

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MACEIÓ

CURSO DE MEDICINA

JOSÉ MARIO DE SOUZA LESSA

MALU GOMES DE BARROS THORP

**EVIDÊNCIAS DA EFICÁCIA TROMBOLÍTICA DA TENECTEPLASE NO
TRATAMENTO AGUDO DO AVC ISQUÊMICO**

Maceió, AL

2024

EVIDÊNCIAS DA EFICÁCIA TROMBOLÍTICA DA TENECTEPLASE NO TRATAMENTO AGUDO DO AVC ISQUÊMICO

JOSÉ MARIO DE SOUZA LESSA

MALU GOMES DE BARROS THORP

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de medicina, do Centro Universitário de Maceió (UNIMA), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Daniela Martins Lessa Barreto

Aprovado em: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a)

Profa. Dra. Daniela Martins Lessa Barreto

Membro da banca (1)

Profa. Dra. Fernanda Thaysa Avelino dos Santos Rocha

Membro da banca (2)

Profa. Dra. Thays Fernanda Avelino Novaes

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é uma condição neurológica grave, responsável por alta mortalidade e impacto significativo na qualidade de vida. A trombólise com Alteplase é amplamente utilizada no tratamento do AVC isquêmico agudo, mas avanços na busca por terapias mais eficazes e práticas levaram à introdução da Tenecteplase como alternativa promissora. A Tenecteplase destaca-se por vantagens farmacológicas, como meia-vida prolongada e administração em dose única em bolus, o que simplifica seu uso em emergências. Este estudo avaliou a eficácia e segurança da Tenecteplase em comparação à Alteplase, por meio de uma revisão de artigos publicados entre 2019 e 2024. Os desfechos analisados incluíram redução da mortalidade, complicações hemorrágicas e vantagens na administração. Os resultados indicam que a Tenecteplase apresenta eficácia semelhante à Alteplase, com potencial para substituí-la em certos contextos clínicos devido à sua praticidade e possível menor risco de complicações. No entanto, embora promissora, a evidência atual ainda não é suficiente para justificar uma mudança ampla no padrão de tratamento. Estudos adicionais, especialmente ensaios clínicos randomizados com maior diversidade de pacientes, são necessários para confirmar sua superioridade, avaliar sua segurança e definir sua aplicação em diferentes cenários clínicos. Assim, a Tenecteplase surge como uma inovação importante, mas que requer mais estudos antes de ser plenamente incorporada na prática clínica.

Palavras-chave: AVC isquêmico, Tenecteplase, Alteplase, trombólise.

ABSTRACT

Ischemic stroke is a severe neurological condition associated with high mortality and significant impact on quality of life. Thrombolysis with Alteplase is widely used in the treatment of acute ischemic stroke, but advancements in the search for more effective and practical therapies have led to the introduction of Tenecteplase as a promising alternative. Tenecteplase stands out due to pharmacological advantages, such as a prolonged half-life and single-dose bolus administration, which simplifies its use in emergencies. This study evaluated the efficacy and safety of Tenecteplase compared to Alteplase through an integrative review of articles published between 2019 and 2024. The outcomes analyzed included mortality reduction, hemorrhagic complications, and administration advantages. Results indicate that Tenecteplase has comparable efficacy to Alteplase, with potential to replace it in certain clinical contexts due to its practicality and possibly lower risk of complications. However, while promising, current evidence is insufficient to justify a widespread change in the treatment standard. Further research, particularly randomized clinical trials with a broader range of patients, is required to confirm its superiority, assess its safety, and define its application in different clinical scenarios. Thus, Tenecteplase emerges as an important innovation, but additional studies are needed before it can be fully adopted in clinical practice.

