



Novas drogas no manejo do acidente vascular encefálico isquêmico: Uma comparação do uso de tenecteplase e alteplase

Eli Pinto Barbalho Filho¹, Myckanne Mirelle dos Santos Medeiros¹, Joanna Amélia do Rêgo Santos¹, Marcelo Danilo Damaso Lisboa Costa¹, Keila Cristina Menezes Heitor¹, José Milton Pereira Neto², Ingrid Holanda Guedes¹, Katiane Fernanda Augusta de Melo¹, Guilherme Vitor Cordeiro de Almeida¹, Isaac de Santana Nunes¹, Natália de Fátima de Albuquerque Alves¹, Ahya Teles Fujishima¹.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: O acidente vascular encefálico isquêmico atinge milhares de pessoas anualmente e inflige grande morbimortalidade nos pacientes acometidos. O tratamento padrão consiste na administração de alteplase. Entretanto, essa medicação enfrenta alguns desafios. Novas drogas têm sido testadas no manejo dessa condição, a fim de diminuir os impactos da mesma, como é o caso de tenecteplase que se apresentou como alternativa para esse fim. **Objetivo:** Dessa maneira, esta pesquisa tem como objetivo analisar e comparar os resultados do uso de tenecteplase e de alteplase, e pontuar os principais entraves enfrentados na condução do acidente vascular encefálico. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada nas plataformas de pesquisa da Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e PubMed. Foram encontradas 220 publicações entre 2019 e 2024, em quaisquer idiomas, com os descritores “Tenecteplase” e “Acidente Vascular Encefálico”. Destas, 23 foram escolhidas para compor esse estudo. **Resultados e Discussão:** Tenecteplase ao ser comparada com alteplase, evidenciou resultados exitosos com mais frequência na recanalização precoce e melhores resultados na escala de Rankin modificada em 90 dias. A taxa de mortalidade entre as duas medicações foi semelhante, sem diferença estatística na maioria dos estudos, embora alguns demonstrem que tenecteplase diminuiu a mortalidade por todas as causas. As taxas de hemorragia intracraniana sintomática não registraram diferença considerável. Tenecteplase se mostrou segura e não inferior a alteplase. **Conclusão:** Tenecteplase representa um avanço significativo no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico. Visto que possui as mesmas propriedades da droga padrão ouro, mostrou-se tão segura e eficaz quanto a mesma e possui vantagens posológicas em relação a esta. Mais estudos precisam ser feitos a fim de estabelecer o uso de tenecteplase como alternativa a alteplase em pacientes selecionados.

Palavras-chave: AVC Isquêmico; Tenecteplase; Alteplase; Tratamento.



New drugs in the management of ischemic stroke: A comparison of the use of tenecteplase and alteplase

ABSTRACT

Introduction: Ischemic stroke affects thousands of people annually and inflicts great morbidity and mortality on affected patients. Standard treatment consists of the administration of alteplase. However, this medication faces some challenges. New drugs have been tested in the management of this condition, in order to reduce its impacts, as is the case with tenecteplase, which was presented as an alternative for this purpose. **Objective:** Therefore, this research aims to analyze and compare the results of the use of tenecteplase and alteplase, and point out the main obstacles faced in the management of stroke. **Methodology:** This is an integrative literature review carried out on the research platforms of the Virtual Health Library, SciELO and PubMed. 220 publications were found between 2019 and 2024, in any language, with the descriptors “Tenecteplase” and “Acidente Vascular Encefalico”. Of these, 23 were chosen to be part of this study. **Results and Discussion:** Tenecteplase, when compared with alteplase, showed successful results more frequently in early recanalization and better results on the modified Rankin scale at 90 days. The mortality rate between the two medications was similar, with no statistical difference in most studies, although some showed that tenecteplase reduced all-cause mortality. The rates of symptomatic intracranial hemorrhage did not register a considerable difference. Tenecteplase was shown to be safe and non-inferior to alteplase. **Conclusion:** Tenecteplase represents a significant advance in the treatment of ischemic stroke. Since it has the same properties as the gold standard drug, it proved to be as safe and effective as the same and has dosage advantages in relation to it. More studies need to be done in order to establish the use of tenecteplase as an alternative to alteplase in selected patients.

Keywords: Ischemic Stroke; Tenecteplase; Alteplase; Treatment.

Instituição afiliada – ¹ Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), ² Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU Recife).

