

# Recomendações Médicas

Tenecteplase: Abordagem Terapêutica  
Precoce no Infarto Agudo do Miocárdio



# Tenecteplase: Abordagem Terapêutica Precoce no Infarto Agudo do Miocárdio

**DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO:** 12/2006

- Coordenação: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo

**GRUPO DE ESTUDO:**

- Responsáveis técnicos: Dr. Vítor André Romão, Dra. Claudia Cantanheda e Hugo Simas.

**ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS:** Cardiologia

**QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO:** Quais as indicações para o uso de tenecteplase no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio?

**ENFOQUE:** Tratamento

## Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Medline, Pubmed, Scielo, Cochrane Library, Bireme. Sites pesquisados: FDA, ANVISA, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Bibliomed.
2. Descritores utilizados: tenecteplase, fibrinolytic agents.
3. Desenhos dos estudos procurados: Guidelines; Artigos de revisão; Revisão Sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e randomizados e metanálises.
4. População Incluída: pacientes adultos, portadores de IAM.
5. Período pesquisado: 1996 a 2005.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): foram avaliados 06 artigos de revisão, 02 Diretrizes/Guidelines, 10 ensaios clínicos randomizados, 01 relato de caso.

## Introdução

O tratamento adequado e ágil do paciente vítima de IAM tem sido foco de discussão, desenvolvimento e pesquisa científica mundial na área de cardiologia há vários anos. Notadamente o tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST vem apresentando grande evolução. A valorização da precocidade no tratamento deste tipo de evento motivou avanços na pesquisa clínica e farmacológica e a escolha da terapêutica de reperfusão-intervenção percutânea ou farmacológica com agentes fibrinolíticos demonstrou-se estratégica no alcance desta finalidade.

O objetivo da terapia fibrinolítica é provocar a lise da malha de fibrina que aprisiona as hemácias dentro do coágulo. Esta terapêutica vem sendo sistematicamente aperfeiçoada através da pesquisa e da síntese de novos agentes fibrinolíticos.

Em nosso meio, existem três gerações de fibrinolíticos: a primeira geração, representada pela estreptoquinase (SK); a segunda geração, representada pela alteplase (rtPA – fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante) e a terceira geração, representada pelo tenecteplase (TNK). Os agentes fibrinolíticos de terceira geração foram desenvolvidos com o objetivo de prolongar a meia-vida, melhorar a especificidade à fibrina e aumentar a resistência ao inibidor do plasminogênio tecidual tipo I (PAI-1).

Tão importante quanto os avanços nas estratégias de reperfusão são a educação da população para o reconhecimento precoce dos sintomas do IAM e a habilitação dos serviços de pronto-atendimento para o tratamento adequado e ágil do paciente vítima de IAM. Desconsiderar estes aspectos resultará no insucesso às buscas de otimização dos resultados do tratamento precoce do IAM.

## Revisão Bibliográfica

### AGÊNCIAS REGULADORAS INTERNACIONAIS:

**FDA:** O Tenecteplase foi aprovado pelo FDA como agente trombolítico indicado para redução da mortalidade associada ao IAM.

**EMEA:** O TNK foi aprovado pelo EMEA para tratamento trombolítico nas primeiras seis horas após início dos sintomas:

1. Na suspeita de IAM com elevação persistente do segmento ST;
2. Na suspeita de IAM com bloqueio recente do ramo esquerdo.

### ESTUDOS COM TNK

#### TIMI 10 A – 1997

Primeiro estudo sobre a farmacocinética, eficácia e tolerabilidade do TNK.

Conclusões dos autores:

1. Doses de 30 mg a 50 mg foram capazes de alcançar TIMI grau 3 na artéria relacionada ao IAM na maioria dos casos;
2. Administração em *bolus* do TNK- facultada pela meia-vida da droga .

#### TIMI 10B – 1998

Estudo comparativo entre TNK e rTPA. O objetivo deste estudo foi testar e definir a dose ideal de TNK para validação de estudo prospectivo em grande escala para avaliação de mortalidade.

O estudo comparou doses ascendentes (30,40 e 50 mg) de TNK em *bolus* com esquema de infusão acelerada de rTPA. As doses de 40 e 50 mg de TNK produziram taxas de TIMI grau 3 comparáveis às do rTPA.

