

Alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda

Nº 373

Setembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA – NATS/INC

Revisão

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	5
2.	APRESENTAÇÃO.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2	Tratamento recomendado	13
5.	A TECNOLOGIA	15
5.1	Descrição	15
5.2	Ficha técnica.....	15
5.3	Preço para incorporação	17
5.4	Descrição do comparador	18
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	18
6.1	Evidência clínica	19
6.2	Resultados dos estudos selecionados.....	26
6.3	Avaliação da qualidade dos estudos	34
6.4	Análise de Impacto Orçamentário	40
6.5	Avaliação por outras agências de ATS.....	45
6.6	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	45
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÃO	46
8.	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	47
9.	CONSULTA PÚBLICA	47
10.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	51
11.	DECISÃO	52
12.	REFERÊNCIAS.....	53



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório tem por objetivo avaliar as evidências científicas atualmente disponíveis acerca da eficácia, segurança e impacto orçamentário da alteplase (rt – PA- Actilyse®) no tratamento da embolia pulmonar aguda por solicitação da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte- Hospital Risoleta Tolentino Neves, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

O demandante solicitou a ampliação do reembolso na Tabela do SUS da alteplase (rt-PA) para o tratamento da embolia pulmonar aguda, uma vez que a mesma já se encontra incorporada no SUS para o tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alteplase (Actilyse®)

Indicação: Embolia pulmonar

Demandante: Prefeitura Municipal de Belo Horizonte- Hospital Risoleta Tolentino Neves

Introdução: A embolia pulmonar aguda (EP) é descrita como uma obstrução da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos, devido ao deslocamento de êmbolos. É considerado um importante problema de saúde pública com elevado risco de morbidade e mortalidade. A abordagem terapêutica tem por objetivo a estabilidade clínica e hemodinâmica, prevenção da recorrência de uma nova embolia e a redução no risco de óbito.

Pergunta: O uso do alteplase (rt-PA) é eficaz e seguro no tratamento de embolia pulmonar aguda quando comparado ao tratamento convencional?

Evidências científicas: Foi realizada busca nas bases de dados primárias *Medline e Lilacs* e por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. A confiança nas evidências e as recomendações foram realizadas seguindo a recomendação GRADE. Foram selecionados nove ensaios, sendo que dois utilizaram como comparador a estreptoquinase associada à terapia padrão com heparina e sete que utilizaram placebo como comparador mais terapia padrão com heparina. Entre os estudos que utilizaram como comparador a estreptoquinase verificou-se que não houve diferença na mortalidade entre os grupos, no entanto, a alteplase apresentou duas vezes mais chance de sangramento em comparação à estreptoquinase (OR= 2,31, IC 95% 0,76-6,95). Já entre os estudos que utilizaram como comparador o tratamento com placebo, observou-se diferença estatisticamente significativa na recorrência de embolia pulmonar, com redução de 70% no grupo alteplase vs Heparina (OR= 0,30, IC 95% 0,12-0,73) apesar da pequena magnitude do efeito (menos de 45 a cada 1.000 casos). A qualidade das evidências foi classificada em moderada a baixa.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 8.959.000,00 ao longo de três anos com a incorporação da tecnologia alteplase para tratamento de embolia pulmonar aguda.

Experiência internacional: As agências CADTH/Canadá e SMC/Escócia e NICE/Reino Unido recomendam o uso do alteplase para tratamento de Acidente Vascular Cerebral, mas não há indicação para tratamento de EP.



Considerações: Com base no balanço entre o benefício documentado pelas evidências disponíveis e os riscos e custos associados à tecnologia, não recomendamos a incorporação do trombolítico alteplase. Quando comparado à estreptoquinase, o medicamento não impacta na mortalidade, tem risco de desenvolvimento de sangramento importante, além de um benefício muito pequeno quanto à recorrência de embolia pulmonar. Não há dados na literatura estudando exclusivamente embolias maciças (pacientes hemodinamicamente instáveis), não sendo possível elaborar recomendações nesse contexto.

