

GABRIELA VILELA DE BRITO

USO DE TROMBOLÍTICOS E ASSOCIAÇÕES FARMACOLÓGICAS NO
TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE

BRASÍLIA

2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GABRIELA VILELA DE BRITO

USO DE TROMBOLÍTICOS E ASSOCIAÇÕES FARMACOLÓGICAS NO
TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientador: Mauricio Gomes Pereira

Co-orientador: Ivan Ricardo Zimmermann

Brasília

2017

GABRIELA VILELA DE BRITO

USO DE TROMBOLÍTICOS E ASSOCIAÇÕES FARMACOLÓGICAS NO
TRATAMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE EM REDE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Maurício Gomes Pereira – Presidente
Universidade de Brasília

Jorge Otávio Maia Barreto
Fundação Oswaldo Cruz

Paulo Sérgio Siebra Berardo
Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

Eduardo Freire de Oliveira
Ministério da Saúde

Dedico este trabalho aos meus pais, Cláucia e Luiz, que sempre me inspiraram a estudar e não mediram esforços para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

À minha família pela presença amorosa, resignação e paciência que tiveram comigo, mais uma vez, ao longo desses dois anos. Agradeço pelo acolhimento, apoio e por me sempre proporcionarem tranquilidade.

Aos meus amigos, especialmente à Nashira, à Marcela e à Maria, pelo suporte e carinho nos momentos em que precisei.

Aos meus chefes Camile, Márcia, Gabriela e Rubens por compreenderem e me liberarem das atividades laborais nos momentos em que precisei ausentar-me.

À Cecília pela parceria, compromisso e auxílio, sem os quais não teria sido possível concluir esse trabalho.

Ao Ivan por dividir comigo seus conhecimentos e topou o desafio da coorientação.

Aos colegas do Núcleo de Saúde Baseada em Evidências, especialmente à Talita e ao Ronnie, pela ajuda e colaboração nas diversas etapas da pesquisa; e à Ana pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao Professor Doutor Maurício Gomes Pereira pela oportunidade e por me aceitar como aluna de mestrado.

RESUMO

Introdução: O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma das principais causas de mortalidade e incapacidade grave no mundo. O tratamento farmacológico aprovado para a condição é a alteplase. Entretanto, diversos trombolíticos e associações desses com outros medicamentos têm sido estudados, muitos comparados com placebo. Assim, foi conduzida uma meta-análise em rede para comparar as opções terapêuticas farmacológicas, desde que incluíssem o uso de trombolíticos para o AVCi.

Métodos: Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida no MEDLINE, Embase, Scopus, CENTRAL, LILACS, SciELO e *Clinical Trials* a fim de identificar ensaios clínicos randomizados sobre o tema. Não houve restrição com relação ao período de publicação ou idioma. Foram feitas comparações de múltiplos tratamentos por meio de modelos bayesianos para combinar evidências provenientes de estudos controlados por placebo e de comparações diretas. Os desfechos analisados foram mortalidade, hemorragia intracraniana sintomática e recuperação funcional mensurada pela escala de Rankin modificada (mRS) e Índice de Barthel (BI) como mRS=1 e BI≥95.

Resultados: Foram incluídos 21 estudos na meta-análise em rede com os seguintes tratamentos: alteplase, desmoteplase, tenecteplase e associações da alteplase a antiagregantes, imunomoduladores e neuroprotetores. Tanto a alteplase quanto a alteplase associada a neuroprotetor aumentaram o risco de hemorragia intracraniana quando comparadas a placebo (OR: 9,04; IC95%: 3,44 a 47,23 e OR: 7,43; IC95%: 1,34 a 53,36; respectivamente), o que reflete que este é o melhor tratamento para o desfecho. Placebo também parece ser a opção mais segura com

relação à mortalidade em até 3 meses após o AVC. No que concerne à recuperação funcional, para ambos os desfechos, o tratamento combinado foi a melhor opção. Para $mRS \leq 1$, o imunomodulador associado à alteplase parece ser o tratamento mais eficaz (OR: 7,86; IC95%: 1,81 a 40,70 comparado à desmoteplase; e OR: 6,04; IC95%: 1,61 a 25,21 comparado à monoterapia com alteplase).

Conclusão: Nesse estudo, a alteplase foi uma das piores opções dentre as intervenções comparadas. O tratamento trombolítico associado a outras classes de medicamentos, em regra, parece ser melhor que a monoterapia com alteplase, embora o impacto sobre os desfechos de segurança não tenha sido expressivo.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquêmico; trombolíticos; farmacoterapia combinada; meta-análise em rede; comparações indiretas.

RESUMO NA LÍNGUA INGLESA

Introduction: Acute ischemic stroke is one of the main causes of mortality and severe disability worldwide. The primary pharmacological treatment approved for this condition is alteplase. However, other thrombolytics and their associations with other classes of drugs are being studied, many of them compared to placebo. Therefore, we conducted a network meta-analysis to compare pharmacological treatment options that involve thrombolytics for acute ischemic stroke.

Methods: A systematic literature review was performed in MEDLINE, Embase, Scopus, CENTRAL, LILACS, SciELO and *Clinical Trials* to identify randomized controlled trials (RCT) on the subject. There was no restriction regarding the publication period or language. Bayesian Multiple Treatment Comparison (MTC) models were conducted to combine evidence from placebo-controlled and direct comparisons trials. The outcomes evaluated were mortality, symptomatic intracranial hemorrhage and functional recovery measured by a modified Rankin scale (mRS) or Barthel Index (BI) as mRS=1 and BI≥95.

Results: Twenty one trials were included in the MTC with the following treatments: alteplase, desmoteplase, tenecteplase and alteplase associated to either antiplatelet, immunomodulator or neuroprotective use. Both alteplase monotherapy and alteplase combined with a neuroprotective agent increased the risk of intracranial hemorrhage compared to placebo (OR: 9,04; ICr95: 3,44 to 47,23 and OR: 7,43; ICr95%: 1,34 to 53,36, respectively), which reflects that placebo is the best treatment for the outcome. Placebo also appeared to be the safest option concerning mortality in up 3 months after a stroke. Regarding functional recovery, for both outcomes, the combined treatment was the best option. For mRS≤1, the

immunomodulator associated to alteplase appeared to be the most efficacy treatment (OR: 7,86; ICr95%: 1,81 to 40,70 compared to desmoteplase and OR: 6,04; ICr95%: 1,61 to 25,21 compared to monotherapy with alteplase).

Conclusion: In this study, alteplase was one of the worst options among the compared interventions. The thrombolytic treatment associated to other classes of drugs appeared to be better than alteplase monotherapy, although the impact on safety outcomes was lower.

Keywords: acute ischemic stroke; thrombolysis; network meta-analysis; drug therapy, combination; indirect comparisons.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de redes de evidências	23
Figura 2. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos.	39
Figura 3. Redes de evidências formada por todas alternativas terapêuticas estudadas.	47
Figura 4. Gráficos de convergência das cadeias do modelo 1 para o desfecho $mRS \leq 1$	50
Figura 5. Gráfico de floresta do primeiro modelo para $mRS \leq 1$	51
Figura 6. Gráfico de floresta do segundo modelo para $mRS \leq 1$	52
Figura 7. Gráfico de floresta para $BI > 95$	54
Figura 8. <i>Ranking</i> de probabilidades para mortalidade.	55
Figura 9. Gráficos de floresta para mortalidade após 90 dias.	56
Figura 10. Gráficos de floresta do primeiro modelo para hemorragia intracraniana sintomática	58
Figura 11. Gráficos de floresta do segundo modelo para hemorragia intracraniana sintomática	59
Figura 12. Avaliação de viés de publicação entre os estudos incluídos primeiro modelo para $mRS \leq 1$	60
Figura 13. Avaliação de viés de publicação entre os estudos incluídos segundo modelo para $mRS \leq 1$	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados.	33
Tabela 2. Características dos estudos incluídos.....	41
Tabela 3. Características basais dos pacientes.....	43
Tabela 4. Avaliação de qualidade dos estudos.....	45
Tabela 5. Sumário dos resultados das meta-análises dos pares de comparações...	49
Tabela 6. Comparação das intervenções no primeiro modelo para $mRS \leq 1$	52
Tabela 7. Sumário dos <i>rankings</i> de probabilidades dos tratamentos com trombolíticos e associações na MTC para AVCi.....	53

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	85
APÊNDICE 2. ESTUDOS INCLUÍDOS NAS REDES	100
APÊNDICE 3. META-ANÁLISES DOS PARES DE COMPARAÇÕES	107
APÊNDICE 4. CONVERGÊNCIA DOS MODELOS VIA PRSF	115
APÊNDICE 5. COMPARAÇÕES DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS	117
APÊNDICE 6. <i>RANKING</i> DE PROBABILIDADES	119
APÊNDICE 7. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	122
APÊNDICE 8. GRÁFICOS DE FUNIL	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – acidente vascular cerebral

AVCi – acidente vascular cerebral isquêmico

rt-PA – alteplase

DM-rtPA – desmoteplase

TNK-rtPA – tenecteplase

NIHSS - *National Institutes of Health stroke scale*

mRS – *modified Rankin scale* (escala de Rankin modificada)

BI – *Barthel index* (índice de Barthel)

GOS – *Glasgow outcome scale* (escala de Glasgow)

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

MTC – meta-análise de múltiplos tratamentos

mmHg – milímetros de Mercúrio

NMA – meta-análise em rede

IV – via intravenosa

IA – intra-arterial

MCMC – Modelo de Markov via Monte Carlo

DIC – *deviance information criteria*

PSRF – *Potential Scale Reduction Factor*

I^2 – i-quadrado (medida de inconsistência entre os estudos)

IC95% – intervalo de confiança de 95%

ICr95% – intervalo de credibilidade de 95%

Kg – Kilogramas

mL – mililitros

MEDLINE – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*)

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

CENTRAL – *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*

OR – *odds ratio*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. O Acidente Vascular Cerebral (AVC).....	15
1.1.1. Capacidade funcional e comprometimento neurológico após AVC	16
1.1.2 Tratamento farmacológico do AVCi	17
1.1.3 Tratamento intravenoso e endovascular	20
1.2 Estudos de comparações indiretas e meta-análises em rede.....	22
2. OBJETIVOS	29
3. MÉTODOS	30
3.1 Protocolo e registro	30
3.2 Critérios de elegibilidade	30
3.3 Fontes de informação e estratégia de busca	31
3.4 Seleção dos estudos	34
3.5 Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos	34
3.6 Análise dos dados	35
3.7 Análise de sensibilidade e metaregressão.....	37
4. RESULTADOS	38
4.1 Seleção dos estudos	38
4.2 Características dos estudos	40
4.3 Redes de comparações.....	46
4.4 Modelagem MTC.....	50
4.5. Capacidade funcional avaliada pela escala de Rankin modificada	51
4.6. Capacidade avaliada pelo índice de Barthel.....	54
4.7. Mortalidade em 90 dias após o AVC	55
4.8. Hemorragia intracraniana sintomática	57
4.9 Viés de publicação	60
5. DISCUSSÃO	62
5.1 Interpretação dos resultados e comparação com a literatura existente	62
5.2 Limitações e fortalezas.....	65
5.3 Crítica à literatura	67
6. CONCLUSÃO	68
7. REFERÊNCIAS	70
APÊNDICE 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	85

APÊNDICE 2. ESTUDOS INCLUÍDOS NAS REDES.....	100
APÊNDICE 3. META-ANÁLISES DOS PARES DE COMPARAÇÕES.....	107
APÊNDICE 4. CONVERGÊNCIA DOS MODELOS VIA PRSF	115
APÊNDICE 5. COMPARAÇÕES DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS	117
APÊNDICE 6. <i>RANKING</i> DE PROBABILIDADES	119
APÊNDICE 7. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE.....	122
APÊNDICE 8. GRÁFICOS DE FUNIL.....	124

1. INTRODUÇÃO

1.1. O Acidente Vascular Cerebral (AVC)

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade adquirida em adultos em todo o mundo (1-4). Segundo estimativas da OMS, em 2005, 5,7 milhões de pessoas morreram decorrentes de AVC, dos quais 85% teriam ocorrido em países em desenvolvimento e um terço em pessoas com menos de 70 anos de idade (5). Estudos epidemiológicos corroboram tais estimativas e apontam: i) variação do evento entre os países, sendo que aqueles de baixa e média renda, em geral, apresentaram taxas maiores (6,7); e ii) aumento da incidência, principalmente em pessoas com menos de 75 anos de idade, e da carga global de doença (8,9).

No Brasil, o cenário é semelhante. Estudo sobre a carga de doença de 2008 aponta que o AVC está entre as quatro principais causas de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) no País, já num estudo de 2013 entre as três causas primordiais (2,10). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em 2013, foram estimadas 2,2 milhões de pessoas (1,5%) com diagnóstico de AVC no País, das quais cerca 568 mil (25,5%) possuem limitações funcionais importantes e incapacidade grave (11). Dados recentes mostram que o evento cerebrovascular ainda é negligenciado no Brasil, com maior taxa de mortalidade por AVC ajustada por idade dentre todos os países latino-americanos (12).

O AVC caracteriza-se por perda súbita da função neurológica, não convulsiva, devido à isquemia encefálica (AVCi) ou hemorragia intracraniana (AVCh). Como

consequência, pode causar confusão mental, *déficit* na orientação espacial, perda sensitiva contralateral, hemiplegia ou quadriplegia, coma e até mesmo óbito (13).

A maioria dos acidentes vasculares encefálicos é de origem isquêmica e o prognóstico do indivíduo (um espectro que vai desde recuperação funcional e cognitiva até morte) depende da gravidade do evento (14,15). Muitos ficam com sequelas neurológicas, com repercussões na capacidade de execução das atividades da vida diária, na participação social e, por conseguinte, na qualidade de vida (16-19).

São fatores de risco para o AVCi: hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, etilismo, fibrilação atrial e estenose da artéria carótida (20).

1.1.1. Capacidade funcional e comprometimento neurológico após AVC

Para mensuração da capacidade funcional e do comprometimento neurológico do paciente após o evento neurovascular, várias escalas são utilizadas. Em geral, elas avaliam se há comprometimento global ou específico, como disfunção motora, de linguagem e déficit neurológico. As escalas mais utilizadas são: NIHSS (*National Institutes of Health stroke scale*), a escala de Rankin modificada (mRS) e o índice de Barthel (BI) (21).

A NIHSS é uma escala de 15 itens que mede o nível de comprometimento neurológico após o AVC. Por ela são avaliados nível de consciência, desvio ocular, paresia facial, linguagem, fala, desatenção, função motora e sensitiva dos membros e ataxia (coordenação). A pontuação varia de 0 a 42, sendo que os valores mais altos refletem estados mais graves. Valores abaixo de 5 indicam comprometimento leve, e maiores ou iguais a 25, comprometimento neurológico grave (21,22). É útil

não só na avaliação aguda (atendimento emergencial), como também em longo prazo.

A escala mRS é utilizada para avaliar a incapacidade após um acidente vascular encefálico. É dividida em sete categorias (0 a 6), em que 0 indica ausência de sintomas; 5, incapacidade grave; e 6, morte. Cabe ressaltar que ela mensura a independência funcional; assim, se o paciente necessitar de supervisão ou mesmo ajuda é classificado como dependente (21,23). Em geral, os estudos tornam a medida dicotômica e classificam os pacientes em: i) sem sintomas ou sem incapacidade significativa (mRS \leq 1; em que 1 reflete a capacidade de executar todas as atividades habituais, apesar dos sintomas); ou ii) assintomático a incapacidade leve (mRS \leq 2; sendo 2 o estágio em que o indivíduo é incapaz de executar todas as atividades anteriores, mas consegue cuidar-se sem assistência).

A BI avalia a capacidade de realizar atividades da vida diária ao mensurar dez aspectos relacionados ao autocuidado e à mobilidade. Os itens são somados e a escala varia de 0 (dependência completa) a 100 (independência). No AVC, é utilizada para avaliar atividade e participação, componentes de deficiência, após o evento (24,25).

1.1.2 Tratamento farmacológico do AVCi

A isquemia encefálica é causada por oclusão vascular intracraniana, de natureza embólica ou trombótica, em que a privação sanguínea leva à morte celular progressiva. A supressão precoce do coágulo limita o dano tecidual e repercute na capacidade funcional do paciente AVCi (26,27). Assim, o tratamento oportuno (nas primeiras horas após o início dos sintomas) com trombolíticos pode restaurar o fluxo sanguíneo, impedir ou limitar a ocorrência de grandes danos cerebrais e, dessa

forma, impactar sobre a recuperação e a independência dos pacientes. No entanto, podem provocar hemorragias intracranianas, que podem ser fatais (28).

Embora a alteplase (rt-PA) seja o único trombolítico licenciado para o tratamento do AVCi agudo, e inclusive recomendado pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, outros trombolíticos também foram avaliados em ensaios clínicos randomizados (ECR) (28-30). Contudo, o comparador da maioria desses estudos é placebo e poucos são os estudos de comparação direta entre os medicamentos.

Revisão sistemática da Cochrane (2014) sobre o uso da terapia trombolítica para o AVCi aponta que, apesar do maior número de estudos sobre a alteplase, há potencial benefício dos outros agentes no tratamento do evento cerebrovascular.

Algumas associações de trombolíticos com outros medicamentos também têm sido estudadas, como o tratamento combinado com neuroprotetores, imunomoduladores, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários (31-43).

Neuroprotetores

Esses agentes atuam em vários componentes da cascata de lesão isquêmica e são utilizados com a finalidade de limitar a isquemia cerebral, seja protegendo áreas ainda não afetadas quanto retardando o infarto isquêmico. Nesse caso, o sucesso terapêutico também é tempo-dependente (30). Vários são os neuroprotetores pesquisados até o momento, como: edavarona, resveratrol, ácido úrico, ginsenoside, cerebrolisina, calicreína e repinotan. Os três primeiros são antioxidantes que removem os radicais livres gerados após a oclusão vascular, restringem a lesão endotelial e o incremento de biomarcadores de estresse oxidativo (31,32,44). O resveratrol também possui propriedades anti-inflamatórias (33,45),

assim como o ginsenoside, um dos principais componentes bioativos do *ginseng*, que interfere na regulação inflamatória e, dessa forma, antagoniza os efeitos secundários do trombolítico (34).

A cerebrolisina é uma preparação de neuropeptídeos e aminoácidos livres com propriedades neurotróficas semelhantes a de fatores neurotróficos naturais (35); a caliceína é uma glicoproteína extraída da urina com propriedades vasodilatadoras e de anti-agregação plaquetária e o repinotan, um agonista serotoninérgico seletivo (36,37).

Clometiazol, lubeluzole e eritropoietina também foram estudados como neuroprotetores, entretanto alguns estudos demonstraram falha terapêutica desses medicamentos em monoterapia (38,39,46,47).

Acredita-se que a associação neuroprotetor e trombolítico no tratamento do AVCi seja benéfica por minimizar os efeitos secundários da trombólise e oferecer neuroproteção suplementar (48,49).

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

A associação antiagregante plaquetário e trombolítico pode reduzir o risco de reoclusão vascular (causada pelo trombo), lesão endotelial e a própria trombólise. E, por conseguinte, melhorar o resultado funcional do paciente (50). Nessa classe, pode-se citar a eptifibatida, um antagonista da glicoproteína IIb/IIIa, que inibe a ligação do fibrinogênio e outros fatores da coagulação (40,51).

Já os anticoagulantes, como a heparina, poderiam minimizar o agravamento neurológico e melhorar os resultados após o AVCi. Contudo, não devem ser

utilizados nas primeiras 24h após o evento; assim como o ácido acetilsalicílico, que está restrito para uso entre 24 e 48 horas após o AVCi (30).

Cabe destacar que a diferença entre antiagregantes, anticoagulantes e trombolíticos reside na etapa da cascata da coagulação que cada um atua. Os primeiros atuam na adesão e ativação plaquetária, os segundos na formação de fibrina e trombina, e os últimos na formação de plasmina e fibrinólise (52,53).

Imunomoduladores

Fingolimode é o imunomodulador estudado. Acredita-se que a sua associação com o trombolítico atenua a reperfusão da lesão em pacientes com AVCi agudo, uma vez que a própria isquemia cerebral desencadeia respostas inflamatórias e imunes que promovem transformação hemorrágica e edema. Essas pioram a reperfusão da lesão e, por conseguinte, os desfechos clínicos do paciente em uso do trombolítico (41).

1.1.3 Tratamento intravenoso e endovascular

A reperfusão tecidual pode ser reestabelecida com trombolíticos tanto por via intravenosa (IV) quanto intra-arterial (IA). Apesar da primeira ser o tratamento padrão, segundo os guias e protocolos de tratamento, deve ser administrada em até 4 horas e meia após o início dos sintomas e está restrita a pacientes que não tenham passado por cirurgia recente ou que não tenham tido sangramento ativo, anormalidades da coagulação, histórico de trauma e hemorragia intracraniana. A via intra-arterial está indicada para algumas das contraindicações da terapia IV, como

nos casos em que os sintomas iniciaram há mais de 4,5 horas e haja oclusão na artéria intracraniana proximal (30,54).

Além da administração IA de trombolítico, o tratamento endovascular também pode ser feito com trombectomia mecânica, por meio de *devices*, e pode ser associado, ou não, à administração do trombolítico. Ressalta-se que a trombectomia mecânica também está restrita para as contraindicações à trombólise IV (30,54).

Segundo os guias de tratamento, em regra, para um paciente ser elegível para terapia trombolítica, ele deve ser adulto, ter tido AVCi com déficit neurológico mensurável pela NIHSS (comumente com escore entre 5 e 25), com tempo de início claramente definido e não apresentar qualquer indício de hemorragia intracraniana. Não são administrados àqueles pacientes que tenham tido outro AVC ou traumatismo craniano grave nos três meses que precederam o evento, que tenham passado por cirurgia recente extensa; que estejam com pressão arterial sistólica acima de 185 mmHg ou diastólica acima de 110 mmHg; que apresentem melhora rápida ou sintomas brandos do evento cerebrovascular; que manifestem sintomas sugestivos de hemorragias ou histórico de hemorragia intracraniana, que tenham sofrido punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias; ou que tenham tido convulsão no início do AVC (30,55).

Considerando as informações supracitadas a respeito do tratamento farmacológico do AVCi com trombolíticos e associações, o presente trabalho justifica-se pela ausência de estudos que comparem diretamente os diversos trombolíticos e suas associações no tratamento do AVCi agudo. A maioria dos ECR publicados comparam as intervenções a placebo e não a intervenções concorrentes.

1.2 Estudos de comparações indiretas e meta-análises em rede

Estudos de comparações indiretas são aplicáveis quando inexitem ECR de comparação direta entre tratamentos de interesse. Se dois tratamentos não foram comparados entre si (estudos *head to head*), mas esses dois tratamentos foram comparados a um comparador comum, uma comparação indireta entre eles pode ser feita a partir dos efeitos relativos dos dois tratamentos versus o comparador comum (56).

Quando a evidência disponível constitui uma rede de vários ECR que envolvem vários tratamentos comparados direta ou indiretamente, ou ambos, esses estudos podem ser sintetizados por meio de meta-análise em rede, *network meta-análise* (NMA) em inglês. Esta se diferencia da meta-análise tradicional no tocante aos comparadores. Na meta-análise tradicional, os estudos incluídos comparam uma mesma intervenção a um único comparador, de modo que apenas dois tratamentos são comparados por vez (*pairwise comparison* em inglês) para uma mesma condição de saúde. A meta-análise em rede, por sua vez, amplia este conceito, incluindo vários pares de comparações de uma série de intervenções concorrentes, de modo a formar uma rede de tratamentos, o que permite gerar estimativas acerca do efeito relativo dessas várias comparações terapêuticas. Isto é, estima-se o tamanho do efeito para cada par de comparações, independentemente de haver ou não estudos *head-to-head* entre eles (56-59).

As redes de evidência podem ter várias conformações: estrela, com círculo fechado (*loop*) ou complexa, como apresentado na Figura 1. A primeira ocorre quando dois ou mais tratamentos estão ligados por um comparador comum (Figura 1A); o *loop* ocorre quando há tanto evidências diretas quanto indiretas conectadas, como apresentado na figura 1B, já a conformação complexa é a combinação dessas

duas (Figura 1C). Na rede, cada tratamento é representado por um nó e as linhas indicam os ECR disponíveis (56,60).

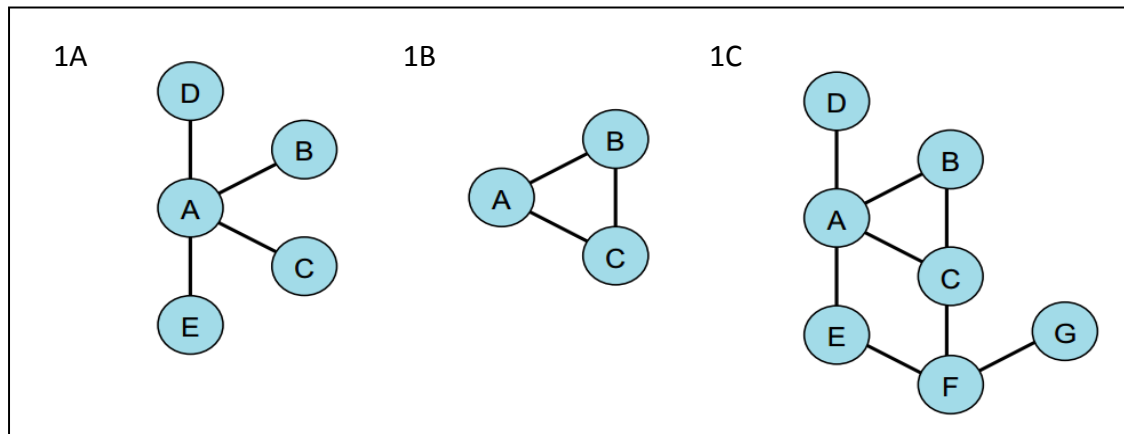


Figura 1. Tipos de redes de evidências (adaptado de Jansen e cols., 2011)

Pressupostos para a realização de qualquer comparação indireta

Para que uma comparação indireta seja válida, o primeiro ponto a ser considerado é que os estudos a serem comparados sejam similares entre si (também chamado de similaridade ou transitividade). Com isso, visa-se garantir que suas características (ou modificadores de efeitos, como: população, dose e via de administração da intervenção, presença de co-intervenções, comparadores, medidas e mensuração de desfechos, risco de viés entre os estudos, entre outros) sejam suficientemente semelhantes para assegurar a comparabilidade entre eles. Tal pressuposto deve ser atendido para cada par de comparações, de modo que primeiro seja garantida a similaridade dentro do par e depois entre os pares (56,61).

O segundo ponto a ser considerado é a adoção de medidas de efeito relativas. Sempre devem ser consideradas as diferenças de tratamentos em relação ao comparador comum, e não aos resultados isolados mensurados em cada braço

dos estudos primários (efeitos absolutos). Tal medida preserva a randomização e evita conclusões equivocadas pela inserção de vieses (60,62).

O terceiro ponto a ser considerado é a inconsistência (conceito diferente da heterogeneidade na meta-análise tradicional). Esta só será aplicável para meta-análises em rede que contenham ao menos um ciclo fechado em sua estrutura, o que exige pelo menos três tratamentos para ocorrer, conforme Figuras 1B e 1C. Esse pressuposto verifica a consistência entre os resultados (tamanho de efeito e direção) obtidos por meio das evidências diretas e indiretas para cada par de comparações constante do *loop* (58,63).

Cabe ressaltar que ao combinar as evidências diretas e indiretas em um mesmo modelo, pode-se aumentar a confiança na estimativa final (agrupada), a precisão e a inferência para a população amostrada (58,63-67). Isso desde que atendidos os pressupostos acima (68).

Abordagem estatística para construção de meta-análises em rede

As meta-análises em rede podem ser construídas tanto pela abordagem estatística frequentista (clássica) quanto pela bayesiana. A última é bastante utilizada quando se deseja múltiplas comparações, uma vez que permite o ordenamento das intervenções e também modelagem e ajuste mais flexíveis para redes complexas de evidências (56,59,60).

A principal diferença entre as abordagens reside no fato de que a estatística bayesiana utiliza informações a priori para mensuração da estimativa de efeito. Isto é, para o cálculo da distribuição de probabilidades dos parâmetros em estudo, os dados observados (obtidos da amostra pesquisada) são combinados com elementos

prévios sobre possíveis valores ou expectativas a respeito desses parâmetros (distribuição de probabilidade a priori) de modo a obter distribuições de probabilidades a posteriori (resultados) (69,70). Assim, incertezas a respeito do parâmetro podem ser incorporadas na análise dos dados. Entretanto, priores não informativas também podem ser adotadas e, com isso, resultados mais próximos da análise estatística clássica são produzidos. Neste caso, todos os valores do parâmetro tornam-se igualmente prováveis de ocorrer, de modo que os resultados não são influenciados pelas distribuições prévias, mas sim pelos dados amostrados (71).

As imprecisões a respeito da estimativa de efeito são evidenciadas pelos intervalos de credibilidade, análogo bayesiano dos intervalos de confiança utilizados na abordagem frequentista (69).

Métodos para realização de comparações indiretas

Bucher e colaboradores propuseram um método para comparações indiretas, baseado na racionalidade da meta-análise, conhecido por método ajustado, segundo o qual comparações indiretas poderiam ser estabelecidas a partir das diferenças dos efeitos relativos entre dois tratamentos. Para tanto, as medidas de efeito deveriam estar em escala logarítmica e as características basais das populações comparadas deveriam ser semelhantes. Isso porque a magnitude do efeito do tratamento seria constante, respeitadas as diferenças nas populações de interesse e nos delineamentos dos estudos. Em outras palavras, desde que não houvesse diferença com relação aos critérios de inclusão dos pacientes nos ECR analisados e esses incluíssem amostras relativamente grandes, a estimativa derivada da comparação

indireta não seria enviesada. Segundo os autores, estudos de melhor qualidade, estimativas mais precisas, maior similaridade entre as populações e diferenças mais pronunciadas nas estimativas de efeito adicionam peso às comparações indiretas (72).

Lumley, em 2002, introduziu um método para combinação de comparações diretas e indiretas, a partir de modelos lineares mistos, em uma rede com *loop*. Assim, ele apresentou uma nova fonte de incerteza das avaliações, a inconsistência entre os pares de comparações. Dependendo da complexidade do *loop*, o efeito relativo entre os tratamentos pode ser calculado por um número de rotas, de modo que é possível mensurar a concordância entre os resultados produzidos por elas. Desse modo, a técnica permite mensurar a heterogeneidade de efeito ou as diferenças entre os tratamentos, detectar inconsistências entre os estudos e avaliar a incerteza das estimativas. Cabe ressaltar que a coerência da rede não garante, por si só, conclusões críveis, inequívocas ou generalizáveis. O método requer informações de um grande número de comparações e que também os desenhos dos estudos sejam similares o suficiente para que se produzam resultados finais confiáveis. Ademais, apesar do avanço alcançado pelo autor, o método está limitado a combinação de estudos que contenham apenas dois braços de comparação (60,63).

Lu e Ades (2004), por sua vez, apresentaram um modelo hierárquico bayesiano para integrar evidências diretas e indiretas em uma meta-análise em rede, conhecido por comparações de múltiplos tratamentos (do inglês: *mixed treatment comparisons - MTC*). Na MTC, qualquer combinação de pares pode ser feita, desde que, de alguma forma, estejam conectados. Assim, é possível inferir simultaneamente sobre todos os tratamentos incluídos na rede e, com isso,

selecionar o melhor após ordená-los segundo seus efeitos relativos. Diferentemente do método proposto por Lumley, este não restringe o número de comparações dos estudos. Dessa forma, ECR com três ou mais braços podem ser incluídos.

