

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 05/2015

Eficácia e segurança dos trombolíticos estreptoquinase, alteplase e tenecteplase no tratamento de infarto agudo do miocárdio

Efficacy and safety of thrombolytic agents streptokinase, alteplase and tenecteplase in the treatment of acute myocardial infarction

La eficacia y la seguridad de los agentes trombolíticos estreptoquinasa, alteplasa y tenecteplasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio

Belo Horizonte - MG
Junho - 2015

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE -
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jans Bastos Izidoro
Grupo de Pesquisa em
Farmacoepidemiologia/UFMG

Bruna de Oliveira Ascef
Programa de Pós Graduação em
Medicamentos e Assistência
Farmacêutica/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
Faculdade de Farmácia – UFMG
CCATES/UFMG

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)
CCATES/UFMG

Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto
Cardiologista/ Hemodinamicista
Pós-graduação em Ciências da Saúde (FCM-MG)
Hospital Nossa Senhora das Graças (Sete Lagoas - MG)

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Alteplase (administração acelerada e convencional), estreptoquinase e tenecteplase

Indicação: Tratamento de Síndromes Coronarianas Agudas (SCA), as quais incluem Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).

Caracterização das tecnologias: Os trombolíticos são responsáveis pela transformação do plasminogênio em plasmina, que tem capacidade de degradar a fibrina, o maior componente do trombo, componente-chave na fisiopatologia de SCA. Os trombolíticos avaliados são divididos em fibrino-específicos (alteplase; tenecteplase) e não fibrino-específicos (estreptoquinase).

Pergunta: Alteplase, estreptoquinase e tenecteplase são eficazes, efetivos e seguros no tratamento hospitalar e pré-hospitalar de pacientes diagnosticados com IAM ou outras SCA?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed) e Lilacs. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem os medicamentos entre si ou com outras opções terapêuticas no tratamento IAM e SCA. Também se buscou por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e guias terapêuticos em websites de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas três revisões sistemáticas com metanálise, duas avaliações de tecnologia em saúde e dois guias terapêuticos versando acerca da trombólise em SCA. Os trombolíticos somente estão indicados e são efetivos para IAM com supradesnível do segmento ST (IAMCSST), sendo que seu uso não apresenta benefícios em outras SCA como o IAM sem supradesnível do segmento ST e na angina instável. Em IAMCSST a terapia trombolítica é considerada como segunda linha de tratamento, preterida por angioplastia primária. Com relação aos principais desfechos, o uso pré-hospitalar de trombolíticos não apresentou diferenças significativas em relação ao uso intra-hospitalar, entretanto estas conclusões foram obtidas em um contexto de países desenvolvidos, portadores de uma rede de transporte em saúde efetiva. Dentre as tecnologias avaliadas não se pode afirmar a superioridade de nenhuma em relação à outra com nível de evidência alto, sendo que o prognóstico do paciente, história pregressa e contraindicações dos medicamentos são fatores preponderantes na escolha da terapia. Estudos de custo-efetividade indicaram que estreptoquinase é o medicamento mais custo efetivo entre os três, dado o fato que tem menor preço e efetividade semelhante.

Recomendações: Para pacientes sem indicação para angioplastia e que não apresentem contraindicações para o uso de trombolíticos recomenda-se o uso de estreptoquinase, devido à sua relação custo-efetividadesuperior em relação a alteplase e tenecteplase. Para pacientes que já utilizaram estreptoquinase ou tem prognóstico muito ruim recomenda-se a utilização de alteplase com administração acelerada.

ABSTRACT

Technologies: Alteplase (accelerated and conventional administration), streptokinase and tenecteplase

Indication: Treatment of Acute Coronary Syndromes (ACS), which include acute myocardial infarction (AMI).

Characterization of technologies: The thrombolytic agents are responsible for the transformation of plasminogen into plasmin, which has the ability to degrade fibrin, the major component of thrombus, leading cause of ACS. The evaluated thrombolytics are divided into fibrin-specific (alteplase; tenecteplase) and not fibrin-specific (streptokinase).

Question: Alteplase, streptokinase and tenecteplase are efficient, effective and safe treatment in hospital and pre-hospital patients diagnosed with AMI or other SCA?

Search and analysis of scientific evidence: We searched the databases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed) and Lilacs. We sought to systematic reviews (SR) of clinical trials that compared the drugs with each other or with other therapeutic options in treating AMI and ACS. We also searched for health technology assessments (HTA) and therapeutic guides on websites of international agencies and the Brazilian Network for Technology Assessment in Health. We selected studies published in English, Portuguese or Spanish.

Summary of the results of the selected studies: Three systematic reviews were included in meta-analysis, two health technology assessments and two therapeutic guidelines about thrombolysis in SCA. The thrombolytics are only indicated and effective for AMI with ST segment elevation (STEMI), and its use does not present benefits in other SCA as AMI without ST segment elevation and unstable angina. In STEMI thrombolytic therapy is considered as a second line treatment, angioplasty is the first. Regarding the main outcomes, prehospital use of thrombolytics showed no significant differences in relation to in-hospital use, however these findings were obtained in a context of developed countries, with an effective emergency transport system. Among the evaluated technologies we cannot affirm the superiority of any over the other with a high level of evidence. The prognosis of the patient, medical history and contraindications of drugs are important factors in the choice of therapy. Cost-effectiveness studies indicated that streptokinase is the most cost-effective medicine, given the fact that has lower price and similar effectiveness.

Recommendation: For patients with no indication for angioplasty and who have no contraindications to the use of thrombolytic therapy is recommended the use of streptokinase due to its higher relative cost-effectiveness compared to alteplase and tenecteplase. For patients who have used streptokinase before or have poor prognostic is recommended the use of alteplase with accelerated administration.

RESUMEN

Tecnologías: alteplasa (acelerado y administración convencional), la estreptoquinasa y tenecteplasa

Indicación: El tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA), que incluyen infarto agudo de miocardio (IAM).

Caracterización de las tecnologías: Los agentes trombolíticos son responsables de la transformación del plasminógeno en plasmina, que tiene la capacidad de degradar la fibrina, el principal componente de trombo, causa principal de ACS. Los trombolíticos evaluados se dividen en específico de fibrina (alteplasa; tenecteplasa) y no fibrina específico (estreptoquinasa).

Pregunta: Alteplasa, estreptoquinasa y tenecteplasa son eficaces y seguros en el tratamiento prehospitalar de pacientes con diagnóstico de IAM o de otro SCA?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizaron búsquedas en las bases de la Cochrane Library (a través de BIREME), MEDLINE (vía PubMed) y lilas. Buscaron reseñas (SR) ensayos clínicos sistemáticos que compararon los fármacos entre sí o con otras opciones terapéuticas en el tratamiento del IAM y ACS. También se interesaron por evaluaciones de tecnologías sanitarias (HTA) y las guías terapéuticas en los sitios web de los organismos internacionales y la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías en Salud. Se seleccionaron los estudios publicados en Inglés, portugués o español.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Tres revisiones sistemáticas se incluyeron en el metanálisis, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias y dos pautas terapéuticas que tratan acerca de la trombolisis en SCA. Los trombolíticos sólo están indicados y son eficaces para el IAM con elevación del segmento ST, y su uso no beneficios presentes en otra SCA como IAM sin elevación del segmento ST y angina inestable. En STEMI terapia trombolítica es considerado como un tratamiento de segunda línea, la angioplastia en desuso. En cuanto a los principales resultados, el uso pre hospitalario de trombolíticos no mostraron diferencias significativas en relación con el uso en el hospital, sin embargo, estos resultados se obtuvieron en un contexto de los países desarrollados, las personas con un sistema de transmisión en salud eficaz. Entre las tecnologías evaluadas no puede afirmar la superioridad de cualquiera sobre la otra con un alto nivel de evidencia, y el pronóstico del paciente, historia clínica y las contraindicaciones de los fármacos son factores importantes en la elección del tratamiento. Los estudios de costo-efectividad indicaron que la estreptoquinasa es la medicina más rentable de los tres, dado el hecho de que tiene un menor precio y una efectividad similar.