Recomendação da Conitec: Os membros presentes em sua 65ª reunião ordinária, no dia 05 de abril de 2018, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do alteplase para embolia pulmonar aguda.

Consulta pública: Foram recebidas 2 contribuições técnico-científicas e 2 contribuições de experiência e opinião durante o período de consulta pública, entre 26/05/2018 e 14/06/2018. Dentre as contribuições, a maioria foram contrárias à recomendação da CONITEC. Os principais argumentos enviados pela empresa fabricante foram os benefícios adicionais da alteplase associada à heparina, cancelamento do registro do medicamento estreptoquinase e impacto orçamentário, considerando-se novo cenário. O plenário da CONITEC entendeu a necessidade de modificar sua recomendação inicial, para fraca a favor da incorporação do alteplase, em virtude da falta de opção de fármacos trombolíticos, com a descontinuidade da produção de estreptoquinase por todos os fabricantes.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 68ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação de alteplase para tratamento de Embolia Pulmonar Aguda. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 355/2018.

Decisão: Ampliar a indicação de alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 37 de 11 de setembro de 2018, publicada no DOU de 12/09/2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A embolia pulmonar aguda (EP) é a terceira causa de doença cardiovascular, após infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A EP é descrita como uma obstrução da artéria pulmonar ou de um dos seus ramos, devido ao deslocamento êmbolos, habitualmente de membros inferiores. (1)

Nos Estados Unidos a embolia é responsável por mais de 250.000 internações por ano, sendo considerado um importante problema de saúde pública, dado seu significativo risco de morbidade e mortalidade. (2)

A incidência é maior nos homens que nas mulheres (56 vs 48 por 100.000, respectivamente), e aumenta com a idade, principalmente no sexo feminino, com incidência de mais de 500 casos por 100.000 na faixa etária acima de 75 anos. (3)

Dados de estudos de base populacional na América do Norte e na Europa, estimam de 200.000 a 300.000 óbitos anuais por EP, porém as taxas de mortalidade têm apresentado declínio nas três últimas décadas, e essa redução pode estar relacionada aos avanços em profilaxia, diagnóstico e tratamento. (4)

No Brasil, assim como em outros países da América Latina, os dados epidemiológicos não refletem a real incidência deste agravo frente ao subdiagnóstico. Dados de um estudo nacional realizado com base nos óbitos registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no Brasil, no período de 1989 a 2010, observou uma redução relativa na taxa de mortalidade padronizada por idade (TMPI) de 31%, passando de 3,04/100.000 para 2,09/100.000. Embora todas as regiões brasileiras tenham apresentado um declínio nas taxas de mortalidade padronizada por idade, as maiores quedas concentraram-se nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, sendo essas as regiões com maior renda e concentração dos serviços de saúde, inclusive aqueles que compõem a rede de alta complexidade. (5)

A fisiopatologia da EP está relacionada com a trombose venosa profunda (TVP), já que cerca de 80% dos pacientes com embolia pulmonar têm evidência de TVP nos membros inferiores. A maior parte dos trombos que aparecem abaixo da veia poplítea se resolve de forma espontânea, sem consequências. Após migrarem para os pulmões, os trombos maiores



ou múltiplos podem ocluir a artéria pulmonar, aumentando abruptamente a pressão na artéria pulmonar até níveis não tolerados pelo ventrículo direito (VD), levando o paciente a óbito precoce por dissociação eletromecânica. A obstrução das ramificações arteriais dos pulmões desencadeia a hipertensão pulmonar secundária à elevação da resistência arteriolar nos pulmões. Nos episódios embólicos agudos, a hipertensão pulmonar é uma condição revertida na maioria dos pacientes devido aos mecanismos intrínsecos de fibrinólise, organização e recanalização dos trombos. Apenas 1% dos casos evolui de forma desfavorável, cursando com hipertensão arterial pulmonar crônica. Mesmo que a obstrução não seja maciça, o paciente pode apresentar síncope ou hipotensão devido ao baixo débito, secundário à falência do VD ou à insuficiência diastólica do ventrículo esquerdo devido à sobrecarga pressórica do VD. (6)

