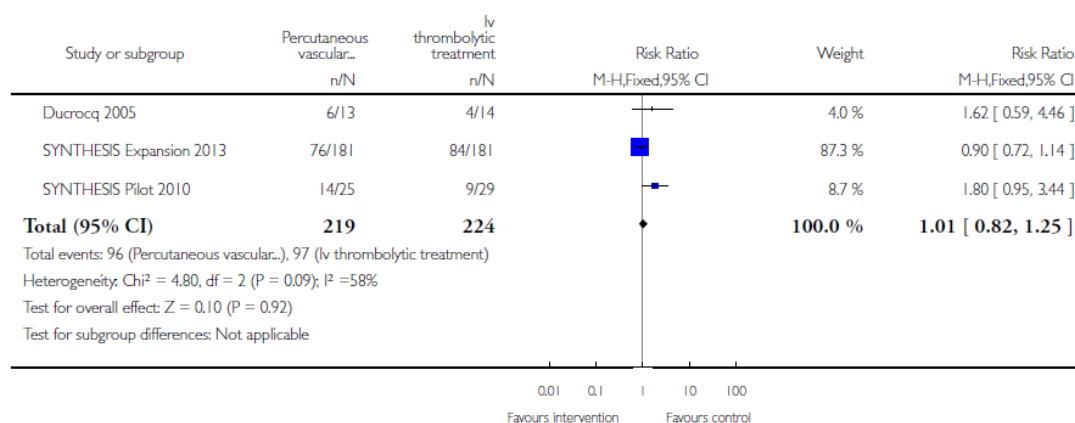


Figura 3. Gráfico em floresta para avaliação da independência funcional através da escala de Rankin modificada (mRS) graus 0 a 2. Adaptado de Lindekleiv 2018.

Ao final do período de acompanhamento, não houve diferença estatisticamente significativa para óbito entre os dois grupos (RR: 1,34; IC95%: 0,84–2,14; $p=0,21$; Figura 4). Os estudos não apresentaram heterogeneidade entre si ($I^2=0\%$, $p=0,72$).

Outcome: 3 All-cause death at the end of follow-up

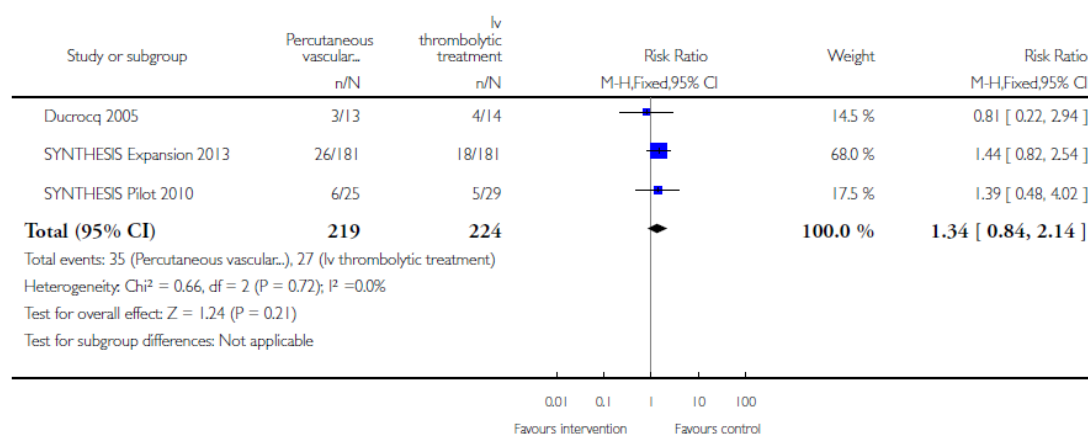


Figura 4. Gráfico em floresta para avaliação da morte por qualquer causa ao final do acompanhamento. Adaptado de Lindekleiv 2018.

Não houve diferença na proporção dos participantes que apresentaram hemorragia intracraniana sintomática entre os grupos comparados (RR: 0,99; IC95%: 0,50–1,95; $p=0,97$; Figura 5) e não foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2=0\%$, $p=0,57$).

Outcome: 5 Symptomatic intracranial haemorrhages within first 14 days

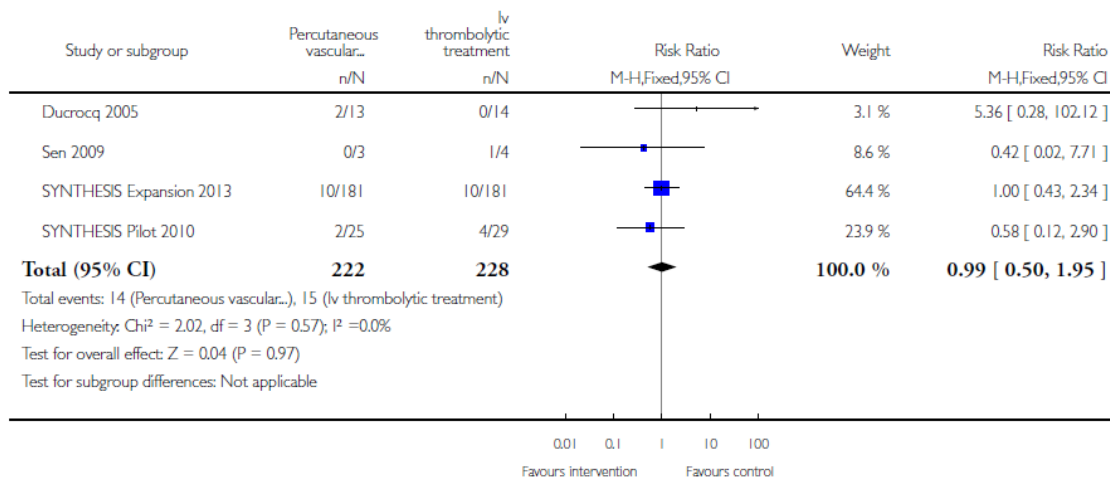


Figura 5. Gráfico em floresta para avaliação de hemorragia intracraniana dentro dos primeiros 14 dia após o procedimento. Adaptado de Lindekleiv 2018.

A metanálise conclui que as evidências mostram que não há diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção vascular percutânea e o tratamento trombolítico endovenoso em relação aos desfechos funcionais, risco de morte ou de hemorragia intracraniana.

Qin *et al.*, 2018

Uma revisão sistemática de estudos observacionais foi conduzida com o objetivo de avaliar as evidências disponíveis de mundo real em longo prazo para o tratamento de pacientes com AVC isquêmico, com rtPA endovenoso, comparado ao não tratamento com rtPA endovenoso. (26) Os desfechos avaliados foram a mortalidade por todas as causas (desfecho primário), readmissão hospitalar e taxas de independência (grau de incapacidade ou independência funcional).

Foram incluídos 6 estudos observacionais com 16.399 participantes, 5.739 no grupo tratado com rtPA IV e 10.660 pacientes não tratados com rtPA (Tabela 8). A mediana do tempo de acompanhamento dos estudos variou de 1 a 5,5 anos. Os estudos foram avaliados com qualidade moderada a alta pela escala de Newcastle-Ottawa.

A mortalidade por qualquer causa foi avaliada por todos os estudos e o modelo de efeitos randômicos demonstrou que pacientes tratados com rtPA endovenosa apresentam risco de

mortalidade mais baixo, de forma estatisticamente significativa (HR: 0,61; IC95%: 0,52 – 0,70; $p < 0,00001$; Figura 6), quando comparados aos pacientes não tratados com rtPA. Não houve heterogeneidade entre os estudos ($p = 0,57$; $I^2 = 0\%$).

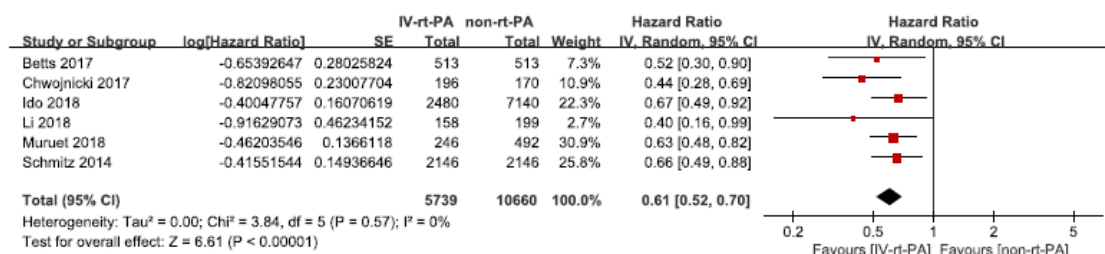


Figura 6. Gráfico em floresta para avaliação de mortalidade por qualquer causa no grupo tratado com rtPA endovenosa versus grupo não tratado com rtPA endovenosa. Adaptado de Qin 2018.

Para o desfecho de readmissão hospitalar, os resultados dos estudos provenientes do modelo de efeitos randômicos mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (HR: 0,90; IC 95%: 0,60–1,33; $p < 0,59$). Não ocorreu heterogeneidade entre os estudos ($P = 0,17$; $I^2 = 48\%$).