Conclusões dos autores:

- A dose ideal deve ser necessariamente ajustada ao peso do paciente, tanto na utilização do TNK quanto da heparina.

#### ASSENT-1 – 2002

Maior estudo para comprovação de segurança na escolha terapêutica do TNK.

Conclusões dos autores:

- A taxa de mortalidade global demonstrada foi de 6,4% e a de hemorragia intracraniana de 0,77%.
- A associação entre morte e acidente vascular cerebral não-fatal ocorreu em 7,4% e hemorragias graves em 2,9%.

### ASSENT-2 – 2003

Avaliou a eficácia e a tolerabilidade do TNK comparado ao rtPA em 16.949 pacientes.

O TNK foi administrado de acordo com o peso;

O rtPA foi utilizado segundo o esquema de infusão acelerada;

Todos os pacientes receberam heparina ajustada ao peso corporal.

Conclusões dos autores:

- Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade aos 30 dias (6,17% para TNK contra 6,15% para rtPA; RR=1; IC95%=0,89-1,12);
- As taxas de acidente vascular cerebral hemorrágico foram similares (0,93% para TNK versus 0,94% para rtPA; p=não significativo);
- A incidência de complicações hemorrágicas foi significativamente menor no grupo TNK (26,43% contra 28,95%; p<0,001), o que resultou em menor necessidade de transfusão sanguínea.
- Os autores concluíram que os fibrinolíticos apresentaram eficácia equivalente.

### ASSENT-3 – 2003

Avaliou a eficácia e a segurança da terapêutica combinada, utilizando-se do TNK nos seguintes esquemas de tratamento:

1. TNK+enoxaparina;
2. TNK+ Heparina Não Fracionada (HNF);
3. TNK+HNF+Abciximab.

Foram considerados:

1. mortalidade em 30 dias, reinfarto ou isquemia refratária;
2. mortalidade em 30 dias, reinfarto ou isquemia refratária associados a acidente vascular cerebral hemorrágico ou sangramento grave.

Conclusões dos autores:

- Os esquemas TNK+enoxaparina e TNK+HNF+abciximab apresentaram resultados percentualmente inferiores das complicações estudadas, quando comparados ao grupo TNK+ HNF.

### TIMI 23 – 2005

Avaliou a eficácia e a segurança da associação do TNK com diferentes tipos de heparina ou inibidor de glicoproteína IIb/IIIa:

1. TNK em dose plena+HNF;
2. TNK em dose plena+enoxaparina;
3. TNK (50 % da dose recomendada) + abciximab+ HNF;
4. TNK (50 % da dose recomendada) +abciximab+enoxaparina.

Foram considerados:

1. Mortalidade
2. IAM recorrente

Conclusões dos autores:

- Após 30 dias, nos grupos que receberam dose plena de TNK, a estatística combinada de mortalidade e IAM recorrente foi de 15,9% nos que receberam HNF e de 4,4% nos que receberam enoxaparina ( $p=0,002$ ).
- Após 30 dias, nos grupos que receberam terapia combinada e dose fracionada de TNK, a estatística combinada foi de 6,5% nos que receberam HNF e 5,5% no grupo enoxaparina ( $p$ =não significativo).
- Os autores concluíram que a associação TNK+enoxaparina pode ser eficiente no tratamento do IAM, isoladamente ou em associação com inibidores de glicoproteína IIb/IIIa.

#### ASSENT- 4 – 2006

Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized Trial- 2006

Estudos anteriores e uma revisão sistemática de grandes ensaios randomizados mostraram que a intervenção coronariana percutânea (ICP) na fase aguda do infarto do miocárdio (IAM) é superior à terapia trombolítica. No entanto, os atrasos para efetivação de ICP primária não são insignificantes e, em consequência disso, apenas uma minoria de pacientes realmente é tratada dentro da janela de 90 minutos recomendada pelas atuais diretrizes. Adicionalmente, estudos prévios demonstraram que a administração precoce de terapia fibrinolítica é útil e pode ser tão eficaz como a ICP.

O estudo ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy for Acute Myocardial Infarction – Avaliação da Segurança e Eficácia de uma Nova Estratégia de Tratamento para Infarto Agudo do Miocárdio) teve a intenção de ser um grande ensaio randomizado em pacientes com IAM agudo. Nos pacientes selecionados, o intervalo entre o início dos sintomas e efetivação terapêutica foi longo (de 3 a 4 horas). Tal situação é bastante comum, a exemplo de pacientes que enfrentam longas distâncias de viagem ou que precisam ser transferidos para um hospital habilitado e adequadamente equipado para este tipo de intervenção.