Os fatores de risco para o desenvolvimento de EP são semelhantes aos de TVP e podem ser genéticos ou adquiridos. Os fatores de risco genéticos incluem resistência à proteína C (fator V Leiden), desordens do plasminogênio e mutação do gene da protrombina. Os fatores de risco adquiridos podem ser procedimentos cirúrgicos, trauma, imobilização, iniciação de terapia hormonal, neoplasias, obesidade e tabagismo. (7)

A apresentação clínica é ampla e inespecífica, porém os sinais e sintomas estão relacionados com a localização e tamanho do trombo, bem como ao status cardiorrespiratório prévio do paciente. Os sintomas mais comuns são dor torácica, taquicardia, dispneia e síncope, que podem evoluir de forma súbita ou persistir por dias ou até semanas. Episódios de síncope estão relacionados aos quadros com maior gravidade, que podem ainda apresentar hipotensão ou parada cardíaca. (8)

A *American Heart Association* estratificou a EP em dois grupos, relacionados aos seus respectivos modelos fisiopatológicos e sintomatologia, classificados em: embolia maciça ou embolia submaciça. A EP maciça é definida como uma EP hemodinamicamente instável caracterizada por um quadro agudo de choque ou hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90mmHg por pelo menos 15 minutos ou necessidade de suporte inotrópico, excluindo arritmia, hipovolemia ou sepse), bradicardia persistente, dispneia e cianose. (9)

A EP submaciça é caracterizada pela estabilidade hemodinâmica, pressão arterial sistólica > 90mmHg, sinais ecocardiográficos de disfunção do VD ou necrose miocárdica. Os



achados clínicos são dor torácica, dor pleurítica, dispneia, taquipneia, tosse, hemoptise/hemoptóicos, taquicardia, febre, cianose. (2)

Diante do quadro clínico inespecífico, alguns exames complementares podem ser úteis para a confirmação diagnóstica de EP. A ultrassonografia dos membros inferiores com Doppler colorido é utilizada como um método adjuvante no diagnóstico de EP, já que aproximadamente 80% dos pacientes têm evidência de TVP nos membros inferiores, sendo esse achado em pacientes com suspeita de EP suficiente para o início de anticoagulação plena. (6)

A radiografia de tórax e o eletrocardiograma não apresentam alterações ou apresentam alterações inespecíficas na maioria dos casos, e tem como objetivo a exclusão de outros diagnósticos. Sinais de sobrecarga aguda do VD são as alterações eletrocardiográficas mais específicas na EP. (7) O ecocardiograma transtorácico é útil para a avaliação da função do VD, e conseqüente estratificação de gravidade, já que a disfunção do VD é um marcador de mau prognóstico. Porém o exame possui baixa acurácia para a detecção do trombo na artéria pulmonar. Por outro lado, o ecocardiograma transesofágico apresenta acurácia diagnóstica superior para visualização do trombo na artéria pulmonar. Em trombos localizados no tronco ou em seus ramos principais, essa técnica tem uma sensibilidade de 98% e especificidade de 86%. Para pacientes que são hemodinamicamente instáveis, nos quais o exame de imagem não é conclusivo, o ecocardiograma transesofágico pode ser usado para obter o diagnóstico presuntivo de EP, já que possui alta acurácia diagnóstica. (9)

A cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (cintilografia V/Q) é um dos métodos de diagnóstico validados pela literatura para confirmação de EP, com a visualização de imagens obtidas após infusão intravenosa de albumina marcada com tecnécio (perfusão) e após inalação de gases radiotraçadores. Áreas ventiladas e não perfundidas são suspeitas de EP, por outro lado, uma cintilografia V/Q normal é suficiente para a exclusão do diagnóstico de EP em qualquer situação. (6)

A angio-tomografia de tórax é outro teste confirmatório de EP e possui diversas vantagens em relação à cintilografia V/Q, como a velocidade, caracterização de estruturas não vasculares e exclusão de outros diagnósticos diferenciais. É realizada através da injeção de



contraste nos ramos da artéria pulmonar após cateterização percutânea, sendo considerado um procedimento seguro. Suas principais desvantagens são a exposição à radiação e o custo.