Keywords: Ischemic stroke, Tenecteplase, Alteplase, thrombolysis.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2.	METODOLOGIA	7
3.	RESULTADOS.....	8
4.	DISCUSSÃO.....	11
5.	CONCLUSÃO	15
	REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em nível global, com o AVC isquêmico representando cerca de 85% dos casos. De acordo com a literatura, o AVC isquêmico ocorre quando um vaso sanguíneo que fornece sangue ao cérebro é bloqueado por um coágulo, também chamado de trombo, resultando na privação de oxigênio e nutrientes nas áreas cerebrais supridas por esse vaso. Sem intervenção imediata, a falta de fluxo sanguíneo causa a morte celular, levando a déficits neurológicos permanentes ou, em muitos casos, à morte do paciente (Hui; Tadi; Patti; 2023).

O AVC isquêmico é caracterizado pela interrupção do fluxo sanguíneo cerebral devido à obstrução de uma artéria, geralmente causada por trombos que se formam no local (trombose) ou se deslocam de outra parte do corpo (êmbolos). Esse tipo de AVC pode ser classificado com base na localização e no mecanismo subjacente da oclusão vascular, como trombose de grandes artérias, oclusão de pequenos vasos ou embolia cardioembólica. (Guzik; Bushnell, 2017).

A Alteplase tem sido amplamente utilizada como tratamento padrão para o AVC isquêmico desde sua aprovação pelo FDA em 1996. Estudos demonstram que a Alteplase é eficaz em dissolver coágulos, melhorando significativamente as chances de recuperação funcional dos pacientes tratados dentro da janela terapêutica. Em um estudo de referência, pacientes que receberam Alteplase dentro de três horas após o início dos sintomas apresentaram melhores desfechos neurológicos e menor mortalidade a longo prazo em comparação com aqueles que não receberam a trombólise (Li, et al., 2022).

No entanto, a Alteplase também apresenta algumas limitações importantes. Entre as complicações mais significativas está o risco de hemorragia intracerebral, uma complicaçāo grave que pode ocorrer em até 6% dos pacientes tratados. Essa complicaçāo pode agravar o quadro clínico e, em alguns casos, ser fatal. Além disso, a eficácia da Alteplase diminui consideravelmente após o limite de 4,5 horas, o que torna crucial o início precoce da terapia (Rabinstein; Golombievska; Biller, 2020).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo comparar a eficácia do trombolítico tenecteplase no tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo.