O modelo baseia-se nas seguintes premissas estatísticas: i) estrutura hierárquica do processo de geração de dados; ii) distribuição normal multivariada das taxas de eventos, em escala logarítmica; e iii) homogeneidade na estrutura de covariância das medidas de efeito populacionais, de modo que, os termos de correlação na matriz de variância-covariância tenham o mesmo valor. Com o auxílio de simulações probabilísticas, mais especificamente, modelos de simulações de cadeias de Markov via Monte Carlo (MCMC) são construídos (58,60).

Apesar de sua ampla aplicabilidade, os modelos bayesianos passaram a ter sua difusão apenas nos anos recentes devido à disponibilidade de pacotes estatísticos acessíveis, algoritmos e softwares de interface amigável. Assim, a escolha do método para a comparação indireta está condicionada a rede de evidências configurada. Independente do modelo adotado, as premissas adotadas sempre devem ser declaradas assim como os pressupostos observados.

Utilidade e validade das comparações indiretas

Questiona-se a validade das comparações indiretas pela crença de que estão mais sujeitas a viés que as comparações diretas. Contudo, isso depende dos métodos utilizados para comparar e agrupar os estudos e da observância aos pressupostos (57).

Uma comparação indireta será útil quando não houver evidência direta ou a que estiver disponível for insuficiente. Nestes casos, poder-se-á estimar

indiretamente as medidas de efeito das intervenções concorrentes ou mesmo combinar estimativas diretas e indiretas de modo que estas emprestem força àquelas e forneçam informações suplementares para que, ao final, se obtenha um resultado mais preciso, devido ao aumento do poder estatístico. Porém, para isso, é importante que não haja discrepância significativa entre as estimativas. Essas podem decorrer tanto de erros aleatórios como também de diferenças entre as populações, intervenções e características diversas dos estudos, como a possibilidade de falhas metodológicas (57,61).

Assim, a validade das comparações indiretas dependerá da validade interna dos estudos incluídos, a qual é determinada: i) pela identificação correta da rede de evidências; ii) pela qualidade dos ECR pertencentes à rede; iii) pelo risco de viés causado por fatores de confusão decorrentes da não observância aos pressupostos de transitividade e consistência entre os estudos primários (56,57,61).

A validade externa, por sua vez, será limitada pela capacidade de generalização dos estudos primários incluídos na rede. E esta está atrelada a consistência do efeito relativo de uma intervenção entre os pacientes dos diferentes estudos (56,57).

Em síntese, se for identificado desequilíbrio na distribuição de modificadores de efeito entre diferentes tipos de comparações, as comparações indiretas serão tendenciosas e a validade da NMA será comprometida. Em contrapartida, se o pressuposto for atendido, esta será tão válida quanto a tradicional. Cabe salientar que caso haja uma fonte de viés que interfira nas comparações diretas dos estudos primários (viés de informação, publicação ou relato seletivo de desfechos, por exemplo), qualquer medida agrupada estará afetada (22,23,61).

2. OBJETIVOS

Comparar a eficácia e a segurança dos trombolíticos e associações destes com outros medicamentos no tratamento do AVCi agudo em adultos por meio de condução de revisão sistemática e meta-análises.

3. MÉTODOS

3.1 Protocolo e registro

O protocolo da revisão foi registrado no PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número de registro CRD42017054289.

3.2 Critérios de elegibilidade

ECR foram elegíveis quando abordavam o tratamento agudo do AVCi com trombolíticos, em monoterapia ou em associação com outro fármaco, em adultos e idosos. As intervenções de interesse foram: alteplase, tenecteplase, uroquinase, pro-uroquinase, estreptoquinase, desmoteplase e associações destes com outros medicamentos, como por exemplo: imunomoduladores e neuroprotetores. Não houve restrição quanto à via de administração das intervenções. Os comparadores poderiam ser placebo ou qualquer uma das intervenções supracitadas. Os desfechos de interesse foram: mortalidade; hemorragia intracraniana, seja assintomática, sintomática ou fatal; incapacidade funcional; e desempenho neurológico, mensurados pelas escalas de Glasgow, mRS, NIHSS e índice de Barthel.

Foram excluídos os resultados da busca com as seguintes características:

- Estudos sobre escalonamento de dose das intervenções;
- Relatos duplicados de um mesmo estudo;
- Análises *post hoc*;

- Estudos em andamento (protocolos);
- Estudos que abordaram trombectomia mecânica associada ao uso de trombolítico. Isso porque a indicação do tratamento endovascular com *devices* depende do local da oclusão, o que mostra gravidade diferenciada desses pacientes (30,54);
- Estudos com tamanho de amostra muito pequeno (73), inferior a 10 pacientes em cada braço. Critério adotado a fim de minimizar a imprecisão das estimativas;
- Estudos com a estreptoquinase ou com qualquer trombolítico em associação ao ácido acetilsalicílico administrado nas primeiras 24 horas após o evento, visto serem contraindicações já estabelecidas na literatura (30).

3.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Os estudos foram pesquisados nos seguintes bancos de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase, Scopus, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* - CENTRAL, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Clinical Trials* e Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC). Para minimizar o viés de publicação, não houve restrição quanto à data de publicação, ao idioma ou ao tipo de publicação (texto completo ou resumo).

A estratégia de busca eletrônica completa usada no MEDLINE (via PubMed) foi: ("Stroke"[Mesh] OR "ischemic stroke"[TIAB] OR "ischaemic stroke"[TIAB]) AND ("Fibrinolytic Agents"[Mesh] OR "Thrombolytic Therapy"[Mesh] OR "urokinase"[tiab] OR "UK"[tiab] OR "u-PA"[tiab] OR "recombinant pro-urokinase"[tiab] OR "rpro-UK"[

tiab] OR "streptokinase"[tiab] OR "SK"[tiab] OR "recombinant tissue plasminogen activator"[tiab] OR "rtPA"[tiab] OR "duteplase"[tiab] OR "lumbrokinase"[tiab] OR "LK"[tiab] OR "desmoteplase"[TIAB] OR "alteplase"[TIAB] OR "tenecteplase"[TIAB]) AND ("randomized controlled trial"[pt] or ("randomized"[tiab] and "controlled"[tiab] and "trial"[tiab])). Esta foi adaptada para os demais bancos de dados e encontra-se na Tabela 1. A pesquisa dos artigos ocorreu até agosto de 2016.

Ademais, as listas de referências bibliográficas dos estudos relevantes foram examinadas a fim de identificar outros estudos potencialmente elegíveis.

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Bases de dados	Estratégias de busca
PUBMED	("Stroke"[Mesh] OR "ischemic stroke"[TIAB] OR "ischaemic stroke"[TIAB]) AND ("Fibrinolytic Agents"[Mesh] OR "Thrombolytic Therapy"[Mesh] OR "urokinase"[tiab] OR "UK"[tiab] OR "u-PA"[tiab] OR "recombinant pro-urokinase"[tiab] OR "rpro-UK"[tiab] OR "streptokinase"[tiab] OR "SK"[tiab] OR "recombinant tissue plasminogen activator"[tiab] OR "rtPA"[tiab] OR "duteplase"[tiab] OR "lumbrokinase"[tiab] OR "LK"[tiab] OR "desmoteplase"[TIAB] OR "alteplase"[TIAB] OR "tenecteplase"[TIAB]) AND ("randomized controlled trial"[pt] or ("randomized"[tiab] and "controlled"[tiab] and "trial"[tiab]))
EMBASE	'stroke'/exp OR 'stroke' OR 'ischemic stroke'/exp OR 'ischemic stroke' OR 'ischaemic stroke'/exp OR 'ischaemic stroke' AND ('fibrinolytic agents'/exp OR 'fibrinolytic agents' OR 'thrombolytic therapy'/exp OR 'thrombolytic therapy' OR 'urokinase'/exp OR 'urokinase' OR 'recombinant pro-urokinase' OR 'streptokinase'/exp OR 'streptokinase' OR 'recombinant tissue plasminogen activator'/exp OR 'recombinant tissue plasminogen activator' OR 'duteplase'/exp OR 'duteplase' OR 'desmoteplase'/exp OR 'desmoteplase' OR 'alteplase'/exp OR 'alteplase' OR 'tenecteplase'/exp OR 'tenecteplase' OR 'rtpa') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial') AND [embase]/lim
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ((ischemic stroke) OR (ischaemic stroke) OR (stroke) AND (Fibrinolytic Agents OR Thrombolytic Therapy OR urokinase OR recombinant pro-urokinase OR streptokinase OR recombinant tissue plasminogen activator OR duteplase OR desmoteplase OR alteplase OR tenecteplase OR rtPA) AND ("randomized controlled trial" OR "clinical trial"))
CENTRAL	"stroke" AND "thrombolytic" in Title, Abstract, Keywords in Trials
Clinical Trials	"stroke"AND "thrombolytic" Completed
LILACS	(tw:("ischemic stroke" OR "ischaemic stroke" OR "stroke")) AND (tw:(thrombolytic)) AND (tw:("randomized controlled trial" OR "clinical trial"))
SciELO	stroke AND thrombolytic
ReBEC	AVC

3.4 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado na ferramenta Covidence (disponível em: <<https://www.covidence.org/>>) e em duas etapas. Inicialmente, foi feita triagem a partir da leitura de títulos e resumos por quatro revisores independentes (GVB, CMF, FOL e IRZ). Cada registro foi avaliado por dois revisores, dos quais um deles participou de todo o processo (GVB). Posteriormente, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra por dois revisores (GVB, CMF) independentemente. Aqueles considerados adequados, segundo os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram, de fato, selecionados.

Nos casos de discordâncias entre os avaliadores, tanto na primeira quanto na segunda etapa, a decisão foi tomada em consenso.

3.5 Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos

Dois revisores (GVB e CFM) extraíram independentemente os dados dos estudos selecionados em uma planilha elaborada para o propósito. Em casos de discordâncias, essas foram resolvidas por consenso. Os seguintes dados foram extraídos dos ECR: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, delineamento, tipo de publicação (resumo ou texto completo), local onde foi realizado, população, tamanho da amostra, média de idade dos participantes e sua variação, critérios de inclusão e exclusão estabelecidos nos estudos primários, características do AVC, intervenção e comparador utilizados, doses, vias de administração, tempo transcorrido entre o aparecimento dos sintomas do evento cerebrovascular e o início da infusão, perdas em cada grupo, tipo de análise realizada (por protocolo ou por intenção de tratar) e os desfechos elencados acima.

As avaliações da qualidade dos estudos foram realizadas com base na ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (74,75). Esta inclui seis domínios (viés de seleção, de performance, de detecção, de atrito, de relato e outros) que contemplam: o processo de randomização; o sigilo da alocação; o cegamento dos participantes, profissionais e dos avaliadores de desfecho; como os dados são reportados: se são incompletos, se há relato seletivo de desfecho; e se há outras fontes de viés. Para cada critério, o risco foi categorizado como alto, baixo ou incerto. Nenhum estudo foi excluído por apresentar baixa qualidade metodológica.

3.6 Análise dos dados

Primeiramente, o pressuposto de similaridade (intra e inter pares) foi verificado. Os estudos foram avaliados qualitativamente quanto aos potenciais modificadores de efeitos: tempo de seguimento, posologia, condições clínicas dos pacientes e desenho dos estudos. Posteriormente, partiu-se para análise quantitativa dos dados.

Nesse momento, cada desfecho foi avaliado tanto pela meta-análise tradicional de cada par quanto pela meta-análise de múltiplos tratamentos e, em ambas as etapas, a medida de efeito utilizada foi a *odds ratio* (OR).

Assim, foram realizadas meta-análises das comparações diretas para cada par de comparações. Na ausência de estudos *head to head* entre as intervenções, essa sumarização não foi feita. As meta-análises foram feitas por modelos de efeitos fixos ou aleatórios, dependendo da heterogeneidade estatística mensurada entre os estudos, e ponderadas pelo inverso da variância. Essa heterogeneidade foi avaliada tanto pela inspeção visual dos gráficos de floresta quanto pela medida i-quadrado

(I²). I² com valores inferiores a 40% foram considerados como baixa heterogeneidade e aqueles com valores acima de 75%, como alta (74). Tais análises foram realizadas no pacote estatístico STATA (versão 11.0).

Em seguida, foram feitas meta-análises MTC delineadas com enfoque bayesiano a partir de simulações MCMC (72). Novamente, essas foram elaboradas para cada desfecho avaliado. As redes foram construídas e meta-analisadas no pacote GeMTC (disponível *online* em: <<https://gemtc.drugis.org/signin.html>>) tanto por modelo binomial de efeitos fixos quanto aleatórios, a partir de funções logarítmicas logit. A escolha entre os modelos foi feita pelo *deviance information criteria* (DIC), uma medida que penaliza o modelo pela sua complexidade. Foi eleito aquele com melhor ajuste, isto é, o de menor valor de DIC (76). Cada análise foi baseada em valores não informativos tanto para os efeitos relativos quanto para a variância entre estudos. Em cada MCMC, foram realizadas simulações em quatro cadeias, com 30.000 iterações independentes por cadeia após uma fase de adaptação (*burn-in*) de 5.000 iterações. A convergência das cadeias foi avaliada tanto por meio de inspeção visual dos gráficos tempo-dependentes de variância (intra e intercadeias) quanto pelo critério *Potential Scale Reduction Factor* (PSRF), descrito por Brooks (1998) (77). Assumiu-se convergência quando o índice PSRF estivesse entre 1,0 a 1,05. Na ausência de convergência do modelo, novas rotações de 5.000 iterações foram realizadas até que essa fosse alcançada.

Logo após, foram calculadas as medidas de efeito posterior de cada tratamento (OR) e seus respectivos intervalos de credibilidade de 95% (ICr 95%).

Para a construção dos gráficos de floresta, tanto o placebo quanto a alteplase foram considerados os tratamentos comparadores.

Por fim, dispendo da distribuição de efeitos relativos de cada comparação, as intervenções foram ordenadas para definir a probabilidade de ser o melhor tratamento para cada desfecho estudado (78). Para isso, a cada ciclo MCMC, os tratamentos foram ranqueados de acordo com os tamanhos de efeito estimados. Ao final, a proporção de ciclos em que um determinado tratamento ocupou o primeiro lugar forneceu a probabilidade de que esse fosse elencado como o melhor tratamento dentre as opções analisadas. Probabilidades semelhantes foram calculadas para o segundo, o terceiro, e assim por diante. Tais probabilidades somaram 1 para cada tratamento e para cada *rank*. Cabe destacar que tal ordenamento não se limita à necessidade de significância estatística visto basear-se em intervalos com distribuição probabilística (intervalos de credibilidade) (71,79). Dessa forma, agregam mais informação para as decisões em saúde que os métodos tradicionais de meta-análise.

A condução da revisão sistemática e das meta-análises em rede seguiu o PRISMA NMA, extensão do guia de redação para modelos MTC.

3.7 Análise de sensibilidade e metaregressão

Foram planejadas análises de sensibilidade incluindo e excluindo estudos para: pacientes acima de 80 anos de idade; e estudos interrompidos.

Também foram planejadas metaregressões para as covariáveis: tempo de infusão da terapia trombolítica; e ano de publicação dos estudos primários. Para tanto, ressalta-se que deveriam ser identificados e incluídos ao menos 10 estudos a cada par de comparações.

4. RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

A pesquisa da literatura recuperou 4.201 registros, dos quais 901 estavam duplicados. Após avaliação dos títulos e resumos, selecionaram-se 228 artigos para leitura e avaliação de texto completo. Os artigos que apresentaram potencial de elegibilidade, mas que não tiveram seus textos completos obtidos, mesmo após tentativas de contato com os autores, foram excluídos dessa revisão. O total de 25 artigos atendeu a todos os critérios de inclusão da revisão sistemática. Entretanto, apenas 21 entraram para a meta-análise em rede. Os detalhes do processo de seleção e os motivos para exclusão de registros estão ilustrados na Figura 2.

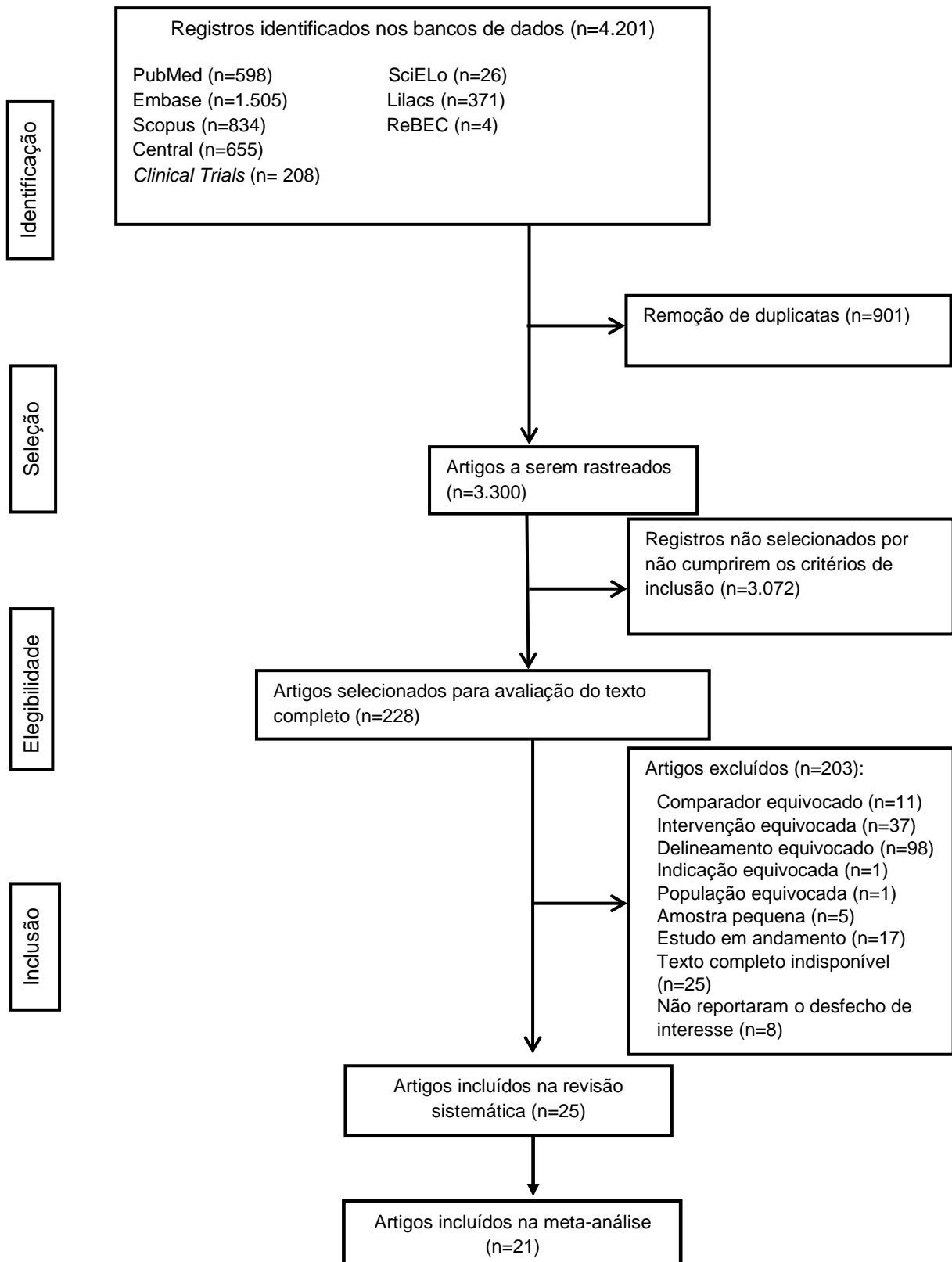


Figura 2. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos

4.2 Características dos estudos

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 2 e no apêndice 1. Foram estudados 9964 adultos com acidente vascular cerebral isquêmico. Dos 25 estudos incluídos na revisão sistemática, sete foram publicados nos últimos três anos. Vinte estudos foram realizados apenas em um continente, cinco estudos na Europa, quatro na Ásia e sete na América do Norte. Cinco estudos envolveram pelo menos dois continentes, dos quais quatro englobaram a Oceania. Os estudos não contemplaram a África tampouco a América do Sul.

Quatro estudos tiveram amostra inferior a cinquenta (31,41,43,80) e, no geral, os estudos foram ECR fase II/III. A maioria teve seguimento de 90 dias, foram duplo-cegos e respeitaram os critérios de inclusão pré-estabelecidos para terapia trombolítica (AVC moderado a grave; com déficit neurológico mensurável pela NIHSS – comprometimento da linguagem, da função motora, cognitiva e visual; não apresentavam sinais e sintomas de hemorragia intracraniana, avaliado por algum exame de imagem; tinham idade entre 18 e 80 anos). Cinco estudos (31, 33, 34, 55, 83) não mencionaram limite de idade da população incluída, quatro (40, 42, 43, 89) incluíram pacientes até os 85 anos, e três estudos (39,81,82) explicitaram que permitiram a inclusão de idosos acima de 80 anos. O estudo de Huang (2015) permitiu a inclusão de pacientes com deficiência neurológica menos proeminente, histórico de AVC ou diabetes, e convulsão no início do evento encefálico, conforme diretrizes do Reino Unido.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Delineamento	Seguimento	n	Elegibilidade
Zhu <i>et al</i> , 2015 ⁴¹	ECR multicêntrico, aberto, com avaliação cega do desfecho	90 dias	47	Pacientes entre 18 e 80 anos com AVCi hemisférico, NIHSS: >5
Wang <i>et al</i> , 2015 ³⁶	ECR	90 dias	200	Pacientes <80 anos com AVCi, NIHSS entre 4 e 25
Pancioli <i>et al</i> , 2013 ⁴⁰	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	126	Pacientes entre 18 e 85 anos com AVCi, NIHSS > 5
Lyden <i>et al</i> , 2001 ³⁹	ECR, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado	90 dias	200	Pacientes entre 18 e 90 anos com AVCi, mas conscientes
Lang <i>et al</i> , 2013 ³⁵	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	119	Pacientes entre 18 e 80 anos com AVCi hemisférico
Kimura <i>et al</i> , 2012 ³¹	ECR multicêntrico, cego, aberto	24 horas	40	Pacientes com AVCi
Grotta <i>et al</i> , 2001 ⁸³	ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado	90 dias	89	Pacientes com AVCi
Chamorro <i>et al</i> , 2014 ³²	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	411	Pacientes ≥18 anos com AVCi, NIHSS entre 6 e 25, mRS ≥2
Chen <i>et al</i> , 2016 ³³	ECR	60 dias	122	Pacientes com AVCi
Chen <i>et al</i> , 2016 ³⁴	ECR	24 horas	312	Pacientes com AVCi
Ehrenreich <i>et al</i> , 2009 ³⁸	ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, fase II/ III	90 dias	331	Pacientes com AVCi no território da MCA
Teal <i>et al</i> , 2009 ³⁷	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	410	Pacientes >18 anos com AVCi tromboembólico hemisférico, NIHSS entre 8 e 23
Sandercock <i>et al</i> , 2012 ⁸¹	ECR multicêntrico, aberto	180 dias	3035	Pacientes com AVCi agudo (TACI, PACI, LACI, POCI)
NINDS, 1995 ⁵⁵	ECR duplo-cego, realizado em duas partes	90 dias	624	Pacientes com AVCi
Davis <i>et al</i> , 2008 ⁸⁴	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	101	Pacientes >18 anos com AVCi hemisférico, NIHSS >4 e mRS ≤2
Hacke <i>et al</i> , 2008 ²⁴	ECR, duplo-cego, multicêntrico	90 dias	821	Pacientes entre 18 e 80 anos com AVCi
Hacke <i>et al</i> , 1998 ⁸⁵	ECR, duplo-cego, multicêntrico	90 dias	800	Pacientes entre 18 e 80 anos com AVCi hemisférico moderado a grave
Hacke <i>et al</i> , 1995 ⁸⁶	ECR, multicêntrico, duplo-cego	90 dias	620	Pacientes entre 18 e 80 anos com AVCi hemisférico e déficit neurológico moderado a grave
Clark <i>et al</i> , 1999 ⁸⁷	ECR, multicêntrico, duplo-cego§	90 dias	613	Pacientes entre 18 e 79 anos com AVCi
Clark <i>et al</i> , 2000 ⁸⁸	ECR duplo-cego§	90 dias	142	Pacientes entre 18 e 79 anos com AVCi
Huang <i>et al</i> , 2015 ⁸²	ECR unicêntrico, aberto, com avaliação cega do desfecho	90 dias	104	Pacientes >18 anos com AVCi supratentorial
Albers <i>et al</i> , 2015 ⁸⁹	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	492	Pacientes entre 18 e 85 anos com AVCi e estenose em artérias maiores, NIHSS entre 4 e 24
del Zoppo <i>et al</i> , 1998 ⁴³	ECR multicêntrico	90 dias	46	Pacientes entre 18 e 85 anos com AVC no território da artéria carotídea, NIHSS >4
Lewandowski <i>et al</i> , 1999 ⁸⁰	ECR multicêntrico, duplo-cego	90 dias	35	Pacientes <84 anos com AVCi agudo, NIHSS ≥5
Furlan <i>et al</i> , 1999 ⁴²	ECR multicêntrico, aberto	90 dias	180	Pacientes com AVCi agudo com oclusão da MCA

ECR: ensaio clínico randomizado, mRS: escala de Rankin modificada; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; TACI: infarto de circulação total anterior, PACI: infarto de circulação parcial anterior, LACI: infarto lacunar, POCI: infarto de circulação posterior; MCA: artéria cerebral média; § Estudos interrompidos

Os tratamentos incluídos foram: tenecteplase, desmoteplase, pro-urokinase associada a anticoagulante (heparina), alteplase em monoterapia, alteplase em associação com imunomodulador (fingolimode), antiagregante (eptifibatide) ou neuroprotetor (ácido úrico, ginsenoside, resveratrol, lubeluzol, cerebrolisina, repinotan, edavarone, clometiazol, eritropoietina e calicreína). Apenas um estudo com cada uma das associações foi encontrado.

Quanto ao tempo entre o aparecimento dos sintomas de AVC e o início do tratamento, houve variação. Seis estudos (24, 32, 35, 37, 41, 82) respeitaram o tempo atualmente estabelecido para recebimento do tratamento trombolítico (4,5 horas). Em oito estudos (31, 33, 35, 39, 40, 55, 80, 83), o trombolítico deveria ser iniciado em até 3 horas após início dos sintomas; em oito (38, 42, 43, 81, 84, 85, 86, 88), em até 6 horas; e em um ECR (89) em até 9 horas. Já o tempo para início da administração do antiagregante, anticoagulante, imunomodulador ou neuroprotetor variou conforme o tipo de agente empregado, não havendo uniformidade quanto ao quesito.

No que concerne à via de administração, a predominante foi a IV. Entretanto, os trombolíticos poderiam ser infundidos via IV ou IA. Três estudos (42, 43, 80) contemplaram o tratamento IA, dos quais dois (42, 43) abordaram tratamento combinado do trombolítico com anticoagulante e um estudo (80) a associação alteplase IV e IA. Um ECR (41) considerou a via oral (VO) para a terapia adjuvante – conforme Tabela 3 abaixo.

Quatro estudos, (31,32,39,41) apresentaram diferenças quanto aos fatores de risco para o evento cerebrovascular entre os grupos de tratamento e por isso foram penalizados na avaliação de qualidade (outros vieses). Os estudos foram avaliados segundo o risco de viés da Cochrane e, no geral, a maioria dos domínios dos

estudos foi classificada como de baixo risco (Tabela 4). Nenhum estudo foi excluído por apresentar baixa qualidade metodológica.

