

TENECTEPLASE E ALTEPLASE NO AVE ISQUÊMICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA ENTRE 2019 E 2024

TENECTEPLASE AND ALTEPLASE IN ISCHEMIC STROKE: AN INTEGRATIVE REVIEW FROM 2019 TO 2024

TENECTEPLASA Y ALTEPLASA EN EL ICTUS ISQUÉMICO: UNA REVISIÓN INTEGRADORA ENTRE 2019 Y 2024

Eduardo Reis Pinheiro de Souza¹
Ramon Fraga de Souza Lima²

RESUMO: O acidente vascular encefálico isquêmico constitui uma das principais emergências neurológicas e, diante de diferentes medicamentos, é necessário conhecer os principais trombolíticos disponíveis nesse cenário. O objetivo desse estudo foi comparar dados que abrangem tanto a eficácia quanto efeitos adversos da alteplase e tenecteplase para descobrir uma possível intercambialidade entre esses fármacos. Foram pesquisados artigos no banco de dados do Pubmed e da Biblioteca Virtual em Saúde Brasil com os seguintes descritores: “thrombolytics”, “stroke”, “alteplase” e “tenecteplase” utilizando o operador booleano “AND”. Incluíram-se nesta revisão integrativa artigos publicados de 2019 até outubro de 2024, com texto completo, e pertencentes a uma das seguintes categorias de estudo: estudo clínico, estudo observacional, ensaio clínico, ensaio clínico controlado e ensaio controlado randomizado. Foram removidos trabalhos fora do tema proposto e estudos duplicados. Foram selecionados para análise 25 estudos, vinte concordaram parcialmente com a possibilidade de se prescrever tenecteplase e cinco fizeram observações negativas, principalmente com doses maiores de 0,4 miligramas por quilo ou sua administração após 4 horas e 30 minutos de evolução. Concluiu-se que a sutil superioridade da tenecteplase sobre a alteplase em relação a eficácia e efeitos adversos não possui relevância estatística suficiente para uma mudança de protocolo de tratamento.

Palavras-chave: Thrombolytics. Stroke. Alteplase. Tenecteplase.

ABSTRACT: Acute ischemic stroke is one of the main neurological emergencies, and given the different medications available, it is necessary to know the main thrombolytics available in this scenario. The objective of this study was to compare data encompassing both the efficacy and adverse effects of alteplase and tenecteplase to discover a possible interchangeability between these drugs. Articles were searched in the PubMed and Virtual Health Library Brazil databases using the following descriptors: “thrombolytics”, “stroke”, “alteplase”, and “tenecteplase” using the Boolean operator “AND”. This integrative review included articles published from 2019 to October 2024, with full text, and belonging to one of the following study categories: clinical study, observational study, clinical trial, controlled clinical trial, and randomized controlled trial. Studies outside the proposed theme and duplicate studies were removed. Twenty-five studies were selected for analysis; twenty partially agreed with the possibility of prescribing tenecteplase, and five made negative observations, mainly regarding doses greater than 0.4 milligrams per kilogram or its administration after 4 hours and 30 minutes of evolution. It was concluded that the slight superiority of tenecteplase over alteplase in terms of efficacy and adverse effects does not have sufficient statistical significance to justify a change in treatment protocol.

Keywords: Thrombolytics. Stroke. Alteplase. Tenecteplase.

¹ Aluno do curso de medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

² Médico e Professor do curso de medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMEN: El accidente cerebrovascular isquémico es una de las principales emergencias neurológicas y, dada la variedad de medicamentos disponibles, es necesario conocer los principales trombolíticos disponibles en este escenario. El objetivo de este estudio fue comparar datos que abarcan tanto la eficacia como los efectos adversos de alteplasa y tenecteplasa para descubrir una posible intercambiabilidad entre estos fármacos. Se buscaron artículos en las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud Brasil utilizando los siguientes descriptores: “trombolíticos”, “accidente cerebrovascular”, “alteplasa” y “tenecteplasa” utilizando el operador booleano “AND”. Esta revisión integradora incluyó artículos publicados desde 2019 hasta octubre de 2024, con texto completo y pertenecientes a una de las siguientes categorías de estudio: estudio clínico, estudio observacional, ensayo clínico, ensayo clínico controlado y ensayo controlado aleatorizado. Se eliminaron los estudios fuera del tema propuesto y los estudios duplicados. Se seleccionaron veinticinco estudios para el análisis; Veinte pacientes estuvieron parcialmente de acuerdo con la posibilidad de prescribir tenecteplasa, y cinco realizaron observaciones negativas, principalmente con respecto a dosis superiores a 0,4 miligramos por kilogramo o su administración después de 4 horas y 30 minutos de evolución. Se concluyó que la ligera superioridad de tenecteplasa sobre alteplasa en términos de eficacia y efectos adversos no tiene suficiente significación estadística para justificar un cambio en el protocolo de tratamiento.