Dados da publicação: Artigo recebido em 02 de Julho e publicado em 22 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3585-3594>

Autor correspondente: Eli Pinto Barbalho Filho eli.barbalho19@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) isquêmico é definido como a interrupção do fluxo sanguíneo cerebral devido à oclusão de uma artéria, que resulta em isquemia e leva à necrose do tecido neural (LI *et al.*, 2024). Tal ausência de fluxo sanguíneo local resulta em déficits neurológicos permanentes, de apresentação variada a depender da extensão e da artéria acometida. É frequentemente associada a doenças crônicas de vasos, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e fibrilação atrial (ABSHER *et al.*, 2024). Do ponto de vista epidemiológico, o acidente vascular encefálico constitui um importante desafio na saúde mundial. Estima-se que aproximadamente 795.000 indivíduos nos Estados Unidos são acometidos anualmente por acidente vascular encefálico. Dentre os quais, 87% dos casos são acidentes isquêmicos. A taxa de recorrência também é significativa, com mais de 20% dos pacientes apresentando novos eventos após o primeiro acidente vascular, além de ataques isquêmicos transitórios (AIT) (RHOADES; TZENG; RUGGIERO, 2021).

A identificação rápida do evento e a instituição do tratamento são fundamentais para diminuir a morbimortalidade nos pacientes. O tratamento envolve administração de medicamentos trombolíticos com a finalidade de dissolver o coágulo e reestabelecer o fluxo cerebral de sangue. Há anos, a medicação de escolha para esse fim tem sido a alteplase. A alteplase é um ativador do plasminogênio tecidual (rtPA) que atua na conversão do plasminogênio em plasmina, uma serina protease que degrada a fibrina, promovendo a fibrinólise e a dissolução de trombos. Este mecanismo é fundamental no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico, pois facilita a recanalização dos vasos ocluídos, restaurando o fluxo sanguíneo cerebral e minimizando a isquemia neuronal. Os benefícios da alteplase incluem uma melhora significativa na recuperação funcional, com maior probabilidade de alcançar um resultado favorável na escala de Rankin modificada (mRS), embora o risco de hemorragia intracerebral e outros eventos adversos hemorrágicos devam ser considerados na seleção de pacientes (BRUCE CV CAMPBELL, 2024).

As principais limitações associadas ao uso de alteplase incluem o risco de hemorragia intracerebral sintomática, que pode ocorrer em pacientes tratados,

sobretudo naqueles com hipertensão não controlada ou história prévia de hemorragia. Além disso, a janela terapêutica para a administração de alteplase é restrita a 4 horas e 30 minutos após o início dos sintomas. Essa restrição de tempo, implica na exclusão de pacientes que não chegam nos centros especializados em tempo hábil para o tratamento. A necessidade de infusão intravenosa prolongada e a variabilidade na resposta ao tratamento também podem limitar sua eficácia em alguns casos, levando à busca por alternativas mais seguras e eficazes, como a tenecteplase. (BRUCE CV CAMPBELL, 2024).

Dado o impacto do acidente vascular cerebral, novos medicamentos e alternativas de tratamento vêm sendo estudadas. Tenecteplase, uma medicação desenvolvida inicialmente para tratamento de infarto do miocárdio, é um ativador do plasminogênio tecidual modificado. Sua vantagem é que pode ser administrada em bolus e possui meia-vida mais longa (GUTOVITZ; LAY, 2024).

Desse modo, este estudo objetiva analisar os resultados apresentados pelo uso de tenecteplase, os desafios para uso do mesmo e comparar o desempenho deste medicamento em relação ao padrão ouro atual que é alteplase.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura de caráter observacional e exploratório. Foi estabelecido um processo metodológico que envolveu publicações de 2019 até 2024, nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO e PubMed. A pesquisa objetivou encontrar publicações científicas nas quais a abordagem se desse em torno do uso de tenecteplase na condução do acidente vascular encefálico isquêmico. A busca foi pautada com a utilização dos descritores “Tenecteplase” e “Acidente Vascular Encefálico”, estes foram relacionados entre si por meio do operador booleano AND. A busca foi ampliada para abranger sinônimos e variantes dos descritores. Não houve restrição quanto a idiomas, de maneira que permitiu englobar uma diversidade linguística a fim de ter uma visão mais ampliada do tema.

Utilizou-se como critério de exclusão publicações sem acesso à íntegra gratuito

e aqueles patrocinados por farmacêuticas. A relevância do conteúdo, o grau de impacto na área de estudo e a qualidade metodológica também foram levados em consideração. A busca resultou num total de 220 publicações. Após análise metodológica, foram utilizados 23 estudos para embasar esse trabalho.

RESULTADOS

Tenecteplase evidenciou resultados exitosos com mais frequência na recanalização precoce que alteplase, no desfecho primário do estudo conduzido por WU *et al.* No que diz respeito aos desfechos secundários, a independência funcional em 90 dias foi equiparada entre os dois medicamentos, os números de hemorragia intracraniana sintomática e não sintomática também não registraram diferença, mas tenecteplase obteve taxas melhores na redução de mortalidade em 90 dias (WU *et al.*, 2024).