2. METODOLOGIA

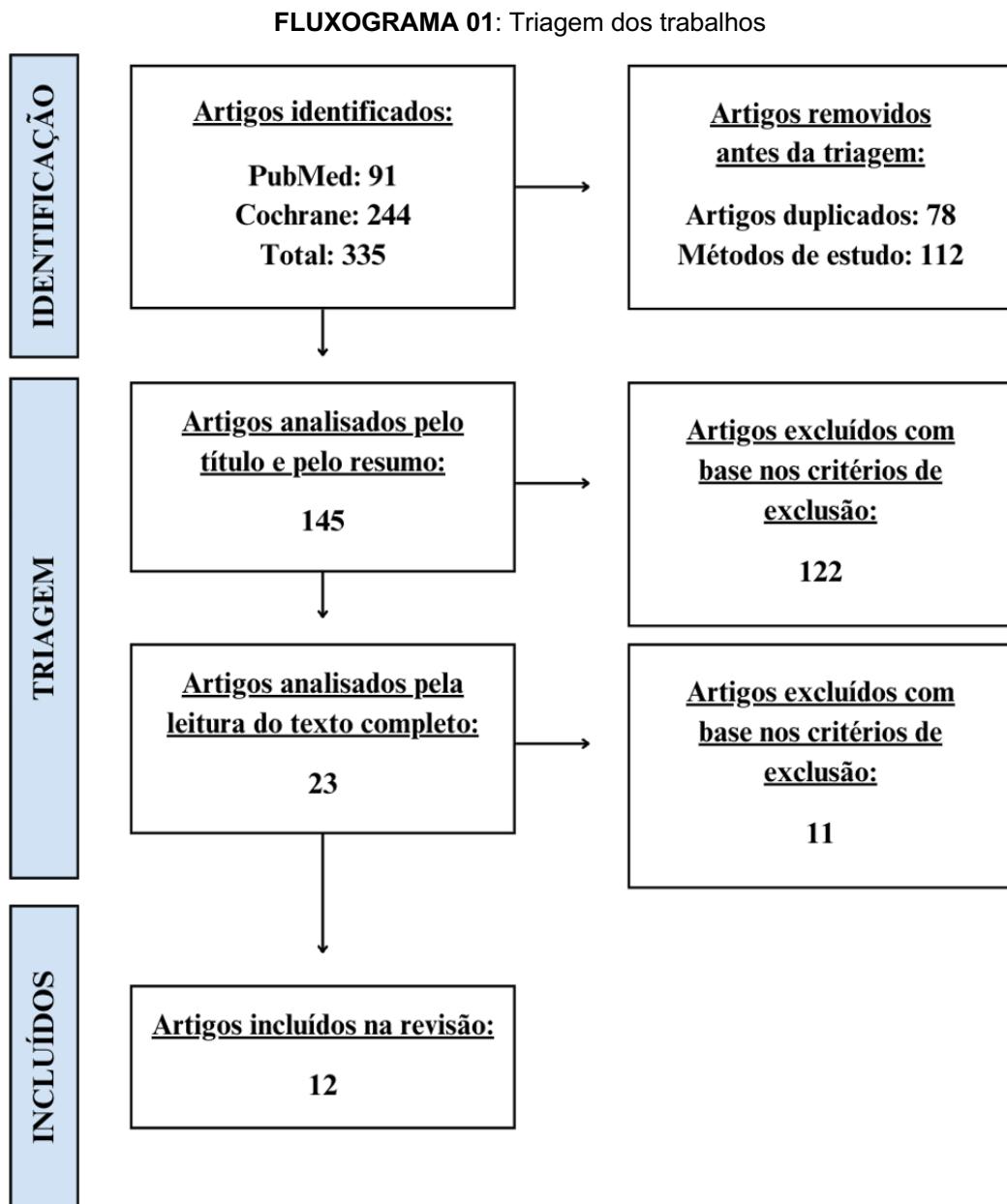
Este estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura, com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança das terapias trombolíticas com Tenecteplase e Alteplase no tratamento de AVC isquêmico agudo. A questão central da pesquisa foi formulada utilizando a estrutura PICO (População – Pacientes com AVC isquêmico com tempo de início dos sintomas < 4,5h, Intervenção – Trombólise com Tenecteplase, Comparação – Trombólise com Alteplase e Desfecho – Resultados funcionais, avaliados pela Escala de Rankin após 90 dias e taxa de complicações hemorrágicas). Em vista disso, foi realizado o questionamento: Em pacientes com AVC isquêmico, a Tenecteplase é mais eficaz e segura do que a Alteplase no tratamento agudo?

Os critérios de inclusão adotados neste estudo consideraram ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais, como coorte e caso-controle, que abordassem pacientes diagnosticados com AVC isquêmico em tratamento no contexto agudo da condição. A intervenção principal foi o uso de Tenecteplase como terapia trombolítica, com comparações diretas entre Tenecteplase e Alteplase. Os desfechos analisados incluíram a eficácia, medida pelos resultados funcionais através da Escala de Rankin após 90 dias, e segurança, considerando taxas de complicações hemorrágicas e mortalidade. Foram incluídos estudos publicados entre 2019 e 2024, disponíveis em inglês e português.