Recomendación: Para pacientes sin indicación de angioplastia y que no tienen contraindicaciones para el uso de trombolíticos recomienda el uso de estreptoquinasa debido a su mayor rentabilidad relativa en comparación con alteplasa y tenecteplasa. Para los pacientes que han utilizado la estreptoquinasa o tienen mal pronóstico recomienda el uso de alteplasa con la administración acelerada.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	6
2.	PERGUNTA	7
3.	INTRODUÇÃO	8
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	8
3.2.	Diagnóstico.....	10
3.3.	Tratamento do IAMCSST.....	11
3.3.1.	Tratamento pré-hospitalar	13
3.3.2.	Tratamento hospitalar	14
3.4.	Descrição das tecnologias avaliadas	15
3.5.	Estimativa do custo do tratamento	17
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	21
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	23
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	25
7.1.	Descrição dos estudos incluídos	26
7.2.	Resultados de Eficácia/Efetividade e Segurança	27
8.	AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS.....	31
9.	RECOMENDAÇÕES	35
	REFERÊNCIAS.....	37
	ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	41

1. CONTEXTO

Em 2015, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança dos medicamentos alteplase, estreptoquinase e tenecteplase no tratamento de Síndromes Coronarianas Agudas (SCA), as quais incluem Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico-Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de estreptoquinase, alteplase e tenecteplase no tratamento de pacientes acometidos por Síndromes Coronarianas Agudas (SCA)

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 1**.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes com episódios de síndrome coronariana aguda
Intervenção	Estreptoquinase, alteplase e tenecteplase
Comparação	Procedimentos de revascularização, outros agentes trombolíticos, comparação ativa entre os medicamentos em estudo.
Parâmetros	Eficácia, efetividade e segurança
Desfechos (Outcomes)	Todos os desfechos que avaliarem eficácia (índice TIMI de reperfusão, mortes após trinta dias, reinfarto) e segurança (ocorrência de sangramentos, Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico)

Pergunta: Alteplase, estreptoquinase e tenecteplase são eficazes, efetivas e seguras no tratamento hospitalar e pré-hospitalar de pacientes diagnosticados com SCA.

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, sendo que mais de 80% dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda (MC CAUL, LOURENS & KREDO, 2015). No Brasil, as DCV são responsáveis por 32% da mortalidade total (POLANCZYK & RIBEIRO, 2015).

Os gastos com internações em decorrência de DCV pelo Sistema Único de Saúde (SUS) totalizaram 1,2 milhões em 2009 sendo que, com o envelhecimento da população e mudança dos hábitos de vida, a prevalência e importância das DCV tende a aumentar nos próximos anos (BRASIL, 2011a). O fumo, a obesidade, o *diabetes mellitus*, a hipertensão, os níveis elevados de colesterol, a história familiar de DCV e o sedentarismo aumentam o risco dessas doenças (FRANCO & MATOS, 2005; STOCKER & KEANEY, 2004). O mecanismo patológico das DCV geralmente se relaciona à obstrução da luz da artéria coronária por uma placa aterosclerótica, fazendo com que o fluxo sanguíneo se torne insuficiente para uma determinada região do miocárdio, levando ao desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (OVERBAUGH, 2009).

Entre as causas de morte e hospitalização por DCV, destacam-se as síndromes coronarianas agudas (SCA), compreendidas por qualquer condição caracterizada por sinais e sintomas de súbita isquemia miocárdica (a redução brusca no sangue que flui para o coração), ocasionadas pela instabilização de uma placa aterosclerótica por ruptura, exposição do núcleo lipídico e trombose subjacente, com obstrução aguda da luz arterial. As SCA são consideradas eventos de alto risco, representando uma proporção substancial de todas as internações agudas (OVERBAUGH, 2009; BODEN et al., 2012).

A incidência de SCA aumenta de acordo com a idade, sendo a maior incidência entre homens com até 70 anos. As mulheres que estão na menopausa há 15 anos apresentam uma probabilidade igual à dos homens para desenvolver SCA (GORDON et al., 1978). O clássico sintoma associado com SCA é desconforto no peito/dor torácica (cerca de 75-85% dos pacientes), mas também incluem sintomas como desconforto em outras áreas superiores do corpo, falta de ar, sudorese, náuseas, vômitos e tonturas (VAN DE WERF et al., 2003; O'CONNOR et al., 2010).

As SCA são classificadas em duas formas clínicas: com presença de supradesnivelamento de segmento ST (SCACSST) e sem supradesnivelamento de segmento ST (SCASSST). Sendo que as SCASSST são subdivididas em Angina Instável (AI) e Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST), já as SCACSST são representadas pelo Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), como apresentado na **Figura 1**. Aproximadamente 1/3 de SCA são classificadas como SCACSST (EAGLE et al., 2002). Em comparação com SCASSST, pacientes com SCACSST tem a artéria totalmente obstruída, infartos de maior porte, uma maior mortalidade precoce e uma maior incidência de insuficiência cardíaca e choque cardiogênico (HATHAWAY et al., 1998).

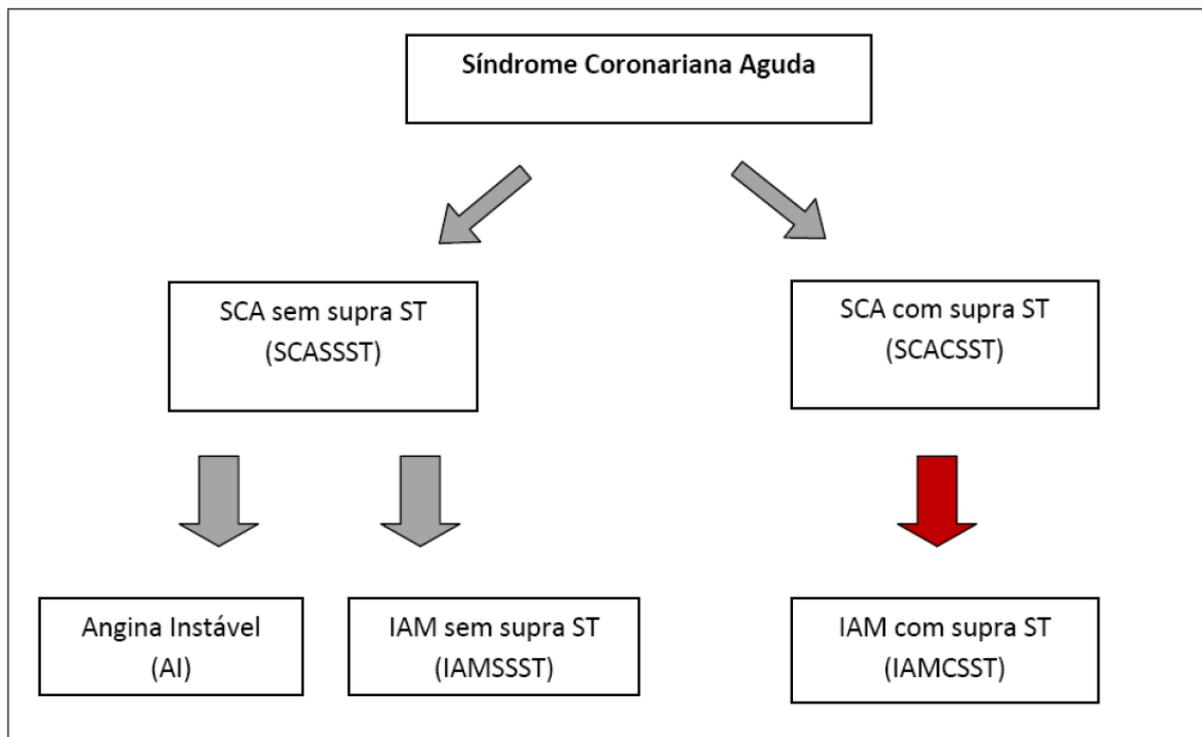


Figura 1. Classificação das SCA (BRASIL, 2011a).

SCASSST: Síndrome Coronariana Aguda Sem Supradesnivelamento do Segmento ST;
 SCACSST: Síndrome Coronariana Aguda Com Supradesnivelamento do Segmento ST; IAM:
 Infarto Agudo do Miocárdio

Os pacientes com IAMSSST ou AI não se beneficiam da terapia de reperfusão imediata (AMSTERDAM, et al., 2014; NICE, 2010), ao contrário dos pacientes acometidos por SCACSST/IAMCSST. Esta diferenciação é essencial para o tratamento imediato do IAMCSST através da reperfusão miocárdica, seja farmacológica (com trombolítico) e/ou mecânica, majoritariamente com angioplastia primária (BRASIL, 2011a).

A maioria das mortes por IAM ocorre nas primeiras horas de manifestação da doença, sendo 40-65% dos casos na primeira hora e, aproximadamente, 80% nas primeiras 24 horas (BRASIL, 2011a). Assim, a maior parte das mortes por IAM acontece fora do ambiente hospitalar, e 25-35% dos pacientes infartados morrem antes de receber cuidados médicos, geralmente por fibrilação ventricular (ANTMAN et al., 2004). Desta forma, diagnóstico preciso e tratamento rápido são imperativos para a evolução satisfatória dos episódios.

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico de IAM é feito com base no quadro clínico (dor no peito, falta de ar, etc.), nas alterações eletrocardiográficas e na elevação dos marcadores bioquímicos de necrose. O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é o principal instrumento diagnóstico e determinante da conduta, já que a diferenciação de AI e IAMSSST de IAMCSST é realizada com base nesse exame, sendo detectado supradesnível do segmento ST de pelo menos 1 mm em 2 ou mais derivações contíguas ou o bloqueio agudo de ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo nos casos de IAMCSST (PESARO et al., 2004).