Quanto ao desfecho relacionado à independência também não foi verificada evidência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes (HR: 1,92; IC95%: 0,79 – 4,63; $p = 0,15$), com heterogeneidade entre os estudos analisados ($p = 0,11$; $I^2 = 60\%$). Os desfechos secundários foram reportados em 2 dos estudos cada, nesta metanálise, o que afeta a robustez dos resultados apresentados.

O estudo conclui que o tratamento com rtPA endovenosa está associado à redução da mortalidade em longo prazo em pacientes com AVC isquêmico, quando comparado ao não tratamento com rtPA endovenosa.

Tabela 8. Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudos	Betts 2017 (13)	Chwojncki 2017(24)	Ido 2018 (25)	Li & Wu 2018 (26)	Muruet 2018 (14)	Schmitz 2014 (15)
	Revisão retrospectiva de prontuários	Análise retrospectiva dos dados de pacientes hospitalizados em 3 centros especializados em AVC	Análise retrospectiva dos pacientes com AVC tratados na Geórgia**	Análise retrospectiva em hospital universitário	Análise prospectiva de pacientes da South London Stroke Register (SLSR)	Análise prospectiva – registro nacional na Dinamarca.
Tempo entre sintomas e intervenção	(tempo para chegar ao hospital) 78,9% (do total de pacientes incluídos) recebeu tratamento em 4 horas: 99,3% dos pacientes do grupo tratado; 58,3% dos pacientes do grupo controle*	Pacientes foram tratados em até 3 horas do início dos sintomas	Foram incluídos os pacientes que chegaram ao hospital em até 4,5 horas do início dos sintomas	Pacientes foram tratados em 4,5 horas após o início dos sintomas	Pacientes foram tratados em até 3 horas após o aparecimento dos sintomas, no início do estudo (2005) e estendido para 4,5 horas a partir de 2009.	De 3 a 4,5 horas: 10,9% do total de pacientes; 7,4% dos tratados; 14,5% dos não-tratados A partir de 4,5 horas: 20,4% do total de pacientes; 0% dos tratados; 40,6% dos não tratados Menos de 3 horas: 68,7% do total de pacientes ***
Intervenção	rtPA endovenoso	rtPA endovenoso	Alteplase endovenoso	rtPA endovenoso (alteplase)	Alteplase endovenoso	rtPA endovenoso

Controle	Não tratados com rtPA	Não tratados com rtPA (pacientes com contraindicação ao rtPA ou hospitalizados com mais de 3 horas, até 24 horas do início dos sintomas.)	Não tratados	Não tratados com rtPA (ácido acetil salicílico)	Não tratados	Não tratados com rtPA
<p>Betts 2017 (13) - * OBS: questionam o balanço entre riscos e benefícios do tratamento com rtPA IV com mais de 3 horas do início dos sintomas. Entre os pacientes do estudo que não apresentaram contraindicações para o rtPA, 87% dos que receberam o ativador foram tratados em menos de 3 horas.</p> <p>Ido 2018: ** Acompanhamento dos pacientes tratados por hospitais que fazem parte do Registro <i>Coverdell Acute Stroke Registry</i> da Georgia (GCASR), que é parte do Programa <i>Nacional Paul Coverdell Acute Stroke</i>, que monitora a qualidade do cuidado ao AVC no estado.</p> <p>Schmitz 2014: *** Informação obtida no material suplementar.</p>						

Donaldson *et al.*, 2016

Donaldson *et al.* (27) conduziram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar os danos e benefícios da trombólise endovenosa para pacientes com AVC isquêmico agudo presumido.

Foram incluídos ECR que avaliaram o tratamento realizado por trombólise endovenosa, independente do agente trombolítico, comparada ao placebo ou ao cuidado padrão estabelecido, em pacientes com AVC isquêmico agudo presumido, e que apresentaram pelo menos um dos desfechos de interesse para a revisão. As buscas foram feitas nas bases eletrônicas MEDLINE, Embase e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* até março de 2015.

A efetividade da trombólise foi avaliada em desfechos de capacidade funcional, hemorragia intracraniana sintomática, mortalidade precoce e mortalidade ao final do período de acompanhamento do estudo, utilizando metanálise de efeitos fixos.

Foram incluídos 26 estudos que randomizaram 10.431 participantes. Vinte e dois estudos compararam a trombólise intravenosa com placebo, e os quatro restantes utilizaram o cuidado padrão como comparador.

Apenas dois estudos descreveram efeito significativo favorável à trombólise intravenosa e cinco foram interrompidos após apresentarem danos ou falta de benefícios. Os agentes trombolíticos utilizados incluíram estreptoquinase, desmoteplase e rtPA.

A trombólise, utilizando qualquer agente trombolítico, comparada ao placebo, demonstrou evidência de melhora no *status* do desfecho funcional ($mRS \leq 3$) ao final do período do acompanhamento, com *odds ratio* (OR) de 1,14 (IC 95%: 1,04 – 1,25; $p = 0,004$; Figura 7). Não foi verificada heterogeneidade entre os agentes ($p = 0,13$).

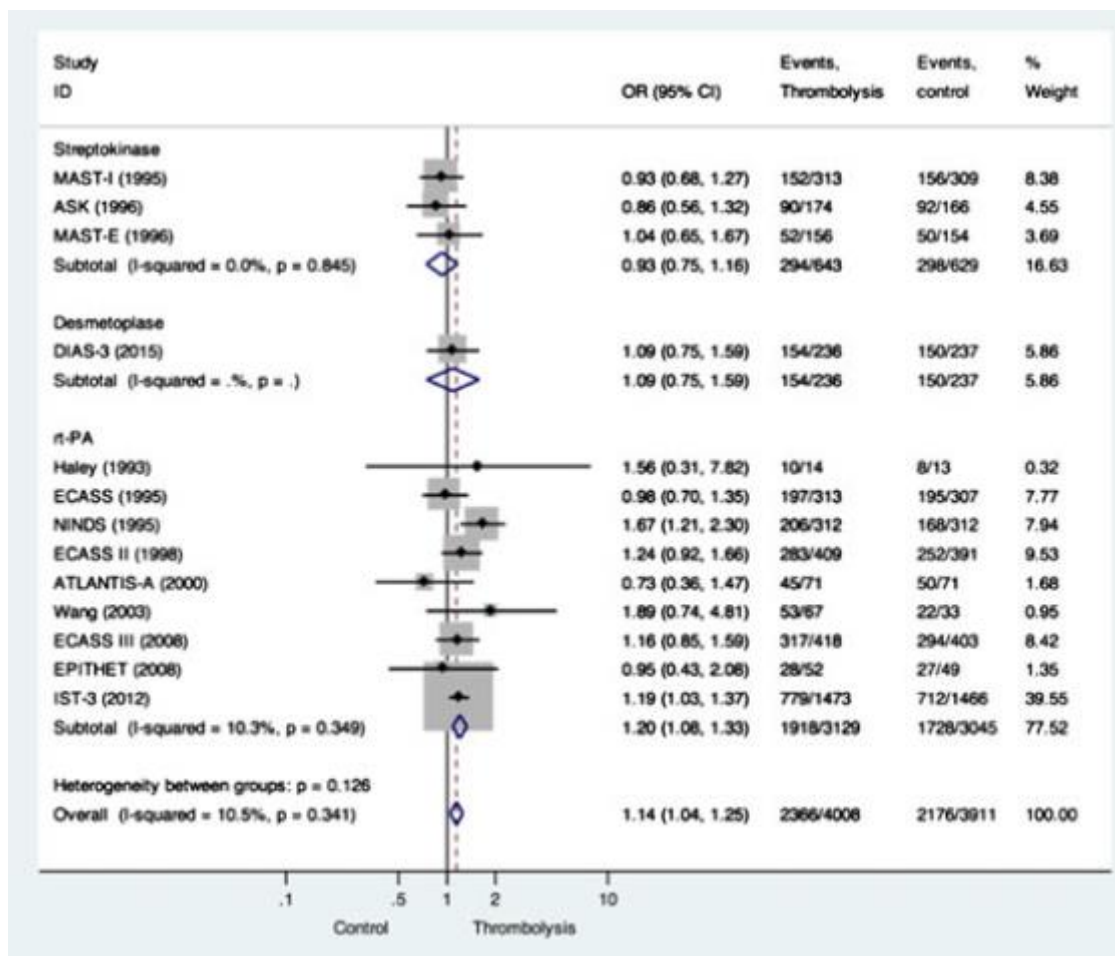


Figura 7. Gráfico em floresta para avaliação do efeito do agente trombolítico comparado ao grupo controle para o desfecho de bom status funcional ($mRS \leq 3$). Adaptado de Donaldson 2016.

Foi realizada metanálise considerando apenas os estudos que utilizaram rtPA em comparação ao placebo e resultado foi uma OR de 1,20, favorecendo de forma estatisticamente significativa o uso de rtPA (IC 95%: 1,08 – 1,33; $p = 0,001$; Figura 8 e Tabela 9).