Os resultados deste estudo são apresentados a seguir:

ASSENT-4 PCI foi elaborado para determinar se a fibrinólise imediata, prévia a ICP tardia, pode atenuar o impacto negativo do *delay* desta abordagem e melhorar os resultados clínicos.

ASSENT-4 foi estruturado como um estudo aberto 1:1, randomizado, que dividiu os pacientes em dois grupos:

- 1 Tenecteplase em dose completa (TNK-tPA) associado a ICP (ICP facilitada);
- 2 ICP primária com heparina não-fracionada.

A ICP deveria ser realizada entre 60 e 180 minutos depois da randomização. Foram usados inibidores da glicoproteína IIb/IIIa como situação de baldeação em pacientes pré-tratados com terapia fibrinolítica ou, a critério dos investigadores, no grupo apenas com ICP. O clopidogrel foi administrado somente aos pacientes submetidos à implantação de stent em ambos os grupos.

End point primário – Morte, choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca congestiva no prazo de 90 dias pós-tratamento.

Critérios de inclusão:

- Início dos sintomas no prazo de 6 horas antes da randomização.
- Intenção de realizar ICP primária.
- Elevação do segmento ST-total de 6 mm ou mais.

Conclusão:

- A estratégia do uso de dose plena de Tenecteplase precedendo angioplastia com um delta T de, no máximo, 3 horas foi associado a eventos adversos maiores (mortalidade, reinfarto e necessidade de revascularização em 90 dias pós-procedimento) comparado com a angioplastia sem uso de trombolítico no infarto agudo do miocárdio.
- Com base nestes resultados, essa estratégia não pode ser recomendada.

### **Economic analysis of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) study: Costs of reperfusion strategies in acute myocardial infarction - Análise de subgrupo - 2005**

O assent 3 avaliou a segurança e eficácia de três regimes alternativos para o tratamento de do infarto agudo do miocárdio.

1. Dose plena de TNK-tPA) + enoxaparin.
2. Metade da dose de TNK –tPA e heparina não fracionada e abciximab.
3. dose plena de TNK –tPA + heparina não fracionada.

Conclusão:

- A Dose plena de TNK-(tPA) + enoxaparin revela-se como evidência de resultados favoráveis clínicos. Tal evidência acompanha-se proporcionalmente de resultados econômicos positivos quando comparada com os outros dois regimes terapêuticos.

### **Clinical and biochemical predictors affect the choice and the short-term outcomes of different thrombolytic agents in acute myocardial infarction – 2006**

Esse estudo foi elaborado para definir preditores clínicos e bioquímicos que direcionem a escolha dos diferentes trombolíticos no infarto agudo do miocárdio.

Foram dosados no sangue de 184 pacientes com infarto agudo do miocárdio que foram tratados com streptoquinase, tenecteplase e reteplase:

1. os níveis de enzima conversora da angiotensina
2. os níveis da atividade do plasminogênio

Resultados:

Pacientes que receberam streptokinase apresentaram alta incidência de resolução >50% da elevação do segmento ST (82.5 vs. 64.7%, P-value < 0.05, em comparação com o metalyze e 82.5 vs. 55.7%, P-value 0.001, em comparação com reteplase. Alto nível sérico da enzima conversora da angiotensina foi associado com prolongado hospitalização (55, 63 and 94%, P <0.02) respectivamente streptokinase, metalyze e reteplase. O alto nível sérico da atividade do plasminogênio está associado com a diminuição da fração ventricular esquerda (55.3, 76.7 and 68.5%, P< 0.09), ST resolução < 50% (13.2, 36.7 and 37.5%, P= 0.03), ST resolução > 50% (86.8, 63.3 and 62.5%, P = 0.03) respectivamente streptokinase, metalyze e reteplase.

Conclusão: As presenças de altos níveis séricos de enzima conversora da angiotensina e da atividade do plasminogênio estão associadas, em escala significativa, a efeitos adversos precoces quando da opção terapêutica com reteplase e tenecteplase.