O exame eletrocardiográfico deve ser realizado idealmente em menos de 10 minutos da apresentação à emergência e é o centro do processo decisório inicial em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio (IV DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA). Com o diagnóstico pré-hospitalar de IAMCSS, é possível tanto realizar a trombólise na unidade móvel (no Brasil, SAMU – Serviço de Assistência Móvel a Urgência), quanto referenciar o paciente a um serviço médico capaz de estabelecer um tratamento de reperfusão imediata (BRASIL, 2011 apud TING et al., 2008).

Os métodos usados para diagnóstico diferencial das SCASST, usualmente, são a dosagem dos marcadores de necrose miocárdica, como troponina I e T e creatinofosfoquinase – fração MB (positivos em IAM e negativos em AI), entretanto eles são inespecíficos e somente são detectáveis após algumas horas do início dos sintomas. Os biomarcadores cardíacos são elevados tanto no IAMSSST quanto no IAMCSST, sendo que em pacientes com IAMCSST, o resultado da dosagem não deve ser aguardado antes da reperfusão miocárdica, para que não haja atraso no início do tratamento (BRASIL, 2011a).

3.3. Tratamento do IAMCSST

Segundo a Linha de Cuidado de IAM do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a), a restauração do fluxo coronariano é o principal objetivo terapêutico no IAMCSST, no qual a trombose coronariana é o principal mecanismo fisiopatológico subjacente, limitando a extensão da necrose miocárdica e reduzindo a mortalidade. A oclusão coronária por um trombo é a principal causa de IAMCSST (DE WOOD et al., 1980) desta forma, o tratamento do IAM depende do uso de terapias de reperfusão, rápido acesso ao serviço médico e uso de medicamentos específicos com benefício comprovado (III DIRETRIZ BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2004).

Existem duas formas principais de reperfusão coronariana: a química, com agentes trombolíticos, tais como alteplase, tenecteplase, reteplase, estreptoquinase e uroquinase, que degradam o trombo formado por reações envolvendo a degradação da fibrina; e a reperfusão mecânica por meio de angioplastia primária com balão, com ou sem implante de *stents*. A revascularização miocárdica cirúrgica (ponte de safena/mamária) é um método alternativo, entretanto é reservada para casos selecionados, de alto risco, em que não houve sucesso ou há contraindicações para outro método. O **Quadro 2** descreve as principais contraindicações no uso de trombolíticos.

Quadro 2. Contraindicações no uso de trombolítico (Adaptado de BRASIL, 2011a).

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer sangramento intracraniano • AVE isquêmico nos últimos três meses • Dano ou neoplasia no sistema nervoso central • Trauma significativo na cabeça ou rosto nos últimos três meses • Sangramento ativo ou diátese hemorrágica¹ (exceto menstruação) • Qualquer lesão vascular cerebral conhecida (malformação arteriovenosa) • Suspeita de dissecação de aorta 	<ul style="list-style-type: none"> • História de AVE isquêmico (> 3 meses) ou patologias intracranianas não listadas nas contra-indicações • Gravidez • Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior o INR maior o risco de sangramento. • Sangramento interno recente (< 2-4 semanas) • Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10 minutos) ou cirurgia (< 3 semanas) • Hipertensão arterial não controlada (Sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg) • Punções não compreensíveis • História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada • Úlcera péptica ativa • Exposição prévia (> 5 dias) a estreptoquinase ou reação alérgica prévia

AVE: Acidente vascular encefálico

Especificamente para a estreptoquinase a reexposição ao medicamento até 12 meses após o primeiro uso não é indicada devido a possível perda de eficácia (CSL BEHRING, 2014).

Quanto mais precoce a administração da terapêutica fibrinolítica, melhores os resultados. De preferência deve ocorrer dentro de 30 minutos após a manifestação. Porém, não há vantagem se forem administrados após 12 horas do início dos sintomas (C'ONNOR et al., 2010; IV DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA). A terapia nas primeiras 2 horas (particularmente na primeira hora) pode abortar o IAM e reduzir drasticamente a mortalidade (O'GARA et al., 2013).

¹Tendência para sangramento sem causa aparente (hemorragias espontâneas) ou hemorragia mais intensa ou prolongada após um traumatismo. Pode dever-se a uma anormalidade da parede vascular, plaquetas e sistemas de coagulação, fibrinólise e déficit de factor XIII.

O tratamento e procedimentos disponíveis para tratamento do IAM incorporados no SUS, no nível urgência e emergência, são os trombolíticos (alteplase, estreptoquinase e tenecteplase), clopidogrel, ácido acetilsalicílico e angioplastia coronariana primária, constantes na Portaria GM nº 1600 de sete de junho de 2011 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011b).

3.3.1. Tratamento pré-hospitalar

Segundo a IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de tratamento de IAMCSST no período pré-hospitalar compreende dois momentos: início dos sintomas (geralmente dor torácica aguda) até a decisão de procurar atendimento; e a decisão de procurar atendimento até a chegada ao hospital. O primeiro momento está vinculado à educação comunitária para o reconhecimento da dor e à procura imediata pelos serviços de emergência.

O segundo momento está principalmente relacionado à assistência domiciliar de emergência (SAMU, por exemplo), que deve ser acessível e rápida e com recursos tecnológicos e humanos treinados para ressuscitação cardiorrespiratória, diagnóstico e tratamento do IAM (C'ONOR et al., 2010; III DIRETRIZ BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA). O diagnóstico e tratamento imediato oferece o maior potencial benéfico para o salvamento do miocárdio nas primeiras horas de IAMCSS (STEG et al., 2003).

A revascularização imediata e rápida com intervenção coronariana percutânea (ICP) ou a trombólise em até 12 horas após o início dos sintomas podem prevenir ou minimizar o dano ao miocárdio e diminuir a morbidade e mortalidade ao prevenir complicações agudas (DANCHIN & DURAND, 2006). Na impossibilidade ICP em ambiente pré-hospitalar ou expectativa de transporte/transferência maior do que 90 minutos para hospital com angioplastia, a opção deve ser pelo uso de fibrinolítico, desde que não haja contraindicação e que o tempo desde o início do atendimento pelo resgate móvel até o início da infusão do fibrinolítico seja de até 30 minutos (ANTMAN et al., 2004).

Entretanto a implantação de um modelo de atendimento emergencial com a possibilidade de realizar fibrinólise pré-hospitalar deve levar em conta que a taxa de IAM entre os

pacientes atendidos por dor torácica pelas ambulâncias ou nas salas de emergência gerais é baixa (5-10%) e que a taxa de pacientes atendidos em domicílio com IAM e que são elegíveis para o tratamento fibrinolítico gira em torno de 30%. Economicamente, o valor monetário calculado para cada vida salva com a utilização da fibrinólise pré-hospitalar (US\$ 70 mil) também é considerado elevado (IV DIRETRIZ BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA).

Outras terapias adjuvantes recomendadas na fase pré-hospitalar incluem administração de oxigênio, sulfato de morfina endovenosa, nitratos, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, anticoagulantes, betabloqueadores e antiarrítmicos (IV DIRETRIZ BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA).

3.3.2. Tratamento hospitalar

A avaliação inicial de pacientes com IAM deve ser feita de forma rápida e eficiente na admissão hospitalar, geralmente nos serviços de emergência (CANNON et al., 2002).

O tratamento hospitalar constitui basicamente parte da continuidade do cuidado dado em ambiente pré-hospitalar, perpassando pela classificação da doença e administração de técnicas de reperfusão quando não executadas previamente e consideradas necessárias bem como estabilização posterior do paciente.

Nitratos, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, anticoagulantes, betabloqueadores e antiarrítmicos também podem ser administrados em ambiente hospitalar. O mais comum é a administração de alguma variedade de heparina em associação a algum trombolítico fibrino-específico (p. ex.: Alteplase, tenecteplase) ou do ácido acetilsalicílico em associação a qualquer trombolítico, devido ao fato de estes esquemas apresentarem benefícios bem estabelecidos (NICE, 2002).

De acordo com a IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, na avaliação dos pacientes com suspeita de IAM é importante que seja feita a estratificação de risco inicial de acordo com a probabilidade de os mesmos desenvolverem eventos e complicações cardíacas isquêmicas ou evoluírem para óbito no futuro. Por definição, pacientes com síndrome coronária aguda e supradesnível do segmento ST são classificados como de alto

risco. Escores de estratificação de risco provenientes de análises multivariadas são utilizados e têm demonstrado impacto na tomada de decisão clínica. Os mais utilizados são os escores TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) e GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) para pacientes com e sem supradesnível segmento ST ao eletrocardiograma (IV DIRETRIZ BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA).