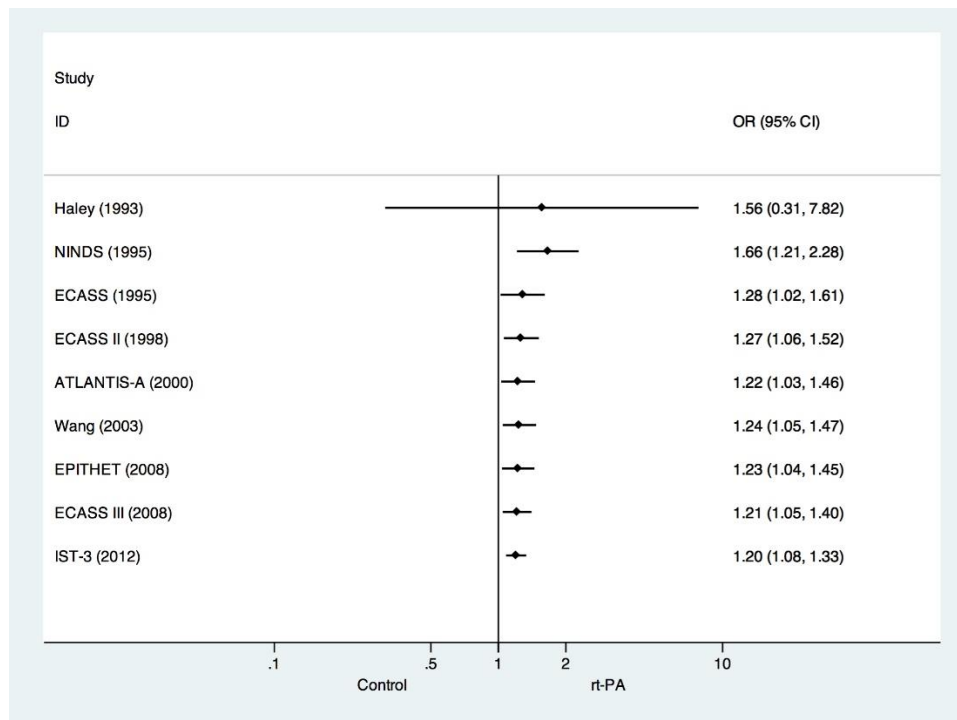


Figura 8. Gráfico em floresta para avaliação do efeito de rtPA comparado ao grupo controle para o desfecho de bom status funcional (mRS≤3). Adaptado de Donaldson 2016.

Foi demonstrado aumento significativo na incidência de hemorragia intracraniana sintomática, estimado em OR 4,28 (IC 95%: 3,34 – 5,48; $p < 0,0005$). A análise considerando apenas os estudos cujo tratamento foi realizado com rtPA, não demonstrou diferença significativa no efeito apresentado (OR: 4,22; IC95%: 3,16 – 5,62; $p < 0,0005$), conforme apresentado na Tabela 9.

Foi verificado aumento significativo na mortalidade precoce (<10 dias) com o uso dos agentes trombolíticos comparados ao controle, com um OR de 1,51 (IC 95% 1,27 – 1,78, $p < 0,0005$). O OR estimado para a comparação de rtPA *versus* controle, foi de 1,44 (IC 95% 1,18 – 1,77, $p < 0,0005$). Não foi verificada evidência de heterogeneidade entre os grupos ($p = 0,17$). Quanto à mortalidade ao final do período de acompanhamento do estudo, também foi demonstrado aumento da mortalidade associado à trombólise, estimado em OR 1,17 (IC 95% 1,06 – 1,30, $p = 0,003$), no entanto esse resultado não é consistente quando limitado aos estudos de rtPA, estimado em OR 1,04 (IC 95% 0,92 – 1,18, $p = 0,49$), quando não há evidência de aumento na mortalidade (Tabela 9).

Tabela 9. Análise combinada do efeito dos agentes trombolíticos comparados ao controle.
Adaptado de Donaldson 2016.

	Estudos	Participantes	OR (IC95%)	P	Varição do p entre os agentes
Bom desfecho funcional (mRS≤3)					
Qualquer trombolítico	13	7.919	1,14 (1,04–1,25)	0,004	0,13
rtPA	9	6.174	1,20 (1,08–1,33)	0,001	
Hemorragia intracraniana sintomática					
Qualquer trombolítico	21	9.749	4,28 (3,34–5,48)	<0,0005	0,08
rtPA	12	7.187	4,22 (3,16–5,62)	<0,0005	
Mortalidade precoce					
Qualquer trombolítico	16	7.684	1,51 (1,27–1,78)	<0,0005	0,176
rtPA	8	5.535	1,44 (1,18–1,77)	<0,0005	
Mortalidade no final do seguimento					
Qualquer trombolítico	22	9.826	1,17 (1,06–1,30)	0,003	0,002
rtPA	13	7.218	1,04 (0,92–1,18)	0,49	

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; rtPA: fator ativador de plasminogênio recombinante.

Não foi verificada alteração estatisticamente significativa nos resultados estimados, entre os diferentes intervalos de tempo, estabelecidos para o início do tratamento nos estudos incluídos, para os desfechos avaliados. As análises demonstraram evidências de aumento da mortalidade precoce e aumento na incidência de hemorragia intracraniana sintomática, mas foi verificado melhora do desfecho funcional para pacientes com AVC presumido, tratados com trombólise. Quanto aos resultados desfavoráveis, deve-se levar em consideração que a grande maioria dos estudos incluídos na metanálise utilizaram o placebo como comparador, o que não retrata a

realidade da prática clínica e acaba por desfavorecer dados de segurança da trombólise endovenosa.

Wardlaw *et al.*, 2014

Uma revisão sistemática com metanálise foi conduzida pela *Cochrane Collaboration* com o objetivo de determinar o quanto, e em quais circunstâncias, a terapia trombolítica pode ser efetiva e segura no tratamento do AVC isquêmico agudo. (22)

Foram incluídos ECR comparando a utilização de agentes trombolíticos com placebo ou controle aberto em pacientes com AVC isquêmico agudo. Todos os tipos de agentes trombolíticos foram incluídos (uroquinase, pro-uroquinase recombinante, estreptoquinase, rtPA incluindo alteplase, lumbroquinase e desmoteplase), independente de dose ou via de administração (intravenoso e intra-arterial). Os participantes dos estudos incluídos deveriam ter obrigatoriamente diagnóstico de AVC isquêmico agudo por TC ou ressonância magnética, sendo excluída hemorragia intracraniana prévia à randomização. Não foram incluídos estudos com comparador ativo ou associações dos agentes trombolíticos com outros agentes, em comparação ao placebo. Buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados *Cochrane Stroke Group's Trials Register*, Medline e Embase até novembro de 2013, assim como foram realizadas pesquisas em outras fontes pra identificar outras publicações de interesse.

Foram incluídos 27 estudos, com 10.239 pacientes randomizados e com dados disponíveis de 10.187 participantes. Quatro estudos utilizaram administração intra-arterial, enquanto o restante utilizou a via endovenosa. A maioria dos dados é proveniente dos estudos que iniciaram o tratamento em 6 horas após o início dos sintomas do AVC. Aproximadamente 44% dos estudos (70% dos participantes) foram testados com rtPA pela via endovenosa (12 estudos). Quatro estudos utilizaram a estreptoquinase. Seis estudos utilizaram uroquinase. Dois utilizaram pro-uroquinase e 3 utilizaram desmoteplase. Quanto à idade, 16% dos participantes apresentavam mais de 80 anos.

A terapia trombolítica, administrada principalmente em até 6 horas após a ocorrência do AVC, diminuiu significativamente a proporção de pacientes que morreram ou adquiriram dependência funcional (mRS 3 a 6) em 3 a 6 meses após o AVC (OR: 0,85; IC95%: 0,78 – 0,93). Por outro lado, o aumento do risco de hemorragia intracraniana sintomática foi notado, com OR de 3,75 (IC95%: 3,11 – 4,51), assim como o de mortalidade precoce (7 a 10 dias) (OR 1,69; IC 95% 1,44 – 1,98; $p < 0,00001$; 13 estudos – 7.458 participantes).

O início do tratamento em 3 horas após a ocorrência do AVC foi mais efetivo na redução do desfecho de morte ou dependência funcional (OR 0,66; IC 95% 0,56 – 0,79) sem qualquer aumento em desfechos que avaliaram mortalidade (OR 0,99; IC 95% 0,82 – 1,21; 11 estudos, 2187 participantes).

Os estudos que testaram especificamente o rtPA mostraram uma redução significativa em morte ou dependência funcional com o tratamento em 6 horas após o AVC, com heterogeneidade (OR: 0,84; IC95%: 0,77–0,93; P=0,0006; 8 estudos, 6.729 participantes). O tratamento em 3 horas após o AVC apresentou melhores resultados, e não apresentou heterogeneidade (OR: 0,65; IC95%: 0,54–0,80; P<0,0001; 6 estudos, 1.779 participantes).

O estudo concluiu que a terapia trombolítica administrada em até 6 horas após a ocorrência do AVC reduziu a proporção de mortes ou pessoas com dependência funcional. Os pacientes tratados nas primeiras 3 horas derivam substancialmente em mais benefícios do que com o tratamento tardio. Este benefício foi aparente apesar do aumento em hemorragia intracraniana sintomática, mortes em 7 a 10 dias, e mortes ao final do acompanhamento dos pacientes terem acontecido (com exceção dos estudos que utilizaram o rtPA, que não apresentou efeito sobre morte ao final do acompanhamento).