A arteriografia pulmonar (AGP) é considerada o método padrão para o diagnóstico da EP, com a visualização da circulação pulmonar, após a injeção de contraste iodado. Inicialmente, deve ser considerada a probabilidade clínica de EP, para direcionar os exames de maior complexidade para a exclusão do diagnóstico. Com a evolução da angio-tomografia, a arteriografia pulmonar tem sido menos utilizada na prática clínica, estando seu uso reservado aos casos nos quais há dúvida diagnóstica ou quando não é possível a realização de outros exames. (2)

4.2 Tratamento recomendado

A abordagem terapêutica inicial tem por objetivo a estabilidade clínica e hemodinâmica. Dessa forma, é fundamental que terapia medicamentosa seja administrada de forma precoce nos pacientes com probabilidade clínica intermediária ou alta, mesmo que ainda estejam aguardando a definição do diagnóstico, visando à prevenção de recorrência de uma nova embolia e o óbito. (10)

Não foi encontrada Diretriz para o tratamento de EP no âmbito do Sistema Único de Saúde. Sendo assim, o manejo dos pacientes com EP descritos a seguir foram os recomendados pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (11)

A terapia anticoagulante é a base do tratamento para a maioria dos pacientes com TEP. A anticoagulação inicial é realizada com a infusão de heparina de baixo peso molecular ou com heparina não fracionada. No caso de pacientes hemodinamicamente estáveis, a heparinização deve ser mantida de cinco a sete dias, ou até que o Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) esteja normal (24,5 a 34,0 segundos). Para estes pacientes, após o alcance dos níveis normais de TTPa, é iniciado o uso de anticoagulantes orais. (10)

Nos pacientes hemodinamicamente instáveis, a heparinização é realizada concomitante com o tratamento trombolítico, devendo o mesmo ser instituído de forma precoce, preferencialmente nas primeiras 48 horas. (2) De um modo geral, as doses de trombolíticos recomendadas para EP são as seguintes: estreptoquinase, 1.500.000 UI via



intravenosa em 2 horas ou 250.000 UI em 30 min, seguido por 100.000 UI/h por 12-24 h; alteplase, 100 mg em 2 horas ou 0,6 mg/kg (máximo, 50 mg) via intravenosa em 15 min. (11)

Os agentes trombolíticos ativam o plasminogênio para formar plasmina, resultando na dissolução dos trombos. Sendo assim, esses agentes são indicados para o tratamento de uma variedade de distúrbios trombóticos, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar aguda (EP). (9) A Estreptoquinase é um trombolítico empregado no tratamento de infarte agudo do miocárdio e embolia pulmonar com repercussão hemodinâmica. O uso da terapia trombolítica no tratamento da EP está relacionado ao fato desse grupo de fármacos apresentarem maior eficácia para a dissolução dos trombos quando comparado ao tratamento com heparina, promovendo a melhora nos padrões hemodinâmicos de forma mais precoce. (12)

Por outro lado, o uso de trombolíticos pode induzir a sangramentos, limitando a sua indicação a subgrupos de pior prognóstico, ou seja, pacientes hemodinamicamente instáveis, e com disfunção do VD, caracterizando a EP maciça. A indicação de uso de trombolíticos é controversa no grupo de pacientes com EP submaciça, que apresentam disfunção do ventrículo direito sem instabilidade hemodinâmica. (10) Porém nesta população o emprego dos trombolíticos deve ser individualizado e os benefícios e riscos (de sangramento) devem ser cuidadosamente avaliados. (13)