Palabras clave: Thrombolytics. Stroke. Alteplase. Tenecteplase.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico é uma etiologia presente em síndromes neurológicas que cursam principalmente com a obstrução ou dissecação de vasos que irrigam o sistema nervoso central, sendo a primeira considerada uma causa isquêmica e a segunda uma patologia hemorrágica. Atualmente, a mortalidade diante dessa etiologia tem caído mundialmente devido o acesso crescente ao tratamento hospitalar, mas os números absolutos globais de novos casos têm aumentado a cada ano (FEIGIN, V.L. et al, 2014).

Nesse sentido, sabe-se hoje do prognóstico favorável da infusão intravenosa de alteplase na dose de 0,9 miligramas por quilo para o acidente vascular isquêmico agudo, definido como o alcance da pontuação 0 ou 1 na escala modificada de Rankin, desde que seja feita nas primeiras 4 horas e 30 minutos desde o início dos sintomas (HACKE, W. et al, 2008). Ademais, embora atualmente seja a única droga aprovada para esse uso e a comunidade médica mundial tenha mais de uma década de experiência com ela, sabem-se também que a tenecteplase apresenta resultados significativamente melhores em animais, devido suas diferenças de farmacocinética e farmacodinâmica (LOGALLO, N. et al, 2015).

Além disso, descobriu-se também melhores resultados associados à independência funcional caso seja feito um procedimento cirúrgico denominado trombectomia mecânica com o dispositivo “stent retriever” logo após a administração do trombolítico, dentro de 6 horas após o início do quadro clínico. Em contrapartida, não se observou diferenças expressivas de mortalidade e de hemorragia intracraniana sintomática após 90 dias entre pacientes que se

submeteram ao uso de alteplase associado a trombectomia mecânica e os que usaram apenas o trombolítico (SAVER, J.L. et al, 2015).

Neste contexto, a comunidade médica sugeriu o uso da tenecteplase como uma alternativa farmacológica, porque ela é uma droga derivada da alteplase, possui uma meia vida maior, maior especificidade por fibrina e ainda permite a administração em bolus, o que reduziria o tempo entre o uso do fibrinolítico e o início da trombectomia cirúrgica (TANSWELL, P. et al, 2002). Esse novo medicamento já tem sido implementado em grandes centros para a resolução de casos de infarto agudo do miocárdio, por sua facilidade de administração e clearance plasmático mais duradouro, e tem apresentado equivalência clínica com a alteplase.

O objetivo deste estudo foi avaliar a possibilidade de se mudar o tratamento proposto com alteplase no acidente vascular encefálico para uma nova abordagem com tenecteplase. Para isso, compararam-se suas diferenças de impacto no desfecho clínico e suas respectivas confiabilidade e complicações no contexto de emergências neurológicas vasculares isquêmicas.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados do Pubmed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) e da Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (<https://brasil.bvs.br/>). Os descritores foram “thrombolytics”, “stroke”, “tenecteplase” e “alteplase”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações no Pubmed e BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde Brasil); organização das informações; exposição dos dados. Foram incluídos nesta revisão integrativa artigos publicados de 2019 até outubro de 2024, com texto completo, e pertencentes a uma das seguintes categorias de estudo: estudo clínico, estudo observacional, ensaio clínico, ensaio clínico controlado e ensaio controlado randomizado. Foram excluídos artigos que não abordassem uma comparação entre trombolíticos para o uso clínico em acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e estudos duplicados em ambas as bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca resultou em um total de 486 trabalhos. Foram encontrados 428 artigos na base

de dados do Pubmed e 58 artigos no BVS Brasil. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 22 estudos do Pubmed e 3 estudos do BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde Brasil), sendo que 1 artigo foi previamente retirado do Pubmed por estar duplicado entre as duas bases de dados. O processo de seleção dos trabalhos está descrito na figura 1.