Wardlow *et al.* 2012

Foi conduzida revisão sistemática com metanálise que comparou ECR que avaliaram rtPA (alteplase) endovenosa em comparação ao controle em pacientes tratados em até 6 horas após o início do AVC isquêmico. (28)

Foram incluídos 12 estudos, com 7.012 pacientes, que avaliaram rtPA em comparação ao controle. A dose de rtPA utilizada foi de 0,6 mg/kg a 1,1 mg/kg. Os períodos de acompanhamento foram de 1 mês em dois estudos, 6 meses em um dos estudos e 3 meses no restante dos estudos incluídos. Todos os ensaios incluíram pacientes que receberam aspirina previamente ao AVC. Heparina subcutânea foi permitida em 24hs de rtPA em três estudos, e medicamentos antitrombóticos não foram permitidos até 24 horas após a administração de rtPA em outros. Não foram fornecidos dados de todos os desfechos em todos os estudos, mas os dados disponíveis foram utilizados. Os riscos de vieses nos estudos foram considerados baixos. As características dos estudos individuais incluídos na revisão sistemática estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10. Características dos estudos incluídos na RS.

	Tempo entre início dos sintomas e intervenção	Intervenção	Comparador	Tempo total de acompanhamento
Mori et al., 1992	<6 horas	rt-PA	placebo	1 mês
JTSG, 1993	<6 horas	rt-PA	placebo	1 mês
Haley et al., 1993	<3 horas	rt-PA	placebo	3 meses
ECASS,1995	6 horas	rt-PA	placebo	3 meses
NINDS, 1995	3 horas	rt-PA	placebo	3 meses
ECASS II, 1998	6 horas	rt-PA	placebo	3 meses
ATLANTIS A, 2000	6 horas	rt-PA	placebo	3 meses
ATLANTIS B, 1999	5 horas (maioria)	rt-PA	placebo	3 meses
ECASS 3, 2008	3 a 4,5 horas	rt-PA	placebo	3 meses
Wang et al., 2003	6 horas	rt-PA	Placebo (aberto)	3 meses
EPITHET,2008	3 a 6 horas	rt-PA	placebo	3 meses
IST-3 2012	6 horas	rt-PA	Placebo (aberto)	6 meses

Foram avaliados os desfechos que ocorreram em 7 dias, como morte por todas as causas, hemorragia intracraniana fatal, morte não relacionada à hemorragia intracraniana, hemorragia intracraniana sintomática (definida como o agravamento do estado neurológico com o aparecimento de nova hemorragia em imagem do cérebro, suficiente para causar deterioração neurológica), e edema por infarto sintomático (agravamento do estado neurológico com maior edema devido ao infarto aparente em exame de imagem). Também foram avaliados os desfechos ao final do período de acompanhamento, incluindo morte entre 7 dias e o final do período, número total de mortes por todas as causas, sobrevida e desfechos favoráveis (definidos como mRS ou *Oxford Handicap Score* [OHS] 0-1), sobrevida e independência (definidos como mRS ou OHS 0-2) e dependência (definidos como mRS ou OHS 3-5).

O rtPA administrado em até 6 horas após o início do AVC aumentou significativamente o OR relacionado aos pacientes vivos e independentes funcionais (mRS 0–2) ao final do acompanhamento e 46,3% (1.611 de 3.483) dos pacientes que receberam rtPA vs. 42,1% (1.434 de 3.404) do grupo controle apresentaram OR de 1,17 (IC95%: 1,06 – 1,29; p=0,001), com um aumento absoluto de 42 por 1.000 indivíduos tratados (IC95%: 19-66), e desfechos favoráveis (mRS 0 – 1) com aumento absoluto de 55 por 1.000 indivíduos tratados (IC95%: 33-77).

Entre pacientes tratados em até 3 horas após o AVC com mRS 0-1, 31,6% do grupo que recebeu rtPA comparado a 22,9%, do grupo controle, obtiveram um desfecho favorável com OR 1,61 (IC95%: 1,30–1,90; $p < 0,0001$) com benefício absoluto de 87 por 1000 indivíduos tratados (IC95%: 46-128). Entre os pacientes com mRS 0-2, 40,7% do grupo tratado com rtPA vs. 31,7% do grupo controle apresentaram OR de 1,53 (IC95%: 1,26–1,86; $p < 0,0001$), com benefício absoluto de 90 por 1000 indivíduos tratados (IC95%: 46-135). Em relação aos pacientes tratados entre 3 e 6 horas após o AVC, 47,5% dos pacientes que receberam rtPA e 45,7% do grupo controle obtiveram mRS 0-2 e um aumento absoluto de 18 em 1000 indivíduos tratados. A diferença de OR entre os subgrupos, tratados em 3 horas e os tratados entre 3 e 6 horas, foi significativa ($\chi^2 = 9,49$ - graus de liberdade (df) 2, $p = 0,002$). No subgrupo tratado em 3 horas ocorreram 15 mortes por 1000 indivíduos tratados, enquanto no subgrupo tratado entre 3 e 6 horas 18 mortes por 1000 indivíduos tratados. A diferença entre os grupos não foi significativa ($\chi^2 = 3,20$ - df 2, $p = 0,07$). Não foi observada diferença entre os subgrupos tratados em até 3 horas e entre 3 e 6 horas após o AVC em relação ao OR de hemorragia intracraniana sintomática.

Os estudos que apresentaram dados de morte em 7 dias demonstraram que 8,9% (250 pacientes em 2807) dos pacientes tratados com rtPA e 6,4% vs. (174 pacientes em 2.728) OR 1,44 (IC95%: 1,18–1,76; $p = 0,0003$), do grupo controle morreram nesse período, um aumento absoluto de 25 mortes por 1000 indivíduos tratados. Ao final do período de acompanhamento o aumento não foi mantido (679/3548 [19,1%] vs. 640/3464 [18,5%] respectivamente, OR 1,06 (IC95%: 0,94–1,20; $p = 0,33$). Os dados disponíveis demonstraram que 3,6% dos pacientes que receberam rtPA e 0,6% dos pacientes do grupo controle, morreram em sete dias, devido à hemorragia intracraniana. Um aumento absoluto de 29 mortes por 1000 pacientes. Não há evidência que o rtPA tenha aumentado o número de mortes, em sete dias, por outras causas, sendo a hemorragia intracraniana fatal a principal causa de mortes precoces com o tratamento trombolítico. Estes dados foram observados cinco estudos incluídos.

As evidências indicam que o tratamento com rtPA aumentou a proporção de pacientes que se mantiveram vivos com desfechos favoráveis e vivos e independentes ao final do período de acompanhamento. Os dados reforçam a evidência prévia sobre o tratamento precoce, após a manifestação do AVC isquêmico, ser mais efetivo, apesar de alguns pacientes se beneficiarem até 6 horas após o AVC.

Tabela 11. Resumo das principais características dos estudos incluídos.

Autor, data	Lindekleiv 2018 (7)	Qin 2018 (26)
País onde estudo foi realizado	N/A	N/A
Desenho	Revisão sistemática de ECR com metanálise	Revisão sistemática de estudos de mundo real com metanálise
População	Pacientes com AVC isquêmico em fase aguda	Pacientes com AVC isquêmico em fase aguda
Intervenção e comparadores	Intervenção vascular percutânea vs. tratamento trombolítico EV	Tratamento com rtPA EV vs. não tratamento com rtPA EV
Desfechos	<p>Primário: Capacidade funcional ao final do acompanhamento (mRS 0 a 2 [independência funcional] ou de 3 a 6 [dependência funcional ou morte]).</p> <p>Secundários: morte por todas as causas, hemorragia intracraniana sintomática, status vascular e escore de reperfusão.</p>	<p>Primário: Mortalidade por qualquer causa.</p> <p>Secundários: taxa de readmissão hospitalar e taxa de independência.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção vascular percutânea e o tratamento EV quanto à independência funcional (RR: 1,01; IC95%: 0,82-1,25; p=0,92). - Não houve diferença estatisticamente significativa para óbito entre os dois grupos (RR: 1,34; IC95%: 0,84–2,14; p=0,21). - Não houve diferença na proporção dos participantes que apresentaram hemorragia intracraniana sintomática entre os grupos comparados (RR: 0,99; IC95%: 0,50–1,95; p=0,97). - A metanálise conclui que as evidências mostram que não há diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção vascular percutânea e o tratamento trombolítico EV em relação aos desfechos funcionais, risco de morte ou de hemorragia intracraniana. 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso de rtPA EV foi associado a menor risco de mortalidade (HR:0,61; IC95%: 0,52-0,70; P < 0,00001) - Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à readmissão hospitalar (HR: 0,90; IC 95%: 0,60–1,33; p<0,59). - Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à independência (HR: 1,92; IC95%: 0,79 – 4,63; p= 0,15). - O estudo conclui que o tratamento com rtPA EV está associado à redução da mortalidade em longo prazo em pacientes com AVC isquêmico, quando comparado ao não tratamento com rtPA EV.