Comparado ao tratamento padrão, o uso de tenecteplase apresentou melhores resultados na escala de Rankin modificada em 90 dias. A taxa de mortalidade foi semelhante, sem diferença estatística. Entretanto, a incidência de hemorragia intracraniana sintomática em 36h foi de 3,0% no grupo que usou tenecteplase, contra 0,8% do grupo que usou tratamento médico padrão. Visto isso, tenecteplase resulta em menos incapacidade, sobrevida semelhante, mas hemorragia intracraniana sintomática superior (XIONG *et al.*, 2024).

Pacientes trombolisados com tenecteplase apresentaram melhores resultados na escala de Rankin modificada em 90 dias, além de menor mortalidade durante o mesmo período do que aqueles tratados com alteplase (GERSCHENFELD *et al.*, 2024). Em pacientes vítimas de acidente vascular encefálico isquêmico em janela, ou seja, dentro das 4 horas e meia de sintomas, tenecteplase apresentou maior probabilidade de reperfusão independente do tempo de administração, comparado a alteplase (YOGENDRAKUMAR *et al.*, 2024).

Tenecteplase e alteplase não apresentaram diferenças no tempo necessário à reperfusão ou no estado de reperfusão final. Ambos os grupos apresentaram as mesmas chances de hemorragia intracraniana sintomática. A taxa de independência funcional em 90 dias também foi semelhante. Desse modo, tenecteplase e alteplase não



demonstraram impacto clínico ou angiográfico melhor em relação ao outro. A escolha entre essas medicações deve se guiar por outros fatores(ZARZOUR *et al.*, 2024).

Menon *et al.* estudou e classificou 1600 pacientes acometidos por acidente vascular encefálico isquêmicos entre dezembro de 2019 e janeiro de 2022, em 2 grupos: um grupo recebeu alteplase e o outro grupo recebeu tenecteplase. Os resultados nos desfechos dos pacientes foram similares, sem significância estatística. Ambos os grupos apresentaram as mesmas taxas de hemorragia intracerebral sintomática em 24h e de óbito em 90 dias (MENON *et al.*, 2022).

Wang *et al.* também conduziu um estudo com 1430 pacientes alocados em grupos que receberam alteplase e tenecteplase, de modo que demonstrou que a taxa de hemorragia intracraniana sintomática nas primeiras 36h foi igual em ambos os grupos. Entretanto, a mortalidade em 90 dias foi levemente superior no grupo que recebeu tenecteplase (7% contra 5% do grupo que recebeu alteplase). Contudo, o estudo concluiu que tenecteplase não é inferior a alteplase como trombolítico no acidente vascular isquêmico(WANG *et al.*, 2023).

SRISURAPANONT *et al* comparou 11 ensaios de 16 publicações, um total de 5423 participantes. Nesse estudo, não foi visto diferença significativa entre tenecteplase e alteplase para reperfusão. Dessa maneira, foi permitido aos autores concluir que tenecteplase possui eficácia e segurança comparável a alteplase (SRISURAPANONT *et al.*, 2024).

Em 2024, HUANG *et al.* realizou uma meta-análise com mais de 5000 pacientes e apresentou que não houve diferença no impacto funcional entre o uso de tenecteplase e alteplase em 90 dias. A análise sugeriu também que uma dose de 0,25 mg/kg de tenecteplase teve menor risco de hemorragia intracerebral sintomática e eficácia maior (HUANG *et al.*, 2024).

MA *et al.* revisou 36 estudos, sendo 12 randomizados e 24 não randomizados apresentou os resultados que tenecteplase e alteplase apresentaram pouca ou nenhuma diferença no resultado funcional após 90 dias e no risco de de hemorragia intracraniana sintomática. Embora, tenecteplase reduz a mortalidade (MA *et al.*, 2024).

O uso de tenecteplase não foi associado a risco de hemorragia intracraniana sintomática e já foi explorado para uma janela mais extensa, de até 12 horas após o início do evento, em pacientes selecionados. Alguns países da América do Norte, como



Canadá e Estados Unidos, durante a pandemia de COVID-19, substituíram alteplase pela utilização de tenecteplase off-label. Uma vez que foi percebido que tenecteplase economiza tempo em cenários de acidente vascular encefálico (WANG *et al.*, 2024).