O escore de TIMI com supradenível do segmento ST tem maior validade em pacientes submetidos à terapia de reperfusão. Naqueles com escore inferior a dois, a mortalidade hospitalar é inferior a 2%; escore 5, o risco é intermediário, com mortalidade de 10%; escores acima de 8 estão associados com mortalidade maior que 20% (HILLS, 1990; MORROW et al., 2001). No **Quadro 3** estão apresentados os escores de risco TIMI para SCACSST de acordo com a IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (IV DIRETRIZ BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA)

Quadro 3. Escore TIMI para estratificação de risco no IAMCSST.

Critérios	Pontuação
História	
Idade = ou > 65 anos	3
65-74	2
História de diabetes hipertensão ou angina	1
Exame	
Pressão Sistólica < 100 mm Hg	3
Frequencia Cardíaca > 100 bpm	2
Classe Killip II-IV*	2
Peso < 67 kg	1
Apresentação	
IAMCSST ou Bloqueio completo da aorta esquerda anteriores	1
Tempo de tratamento /revascularização > 4h	1

*A classificação proposta por Thomas Killip III e John T. Kimball, em 1967, foi originalmente uma estratificação à beira do leito, baseada no exame físico de pacientes com provável infarto agudo do miocárdio (IAM), para identificar aqueles com maior risco de morte e potencial benefício com o manejo especializado em unidades coronárias (UCO).

Bpm: batimentos por minuto; IAMCSST: Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST

3.4. Descrição das tecnologias avaliadas

Os trombolíticos são responsáveis pela ativação do plasminogênio em plasmina, que tem capacidade de degradar a fibrina, o maior componente do trombo. Por isso, são também chamados de agentes fibrinolíticos (OLIVEIRA, 2001). Os trombolíticos avaliados são

divididos em fibrino-específicos (alteplase – tPA; tenecteplase – TNK) e não fibrino-específico (estreptoquinase – SK).

A estreptoquinase é um derivado de bactérias estreptococos e administrada por infusão intravenosa (IV) o qual foi o primeiro antifibrinolítico a ser amplamente utilizado, na década de 70. Pacientes tratados com estreptoquinase podem desenvolver anticorpos anti-estreptococos, que podem inativar a droga, por esta razão ela não é recomendada para um segundo uso em um período inferior a 12 meses após o primeiro uso (NICE, 2002; BOLAND et al., 2003).

A alteplase e tenecteplase são opções mais recentes. A alteplase, introduzida no final de 1980, é um ativador de plasminogênio modificado geneticamente e semelhante aos naturais ativadores de plasminogênio que ocorrem no corpo humano. É produzido pela tecnologia de DNA recombinante e administrado por perfusão IV. A tenecteplase foi introduzida mais recentemente (2001) e é uma nova forma modificada do ativador de plasminogênio que pode ser administrada por injeção em bolus IV rápido, ao invés de infusão (NICE, 2002).

Os três medicamentos avaliados ainda estão sob proteção patentária, as indicações em bula aprovadas pela ANVISA são descritas a seguir.

Alteplase é indicada no tratamento fibrinolítico do infarto agudo do miocárdio, da embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica e do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo (BOEHRINGER INGELHEIM, 2012).

A tenecteplase é indicada para o tratamento trombolítico do infarto agudo do miocárdio. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o início dos sintomas. A facilidade de administração do tenecteplase, no entanto, representa uma vantagem adicional, principalmente ao se considerar o tratamento pré-hospitalar (BOEHRINGER INGELHEIM, 2013).

A estreptoquinase por administração sistêmica é indicada no tratamento do infarto agudo transmural do miocárdio² (não mais que 12 horas) com elevação persistente do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo, trombose venosa profunda (não mais que 14 dias), embolia pulmonar maciça aguda, trombose aguda e subaguda das artérias periféricas, doença arterial obstrutiva crônica (não mais que 6 semanas) e oclusão de artéria ou veia central da retina (oclusões arteriais de não mais que 6 a 8 horas, oclusões venosas de não mais que 10 dias). Já por administração local, no tratamento de infarto agudo do miocárdio para a reabertura dos vasos coronários (não mais que 12 horas) e trombose aguda, subaguda e crônica, bem como embolia de veias periféricas e vasos arteriais (CSL BEHRING, 2014).

Todas as três tecnologias estão incorporadas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) como medicamentos de uso hospitalar (BRASIL, 2015). Não há até o momento outro trombolítico registrado no Brasil.

3.5. Estimativa do custo do tratamento

Para estimar o custo por paciente do tratamento com os trombolíticos em estudo, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas e as médias aritméticas de seus preços de fábrica disponíveis, para compras públicas, segundo atualização de 14/05/2015, da planilha disponibilizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), utilizando-se o ICMS de 0%, e a Dose Diária Definida (DDD), conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2013), conforme apresentado na **Tabela 1**. A DDD coincide com a dose dos medicamentos em bula, com exceção da alteplase que considera um paciente com 65 Kg, ao invés de 70 Kg (padrão para a DDD) (BOEHRINGER INGELHEIM, 2012; BOEHRINGER INGELHEIM, 2013; CSL BEHRING, 2014).

² Infarto Miocárdico transmural – envolve toda a espessura da parede ventricular na distribuição de uma única artéria coronária

Tabela 1. Custo médio dos medicamentos avaliados neste PTC.

Princípio ativo	DDD	Custo por DDD (R\$)
Alteplase	100 mg	3.331,26
Estreptoquinase	1500000 UI	775,70
Tenecteplase	40 mg	3.961,92

DDD: Dose diária definida

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 04/05/2015 nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE e Lilacs (**Quadro 4**) por revisões sistemáticas com ou sem metanálise. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

Quadro 4. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 04/05/2015.

Bases de Dados eletrônica	Estratégia de Busca	Resultado da busca
The Cochrane Library (via Bireme)	#1 - MeSH descriptor: [Streptokinase] explode all trees #2 - "tenecteplase" (Word variations have been searched) #3 - MeSH descriptor: [Tissue Plasminogen Activator] explode all trees #4 - MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees #5 - MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees #6 - MeSH descriptor: [Review] explode all trees #7 - #1 or #2 or #3 and #4 or #5 and #6 and #7 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	47 artigos
Medline (via Pubmed)	(((((("streptokinase"[MeSH Terms] OR "tenecteplase"[Supplementary Concept]) OR "tissue plasminogen activator"[MeSH Terms]) AND "myocardial infarction"[MeSH Terms]) OR "acute coronary syndrome"[MeSH Terms]) AND "review"[Publication Type]) OR "health technology assessment"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/04"[PDAT]))	1.632 artigos
Lilacs	((((D08.811.277.656.300.760.875) or "ativador de plasminogenio tecidual") or "TENECTEPLASE") or "ESTREPTOQUINASE") [Descritor de assunto] and ("INFARTO agudo do miocardio") or "sindrome CORONARIANA aguda" [Descritor de assunto] and "REVISAO" [Tipo de publicação]	11 artigos

Uma busca por Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) e guias terapêuticos/consensos foi realizada em websites da Rede Brasileira de Avaliação em Tecnologia em Saúde (REBRATS) e das agências internacionais: *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido), *Swedish Council on Health Technology*



Assessment (SBU/Suécia) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália), bem como nas referências obtidas na estratégia de busca.

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram incluídas revisões sistemáticas de ensaios clínicos com ou sem metanálise que avaliassem o tratamento medicamentoso de indivíduos adultos acometidos por IAM ou outra SCA, em situação pré e intra-hospitalar.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto; ensaios clínicos; estudos observacionais; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação exclusivamente de outros fármacos ou procedimentos) e tipo de pacientes (estudos que avaliaram a terapia em pacientes ambulatoriais, com cardiopatias crônicas ou síndromes congênitas).

Foram consideradas revisões sistemáticas com e sem metanálise publicados entre 2000 e 2015 nos idiomas inglês, espanhol e português. Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote X1). Foram eliminados estudos em duplicata, e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos, resumos e textos completos (**Figura 2**).