Por outro lado, os critérios de exclusão eliminaram relatos de caso, estudos editoriais e comentários sem análise clínica direta. Também foram excluídos trabalhos que tratassem do uso de Tenecteplase no contexto de outra condição clínica, bem como, aqueles que abordassem o uso de outros trombolíticos no AVC isquêmico. Trabalhos em que o início dos sintomas foi maior que 4,5h e que selecionavam população específicas também foram excluídos. Além disso, para assegurar a validade estatística, foram excluídos estudos com amostras pequenas (≤ 50 pacientes), bem como publicações anteriores a 2018, mantendo o foco na literatura mais recente.

A busca foi realizada no PubMed e Cochrane Library. Foram utilizados os descritores “Tenecteplase” e “Stroke”, associados ao operador booleano AND. Os seguintes filtros sobre o tipo de estudo foram ativados durante a busca: ensaio

clínico, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática e meta-análise. Todos os artigos encontrados foram importados para um gerenciador de referências, onde passaram pela triagem, demonstrada no Fluxograma 1.



3. RESULTADOS

Os estudos selecionados foram analisados quanto à eficácia e segurança das intervenções, organizando os resultados em uma tabela de extração. Foram observados e comparados o tipo de estudo, o objetivo, os principais resultados e a conclusão.

TABELA 01: Análise e extração de dados

Autores e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo do Estudo	Principais Resultados	Conclusão
LI, G. et al. (2022)	Revisão narrativa	Examinar desafios e oportunidades no uso de Tenecteplase em AVC isquêmico.	A Tenecteplase mostra-se promissora, mas ainda há desafios em termos de padronização e estudos conclusivos.	Sugere mais estudos comparativos de longo prazo para confirmar a eficácia.
MURPHY, L. R. et al. (2023)	Estudo de coorte retrospectivo	Comparar mortalidade e complicações hemorrágicas entre Tenecteplase e Alteplase em AVC agudo.	Tenecteplase apresentou taxas de complicações semelhantes, mas com menor mortalidade em alguns subgrupos.	A Tenecteplase pode ser uma alternativa segura, mas precisa de mais evidências.
MOSCONI, M. G.; PACIARONI, M. (2022)	Revisão narrativa	Discutir o presente e o futuro das terapias para AVC isquêmico.	Novos agentes trombolíticos estão sendo estudados, com Tenecteplase mostrando potencial promissor.	A Tenecteplase é uma das terapias emergentes mais viáveis, especialmente com inovações futuras.
GEORGIOS TSIVGOULIS et al. (2023)	Revisão narrativa	Avaliar o status atual e as perspectivas futuras da trombólise para o AVC.	Tenecteplase apresenta vantagens em certos cenários clínicos, mas faltam estudos de longo prazo.	O estudo conclui que a Tenecteplase é promissora, com necessidade de mais estudos para recomendações práticas.
MA, P. et al. (2022)	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Comparar a eficácia e segurança da tenecteplase versus alteplase no AVC isquêmico agudo	Tenecteplase na dose de 0,25 mg/kg teve resultados funcionais superiores ao alteplase após 90 dias. Não houve diferenças significativas para doses de 0,1 mg/kg e 0,4 mg/kg	Tenecteplase na dose de 0,25 mg/kg mostrou-se uma alternativa eficaz e segura ao alteplase no AVC isquêmico, com bons resultados funcionais
ROALDSEN, M. B. et al. (2023)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar se o tratamento com tenecteplase em até 4,5 horas após o "wake-up stroke" melhora o desfecho	A tenecteplase não melhorou significativamente o desfecho funcional (mRS) em 90 dias em comparação ao	A tenecteplase não mostrou benefícios clínicos superiores em pacientes com "wake-up stroke" selecionados por TC sem contraste,