### **Tenecteplase for treatment of acute myocardial infarction – 2005**

*NM Turcasso and JM Nappi*

Este estudo é uma revisão de artigos encontrados no Medline, do ano de 1996 até os dias atuais. Os artigos foram levantados com o objetivo de avaliar a tenecteplase quanto a sua farmacologia, farmacocinética, eficácia, segurança e sua capacidade de redução da mortalidade nos pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Conclusão: Tenecteplase é um agente trombolítico efetivo para o tratamento do infarto agudo do miocárdio e pode ser administrado como uma dose única em bolus. No entanto, não oferece nenhuma vantagem significativa em relação aos outros agentes em termos de eficácia e prevalência de hemorragia intracraniana.

### **Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly. Benefits and risks – 2004**

A ótima estratégia de reperfusão em pacientes idosos com infarto agudo do miocárdio permanece como um tópico em debate. Esta revisão avaliou toda a literatura viável sobre o tema "pacientes idosos com infarto agudo do miocárdio". Foram encontrados estudos publicados que avaliaram a efetividade dos agentes trombolíticos, da angioplastia primária e da combinação das terapias. Múltiplos ensaios clínicos e estudos observacionais demonstram o aumento da sobrevida e a baixa incidência de acidente vascular cerebral com a estratégia de angioplastia primária isolada quando comparada com a estratégia de uso de trombolíticos em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Informações sobre agentes trombolíticos de terceira geração utilizados isoladamente ou como terapia adjuvante a angioplastia primária são

escassas. Dados viáveis sugerem um aumento do risco de sangramento cerebral com a combinação de agentes trombolíticos e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes com mais de 75 anos. São necessários mais estudos placebo controlados para avaliar a efetividade, eficácia e segurança desses novos agentes trombolíticos nos pacientes idosos com infarto agudo do miocárdio.

**Fibrinolytic efficacy of Amediplase, Tenecteplase and scu-PA in different external plasma clot lysis models. Sensitivity to the inhibitory action of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) – 2006**

Este é um estudo in vitro para comparar a eficácia do tenecteplase versus amediplase e scu-PA em diferentes modelos e exposições na tentativa de lise de trombos do plasma humano.

Conclusão: A eficácia da Amediplase foi levemente superior à ação do Tenecteplase e do scu-PA em todas as condições testadas in vitro. Provavelmente o amediplase é o mais potente agente trombolítico na lise do trombo no plasma humano em condições laboratoriais.

## Análise do Impacto Econômico

### CUSTO-EFETIVIDADE

Revisão da Cochrane, realizada em 2003, concluiu que, em relação à eficácia das drogas, a SK é tão eficaz quanto o rtPA não-acelerado e o TNK é tão eficaz quanto o rtPA acelerado. Algumas perguntas não puderam ser respondidas: a SK é tão eficaz quanto o rtPA acelerado? o TNK é superior a SK?

As diferenças em relação à mortalidade entre drogas são pequenas. Parece haver diferenças significativas na incidência de acidente vascular cerebral: a SK revelou-se como a droga que apresentou a taxa mais baixa dessa complicação.

A revisão não identificou nenhum estudo que tenha comparado a eficácia de drogas diferentes no uso pré-hospitalar. Não há nenhuma razão para acreditar que a eficácia da droga possa ser alterada pela administração pré-hospitalar.

Dado a similaridade dos resultados, a relação custo/efetividade é determinada pelos custos de aquisição da droga. A SK foi à droga mais custo/efetiva.

### Análise de custos

No quadro abaixo está demonstrada a comparação dos custos dos tratamentos entre os fibrinolíticos disponíveis no mercado brasileiro. O preço da medicação foi cotado no BRASÍNDICE, nº 600, ano 41, de 05 de novembro de 2005.