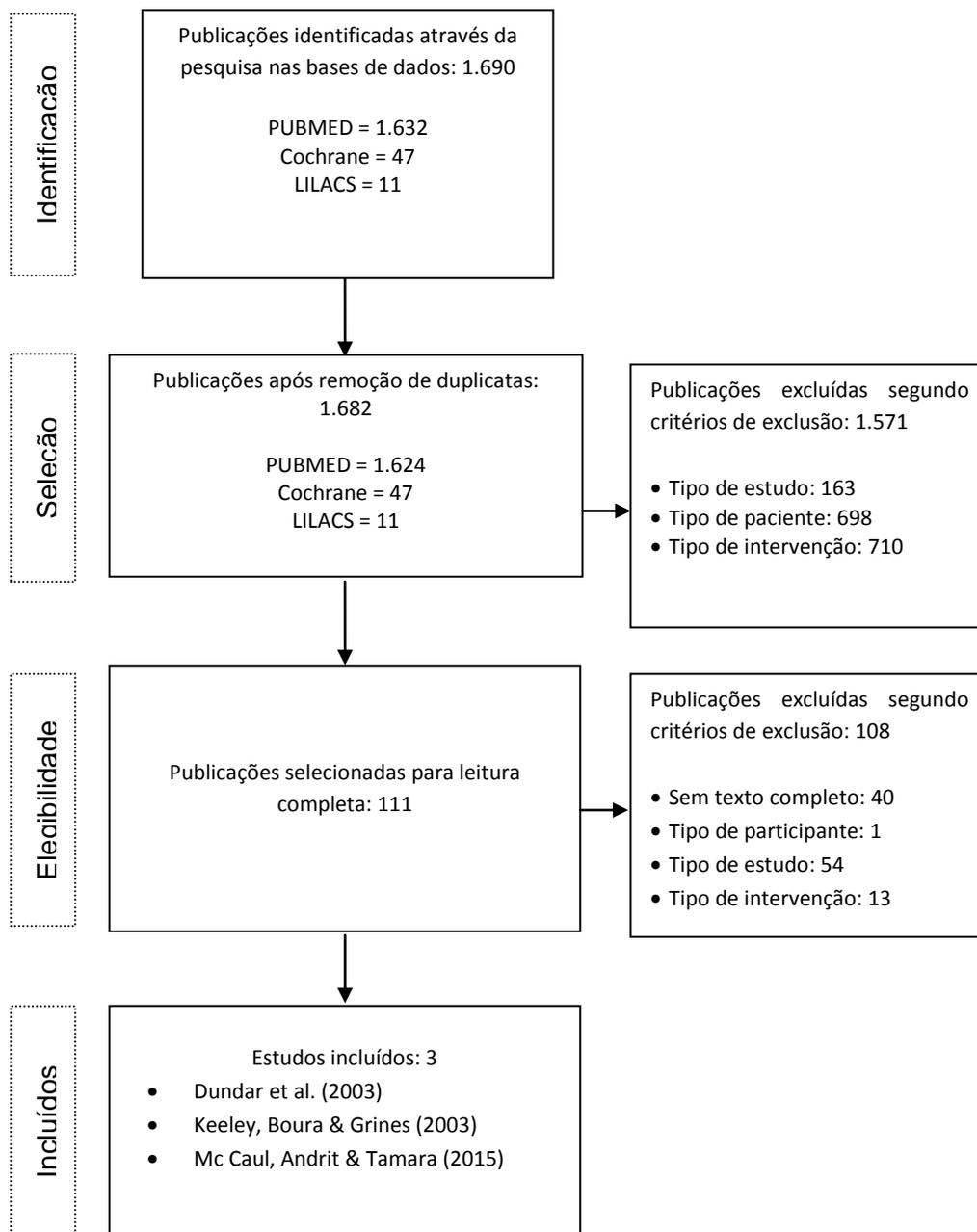


Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT et al., 2008), conforme critérios para avaliação da qualidade (Adendo 1). Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos de eficácia e segurança pode ser visualizada no **Quadro 5**.

As três revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada. A busca em bases de dados foi descrita como adequada para Dundar et al. (2003) e Mc Caul, Lourens & Kredo (2015). A busca por estudos foi restrita a Medline e periódicos da área no estudo de Keeley, Boura & Grines (2003), incluindo *New England Journal of Medicine*, *Journal of Medicine*, dentre outros. Os métodos foram considerados reprodutíveis em todos os estudos. Com relação à avaliação da qualidade dos estudos incluídos, duas revisões relataram os métodos usados. Dundar et al. (2003) utilizaram a escala proposta pelo *Centre for Reviews and Dissemination*, e Mc Caul, Lourens & Kredo (2015) utilizaram a escala proposta pela *Colaboração Cochrane*. Keeley, Boura & Grines (2003) e Mc Caul, Lourens & Kredo (2015) relatam um possível viés de publicação, entretanto não utilizaram uma avaliação estatística (*funnel plot*, por exemplo) para confirmá-lo. De maneira geral a força das recomendações foi fraca para a maioria dos desfechos, apesar do delineamento adequado das revisões.

Quadro 5. Avaliação da qualidade das revisões incluídas que avaliaram o IAMCSST, segundo o sistema GRADE.

Parâmetros	Estudos		
	Dundar et al. (2003)	Keeley, Boura & Grines (2003)	Mc Caul, Lourens & Kredo (2015)
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Não	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?	Não	Sim	Não
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não	Sim	Não
Livre de viés de publicação?	Sim	Não	Não
Desfecho clinicamente relevante?	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	Sim	Sim	Sim
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Sim	Sim	Sim
Qualidade de evidência	+++	+++	++
Força de recomendação	Forte a favor da tecnologia (Efetividade dos fibrinolíticos)	Forte contra a tecnologia (em comparação à angioplastia)	Fraca a favor da tecnologia (trombólise pré-hospitalar)

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Devido à peculiaridade da condição das SCA (episódios agudos e imprevisíveis), os estudos clínicos randomizados mediram a efetividade, e não eficácia, dado o fato que os resultados dos desfechos são coletados em situações reais, nos serviços de urgência e emergência e a administração de *placebo* é eticamente inviável. A **Tabela 2** a seguir resume os principais desfechos avaliados pelas revisões sistemáticas selecionadas.

Tabela 2. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nas revisões sistemáticas, incluídas para a comparação direta de alteplase, estreptoquinase e tenecteplase entre si no tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnível do Segmento ST.

Principais desfechos com metanálise					
Estudos	Morte até 30-35 dias após o evento	Reinfarto	Incidência de AVE Hemorrágico	Incidência de outros eventos Hemorrágicos de grande porte	Incidência de outras reações adversas (alérgicas)
1. Alteplase					
Dundar et al. (2003)	tPAa e tPAa NS (vs. SK) Favorece tPAa (vs. SK)	tPAa NS/ Favorece tPAa (vs. SK)	tPAa NS (vs. SK) tPAa e tPAa Favorece SK	tPAa NS/ Favorece tPAa (vs. SK)	Favorece tPAa e tPAa (vs. SK)
Keeley, Boura & Grines (2003)	Favorece angioplastia	Favorece angioplastia	-	Favorece Alteplase	Favorece angioplastia
Mc Caul, Lourens & Kredo (2015)	NS	NS		NS	
2. Estreptoquinase					
Dundar et al. (2003)	NS (vs. tPAa e tPAa)	-	Favorece SK (vs. tPAa e tPAa)	-	Favorece tPAa e tPAa e TNK
Keeley, Boura & Grines (2003)	Favorece angioplastia	Favorece angioplastia	NS (vs. Angioplastia)	Favorece SK	Favorece angioplastia
Mc Caul, Lourens & Kredo (2015)	NS	NS	-	NS	-
3. Tenecteplase					
Dundar et al. (2003)	NS (vs. tPAa) Favorece TNK (vs. SK)*	NS (vs. tPAa)	NS (vs. tPAa) NS (vs. SK)*	NS (vs. tPAa)	Favorece TNK (vs. SK)
Keeley, Boura & Grines (2003)	-	-	-	-	-
Mc Caul, Lourens & Kredo (2015)	-	-	-	-	-

*A comparação realizada por métodos probabilísticos indiretos, sendo baixa a força de evidência para diferenciar os medicamentos entre si. NS: Não significativa; SK: Estreptoquinase; tPAa: Alteplase em regime acelerado com bolus inicial; tPAa: Alteplase em infusão normal + Alteplase em regime acelerado com bolus inicial; tPAa: Alteplase em regime acelerado com bolus inicial; TNK: Tenecteplase

7.1. Descrição dos estudos incluídos

Dundar et al. (2003) conduziram uma revisão sistemática com metanálise que realizou buscas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, *Science Citation Index/Web of Science* e *The Cochrane Library*, bem como nas referências dos estudos encontrados, procurando por estudos publicados de 1980 até 2001. Os autores incluíram estudos clínicos randomizados, de comparação direta, que avaliassem segurança e/ou efetividade dos trombolíticos registrados para uso e em comercialização no Reino Unido (alteplase, estreptoquinase, tenecteplase e reteplase). Foram incluídos 14 estudos de uma amostra inicial de 162 pacientes com qualidade avaliada pelo *checklist* do NHS, e os principais desfechos analisados foram morte até 35 dias após o evento; ocorrência de reinfarto; incidência de Acidente Vascular Encefálico (AVE) hemorrágico; incidência de outros eventos hemorrágicos de grande porte; e incidência de outras reações adversas (alérgicas). O estudo realizou metanálise das comparações diretas e também realizou comparações indiretas em um artigo publicado por Walley et al.(2003).