Tabela 3. Características basais dos pacientes

Estudo	Intervenção						Comparador					
	Idade x±DP	% ♀	NIHSS	n	Tratamento, dose e via	Tempo até tratamento	Idade x±DP	% ♀	NIHSS	n	Tratamento, dose e via	Tempo até tratamento
Zhu <i>et al</i> , 2015 ⁴¹	60,0±2,5	41,0	12 (6-22) [§]	22	Fg VO 0,5mg/dia 3d + rt-PA IV 0,9mg/Kg	até 4,5h dos sintomas	59,0±1,6	32,0	11 (6-20) [§]	25	rt-PA IV 0,9mg/Kg	até 4,5h dos sintomas
Wang <i>et al</i> , 2015 ³⁶	58,8±10,6	46,0	13,8	100	CLN 0,15 PNA/d 7d + rt-PA IV 0,9mg/Kg EPF135mcg/Kg bolus e	até 4,5h dos sintomas	61,2±9,7	45,0	12,7	100	rt-PA IV 0,9mg/Kg	até 4,5h dos sintomas
Pancioli <i>et al</i> , 2013 ⁴⁰	71,6	47,5	12 (9-20) [§]	101	0,75mcg/Kg/min 2h + rt-PA IV 0,6mg/Kg	até 3h dos sintomas	75,5	48,0	17 (11-22) [§]	25	rt-PA IV 0,9mg/Kg	até 3h dos sintomas
Lyden <i>et al</i> , 2001 ³⁹	68,0±12,0	44,0	14 (9-20) [§]	101	CMZ IV 68 mg/Kg + rt-PA IV 0,9mg/Kg	CMZ até 12h após o evento; rt-PA: até 3h dos sintomas	67,6±11,5	46,0	13 (7-18) [§]	99	rt-PA IV 0,9mg/Kg	até 3h dos sintomas
Lang <i>et al</i> , 2013 ³⁵	65,5±11,3	33,3	12,3 (5,39)	60	CB IV 30mL/d por 10d + rt-PA IV	CB: 1h após rt-PA (até 3h dos sintomas)	67,0±10,6	37,3	11,0 (5,44)	59	rt-PA IV	até 3h dos sintomas rt-PA: até 3h dos sintomas EVR: a partir do 1ºd após rt-PA
Kimura <i>et al</i> , 2012 ³¹	76,9±7,3	60,9 ^a	12,7±6,4	23	EVR IV 30mg 7d + rt-PA	até 3h dos sintomas	75,8± 9,5	17,6 ^a	12,8±6,4	17	EVR IV 30mg 6d + rt-PA	até 3h dos sintomas
Grotta <i>et al</i> , 2001 ⁸³	70,0	47,0	13 (10-18)	45	LBZ IV 7,5 mg/1h e 10mg/d por 5d + rt- PA IV 0,9mg/Kg	até 3h dos sintomas	71,0	48,0	14 (10-19)	44	rt-PA IV 0,9mg/Kg + placebo	até 3h dos sintomas
Chamorro <i>et al</i> , 2014 ³²	77,0	53,0	13 (8-18)	211	AU IV 1000mg + rt- PA IV 0,9mg/Kg	AU: 90min durante infusão rt-PA (até 4,5h após o evento)	76,0	47,0	13 (9-19)	200	rt-PA IV 0,9mg/Kg + placebo	até 4,5h após o evento
Chen <i>et al</i> , 2016 ³³	62±9	52,0	-	62	Gs IV 1mg/Kg 7d + rt-PA IV 0,9mg/Kg	até 3h dos sintomas	61±8	50,0	-	60	rt-PA IV 0,9mg/Kg + placebo	até 3h dos sintomas
Chen <i>et al</i> , 2016 ³⁴	64±10 ^a 65±10 ^b	-	15 (2-35) ^a 15 (1-34) ^b	77 ^a 77 ^b	Rv IV 2,5 mg/Kg + rt-PA IV 0,9 mg/Kg	até 4h dos sintomas (0-2h ^a ; 2-4h ^b)	65±9 ^a 66±9 ^b	-	§14 (1-38) ^a §15 (2-37) ^b	78 ^a 80 ^b	rt-PA IV 0,9mg/Kg + placebo	até 4h dos sintomas (0-2h ^a ; 2-4h ^b)
Ehrenreich <i>et al</i> , 2009 ³⁸	68,6±12,5	45,0	13,3 (4-31)	166	EPO IV 40 000 UI/d em 3 dias + rt-PA	até 6h dos sintomas	66,2±13,4	44,0	13,5 (4-30)	165	rt-PA IV + placebo	até 6h dos sintomas
Teal <i>et al</i> , 2009 ³⁷	70,3±12,2	48,0	15,0	207	RP IV 72h + rt-PA	até 4,5h dos sintomas	69,7±12,4	47,0	14,0	203	placebo + rt-PA	até 4,5h dos sintomas

Tabela 3 - Continuação

Estudo	Intervenção						Comparador					
	Idade x̄±DP	% ♀	NIHSS	n	Tratamento, dose e via	Tempo até tratamento	Idade x̄±DP	% ♀	NIHSS	n	Tratamento, dose e via	Tempo até tratamento
Sandercock <i>et al</i> , 2012 ⁸¹	-	52,0	-	1515	rt-PA IV 0,9 mg/kg	até 6h dos sintomas	-	52,0	-	1520	placebo	até 6h dos sintomas
NINDS, 1995 ⁵⁵	67±10 ^c 69±12 ^d	42 ^c 43 ^d	§14 (1-37) ^c §14 (2-37) ^d	144 ^c 168 ^d	rt-PA IV 0,9 mg/kg	até 3h dos sintomas	66±11 ^c 66±13 ^d	40 ^c 42 ^d	14 (1,32) ^c 15 (2,33) ^d	147 ^c 165 ^d	placebo	até 3h dos sintomas
Davis <i>et al</i> , 2008 ⁸⁴	72,2±12,8	40,0	§14 (4-26)	52	rt-PA IV 0,9 mg/Kg	3-6h dos sintomas	70,9±13,4	47,0	§10 (5-25)	49	placebo	3-6h dos sintomas
Hacke <i>et al</i> , 2008 ²⁴	64,9±12,2	36,8	9	418	rt-PA IV 0,9 mg/kg	3-4,5h dos sintomas	65,6±11,0	42,7	10	403	placebo	3-4,5h dos sintomas
Hacke <i>et al</i> , 1998 ⁸⁵	68,0	39,3	§11	409	rt-PA IV 0,9 mg/kg	até 6h dos sintomas	68	43,4	§11	391	placebo	até 6h dos sintomas
Hacke <i>et al</i> , 1995 ⁸⁶	65±12	39,9	12	313	rt-PA IV 1,1 mg/Kg	até 6h dos sintomas	65±11	34,5	13	307	placebo	até 6h dos sintomas
Clark <i>et al</i> , 1999 ⁸⁷	66±11	43,0	10	307	rt-PA IV 0,9 mg/Kg	3-5h após os sintomas	65±11	38,0	10	306	placebo	3-5h dos sintomas
Clark <i>et al</i> , 2000 ⁸⁸	67±13	44,0	10	71	rt-PA IV 0,9 mg/Kg	até 6h dos sintomas	65±12	30,0	11	71	placebo	até 6h dos sintomas
Huang <i>et al</i> , 2015 ⁸²	71±13	36,0	12 (9-18)	52	TNKrt-PA IV 0,25 mg/kg	até 4,5h dos sintomas	71±12	37,0	11 (8-16)	51	rt-PA IV 0,9 mg/kg	até 4,5h dos sintomas
Albers <i>et al</i> , 2015 ⁸⁹	67,0±14,2	52,0	12 (8-17)	247	DMrt-PA IV 90 µg/Kg	3-9h dos sintomas	67,7±13,2	47,0	12 (7-16)	245	placebo	3-9h dos sintomas
Lewandowski <i>et al</i> , 1999 ⁸⁰	65,6±11,2	47,0	§16 (9-21)	17	rt-PA IV 0,6mg/kg + rt-PA IA máx 20mg	até 3h dos sintomas	67,3±12,3	44,0	§11 (9-16)	18	placebo IV + rt- PA IA	até 3h dos sintomas
Furlan <i>et al</i> , 1999 ⁴²	64±14	42,0	§17 (5-27)	121	pro-UK IA 9mg + heparina 2000 UI bolus e 500 UI/h	até 6h dos sintomas	64±14	39,0	§17 (4-28)	59	heparina	até 6h dos sintomas
del Zoppo <i>et al</i> , 1998 ⁴³	66,5±11,0	46,0	§17	26	pro-UK IA (6mg e 12mg) + heparina	até 6h dos sintomas	69,6±11,1	64,0	§19	14	placebo IA + heparina	até 6h dos sintomas

§ mediana; α p<0,05, a: tratamento em 0–2h, b: tratamento em 2-4h, c: primeira parte do estudo, d: segunda parte do estudo; AU: ácido úrico; DMrt-PA; desmoteplase; Gs: ginsenoside; Rv: resveratrol; rt-PA: alteplase; pro-UK: pro uroquinase; EPO: eritropoietina; LBZ: lubeluzol; TNKrt-PA: tenecteplase; EVR: edavarone; CB: cerebrolisina; CMZ: clometiazol; EPF: eptifibatide; RP: repinotan; CLN: caliceína; Fg: fingolimode; ♀: mulheres; x̄±DP: média ± desvio padrão; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*; n: número de participantes no grupo; IV: intravenoso; IA: intra-arterial; VO: via oral; mg: miligrama; Kg: kilograma; µg: micrograma; d: dias; h: horas; min: minutos

Tabela 4. Avaliação de qualidade dos estudos

Estudo	Risco de viés de Cochran						
	Viés de Seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses
Autor, ano de publicação	1- Geração da sequência de alocação	2- Sigilo da alocação	3- Cegamento de profissionais e participantes	4- Cegamento dos avaliadores de desfecho	5- Desfechos incompletos	6- Relato de desfecho seletivo	7- Outras fontes de vieses
Zhu <i>et al</i> , 2015 ⁴¹	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Wang <i>et al</i> , 2015 ³⁶	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Alto
Pancioli <i>et al</i> , 2013 ⁴⁰	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Lyden <i>et al</i> , 2001 ³⁹	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
Lang <i>et al</i> , 2013 ³⁵	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Kimura <i>et al</i> , 2012 ³¹	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Grotta <i>et al</i> , 2001 ⁸³	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Chamorro <i>et al</i> , 2014 ³²	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Chen <i>et al</i> , 2016 ³³	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Chen <i>et al</i> , 2016 ³⁴	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto
Ehrenreich <i>et al</i> , 2009 ³⁸	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Teal <i>et al</i> , 2009 ³⁷	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
Sandercock <i>et al</i> , 2012 ⁸¹	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
NINDS, 1995 ⁵⁵	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Davis <i>et al</i> , 2008 ⁸⁴	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hacke <i>et al</i> , 2008 ²⁴	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Hacke <i>et al</i> , 1998 ⁸⁵	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Hacke <i>et al</i> , 1995 ⁸⁶	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Clark <i>et al</i> , 1999 ⁸⁷	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
Clark <i>et al</i> , 2000 ⁸⁸	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
Huang <i>et al</i> , 2015 ⁸²	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Albers <i>et al</i> , 2015 ⁸⁹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
Lewandowski <i>et al</i> , 1999 ⁸⁰	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Furlan <i>et al</i> , 1999 ⁴²	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto
del Zoppo <i>et al</i> , 1998 ⁴³	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

4.3 Redes de comparações

Apesar de 25 estudos terem sido incluídos na revisão sistemática, apenas 21 entraram para as meta-análises em rede. Quatro ECR (31,42,43,80) não tiveram ligantes para conformarem as redes. Dois estudos compararam pro-urokinase e heparina contra heparina e placebo; outro defrontou alteplase IV e IA contra alteplase IA e placebo IV; e o último estudo, a associação alteplase a edavarone contra a mesma combinação. Neste caso, a diferença residiu no momento da administração do neuroprotetor. Num par, o edavarone foi iniciado no momento da infusão da alteplase, e no outro, um dia após a administração do trombolítico.

Dado que para várias das farmacoterapias combinadas apenas um estudo foi encontrado, muitos com amostra pequena, optou-se por analisá-las em classes (neuroprotetores, imunomoduladores e antiagregantes). Desse modo, foram comparados: os agentes trombolíticos e as suas associações com outras classes de medicamentos (primeira modelagem), totalizando sete diferentes intervenções (conforme figura 3a). Como muitos dos estudos não reportavam todos os desfechos de interesse, uma rede de evidências diferente foi gerada para cada desfecho. A Figura 3a mostra a rede obtida para o desfecho de capacidade funcional mensurada pela escala de Rankin modificada. Nela, cada nó reflete um tratamento diferente (seja um trombolítico, associações destes com outras classes de medicamentos ou placebo) e cada linha ECR existentes entre as opções terapêuticas. A espessura das ligações entre os nós reflete a quantidade de estudos disponíveis para as comparações.

Uma segunda modelagem foi realizada para todos os desfechos. Nesta, comparou-se: monoterapia trombolítica (independentemente de qual medicamento fosse); farmacoterapia trombolítica combinada; e não uso de trombolítico (placebo).

Modelagem adotada para verificar a consistência dos resultados em relação ao primeiro modelo e também para avaliar a estratégia terapêutica de associar ou não outros fármacos aos agentes trombolíticos. A Figura 3b mostra a rede obtida para o desfecho de capacidade funcional mensurada pela escala de Rankin modificada de acordo com essa segunda modelagem. Em todos os desfechos, a conformação rede foi igual no segundo modelo, variando apenas o número de estudos considerados a cada par de comparação. Informações acerca dos estudos e dos tratamentos incluídos em cada uma das redes estão disponíveis no apêndice 2.

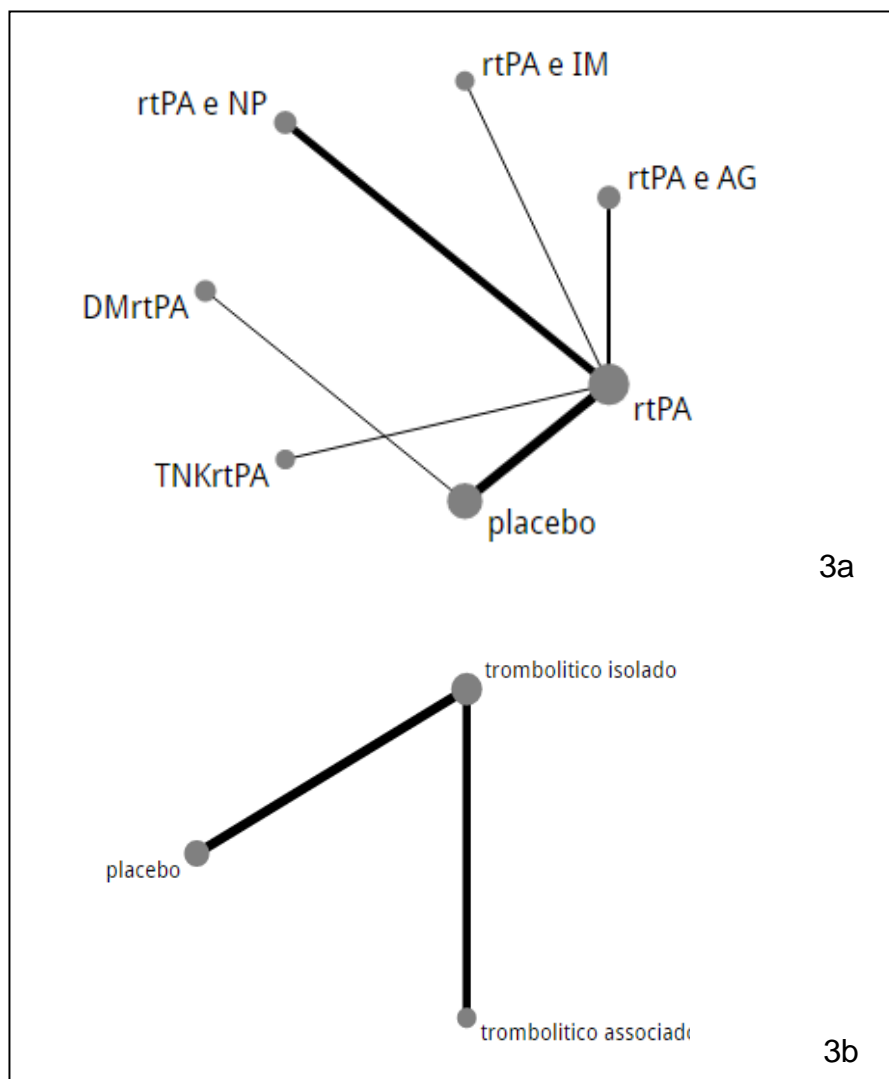


Figura 3. Redes de evidências formada por todas alternativas terapêuticas estudadas
AG: antiagregante; IM: imunomodulador; NP: neuroprotetor; rtPA: alteplase; TNKrtPA: tenecteplase; DMrtPA: desmoteplase.

A eficácia dos tratamentos foi avaliada pela capacidade funcional dos pacientes 90 dias após o AVCi, mensurada como mRS ≤ 1 e BI ≥ 95 , desfechos meta-analisados. Já em relação à segurança, foram avaliados: hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade em até 90 dias o evento. Os dados acerca da NIHSS antes e após intervenção foram tratados de forma muito diferente entre os estudos (em alguns ECR como contínuo, apresentando média ou mediana, e em outros como um desfecho dicotômico) o que não permitiu sua inclusão nas redes de comparações. Todos desfechos analisados foram tratados como dicotômicos e avaliados por intenção de tratar, isto é, a análise foi baseada no número total de participantes alocados randomicamente para cada tratamento, independentemente da forma como os dados originalmente foram analisados nos estudos primários. Para os dados ausentes, considerou-se o pior cenário como o resultado – abordagem conservadora (90,91).

Para as diferentes redes, os pares de comparações apresentaram, em geral, baixa heterogeneidade – conforme apêndice 3. Em duas redes do desfecho de mortalidade, a heterogeneidade foi intermediária; 55,3%. Observada para o par alteplase-placebo e monoterapia trombolítica-placebo. Para o desfecho hemorragia, o par formado pela terapia trombolítica combinada apresentou heterogeneidade de 61,1%. Os resultados das OR de cada um dos pares de comparações são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Sumário dos resultados das meta-análises dos pares de comparações

Desfecho	Modelo	Pares de comparações	OR (IC95%)	I² (%)
Mortalidade em 90 dias	Modelo 1	Neuroprotetores x rt-PA	1,11 (0,81-1,53)	42,5
		rt-PA x placebo	1,27 (0,93-1,74)	55,3
	Modelo 2	Trombolítico combinado	1,14 (0,98-1,33)	22,2
		Trombolítico em monoterapia	1,27 (0,93-1,74)	55,3
Hemorragia intracraniana sintomática	Modelo 1	Neuroprotetores x rt-PA	1,71 (0,76-3,97)	22,2
		rt-PA x placebo	6,91 (4,14-11,53)	0,0
	Modelo 2	Trombolítico combinado	0,91 (0,22-3,82)	61,1
		Trombolítico em monoterapia	5,58 (3,53-8,82)	26,7
mRS ≤ 1	Modelo 1	Neuroprotetores x rt-PA	1,19 (0,88-1,60)	0,0
		rt-PA x placebo	1,29 (1,11-1,51)	31,1
	Modelo 2	Trombolítico combinado	1,37 (1,04-1,81)	40,0
		Trombolítico em monoterapia	1,25 (1,09-1,44)	31,0
BI > 95	Modelo 1	rt-PA x placebo	1,20 (1,01-1,43)	13,0
	Modelo 2	Trombolítico combinado	1,40 (0,98-2,00)	0,0
		Trombolítico em monoterapia	1,20 (1,01-1,43)	13,0

4.4 Modelagem MTC

A maior parte dos modelos adotados foi o binomial de efeitos randômicos, exceto para a rede que avaliou o índice de Barthel, em que a modelagem adotada foi a de efeitos fixos. As convergências dos modelos foram alcançadas com simulações de 30.000, 35.000 ou 40.000 iterações em todas as cadeias de MCMC. A Figura 4 ilustra a avaliação da convergência por inspeção visual (*traceplot* e *shrink*) para o desfecho de capacidade funcional mensurada como $mRS \leq 1$. Gráficos análogos foram obtidos para os demais desfechos. Os índices PRSF de convergência para cada modelo são apresentados no apêndice 4.

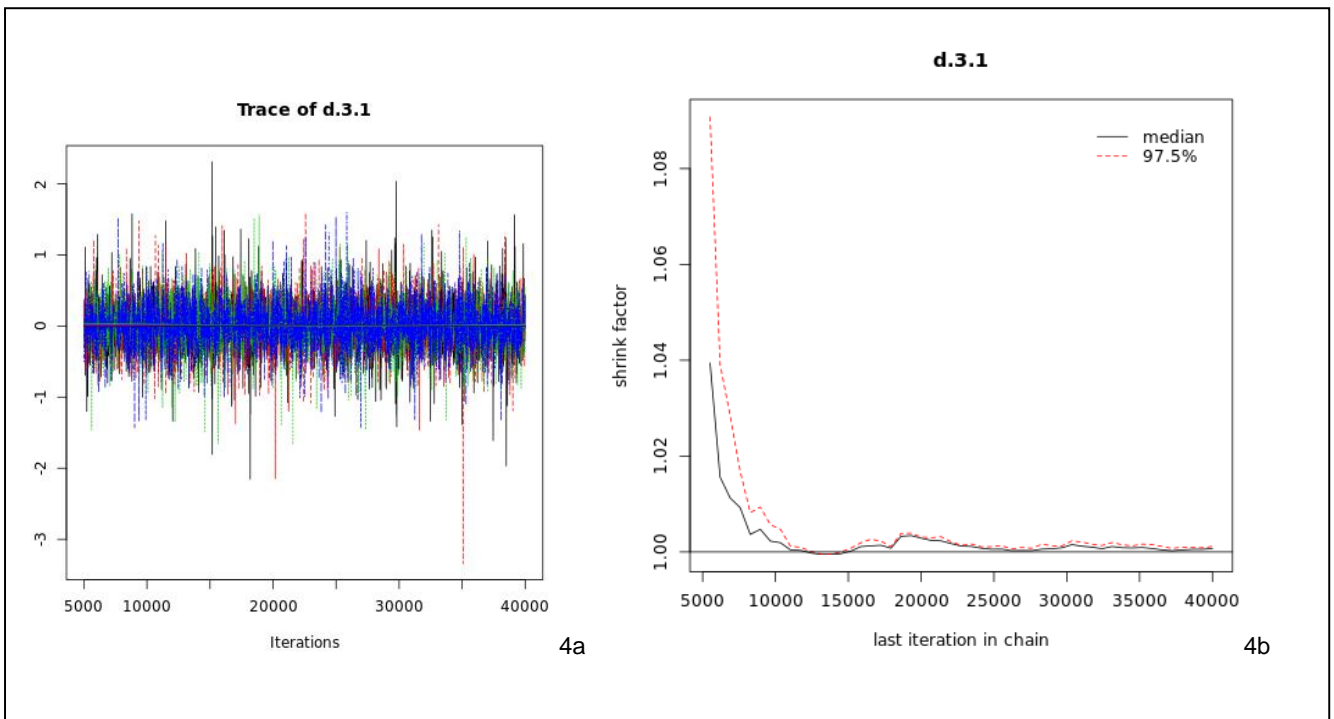


Figura 4. Gráficos de convergência das cadeias do modelo 1 para o desfecho $mRS \leq 1$
4a: *Traceplot*; 4b: *Shrink*

4.5. Capacidade funcional avaliada pela escala de Rankin modificada

Com relação à capacidade funcional mensurada pela escala mRS, adotando o ponto de corte $mRS \leq 1$ (sem incapacidade significativa), no primeiro modelo, as associações da alteplase com o imunomodulador fingolimode ou com o antiagregante eptifibatide foram as melhores opções terapêuticas, com probabilidades de êxito superiores à alteplase, apesar de serem os braços com dados mais dispersos (Figura 5). Alteplase e imunomodulador versus placebo: OR: 7,96 (ICr95%: 2,12 a 33,89); alteplase e imunomodulador versus monoterapia com alteplase: OR: 6,04 (ICr95%: 1,61 a 25,21); alteplase e antiagregante versus placebo: OR: 3,37 (ICr95%: 1,07 a 11,91); alteplase e antiagregante versus monoterapia com alteplase: OR: 2,52 (ICr95%: 0,84 a 8,86). A tabela 6 mostra os resultados de todas as comparações do primeiro modelo.

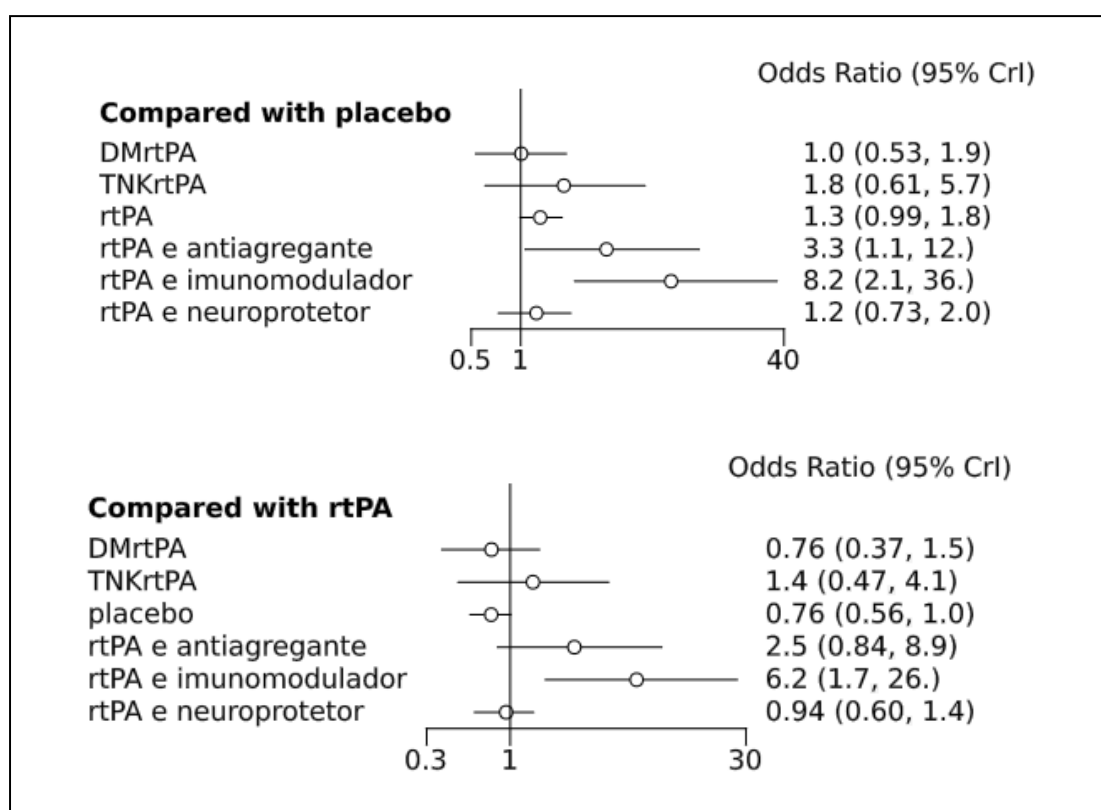


Figura 5. Gráfico de floresta do primeiro modelo para $mRS \leq 1$

Tabela 6. Comparação das intervenções no primeiro modelo para mRS ≤ 1

DMrtPA	1.83 (0.52, 6.52)	0.99 (0.53, 1.87)	1.31 (0.66, 2.68)	3.28 (0.91, 14.23)	7.86 (1.81, 40.70)	1.24 (0.53, 2.72)
TNKrtPA		0.55 (0.18, 1.64)	0.72 (0.24, 2.12)	1.81 (0.39, 9.53)	4.37 (0.79, 27.67)	0.68 (0.21, 2.12)
		placebo	1.32 (0.99, 1.78)	3.37 (1.07; 11,91)	7.96 (2.12, 33.89)	1.25 (0.73, 2.01)
			rtPA	2.52 (0.84, 8.86)	6.04 (1.61, 25.21)	0.94 (0.60, 1.40)
				rtPA e AG	2.43 (0.42, 15.02)	0.37 (0.10, 1.19)
					rtPA e IM	0.15 (0.03, 0.59)
						rtPA e NP

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

No segundo modelo, a terapia combinada foi o melhor tratamento, com uma probabilidade de êxito de 83,8% (Figuras 6 e Tabela 7).

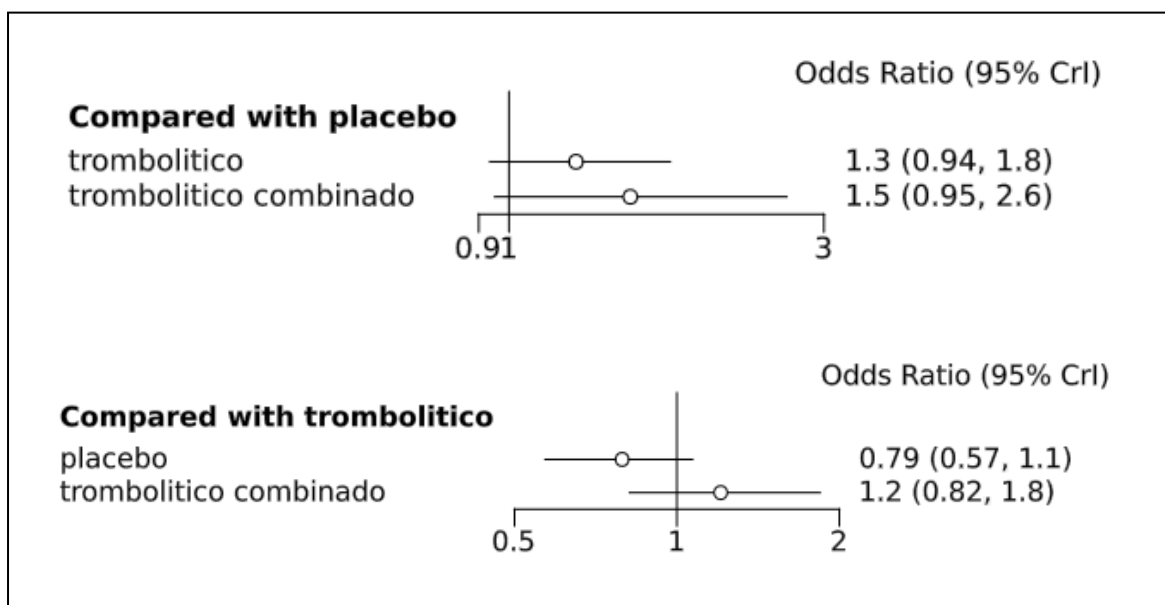


Figura 6. Gráfico de floresta do segundo modelo para mRS ≤ 1

Tabela 7. Sumário dos *rankings* de probabilidades dos tratamentos com trombolíticos e associações na MTC para AVCi

Desfecho	Análise 1			Análise 2		
	Intervenção	Probabilidade de ser o melhor tratamento	Ranking	Intervenção	Probabilidade de ser o melhor tratamento	Ranking
Mortalidade em 90 dias	TNKrt-PA	8,1%	3 ^o	Placebo	88,4%	1 ^o
	Placebo	63,0%	1 ^o	Trombolítico	5,2%	3 ^o
	rt-PA	2,8%	5 ^o			
	rt-PA e AG	19,9%	2 ^o	Trombolítico associado	6,5%	2 ^o
	rt-PA e NP	6,1%	4 ^o			
Hemorragia intracraniana sintomática	DMrt-PA	29,3%	3 ^o	Placebo	94,3%	1 ^o
	TNKrt-PA	4,4%	4 ^o			
	Placebo	30,2%	2 ^o	Trombolítico	0%	3 ^o
	rt-PA	0%	6 ^o			
	rt-PA e AG	35,7%	1 ^o	Trombolítico associado	5,7%	2 ^o
	rt-PA e NP	0,4%	5 ^o			
mRS ≤ 1	DMrt-PA	0%	4 ^o	Placebo	1,4%	3 ^o
	TNKrt-PA	2,5%	3 ^o			
	Placebo	0%	4 ^o	Trombolítico	14,8%	2 ^o
	rt-PA	0%	4 ^o			
	rt-PA e AG	15,4%	2 ^o	Trombolítico associado	83,8%	1 ^o
	rt-PA e IM	82,1%	1 ^o			
	rt-PA e NP	0%	4 ^o			
BI > 95	Placebo	0,1%	4 ^o	Placebo	0,1%	3 ^o
	rt-PA	0,9%	3 ^o	Trombolítico	3%	2 ^o
	rt-PA e AG	58,8%	1 ^o	Trombolítico associado	96,9%	1 ^o
	rt-PA e NP [§]	40,3%	2 ^o			

AG: antiagregante; IM: imunomodulador; NP: neuroprotetor; rt-PA: alteplase; TNKrt-PA: tenecteplase; DMrt-PA: desmoteplase; [§]NP= ácido úrico

4.6. Capacidade avaliada pelo índice de Barthel

Ao assumir como ponto de corte BI ≥ 95 (independente ou praticamente independente, 95 é o ponto de corte para dependência leve, que varia de 60 a 95), a terapia combinada foi o melhor tratamento. E, quando avaliado o tipo de associação, o antiagregante foi a primeira opção (Tabela 7). Contudo, cabe salientar que o uso combinado da alteplase com o neuroprotetor (ácido úrico), na avaliação do BI, teve menor dispersão que com o antiagregante (Figura 7). Os resultados de todas as comparações para o desfecho são apresentados no apêndice 5 e o ordenamento no apêndice 6.

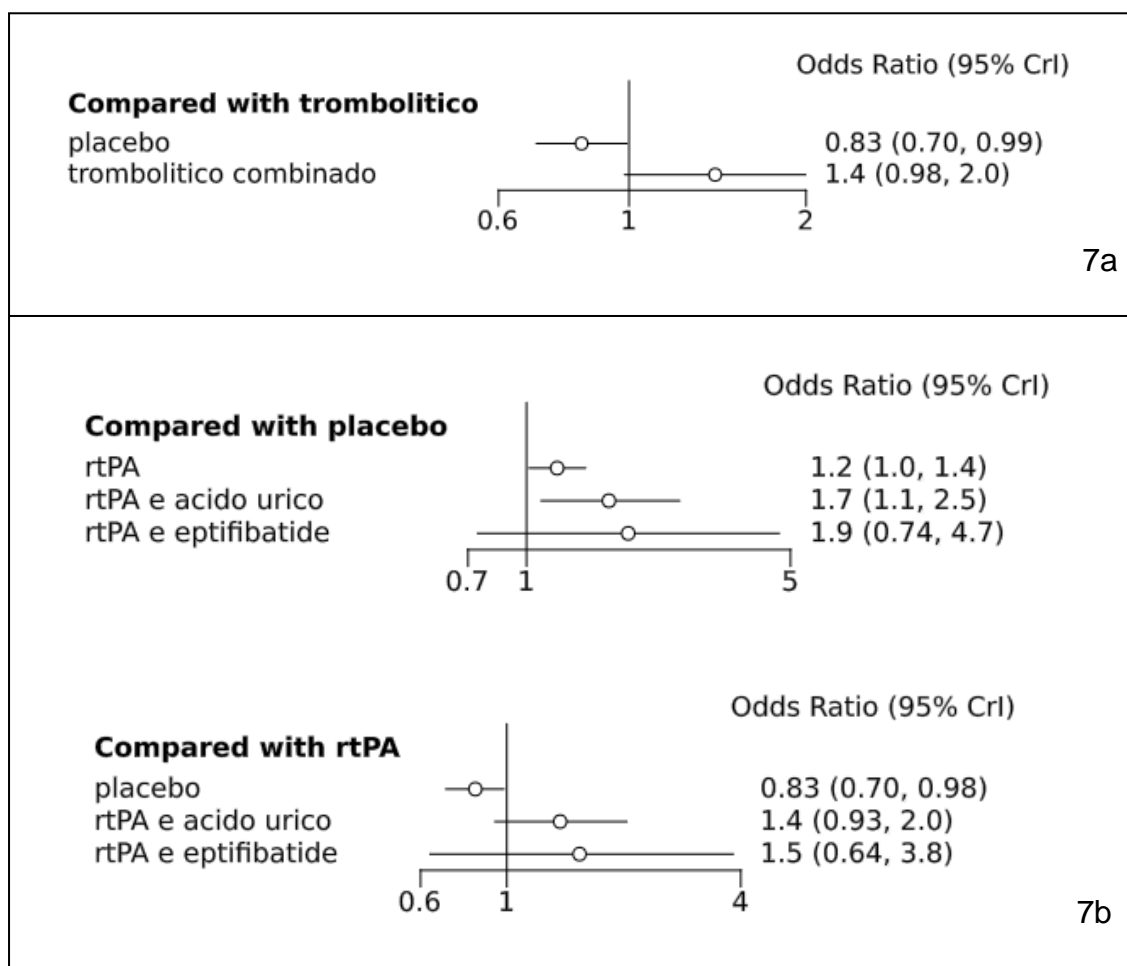


Figura 7. Gráfico de floresta para BI > 95

7a: gráfico do segundo modelo; 7b: gráficos do primeiro modelo.