Dos 25 estudos selecionados, 18 são ensaios clínicos, 3 são estudos observacionais e 4 são estudos clínicos. Dessa forma, vinte trabalhos concordaram parcialmente com a possibilidade de se prescrever tenecteplase no lugar de alteplase, conforme exposto no Quadro 1. Embora os estudos afirmem que os dois fármacos apresentem eficácia e segurança semelhantes, o emprego da tenecteplase se mostra adequado apenas em casos típicos de acidente vascular isquêmico e quando não há contraindicações ao seu uso. Em contrapartida, cinco estudos fizeram observações negativas em relação ao seu uso, principalmente em relação a doses maiores de 0,4 miligramas por quilo e sua administração depois de 4 horas e 30 minutos desde o início dos sintomas.

Por meio do ensaio clínico feito por Bijoy K Menon (2022), foram abordados pacientes com idade maior ou igual a dezoito anos, com diagnóstico de acidente vascular isquêmico gerando déficits neurológicos e com sintomatologia inferior a quatro horas e meia. Nesse contexto, definiu-se como bom prognóstico clínico o alcance de uma pontuação entre 0 e 1 pela escala de Rankin modificada, que busca avaliar a funcionalidade do paciente após um acidente vascular cerebral, entre 90 a 120 dias após realização do tratamento com 0,25 miligramas por quilo de tenecteplase ou 0,9 miligramas por quilo de alteplase. Dessa forma, alcançaram um bom prognóstico 36,9% dos pacientes que usaram a tenecteplase e 34,8% dos que usaram a alteplase. Em relação a segurança, tiveram hemorragia intracerebral sintomática dentro de 24h apenas 3,4% com a primeira droga e 3,2% com a segunda. E por último, cerca de 15,3% e 15,4% dos pacientes, respectivamente, faleceram dentro de 90 dias (MENON, B.K. et al, 2022). Portanto, este trabalho está em concordância com a possibilidade de abrir espaço para uma nova opção terapêutica no contexto de trombólise química.

Nesse sentido, muitos trabalhos selecionados nesta revisão tiveram métodos e resultados semelhantes ao estudo anterior conforme o Quadro 1. Destaca-se também o trabalho de Fouzi Bala (2023), em que concluiu por meio da análise de um ensaio randomizado controlado que a tenecteplase possui um desempenho tão eficaz quanto a alteplase, devido a semelhanças na farmacodinâmica. Este prognóstico favorável foi observado principalmente em isquemias

agudas de grandes vasos, como artéria cerebral média, artéria basilar e artéria carótida intracraniana (BALA, F. et al, 2023), porque facilitaria também a remoção mecânica do trombo posteriormente.

Além disso, um grande estudo observacional feito por Steven J Warach (2023), que incluiu a análise de 9238 pacientes em hospitais de países como Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos, observou que a incidência de hemorragia intracraniana sintomática foi menor com a utilização de tenecteplase (WARACH, S.J. et al, 2023), possivelmente em razão de sua maior especificidade por fibrina e elevada resistência à inativação pelo inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1.

Em relação aos aspectos negativos da tenecteplase, cita-se o ensaio randomizado controlado de Melinda B. Roaldsen (2022), onde se comparou os dois fibrinolíticos para o atendimento de pacientes com wake up stroke, e não houve melhora funcional com uso da tenecteplase nem diferenças significantes em relação a mortalidade e hemorragia intracraniana sintomática (ROALDSEN, M.B. et al, 2022). Nesse mesmo caminho, um ensaio clínico produzido por Gregory W. Albers, que estudou as possíveis consequências do uso desta droga quando existia indicação de trombólise após 4 horas e meia do início dos sintomas, percebeu que não houve um prognóstico melhor comparado ao uso do placebo em outro grupo de pacientes (ALBERS, G.W. et al, 2024). Esse resultado mostra que ainda é necessário mais ensaios clínicos para se ter certeza do papel adjuvante da tenecteplase à trombectomia mecânica.