Keeley, Boura & Grines (2003) conduziram uma revisão sistemática com metanálise que realizou buscas nos periódicos *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American College of Cardiology*, *Circulation*, *European Heart Journal*, *Heart* e *Clinical Cardiology*, consultas aos autores e buscas nas referências dos estudos encontrados. Os autores incluíram estudos clínicos randomizados, de comparação direta, que avaliassem segurança e/ou efetividade dos trombolíticos em comparação com procedimento de angioplastia em pacientes com quadro de IAMCSST. Foram incluídos 23 estudos clínicos randomizados, sendo que oito apresentaram a comparação estreptoquinase *versus* angioplastia e 13 alteplase (sendo regime de administração acelerado em 12 deles) *versus* angioplastia. Os principais desfechos avaliados foram mortalidade geral; incidência de reinfarto; incidência de isquemia recorrente; incidência de AVE hemorrágico e incidência de eventos hemorrágicos de grande porte. A avaliação da qualidade dos estudos não foi descrita.

Mc Caul, Lourens & Kredo (2015) realizaram uma revisão sistemática com metanálise com buscas nas bases de dados *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID), *Web of Science* (Thomson Reuters), *Cumulative Index to*

Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), *Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)* e *Conference Proceedings Citation Index Science (CPCI-S)*. Os autores incluíram ensaios clínicos randomizados, de comparação direta, que avaliassem segurança e/ou efetividade da trombólise pré-hospitalar em comparação com a trombólise intra-hospitalar. Foram incluídos três ensaios clínicos com um total de 538 participantes. Os principais desfechos avaliados foram mortalidade; tempo até o início do tratamento; fração de ejeção³; ocorrência de eventos alérgicos relacionados ao medicamento; incidência de AVE; incidência de eventos hemorrágicos em geral; e ocorrência de fibrilação ventricular. Os autores relataram que, de acordo com a ferramenta Colaboração *Cochrane*, os estudos apresentaram, de maneira geral, alto risco de viés e o nível de evidência foi considerado baixo para os desfechos, com exceção do tempo de tratamento, que foi considerado alto.

7.2. Resultados de Eficácia/Efetividade e Segurança

Os resultados de eficácia das revisões sistemáticas que avaliaram o tratamento de IAMCSST estão sumarizados no **Quadro 6**.

O estudo de Dundar et al. (2003) relata que na comparação entre alteplase (em regime de administração normal e em regime de administração acelerada) e estreptoquinase não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as taxas de mortalidade e reinfarto, mas o grupo de estreptoquinase apresentou taxas inferiores de acidentes vasculares encefálicos gerais e hemorrágicos com diferenças estatisticamente significantes. Entretanto a alteplase, quando considerados somente os estudos que utilizaram administração normal, comparado a estreptoquinase, apresentou taxas de reinfarto e sangramentos inferiores, mantendo-se o padrão dos outros desfechos. No único estudo comparando administração acelerada de alteplase com estreptoquinase apresentou redução na mortalidade favorecendo alteplase ($p < 0,05$), e não foram observadas diferenças com relação aos acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos ($p > 0,05$). Na comparação de alteplase com administração acelerada com tenecteplase não foram verificadas diferenças

³ Fração de ejeção é uma maneira de quantificar a eficiência dos batimentos cardíacos. A fração de ejeção do ventrículo é a porcentagem de sangue bombeado pelo coração em cada batimento. Normalmente, a fração de ejeção fica entre 55 e 75%.

entre os agentes para todos os desfechos analisados, com exceção de sangramentos maiores que foram observados menos frequentemente com o uso de tenecteplase. Com relação à ocorrência de eventos adversos de caráter alérgico, incluindo choques anafiláticos, a estreptoquinase apresentou perfil de maior incidência em relação a todos os outros trombolíticos. Foram realizadas análises de subgrupos segundo idade, localização do IAM e tempo desde o início dos sintomas até o atendimento, as quais não revelaram diferenças estatisticamente significantes entre os medicamentos. O mesmo foi observado nas avaliações indiretas de Walley et al. (2003) com a comparação entre estreptoquinase e tenecteplase. O estudo conclui que aparentemente nenhum dos medicamentos é substancialmente mais efetivo do que o outro, entretanto maiores investigações devem ser realizadas, uma vez que esta conclusão depende de interpretação no campo de equivalências entre os modelos de administração dos trombolíticos. A qualidade metodológica dos estudos foi relatada como excelente, na média.

O estudo de Keeley, Boura & Grines (2003) relatou que os trombolíticos apresentaram efetividade inferior à angioplastia ($p < 0,05$) na redução de eventos adversos de curto prazo, tais como acidente vascular e morte. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os trombolíticos fibrino-específicos (duteplase e alteplase) e a estreptoquinase para estes desfechos. Com relação à segurança, a angioplastia, apresentou maiores taxas de sangramentos intensos. Não foi possível detectar diferenças entre os tipos de trombolíticos utilizados com relação aos eventos adversos. Conclui que angioplastia é superior a trombólise em IAMCSST e que não houve diferença estatisticamente significativa na efetividade e segurança entre os trombolíticos avaliados.

O estudo de Mc Caul, Lourens & Kredo (2015) relatou que a trombólise pré-hospitalar apresentou menor tempo entre a identificação do caso e o início do tratamento, entretanto sem benefícios nos desfechos de efetividade e segurança analisados, tais como mortalidade, duração do tratamento; fração de ejeção; ocorrência de eventos de cunho alérgico; acidente vascular encefálico; eventos hemorrágicos em geral; e fibrilação ventricular. Os autores sugerem que, desde que haja uma equipe e infra-estrutura adequada nas ambulâncias, a trombólise pré-hospitalar pode ser apresentar um grande benefício em

países em desenvolvimento, uma vez que o tempo até a hospitalização costuma ser substancialmente maior neste grupo e is IMACSST requerem cuidado rápido.

Quadro 6. Resultados de eficácia/efetividade e segurança dos estudos – Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais Medida de associação (95% IC)
Dundar et al. (2003)	Revisão sistemática com metanálise		OR>1 favorece SK/TNK
	14 RCT Incluídos (142 907 pacientes)	Morte até 30-35 dias após o evento	tPAna vs. SK: 0,94 (0,85-1,04) tPAN vs. SK: 1,00 (0,94-1,06) tPAa vs. TNK: 0,99 (0,88-1,13)
	Avaliou estudos de comparação direta entre os medicamentos alteplase, reteplase, tenecteplase e estreptoquinase no tratamento de IAMCSST	Reinfarto	tPAna vs. SK: 0,93 (0,81-1,07) tPAN vs. SK: 0,86 (0,77-0,95) tPAa vs. TNK: 0,93 (0,79-1,08)
	Em um estudo de extensão realizou comparações indiretas para os medicamentos que não conseguiram ser pareados	Incidência de AVE Hemorrágico	tPAna vs. SK: 1,63 (1,14-2,93) tPAN vs. SK: 2,13 (1,04-4,36) tPAa vs. TNK: 1,01 (0,74-1,38)
Limitações: Há muita variação nos relatos de eventos adversos que não a mortalidade (acidente vascular encefálico hemorrágico, por exemplo), os quais diminuem o padrão de comparação entre os estudos incluídos na revisão sistemática.			
Keeley, Boura & Grines (2003)	Revisão quantitativa com metanálise		OR<1 favorece angioplastia
	23 RCT incluídos (7739 pacientes)	Mortalidade geral	Angioplastia vs. SK: 0,53 (0,37-0,75) Angioplastia vs. tPAna: 0,80 (0,66-0,96)
	Avaliou efetividade e segurança em estudos de comparação direta entre angioplastia e terapia trombolítica em IAMCSST	Reinfarto	Angioplastia vs. SK: 0,11 (0,05-0,26) Angioplastia vs. tPAna: 0,42 (0,31-0,55)
Avaliou estudos com estreptoquinase, alteplase e duteplase	Incidência de AVE Hemorrágico	Angioplastia vs. SK: 0,50 (0,05-5,59)	
Limitações: Alguns estudos utilizaram angioplastia + aplicação de stents e outros não, tal fato pode influenciar nos desfechos de longo prazo. Há dois estudos de duteplase que foram analisados conjuntamente com os de alteplase.			