		funcional em pacientes com AVC isquêmico	grupo controle. As taxas de hemorragia intracraniana e mortalidade foram semelhantes entre os grupos.	sugerindo que seu uso nesse cenário é questionável.
LI, S. et al. (2021)	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	Avaliar a segurança e a eficácia da tenecteplase em comparação com a alteplase em pacientes com AVC isquêmico agudo.	O estudo demonstrou que a tenecteplase não foi inferior à alteplase em termos de segurança e eficácia. Houve uma taxa de recanalização semelhante, sem aumento de eventos adversos graves.	A tenecteplase é uma alternativa viável à alteplase no tratamento do AVC isquêmico agudo, com eficácia comparável e perfil de segurança aceitável.
MENG, X. et al. (2024)	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado	Avaliar a não inferioridade da tenecteplase em relação à alteplase no AVC isquêmico agudo.	A eficácia foi semelhante entre os grupos, com resultados funcionais excelentes (mRS 0-1) em 90 dias, e segurança similar em termos de hemorragia.	Tenecteplase foi não inferior à alteplase para o tratamento do AVC isquêmico, sendo considerada uma alternativa viável em condições semelhantes.
WANG, Y. et al. (2023)	Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado,	Avaliar a não inferioridade da tenecteplase em comparação à alteplase em pacientes com AVC isquêmico agudo elegíveis para trombólise intravenosa, mas sem indicação para trombectomia endovascular.	A taxa de desfecho funcional favorável (mRS 0-1) em 90 dias foi de 62% para tenecteplase e 58% para alteplase, cumprindo o critério de não inferioridade. A taxa de hemorragia intracraniana sintomática foi de 2% em ambos os grupos, e a mortalidade foi de 7% para tenecteplase e 5% para alteplase.	A tenecteplase (0,25 mg/kg) mostrou-se não inferior à alteplase em termos de eficácia e segurança em pacientes com AVC isquêmico, apoiando seu uso como alternativa ao tratamento padrão.

MENON, B. K. et al. (2022)	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Comparar a eficácia do tenecteplase e do alteplase no AVC isquêmico agudo,	Tenecteplase (0,25 mg/kg) mostrou-se não inferior ao alteplase no desfecho funcional (mRS 0-1) em 90 dias. Taxas de hemorragia intracerebral e mortalidade foram semelhantes entre os grupos.	Tenecteplase é uma alternativa viável ao alteplase, devido à administração em dose única e conveniência clínica.
MUIR, K. W. et al. (2024)	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia e segurança da tenecteplase versus alteplase em pacientes com AVC isquêmico agudo tratados dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas	A tenecteplase não demonstrou superioridade em relação à alteplase nos desfechos funcionais aos 90 dias. As taxas de hemorragia intracraniana sintomática foram semelhantes entre os grupos.	A tenecteplase não apresentou benefícios adicionais em comparação com a alteplase no tratamento do AVC isquêmico agudo dentro da janela de 4,5 horas.
ROSE, D. et al. (2023)	Revisão sistemática e meta-análise	Comparar as complicações associadas ao uso intravenoso de tenecteplase versus alteplase no tratamento do AVC isquêmico agudo	A análise indicou que a tenecteplase está associada a uma menor incidência de hemorragia intracraniana sintomática em comparação com a alteplase. Além disso, não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos.	A tenecteplase pode ser uma alternativa mais segura à alteplase no tratamento do AVC isquêmico agudo, devido à menor taxa de complicações hemorrágicas, sem aumento na mortalidade.

Fonte: Lessa; Thorp; Barreto, 2024.

4. DISCUSSÃO

Os estudos selecionados foram analisados quanto à eficácia e segurança das intervenções, organizando os resultados em uma tabela de extração. Foram observados e comparados o tipo de estudo, o objetivo, os principais resultados e a conclusão.

Os resultados encontrados na literatura mostram que a Tenecteplase, em comparação com a Alteplase, apresenta resultados promissores no tratamento do AVC isquêmico, especialmente em termos de recanalização rápida e redução da necessidade de intervenções complementares, como a trombectomia mecânica (Menon, *et al.*, 2022; Meng, *et al.*, 2024; Ma, *et al.*, 2022). Ensaios como o EXTEND-IA TNK e o estudo de Li *et al.* (2021) destacam que pacientes tratados com Tenecteplase demonstraram taxas mais elevadas de reperfusão antes da trombectomia, em comparação aos tratados com Alteplase.