Autor, data	Lindekleiv 2018 (7)	Qin 2018 (26)
Limitações	Os estudos incluídos apresentam diferenças em relação ao tempo entre sintomas e intervenção (Δt : 3 a 6 horas). Um dos estudos utilizou a uroquinase, não comercializada no Brasil. A evidência foi considerada de baixa qualidade devido à quantidade limitada de informações dos estudos e ao risco de viés atribuído ao fato dos participantes e médicos não estarem cegados. Heterogeneidade considerável provavelmente está presente.	Os estudos não apresentam claramente o critério de inclusão quanto ao tempo entre o início dos sintomas e o tratamento.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	2A/B

AVC: acidente vascular cerebral; ECR: ensaio clínico randomizado; EV: endovenoso; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; mRS: escala de Rankin modificada; N/A: não se aplica; RR: risco relativo; RS: revisão sistemática; rtPA: ativador do plasminogênio tecidual recombinante.

Tabela 11. Resumo das principais características dos estudos incluídos (continuação).

Autor, data	Donaldson 2016 (27)	Wardlaw 2014 (22)	Wardlaw 2012 (28)
País onde estudo foi realizado	N/A	N/A	N/A
Desenho	Revisão sistemática de ECR com metanálise	Revisão sistemática de ECR com metanálise	Revisão sistemática de ECR com metanálise
População	Pacientes com AVC isquêmico agudo presumido	Pacientes com AVC isquêmico agudo	Pacientes com AVC isquêmico agudo
Intervenção e comparadores	Trombólise EV, independente do agente trombolítico, vs. placebo ou cuidado padrão estabelecido	Agentes trombolíticos (uroquinase, pro-uroquinase recombinante, estreptoquinase, rtPA, desmoteplase, independente de dose ou via de administração) vs. placebo ou controle aberto.	rtPA EV (alteplase) vs. placebo ou controle aberto.
Desfechos	Primário: capacidade funcional ao final do acompanhamento (mRS≤3). Secundários: hemorragia intracraniana sintomática, mortalidade precoce e mortalidade ao final do período de acompanhamento.	Primário: Morte ou dependência funcional (mRS: 3 a 6). Secundários: morte por qualquer causa em até 10 dias, hemorragia intracraniana sintomática, entre outros.	Desfechos precoces (até 7 dias): morte por qualquer causa, hemorragia intracraniana, entre outros. Desfechos ao final do acompanhamento: morte, sobrevida e desfechos favoráveis (mRS ou OHS 0-1), sobrevida e independência (mRS ou OHS 0-2) e dependência (mRS ou OHS 3-5).

Autor, data	Donaldson 2016 (27)	Wardlaw 2014 (22)	Wardlaw 2012 (28)
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - A trombólise, com qualquer agente trombolítico, mostrou melhora no status funcional (OR: 1,14; IC95%: 1,04-1,25; p= 0,004). - Subanálise apenas com rtPA favoreceu o uso de rtPA para melhor do desfecho funcional (OR: 1,20; IC95%: 1,08–1,33; p= 0,001). - Houve aumento na incidência de hemorragia intracraniana sintomática com a trombólise EV (OR: 4,28; IC95%: 3,34–5,48; p<0,0005). - Houve aumento na mortalidade precoce (<10 dias) com o uso dos agentes trombolíticos comparados ao controle (OR: 1,51; IC95%: 1,27–1,78; p<0,0005). O OR para rtPA vs. controle, foi de 1,44 (IC 95%: 1,18 – 1,77, p<0,0005). - Houve aumento da mortalidade ao final do acompanhamento (OR: 1,17; IC95%: 1,06–1,30; p=0,003), no entanto esse resultado não é consistente quando limitado aos estudos de rtPA, quando não há evidência de aumento na mortalidade (OR: 1,04; IC95%: 0,92–1,18; p=0,49). 	<ul style="list-style-type: none"> - Análise realizada para o subgrupo em uso de rtPA mostrou redução significativa em morte ou dependência funcional com o tratamento em 6 horas após o AVC (OR: 0,84; IC95%: 0,77–0,93; P=0,0006). O tratamento em 3 horas apresentou melhores resultados (OR: 0,65; IC95%: 0,54–0,80; P<0,0001). - Houve aumento do risco de hemorragia intracraniana sintomática (OR: 3,75; IC95%: 3,11-4,51), e de mortalidade precoce (7 a 10 dias; OR 1,69; IC 95% 1,44-1,98; p < 0,00001) vs. placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - O rtPA aumentou significativamente o número de pacientes vivos e independentes funcionais (mRS 0–2) ao final do acompanhamento (OR: 1,17; IC95%: 1,06–1,29; p=0,001). - Houve mais mortes em 7 dias com uso de rtPA (OR: 1,44; IC95%: 1,18–1,76; p=0,0003). Ao final do acompanhamento o aumento não foi mantido (OR 1,06; IC95%: 0,94–1,20; p=0,33). <p>As evidências indicas que o tratamento com rtPA aumentou a proporção de pacientes que se mantiveram vivos com desfechos favoráveis e vivos e independentes ao final do período de acompanhamento.</p>

Autor, data	Donaldson 2016 (27)	Wardlaw 2014 (22)	Wardlaw 2012 (28)
Limitações	<p>A grande maioria dos estudos incluídos na metanálise utilizaram o placebo como comparador, o que não retrata a realidade da prática clínica e acaba por desfavorecer dados de segurança da trombólise endovenosa. Não é apresentada uma definição do cuidado usual ou cuidado padrão. Os agentes trombolíticos utilizados incluíram, desmoteplase, uroquinase e rtPA. Porém, a RS mostra análises realizadas apenas para o subgrupo em uso de rtPA.</p> <p>Houve variação em relação ao tempo entre sintomas e intervenção (Δt: 3 a 6 horas).</p>	<p>Não foram incluídos estudos com comparadores ativos, o que não retrata a realidade da prática clínica e pode desfavorecer dados de segurança da trombólise EV.</p> <p>Outros trombolíticos eram permitidos, porém 44% dos estudos (70% dos participantes) foram testados com rtPA pela via endovenosa (12 estudos) e a RS mostra resultados apenas para o subgrupo em uso de rtPA.</p> <p>O tempo entre sintomas e intervenção está acima do preconizado pelas diretrizes nacionais (Δt até 6 horas), porém, ao ampliar o tempo, os resultados se tornam ainda mais conservadores.</p>	<p>Não foram incluídos estudos com comparadores ativos, o que não retrata a realidade da prática clínica e pode desfavorecer dados de segurança da trombólise EV.</p> <p>O tempo entre sintomas e intervenção está acima do preconizado pelas diretrizes nacionais (Δt até 6 horas), porém, ao ampliar o tempo, os resultados se tornam ainda mais conservadores.</p>
Nível de evidência/Grau de recomendação	1A/A	1A/A	1A/A

AVC: acidente vascular cerebral; ECR: ensaio clínico randomizado; EV: endovenoso; IC: intervalo de confiança; mRS: escala de Rankin modificada; N/A: não se aplica; OHS: Oxford Handicap Score; OR: odds ratio; RS: revisão sistemática; rtPA: ativador do plasminogênio tecidual recombinante.

5.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme detalhado na Tabela 12.

Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Status funcional	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Mortalidade em curto e longo prazos	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Hemorragia intracraniana	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

5.6. Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

5.6.1. Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 29 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 3 citações para leitura na íntegra. Todas as 3 foram consideradas elegíveis e incluídas nesta revisão (Figura 9; Tabela 13).

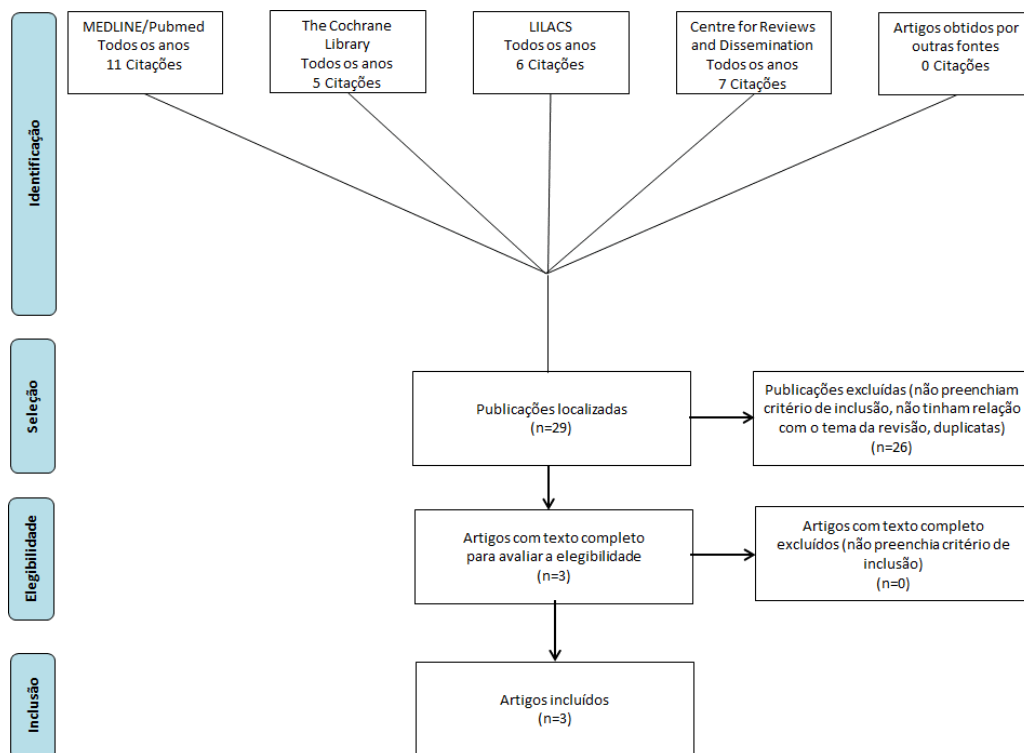


Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 13. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Rai <i>et al.</i>	<i>J NeuroIntervent Surg</i>	2014	(29)
Yan <i>et al.</i>	<i>Neurological Research</i>	2014	(30)
Araújo <i>et al.</i>	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>	2010	(31)