Dados de um estudo multicêntrico randomizado que comparou a terapia com o trombolítico tenecteplase associado à heparina versus placebo associado à heparina em 1.005 indivíduos normotensos com EP aguda verificou que a administração de agentes trombolíticos foi associada ao aumento de hemorragia grave (12% vs 2%; $p=0,003$). (14)

O maior fator prognóstico para o desfecho óbito em pacientes com EP é o grau de instabilidade hemodinâmica, representado por hipotensão e síncope, sintomas mais frequentes na EP maciça. Por outro lado, pacientes sem instabilidade hemodinâmica, quando manejados de forma adequada, apresentam taxa de mortalidade relacionada à EP quase nula. Sendo assim, a abordagem terapêutica deve ser diferente entre esses grupos.

As contraindicações absolutas ao uso da terapia trombolítica no tratamento da EP são: sangramento interno em curso, excluindo menstruação, suspeita de dissecação aórtica, traumatismo craniano recente ou neoplasia intracraniana e história de acidente vascular



cerebral hemorrágico, em qualquer período, ou outras doenças cerebrovasculares nos últimos doze meses. (15)

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

A substância ativa de Actilyse® é o alteplase, sendo esse um ativador de plasminogênio tecidual humano recombinante, que ligado à fibrina, induz a conversão de plasminogênio em plasmina, promovendo a dissolução da fibrina do coágulo. Alteplase possui uma rápida absorção e eliminação, com uma meia vida terminal de aproximadamente 40 minutos.

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Alteplase

Nome comercial: Actilyse®

Apresentação: Pó liofilizado injetável + solução diluente 10mg/10mL; 20mg/20mL e 50mg/50mL

Registro Anvisa: 103670049

Detentor do registro: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Boehringer Ingelheim -Alemanha

Indicação aprovada na ANVISA: Actilyse® (Alteplase) é indicado na bula para o tratamento trombolítico de pacientes adultos com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo e no tratamento da embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica. No caso da embolia pulmonar aguda, a administração do alteplase deve ser realizada após o início dos sintomas, já que os resultados positivos do tratamento diminuem com o passar do tempo, aumentando o risco de hemorragia sintomática e mortalidade, particularmente em pacientes previamente tratados com ácido acetilsalicílico (AAS). Quando possível, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de angiografia pulmonar ou procedimentos não invasivos, como cintilografia pulmonar. O alteplase deve ser utilizado por médicos com experiência em terapêutica trombolítica e com o equipamento necessário para monitorar seu uso.



Indicação proposta pelo demandante: Embolia pulmonar aguda

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada total é de 100 mg em 2 horas, com o seguinte regime de administração: 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos seguido de 90 mg como infusão intravenosa durante 2 horas. A dose total não deve exceder 1,5 mg/kg em pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg. Após o término da infusão do alteplase, é recomendável iniciar ou retomar a terapia com heparina, ajustando a dose para manter os valores de tromboplastina parcial (TTPa) entre 50-70 segundos.

Contraindicações: Recomenda-se que o medicamento não deve ser administrado em pacientes com alto risco de hemorragia, tais como:

- distúrbio hemorrágico significativo no momento ou nos últimos seis meses, diátese hemorrágica conhecida;
- pacientes recebendo tratamento anticoagulante oral efetivo;
- histórico de danos ao sistema nervoso central como neoplasia, aneurisma, cirurgia intracraniana ou espinhal;
- evidência ou suspeita de hemorragia intracraniana, incluindo hemorragia subaracnoidea;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- cirurgia de grande porte ou traumatismo grave nos últimos 10 dias, incluindo o traumatismo associado ao infarto agudo do miocárdio e traumatismos recentes na cabeça ou crânio;
- ressuscitação cardiopulmonar prolongada ou traumática (>2 minutos), parto nos últimos 10 dias, punção recente de um vaso sanguíneo não compressível;
- hepatopatias graves, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal e hepatite ativa;
- endocardite bacteriana, pericardite;
- pancreatite aguda;
- doença ulcerativa gastrointestinal relatada nos últimos 3 meses;
- aneurisma arterial, malformações arteriais/venosas;
- neoplasia com alto risco de sangramento.