Quadro 4. Resultados de eficácia/efetividade e segurança dos estudos – Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos analisados	Resultados principais Medida de associação (95% IC)
Mc Caul, Lourens & Kredo (2015)	Revisão sistemática com metanálise		RR>1 favorece TIH DM>0 favorece TIH
	3 RCT incluídos (538 pacientes)	Mortalidade geral	TPH vs. TIH: RR= 0,73 (0,37-1,41)
		Reinfarto	TPH vs. TIH: RR= 0,76 (0,22-2,62)
	Avaliou efetividade e segurança em estudos de comparação direta entre trombólise pré e intra-hospitalar em pacientes com IAM	Tempo até o início do tratamento	TPH vs. TIH: DM= -37,95 (-61,12 – -14,77)
		Fração de ejeção após trombólise	TPH vs. TIH: DM= -1,18 (- 3,50-1,13)
	Avaliou estudos com estreptoquinase, uroquinase e alteplase.	Ocorrência de eventos hemorrágicos	TPH vs. TIH: RR= 0,88 (0,41-1,92)
		Ocorrência de reações alérgicas	TPH vs. TIH: RR= 3,79 (0,19-77,03)
Limitações: Não separa os trombolíticos, analisando-os conjuntamente. Os tempos de trombólise pré-hospitalar após detecção dos sintomas variam. Estudo somente em zonas urbanas de países desenvolvidos. Transporte de áreas rurais ou de acesso mais difícil (situações que teoricamente geraria mais benefícios) não têm dados.			

IAMCSST: Infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; SK: Estreptoquinase; tPAa: Alteplase em regime acelerado com bolus inicial; tPAna: Alteplase em infusão normal + Alteplase em regime acelerado com bolus inicial; tPAN: Alteplase em regime acelerado com bolus inicial; TNK: Tenecteplase. TPH: Trombólise pré-hospitalar; TIH: Trombólise intra-hospitalar; OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; DM: Diferença média.

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS SANITÁRIAS E GUIAS TERAPÊUTICOS

Foram encontrados três documentos, sendo dois guias do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE/Inglaterra e País de Gales), um do *Health Technology Assessment Programm/NHS* do Reino Unido e um guia da *American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*.

Um guia terapêutico do NICE (2002) comparou a efetividade clínica e a relação custo-efetividade de trombolíticos para o tratamento de IAM em ambiente hospitalar. Ao analisar a eficácia de alteplase, reteplase, estreptoquinase e tenecteplase, a NICE discutiu a aplicabilidade dos achados de eficácia da alteplase sobre estreptoquinase devido que a maioria dos benefícios apontados veio de um único estudo realizado somente em centros dos Estados Unidos. Apesar das preocupações com essa interpretação, o comitê do NICE concluiu ser provável que os trombolíticos mais recentes sejam mais eficazes do que a estreptoquinase em termos de mortalidade em 30 dias. Os medicamentos alteplase, reteplase e tenecteplase foram associados a maior risco de acidente vascular cerebral hemorrágico em comparação com estreptoquinase, entretanto apresentaram menor incidência de insuficiência cardíaca congestiva.

Não foram observadas diferenças entre a alteplase (em regime acelerado de administração) e tenecteplase com relação à incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico. Entretanto, algumas evidências apontam que a tenecteplase foi associada a menores taxas de sangramentos e insuficiência cardíaca (NICE, 2002).

O guia relatou que as reações alérgicas e eventos hemorrágicos maiores foram mais comuns com o uso da estreptoquinase, embora as evidências não foram consistentes em todos os ensaios analisados. Devido à categorização e à notificação dos eventos terem variado entre os ensaios analisados, dificultando assim o julgamento. As diferenças no benefício de um agente trombolítico sobre o outro não foram estabelecidas de forma clara, sendo sugerido fazer um balanço entre o risco e o benefício para cada paciente (NICE, 2002).

O guia analisou oito artigos sobre custo-efetividade dos agentes trombolíticos. Todos compararam estreptoquinase e alteplase em ambiente hospitalar. A maioria destes estudos

avaliaram os custos incrementais por ano de vida ganho, e três também informaram os custos incrementais por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Um estudo realizado nos Estados Unidos encontrou uma vantagem para a alteplase (regime de administração acelerado) em 30 dias, indicaram que o medicamento para ter custo-efetivo em comparação com estreptoquinase dentro do contexto do julgamento clínico no sistema de saúde dos Estados Unidos. Em todos os estudos, a análise de sensibilidade encontrou que hipóteses sobre as diferenças de mortalidade e os custos eram importantes, e assim as conclusões apresentadas são fortemente dependente da interpretação dos resultados de eficácia do estudo realizado nos Estados Unidos. Cujas análises econômicas, em particular, relatou um custo incremental por ano de vida ganho de £ 32.678 libras (R\$158.191 reais) e um custo incremental por AVAQ de £36.402 para alteplase acelerado (regime de administração acelerado) em comparação com estreptoquinase. Após análise econômica, o NICE concluiu que, embora o custo de drogas recentes sejam substancialmente mais alto que o custo da estreptoquinase, a avaliação econômica demonstrou que as novas drogas apresentaram razão de custo-efetividade incremental aceitável para Inglaterra e País de Gales quando comparadas à estreptoquinase. O guia apontou ainda que quando em ambiente pré-hospitalar o uso de trombolítico em bolus (tenecteplase ou reteplase) são preferidas desde que uma adequada infraestrutura e treinamento sejam fornecidos (NICE, 2002).

Um guia mais recente do NICE sobre terapias de reperfusão em IAMCSST recomenda a administração de fibrinolíticos apenas nas doze primeiras horas após o início dos sintomas e somente se angioplastia não puder ser procedida em um intervalo menor que duas horas em relação à disponibilidade da administração do trombolítico (NICE, 2013). O guia não apresenta uma avaliação individualizada dos trombolíticos.

A avaliação de tecnologia em saúde do NHS comparou a eficácia clínica e o custo-efetividade de alteplase, renecteplase, estreptoquinase, reteplase e tenecteplase para IAM (BOLAND, 2003). Analisando a eficácia clínica (medida pela mortalidade 30-35 dias) a estreptoquinase mostrou-se tão eficaz quanto à alteplase não acelerada (administração normal), e tenecteplase tão eficaz quanto à alteplase acelerado (regime de administração

acelerada), e a reteplase mostrou-se pelo menos tão eficaz quanto a estreptoquinase. Algumas conclusões exigem interpretação dos dados, isto é, se a estreptoquinase é tão eficaz quanto, ou inferior a alteplase acelerado; e se reteplase é tão eficaz quanto à alteplase acelerado ou não. A avaliação apontou que quaisquer diferenças entre mortalidade são pequenas, por isso, estas questões continuam por resolver. A estreptoquinase teve a menor incidência de acidentes vasculares entre as outras drogas, observando-se diferença estatisticamente significativa. Também foi observado que a estreptoquinase causou mais reações alérgicas do que outras drogas. Sendo assim, a decisão sobre qual utilizar deve basear-se no balanço entre os riscos e benefícios relacionados com acidentes vasculares e mortalidade. Em relação à análise de custo-efetividade foi observado pequenas variações em AVAQ entre as drogas. A avaliação da NHS apontou que a única conclusão consistente é que a estreptoquinase apresentou a melhor relação custo-efetividade, julgado principalmente em virtude de seu baixo preço. O custo por QALY de novas drogas em comparação com estreptoquinase variou entre £ 12.000 e £ 17.000.

Dado uma similaridade de resultados dos desfechos, a análise de custo-efetividade torna-se largamente determinada pelos custos de aquisição da droga. Dessa forma, a estreptoquinase foi a droga mais custo-efetiva. As diferenças entre alteplase, tenecteplase e reteplase foram pequenas e sua classificação em relação a custo-efetividade muda de acordo com o valor do custo da aquisição adotado (BOLAND et al., 2003).

O guia de 2010 da *American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care* comparou o tratamento mecânico com intervenção coronariana percutânea primária (PPCI, do inglês *primary percutaneous coronary intervention*) (angioplastia) com o uso de fibrinolítico. Foi verificado que o benefício da intervenção mecânica sobre fibrinólise varia consideravelmente dependendo da condição do paciente e da duração dos atrasos relacionados à PPCI. Para pacientes com contraindicação para a fibrinólise química, a PPCI deverá ser utilizada, ao invés de não se oferecer nenhuma terapia de reperfusão. Para os pacientes com IAMCSST que apresentam em estado de choque cardiogênico, PPCI é o método mais indicado. A fibrinólise química só

deve ser considerada se houver atraso substancial para PPCI (O'CONNOR et al., 2010b). Segundo este guia, a terapia com fibrinolíticos está associada a um pequeno, mas definido, aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, o que contribui com o aumento da mortalidade. O uso de alteplase e heparina representa um maior risco de sangramento comparado ao uso de estreptoquinase e aspirina (AHA, 2010).