5.6.2. Descrição dos estudos selecionados

Rai et al., 2014

Uma análise econômica foi conduzida com o objetivo de comparar o tratamento do AVC isquêmico agudo de grandes vasos com rtPA (alteplase) endovenosa versus intravascular, sob a perspectiva hospitalar nos EUA. (29)

Para obter uma comparação precisa, os pacientes que receberam os dois tratamentos não foram incluídos na análise. A terapia intravascular incluiu trombectomia mecânica, trombólise intra-arterial local ou ambas. Pacientes elegíveis para trombólise endovenosa receberam rt-PA endovenoso, de acordo com o preconizado por diretrizes padrão. Pacientes não elegíveis ao tratamento endovenoso foram avaliados para terapia intravascular com base em critérios clínicos e de imagem, incluindo imagens de perfusão fisiológicas. A oclusão de grandes vasos foi definida como oclusão do ramo terminal da artéria carótida interna ou da artéria cerebral média, seja o tronco principal ou os ramos da bifurcação.

Taxas, custos e pagamentos hospitalares foram analisados para 265 pacientes que receberam tratamento, divididos em intravascular (n = 141) e grupo endovenoso (n = 124). O ganho ou perda líquida foram calculados como a diferença entre os pagamentos recebidos e o custo total.

As taxas, custos e pagamentos foram significativamente maiores para o tratamento intravascular do que para o grupo com tratamento endovenoso ($p < 0,0001$ para todos; Figura 10). O tempo de permanência foi inversamente relacionado ao ganho/perda líquida ($p < 0,0001$). O resultado favorável foi associado a um ganho líquido de US\$ 3.853 (\pm US\$ 21.155) e o resultado ruim com um déficit líquido de US\$ 2.906 (\pm \$ 15.088) ($p = 0,003$).

Não houve diferença no tempo de hospitalização com base na mortalidade intra-hospitalar para o grupo intravascular, mas os pacientes que morreram no grupo endovenoso mostraram tempo significativamente menor de permanência do que aqueles que sobreviveram ($p = 0,04$). O resultado favorável de 42,3% no grupo intravascular foi significativamente maior do que os 29,4% no grupo endovenoso ($p = 0,03$).

O estudo concluiu que a terapia intravascular foi associada a maior custo do que a trombólise endovenosa em pacientes com AVC isquêmico agudo de grandes vasos.

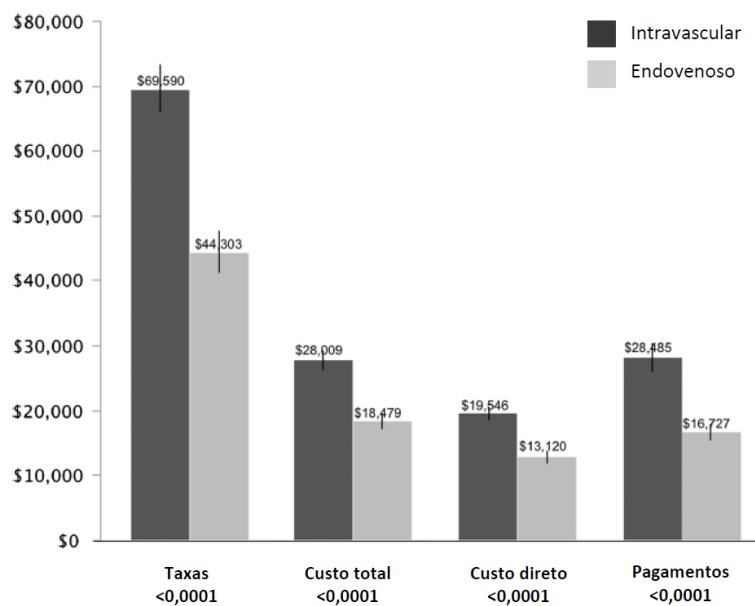


Figura 10. Taxas, custo total, custo direto e pagamentos representados para o tratamento intravascular e para o tratamento endovenoso. As barras representam o valor médio e as linhas verticais o desvio padrão da média. Adaptado de Rai 2014.

Yan et al., 2014

Uma análise retrospectiva foi realizada a partir de dados de prontuários de pacientes hospitalizados por AVC isquêmico agudo e recebendo tratamento com ou sem rtPA (até 6 horas após o AVC), de janeiro de 2006 a dezembro de 2008. (30) O objetivo do estudo foi de realizar uma avaliação farmacoeconômica da trombólise com rtPA para o manejo AVC isquêmico agudo em um hospital terciário na China. O grupo de tratamento conservador foi pareado (1: 1) para idade, sexo, fatores de risco, escala de coma de Glasgow e *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Os dois grupos foram comparados quanto aos desfechos clínicos no décimo quarto dia. As utilidades foram estimadas a partir das pontuações e custos da mRS. Todos os dados de custo refletiram valores de 2006-2008. Um total de 152 pacientes foram incluídos no estudo (76 pacientes em cada grupo). Não foram encontradas diferenças na taxa de mortalidade entre esses dois grupos no dia 14.

O grupo com uso de rtPA teve um custo de farmácia mais elevado ($¥ 13.065 \pm 4.197$ versus $¥ 9.622 \pm 5.439$; $P < 0,002$) em comparação com o grupo conservador, mas o custo total não foi significativamente diferente. Comparada ao tratamento conservador, a terapia com rtPA foi

associada ao custo incremental de ¥ 4.122 com 0,04 utilidades ganhas, gerando uma razão de custo-efetividade incremental de ¥ 103.050 (US\$ 14.231) por utilidade ganha. A análise de sensibilidade univariada mostrou que os resultados foram mais sensíveis à utilidade.

Os autores concluíram que o tratamento com rtPA intravenoso foi associado com deficiências mais baixas dos pacientes, menos dias de hospitalização e custos totais comparados com a terapia conservadora para o manejo do AVC isquêmico agudo.

Araújo et al., 2010

Uma análise de custo-efetividade sobre a trombólise no AVC isquêmico agudo (até três horas após o início dos sintomas), comparando o tratamento com alteplase versus tratamento conservador, foi conduzida, sob a perspectiva do SUS. (31)

Um modelo de análise de decisão foi desenvolvido para comparar os dois tratamentos (Figura 11). Ciclos foram considerados, durante os quais pacientes poderiam transitar entre cinco estágios de incapacidade pós-AVC, baseados na escala mRS. A probabilidade de apresentar hemorragia intracerebral no primeiro ano foi obtida do ensaio NINDS. Para os anos subsequentes, ciclos de um ano foram considerados, para contabilizar a mortalidade dos pacientes. O desfecho foi expresso em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Tanto os custos diretos quanto os indiretos foram considerados na análise. Custos e desfecho foram descontados em 5% ao ano.

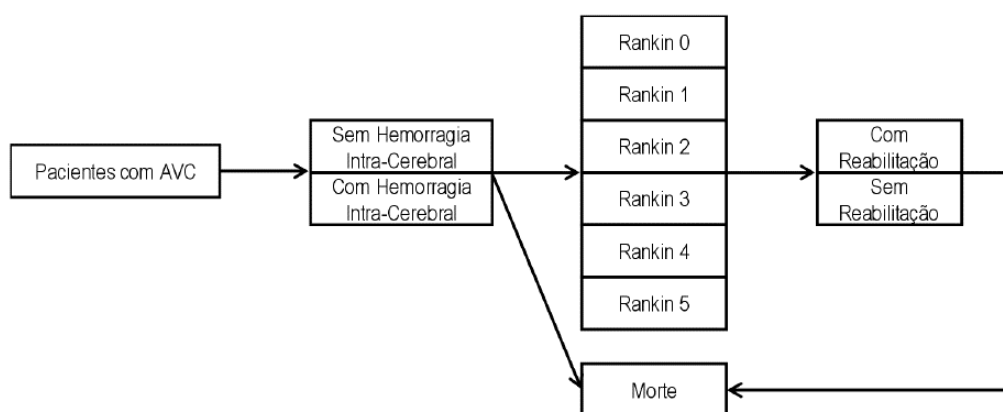


Figura 11. Estrutura do modelo de Markov. Adaptado de Araújo 2010.