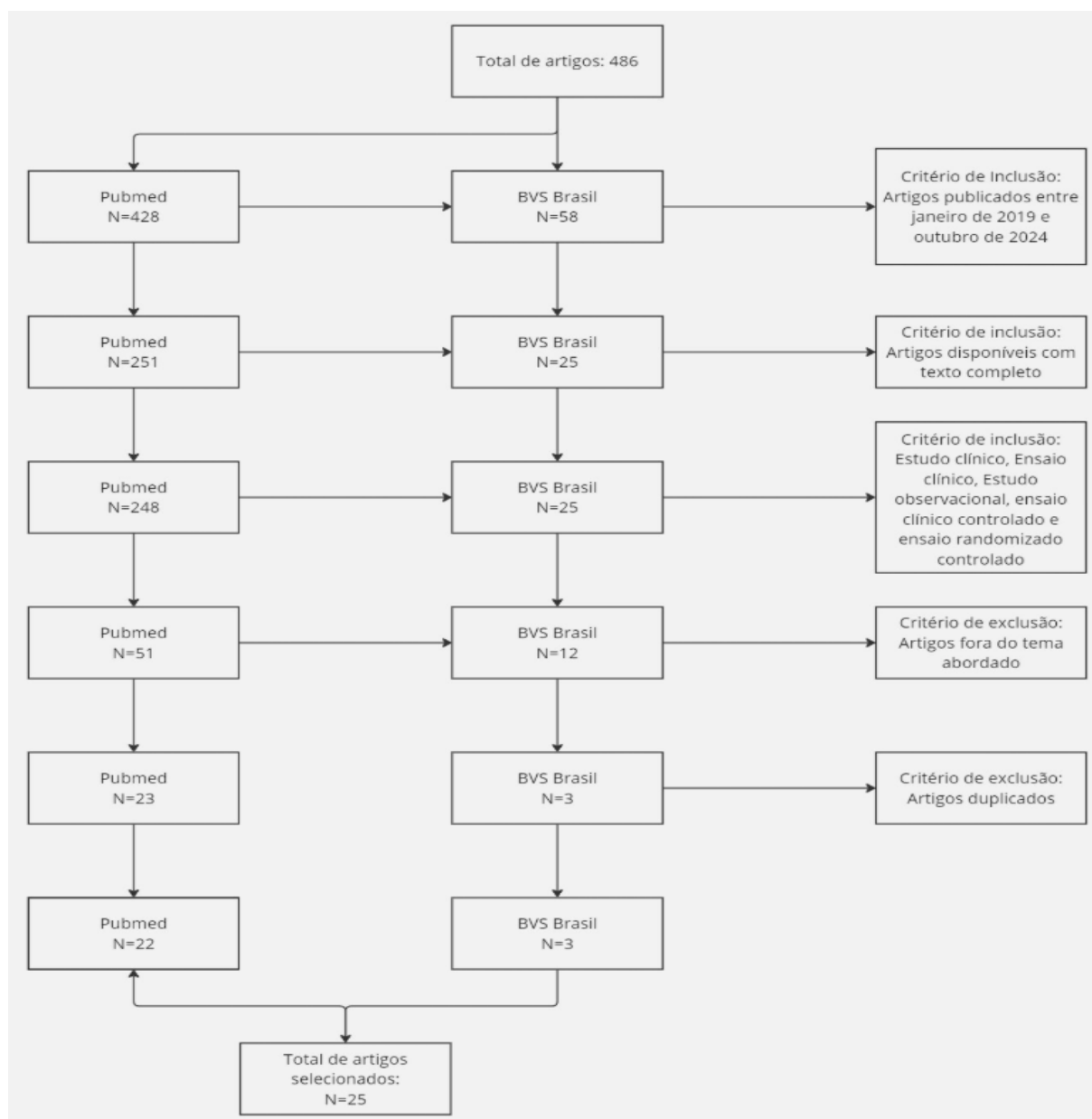
5

Por esse ângulo, cabe destacar o ensaio clínico randomizado na China liderado por Yunyun Xiong (2023), o qual obteve resultados piores com a tenecteplase em comparação com o grupo de controle, sendo interessante evidenciar o aumento na mortalidade e na incidência de casos de hemorragia intracranina sintomática (XIONG, Y. et al, 2023). Nesse contexto, outro ensaio clínico de mesma natureza, conduzido por Shelagh B Coutts (2024), também encontrou um pequeno aumento na mortalidade e no número de pacientes com hemorragia intracraniana (COUTTS, S.B. et al, 2024). Isso realça a necessidade de trabalhos com populações maiores de estudo antes de tornarem a tenecteplase um fármaco de rotina no atendimento emergencial.