4.7. Mortalidade em 90 dias após o AVC

Nos dois modelos avaliados, o placebo foi o melhor tratamento (Figura 8).

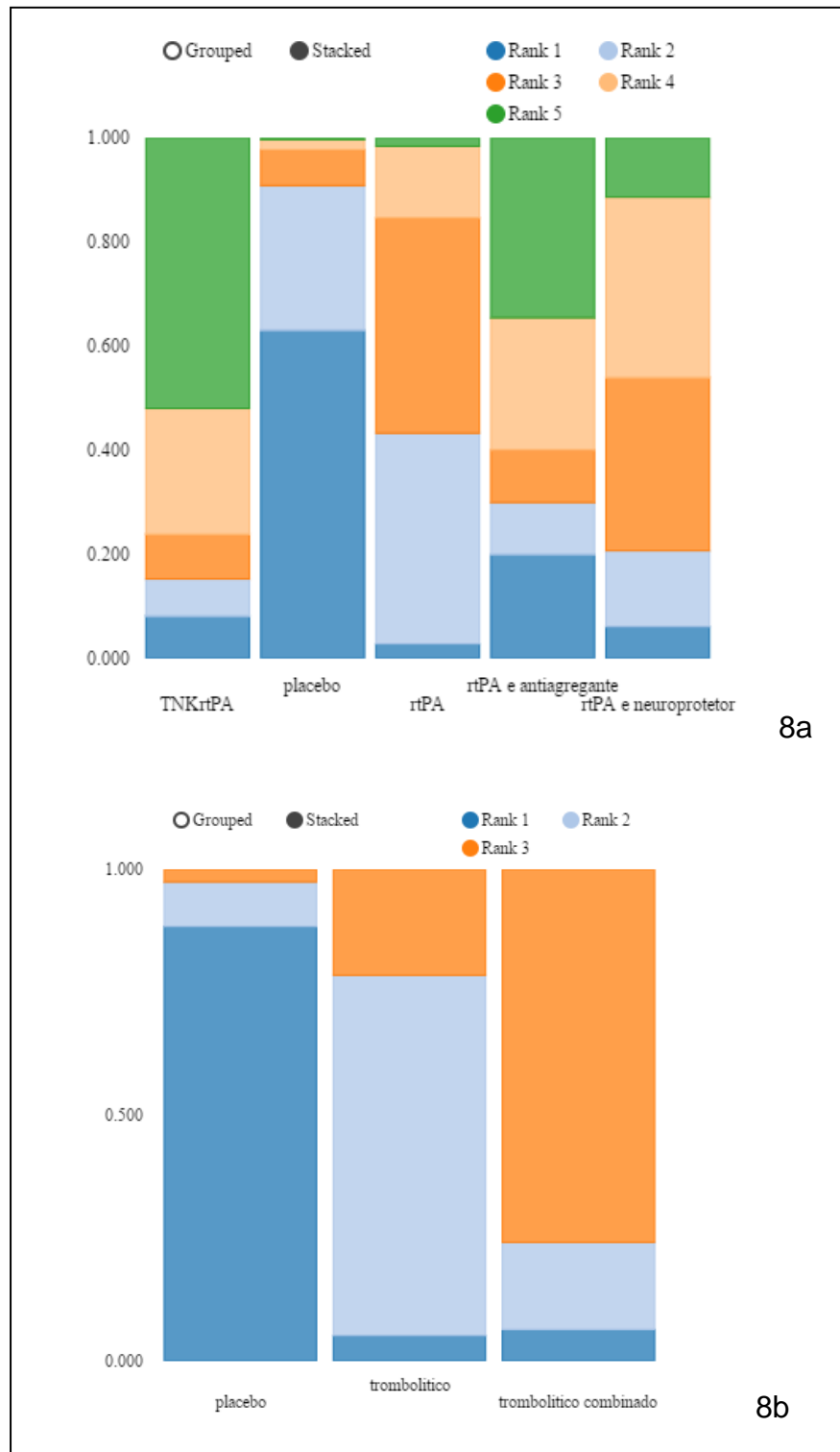


Figura 8. *Ranking* de probabilidades para mortalidade

8a: resultados do primeiro modelo (por classes); 8b: resultados do segundo modelo (terapia isolada versus associada).

No primeiro modelo, apesar da tenecteplase e da combinação alteplase e antiagregante estarem escalonadas como segunda e terceira opções terapêuticas, os intervalos de credibilidade dessas alternativas são mais largos que o da alteplase em monoterapia e alteplase associada a neuroprotetor (Figura 9a). Os resultados de todas as comparações são apresentados no apêndice 5.

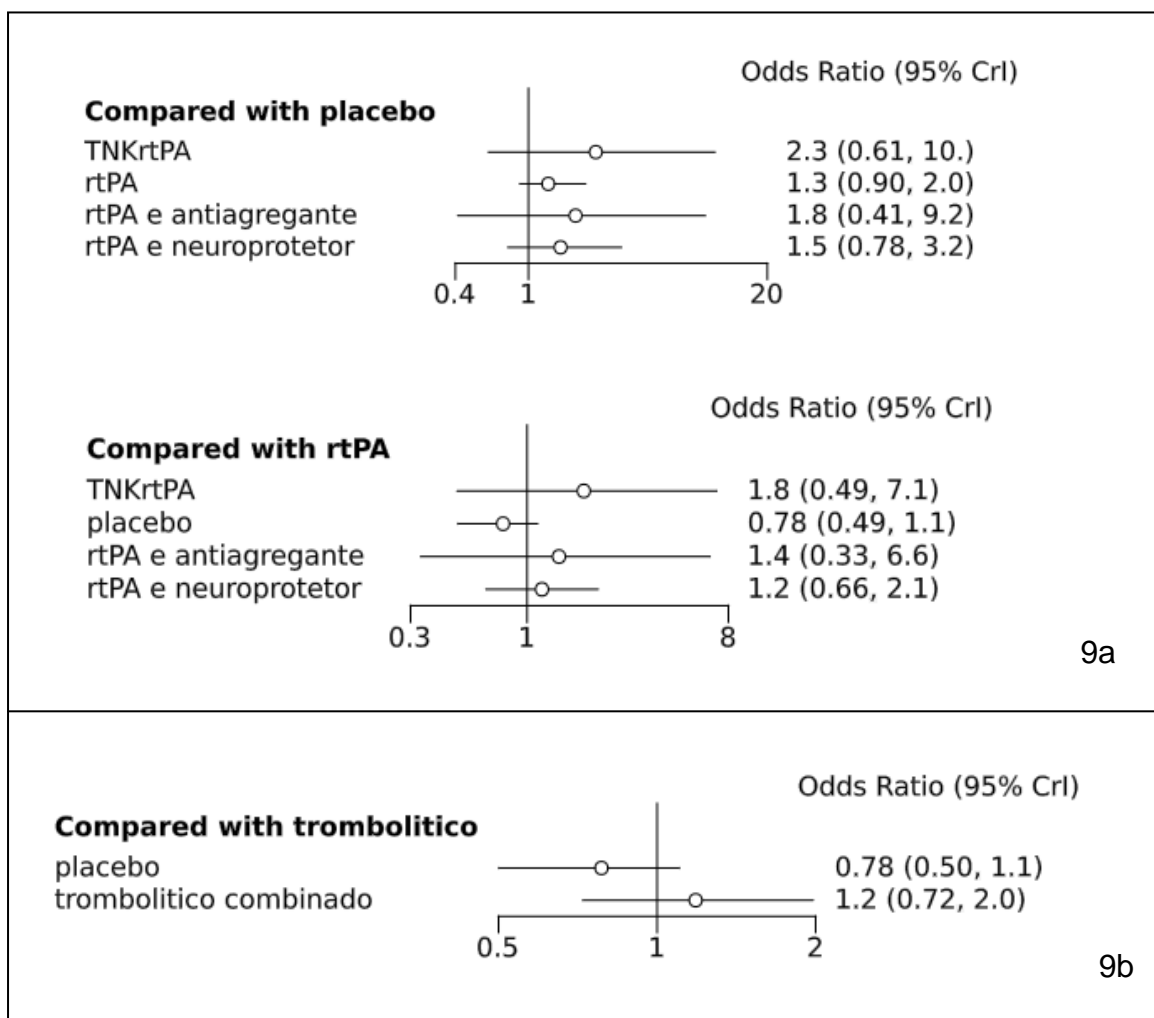


Figura 9. Gráficos de floresta para mortalidade após 90 dias
9a: gráficos do primeiro modelo; 9b: gráfico do segundo modelo.

O uso da terapia trombolítica, seja isolada ou associada, não difere substancialmente quanto ao desfecho. Ambos os usos apresentam risco aumentado

de morte em relação ao placebo. Nenhuma das intervenções apresentaram intervalo de credibilidade com significância estatística, podendo ocorrer morte com qualquer uma, inclusive com placebo (Figura 9b).

Com relação à análise de sensibilidade, mortalidade foi o único desfecho que ao serem retirados os estudos interrompidos, houve modificação nos resultados; observada nas posições intermediárias e finais do *rank*. No primeiro modelo, a alteplase migrou da última posição para a terceira e os demais tratamentos deslocaram-se uma posição para baixo. No segundo modelo, o tratamento trombolítico em monoterapia alcançou a segunda posição, já o tratamento combinado deslocou-se para a terceira. Independente do modelo adotado, houve pouca alteração nas medidas de efeito para cada comparação. Resultados disponíveis no apêndice 7.

4.8. Hemorragia intracraniana sintomática

Com relação à hemorragia intracraniana sintomática, o primeiro modelo produziu estimativas de efeito com intervalos muito amplos (apêndice 5). Entretanto, pelo gráfico de floresta (Figura 10) observa-se que a alteplase e a sua combinação com neuroprotetores são as piores intervenções estudadas, claramente fatores de risco para hemorragia.

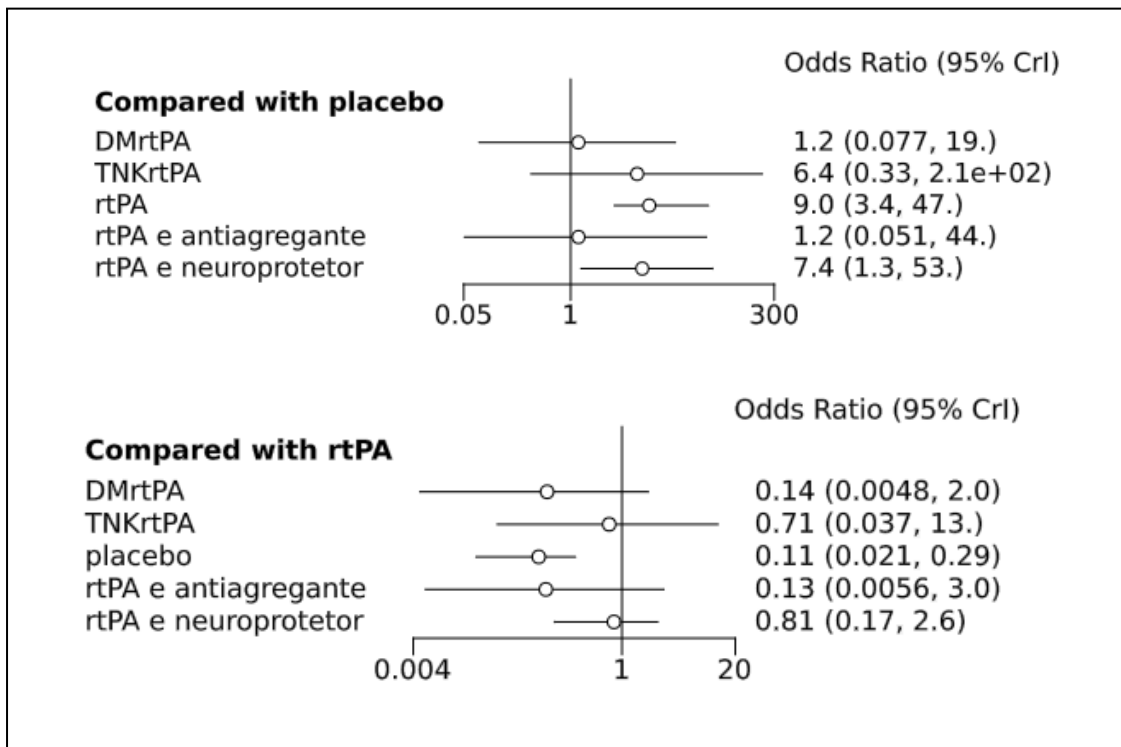


Figura 10. Gráficos de floresta do primeiro modelo para hemorragia intracraniana sintomática

No segundo modelo, com o agrupamento das intervenções, os intervalos de credibilidade estreitaram-se; entretanto, ainda se mantiveram relativamente amplos (apêndice 5). O uso isolado de trombolítico permaneceu como fator de risco para hemorragia e foi ordenado como a última opção no *ranking* de probabilidades (Tabela 7 e apêndice 6). Os dados apontam que placebo foi a melhor alternativa para o desfecho em questão e que a terapia trombolítica combinada é melhor que a monoterapia (Figura 11).

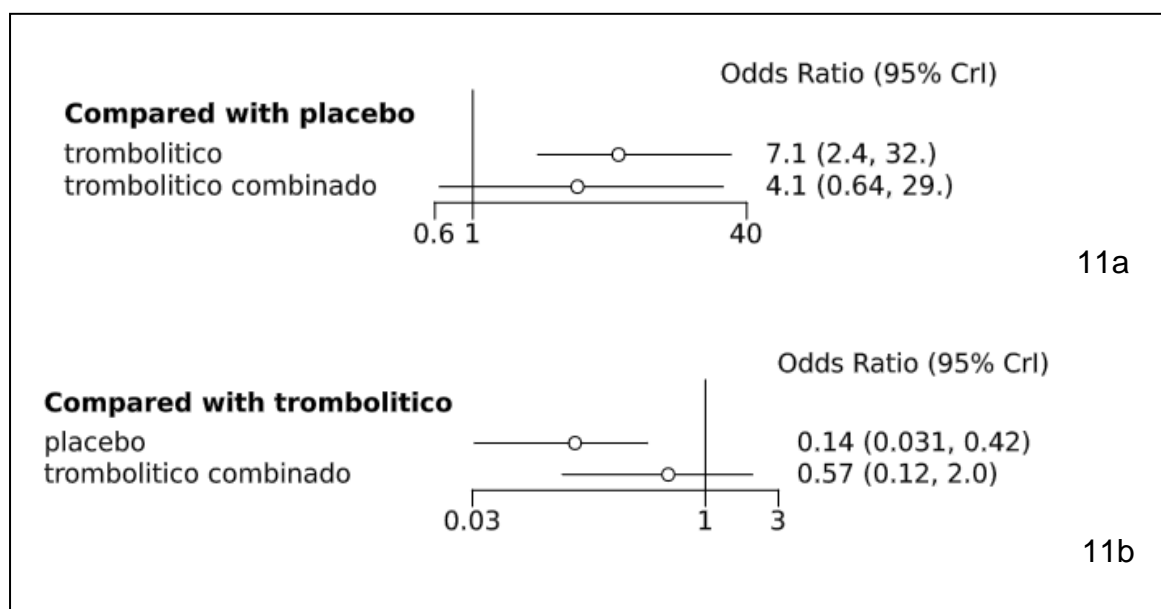


Figura 11. Gráficos de floresta do segundo modelo para hemorragia intracraniana sintomática

Quando desmembrado o tipo de terapia combinada, alteplase combinada a antiagregante parece ser a melhor opção, porém a evidência provém de um único estudo com grande imprecisão da estimativa de efeito. A associação alteplase e neuroprotetor não traz benefício quanto à limitação da hemorragia intracraniana sintomática provocada intrinsecamente pela classe dos trombolíticos. E, dentre eles, a desmoteplase parece ser a melhor opção, porém o dado ainda não é robusto, há grande imprecisão (apêndices 5 e 6).

4.9 Viés de publicação

Foram gerados gráficos de funil para cada uma das redes de evidências analisadas, tanto para o primeiro quanto para o segundo modelo. Contudo, como nenhum dos pares de comparações continham ao menos dez estudos, as interpretações estão limitadas.

As Figuras 12 e 13 mostram os gráficos do primeiro e do segundo modelo para capacidade funcional mensurada como $mRS \leq 1$, respectivamente. Neles, as cores indicam os pares de comparações e cada ponto, um estudo.

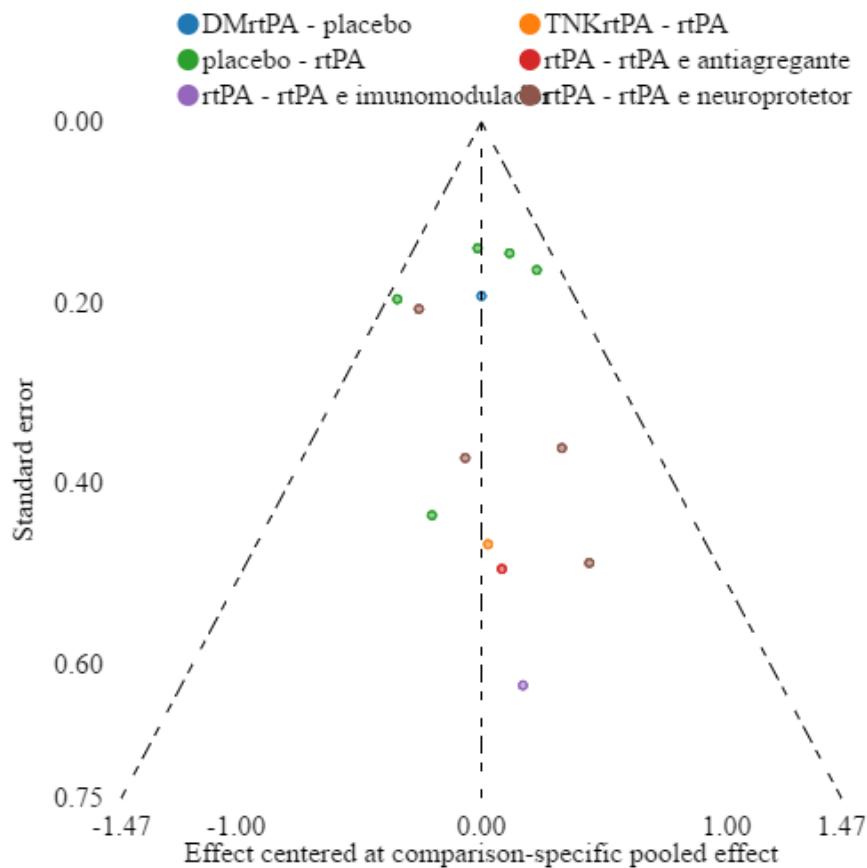


Figura 12. Avaliação de viés de publicação entre os estudos incluídos no primeiro modelo para $mRS \leq 1$

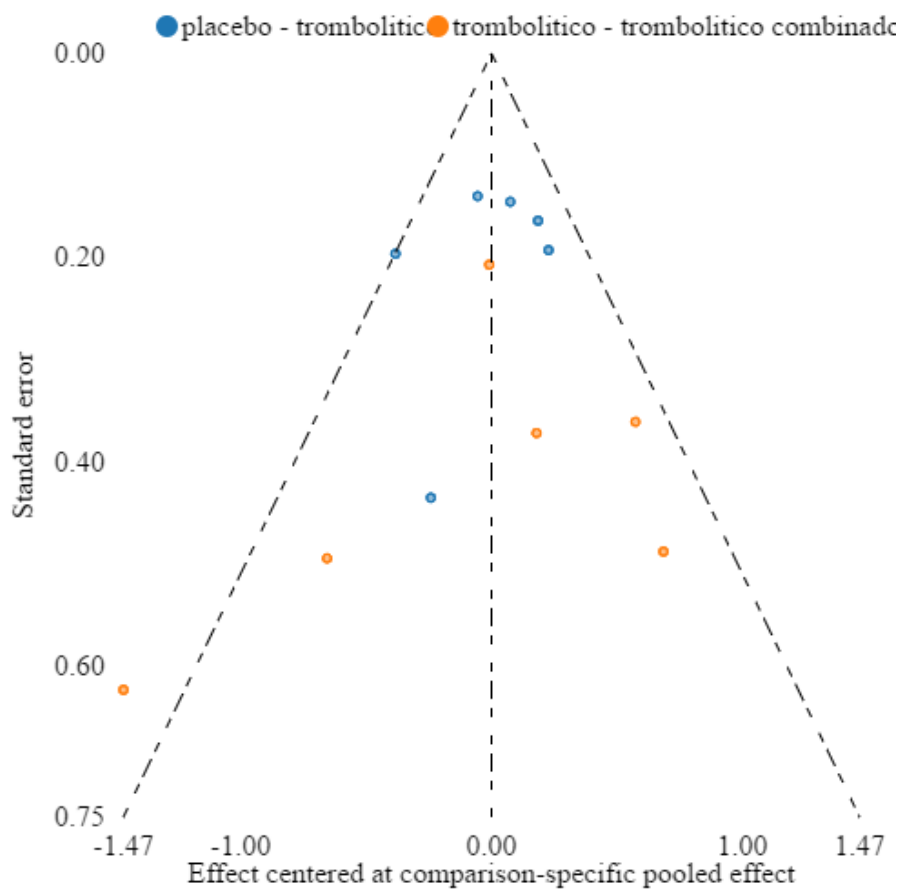


Figura 13. Avaliação de viés de publicação entre os estudos incluídos no segundo modelo para mRS ≤ 1

Os gráficos de funil dos demais desfechos analisados são apresentados no apêndice 8.

5. DISCUSSÃO

5.1 Interpretação dos resultados e comparação com a literatura existente

Sabe-se que a alteplase é o tratamento recomendado pelos principais guias e protocolos (30), apontado como capaz de alterar a capacidade funcional dos pacientes após um evento cerebrovascular agudo (92). No entanto, os dados deste estudo mostram que a tenecteplase e o uso associado da alteplase parecem ser melhores alternativas do que a alteplase em monoterapia para recuperação da capacidade funcional dos pacientes. No primeiro modelo, para $mRS \leq 1$, a produção dos *rankings* de comparação indireta apresenta o uso associado da alteplase com imunomodulador e com antiagregante como primeira e segunda opções terapêuticas, respectivamente. A tenecteplase foi ordenada como a terceira alternativa e a alteplase em monoterapia, a quarta. Para $BI \geq 95$, as associações da alteplase com antiagregante e com neuroprotetor ocuparam as primeiras posições do *ranking*, já a alteplase em monoterapia, a última. Um estudo realizado na Universidade de Helsinque apontou que a terapia combinada é uma estratégia melhor que a monoterapia no tratamento do AVCi agudo devido à sinergia de efeito farmacológico (93). Segundo uma revisão de 2017 a respeito das evidências clínicas para trombólise no AVCi, a abordagem farmacológica combinada melhora a resistência das células neurais à isquemia cerebral e reduz o risco de hemorragia, o que pode torná-la mais eficaz que a monoterapia (94).

Dentre as terapias adjuvantes, o uso combinado da alteplase com imunomodulador ou com antiagregante parece ser preferível do que a combinação com neuroprotetores. Segundo a literatura atual, as combinações da alteplase com fingolimode, eptifibatide ou ácido úrico são alternativas promissoras (95,96).

As análises deste estudo mostraram ainda que houve aumento da mortalidade entre os pacientes que fizeram tratamento com trombolíticos, seja com alteplase ou tenecteplase (alteplase versus placebo: OR: 1,3; IC95%: 0,9 a 2,0; tenecteplase versus placebo: OR: 2,3; IC95%: 0,6 a 10,0; tenecteplase versus alteplase: OR: 1,8; IC95%: 0,5 a 7,1). Resultado que já vem sendo apontado na literatura. Uma revisão sistemática da Cochrane (2014) indicou que a terapia trombolítica está associada a um aumento significativo da mortalidade, seja nos primeiros dias após o evento ou ao final do seguimento dos estudos primários, independentemente do tipo de trombolítico utilizado (28). Outra revisão com meta-análise (2016) encontrou uma OR de 1,5 (IC95%: 1,3 a 1,8) para mortalidade em até 10 dias após o AVC com a terapia trombolítica intravenosa e de 1,7 (IC95%: 1,1 a 1,3) para mortalidade ao final do seguimento dos ECR (92). Contudo, uma análise retrospectiva realizada entre pacientes tratados com alteplase intravenosa versus não tratados em três centros de referência em AVC da Polônia, entre os anos 2009 e 2010, identificou que o uso do trombolítico aumentou a sobrevida nos três anos de seguimento do estudo (97).

Na comparação indireta apresentada neste estudo, a terapia trombolítica combinada não foi capaz de reduzir a mortalidade em 90 dias, seja comparada à monoterapia trombolítica (OR: 1,1; IC95%: 0,7 a 2,0) ou ao placebo (OR: 1,5; IC95%: 0,8 a 3,0). Dentre as associações, o uso combinado da alteplase com o antiagregante parece ser a melhor opção para reduzir o desfecho (placebo foi a primeira opção do *ranking*, com probabilidade de 63,0%, e a associação alteplase e antiagregante a segunda, com probabilidade de 19,9% - conforme Tabela 7).

Na análise de sensibilidade, a mortalidade foi o único desfecho capaz de alterar o ordenamento do *ranking*, apesar de a diferença sobre a medida de efeito ter

sido pouco expressiva (alteplase versus placebo: OR: 1,3; ICr95%: 0,9 a 2,0 – no primeiro modelo; e OR:1,1; ICr95%: 0,8 a 1,7 – na análise de sensibilidade). Quando os estudos interrompidos foram retirados, a alteplase subiu uma ou duas posições nos *rankings*, dependendo da modelagem utilizada. Implicação consistente com as justificativas de interrupção dos estudos primários – alta mortalidade em um dos braços dos ECR (87, 88).

Os resultados deste estudo mostram que o uso da alteplase é um fator de risco para hemorragia intracraniana sintomática (OR: 9,0; ICr 95%: 3,4 a 47,0). De acordo com estudo da universidade de Oslo (2017), a alteplase aumenta a chance de recuperação funcional, mas também eleva o risco de hemorragia intracraniana grave (98). Revisão sistemática com meta-análise de um grupo de Glasgow aponta que o uso da alteplase intravenosa incorre num aumento do risco de hemorragia intracraniana sintomática de aproximadamente 3% (99). Já uma revisão francesa encontrou um risco um pouco maior, variando de 2 a 7% (100). Segundo revisão sistemática com meta-análise cumulativa de um grupo australiano (2016), há risco de hemorragia intracraniana sintomática em pacientes tratados com alteplase ou qualquer outro trombolítico em relação a placebo (92).

No entanto, os resultados encontrados neste estudo ainda não são conclusivos para a tenecteplase, a desmoteplase e as associações da alteplase com neuroprotetores ou antiagregante. Nos dois modelos avaliados para hemorragia intracraniana sintomática, houve imprecisão nas estimativas (tenecteplase versus desmoteplase: OR: 5,2; ICr95%: 0,1; 495,2; alteplase e neuroprotetor: OR: 6,0; ICr95%: 0,3; 167,6; alteplase e antiagregante: OR: 1,0; ICr95%: 0,0; 98,9). Fato que pode ter sido produto da pequena diferença no número de eventos ocorridos entre os grupos intervenção e comparador em cada estudo primário. Assim, além de a

hemorragia intracraniana estar associada ao uso do trombolítico, ela também pode ser consequência de uma resposta fisiopatológica de transformação hemorrágica, como observado em análise *post hoc* do estudo ECASS II - *European Cooperative Acute Stroke Study* (101,102). A transformação hemorrágica ocorre em 10 a 15% dos pacientes com AVCi (103).

5.2 Limitações e fortalezas

Uma das limitações deste trabalho reside no fato de que poucos estudos para cada intervenção foram incluídos, dos quais vários com amostra pequena. Ademais, o número de estudos que testaram uma intervenção *versus* a outra foi escasso, o que evidencia carência de dados e imprecisão a respeito da superioridade dos tratamentos. Por esse motivo, os resultados acerca do uso da desmoteplase, da tenecteplase e da alteplase associada a antiagregante ou a imunomodulador devem ser interpretados com cautela. Para alguns desfechos, como hemorragia, as estimativas de efeito geradas para essas intervenções apresentaram grandes intervalos de credibilidade. Cabe destacar que esses intervalos são utilizados no ordenamento das intervenções (79). Assim, tratamentos cujos números apresentam menor variabilidade, como a alteplase, ocupam posições mais sólidas nos *rankings* (conforme tabela 7).

O uso de uma priori conservadora, ou pouco informativa (ideal para a construção de algoritmos no GeMTC), pode gerar resultados tendentes à ausência de efeito, com perdas potenciais de precisão das estimativas finais (104). Fato que pode ter influenciado nos ordenamentos dos tratamentos.

Foi previsto o uso de metaregressão para avaliação das covariáveis tempo de infusão e ano de publicação. Porém, nenhum dos pares de comparações das redes

incluiu ao menos 10 estudos, o que não permitiu realizar essa análise. Assim, apesar de já ser conhecido que o benefício da terapia trombolítica é influenciado pelo tempo transcorrido entre o aparecimento dos sintomas de AVC e o início da infusão do medicamento, os resultados deste estudo são limitados nesse quesito. O mesmo ocorre para o ano de publicação. Como a alteplase é o medicamento mais estudado e há mais tempo, seus resultados podem ter sido influenciados pela construção, ao longo de tempo, do conhecimento científico na área. Ao contrário, o uso da tenecteplase, da desmoteplase e das associações da alteplase, cujas pesquisas são mais recentes, o conhecimento é mais limitado sobre o assunto.

Apesar de prevista inicialmente, também não foi feita análise de sensibilidade em idosos acima de 80 anos, idade em que os guias limitam o uso da terapia trombolítica. A retirada dos estudos que incluíam essa população impactaria sobremaneira às redes. Isso ocorre porque, com poucos estudos disponíveis, a rede teria alta imprecisão, o que limitaria a avaliação. Portanto, o risco-benefício nesse nicho populacional e a restrição contida nos guias não foi avaliada, permanecendo a lacuna e as limitações para a prática clínica.

Por outro lado, esta revisão dispõe de cuidados metodológicos, como a extensa pesquisa de estudos realizada em bancos de dados essenciais sem restrição de idioma ou ano de publicação, com o objetivo de diminuir o risco de viés de seleção.

Não houve exclusão de estudos em função da qualidade metodológica. Mas isso teria pouco impacto nas recomendações da pesquisa, pois a maioria teve baixo risco de viés na maior parte dos domínios avaliados.

Cabe ressaltar que não foi encontrada na literatura outra meta-análise em rede que abordasse o tratamento do AVCi agudo com trombolíticos e seu uso

combinado com outros medicamentos. Há uma NMA de 2014 (105) que contempla apenas o uso de neuroprotetores no tratamento do AVCi e não aborda o uso combinado desses com os trombolíticos.

5.3 Crítica à literatura

Os resultados supracitados do estudo retrospectivo sobre a hipótese de a trombólise intravenosa contribuir para a sobrevida a longo prazo após um AVCi (97) denotam que o horizonte analítico da maioria dos estudos sobre a terapia trombolítica possa estar curto para mensurar seu risco-benefício. Ademais, a recuperação neurofuncional pode ocorrer além dos três meses iniciais ao evento, período mais crítico para esta recuperação (106-108). Assim, o tempo de seguimento dos estudos pode ser insuficiente para avaliar, de fato, o impacto dessas abordagens terapêuticas para o AVCi.