COUTTS *et al.* observou maior taxa de óbito nos pacientes que utilizaram tenecteplase, bem como mais casos de hemorragia intracranianas sintomáticas (COUTTS *et al.*, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O acidente vascular encefálico é um importante causador de morbimortalidade no mundo. Avanços foram registrados nos últimos anos no tratamento dessa patologia. Entretanto, o atual modelo disponível de tratamento enfrenta alguns percalços, no que diz respeito à janela de tempo que pode ser aplicada a medicação e à duração longa da administração. Os estudos apontam a segurança e eficácia do uso de tenecteplase no manejo do acidente vascular encefálico isquêmico. Foi demonstrado que o desempenho dessa medicação foi igual e, em alguns casos, até superior quando comparado a tenecteplase. Os estudos são conflitantes no tocante aos efeitos adversos. Porém, convergem sobre o perfil de eficácia da droga.

Portanto, tenecteplase representa um avanço significativo no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico, pois se apresenta como uma estratégia mais rápida, dado o meio de administração e com uma janela terapêutica maior. Visto que essa medicação mostrou-se tão segura e eficaz quanto à mais tradicional utilizada (alteplase). Estudos contínuos precisam ser feitos a fim de ratificar achados de pesquisas já concluídas e implementar essa nova alternativa nas práticas clínicas, de modo a ampliar o número de pacientes beneficiados com o tratamento.

REFERÊNCIAS

MENON, B. K. *et al.* Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 400, n. 10347, p. 161–169, 16 jul. 2022.



PARSONS, M. W. et al. 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**, p. 775–786, 2024.

ALAMOWITCH, S. et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. **European Stroke Journal**, p. 239698732211500, 2 fev. 2023.

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 and Vascular Neurology**, v. 7, n. 1, p. 47–53, 24 ago. 2021.

WANG, Y. et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, fev. 2023.

GERSCHEFELD, G. et al. Functional Outcome and Hemorrhage Rates After Bridging Therapy With Tenecteplase or Alteplase in Patients With Large Ischemic Core. **Neurology**, p. e209398–e209398, 2024.

XIONG, Y. et al. Tenecteplase for Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours without Thrombectomy. **New England journal of medicine/The New England journal of medicine**, 14 jun. 2024.

SRISURAPANONT, K. et al. Comparative efficacy and safety among different doses of tenecteplase for acute ischemic stroke: A systematic review and network meta-analysis. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, p. 107822–107822, 2024.

COUTTS, S. B. et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. **Lancet**, p. 2597–2605, 2024.

WU, N. et al. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. **J Neurol**, p. 3928–3941, 2024.

GOYAL, M.; BOSSHART, S. L.; OSPEL, J. M. Tenecteplase for Stroke at 4.5 to 24 Hours. **N Engl J Med**, p. 1729–1729, 2024.

WANG, L. et al. Comprehensive Review of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. **Journal of the American Heart Association. Cardiovascular and cerebrovascular disease**, 30 abr. 2024.

MA, Y. et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. **Journal of Neurology**, 4 mar. 2024.



ZARZOUR, A. et al. Tenecteplase versus Alteplase before thrombectomy: A comprehensive evaluation of clinical and angiographic impact: Insights from the ETIS registry. **J Neuroradiol**, p. 101189–101189, 2024.

HUANG, J. et al. Tenecteplase versus alteplase for the treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Ann Med**, p. 2320285–2320285, 2024.

GERAGHTY, J. R.; TESTAI, F. D. Advances in neurovascular research: Scientific highlights from the 2024 international stroke conference. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, p. 107671–107671, 2024.

YOGENDRAKUMAR, V. et al. Association of Time to Thrombolysis With Early Reperfusion After Alteplase and Tenecteplase in Patients With Large Vessel Occlusion. **Neurology**, p. e209166–e209166, 2024.

LEIFER, D. Tenecteplase for Stroke - Opening the Window? **N Engl J Med**, p. 760–761, 2024.

LI, Y. et al. Cell polarization in ischemic stroke: molecular mechanisms and advances. **Neural Regeneration Research**, v. 20, n. 3, p. 632–645, 31 jan. 2024.

ABSHER, J. et al. The stroke outcome optimization project: Acute ischemic strokes from a comprehensive stroke center. **Scientific Data**, v. 11, n. 1, 2 ago. 2024.

RHOADES, R.; TZENG, D.; RUGGIERO, N. Secondary stroke prevention in patients with patent foramen ovale. **Current Opinion in Hematology**, v. 28, n. 5, p. 292–300, 13 jul. 2021.

BRUCE CV CAMPBELL. Hyperacute ischemic stroke care—Current treatment and future directions. **International Journal of Stroke**, v. 19, n. 7, p. 718–726, 1 ago. 2024.

GUTOVITZ, S.; LAY, W. T. Methodological Concerns Assessing Tenecteplase's Safety. **Ann Emerg Med**, p. 227–228, 2024.