9. RECOMENDAÇÕES

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) avaliou três revisões sistemáticas sobre terapia trombolítica com alteplase, tenecteplase e estreptoquinase para o tratamento de síndromes coronarianas agudas (SCA). Dentre as SCA a terapia trombolítica somente apresenta evidência de benefício no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). Para o IAMCSST a trombólise é indicada como segunda linha de tratamento, quando não há possibilidade de realização de angioplastia primária seja por ausência de aparato tecnológico adequado, seja por contraindicações à execução do procedimento mecânico. A trombólise pré-hospitalar não apresentou efetividade e segurança superiores à trombólise realizada em ambiente hospitalar, entretanto a evidência é oriunda de países desenvolvidos, com uma rede de transporte em saúde supostamente mais eficaz no que tange o suporte clínico do paciente e tempo de transporte até o hospital. Para localidades rurais ou com menor infraestrutura, nas quais o tempo de deslocamento até as unidades hospitalares possa se prolongar, o benefício da implantação de uma rede de trombólise pré-hospitalar necessita ser melhor investigado, uma vez que se suspeita que ele seja substancialmente benéfico.

Dentre as tecnologias avaliadas, em comparações diretas, a administração de alteplase em método acelerado parece ser ligeiramente superior à estreptoquinase no desfecho de mortalidade, entretanto a evidência científica é oriunda de somente um ensaio clínico e deve ser tratada com cautela. Alteplase e tenecteplase parecem ter perfil de efetividade e segurança semelhantes. As comparações envolvendo tenecteplase e estreptoquinase são oriundas de análises indiretas e representando baixo nível de evidência. O perfil de segurança dos medicamentos é distinto sendo que estreptoquinase apresenta menor ocorrência de acidentes vasculares encefálicos e alteplase em regime de administração acelerada apresenta menor ocorrência de sangramentos e eventos alérgicos graves.

Os estudos de custo-efetividade de ATS/guias terapêuticos incluídos apontam para não diferença entre os agentes com relação à efetividade. Mas a estreptoquinase favorece a relação custo-efetiva principalmente devido ao menor preço em relação às outras drogas. Desta forma o custo dos medicamentos e o balanço entre riscos (eventos adversos) e

benefícios e devem ser levados em conta na escolha do agente fibrinolítico. Para pacientes com prognóstico mais favorável recomenda-se o uso de estreptoquinase, por ser um medicamento mais custo-efetivo. Devido à escassez de evidência sobre tenecteplase, para pacientes que já tenham feito o uso de estreptoquinase ou têm prognóstico muito ruim, recomenda-se o uso de alteplase acelerada.

REFERÊNCIAS

ACTILYSE. Responsável técnico Dímitra Apostolopoulou. Itapeverica da Serra: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda., 2015. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 05/05/2015.

ANTMAN, E.M.; ANBE, D.T.; ARMSTRONG, P.W.; BATES, E.R.; GREEN, L.A.; HAND, M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110(9):e82-292.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Transtornos de Ansiedade. Saúde e Economia. Ano V, n. 10, Dezembro, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>

_____. Ministério da Saúde. Linha do cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio na Rede de Atenção às Urgências. Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/HOSPSUS/protocolo_sindrome_coronariaMS2011.pdf. Acesso em: 15 Maio 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 9ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 2.994, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2011. Aprova a Linha de Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio e o Protocolo de Síndromes Coronarianas Agudas, cria e altera procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. Ministério da Saúde. 2011b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2994_15_12_2011.html. Acesso em: 18 Maio 2015.

BRASIL, 2011a apud TING, H.H.; KRUMHOLZ, H.M.; BRADLEY, E.H. et al. Implementation and Integration of Prehospital ECGs Into Systems of Care for Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2008; 118(10):1066-1079.

BRAUWALD E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1998; 352: 1771-4

BODEN, H; VAN DERHOEVENBL, BL; KARALIS, I.; SCHALIJ, M.J.; JUKEMA, J.W. Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue. Novel developments in diagnosis and treatment (Review). **J Intern Med.** 2012; 271:521–536.

BOLAND, A.; DUNDAR, Y.; BAGUST, A.; HAYCOX, A. HILL, R.; MUJICA; MOTA R, et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess.** 2003;7(15).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health- CADTH. Thrombolytic Drugs for Cardiac Arrest: A Review of the Clinical Effectiveness. **CADTH Rapid Response Service** January. 2013

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED) LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>> Acesso em 15 de Maio de 2015.

CANNON, C.P.; HAND, M.H.; BAHR, R.; BODEN, W.E.; CHRISTENSON, R.; GIBLER, W.B. et al. Critical pathways for management of patients with acute coronary syndromes: an assessment by the National Heart Attack Alert Program. **Am Heart J.** 2002 May; 143 (5): 777-89.

DANCHIN, N.; DURAND, E. Acute myocardial infarction. **Clin Evid.** 2006;15:140-163.

DEWOOD, M.A.; SPORES, J.; NOTSKE, R.; MOUSER, L.T.; BURROUGHS, R.; GOLDEN, M.S. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. **N Engl J Med.** 1980 Oct 16; 303 (16): 897-902.

IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol.** 2009; 93(6 supl.2): e179-e264].

III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. **Arq Bras Cardiol.** 2004; 83 Suppl 4:1-86.

DUNDAR, Y.R.; HILL, R.; DICKSON, HR.; WALLEY. T Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review. **Q J Med** 2003; 96:103–113 doi:10.1093/qjmed/hcg016.

FRANCO, F.G.M.; MATOS, L.D.N.J. Exercício físico e perfusão miocárdica. In: Negrão CE, Barreto AC (eds). *Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata*. São Paulo: **Manole**; 2005. p. 179-259.

GORDON, T.; KANNEL, W.B.; HJORTLAND MC, et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. **Ann Intern Med.** 1978; 89:157-161.

HATHAWAY, W.R.; PETERSON, E.D.; WAGNER, G.S. et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators.

Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. **JAMA**. 1998;279:387-91.

HILLIS, L.D.; FORMAN, S.; BRAUNWALD, E. Risk stratification before thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Co-Investigators. **J Am Coll Cardiol**. 1990 Aug; 16 (2): 313-5.

KEELEY, E.C.; BOURA, J.A.; GRINES, C.L.. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. **THE LANCET**. Vol 361. January 4, 2003.

METALYSE. Responsável técnico Dímitra Apostolopoulou. Itapeverica da Serra: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda., 2015. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 05/05/2015.

MCCAUL, M.; ANDRIT, L; TAMARA, K. Pre-hospital versus in-hospital thrombolysis for ST-Elevation myocardial infarction. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD010191. DOI: 10.1002/14651858.CD010191.pub9.

MORROW, D. A.; ANTMAN, E. M.; PARSONS, L.; DE LEMOS, J.A.; CANNON, C.P.; GIUGLIANO, R.P. et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. **JAMA**. 2001 Sep 19; 286 (11): 1356-9.

National Institute for Health for Excellence- NICE. Myocardial infarction with ST segment Elevation. **NICE clinical guideline 167**. Julho, 2013.

National Institute for Health for Excellence- NICE. Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. **NICE technology appraisal guidance 52**. Outubro, 2002.

PESARO, A.E.P.; SERRANO JR, C.V.; NICOLAU, J.S. Infarto agudo do miocárdio - síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento st. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(2): 214-20.

O'CONNOR, R.E.; BRADY, W; BROOKS, S.C.; DIERCKS, D.; EGAN, J.; GHAEMMAGHAMI, C.; MENON, V.; O'NEIL, B.J.; TRAVERS, A.H.; YANNOPOULOS, D. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122(suppl 3):S787-S817.

OLIVEIRA, C.C. Trombolíticos. **Rev SOCERJ**. V. 14. 2001.

O'GARA, P.T.; KUSHNER, F.G.; ASCHEIM, D.D. et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**. 2013;127:e362-e425.

OVERBAUGH, Kristen J. Acute Coronary Syndrome. **AJN**. Maio, 2009.

POLANCZYK, C.A.; RIBEIRO, J. P. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. **Heart**. 2009;95:870–876. doi:10.1136/hrt.2008.155853

STEG, P.G.; BONNEFOY, E.; CHABAUD, S.; LAPOSTOLLE, F.; DUBIEN, P.Y.; CRISTOFINI, P.; LEIZOROVICZ, A.; TOUBOUL, P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. **Circulation**. 2003;108:2851–2856.

STREPTASE. Responsável técnico Ulisses Soares de Jesus. São Paulo: P CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda., 2014. Bula de remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 05/05/2015.

STOCKER, R. KEANEY, JF.JR. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiol**. 2004; 84 (4): 1381-478.

VAN DE WERF, F.; ARDISSINO, D.; BETRIU, A.; COKKINOS, D.V.; FALK, E.; FOX, K.A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegmentelevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J**. 2003 Jan; 24 (1): 28-66.

WALLEY, T.; DUNDAR, Y.R.; DICKSON, HR. Superiority and equivalence in thrombolytic drugs: an Interpretation. *Q J Med* 2003; 96:155–160 doi:10.1093/qjmed/hcg020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/ Norwegian Institute of Public Health. ATC DDD INDEX 2013. **WHO**. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 18 Maio de 2015.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; • Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; • Análise não segue o princípio de intenção de tratar; • Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; • Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> • As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); • Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> • A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; • O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; • Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da evidência		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2