6. CONCLUSÃO

Segundo os resultados deste trabalho e considerando as limitações apresentadas, independente do modelo utilizado, a alteplase em monoterapia foi a opção menos segura para os desfechos hemorragia intracraniana sintomática e mortalidade em até 90 dias, apesar de ser a terapia atualmente recomendada e utilizada. Já os demais trombolíticos (tenecteplase e desmoteplase) e a associação alteplase e antiagregante apresentaram melhores desempenhos nas avaliações de segurança.

Para todos os desfechos analisados, a terapia trombolítica combinada parece ser melhor que a monoterapia e os resultados foram mais pronunciados com relação aos desfechos de eficácia (capacidade funcional mensurada pela mRS e BI).

Dentre as associações, a combinação com neuroprotetores apresentou pior desempenho e não mostrou ganhos em relação à monoterapia com alteplase. Talvez não seja mais adequado pensar nessa associação. Em contrapartida, o uso adjuvante de imunomodulador ou de antiagregante à terapia trombolítica parece ser melhor no que concerne à recuperação funcional após o evento cerebrovascular.

Os dados ainda são escassos para indicar superioridade terapêutica dessas intervenções e estabelecer recomendação de alteração para a prática clínica. A associação com imunomodulador, por exemplo, ainda carece de dados de segurança. Dessa forma, são necessários novos estudos que abordem tenecteplase, desmoteplase e alteplase combinada a imunomodulador ou a antiagregante. Esses estudos devem contemplar, entre outros, maior período de seguimento, maior número amostral e comparações diretas das intervenções incluídas nesta revisão.

Assim, poder-se-á avaliar com segurança a superioridade dos tratamentos e, com isso, estabelecer melhor recomendação.

Cabe salientar que, apesar de ainda persistirem lacunas, as abordagens bayesianas e as meta-análises em rede se mostraram úteis para verificar que o tratamento atualmente ofertado pode não ser o mais seguro, tampouco o mais eficaz, dentre as alternativas avaliadas. Ainda que haja evidência prévia de que a administração aguda da alteplase pode modificar a capacidade funcional dos pacientes após AVCi, os resultados deste trabalho desafiam as recomendações dos guias atuais. Portanto, novos estudos são necessários para melhor avaliar o risco-benefício do uso da alteplase no tratamento do AVCi, em monoterapia ou em associação. Esses estudos devem contemplar possíveis impactos na sobrevida a longo prazo e também implicações para a prática clínica, para as políticas e para os serviços de saúde.

7. REFERÊNCIAS

1. Kotłęga D, Gołąb-Janowska M, Masztalewicz M, Cieciewicz S, Nowacki P. The emotional stress and risk of ischemic stroke. *Neurol Neurochir Pol.* 2016;50(4):265-70.
2. Collaborators GMaCoD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
3. Collaborators GMaCoD. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459-544.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
5. World Health Organization. The WHO Stepwise approach to stroke surveillance. *NonCommunicable Diseases and Mental Health.* Geneva: World Health Organization; 2006.
6. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014;383(9913):245-54.

7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-69.
8. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology.* 2012;79(17):1781-7.
9. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke.* 2014;9(1):6-18.
10. Leite IC, Valente JG, Schramm JMA, Daumas RP, Rodrigues RN, Santos MF, et al. Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008. *Cadernos de Saúde Pública.* 2015;31(7):1551-64.
11. Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira MLFP, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey - 2013. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2015; 73(9), 746-50.
12. Lotufo PA. Stroke is still a neglected disease in Brazil. *São Paulo Med. J.* 2015; 133(6);457-9.
13. UCL Institute of Neurology. Stroke [homepage da internet]. London [acesso em 2017 jan 05]. Disponível em: <https://www.ucl.ac.uk/ion/library/patient-info/a-z/s-t/stroke>
14. Carod-Artal FJ, Egido JA. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 1:204-14.
15. Holodinsky JK, Yu AY, Assis ZA, Al Sultan AS, Menon BK, Demchuk AM, et al. History, Evolution, and Importance of Emergency Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(5):42.

16. Almborg AH, Ulander K, Thulin A, Berg S. Discharged after stroke - important factors for health-related quality of life. *J Clin Nurs*. 2010;19(15-16):2196-206.
17. Appelros P, Nydevik I, Terént A. Living setting and utilisation of ADL assistance one year after a stroke with special reference to gender differences. *Disabil Rehabil*. 2006;28(1):43-9.
18. Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Côté R, Durcan L, Carlton J. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(8):1035-42.
19. Pontes É, Amaral AK, Rêgo FL, Azevedo EH, Silva PO. Quality of life in swallowing of the elderly patients affected by stroke. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):27-32.
20. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*. 2006;113(10):e409-49.
21. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-12.
22. Know Stroke. NIH Stroke Scale (NIHSS) [homepage da internet]. [acesso em 2017 jan 05]. Disponível em: <http://www.nihstrokescale.org/#>
23. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.

24. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
25. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
26. Rodrigues F, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:12.
27. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
28. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD000213.
29. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD000514.
30. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
31. Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, Kobayashi K, Sakai K, Inoue T, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients--a preliminary study. *J Neurol Sci*. 2012;313(1-2):132-6.

32. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fábregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(5):453-60.
33. Chen J, Bai Q, Zhao Z, Sui H, Xie X. Resveratrol improves delayed r-tPA treatment outcome by reducing MMPs. *Acta Neurol Scand.* 2016;134(1):54-60.
34. Chen J, Bai Q, Zhao Z, Sui H, Xie X. Ginsenoside Represses Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Recombinant Tissue Plasminogen Activator Therapy by Promoting Transforming Growth Factor- β 1. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(3):549-55.
35. Lang W, Stadler CH, Poljakovic Z, Fleet D, Group LS. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int J Stroke.* 2013;8(2):95-104.
36. Wang YX, Chen Y, Zhang CH, Li CH, Dong Z, Zhao SN, et al. Study on the effect of urinary kallidinogenase after thrombolytic treatment for acute cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1009-12.
37. Teal P, Davis S, Hacke W, Kaste M, Lyden PD, Fierus M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic/pharmacodynamic effects of a targeted exposure of intravenous repinotan in patients with acute ischemic stroke: modified Randomized Exposure Controlled Trial (mRECT). *Stroke.* 2009;40(11):3518-25.

38. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(12):e647-56.
39. Lyden P, Jacoby M, Schim J, Albers G, Mazzeo P, Ashwood T, et al. The Clomethiazole Acute Stroke Study in tissue-type plasminogen activator-treated stroke (CLASS-T): final results. *Neurology*. 2001;57(7):1199-205.
40. Pancioli AM, Adeoye O, Schmit PA, Khoury J, Levine SR, Tomsick TA, et al. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke-enhanced regimen stroke trial. *Stroke*. 2013;44(9):2381-7.
41. Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G, et al. Combination of the Immune Modulator Fingolimod With Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. *Circulation*. 2015;132(12):1104-12.
42. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003-11.
43. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*. 1998;29(1):4-11.
44. Truven Health Analytics - Micromedex Solutions. Edaravone MARTINDALE - the complete drug reference [homepage da internet]. [acesso em 2017 jan 05]. Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/6335CC/ND_PR

- /evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/CCE09E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=2997-f&contentSetId=30&title=Edaravone&servicesTitle=Edaravone
45. Truven Health Analytics - Micromedex Solutions. Resveratrol MARTINDALE - the complete drug [homepage da internet]. [acesso em 2017 jan 05]. Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/806E52/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/89B80B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=7849-b&contentSetId=30&title=Resveratrol&servicesTitle=Resveratrol
 46. Gandolfo C, Sandercock P, Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD001924.
 47. Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, et al. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke.* 2002;33(1):122-8.
 48. Lapchak PA, Araujo DM. Advances in ischemic stroke treatment: neuroprotective and combination therapies. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2007;12(1):97-112.
 49. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology.* 1997;49(5 Suppl 4):S70-4.

50. Leopold JA, Loscalzo J. Platelet activation by fibrinolytic agents: a potential mechanism for resistance to thrombolysis and reocclusion after successful thrombolysis. *Coron Artery Dis.* 1995;6(12):923-9.
51. Truven Health Analytics - Micromedex Solutions. Eptifibatide MARTINDALE - the complete drug reference [homepage da internet]. [acesso em 2017 jan 05]. Disponível em: http://www-micromedexsolutions-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/CS/CBB815/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E91F6E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=15030-q&contentSetId=30&title=Eptifibatide&servicesTitle=Eptifibatide&navResults=relatedMartindale.
52. Rang HP. *Farmacologia.* 8° ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
53. Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 11° ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill do Brasil; 2010.
54. Health Quality Ontario. Mechanical Thrombectomy in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(4):1-79.
55. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7.
56. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect

- Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011;14(4):417-28.
57. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326(7387):472.
 58. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-24.
 59. Roever L, Biondi-Zoccai G. Network Meta-analysis to Synthesize Evidence for Decision Making in Cardiovascular Research. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):333-7.
 60. European Network for Health Technology Assessment (Eunetha). Guideline Comparators & Comparisons: Direct and Indirect Comparisons. Full Version. EUNETHA; 2013. 34 p.
 61. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med*. 2013;11:159.
 62. Kim H, Gurrin L, Ademi Z, Liew D. Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(1):116-21.
 63. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21(16):2313-24.
 64. Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schünemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(12):1246-53.

65. Brignardello-Petersen R, Rochweg B, Guyatt GH. What is a network meta-analysis and how can we use it to inform clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(12):659-60.
66. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods.* 2012;3(2):80-97.
67. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, Kibret T, Beyene J. Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. *PLoS One.* 2014;9(12):e115065.
68. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g5630.
69. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health.* 2011;14(4):429-37.
70. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res.* 2001;10(4):277-303.
71. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. *Value Health.* 2008;11(5):956-64.
72. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.

73. Bolfarine H, Bussab WO. Elementos de amostragem. São Paulo: Blücher, 2015.
74. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. [acesso em 2017 jan 05]. Disponível em: <http://handbook.cochrane.org>
75. Carvalho A, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. Diagn Tratamento. 2013;18(1).
76. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. J. R. Statist. Soc. B. 2002;64:583-639.
77. Brooks SP, Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. Journal of Computational and Graphical Statistics. 1998;7(4).
78. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. J Clin Epidemiol. 2011;64(2):163-71.
79. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 1: introduction. Med Decis Making. 2013 Jul;33(5):597-606.
80. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-TPA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. Stroke. 1999;30(12):2598-605.
81. Sandercock P, Wardlaw J, Lindley R, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third

- international stroke trial [IST-3]: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012; 379(9834):2352-63.
82. Huang X, Cheripelli B, Lloyd S, Kalladka D, Moreton F, Siddiqui A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2015; 14(4):368-76.
 83. Grotta J. Combination therapy stroke trial. rt-PA +/- lubeluzole. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;939:309-10
 84. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):299-309.
 85. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245-51.
 86. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017-25.
 87. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized

- controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282(21):2019-26.
88. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) : results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke*. 2000;31(4):811-6.
 89. Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen JK, Ravn GM, Grønning BA, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):575-84.
 90. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7211):670-4.
 91. Ruiz-Canela M, Martínez-González MA, de Irala-Estévez J. Intention to treat analysis is related to methodological quality. *BMJ*. 2000;320(7240):1007-8.
 92. Donaldson L, Fitzgerald E, Flower O, Delaney A. Review article: Why is there still a debate regarding the safety and efficacy of intravenous thrombolysis in the management of presumed acute ischaemic stroke? A systematic review and meta-analysis. *Emerg Med Australas*. 2016;28(5):496-510.
 93. Kaste M. Thrombolysis in ischaemic stroke - present and future: role of combined therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:55-9.
 94. Zhou H, Huang S, Sunnassee G, Guo W, Chen J, Guo Y, et al. Neuroprotective effects of adjunctive treatments for acute stroke thrombolysis: a review of clinical evidence. *Int J Neurosci*. 2017:1-31.

95. Paris C, Derex L. [Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: Therapeutic perspectives]. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(12):866-75.
96. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869-81.
97. Chwojnicki K, Kozera G, Sobolewski P, Fryze W, Nyka WM. Intravenous thrombolysis and three-year ischemic stroke mortality. *Acta Neurol Scand*. 2016.
98. Barer D, Berge E. Thrombolytic Treatment for Ischaemic Stroke: Could the Crisis of Confidence Have Been Avoided by Better Analysis of Trial Data? *Drugs Aging*. 2017 Feb;34(2):79-88.
99. Hajjar K, Kerr DM, Lees KR. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Surg*. 2011;54(3):901-7.
100. Turc G, Isabel C, Calvet D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(12):1129-33.
101. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*. 2001;32(6):1330-5.
102. Fieschi C, Cavalletti C, Toni D, Fiorelli M, Sacchetti ML, De Michele M, et al. Thrombolysis acute ischemic stroke. *Acta Neurochir Suppl*. 1996;66:76-80.
103. Stone JA, Willey JZ, Keyrouz S, Butera J, McTaggart RA, Cutting S, et al. Therapies for Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(1):1.
104. van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, Hillege H, Ades AE, Welton NJ. Automating network meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):285-99.

105. Yang B, Shi J, Chen X, Ma B, Sun H. Efficacy and safety of therapies for acute ischemic stroke in China: a network meta-analysis of 13289 patients from 145 randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e88440.
106. Sun Y, Boots J, Zehr EP. The lingering effects of a busted myth--false time limits in stroke rehabilitation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(8):858-61.
107. Sarno MT, Levita E. Some observations on the nature of recovery in global aphasia after stroke. *Brain Lang*. 1981;13(1):1-12.
108. Dam M, Tonin P, Casson S, Ermani M, Pizzolato G, Iaia V, et al. The effects of long-term rehabilitation therapy on poststroke hemiplegic patients. *Stroke*. 1993;24(8):1186-91.

APÊNDICE 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Zhu et al, 2015	
Métodos	ECR aberto realizado em três centros especializados em AVC em Tianjin, China Análise por intenção de tratar
Participantes	Pacientes com primeiro episódio de AVCi hemisférico, com idade entre 18 e 80 anos e NIHSS > 5; presença de oclusão intracraniana na artéria anterior cerebral ou na artéria média cerebral
Intervenções	Alteplase + fingolimode versus alteplase Alteplase: 0,9 mg/Kg, os primeiros 10% administrados in bolus e o restante durante o período de 1 hora, dose máxima de 90 mg (dose padrão) Fingolimode: 0,5 mg de VO 1x/dia, por 3 dias consecutivos, primeira dose dada antes da administração de alteplase
Desfechos	Desfecho primário: alterações do <i>baseline</i> (DWI) para o 1º dia (<i>Flair</i>) no volume da lesão, no volume da hemorragia (GRE) e na amplitude da melhora clínica, medida por mudanças no score NIHSS Desfechos secundários: amplitude do crescimento do volume da lesão do 1º dia ao 7º dia, amplitude de melhora clínica do 1º dia ao 7º dia e probabilidade de recuperação excelente (definida por score de 0 a 1 na escala mRs) no 90º dia Desfechos de interesse
Notas	Grupos desbalanceados quanto à fibrilação atrial, um dos fatores de risco para AVC: p=0,03; 2/25 (8%) no grupo alteplase e 8/22 (36%) no grupo alteplase + fingolimode

Wang et al, 2015	
Métodos	ECR Análise por intenção de tratar
Participantes	200 pacientes adultos com infarto cerebral agudo, 109 homens e 91 mulheres Critérios de Inclusão: 1) idade não superior a 80 anos 2) com diagnóstico de infarto cerebral agudo e NIHSS entre 4 e 25 3) sem hemorragia intracraniana e sombra de pouca densidade na avaliação tomográfica 4) evento ocorrido em até 4,5h
Intervenções	Alteplase + clicheína versus alteplase Alteplase: 0,9 mg/Kg (total inferior a 90mg), 10% por injeção intravenosa em 1 min (bolus) e 90% IV em 60 min Caliceína: 0,15 PNA/d, contínuo por 7 dias após trombólise O grupo controle recebeu tratamento com plaquetas após 24h com ácido acetilsalicílico 300mg QD

Desfechos	Avaliação da função neurológica dos pacientes pela NIHSS no 7º e 90º dias após tratamento; avaliação da habilidade diária dos pacientes pela BI no 90º dia após tratamento
Notas	Além do tratamento previsto, foram ofertados tratamentos diferenciados aos dois grupos (o grupo placebo recebeu ácido acetilsalicílico e plaquetas, o que não é citado para o grupo experimental)

Pancioli et al, 2013	
Métodos	ECR duplo cego realizado em 9 centros médicos americanos, que compreendem 21 hospitais Análise por intenção de tratar
Participantes	Pacientes com déficit neurológico sério, mensurável na NIHSS, causado por isquemia focal cerebral; NIHSS > 5 no momento da administração da alteplase; idade entre 18 e 85 anos; terapia com alteplase intravenosa iniciada em até 3 horas após o aparecimento dos sintomas
Intervenções	Alteplase (0,6mg/Kg) + eptifibatide versus alteplase (0,9mg/Kg) Eptifibatide: 135mcg/Kg bolus seguido de infusão de 2 horas a 0,75 mcg/Kg por minuto
Desfechos	Desfecho primário de segurança: incidência de hemorragia intracraniana sintomática em 36 horas após o tratamento Desfecho primário de eficácia: mRS ≤1 ou retorno ao escore mRS <i>baseline</i> em 90 dias Desfechos adicionais de segurança (avaliados em 7 dias após o aparecimento dos sintomas): incidência de sangramento sistêmico com risco de morte (definido pela necessidade de transfusão de mais de 3 unidades de hemácias concentradas), sangramento sistêmico brando ou moderado, hemorragia intracraniana sintomática e assintomática, morte por qualquer causa, e morte por consequência de AVC. Morte por qualquer causa, morte por consequência do AVC, eventos adversos (EA), EA sérios, pacientes com ≥1 EA, e pacientes com ≥1 EA sério avaliados em 90 dias após o AVC. Desfechos adicionais de eficácia: NIHSS ≤5 em 2 horas; NIHSS≤2 em 24 horas; NIHSS≤2 em 90 dias. Além disso, em 90 dias: mRs score≤1, BI ≥95, escala de Glasgow = 1 e ocorrência de novo AVC

Lyden et al, 2001	
Métodos	ECR duplo cego realizado em 76 hospitais americanos Análise por intenção de tratar e por protocolo
Participantes	Pacientes com AVC tratados com alteplase em até 3h após início dos sintomas e que poderiam receber clometiazol Foi feita tomografia para eliminar pacientes com sinais de hemorragia cerebral Critérios de inclusão: 1) Idade entre 18 e 90 anos

	<p>2) Totalmente consciente (pouca sonolência aceitável)</p> <p>3) Tratamento com alteplase em até 3 horas após o aparecimento dos sintomas, satisfazendo todos os critérios para o uso da alteplase</p> <p>4) Administração do clometiazol iniciada em até 12 horas após o aparecimento de sintomas</p>
Intervenções	<p>Alteplase + clometiazol versus alteplase + placebo</p> <p>Alteplase: 0,9mg/Kg, 10% in bolus e o restante em infusão por 60 min</p> <p>Clometiazol: 68 mg/Kg, 6 mg/Kg infundido em 15 minutos seguido por infusão de manutenção em 2 partes: 31 mg/Kg infundido durante 7,75 horas (ex. 4 mg/Kg por hora) e então 31 mg/Kg infundido durante 16 horas (ex. 1,9 mg/Kg por hora)</p> <p>Placebo: 0,9% salina</p>
Desfechos	<p>Desfecho primário: número de mortes e número de eventos adversos (em 7 dias) e de eventos adversos sérios (em 90 dias)</p> <p>Desfecho secundário: recuperação funcional usando o índice de Barthel e a escala de Rankin modificada, e a recuperação neurológica usando a NIHSS e escala escandinava de AVC</p>
Notas	Desbalanceamento dos grupos quanto a infarto agudo do miocárdio (11% vs. 21%) e fibrilação atrial

Lang et al, 2013	
Métodos	ECR duplo-cego realizado em 14 hospitais de cinco países
Participantes	<p>Pacientes de ambos os sexos com 18 a 80 anos, que tiveram diagnóstico clínico de AVCi agudo hemisférico, iniciado em até 3 horas antes da administração da alteplase, com presença dos sintomas por pelo menos 30 min e sem melhora significativa antes do tratamento</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <p>1) Diagnóstico clínico de AVCi causando déficit neurológico mensurável, definido como impedimento de linguagem, função motora, cognitiva ou visual</p> <p>2) Consentimento informado</p>
Intervenções	<p>Ateplase + cerebrolisina versus alteplase + placebo</p> <p>Alteplase: administrada em 1h</p> <p>Cerebrolisina: IV (30mL/dia por 10 dias consecutivos), pelo período de 30 min, 30 mL diluídos em 70 mL de 0,9% de salina fisiológica para volume total de 100mL</p> <p>Placebo: 100mL de salina fisiológica</p>
Desfechos	<p>Desfecho primário: Melhora na mRS 90 dias após aparecimento de sintomas</p> <p>Desfechos secundários: NIHSS, BI, <i>Glasgow outcome scale</i>, eventos adversos, morte</p>

Kimura et al, 2012	
Métodos	<p>ECR aberto realizado em 2 departamentos: <i>Kawasaki Medical School e Red Cross Okayama Hospital</i></p> <p>Análise por intenção de tratar e por protocolo</p>
Participantes	Pacientes com AVC agudo com oclusão M1 ou M2, cujos sintomas iniciaram

	<p>em até 3 horas</p> <p>Principais critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes com reposição de válvulas cardíacas, marca-passos, ou com <i>clipping</i> de artérias cranianas 2) Pacientes com impedimento renal cuja creatinina sérica foi superior a 1,5 g/dL
Intervenções	<p>Alteplase + edavarone versus alteplase + edavarone</p> <p>Edavarone no 1o grupo: administrada por 30 min (ao mesmo tempo que a alteplase), e de manhã e à noite por 7 dias (apenas edavarone)</p> <p>Edavarone no 2o grupo: administração apenas pela manhã e à noite por 7 dias. Não houve administração junto com a alteplase.</p>
Desfechos	<p>Desfecho primário: Recanalização precoce (dentro de 1 hora após a infusão de alteplase) e recuperação neurológica 24 horas após a infusão da alteplase</p> <p>Desfechos secundários: mudança em 24h na NIHSS a partir da <i>baseline</i>, hemorragia cerebral sintomática (aumento ≥ 4 no NIHSS; hemorragia como a causa da deterioração neurológica)</p>
Notas	<p>Grupos desbalanceados quanto ao percentual de mulheres (60.9% vs. 17.6%, P= 0.0097)</p>

Grotta et al, 2001	
Métodos	ECR duplo cego realizado em 34 centros dos EUA
Participantes	<p>Pacientes com AVC agudo com até 3h de início dos sintomas</p> <p>Crítérios de inclusão e exclusão foram os mesmos usados no estudo <i>NINDS Stroke Trial</i>. Além disso, os seguintes critérios também foram requeridos no momento da randomização:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NIHSS>5; score>1 para nível de consciência no NIHSS 2) Ausência de edema pulmonar, arritmia ventricular grave, bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau ou Q-T>450ms 3) Achados tomográficos de hipoatenuação avançada, efeito de massa ou <i>effacement</i> dos sulcos envolvendo mais do que 1/3 do território da artéria cerebral média
Intervenções	<p>Alteplase + lubeluzol versus alteplase + placebo</p> <p>Alteplase: 0,9 mg/Kg, máx 90 mg, com 10% administrados em bolus durante 1 min e o restante infundido durante os próximos 59 minutos</p> <p>Lubeluzol: 7,5 mg em 15 mL via IV por 1 hora, então 10 mg IV diariamente por 5 dias + 1 hora, ou até recuperação completa ocorrida em 24 horas</p>
Desfechos	<p>Desfechos primários: Proporção de pacientes randomizados nos dois grupos com BI > 70; eventos adversos, especialmente hemorragia e arritmia grave, e funcionalidade determinada pelo BI, estratificado em: >70, 0-70 e mortos</p> <p>Desfechos secundários: mRS, <i>Glasgow Outcome Scale</i>, NIHSS</p>
Notas	Estudo interrompido após achados negativos de outro estudo semelhante

Chamorro et al, 2014

Métodos	ECR fase 2b/3 realizado em 10 centros especializado em AVC na Espanha
Participantes	Participantes eram elegíveis se tivessem os seguintes critérios de elegibilidade: idade de 18 anos ou mais, diagnóstico de AVC isquêmico agudo para o qual tenham recebido alteplase intravenosa dentro de 4,5 horas após o aparecimento dos sintomas, escore NIHSS maior que 6 e menor que 25 no <i>baseline</i> , escore mRS de pré-morbididade de 2 ou menos, exame de imagem (TC <i>scan</i> de cérebro) que não mostrasse sangue no SNC, e consentimento informado
Intervenções	Alteplase + ácido úrico versus alteplase + placebo Alteplase: dose padrão Ácido úrico: 1000mg dissolvidos em 500mL de veículo feito de 0,1% carbonato de lítio e 5% manitol. Ácido úrico infundido em 90min durante a infusão da alteplase
Desfechos	Desfechos primários: proporção de pacientes com boa recuperação, definida como mRS 0-1 ou mRS = 2, caso o mRS antes do tratamento fosse 2, em 90 dias Desfechos secundários: proporção de pacientes com score NIHSS < 2 em até 2 horas após receber o tratamento; score NIHSS de 0 em 90 dias, BI entre 95 e 100 em 90 dias; mortalidade por qualquer causa em 90 dias; incidência de artrite gotosa; proporção de pacientes com hemorragia intracraniana sintomática; piora do AVC nos primeiros 3 dias, eventos adversos
Notas	Diferença entre os grupos quanto a eventos cerebrovasculares prévios

Chen et al, 2016³¹	
Métodos	ECR realizado em <i>Pudong People's Hospital</i> , Shanghai, China Análise por intenção de tratar Seguimento: 2 meses
Participantes	Pacientes com AVCi, com déficit mensurável pela NIHSS; CT <i>scan</i> de <i>baseline</i> do cérebro sem evidências de hemorragia intracraniana prévia e até 3 horas de início dos sintomas
Intervenções	Alteplase + ginsenoside versus alteplase + placebo Alteplase: 0,9 mg/Kg de peso corporal, máxima de 90 mg, com 10% in bolus seguido dos 90% restantes em infusão constante durante 60 min Ginsenoside: 1 mg/Kg de peso corporal, máxima de 100 mg, simultaneamente com alteplase Administração contínua de ginsenoside na dose diária de 1mg/Kg de peso corporal por 7 dias Placebo: administração contínua de placebo por 7 dias
Desfechos	Pacientes foram considerados melhores se tivessem um aumento de pelo menos 4 pontos a partir da <i>baseline</i> no score NIHSS ou uma resolução completa de sintomas; escores de 0-1 tanto na NIHSS quanto na mRS, <i>Glasgow Outcome Scale</i> =1 foram considerados como indicadores de desfecho favorável

Chen et al, 2016³³	
Métodos	ECR realizado em <i>Pudong People's Hospital</i> , Shanghai, China Análise por intenção de tratar Seguimento: 24 horas
Participantes	Pacientes com AVCi com tempo de aparecimento de sintomas claramente definido; déficit mensurável pela NIHSS; CT scan de <i>baseline</i> do cérebro sem evidências de hemorragia intracraniana Os pacientes foram estratificados entre OTT (<i>onset-to-treatment time</i>) precoce, entre 0 e 120 min, e OTT tardio, entre 120 e 240 min
Intervenções	Alteplase + resveratrol versus alteplase + placebo Alteplase: 0,9 mg/Kg de peso corporal, máximo de 90 mg, 10% em bolus seguido pelos restantes 90% em infusão constante durante 60 min Resveratrol: 99%; em dose de 2,5 mg/Kg de peso corporal, máximo de 250mg, simultaneamente com alteplase
Desfechos	Desfechos primários: Pacientes foram considerados melhores em 24h se tivessem progresso de pelo menos 4 pontos a partir da <i>baseline</i> no score NIHSS ou uma resolução completa de sintomas Desfechos secundários: medida dos níveis plasmáticos de MMP-2 e MMP-9 por ELISA

Ehrenreich et al, 2009	
Métodos	ECR fase II/ III realizado em 12 centros alemães Análise por intenção de tratar e por protocolo
Participantes	Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com AVCi no território da artéria cerebral média; NIHSS ≥ 5 ; período entre o aparecimento dos sintomas e a infusão do medicamento investigado (tempo para tratar) ≤ 6 horas; recuperação de inversão fluido atenuada (FLAIR - <i>fluid-attenuated inversion recovery</i>) livre de sinais de infarto recentes e exclusão de infartos recentes no mesmo território
Intervenções	Eritropoetina recombinante humana (Epoetin-alpha, EPO) + alteplase versus alteplase + placebo EPO: 40 000 UI em 50 mL de solução isotônica durante 30 min, infusão em até 6 horas do aparecimento dos sintomas no dia 1, repetido 24h e 48h depois (dose cumulativa de 120 000 UI/paciente) Alteplase: dose não citada Placebo: solvente controle
Desfechos	Desfecho primário: índice de Barthel no dia 90 Desfechos secundários: NIHSS, medidas funcionais, índice de Barthel, escala Rankin modificada nos dias 30 e 90; tamanho da lesão, testes laboratoriais de rotina, sinais vitais e monitoramento de eventos adversos sérios

Teal et al, 2009	
Métodos	ECR duplo cego realizado em 117 centros localizados na Europa, Israel, América do Norte (Canadá e EUA) e Austrália

	Análise por intenção de tratar
Participantes	Pacientes com pelo menos 18 anos, com AVCi agudo de localização hemisférica (excluindo tronco encefálico e cerebelo), com suspeita de origem tromboembólica e que foram admitidos no hospital suficientemente cedo para iniciar o tratamento em até 4,5 horas desde o início dos sintomas; NIHSS entre 8 e 23, com déficit motor ≥ 2 (para um braço ou perna), nível de consciência < 2 e pelo menos déficit de campo visual, esquecimento ou afasia
Intervenções	Alteplase + repinotan <i>versus</i> placebo + rt-PA Repinotan: dose crescente 0,1mg/hr a uma taxa de 40mL/h nas primeiras duas horas, depois reduzida para 20 mL/h (0,05mg/hr) nas próximas 4h Alteplase: não há menção da dose do trombolítico
Desfechos	Primários: índice de Barthel ≥ 85 em 3 meses Secundários: mRS ≤ 2 ; NIHSS 0 e 1 ou melhora de 4 pontos na escala em relação ao <i>baseline</i> ; mortalidade; eventos adversos; mudanças em valores de testes laboratoriais e sinais vitais

Sandercock et al, 2012	
Métodos	ECR aberto realizado em 156 hospitais em 12 países da Europa e nas Américas
Participantes	Pacientes com sintomas e sinais de AVC agudo clinicamente definido; tempo de início do evento conhecido; tratamento iniciado em até 6 horas do início dos sintomas. Diferente dos outros estudos, neste ECR os pacientes poderiam ter mais de 80 anos Se o paciente tivesse uma indicação clara para trombólise intravenosa com alteplase, eles deveriam ser tratados de acordo com as diretrizes locais para trombólise. Igualmente, se o paciente tivesse clara contraindicação ao tratamento, eles não deveriam participar no estudo
Intervenções	Alteplase 0,9 mg/kg (máximo 90 mg) 10% bolus e o restante infundido em 1h <i>versus</i> placebo
Desfechos	Desfecho primário: Proporção de pacientes vivos e independentes, definidos pelo <i>Oxford Handicap Score</i> (OHS) de 0–2 em 6 meses Desfechos secundários: mortes com subdivisão pelas causas (inchaço do infarto inicial, hemorragia intracraniana, outras mortes causadas pelo AVC inicial, AVCi recorrente, AVC recorrente de tipo desconhecido, qualquer outra causa); hemorragia intracraniana sintomática; AVCi recorrente; AVC recorrente de tipo desconhecido; deterioração neurológica atribuível ao inchaço do AVCi inicial; deterioração neurológica não atribuível ao inchaço do AVCi inicial ou hemorragia; e hemorragia extracraniana importante. Outros eventos fatais e não fatais também foram registrados e codificados
Notas	Houve uma segunda fase aberta do estudo em que os pacientes puderam receber ácido acetilsalicílico em 48h