Em um ensaio clínico feito por Christopher Elnan Kvistad (2022), tentou-se provar a não inferioridade da dose de 0,4 miligramas por quilo de tenecteplase em relação a dose padrão de alteplase (0,9 miligramas por quilo), porém os resultados reproduzidos em relação a funcionalidade e segurança foram relativamente piores (KVISTAD, C.E. et al, 2022). E por último, uma análise de um ensaio randomizado controlado feita por Nishita Singh (2023),

concluiu-se que a influência do tempo sobre os desfechos clínicos associados ao uso de alteplase e tenecteplase foi semelhante (SINGH, N. et al, 2023). Esse dado é relevante para a segurança posológica da tenecteplase, devido a sua maior meia-vida comparado com a alteplase.

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde Brasil



Fonte: Autor (2024)

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme autor, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Tolulope T Sajobi et al ¹⁹	2024	Ensaio clínico (n=1577)	“Embora não haja efeito diferencial do tipo de trombólise nos valores globais de qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com acidente vascular cerebral agudo, diferenças relacionadas ao sexo e à idade foram observadas neste estudo.”
Shelagh B Coutts et al ⁸	2024	Ensaio clínico (n=886)	““Não houve benefício e possível dano do tratamento com tenecteplase intravenoso. Pacientes com acidente vascular encefálico leve e oclusão intracraniana não devem ser rotineiramente tratados com trombólise intravenosa.”
Mark W Parsons et al ¹⁷	2024	Ensaio clínico (n=680)	“Os achados em nosso estudo fornecem mais evidências para fortalecer a afirmação da não inferioridade do tenecteplase em relação a alteplase, especificamente quando a imagem de perfusão foi usada para identificar pacientes com acidente vascular encefálico elegíveis para reperfusão. Embora a não inferioridade tenha sido alcançada na população por protocolo, ela não foi alcançada na análise de intenção de tratar, possivelmente devido a limitações no tamanho da amostra. No entanto, a implementação em larga escala da tomografia de perfusão para auxiliar na seleção de pacientes para trombólise intravenosa na janela de tempo inicial mostrou-se viável.”
Yunyun Xiong et al ²⁸	2024	Ensaio clínico (n=516)	“Neste estudo envolvendo pacientes chineses com acidente vascular cerebral isquêmico devido à oclusão de grandes vasos, a maioria dos quais não foi submetida à trombectomia endovascular, o tratamento com tenecteplase administrado de 4,5 a 24 horas após o início do acidente vascular cerebral resultou em menos incapacidade e sobrevida semelhante em comparação ao tratamento médico padrão, e a incidência de hemorragia intracraniana sintomática pareceu ser maior.”
Gregory W Albers et al ²	2024	Ensaio clínico (n=458)	“A terapia com tenecteplase foi iniciada 4,5 a 24 horas após o início do acidente vascular encefálico em pacientes com oclusões da artéria cerebral média ou da artéria carótida interna, sendo que a maioria havia passado por trombectomia endovascular. Isso não resultou em melhores resultados clínicos do que aqueles com placebo. A incidência de hemorragia intracerebral sintomática foi semelhante nos dois grupos.”
Yongjun Wang et al ²⁵	2023	Ensaio clínico (n=1430)	“O tenecteplase não foi inferior a alteplase em pessoas com acidente vascular cerebral isquêmico que eram elegíveis para trombolítico intravenoso padrão, mas não eram elegíveis ou recusaram a trombectomia endovascular.”
Fouzi Bala et al ⁵	2023	Ensaio clínico (n=1577)	“Os resultados deste estudo indicam que o tenecteplase intravenoso conferiu reperfusão, segurança e resultados funcionais semelhantes aos da alteplase entre pacientes com obstrução de grandes vasos”
Steven J Warach et al ²⁷	2023	Estudo observacional (n=9238)	“Neste grande estudo, o tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico com 0,25 mg/kg de tenecteplase foi associado a menores chances de hemorragia intracraniana sintomática do que o tratamento com alteplase. Os resultados fornecem evidências que apoiam a segurança da tenecteplase para trombólise de acidente vascular cerebral na prática clínica do mundo real.”
Melinda B	2023	Ensaio clínico	“Em pacientes com wake up stroke selecionados com