#### Custos dos Fibrinolíticos

Substância	Marca	Fabricante	Dose	Preço (R\$)	Dose para indivíduo com 70 kg	Custo do medicamento (R\$)
SK	Streptokin®	Cristália	1.500.000U	846,09	1.500.000U	846,09
	Streptase®	Behring	1.500.000U	939,96	1.500.000U	939,96
Alteplase	Actilyse®	Boehringer	50 mg	2.102,52	100 mg	4.205,04
Tenecteplase	Metalyse®	Boehringer	40 mg	5.029,25	40 mg	5.029,25
			50 mg	6.215,54	40 mg	6.215,54

O TNK é um variante do fator ativador do plasminogênio tecidual humano, produzido por tecnologia de DNA recombinante. Exerce ação fibrinolítica por ligação à fibrina; a seguir, converte seletivamente o plasminogênio ligado ao trombo em plasmina, degradando a matriz de fibrina do trombo. A substituição

de alguns aminoácidos confere ao TNK uma meia vida maior que a do rTPA (18 min e 4 min, respectivamente), maior especificidade à fibrina ligada ao trombo (14 vezes) e maior resistência ao seu inibidor endógeno (PAI-1) (80 vezes). A potência da droga é expressa em unidades (U), com padrão de referência específico que não pode ser comparado às unidades utilizadas para outros agentes trombolíticos.

OTNK é disponível no mercado brasileiro com o nome comercial Metalyse®, nas apresentações 8.000 U (40 mg) e 10.000 U (50 mg). Cada ml da solução reconstituída contém 5 mg de tenecteplase.

TNK é indicado para o tratamento trombolítico do IAM. Os pacientes infartados são divididos em dois grupos: IAM com ou sem supra desnível do segmento ST, pois esse é o grande diferencial em relação ao tratamento a ser instituído. A conduta terapêutica do IAM sem supra de ST, de maneira geral, se aproxima muito daquela adotada no tratamento da angina instável. Pacientes com IAM com supra desnível de ST devem ser submetidos precocemente à terapia de reperfusão.

O TNK deve ser prescrito por médicos com experiência em terapia trombolítica e com disponibilidade para monitorar o tratamento.

Não existe experiência com o uso da droga em gestantes.

Os benefícios do tratamento devem ser avaliados em relação aos riscos potenciais, principalmente de hemorragia, em idosos acima de 75 anos.

Segundo informações da ANVISA e do fabricante, o TNK é contra-indicado nas seguintes situações:

### Contra-indicações ao uso do TNK

- distúrbio hemorrágico significativo nos últimos 6 meses, diátese hemorrágica conhecida;
- pacientes recebendo tratamento concomitante com anticoagulantes orais (RNI>1,3);
- qualquer lesão anterior no SNC (neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinhal);
- hipertensão arterial grave não controlada;
- cirurgia de grande porte, biópsia em órgão parenquimatoso ou traumatismo grave nos últimos 2 meses (inclui qualquer trauma associado ao IAM presente, trauma recente da cabeça ou crânio);
- ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (>2 minutos) nas últimas 2 semanas;
- hepatopatias graves incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas) e hepatite ativa;
- retinopatia hemorrágica diabética ou outras condições oftálmicas hemorrágicas;
- úlcera péptica ativa;

- aneurisma arterial e malformações arteriais/venosas conhecidas;
- neoplasia com aumento do risco de sangramento;
- pericardite aguda e/ou endocardite bacteriana sub-aguda;
- pancreatite aguda;
- hipersensibilidade à substância ativa TNK ou a componentes da fórmula.

SNC = Sistema Nervoso Central; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; TNK = Tenecteplase.

A principal vantagem do TNK é a forma de administração. Sua dose é calculada levando-se em conta o peso do paciente, com dose máxima de 10.000 unidades (50mg), administrada em um único bolo intravenoso, durante 5 a 10 segundos.

Nenhum outro medicamento deve ser adicionado à solução de injeção ou ao acesso venoso.

O volume necessário para a administração da dose correta é calculado conforme o seguinte esquema:

Peso corporal (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volume correspondente à solução reconstituída (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Sangramento é o efeito adverso mais associado ao TNK. O tipo mais comum é o sangramento superficial, no local da administração. Equimoses são observadas comumente, mas normalmente não requerem tratamento específico. Sangramentos gastrintestinais, geniturinários ou nasais ocorrem em menos de 10% dos casos; hemopericárdio, sangramento retroperitoneal e hemorragia cerebral em menos de 1% dos casos.

Medicamentos que afetam a coagulação ou alteram a função plaquetária podem aumentar o risco de sangramento antes, durante ou após o tratamento com TNK. A estimativa do risco de hemorragia intracraniana é recomendada antes do início da terapia com trombolíticos e, para essa finalidade, fatores como sexo, raça, peso, idade, presença e gravidade da hipertensão arterial (na admissão do paciente), presença de acidente vascular encefálico prévio, uso de nifedipina prévia e anticoagulação excessiva devem ser considerados.