No primeiro ano, o QALY ganho foi de 0,06 para ambos os gêneros, com custo incremental de R\$ 2.558 para homens e R\$ 2.312 para mulheres. A razão de custo-efetividade incremental em um ano foi de R\$ 40.539/QALY (USD 28.956) para homens e R\$ 36.640/QALY (USD 26.171) para mulheres. Após o segundo ano, o tratamento com alteplase reduziu o custo do tratamento.

O estudo concluiu que a terapia trombolítica com alteplase nas primeiras três horas após o AVC pode mudar a história natural da doença e é custo-efetiva no cenário do SUS.

5.7. Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO, ou provenientes de mídias não recomendadas, segundo Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (25) Tais estudos são considerados como fonte de informação adicional.

Cabral 2016

No contexto nacional, Cabral *et al.*, 2016 (32) elaboraram um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de comparar o status funcional dos pacientes com AVC isquêmico após três meses do tratamento com trombectomia intra-arterial ou com trombólise endovenosa em Joinville, Santa Catarina, Brasil. Os dados para a confecção deste estudo foram extraídos do Registros de AVC de Joinville. Os dois grupos pertencentes a esta avaliação foram constituídos por: (1) pacientes tratados apenas com trombólise endovenosa e (2) pacientes que receberam trombectomia intra-arterial associada à trombólise endovenosa.

O protocolo de trombólise venosa utilizado foi o proposto pela SBDCV e a gravidade clínica foi avaliada escala de AVC do *National Institutes of Health* (NIH). Uma TC foi realizada com a finalidade não só determinar a elegibilidade do paciente, mas também de avaliar a extensão das lesões por meio do escore ASPECTS (do inglês, *Alberta Stroke Program Early CT score*). Foram registrados também o intervalo de tempo entre o início dos sintomas até chegada no hospital e entre a chegada no hospital até a administração do rtPA. Em relação à trombectomia intra-arterial, os critérios de inclusão foram pacientes ≥ 18 anos, sem de síndrome lacunar ou infarto cerebral (avaliado pela classificação de OCSF, responsável por classificar os subtipos de AVC), ou obstrução de pequenas artérias (avaliada pela classificação TOAST, responsável por determinar

a etiologia do AVC). O procedimento foi realizado via artéria femoral, sendo guiado via imagem, tendo cateteres como instrumentos de auxílio para a realização da chegada e da remoção do trombo. O método de retirada aplicado foi o uso de aspiração do trombo da área onde o mesmo estava alojado.

A trombólise endovenosa foi realizada com rtPA em 4,5 horas após o início dos sintomas do AVC. A trombólise associada à trombectomia intra-arterial, em até 6 horas após o início dos sintomas.

O desfecho primário do estudo foi definido como revascularização completa do tecido afetado, tendo como o score mTICI (escore de modificado de trombólise no infarto cerebral, do inglês *modified Trombolysis in Cerebral infarction*) 2b à 3¹. Outro desfecho analisado pelos autores do estudo é o grau de incapacidade ou de dependência em atividades cotidianas, onde é avaliado pela mRS.²

Um total de 81 pacientes foram registrados no grupo tratado apenas com trombólise endovenosa, no período compreendido entre janeiro de 2009 e dezembro de 2011 e 31 pacientes incluídos no grupo tratado com trombectomia associada com trombólise endovenosa, entre os meses de janeiro de 2012 e novembro de 2014. No grupo apenas trombólise, 1 paciente foi excluído por não possuir ≥ 18 anos, 9 foram excluídos por apresentarem síndrome lacunar e 5 foram excluídos por apresentarem escore < 11 na escala do NIH.

Em relação ao grupo submetido à trombectomia arterial, 81% dos pacientes receberam também a trombólise endovenosa. Após a realização do procedimento de trombectomia arterial, 71% dos pacientes apresentaram uma revascularização da área considerada boa ou completa (escore mTICI: 2b ou 3). O aparecimento de hemorragia intracraniana sintomática não apresentou diferença entre os grupos de tratamento (grupo trombólise endovenosa: 12% *versus* grupo trombectomia: 10%; $p = 1,000$). Apenas um paciente apresentou ruptura arterial durante o procedimento de trombectomia intra-arterial.

Os resultados favoráveis a mRS (de 0 a 2), ou seja, desfecho de independência funcional, foram relatados em 31% dos pacientes pertencentes ao grupo de trombectomia intra-arterial *versus* 31% dos pacientes tratados apenas com trombólise endovenosa (OR: 2,14; IC 95%: 0,92 a 4,99),

¹ Classifica a revascularização do tecido em 5 graus: 0 – sem perfusão; 1 – perfusão após a obstrução inicial, porém apresentando pouca perfusão distal; 2a – perfusão parcial com menos da metade da distribuição vascular da artéria obstruída; 2b – perfusão parcial com metade ou mais da distribuição vascular da artéria obstruída; 3 – perfusão completa com todos os ramos distais preenchidos.

² Variação de 0 (sem sintomas) a 6 (morte).

após um mês da realização dos tratamentos. Após 90 dias, os resultados favoráveis a mRS apresentaram uma melhora em ambos os grupos, sendo 55% no grupo de trombectomia arterial *versus* 37% no grupo trombólise endovenosa (OR: 2,11; IC 95%: 0,91 a 4,87; Figura 12).

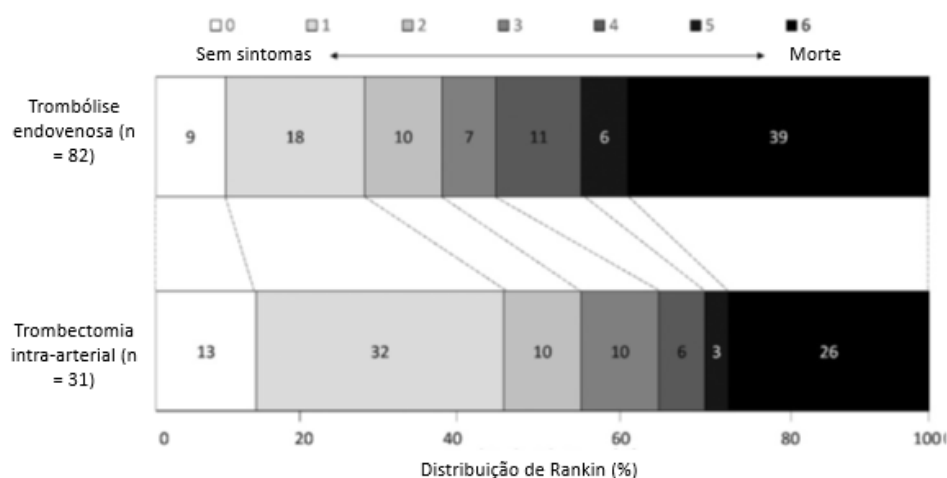


Figura 12. Escore da escala Rankin modificada em 90 dias entre os tratamentos apenas com trombólise endovenosa *versus* trombectomia intra-arterial associada com trombólise endovenosa em pacientes com AVC isquêmico. Adaptado de Cabral, 2016.

A Tabela 14 apresenta os resultados para os desfechos em 30 e 90 dias.

Tabela 14. Desfechos aos 30 e 90 dias. Cabral, 2005.

Desfecho	rtPA intravenoso (n= 82)	Trombectomia intra- arterial (n=31)	<i>Odds ratio</i> (IC 95%) *
mRS - 30 dias, n (%)			
0-1	19 (23,2) ^a	10 (32,3)	1,58 (0,64 a 3,93)
0-2	25 (30,5)	15 (48,4)	2,14 (0,92 a 4,99)
3-5	29 (35,4)	9 (29,0)	0,75 (0,31 a 1,84)
6	28 (34)	7 (23)	0,56 (0,22 a 1,47)
mRS - 90 dias, n (%)			
0-1	22 (27,2)	14 (45,2)	2,25 (0,95 a 5,31)
0-2	30 (37,0)	17 (54,8)	2,11 (0,91 a 4,87)
3-5	20 (24,4)	6 (19,4)	0,74 (0,27 a 2,07)
6	32 (39)	8 (26)	0,54 (0,22 a 1,36)
mRS - 90 dias, valor <i>p</i>^a			
Mediana (IQR)	4 (1 a 6)	2 (1 a 6)	0,065
Fatalidade 90 dias, n (%)	32 (39)	8 (26)	0,270

*Valores ajustados por regressão logística; ^a test de Mann-Whitney

Os autores concluem que os dados do estudo representam um pequeno passo à frente no corpo de evidências para o uso de terapia de reperfusão endovascular no tratamento do AVC isquêmico agudo.

6. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

A alteplase é utilizada para aplicação do protocolo de trombólise endovenosa e possui registro ativo na ANVISA/MS sob o número de registro 1036700490023. (2)

Atualmente, alteplase é aprovado pelas agências *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, *Therapeutic Goods Administration* (TGA) da Austrália e *European Medicines Agency* (EMA), nas respectivas datas: fevereiro de 2015, janeiro de 2011 e novembro de 2002. Em relação a sua recomendação, alteplase é indicado para o tratamento de indivíduos com AVC isquêmico agudo. (35–37)

De acordo com o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o alteplase é recomendado para o tratamento do AVC isquêmico em adultos, se: (38)

- Tratamento iniciado o mais precoce possível, preferencialmente dentro de 4,5 horas do início dos sintomas;
- Hemorragia intracraniana tiver sido excluída através de técnicas apropriadas de exames de imagem.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este parecer técnico-científico foi elaborado com o objetivo de fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação do procedimento “trombólise endovenosa medicamentosa no tratamento do AVC isquêmico agudo” no rol de cobertura obrigatória dos planos de saúde estabelecida pela ANS.