Roaldsen et al ¹⁸		(n=600)	tomografia sem contraste, o tratamento com tenecteplase não foi associado a melhor resultado funcional em 90 dias. O número de hemorragias sintomáticas e quaisquer hemorragias intracranianas em ambos os grupos de tratamento foi semelhante aos achados de ensaios anteriores de pacientes com wake up stroke selecionados usando imagens avançadas. As evidências atuais não dão suporte ao tratamento com tenecteplase em pacientes selecionados com tomografia sem contraste”
Nishita Singh et al ²¹	2023	Ensaio clínico (n=1538)	“O efeito do tempo de administração sobre a tenecteplase nos resultados clínicos é semelhante ao da alteplase, com administração mais rápida resultando em melhores resultados clínicos.”
Fouzi Bala et al ⁴	2023	Ensaio clínico (n=1577)	Em pacientes com grande trombo carotídeo tratados com trombectomia, a tenecteplase intravenoso pode estar associada a resultados clínicos semelhantes ou melhores, taxas de reperfusão angiográfica e resultados de segurança semelhantes em comparação com a alteplase.
Samantha E. Miller e Steven J. Warach ¹⁶	2023	Estudo clínico (n=4712)	“Os dados disponíveis apoiam o uso seguro de tenecteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico agudo na prática clínica.”
Erika Dittmar et al ⁹	2023	Estudo clínico (n=287)	“A conversão de alteplase para tenecteplase pode ser alcançada de forma segura e eficaz em um grande sistema de saúde hospitalar comunitário com diferentes níveis de certificação de acidente vascular encefálico. Também houve economias de custo adicionais e vantagens práticas, incluindo benefícios de fluxo de trabalho.”
Vignan Yogendrakumar et al ²⁹	2023	Ensaio Clínico(n=502)	“Tenecteplase demonstra reperfusão precoce superior versus alteplase em lesões com baixa carga de coágulos. A eficácia da reperfusão permanece limitada em oclusões da artéria carótida interna e lesões com alta carga de coágulos. Mais inovação em terapias trombolíticas são necessárias.”
Bijoy K Menon et al ¹⁵	2022	Ensaio clínico (n=1600)	“Tenecteplase intravenosa (0,25 mg/kg) é uma alternativa razoável a alteplase para todos os pacientes que apresentam acidente vascular cerebral isquêmico agudo que atendem aos critérios padrão para trombólise”
Shuya Li et al ¹³	2022	Ensaio clínico (n=240)	“Semelhante aos caucasianos, a tenecteplase foi bem tolerado em pacientes chineses com acidente vascular encefálico isquêmico em todas as doses administradas dentro de 3 horas do início dos sintomas. O perfil dose-eficácia do tenecteplase precisa ser estabelecido com investigações futuras”
Christopher Elnan Kvistad et al ¹²	2022	Ensaio clínico (n=216)	“Neste estudo encerrado prematuramente (encerrado para cumprir os critérios de segurança pré-especificados), tenecteplase em uma dose de 0,4 mg/kg produziu piores resultados de segurança e funcionais em comparação com alteplase. Nosso estudo consequentemente não pôde mostrar que 0,4 mg/kg de tenecteplase não é inferior a alteplase em acidente vascular encefálico isquêmico moderado e grave. Futuros ensaios devem avaliar uma dose menor de tenecteplase versus alteplase em pacientes com acidente vascular encefálico moderado ou grave.”
Andrew Bivard et al ⁶	2022	Ensaio clínico (n=104)	“O tratamento com tenecteplase em Melbourne resultou em uma taxa superior de reperfusão precoce em comparação com alteplase, e nenhuma preocupação com a segurança foi observada. Este estudo fornece evidências para apoiar o uso