NINDS, 1995	
Métodos	EC em duas partes, uma delas pivotal Para proporcionar uma avaliação global da alteplase como tratamento para o

	<p>AVCi agudo, os resultados das duas partes foram combinados e estratificados de acordo com o período de tempo desde o início do AVC até o início do tratamento</p> <p>Os protocolos das partes 1 e 2 foram os mesmos</p> <p>Análise por intenção de tratar</p>
Participantes	<p>Para ser elegível para o estudo, os pacientes tiveram que ter tido um AVCi com um tempo de início claramente definido, déficit neurológico mensurável pela NIHSS, tomografia computadorizada do cérebro que não mostrasse nenhuma evidência de hemorragia intracraniana</p> <p>Não foram incluídos pacientes que haviam tido outro AVC ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses; tivessem passado por cirurgia extensa nos últimos 14 dias; com história de hemorragia intracraniana; com pressão arterial sistólica acima de 185 mmHg ou diastólica acima de 110 mmHg; que tivessem tido melhora rápida ou sintomas mais brandos; com sintomas sugestivos de hemorragia subaracnóidea, gastrointestinal ou do trato urinário nos últimos 21 dias; que tivessem tido punção arterial em local não compressível nos últimos 7 dias ou que tivessem apresentado convulsão no início do AVC</p>
Intervenções	<p>Alteplase 0,9 mg/kg (máximo 90 mg) 10% bolus e o restante infundido em 1h versus placebo</p> <p>Não foram permitidos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes nas primeiras 24 horas após o tratamento</p>
Desfechos	<p>Desfechos primários:</p> <p>Parte 1: melhora de 4 pontos sobre os valores basais da escala NIHSS ou do déficit neurológico após 24 horas do início do AVC</p> <p>Parte 2: desfecho após três meses, de acordo com BI, mRS, escala de Glasgow e NIHSS. Desfecho favorável definido como incapacidade mínima ou nenhuma mensuradas escalas acima.</p> <p>Desfechos secundários: hemorragia intracraniana, hemorragia sistêmica grave, morte e novo AVC</p>

Davis et al, 2008	
Métodos	ECR fase II realizado em 15 centros de Austrália, Nova Zelândia, Bélgica e Reino Unido
Participantes	<p>Pacientes acima de 18 anos com AVCi hemisférico agudo, NIHSS > 4, mRS ≤ 2, diagnosticados entre 3 e 6h do aparecimento dos sintomas</p> <p>Critérios de inclusão: Tomografia computadorizada sem contraste foi realizada para excluir hemorragia aguda ou alterações isquêmicas importantes (isquemia de mais de um terço do território da artéria cerebral média)</p>
Intervenções	Alteplase 0,9 mg/kg (máximo 90 mg) 10% bolus e o restante infundido em 1h versus placebo
Desfechos	<p>Desfechos primários de imagem</p> <p>Desfechos secundários: reperfusão, desfecho neurológico favorável e desfecho funcional favorável, eventos adversos sérios, particularmente</p>

	hemorragia intracraniana sintomática
--	--------------------------------------

Hacke et al, 2008	
Métodos	ECR realizado em 130 centros em 19 países europeus
Participantes	Pacientes com diagnóstico clínico de AVCi agudo, que tinham entre 18 e 80 anos de idade e que tinham sido capazes de receber o medicamento em estudo entre 3 a 4 horas após o início dos sintomas. Sintomas de AVC presentes por pelo menos 30 minutos sem melhora significativa antes do tratamento. Foi realizada tomografia computadorizada cerebral antes da randomização para excluir pacientes com hemorragia intracraniana ou infarto isquêmico grave. Em alguns casos, a ressonância magnética foi realizada em vez de tomografia computadorizada
Intervenções	Alteplase 0,9 mg/Kg de peso corporal (até no máximo 90 mg) 10% em bolus e restante em infusão contínua por 1h versus placebo (reconstituição do pó liofilizado em água estéril para injeção; 10% foi o bolus e o restante em infusão contínua por 60 min)
Desfechos	Desfecho primário: Incapacidade aos 90 dias, dicotomizado como desfecho favorável (mRS \leq 1) desfavorável (mRS \geq 2) Desfechos secundários: Análise combinada de quatro escores de incapacidade e desfechos neurológicos, probabilidade de um resultado favorável com alteplase em comparação com o placebo. Desfechos de segurança: mortalidade aos 90 dias, hemorragia intracraniana sintomática, qualquer hemorragia intracraniana, edema sintomático (definido como edema cerebral com efeito de massa como a causa predominante de deterioração clínica) e outros eventos adversos graves
Notas	Uso de heparina subcutânea (\leq 10.000 UI), ou de doses equivalentes de heparina de baixo peso molecular foi permitido para profilaxia contra trombose venosa profunda

Hacke et al, 1998	
Métodos	ECR realizado em 108 centros em 14 países europeus, na Austrália e na Nova Zelândia
Participantes	Pacientes com idades entre 18-80 anos com diagnóstico clínico de AVCi hemisférico moderado a grave, sem ou com sinais iniciais de infarto na tomografia computadorizada inicial Foi permitido o pré-tratamento com ácido acetilsalicílico Na maioria dos pacientes a localização precisa do trombo cardiovascular causal não foi identificada. Exceção: algum sinal (em tomografia computadorizada inicial) de hiperdensidade na artéria cerebral média
Intervenções	Alteplase versus placebo Alteplase: 0,9 mg/kg peso corporal, máximo de 90 mg por paciente, 10% em bolus ao longo de 1-2 min, seguido por um período de 60 min de infusão do restante
Desfechos	Desfechos primários: mRS aos 90 dias após tratamento, dicotomizada para

	<p>desfecho favorável (pontuação 0-1) e desfavorável (escore 2-6)</p> <p>Desfechos secundários: mudança do NIHSS do <i>baseline</i> para o 30º dia e a combinação do BI e mRS no 90º dia (conforme definido no ECASS I)</p> <p>Desfechos secundários: BI no 90º dia, permanência no hospital e qualidade de vida no 90º dia (SF-36) avaliada pelo paciente</p> <p>Desfechos de segurança: mortalidade no 30º e 90º dia, infarto hemorrágico, hemorragia parenquimatosa, hemorragia sintomática e outros eventos adversos. Os eventos hemorrágicos foram classificados de acordo com critérios clínicos e de tomografia computadorizada.</p> <p>Tomografias computadorizadas do cérebro foram feitas e avaliadas antes do início do tratamento, 22-36 h após a infusão das intervenções e no 7º dia.</p> <p>Outras tomografias foram feitas quando necessário</p>
Notas	<p>Pacientes foram estratificados de acordo com o tempo desde o início dos sintomas do AVC (0-3 h ou 3-6h)</p> <p>Administração de heparina IV, anticoagulantes orais, antiagregantes plaquetários, agentes que provocam hemorragia, potenciais neuroprotetores e expansores de volume foram proibidos nas primeiras 24 h. Heparina subcutânea (não superior a 10 000 UI) foi permitida durante as primeiras 24 horas para profilaxia de tromboembolia pulmonar. Caso a pressão intracraniana estivesse aumentada, osmóticos puderam ser administrados.</p> <p>Uma análise <i>post-hoc</i> de escores de mRS dicotomizados para dependência (em que pontuações de 0, 1 e 2 foram classificadas como favoráveis) também foi feita</p>

Hacke et al, 1995	
Métodos	ECR realizado em 75 hospitais/centros de 14 países europeus
Participantes	<p>Pacientes entre 18 e 80 anos com AVCi hemisférico agudo e déficit neurológico moderado a grave, e sem sinais de infarto precoce na tomografia computadorizada inicial</p> <p>Pacientes com hemorragia intracraniana ou intracerebral documentada por tomografia, aqueles com sinais de infarto precoce também no exame de imagem, tais como edema difuso do hemisfério afetado, hipodensidade parenquimatosa e/ou <i>effacement of cerebral sulci</i> em mais de 33% do território da artéria média cerebral não foram selecionados</p>
Intervenções	Alteplase 1,1 mg/Kg de peso corporal, com máximo de 100mg/paciente 10% foi administrado em bolus durante 1 a 2 min em infusão contínua por 60 minutos versus placebo 1,1 mg/kg de peso corporal
Desfechos	<p>Desfechos primários: BI e mRS aos 90 dias</p> <p>Desfechos secundários: BI e mRS combinados, escala escandinava de AVC (SSS) aos 90 dias e mortalidade em 30 dias</p> <p>Outros desfechos: recuperação neurológica precoce (SSS), duração da internação hospitalar, mortalidade, incidência de hemorragia intracraniana ou extracraniana e outros eventos adversos graves</p>

Clark et al, 1999

Métodos	ECR fase III realizado em 140 hospitais universitários e comunitários na América do Norte Análise por intenção de tratar e por protocolo
Participantes	Pacientes com idade entre 18 e 79 anos que apresentaram um diagnóstico clínico de AVCi, com déficit neurológico mensurável (definido como comprometimento da linguagem, função motora, cognição, olhar ou visão) e que receberam o medicamento em estudo entre 3 a 5 horas após início dos sintomas. A triagem foi baseada em critérios clínicos e de tomografia computadorizada (a fim de excluir AVC hemorrágico). Critérios de inclusão: medidas simples (como uso de nitratos) para baixar a pressão arterial para menos que 185/110 mmHg antes do tratamento foram permitidas, mas o tratamento agressivo (como infusão intravenosa de nitroprussiato) não; pacientes em uso de <i>coumadin</i> puderam ser incluídos desde que o tempo de protrombina estivesse normal; foi permitido que os pacientes utilizassem agentes antiagregantes plaquetários. Administração de heparina, anticoagulantes orais, antiagregantes plaquetários ou outros <i>hemorrhologic agents</i> foi proibida nas primeiras 24 após a infusão medicamentosa. O uso de heparina IV ou outros antitrombóticos ficou a critério dos investigadores locais
Intervenções	Alteplase versus placebo Alteplase: 0,9 mg/kg, máximo de 90mg por paciente) 10% em bolus ao longo de 1-2 min, seguido por um período de 60 min de infusão do restante Placebo: 0,9 mg/kg durante 1h
Desfechos	Desfecho primário: Recuperação neurológica no 90° dia (NIHSS \leq 1 = NIHSS entre 0 e 1) Desfechos secundários: Recuperação funcional (índice de Barthel, escala de Rankin modificada e escala de Glasgow) ao 30° e 90° dias Desfechos de segurança: mortalidade global, hemorragia intracraniana assintomática, sintomática e fatal, e outros eventos adversos graves
Notas	Estudo interrompido devido aos dados dos resultados preliminares

Clark et al, 2000	
Métodos	ECR fase II, duplo-cego realizado em 42 hospitais universitários e comunitários na América do Norte Análise por intenção de tratar
Participantes	Pacientes com idade entre 18 e 79 anos com diagnóstico clínico de AVCi, com déficit neurológico mensurável (definido como comprometimento da linguagem, função motora, cognição, olhar ou visão) e que puderam receber o medicamento em até 6 horas após o início dos sintomas Tomografia computadorizada que excluísse a hemorragia intracerebral foi necessária antes da randomização Foi proibida a administração de heparina, anticoagulantes orais, antiagregantes plaquetários ou outros <i>hemorrhologic agents</i> durante as primeiras 24 horas após a administração do fármaco, após esse período, o uso de heparina IV ou outros antitrombóticos ficou a critério dos

	investigadores locais
Intervenções	Alteplase versus placebo Alteplase: 0,9 mg/kg de rt-PA durante 1 hora (máx 90mg) Placebo: 0,9 mg/kg durante 1h
Desfechos	Desfecho primário: número de pacientes com diminuição de pelo menos 4 pontos na NIHSS nas primeiras 24 horas após o evento e no 30º dia, assim como o volume de infarto no 30º dia Desfechos secundários: mortalidade após 90 dias e recuperação funcional segundo BI e mRS no 30º e 90º dia; hemorragia assintomática, sintomática, fatal; e outros eventos adversos graves
Notas	O estudo foi interrompido com base em uma análise de segurança por um comitê em outubro de 1993 devido a questões sobre a segurança no tratamento

Huang *et al*, 2015

Métodos	ECR unicêntrico realizado no <i>The Institute of Neurological Sciences</i> , Glasgow, Escócia Análise por protocolo
Participantes	Pacientes com déficit mensurado pela escala NIHSS, com início dos sintomas em 4,5h, acima de 18 anos, que eram independentes antes do evento e considerados elegíveis para tratamento trombolítico segundo os guias e protocolos de tratamento. Foi permitida a inclusão de pacientes com mais de 80 anos, com deficiência neurológica branda, com história prévia de AVC e diabetes, ou que apresentaram convulsão no início do AVC. Foram observadas as diretrizes do Reino Unido e da Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido
Intervenções	Tenecteplase versus alteplase Tenecteplase: 0,25 mg/kg (máximo 25 mg) em bolus Alteplase: 0,9 mg/kg (máximo 90 mg), 10% da dose em bolus, em seguida 90% em infusão de 1h
Desfechos	Desfechos primários: de imagem Desfechos secundários: melhora clínica precoce, definida por redução de pelo menos oito pontos na NIHSS ou NIHSS score de zero ou um em 24–48 h após o tratamento; distribuição do desfecho funcional no mRS em 30 dias e em 90 dias; proporção de pacientes que tiveram recuperação funcional excelente (mRS 0–1) em 30 dias e em 90 dias; média de tempo em casa (número de noites em residência privada não institucional) em 90 dias; Desfechos de segurança: proporção de pacientes com hemorragia cerebral sintomática em 24-48h após o tratamento, proporção de pacientes com qualquer hemorragia cerebral; e mortalidade em 90 dias

Albers *et al*, 2015

Métodos	ECR fase III realizado em 77 hospitais em 17 países, 3 continentes (Europa, Ásia e Oceania - Austrália)
---------	---

	Avaliação por intenção de tratar ou por protocolo
Participantes	<p>Pacientes com AVCi e com estenose comprovada de artérias cerebrais (<i>major artery occlusion</i>), mas sem dano isquêmico e tratados 3-9 horas após o início do AVC</p> <p>Pacientes com AVC isquêmico com aparecimento de sintomas entre 3 a 9 horas; idade entre 18 e 85 anos; NIHSS de 4 a 24; oclusão ou estenose de alto grau nos segmentos proximais das artérias cerebrais média (M1 e M2) anterior ou posterior, déficit neurológico agudo</p>
Intervenções	<p>Desmoteplase versus placebo</p> <p>Desmoteplase: 90 µg/kg administrado em bolus</p> <p>Placebo: 90 µg/kg administrado em bolus</p>
Desfechos	<p>Desfecho primário: mRS favorável (0-2) no 90º dia em todos os pacientes tratados que tiveram pelo menos uma medida após o <i>baseline</i> da mRS</p> <p>Desfecho primário de eficácia foi avaliado em subgrupos: pacientes cujo tratamento ocorreu até 7h após o início dos sintomas de AVC e depois 7h; pacientes com estenose de alto grau no início do estudo (conforme avaliado pelo comitê de imagem)</p> <p>Desfechos secundários: mortalidade no 90º dia, qualquer hemorragia intracraniana, hemorragia intracraniana sintomática (que resulta num agravamento ≥4 pontos no NIHSS, avaliação por imagem), outras hemorragias intracranianas, edema isquêmico sintomático (definido como edema cerebral com efeito de massa na imagem, resultando em um agravamento ≥ 4 pontos na NIHSS), outros eventos adversos, testes laboratoriais, sinais vitais, estado físico ou neurológico e eletrocardiograma, resposta NIHSS dicotomizada (decréscimo ≥ 8 pontos do <i>baseline</i> ou NIHSS ≤1 no 90º dia), combinação mRS e NIHSS dicotomizadas; resposta mRS no 90º dia</p>

del Zoppo et al, 1998	
Métodos	<p>ECR realizados em 37 centros clínicos da América do Norte</p> <p>Análise por protocolo</p>
Participantes	<p>Pacientes com sintomas de AVC no território da artéria carotídea, início abrupto de sintomas de isquemia focal na distribuição de MCA, NIHSS mínimo de 4, exceto para afasia isolada ou hemianopsia isolada, idade entre 18 e 85 anos e que pudessem receber tratamento em até 6 horas após o evento foram submetidos à angiografia carotídea.</p> <p>Todos os pacientes receberam heparina IV durante 4h. Os primeiros 16 pacientes receberam um bolus de 100 UI/kg seguido de uma infusão constante de 1000 UI/h (<i>high heparin</i>) durante 4h. De acordo com a recomendação do Comitê de Segurança Externo, o regime de heparina foi alterado para os demais pacientes: bolus de 2000 UI e infusão de 500 UI/h (<i>low heparin</i>). Uso de anticoagulantes orais não foi permitido nas primeiras 24 horas após completar o tratamento versus placebo + heparina 30mL/h (taxa de infusão controlada)</p>
Intervenções	<p>Pro-urokinase (rpro-UK) + heparina versus placebo + heparina 30mL/h (taxa</p>

	de infusão controlada) Duas doses rpro-UK: 6mg e 12mg. Somente após infundir 6mg, é que os 12mg foram infundidos, infusão em 2h; 30mL/h (taxa de infusão controlada)
Desfechos	Desfecho primário da eficácia: recanalização da MCA M1 ou M2 aos 120 minutos após o início da infusão Desfechos secundários: desfecho clínico foi avaliado de acordo com o NIHSS, a escala de Rankin modificada e o índice de Barthel no 7 ^o , 30 ^o e 90 ^o dia após o tratamento Desfecho de segurança primário: transformação hemorrágica causando deterioração neurológica 24 horas após o tratamento. A segurança também foi avaliada pela comparação de eventos adversos graves, outras complicações hemorrágicas e alterações dos parâmetros laboratoriais basais entre os grupos de tratamento

Lewandowski <i>et al</i>, 1999	
Métodos	ECR fase I, duplo-cego multicêntrico Análise por intenção de tratar
Participantes	Pacientes com AVCi agudo, com menos de 3 horas do aparecimento dos sintomas Critérios de inclusão: ter até 84 anos idade, NIHSS \geq 5; demais critérios semelhantes ao NINDS O protocolo exigia que não fossem administrados anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários durante as primeiras 24 horas e que a pressão arterial fosse mantida em 180/105mmHg. Caso a heparina fosse clinicamente indicada após 24h, foi obtida tomografia computadorizada cerebral para excluir hemorragia intracraniana sintomática
Intervenções	Alteplase IV + alteplase IA versus placebo + alteplase IA Alteplase via intravenosa 0,6 mg/kg, máximo de 60mg, 10% infundidos em bolus por 1 minuto e o restante em 30min Alteplase via intra-arterial dose máxima local de 20 mg, incluindo as duas injeções de 1mg cada (fosfato de arginina 0.2 mol/l, <0.01% polisorbato 80, pH7.4 após reconstituição) Placebo IV, 10% infundido em bolus por 1min e o restante em 30min
Desfechos	Desfechos primários: melhora no NIHSS (pelo menos 7 pontos) em 7 dias após o AVC ou NIHSS de 0 a 1 em 7/10 dias Desfechos secundários: resultados funcionais 3 meses após o evento - BI, mRS e escala de Glasgow; hemorragias com risco de vida, intracerebral e outras; taxas de recanalização arterial e tempo para lise do coágulo

Furlan <i>et al</i>, 1999	
Métodos	ECR aberto realizado em 54 centros dos EUA e Canadá
Participantes	Pacientes entre 18 e 85 anos com AVC agudo, causado por oclusão da artéria cerebral media (angiograficamente comprovada), com menos de 6 horas dos sintomas, sem hemorragia e sinais de infartos maiores pela tomografia computadorizada, NIHSS mínimo de 4, exceto para afasia isolada

	<p>ou hemianopsia isolada.</p> <p>Antitibióticos não foram permitidos nas primeiras 24h</p>
Intervenções	<p>Pro-urokinase + heparina versus heparina + placebo</p> <p>Pro-urokinase: 9mg, infundidos na tx de 30mL/h</p> <p>Heparina: bolus de 2000 UI e infusão de 500 UI/h infusão por 2h</p>
Desfechos	<p>Desfecho primário: sem incapacidade neurológica ou incapacidade neurológica leve em 90 dias ($mRS \leq 2$)</p> <p>Desfechos secundários: hemorragia intracraniana com deterioração neurológica e mortalidade, $NIHSS \leq 1$, redução de 50% do NIHSS basal e $BI \geq 60$ ou $BI \geq 90$ em 90 dias</p> <p>Os desfechos de mortalidade foram calculados na população que efetivamente recebeu o tratamento para o qual foi alocada. Os demais desfechos foram calculados com o número amostral inicial de cada grupo</p>
Notas	Excesso de pacientes diabéticos

APÊNDICE 2. ESTUDOS INCLUÍDOS NAS REDES

Capacidade funcional mensurada como mRS ≤ 1

Modelo 1

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 1999	rtPA	128	307
	placebo	124	306
Alberts et al, 2015	DMrtPA	82	236
	placebo	82	237
Pancioli et al, 2013	rtPA	6	25
	rtPA e antiagregante	44	101
Chen et al, 2016	rtPA	32	60
	rtPA e neuroprotetor	27	62
Davis et al, 2008	rtPA	18	52
	placebo	12	49
Hacke et al, 1998	rtPA	165	409
	placebo	143	391
Hacke et al, 2008	rtPA	219	418
	placebo	182	403
Grotta et al, 2001	rtPA	13	44
	rtPA e neuroprotetor	9	45
Lang et al, 2013	rtPA	31	59
	rtPA e neuroprotetor	29	55
NINDS, 1995	rtPA	86	312
	placebo	53	312
Chamorro et al, 2014	rtPA	65	200
	rtPA e neuroprotetor	78	211
Huang et al, 2015	rtPA	10	51
	TNKrtPA	13	52
Zhu et al, 2015	rtPA	8	25
	rtPA e imunomodulador	16	22

Modelo 2

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 1999	trombolítico	128	307
	placebo	124	306
Alberts et al, 2015	trombolítico	82	236
	placebo	82	237
Pancioli et al, 2013	trombolítico	6	25
	trombolítico combinado	44	101
Chen et al, 2016	trombolítico	32	60
	trombolítico combinado	27	62
Davis et al, 2008	trombolítico	18	52
	placebo	12	49
Hacke et al, 1998	trombolítico	165	409
	placebo	143	391
Hacke et al, 2008	trombolítico	219	418
	placebo	182	403
Grotta et al, 2001	trombolítico	13	44
	trombolítico combinado	9	45
Lang et al, 2013	trombolítico	31	59
	trombolítico combinado	29	55
NINDS, 1995	trombolítico	86	312
	placebo	53	312
Chamorro et al, 2014	trombolítico	65	200
	trombolítico combinado	78	211
Zhu et al, 2015	trombolítico	8	25
	trombolítico combinado	16	22

Capacidade funcional mensurada como BI > 95

Modelo 1

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 2000	rtPA	35	71
	placebo	33	71
Clark et al, 1999	rtPA	166	307
	placebo	167	306
Pancioli et al, 2013	rtPA	11	25
	rtPA e eptifibatide	55	101
Hacke et al, 2008	rtPA	265	418
	placebo	236	403
NINDS, 1995	rtPA	104	312
	placebo	77	312
Chamorro et al, 2014	rtPA e ácido úrico	102	211
	rtPA	81	200

Modelo 2

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 2000	trombolítico	35	71
	placebo	33	71
Clark et al, 1999	trombolítico	166	307
	placebo	167	306
Pancioli et al, 2013	trombolítico	11	25
	trombolítico combinado	55	101
Hacke et al, 2008	trombolítico	265	418
	placebo	236	403
NINDS, 1995	trombolítico	104	312
	placebo	77	312
Chamorro et al, 2014	trombolítico combinado	102	211
	trombolítico	81	200

Mortalidade em 90 dias após o AVC

Modelo 1

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 1999	rtPA	33	307
	placebo	21	306
Clark et al, 2000	rtPA	16	71
	placebo	5	71
Lyden et al, 2001	rtPA	15	99
	rtPA e neuroprotetor	19	101
Pancioli et al, 2013	rtPA	4	25
	rtPA e antiagregante	20	101
Davis et al, 2008	rtPA	14	52
	placebo	7	49
Ehrenreich et al, 2009	rtPA e neuroprotetor	27	166
	rtPA	14	165
Grotta et al, 2001	rtPA	13	44
	rtPA e neuroprotetor	11	45
NINDS, 1995	rtPA	54	312
	placebo	64	312
Chamorro et al, 2014	rtPA	31	200
	rtPA e neuroprotetor	28	211
Hacke et al, 1995	rtPA	69	313
	placebo	48	307
Huang et al, 2015	rtPA	8	51
	TNKrtPA	13	52
Hacke et al, 1998	rtPA	43	409
	placebo	42	391
Hacke et al, 2008	rtPA	32	418
	placebo	34	403

Modelo 2

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 1999	trombolítico	33	307
	placebo	21	306
Clark et al, 2000	trombolítico	16	71
	placebo	5	71
Lyden et al, 2001	trombolítico	15	99
	trombolítico combinado	19	101
Pancioni et al, 2013	trombolítico	4	25
	trombolítico combinado	20	101
Davis et al, 2008	trombolítico	14	52
	placebo	7	49
Ehrenreich et al, 2009	trombolítico combinado	27	166
	trombolítico	14	165
Grotta et al, 2001	trombolítico	13	44
	trombolítico combinado	11	45
NINDS, 1995	trombolítico	54	312
	placebo	64	312
Chamorro et al, 2014	trombolítico	31	200
	trombolítico combinado	28	211
Hacke et al, 1995	trombolítico	69	313
	placebo	48	307
Hacke et al, 1998	trombolítico	43	409
	placebo	42	391
Hacke et al, 2008	trombolítico	32	418
	placebo	34	403

Hemorragia intracraniana sintomática

Modelo 1

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 2000	rtPA	8	71
	placebo	0	71
Clark et al, 1999	rtPA	21	307
	placebo	4	306
Alberts et al, 2015	DMrtPA	6	240
	placebo	5	238
Pancioli et al, 2013	rtPA	3	25
	rtPA e antiagregante	2	101
Chen et al, 2016	rtPA	2	60
	rtPA e neuroprotetor	1	62
Hacke et al, 2008	rtPA	10	418
	placebo	1	403
Davis et al, 2008	rtPA	4	52
	placebo	0	49
Ehrenreich et al, 2009	rtPA e neuroprotetor	6	166
	rtPA	1	165
Grotta et al, 2001	rtPA	7	44
	rtPA e neuroprotetor	2	45
Sandercock et al, 2012	rtPA	49	1515
	placebo	9	1520
NINDS, 1995	rtPA	13	312
	placebo	2	312
Chamorro et al, 2014	rtPA	6	200
	rtPA e neuroprotetor	9	211
Huang et al, 2015	rtPA	4	51
	TNKrtPA	3	52

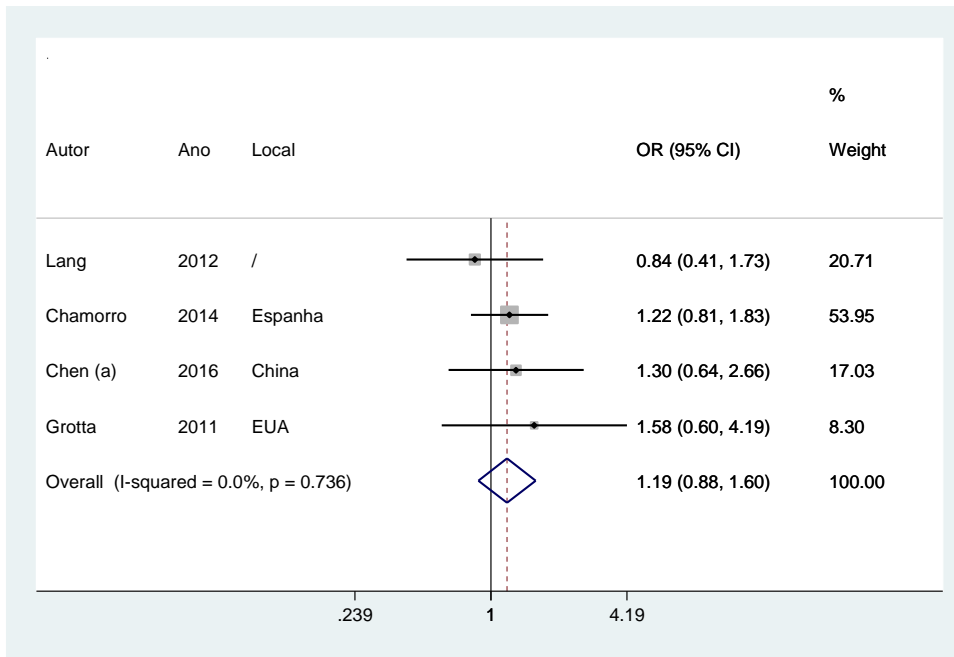
Modelo 2

Estudo	Tratamento	Sujeitos com o desfecho	Amostra
Clark et al, 2000	trombolítico	8	71
	placebo	0	71
Clark et al, 1999	trombolítico	21	307
	placebo	4	306
Alberts et al, 2015	trombolítico	6	240
	placebo	5	238
Pancioli et al, 2013	trombolítico	3	25
	trombolítico associado	2	101
Chen et al, 2016	trombolítico	2	60
	trombolítico associado	1	62
Hacke et al, 2008	trombolítico	10	418
	placebo	1	403
Davis et al, 2008	trombolítico	4	52
	placebo	0	49
Ehrenreich et al, 2009	trombolítico associado	6	166
	trombolítico	1	165
Grotta et al, 2001	trombolítico	7	44
	trombolítico associado	2	45
Sandercock et al, 2012	trombolítico	49	1515
	placebo	9	1520
NINDS, 1995	trombolítico	13	312
	placebo	2	312
Chamorro et al, 2014	trombolítico	6	200
	trombolítico associado	9	211

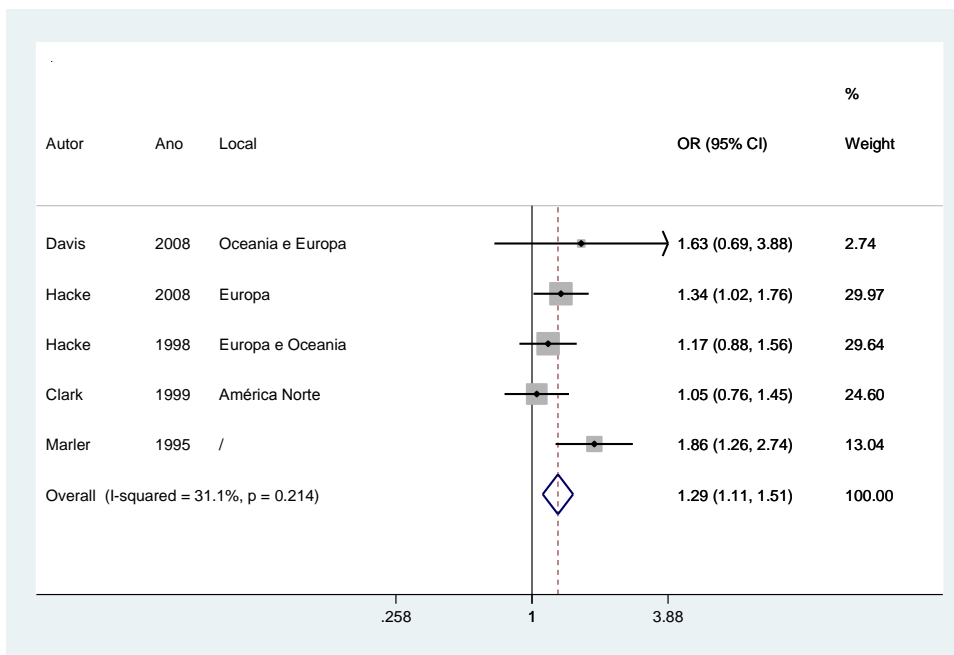
APÊNDICE 3. META-ANÁLISES DOS PARES DE COMPARAÇÕES