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida e selecionou 5 metanálises publicadas. (7,22,26–28) Os dados mostram que há ganho de sobrevida e de funcionalidade dos pacientes após o tratamento com rtPA endovenosa. Quanto à segurança, foi visto maior risco de sangramento intracraniano e mortalidade precoce. Porém, a grande maioria dos estudos utiliza o placebo como comparador, o que não retrata a realidade da prática clínica e pode desfavorecer dados de segurança da trombólise endovenosa.

Apenas uma metanálise se restringiu a utilizar o tratamento ativo (intervenção vascular percutânea) como comparador. (7) Este estudo comprovou que não há diferenças estatisticamente significativas entre a intervenção vascular percutânea e o tratamento trombolítico EV em relação aos desfechos funcionais, risco de morte ou de hemorragia intracraniana.

Entre outras limitações das metanálises, destacam-se o uso de outros trombolíticos além de alteplase (única rtPA comercializada hoje no Brasil) e variações no período de tempo permitido entre o início dos sintomas e o tratamento. Quanto aos trombolíticos, foi tomado o cuidado de selecionar apenas as metanálises que tinham a alteplase como maioria e que mostrasse análise de subgrupo para aqueles pacientes em uso exclusivo de rtPA /alteplase. Apesar de alguns estudos permitirem um tempo entre sintomas e intervenção acima do preconizado pelas diretrizes nacionais (Δt até 6 horas), ao ampliar este tempo, os resultados se tornam ainda mais conservadores.

Uma revisão de estudos econômicos também foi conduzida e, de forma geral, os resultados mostram benefícios econômicos associados ao tratamento medicamentoso endovenoso do AVC isquêmico agudo.

Uma análise econômica foi conduzida com o objetivo de comparar o tratamento do AVC isquêmico agudo de grandes vasos com rtPA (alteplase) endovenosa versus intravascular, sob a perspectiva hospitalar nos EUA. (29) O estudo concluiu que a terapia intravascular foi associada a maior custo do que a trombólise endovenosa.

Em uma análise retrospectiva na China, (30) os autores concluíram que o tratamento com rtPA endovenoso foi associado com deficiências mais baixas dos pacientes, menos dias de hospitalização e custos totais comparados com a terapia conservadora (sem rtPA) para o manejo do AVC isquêmico agudo.

Por fim, no cenário nacional, uma análise de custo-efetividade sobre a trombólise no AVC isquêmico agudo, comparando o tratamento com alteplase versus tratamento conservador, foi conduzida, sob a perspectiva do SUS e concluiu que a terapia trombolítica com alteplase nas primeiras três horas após o AVC pode mudar a história natural da doença e é custo-efetiva. (31)

É importante destacarmos também que o uso de rtPA/alteplase endovenosa no tratamento do AVC isquêmico agudo já é preconizado no Brasil, pelas diretrizes da SBDCV e do Ministério da Saúde. (2,6)

A ausência de um código específico para o tratamento medicamentoso endovenoso fez com que este procedimento já consagrado e com menor complexidade e grau de invasão não constasse no rol de cobertura mínima obrigatória. Porém, com a recém criação do código, a incorporação do mesmo no rol se faz necessária para que tenhamos uma cobertura correta da melhor opção de tratamento para os pacientes elegíveis.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Lista de Procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. 2012. p. 1–10.
3. World Health Organization (WHO). STEPwise approach to stroke surveillance [Internet]. [cited 2019 Mar 11]. Available from: <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/stroke/en/>
4. Ministérios da Saúde (Brasil). AVC: o que é, causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidente-vascular-cerebral-avc>
5. Zétola VF, Gagliardi RJ, Vedolin L, Freitas GR De. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part I. 2012;(February):621–9.
6. Cristina S, Martins O, Freitas GR De, Pontes-neto OM, Heloísa C, Moro C, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part II: Stroke treatment. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(11):885–93.
7. Lindekleiv H, Berge E, Bruins Slot KM, Wardlaw JM. Percutaneous vascular interventions versus intravenous thrombolytic treatment for acute ischaemic stroke. Cochrane database Syst Rev. 2018 Oct;10:CD009292.
8. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. Lancet Neurol. 2007 Feb;6(2):182–7.
9. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update. Circulation. 2008 Jan 29;117(4):e25-146.
10. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. Bull World Health Organ. 2016;94(9):634–634A.
11. Saposnik G, Del Bruto OH. Stroke in South America A Systematic Review of Incidence , Prevalence , and Stroke Subtypes. Stroke. 2003;34:2103–8.
12. Ministério de Saúde (Brasil). Linha de cuidados em acidente vascular cerebral (AVC) na rede de atenção às urgências e emergências. Brasília; 2012.
13. Santana NM, Figueiredo F, Lucena DMM, Soares F, Adami F, Cardoso L, et al. The burden of stroke in Brazil in 2016 : an analysis of the Global Burden of Disease study findings. BMC Res Notes. 2018;11(735):1–5.
14. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM, Royal S, Macleod UKM. Stroke. Lancet. 2008;371(9624):1612–23.

15. Yew KS, Cheng E. Acute Stroke Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009;80(1):33–40.
16. Ringleb PA, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, Cordonnier C, et al. Ischaemic stroke and transient ischaemic attack. 2nd Ed. *European Handbook of Neurological Management: Volume 1*. 2011. 101-158 p.
17. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48.
18. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208–11.
19. Rangel E, Belasco A, Diccini S. Qualidade de vida de pacientes com acidente vascular cerebral em reabilitação. *Acta Paul Enferm*. 2013;26(2):205–12.
20. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke : a systematic review on post-stroke care. *Eur J Heal Econ*. 2019;20(1):107–34.
21. Christensen MC, Valiente R, Sampaio Silva G, Lee WC, Dutcher S, Guimarães Rocha MS, et al. Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):142–9.
22. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jul;(7):CD000213.
23. Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Actilyse (Alteplase) [Bula]. 2013.
24. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria N° 664, de 12 de abril de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. Brasília; 2012.
25. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
26. Qin B, Zhao M-J, Chen H, Qin H, Zhao L, Fu L, et al. Real-World Outcomes of Acute Ischemic Stroke Treatment with Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Dec;27(12):3542–8.
27. Donaldson L, Fitzgerald E, Flower O, Delaney A. Why is there still a debate regarding the safety and efficacy of intravenous thrombolysis in the management of presumed acute ischaemic stroke? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Med Australas*. 2016;28(5):496–510.
28. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun;379(9834):2364–72.
29. Rai AT, Evans K. Hospital-based financial analysis of endovascular therapy and intravenous thrombolysis for large vessel acute ischemic strokes: The “bottom line.” *J Neurointerv Surg*. 2015;7(2):150–6.

30. Yan X, Hu H-T, Liu S, Sun Y-H, Gao X. A pharmacoeconomic assessment of recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in a tertiary hospital in China. *Neurol Res.* 2014;37(4):352–8.
31. Araújo DV, Teich V, Passos RBF, Martins SCO. Análise de custo-efetividade da trombólise com alteplase no Acidente Vascular Cerebral. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):12–20.
32. Cabral NL, Conforto A, Magalhaes PSC, Longo AL, Moro CHC, Appel H, et al. Intravenous rtPA versus mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke : A historical cohort in Joinville , Brazil. *ENSCI.* 2016;5:1–6.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 1036700490023 - ACTILYSE [Internet]. 1988 [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=1036700490023>
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro ANVISA nº 103670133 - METALYSE [Internet]. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=103670133>
35. European Medicines Agency (EMA). ACTILYSE International Non-Proprietary Name (INN): Alteplase BACKGROUND. 2002;(February):1–16.
36. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ACTIVASE. 2015.
37. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Alteplase. 2011;(January).
38. National Institute for Health and Care Excellence. Alteplase for treating acute ischaemic stroke | Guidance | NICE.
39. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
40. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 May;(5):CD000514.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (25)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Lindekleiv 2018 (7)	Qin 2018 (26)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Parâmetros	Lindekleiv 2018 (7)	Qin 2018 (26)
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

Fonte: (SHEA et al., 2007. Adaptado AMSTAR). (39)

Parâmetros	Donaldson 2016 (27)	Wardlaw 2014 (22)	Wardlaw 2012 (28)
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i>?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável	(x) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável	() Sim (x) Não () Sem resposta () Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	(x) Sim () Não () Sem resposta	(x) Sim () Não () Sem resposta	(x) Sim () Não () Sem resposta

Parâmetros	Donaldson 2016 (27)	Wardlaw 2014 (22)	Wardlaw 2012 (28)
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
11. Foram declarados os conflitos de interesses?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável

ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Wardlaw <i>et al.</i>	2013	(40)	Não atende à PICO