Um dos principais desfechos analisados para avaliar a eficácia de agentes trombolíticos é a taxa de recanalização, ou seja, a capacidade de dissolver o coágulo e restabelecer o fluxo sanguíneo no cérebro. Estudos como o de Ma *et al.* (2022) reportaram que a Tenecteplase mostrou uma taxa de reperfusão significativamente superior em comparação à Alteplase. Além disso, Roaldsen *et al.* (2023), em seu ensaio clínico multicêntrico, corroboraram esses achados ao observar que, entre os pacientes que receberam Tenecteplase, houve uma taxa mais alta de recanalização precoce, quando comparada à Alteplase. Esses resultados sugerem que a Tenecteplase, devido à sua ação mais rápida e eficaz, pode ser uma alternativa preferencial, especialmente em casos onde o tempo é um fator crítico para a preservação do tecido cerebral.

Assim, o uso de Tenecteplase foi associado a uma chance 15% maior de recuperação funcional favorável, em comparação com a Alteplase. Esses resultados reforçam a hipótese de que a Tenecteplase pode proporcionar uma recuperação mais rápida e eficaz em alguns subgrupos de pacientes, o que pode ser uma vantagem significativa no manejo clínico do AVC isquêmico (Li, *et al.*, 2022).

O ensaio de Tsivgoulis *et al.* (2023), por exemplo, não encontrou diferenças estatisticamente significativas na recuperação funcional entre Tenecteplase e Alteplase, embora a Tenecteplase tenha apresentado uma leve tendência à maior taxa de reperfusão precoce. Isso sugere que, enquanto a Tenecteplase pode ter vantagens em certos parâmetros, como a rapidez de recanalização, sua superioridade global em relação à Alteplase ainda necessita de mais estudos para ser estabelecida de maneira conclusiva.

A comparação direta entre os dois agentes trombolíticos também foi analisada no estudo de Murphy *et al.* (2023), que observou que, embora ambos os fármacos

apresentem taxas semelhantes de recuperação funcional, a Tenecteplase tem a vantagem de uma administração mais simples e rápida, o que pode facilitar o manejo em ambientes de emergência. Este aspecto pode ser crucial em hospitais com recursos limitados, onde o tempo para administrar a terapia trombolítica é um fator determinante.

Murphy *et al.* (2023) observaram que tanto Tenecteplase quanto Alteplase apresentaram taxas semelhantes de HIC, sem diferenças estatisticamente significativas. Contudo, o estudo de Li *et al.* (2021), em um ensaio multicêntrico randomizado, sugeriu que a Tenecteplase pode ter um perfil de segurança ligeiramente melhor em relação à hemorragia sintomática. A taxa de HIC foi de 3,7% no grupo tratado com Tenecteplase, comparada a 5,2% no grupo da Alteplase, indicando uma possível vantagem da Tenecteplase em termos de segurança.

Além disso, o estudo TWIST de Roaldsen *et al.* (2023), que avaliou pacientes com wake-up stroke, relatou taxas de HIC comparáveis entre os dois fármacos, o que sugere que, mesmo em cenários clínicos mais desafiadores, a Tenecteplase é tão segura quanto a Alteplase.

A principal vantagem da Tenecteplase em relação à Alteplase reside em sua administração mais simples. Enquanto a Alteplase requer infusão contínua por um período de uma hora, a Tenecteplase pode ser administrada em bolus único, o que facilita o manejo clínico e pode ser determinante em situações de emergência onde o tempo é crítico (Menon, *et al.*, 2022).