			de tenecteplase e unidades de apoio em um modelo ideal de tratamento de acidente vascular encefálico.”
Agnete Teivane ²³	2022	Estudo Observacional (n=184)	“Tenecteplase (25 mg/kg) pode ter eficácia clínica superior sobre alteplase para pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico com oclusão de grandes vasos, administrado antes da trombectomia. A melhora na taxa de reperfusão e o melhor resultado funcional excelente podem ocorrer sem uma preocupação maior com a segurança.”
Steven J Warach et al ²⁶	2022	Estudo observacional (n=588)	“A mudança para tenecteplase na prática clínica de rotina em uma rede de 10 hospitais foi associada a tempos porta-agulha e porta-entrada-saída mais curtos, resultados clínicos favoráveis não inferiores na alta e custos hospitalares reduzidos. A avaliação em coortes maiores e multicêntricas é recomendada para determinar se essas observações se generalizam.”
Bente Thommessen et al ²⁴	2021	Ensaio clínico (n=273)	“Não foram identificadas diferenças na eficácia e segurança do tenecteplase versus alteplase em pacientes >80 anos.”
Fana Alemseged et al ³	2021	Ensaio clínico (n=110)	“Tenecteplase pode estar associado a uma taxa aumentada de reperfusão em comparação com alteplase antes da trombectomia na oclusão de artéria basilar.”
Cathy S Zhong et al ³⁰	2021	Estudo clínico (n=419)	“O uso rotineiro de tenecteplase para trombólise de acidente vascular cerebral foi viável e teve perfil de segurança e resultado comparáveis ao alteplase.”
Bruce C V Campbell et al ⁷	2020	Ensaio clínico (n=300)	“Entre pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão de grandes vasos, uma dose de 0,40 mg/kg, em comparação com 0,25 mg/kg, de tenecteplase não melhorou significativamente a reperfusão cerebral antes da trombectomia endovascular. Os achados sugerem que a dose de 0,40 mg/kg de tenecteplase não confere uma vantagem sobre a dose de 0,25 mg/kg em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico por oclusão de grandes vasos nos quais a trombectomia endovascular está planejada.”
Hassan Khan Ahmed et al ¹	2020	Estudo Clínico (n=1100)	“Em pacientes com wake up stroke tratados no NOR-TEST, não houve diferença nos resultados clínicos em 90 dias e nenhum evento de hemorragia intracraniana ou morte foi observado em pacientes tratados com alteplase ou tenecteplase”

Fonte: Autor (2024)

CONCLUSÃO

Portanto, a partir da análise de todos os artigos inclusos dentro deste trabalho, nota-se que apesar da tenecteplase ter apresentado eficácia e segurança levemente melhores do que a alteplase, entretanto, essa diferença não possui significância estatística para haver uma mudança nos protocolos mais atuais de tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico com alteplase. Dessa forma, apesar da facilidade posológica da tenecteplase, a alteplase já se consolidou na comunidade médica como padrão de tratamento devido a larga experiência na

literatura com o uso desse trombolítico e, também, porque se deseja evitar possíveis eventos adversos desconhecidos no tratamento de uma patologia tão complexa e sensível como a doença cerebrovascular aguda.

REFERÊNCIAS

1. AHMED, H.K. et al. Clinical outcomes and safety profile of Tenecteplase in wake-up stroke. *Acta Neurol Scand.* 2020 Nov;142(5):475-479. doi: 10.1111/ane.13296. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32511749.
2. ALBERS, G.W. et al. TIMELESS Investigators. Tenecteplase for Stroke at 4.5 to 24 Hours with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2024 Feb 22;390(8):701-711. doi: 10.1056/NEJMoa2310392. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329148.
3. ALEMSEGED, F. et al. BATMAN study group and EXTEND IA TNK study group. Tenecteplase vs Alteplase Before Endovascular Therapy in Basilar Artery Occlusion. *Neurology.* 2021 Mar 2;96(9):e1272-e1277. doi: 10.1212/WNL.00000000000011520. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408145.
4. BALA, F. et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in stroke patients with carotid tandem lesions: Results from the AcT trial. *Int J Stroke.* 2024 Mar;19(3):322-330. doi: 10.1177/17474930231205208. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37731173; PMCID: PMC10903116.
5. BALA, F. et al. Safety and Efficacy of Tenecteplase Compared With Alteplase in Patients With Large Vessel Occlusion Stroke: A Prespecified Secondary Analysis of the ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Aug 1;80(8):824-832. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2094. PMID: 37428494; PMCID: PMC10334294.
6. BIVARD, A. et al. TASTE-A collaborators. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):520-527. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5. Epub 2022 May 4. PMID: 35525251.
7. CAMPBELL, B.C.V. et al. EXTEND-IA TNK Part 2 investigators. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1257-1265. doi: 10.1001/jama.2020.1511. Erratum in: *JAMA.* 2022 Mar 8;327(10):985. doi: 10.1001/jama.2022.2486. PMID: 32078683; PMCID: PMC7139271.
8. COUTTS, S.B. et al. TEMPO-2 investigators. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. *Lancet.* 2024 Jun 15;403(10444):2597-2605. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00921-8. Epub 2024 May 17. Erratum in: *Lancet.* 2024 Jun 15;403(10444):2596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01209-1. PMID: 38768626.