Capacidade funcional mensurada como mRS ≤ 1

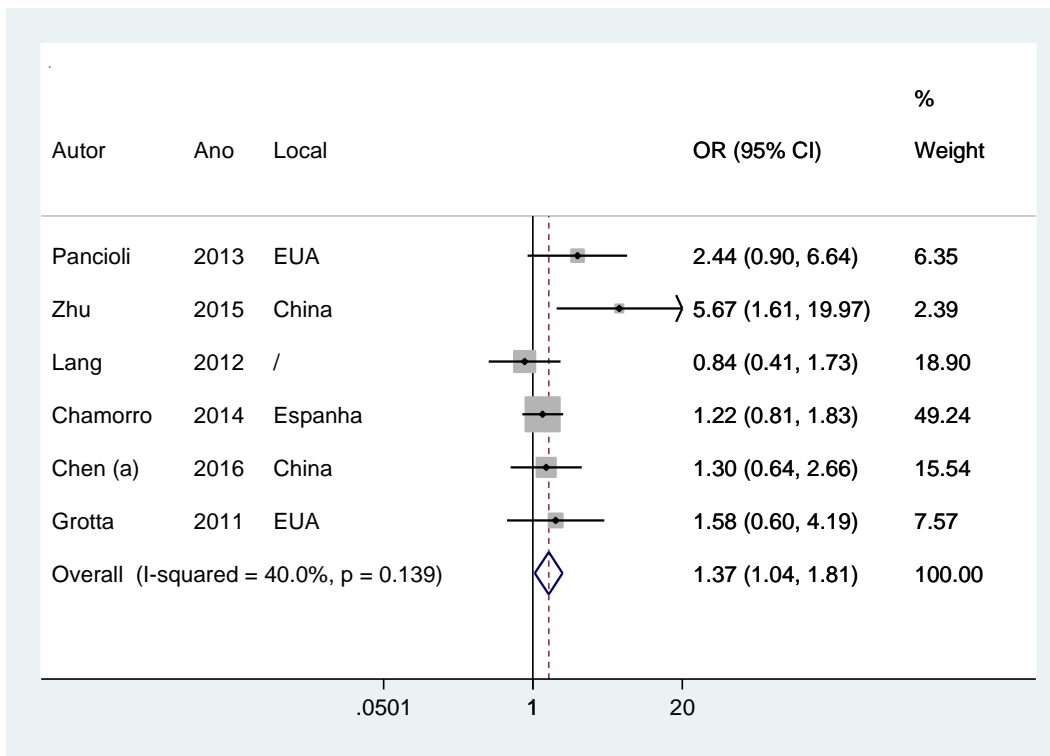
Modelo 1: par de comparações dos neuroprotetores



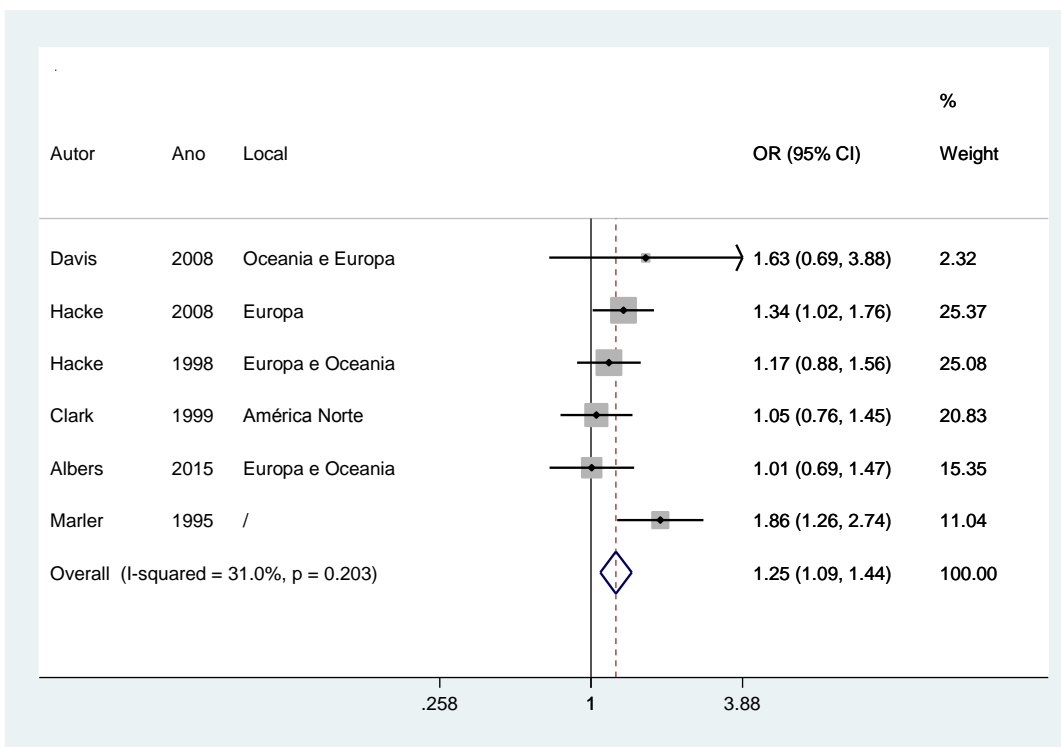
Modelo 1: par de comparações da alteplase



Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico combinado

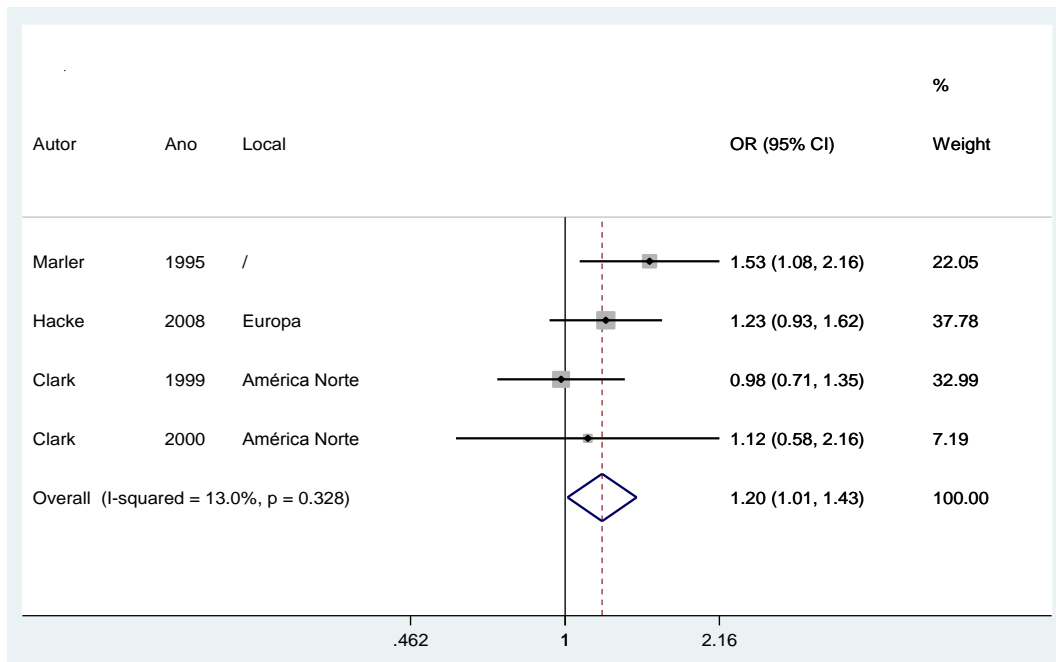


Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico em monoterapia

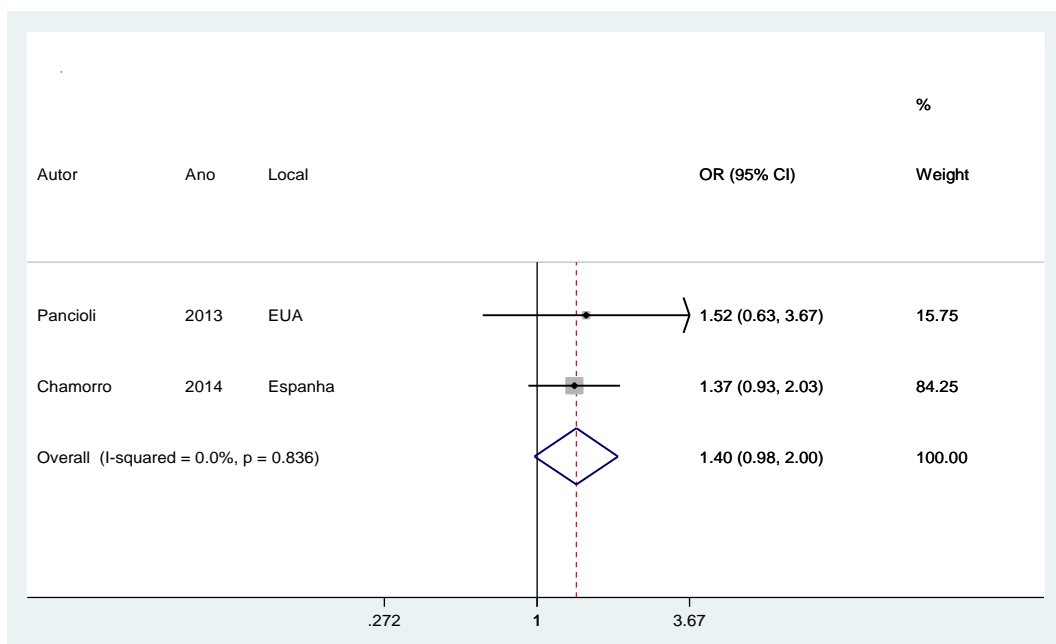


Capacidade funcional mensurada como BI > 95

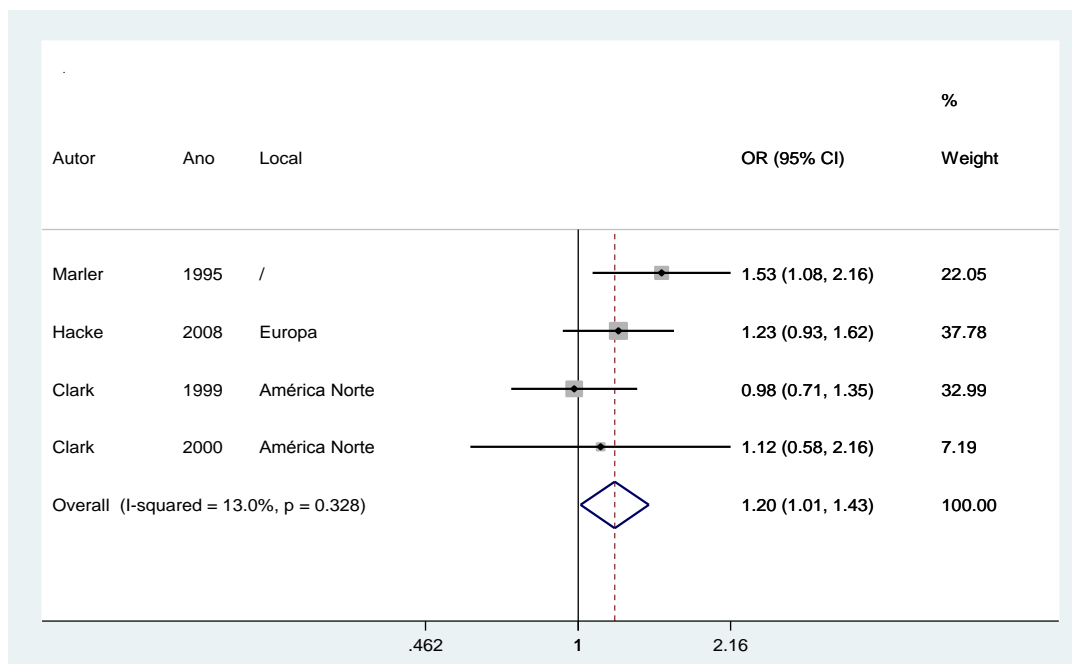
Modelo 1: par de comparações da alteplase



Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico combinado

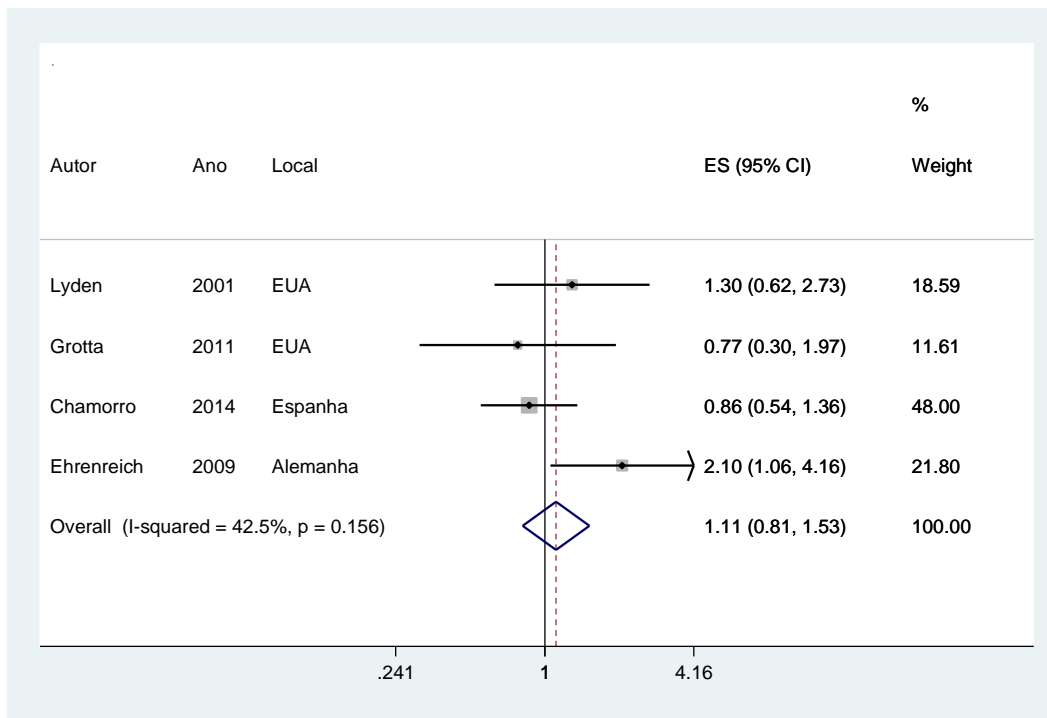


Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico em monoterapia

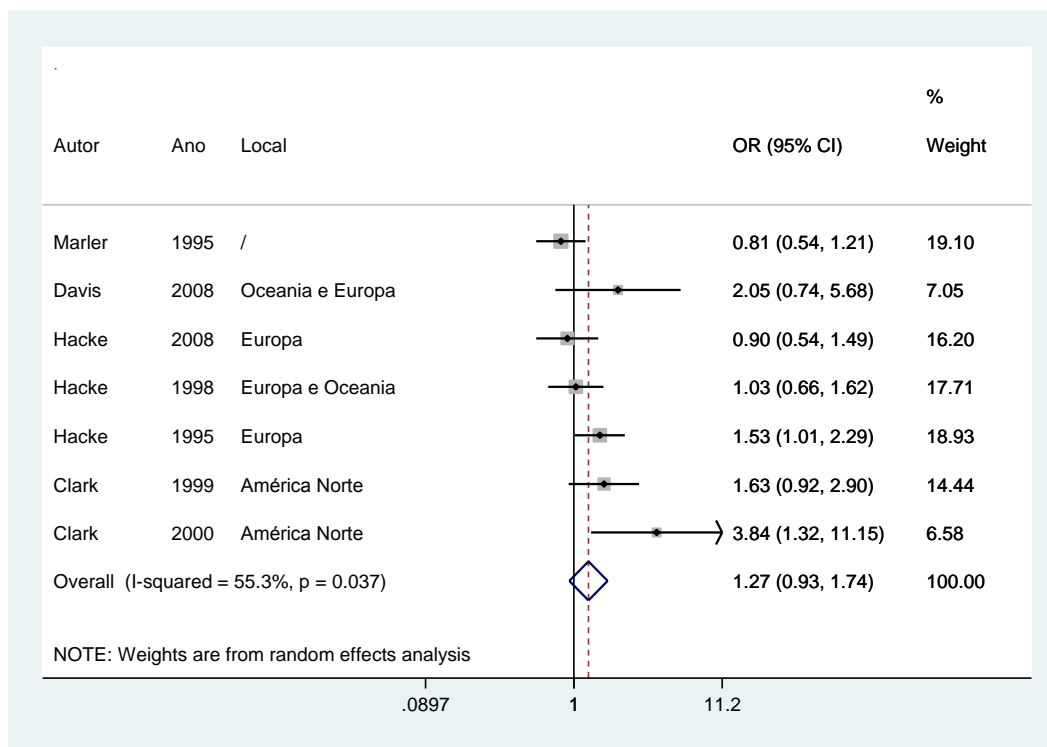


Mortalidade em 90 dias após o AVC

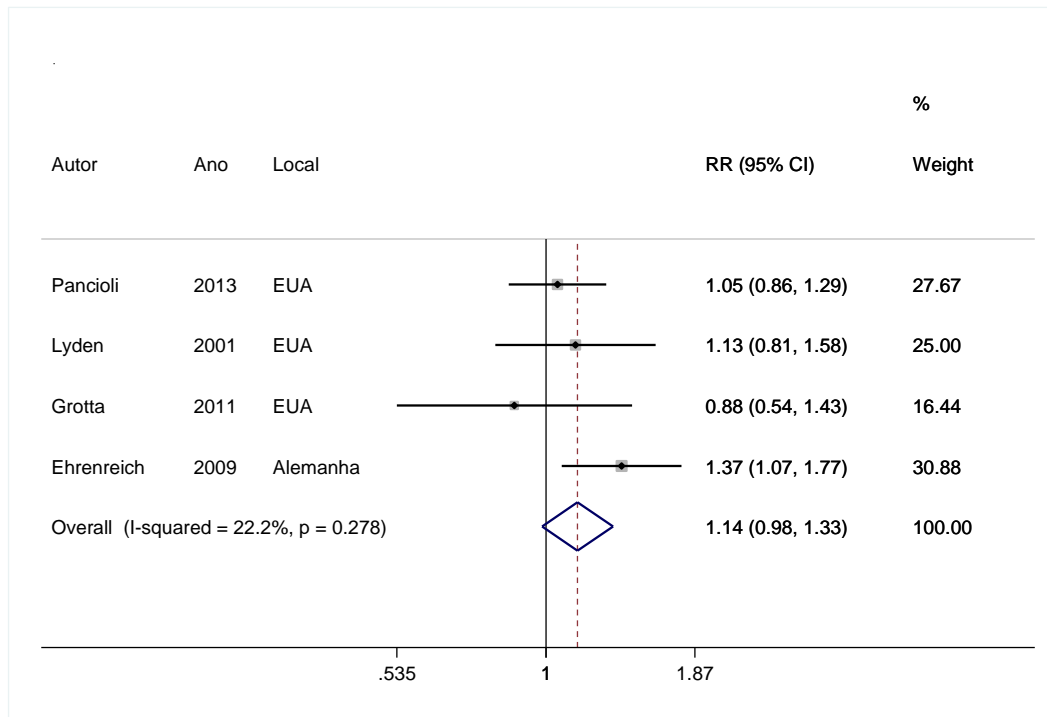
Modelo 1: par de comparações dos neuroprotetores



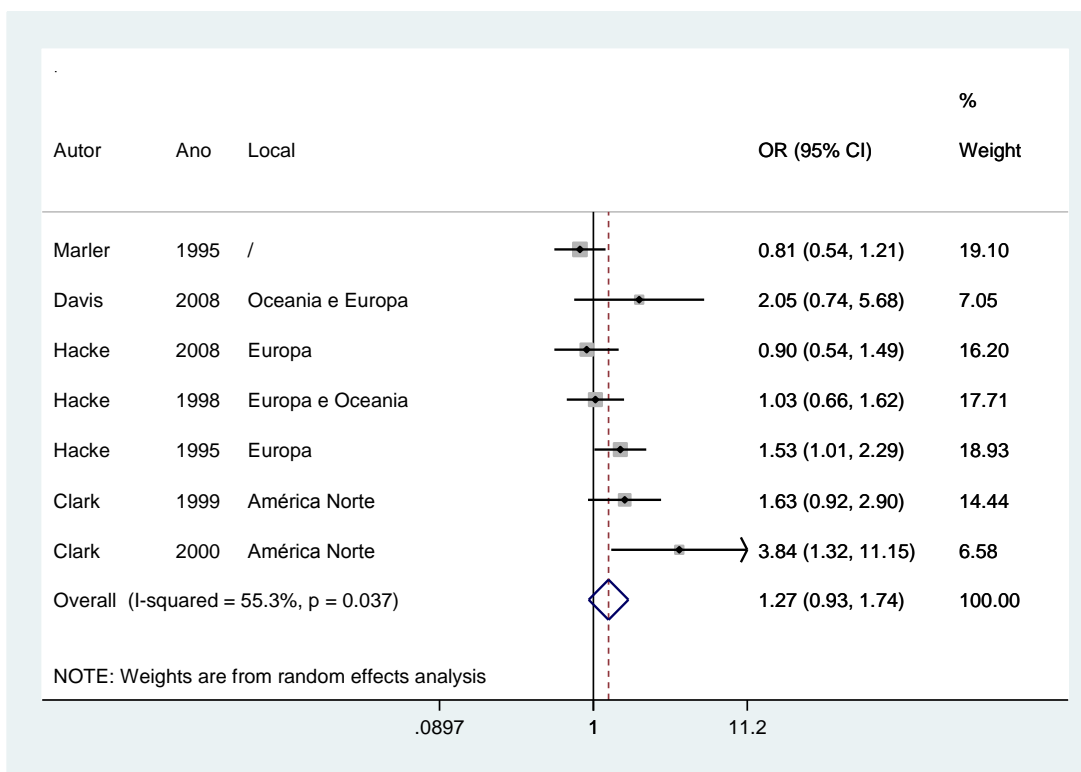
Modelo 1: par de comparações da alteplase



Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico combinado

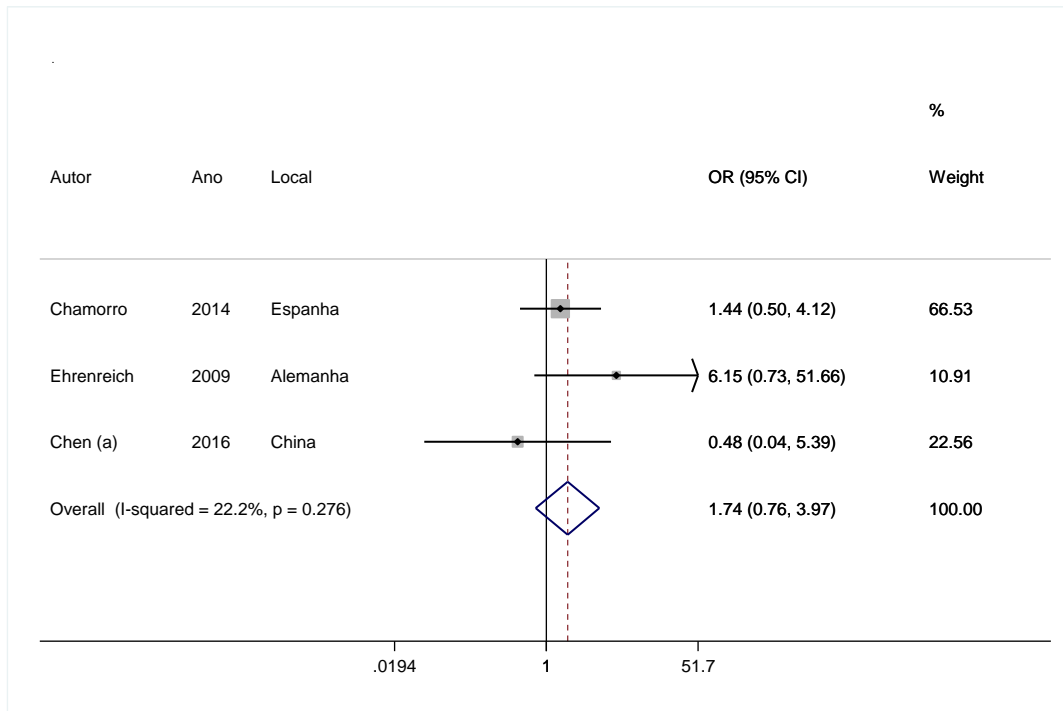


Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico em monoterapia

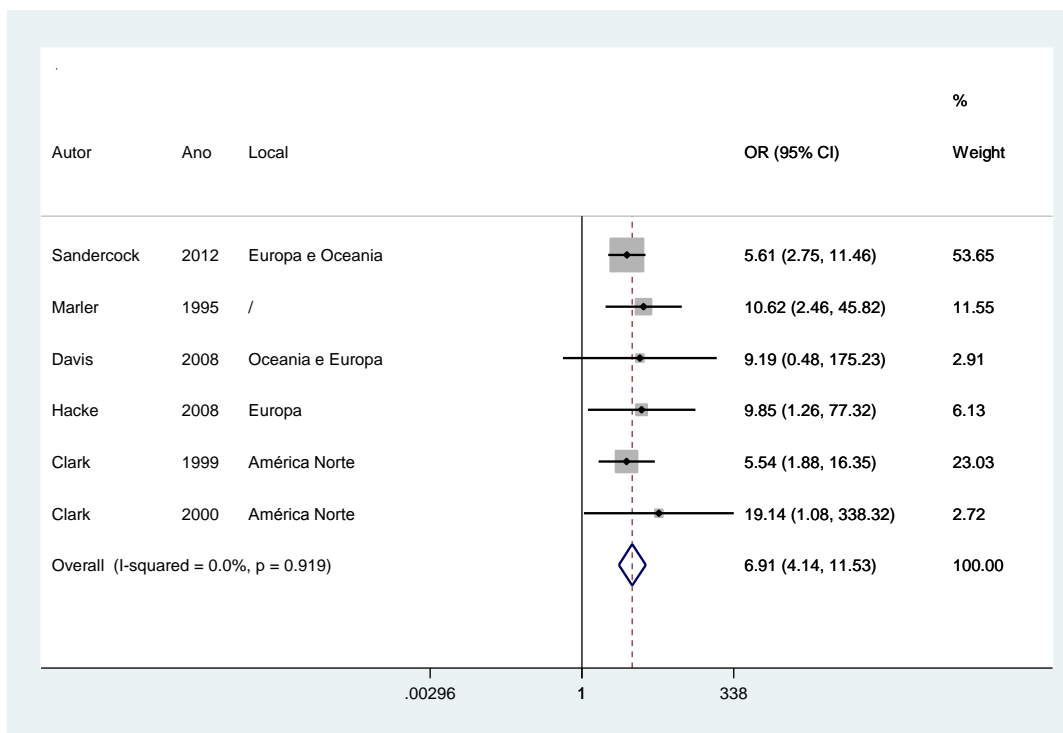


Hemorragia intracraniana sintomática

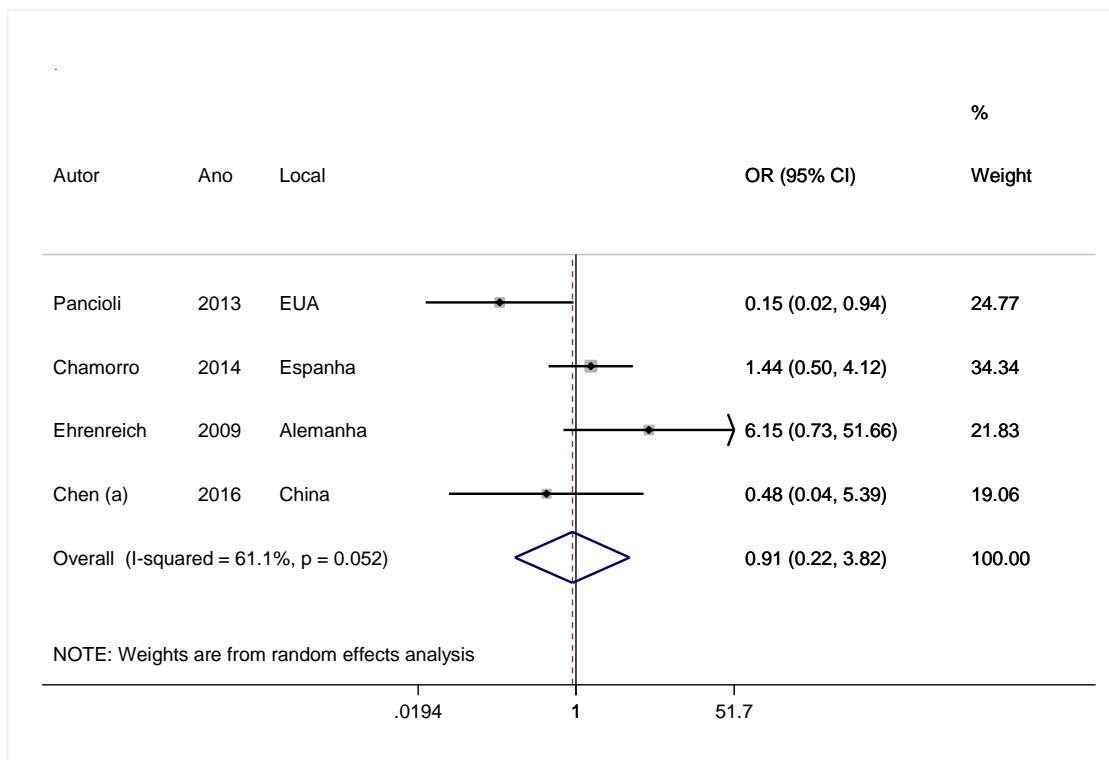
Modelo 1: par de comparações dos neuroprotetores



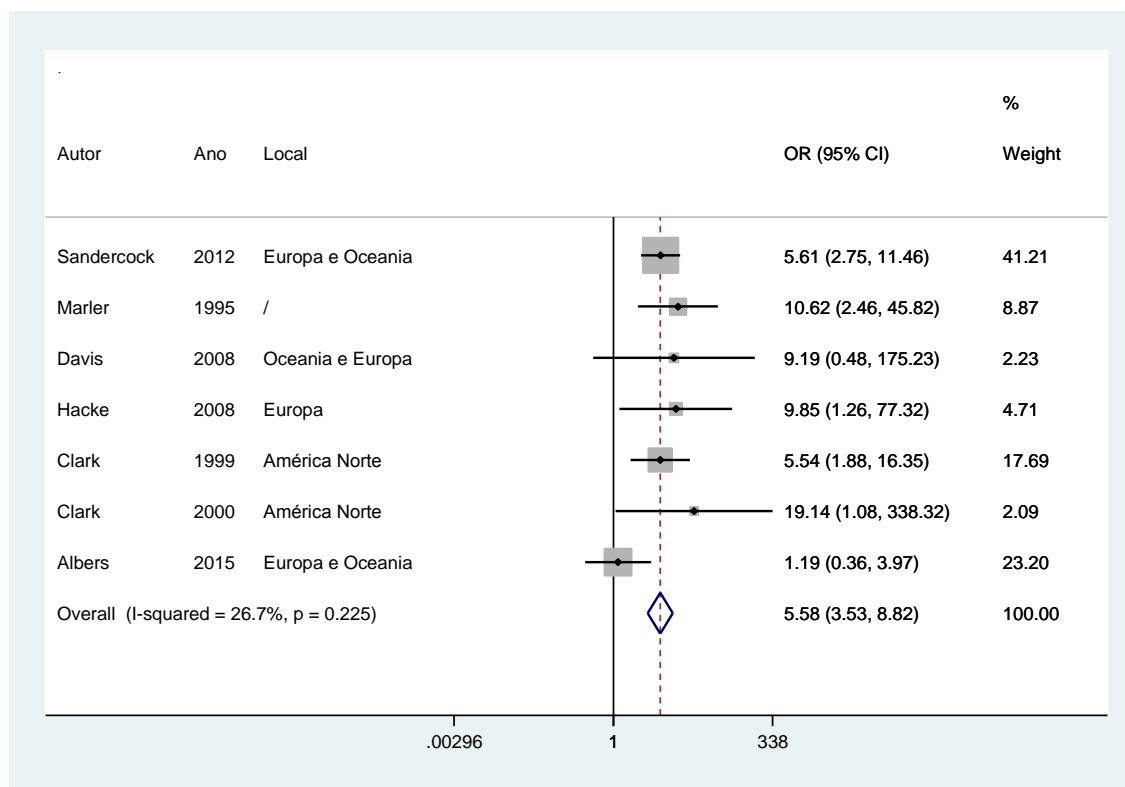
Modelo 1: par de comparações da alteplase



Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico combinado



Modelo 2: par de comparações do tratamento trombolítico em monoterapia



APÊNDICE 4. CONVERGÊNCIA DOS MODELOS VIA PRSF

Capacidade funcional mensurada como mRS ≤ 1

Modelo 1

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.3.1 (placebo, DMrtPA)	1.0007	1.0012
d.3.4 (placebo, rtPA)	1.0007	1.0013
d.4.2 (rtPA, TNKrtPA)	1.0003	1.0015
d.4.5 (rtPA, rtPA e antiagregante)	1.0009	1.0032
d.4.6 (rtPA, rtPA e imunomodulador)	1.0023	1.0058
d.4.7 (rtPA, rtPA e neuroprotetor)	1.0013	1.0016
sd.d (Random effects standard deviation)	1.0046	1.0094

Modelo 2

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.2.1 (trombolítico, placebo)	1.0006	1.0014
d.2.3 (trombolítico, trombolítico combinado)	1.0002	1.0006
sd.d (Random effects standard deviation)	1.0006	1.001

Capacidade funcional mensurada como BI > 95

Modelo 1

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.2.1 (rtPA, placebo)	1.0009	1.003
d.2.3 (rtPA, rtPA e ácido úrico)	1.0003	1.0012
d.2.4 (rtPA, rtPA e eptifibatide)	1.0008	1.0025

Modelo 2

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.2.1 (trombolítico, placebo)	0.99992	1.0001
d.2.3 (trombolítico, trombolítico combinado)	1.0006	1.0019

Mortalidade após 90 dias do AVC

Modelo 1

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.2.1 (trombolítico, placebo)	1.0009	1.0018
d.2.3 (trombolítico, trombolítico combinado)	1.0004	1.0013
sd.d (Random effects standard deviation)	1.0011	1.0034

Modelo 2

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.3.1 (rtPA, TNKrtPA)	1.0004	1.0006
d.3.2 (rtPA, placebo)	1.0004	1.0012
d.3.4 (rtPA, rtPA e antiagregante)	1.0034	1.0098
d.3.5 (rtPA, rtPA e neuroprotetor)	1.0012	1.0024
sd.d (Random effects standard deviation)	1.0017	1.0054

Hemorragia intracraniana sintomática

Modelo 1

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.3.1 (placebo, DMrtPA)	1.0002	1.0003
d.3.4 (placebo, rtPA)	1.0017	1.0028
d.4.2 (rtPA, TNKrtPA)	1.0007	1.0016
d.4.5 (rtPA, rtPA e antiagregante)	1.0009	1.0032
d.4.6 (rtPA, rtPA e neuroprotetor)	1.0002	1.0009
sd.d (Random effects standard deviation)	1.0012	1.0036

Modelo 2

Parameter	Potential scale reduction factor (PSRF)	
	Point estimate	97.5% quantile
d.2.1 (trombolítico, placebo)	1.0007	1.0023
d.2.3 (trombolítico, trombolítico combinado)	1.0005	1.0014
sd.d (Random effects standard deviation)	1.0009	1.0033

APÊNDICE 5. COMPARAÇÕES DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS

Capacidade funcional mensurada como mRS ≤ 1

Comparação das intervenções no segundo modelo para mRS≤1

placebo	1.263 (0.936, 1.754)	1.527 (0.953, 2.632)
trombolítico		1.206 (0.818, 1.841)
		trombolítico combinado

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

Capacidade funcional mensurada como BI > 95

Comparação das intervenções no primeiro modelo para BI > 95

placebo	1.205 (1.019, 1.432)	1.652 (1.096, 2.540)	1.859 (0.744, 4.660)
rtPA		1.372 (0.934, 2.035)	1.538 (0.636, 3.817)
		rtPA e ácido úrico	1.118 (0.425, 2.967)
			rtPA e eptifibatide

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

Comparação das intervenções no segundo modelo para BI > 95

placebo	1.204 (1.009, 1.437)	1.685 (1.138, 2.515)
trombolítico		1.401 (0.984, 1.993)
		trombolítico combinado

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

Mortalidade em 90 dias após o AVC

Comparação das intervenções no primeiro modelo para mortalidade

TNKrtPA	0,430 (0,097; 1,647)	0,557 (0,141; 2,056)	0,776 (0,107; 5,892)	0,644 (0,151; 2,693)
placebo		1,282 (0,898; 2,042)	1,806 (0,413; 9,160)	1,496 (0,776; 3,193)
		rtPA	1,390 (0,334; 6,594)	1,166 (0,655; 2,077)
			rtPA e antiagregante	0,837 (0,160; 3,878)
				rtPA e neuroprotetor

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

Mortalidade em 90 dias após o AVC

Comparação das intervenções no segundo modelo para mortalidade

placebo	1.275 (0.907, 1.997)	1.514 (0.845, 3.033)
trombolítico		1.184 (0.723, 1.977)
		trombolítico combinado

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

Hemorragia intracraniana sintomática

Comparação das intervenções no primeiro modelo para hemorragia intracraniana sintomática

DMrtPA	5,15 (0,11; 495,22)	0,80 (0,05; 12,93)	7,25 (0,50; 207,72)	0,97 (0,02; 98,94)	5,99 (0,25; 167,59)
	TNKrtPA	0,16 (0,01; 3,01)	1,40 (0,08; 26,86)	0,19 (0,00; 12,57)	1,14 (0,04; 26,05)
		placebo	9,04 (3,44; 47,23)	1,25 (0,05; 44,41)	7,43 (1,34; 53,36)
			rtPA	0,13 (0,01; 3,00)	0,81 (0,17; 2,57)
				rtPA e antiagregante	5,88 (0,17; 164,80)
					rtPA e neuroprotetor

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

Comparação das intervenções no segundo modelo para hemorragia intracraniana sintomática

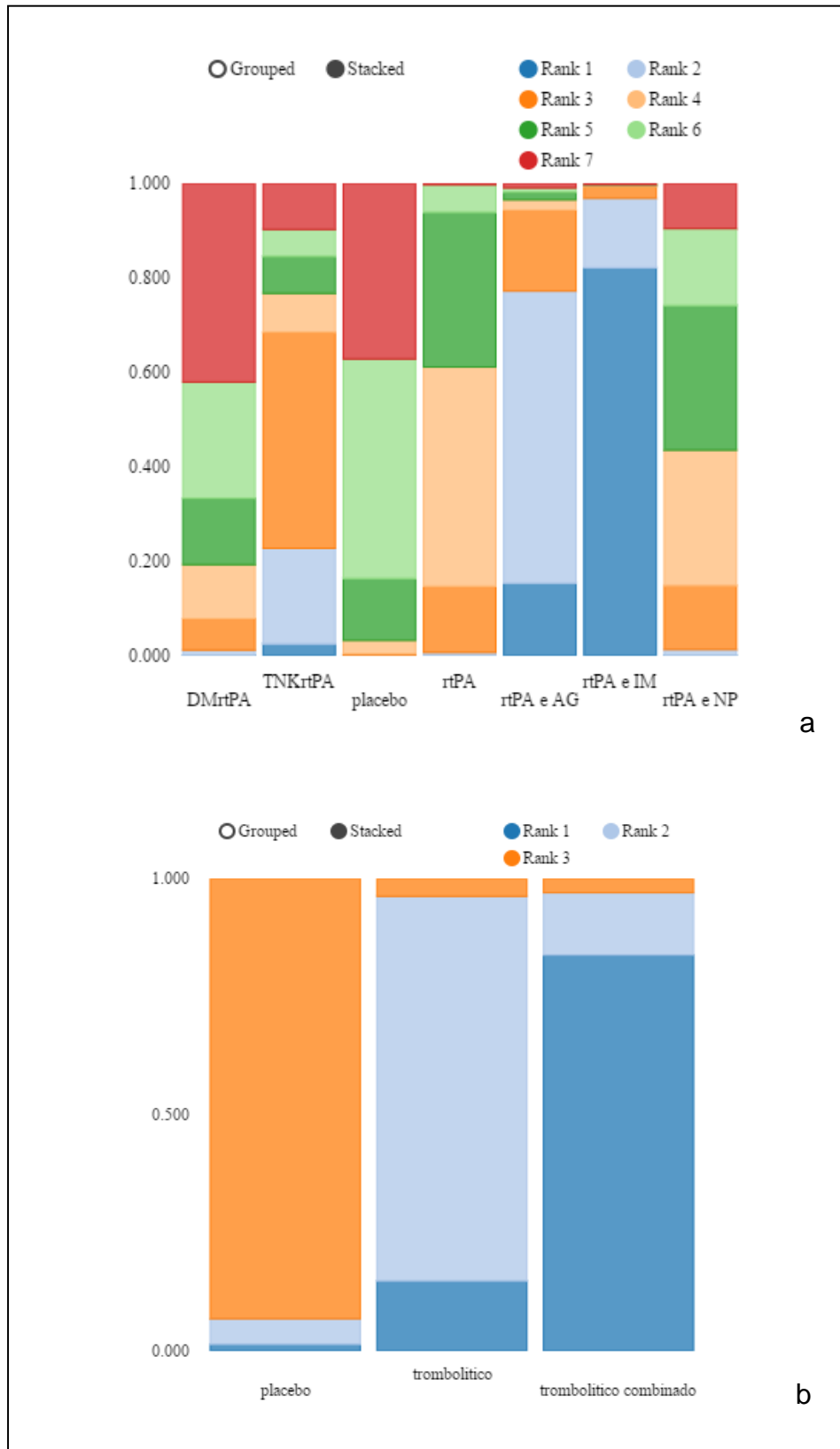
placebo	7,12 (2,40; 32,25)	4,09 (0,64; 28,93)
trombolítico		0,57 (0,12; 2,02)
		trombolítico combinado

Resultados em OR (ICr 95%), cada célula estima o efeito da intervenção da coluna contra a da linha

APÊNDICE 6. RANKING DE PROBABILIDADES

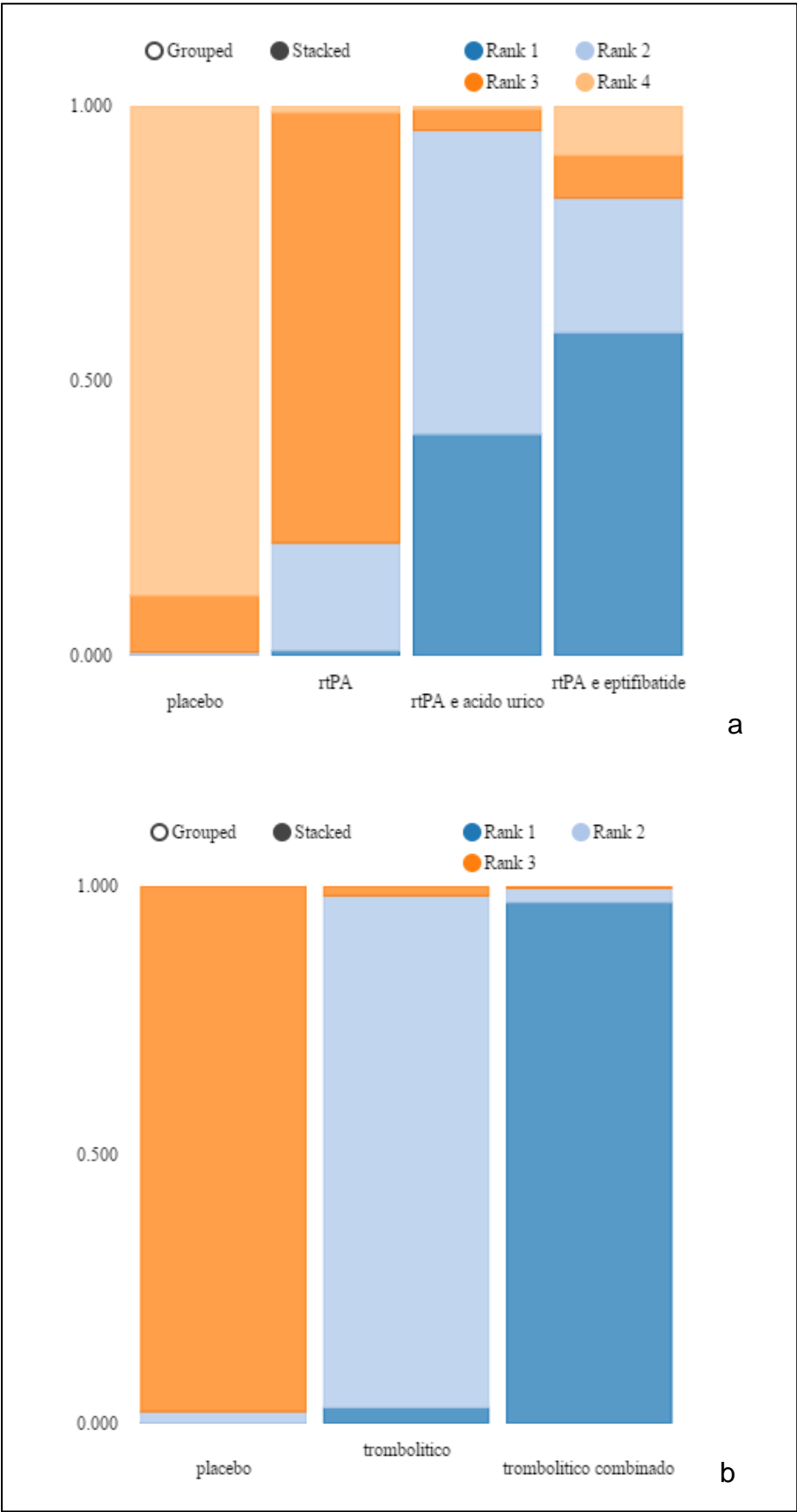
Capacidade funcional mensurada como $mRS \leq 1$

a: resultados do primeiro modelo; b: resultados do segundo modelo



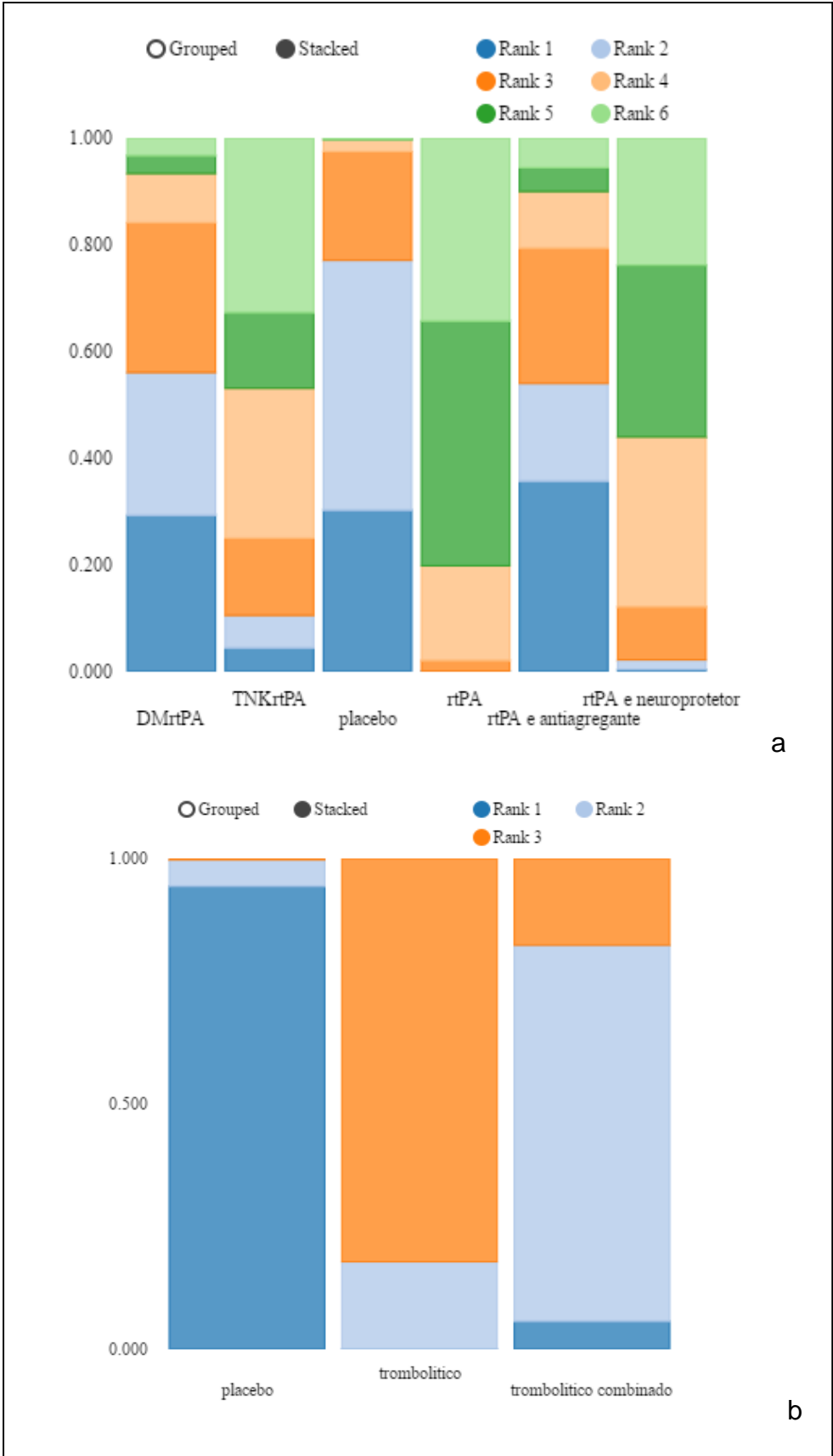
Capacidade funcional mensurada como BI > 95

a: resultados do primeiro modelo; b: resultados do segundo modelo



Hemorragia intracraniana sintomática

a: resultados do primeiro modelo; b: resultados do segundo modelo



APÊNDICE 7. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Capacidade funcional mensurada como mRS \leq 1

Rank de probabilidades do primeiro modelo

	Rank
DMrtPA	0.002
TNKrtPA	0.026
placebo	0.000
rtPA	0.000
rtPA e antiagregante	0.161
rtPA e imunomodulador	0.810
rtPA e neuroprotetor	0.001

Rank de probabilidades do segundo modelo

	Rank
placebo	0.015
trombolítico	0.082
trombolítico combinado	0.903

Capacidade funcional mensurada como BI > 95

Rank de probabilidades do primeiro modelo

	Rank
placebo	0.000
rtPA	0.007
rtPA e ácido úrico	0.414
rtPA e eptifibatide	0.579

Rank de probabilidades do segundo modelo

	Rank 1
placebo	0.000
trombolítico	0.027
trombolítico combinado	0.973

Mortalidade em 90d

Rank de probabilidades do primeiro modelo

	Rank
TNKrtPA	0.094
placebo	0.455
rtPA	0.134
rtPA e antiagregante	0.244
rtPA e neuroprotetor	0.073

Rank de probabilidade do segundo modelo

	Rank
placebo	0.665
trombolítico	0.250
trombolítico combinado	0.086

Hemorragia intracranial sintomática

Rank de probabilidades do primeiro modelo

	Rank
DMrtPA	0.289
TNKrtPA	0.044
placebo	0.278
rtPA	0.000
rtPA e antiagregante	0.386
rtPA e neuroprotetor	0.003

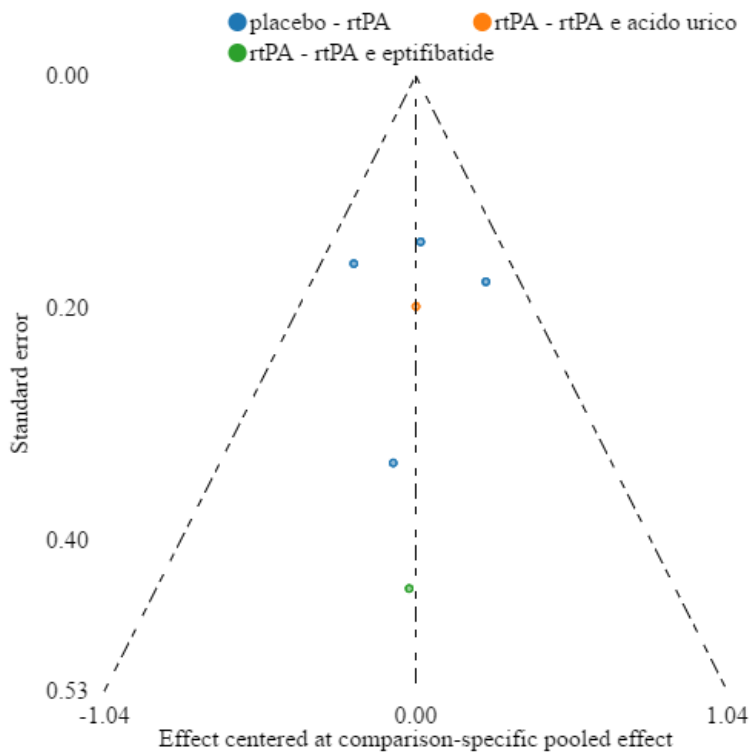
Rank de probabilidades do segundo modelo

	Rank
placebo	0.924
trombolítico	0.002
trombolítico combinado	0.075

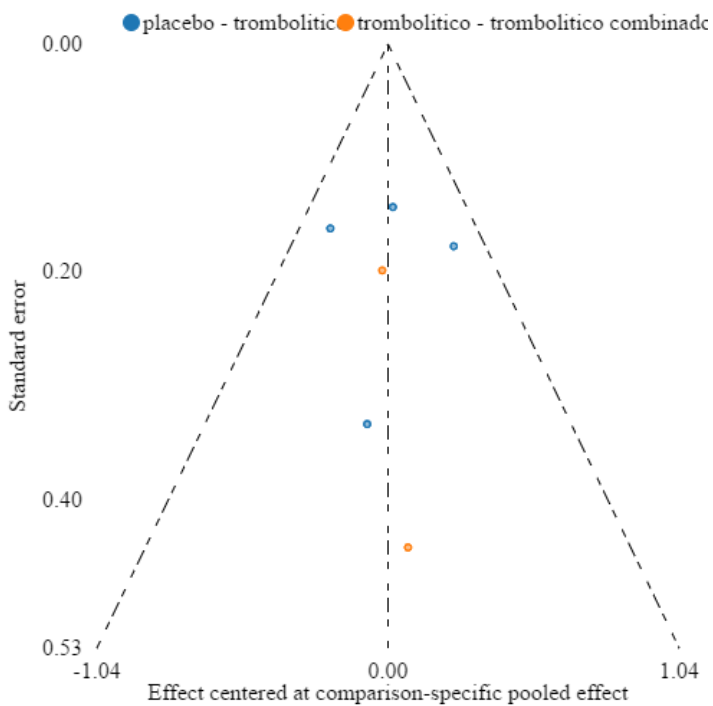
APÊNDICE 8. GRÁFICOS DE FUNIL

Capacidade funcional mensurada como BI > 95

a: resultados do primeiro modelo; b: resultados do segundo modelo



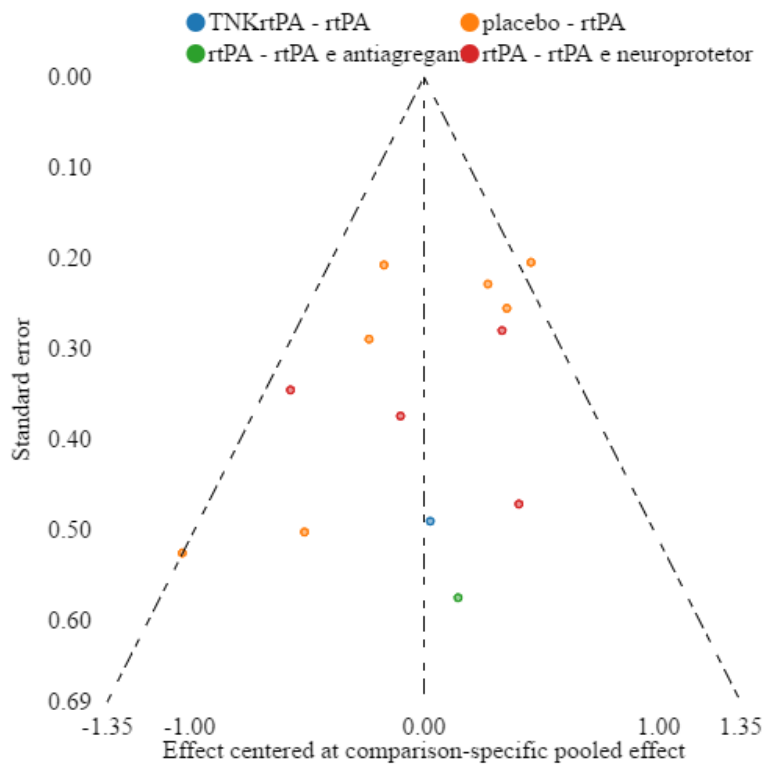
a



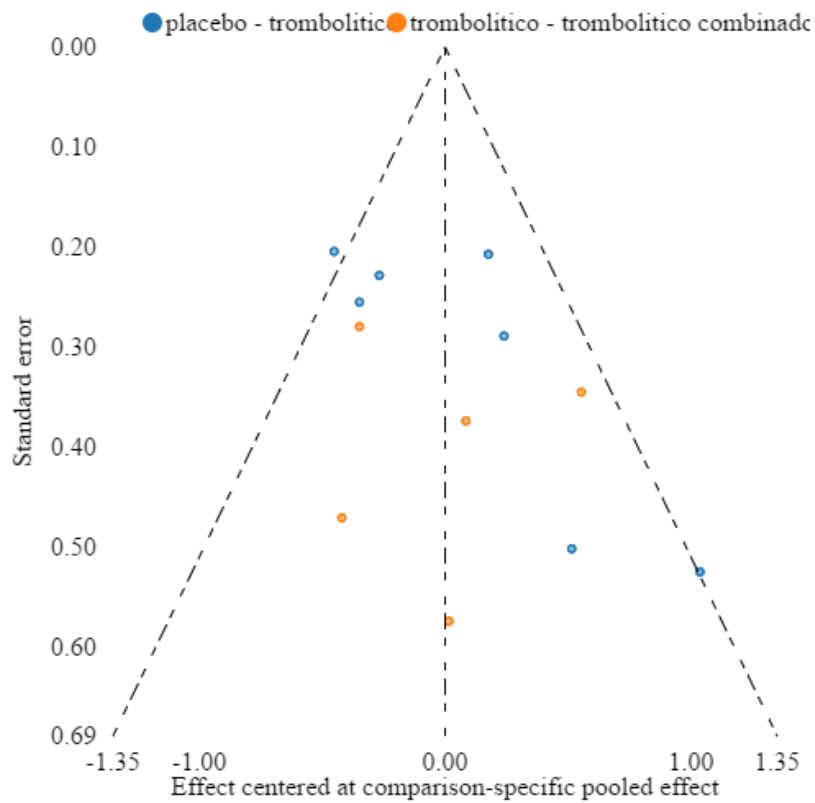
b

Mortalidade após 90 dias do AVC

a: resultados do primeiro modelo; b: resultados do segundo modelo



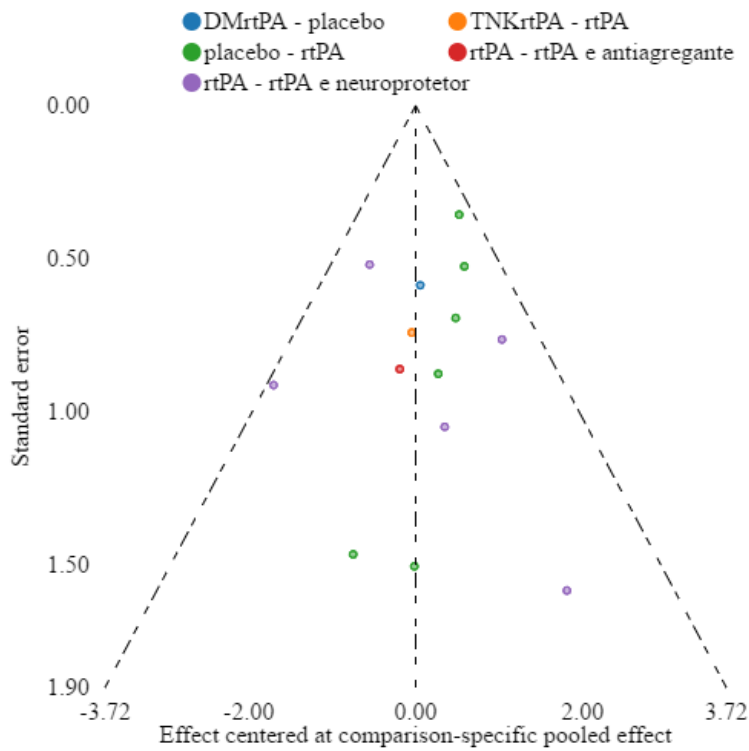
a



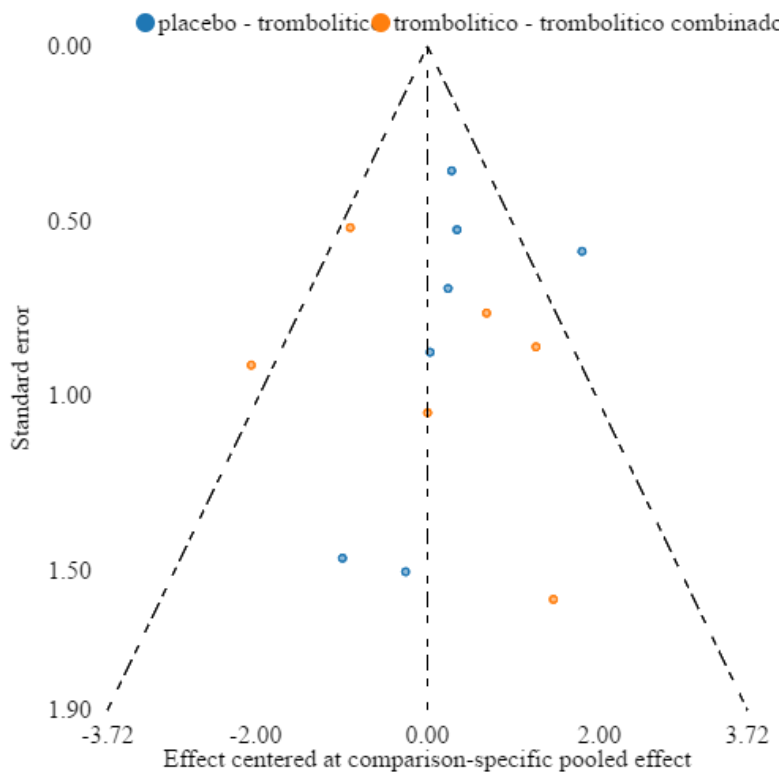
b

Hemorragia intracraniana sintomática

a: resultados do primeiro modelo; b: resultados do segundo modelo



a



b