Apesar das vantagens, a Tenecteplase também apresenta algumas desvantagens. Embora os estudos iniciais sugiram um perfil de segurança ligeiramente superior, como observado em Li *et al.* (2021), não há uma confirmação definitiva de sua superioridade sobre a Alteplase em termos de segurança a longo prazo. Tsivgoulis *et al.* (2023), por exemplo, não encontraram diferenças significativas entre os dois trombolíticos no que diz respeito à mortalidade por todas as causas, indicando que ambos os agentes podem ter riscos semelhantes de complicações fatais.

Roaldsen *et al.* (2023) destacam que, embora a Tenecteplase tenha se mostrado segura em pacientes com "wake-up stroke", mais estudos são necessários para avaliar sua segurança em outras populações, como idosos, pacientes com AVC de grande volume ou aqueles que apresentam múltiplas

comorbidades. A aplicação generalizada da Tenecteplase depende da obtenção de mais dados clínicos nesses contextos.

Em termos de vantagens, a Alteplase ainda é considerada o trombolítico padrão, sendo amplamente estudada e utilizada por mais de duas décadas no tratamento do AVC isquêmico. Sua eficácia é bem documentada, e há uma vasta quantidade de dados a respeito de seu perfil de segurança em diversos cenários clínicos (HUI, *et al.*, 2017). Além disso, a Alteplase continua sendo a escolha preferencial em muitos hospitais, devido à sua ampla aceitação e experiência clínica acumulada.

Essas divergências podem ser atribuídas a diferentes metodologias, tamanhos amostrais e critérios de inclusão/exclusão entre os ensaios clínicos. O estudo de Murphy *et al.* (2023), por exemplo, destacou que as populações de pacientes variam significativamente entre os ensaios, o que pode afetar os resultados. Além disso, a variação nos tempos de administração da terapia trombolítica (tempo porta-agulha) e nos protocolos de imagem cerebral utilizados para selecionar os pacientes também pode influenciar os desfechos.

Estudos recentes, como o TRACE de Li *et al.* (2021), reforçam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados, com poder estatístico adequado, para confirmar a superioridade da Tenecteplase em todos os desfechos analisados. Enquanto isso, tanto a Tenecteplase quanto a Alteplase permanecem opções viáveis, com vantagens e desvantagens que devem ser cuidadosamente avaliadas pelos clínicos em cada caso específico.

No estudo de Meng *et al.* (2024), os pesquisadores concluíram que a tenecteplase não foi inferior à alteplase em termos de recuperação funcional em 90 dias, sugerindo uma alternativa viável com vantagens práticas, como a administração em bolus único, que pode acelerar o atendimento. Esses resultados sustentam a hipótese de que a tenecteplase pode simplificar o tratamento emergencial, embora mais pesquisas sejam necessárias para consolidar essa evidência em diferentes contextos clínicos.

Wang *et al.* (2023) fornecem evidências sólidas sobre a eficácia e segurança da tenecteplase em comparação à alteplase para o tratamento do AVC isquêmico agudo. Esse ensaio clínico multicêntrico, realizado com uma grande população na China, mostrou que a tenecteplase, na dose de 0,25 mg/kg, não foi inferior à alteplase em desfechos funcionais após 90 dias, com uma taxa de recuperação

funcional de 62% versus 58% para a alteplase. Além disso, as taxas de eventos adversos, como hemorragia intracraniana sintomática, foram semelhantes entre os grupos, reforçando o perfil de segurança da tenecteplase. Esses resultados corroboram outras investigações que indicam a tenecteplase como uma alternativa promissora à alteplase, destacando ainda a vantagem prática de sua administração em dose única.

A análise dos estudos revisados revela algumas divergências importantes no que diz respeito à superioridade da Tenecteplase sobre a Alteplase. Enquanto o estudo de Ma *et al.* (2022) demonstrou resultados funcionais superiores após 90 dias, todos os outros estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas em desfechos primários, como a taxa de recuperação funcional e mortalidade.