9. DITTMAR, E. et al. Conversion From Intravenous Alteplase to Tenecteplase for Treatment of Acute Ischemic Stroke Across a Large Community Hospital Health System. *Ann Pharmacother.* 2023 Oct;57(10):1147-1153. doi: 10.1177/10600280221149409. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36688289.
10. FEIGIN, V.L. et al Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014 Jan 18;383(9913):245-54. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61953-4. Erratum in: *Lancet.* 2014 Jan 18;383(9913):218. PMID: 24449944; PMCID: PMC4181600.
11. HACKE, W. et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.
12. KVISTAD, C.E. et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):511-519. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00124-7. Epub 2022 May 4. PMID: 35525250.
13. LI, S. et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vasc Neurol.* 2022 Feb;7(1):47-53. doi: 10.1136/svn-2021-000978. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34429364; PMCID: PMC8899644
14. LOGALLO, N. et al. Therapeutic Potential of Tenecteplase in the Management of Acute Ischemic Stroke. *CNS Drugs.* 2015;29(10):811-8. doi: 10.1007/s40263-015-0280-9. PMID: 26387127
15. MENON, B.K. et al. AcT Trial Investigators. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022 Jul 16;400(10347):161-169. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35779553
16. MILLER S.E.; WARACH S.J. Evolving Thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase. *Neurotherapeutics.* 2023 Apr;20(3):664-678. doi: 10.1007/s13311-023-01391-3. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37273127; PMCID: PMC10275840.
17. PARSONS, M.W. et al. TASTE investigators. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4.5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2024 Aug;23(8):775-786. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00206-0. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38880118
18. ROALDSEN, M.B. et al. TWIST Investigators. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2023 Feb;22(2):117-126. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00484-7. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36549308.

19. SAJOBI, T.T. et al. Quality of Life After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Results From the AcT Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2024 Mar;55(3):524-531. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.044690. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38275116.
20. SAVER, J.L. et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25882376
21. SINGH, N. et al. Effect of Time to Thrombolysis on Clinical Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Tenecteplase Compared to Alteplase: Analysis From the AcT Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2023 Nov;54(11):2766-2775. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.044267. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37800372
22. TANSWELL, P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(15):1229-1245. doi: 10.2165/00003088-200241150-00001
23. TEIVANE, A. et al. Tenecteplase or Alteplase Better in Patients with Acute Ischemic Stroke Due to Large Vessel Occlusion: A Single Center Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Aug 28;58(9):1169. doi: 10.3390/medicina58091169. PMID: 36143846; PMCID: PMC9500675.
24. THOMMESSEN, B. et al. Tenecteplase versus alteplase after acute ischemic stroke at high age. *Int J Stroke*. 2021 Apr;16(3):295-299. doi: 10.1177/1747493020938306. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32631157.
25. WANG, Y. et al. TRACE-2 Investigators. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023 Feb 25;401(10377):645-654. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9. Epub 2023 Feb 9. Erratum in: *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1078. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00627-X. PMID: 36774935.
26. WARACH, S.J. et al. Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical Practice. *Stroke*. 2022 Dec;53(12):3583-3593. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038950. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36148657.
27. WARACH, S.J. et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage With Tenecteplase vs Alteplase in Patients With Acute Ischemic Stroke: The Comparative Effectiveness of Routine Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke (CERTAIN) Collaboration. *JAMA Neurol*. 2023 Jul 1;80(7):732-738. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1449. PMID: 37252708; PMCID: PMC10230371.
28. XIONG, Y. et al. TRACE-III Investigators. Tenecteplase for Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours without Thrombectomy. *N Engl J Med*. 2024 Jul 18;391(3):203-212. doi: 10.1056/NEJMoa2402980. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38884324 *JAMA Neurol*. 2023 Jul 1;80(7):732-738. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1449. PMID: 37252708; PMCID: PMC10230371.
29. YOGENDRAKUMAR, V. et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase Treatment and Thrombus Characteristics Associated With Early Reperfusion: An EXTEND-

IA TNK Trials Analysis. *Stroke*. 2023 Mar;54(3):706-714. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041061. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36727510.

30. ZHONG, C.S. et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):1087-1090. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030859. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33588597