Para pacientes com um risco maior ou igual a 4%, a fibrinólise é contra-indicada. O uso de TNK deve ser avaliado quanto aos riscos potenciais de hemorragia em relação aos benefícios esperados, nas seguintes condições:

### Situações onde o risco potencial de hemorragia pode ser superior ao benefício esperado com o tratamento com TNK

- pressão arterial sistólica > 160 mmHg;
- história conhecida ou suspeita de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório;
- sangramento gastrointestinal ou geniturinário recente (nos últimos 10 dias);
- qualquer injeção intramuscular recente;
- idade avançada (acima de 75 anos);
- baixo peso corpóreo (< 60 kg);
- doença vascular cerebral.

Arritmias cardíacas freqüentemente acompanham os tratamentos de pacientes recebendo TNK para IAM, mesmo quando bem-sucedidos. Hipotensão arterial também pode ocorrer. O tratamento com TNK pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos, principalmente em pacientes com trombo no lado esquerdo do coração. Outros possíveis efeitos adversos incluem reações anafilactóides (erupções cutâneas, urticária, broncoespasmos, edema de laringe). Náuseas e/ou vômitos e febre são freqüentes e são os eventos adversos não-hemorrágicos mais comuns.

Guedes *et al* publicaram um relato onde descrevem um caso de ruptura de ventrículo esquerdo após utilização de TNK associado à heparina não fracionada para tratamento de IAM. Entre os pacientes do estudo ASSENT- 3, ruptura ventricular após uso de TNK foi relatada em 3,2%.

Em relação à farmacodinâmica da droga, sabe-se que a depuração do TNK não é dose-dependente. Peso corpóreo maior resulta em aumento da depuração; aumento da idade resulta em diminuição.

As mulheres apresentam depuração menor que os homens.

Os efeitos da disfunção renal e hepática na farmacocinética da droga em humanos não foram investigados.

Não se observou formação de anticorpos à molécula de TNK, entretanto, não há experiência com a re-administração da droga. Além disso, não foram realizados estudos de interação entre TNK e medicamentos comumente administrados em pacientes com IAM.

Os testes de teratogenicidade foram limitados a coelhos.

Não houve indução de teratogenicidade, mas a administração de doses repetidas resultou em sangramentos, aborto, morte de embriões e reabsorção de fetos; esses efeitos não foram observados após dose única de TNK.

Testes de mutagenicidade e carcinogenicidade não foram realizados.

### ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR NA SÍNDROME CORONARIANA ISQUÊMICA AGUDA

O período pré-hospitalar compreende dois momentos: a) início da dor e reconhecimento do sintoma do IAM pelo paciente até a procura por socorro; b) procura por socorro até o deslocamento ao hospital mais próximo. O primeiro momento está vinculado à educação para o reconhecimento dos sintomas e procura imediata pelos serviços de emergência. O principal motivo de retardo é a demora na procura por serviços de emergência; são fatores associados a essa demora idade avançada, baixo nível socioeconômico, sexo feminino e automedicação. O segundo momento está relacionado à assistência domiciliar, que deve ser acessível e rápida e com recursos tecnológicos e humanos treinados para ressuscitação cardiorrespiratória, diagnóstico e tratamento do IAM.

A reperfusão, mecânica ou química, constitui-se na mais importante terapia no tratamento do IAM. Está indicada a pacientes com sintomas sugestivos e presença no eletrocardiograma (ECG) de supra desnível persistente do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas ou de um novo ou presumivelmente novo bloqueio de ramo esquerdo. O tempo decorrido entre o início da dor e a recanalização coronária é fundamental para o benefício do tratamento, tanto imediato quanto tardio. O maior benefício é visto naqueles tratados o mais precocemente possível. Pacientes com fluxo coronariano TIMI III, ou seja, patência arterial com fluxo totalmente restabelecido, têm melhor prognóstico.