5. CONCLUSÃO

A revisão de literatura realizada neste trabalho conclui que a Tenecteplase tem potencial significativo como terapia trombolítica no AVC isquêmico agudo, especialmente em comparação à Alteplase. A análise sugere que sua eficácia é similar à da Alteplase, com vantagens como a administração em bolus único, facilitando seu uso em emergências. Quanto à segurança, os estudos indicam que o perfil de complicações hemorrágicas da Tenecteplase é comparável ao da Alteplase, embora varie conforme a população e o contexto clínico, como em pacientes com "wake-up stroke" ou em trombectomia, que podem se beneficiar mais da Tenecteplase. Apesar disso, há divergências nos estudos sobre segurança em populações específicas e risco de hemorragias, o que ressalta a necessidade de mais pesquisas controladas e multicêntricas. Assim, a Tenecteplase se apresenta como uma alternativa viável à Alteplase, embora sua superioridade exija mais evidências. Pesquisas futuras devem focar na otimização da seleção de pacientes e na avaliação dos impactos da Tenecteplase em desfechos a longo prazo no AVC isquêmico.

REFERÊNCIAS

1. CAMPBELL, B. C. V.; MITCHELL, P. J.; CHERNYSHEV, O. Y. et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 17, p. 1573–1582, abr. 2018.
2. GEORGIOS, T.; VEMMOS, K.; TZORAKOULIS, E. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. **The Lancet**, v. 22, n. 5, p. 418–429, maio 2023.
3. GUZIK, A.; BUSHNELL, C. Stroke epidemiology and risk factor management. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 23, n. 1, p. 15–39, fev. 2017.
4. HUI, C.; TADI, P.; PATTI, L. **Ischemic stroke**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>. Acesso em: 1 set. 2023.
5. LI, G.; BAKER, D.; CHENG, H. et al. Tenecteplase in ischemic stroke: challenge and opportunity. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 18, p. 1013–1026, maio 2022.
6. LI, S.; CAMPBELL, B. C. V.; DAVIES, M. et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. **Stroke and Vascular Neurology**, v. 7, n. 1, p. 47–53, ago. 2021.
7. MA, P.; LIU, X.; ZHANG, M. et al. Tenecteplase vs. alteplase for the treatment of patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, jul. 2022.
8. MENG, X. et al. Tenecteplase vs Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke. **JAMA**, 12 set. 2024.
9. MENON, B. K. et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 400, n. 10347, p. 161–169, 16 jul. 2022.
10. MOSCONI, M. G.; PACIARONI, M. Treatments in ischemic stroke: current and future. **European Neurology**, v. 85, n. 5, p. 1–18, ago. 2022.
11. MUIR, K. W. et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4·5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial. **The Lancet Neurology**, v. 23, n. 11, p. 1087–1096, 16 out. 2024.
12. MURPHY, L. R.; YOUNG, G.; RICHARDS, T. J. et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke: mortality and bleeding complications. **Annals of Emergency Medicine**, v. 82, n. 6, p. S0196-0644(23)002147, maio 2023.
13. RABINSTEIN, A. A.; GOLOMBIEVSKI, E.; BILLER, J. Tenecteplase for acute ischemic stroke: current evidence and practical considerations. **CNS Drugs**, v. 34, n. 10, p. 1009–1014, ago. 2020.

14. ROALDSEN, M. B.; THORN, R. P.; GRAY, J. et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 22, n. 2, p. 117–126, fev. 2023.
15. ROSE, D. et al. Complications of Intravenous Tenecteplase Versus Alteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Stroke**, v. 54, n. 5, p. 1192–1204, 1 maio 2023.
16. WANG, Y. et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 401, n. 10377, fev. 2023.
17. YOGENDRAKUMAR, V. et al. Tenecteplase Treatment and Thrombus Characteristics Associated With Early Reperfusion: An EXTEND-IA TNK Trials Analysis. **Stroke**, v. 54, n. 3, p. 706–714, mar. 2023.