### FIBRINÓLISE PRÉ-HOSPITALAR

A fibrinólise pré-hospitalar baseia-se no conceito experimental de que, ao se abreviar o tempo de isquemia, reduz-se o tamanho do IAM, a mortalidade (pré-hospitalar e hospitalar) e as complicações imediatas e tardias. O retardo pré-hospitalar – intervalo entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital – é, em média, de 3 a 4 horas; apenas 20% dos pacientes chegam à sala de emergência nas primeiras 2 horas do início dos sintomas. Baseado nessa observação, a trombólise pré-hospitalar foi proposta. Os fibrinolíticos utilizados nessa situação são os mesmos usados dentro do hospital, inclusive as doses, dando-se preferência àqueles de mais fácil administração. A escolha da droga fibrinolítica depende da análise individual dos riscos e benefícios, disponibilidade e custo. A implantação de um atendimento emergencial com a possibilidade de realizar fibrinólise pré-hospitalar deve levar em conta os seguintes conhecimentos:

### Epidemiologia da população atendida pelo serviço pré-hospitalar de emergência

- é baixa a taxa de IAM entre os pacientes atendidos por dor torácica pelas ambulâncias ou nas salas de emergência (5% a 10 %);
- é relativamente baixa a taxa de pacientes atendidos em domicílio com IAM e que são elegíveis para o tratamento fibrinolítico (≈30%)
- é elevado (US\$ 70 mil) o custo para cada vida salva com a utilização da fibrinólise pré-hospitalar.

A eficácia e segurança da trombólise pré-hospitalar dependem do cumprimento de alguns pré-requisitos:

### Pré requisitos para a realização da trombólise pré-hospitalar

1. realização de ECG de doze derivações;
2. diagnóstico de IAM com supradesnivelamento do segmento ST poucos minutos após a realização do ECG;
3. equipe de saúde da ambulância treinada no reconhecimento dos sintomas e manejo do IAM e de suas complicações precoces;
4. ambulância equipada com drogas e materiais, especialmente o desfibrilador;
5. estabelecimento de acesso venoso;
6. monitoração do ritmo cardíaco;
7. suporte avançado de vida durante transporte;
8. contato precoce com o hospital de referência.

O máximo de eficácia é obtido quando o tratamento é iniciado na primeira hora após o início dos sintomas (65 vidas salvas por mil pacientes tratados). Estima-se em 1% a redução da mortalidade a cada hora economizada, dentro das seis primeiras horas. Para pacientes tratados entre 6 e 12 horas após o início dos sintomas, apenas 10 vidas são salvas por mil pacientes tratados.

A comparação entre trombólise hospitalar versus pré-hospitalar demonstrou redução de 58 minutos do tempo de tratamento na terapia pré-hospitalar; a precocidade do tratamento foi associada à redução de 17% da mortalidade aos 30 dias. É importante salientar que os estudos que utilizaram fibrinolíticos fora do ambiente hospitalar apresentaram condições operacionais apropriadas para seu uso.

A administração de trombolíticos em pacientes com IAM que sofrem ou sofreram parada cardio-respiratória é ainda alvo de discussões. O consenso até o momento é que se a ressuscitação for de curta

duração e aparentemente atraumática, o trombolítico pode ser administrado. São necessários estudos randomizados antes de se recomendar essa terapia na parada cardíaca secundária ao IAM.

### TROMBÓLISE MECÂNICA VERSOS FARMACOLÓGICA

A orientação da diretriz americana é estabelecer o tempo entre o início dos sintomas e transporte até o centro habilitado para realizar a angioplastia primária, o risco do infarto e da fibrinólise. A partir desses fatos, a estratégia de reperfusão pode ser definida - se o paciente for admitido dentro de três horas e não houver atraso para a estratégia invasiva, não há preferência sobre a forma de reperfusão. A trombólise farmacológica é preferencial se a apresentação for inferior a três horas e se houver atraso para a estratégia invasiva ou quando esta não for uma opção disponível.

A diretriz brasileira recomenda a utilização pré-hospitalar de fibrinolítico para paciente atendido por ambulância com pessoal treinado e equipada para administrar o medicamento, monitorizar continuamente o ECG e prover cardioversão elétrica, para os quais se espera demora de pelo menos 180 minutos até a chegada ao hospital. Quando o hospital para onde o paciente for levado dispuser de condições para realizar a angioplastia primária, esta última estratégia é a preferida, mesmo que as condições exigidas para a fibrinólise pré-hospitalar sejam atendidas. Para os pacientes admitidos em hospitais sem condições de realizar a angioplastia primária, recomenda-se o tratamento imediato com fibrinolíticos ou transferência para centro capaz de realizar a angioplastia primária.

## Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade.

Tendo em vista a análise da literatura científica acerca do tratamento do IAM com supra desnivelamento de ST e do TNK e considerando os seguintes pontos:

- O tratamento de escolha do IAM com supra de ST é a angioplastia primária. A reperfusão coronariana com fibrinolíticos é indicada em situações de impossibilidade de realização da angioplastia primária, quando o paciente não apresenta contra-indicações para o uso das drogas.
- A SK é tão eficaz quanto o rtPA não-acelerado e o TNK é tão eficaz quanto o rtPA acelerado.
- As taxas de mortalidade entre os diversos fibrinolíticos são semelhantes.
- A eficácia do fibrinolítico não é alterada pela administração pré-hospitalar.
- A principal vantagem do TNK é a forma de administração.
- O TNK reduz a incidência de sangramentos não-cerebrais quando comparado ao rtPA e aumenta a incidência de sangramentos cerebrais quando comparado à SK.
- Estudos de interação entre TNK e medicamentos comumente administrados em pacientes com IAM não foram realizados.
- Não existe experiência com a re-administração do TNK.
- Dado à similaridade dos resultados, a relação custo/efetividade é determinada pelos custos de aquisição da droga: o custo do tratamento é maior quando o TNK é utilizado.

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio não recomenda a incorporação da medicação Tenecteplase para o tratamento de pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio.

## Referências Bibliográficas

1. Informações sobre o medicamento: Bulário eletrônico ANVISA.
2. Informações sobre o medicamento. Bula Metalyse®, Boeinger.
3. III Diretriz sobre o Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. Arq Bras Cardiol 2004; 83 Suppl IV: 1-86.
4. Antman EM *et al.* ACC/AHA Practice Guidelines for the Management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, 2004. Acesso no endereço [www.acc.org](http://www.acc.org) em 18 de outubro de 2005.
5. Guedes MAV *et al.* Reparo de rotura de ventrículo esquerdo após uso de tenecteplase no tratamento do infarto agudo do miocárdio. Braz J Cardiovasc Surg 2005; 20(2): 182-185.
6. Turcasso NM, Nappi JM. Tenecteplase for treatment of acute myocardial infarction. The Annals of Pharmacotherapy 2001; 35(10):1233-1240.
7. Coelho OR, Marsaro EA. Tratamento trombolítico farmacológico nas Síndromes Isquêmicas Agudas com Supradesnivelamento em 2004: o que há de novo? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004;14(6):913-22.
8. Marin-Neto JA, Ayres Neto EM. Análise crítica dos tratamentos trombolíticos (farmacológico e por cateter) no infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004;6:932-41.
9. Ohman EM *et al.* Acute Ischemic Heart Disease Tenecteplase and tirofiban in ST-segment elevation acute myocardial infarction: Results of a randomized trial. Am Heart J 2005;150:79- 88.
10. Timerman S *et al.* Tratamento pré-hospitalar da síndrome isquêmica aguda com supradesnivelamento do segmento ST: já temos suficiente evidência para implantar de rotina? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2004;6:868-86.
11. Kurt Huber *et al.* Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. European Heart Journal 2005; 26:2063–2074.
12. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Lancet 1999;354:716-22.
13. Sinnaeve P *et al.* One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am Heart J 2003;146(1):27-32.

14. Binbrek AS *et al.* Comparison of rapidity of coronary recanalization in men with tenecteplase versus alteplase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:1465-8.
15. Wallentin L *et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(2):135-42.
16. Avorn J, Knight E, Ganz DA, Schneeweiss S. Therapeutic delay and reduced functional status six months after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94(4):415-20.
17. Cannon CP *et al.* TNK tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A Dose-Ranging Trial. *Circulation* 1997;95:351-6.
18. Gibson M *et al.* A randomized prospective comparison of T-PA with TNK using the TIMI frame count: Results of TIMI 10B. *Circulation* 1997; 96 Suppl:1-330.
19. Van de Werf F *et al.* ASSENT-1 Investigators. Safety assessment of singlebolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999;137:786-91.
20. Antman EM *et al.* Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642.
21. Steg PG *et al.* Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108(23):2851-6.
22. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002:31.