Especificamente nos casos de Embolia Pulmonar Aguda, deve-se observar ainda as seguintes contra-indicações:

- acidente vascular cerebral hemorrágico ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida a qualquer hora;



– acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos 6 meses anteriores, exceto acidente vascular cerebral isquêmico agudo corrente nas últimas 3 horas.

Eventos adversos: A bula do medicamento adverte e recomenda precauções quanto ao risco de desenvolvimento de hemorragia, sendo essa a reação mais frequente associada ao tratamento com o alteplase. As hemorragias associadas à terapêutica trombolítica podem ser divididas em duas grandes categorias: hemorragia superficial, normalmente devida a punções ou a vasos sanguíneos danificados e hemorragia interna em qualquer local ou cavidade corpórea. Caso ocorra hemorragia grave, em particular hemorragia cerebral, o tratamento fibrinolítico deve ser descontinuado e a administração concomitante de heparina deve ser interrompida imediatamente. Não se deve administrar doses superiores a 100 mg de ACTYLISE®, pois estão associadas com aumento de hemorragia intracraniana.

5.3 Preço para incorporação

QUADRO 1: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo PF 0% *	Preço na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS**	Preço praticado em compras públicas***
Pó liofilizado injetável + solução diluente 10mg/10mL	R\$ 379,86	R\$ 167,00	R\$ 376,44
Pó liofilizado injetável +solução diluente 20mg/20mL	R\$ 759,73	R\$ 334,00	R\$ 759,73
Pó liofilizado injetável +solução diluente 50mg/50mL	R\$ 1899,33	R\$ 835,00	R\$ 1.876,67

*Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 20/02/2018].

** Preço de reembolso praticado na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP. Fonte: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

***Média ponderada de preço de compras públicas. Fonte: www.comprasnet.gov.br e <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>



5.4 Descrição do comparador

A estreptoquinase é uma proteína de cadeia polipeptídica simples, derivada da cultura de *Streptococcus* beta-hemolíticos e por ser uma proteína natural é capaz de causar reações alérgicas. Diferente do alteplase, seu mecanismo de ação é indireto na formação de complexo com o plasminogênio para a geração de plasmina, promovendo a dissolução da fibrina do coágulo.

O regime preferencial do tratamento com estreptoquinase em casos de TEP é de 1.500.000 UI em duas horas. O uso de heparina não oferece benefícios quando utilizada concomitantemente à estreptoquinase. (11)

A bula do medicamento adverte e recomenda precauções quanto ao risco de hipotensão e sangramento, sendo o pequeno sangramento a complicação mais comum, ocorrendo em 3% a 4% dos pacientes, geralmente nos locais de punção. Os grandes sangramentos, que podem necessitar de transfusão de sangue, são menos comuns. O risco de Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico é menor que 1% em todos os pacientes, exceto pacientes acima dos 70 anos, no qual o risco é 1,6%. A hipotensão pode ocorrer durante a etapa rápida de administração da solução (acima de 500 UI/kg/min), mas geralmente responde a inotrópicos, sendo rara a necessidade de interrupção do tratamento.

A mediana de preço do frasco ampola com 1.500.000 UI de pó liofilizado para solução injetável é de R\$ 969,72, segundo informações obtidas no Banco de Preços em Saúde. (16)

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O presente relatório se refere à demanda encaminhada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS pelo Hospital Risoleta Tolentino Neves solicitando a avaliação de ampliação do reembolso da Alteplase (rt-PA) na Tabela do SUS, para o tratamento da embolia pulmonar aguda, já que o mesmo está incorporado no SUS para o tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio.



6.1 Evidência clínica

QUADRO 2: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com embolia pulmonar aguda
Intervenção (Tecnologia)	Alteplase associada ao tratamento padrão com heparina
Comparação	Estreptoquinase associada ao tratamento padrão com heparina Placebo associado ao tratamento padrão com heparina
Desfechos	Mortalidade durante hospitalização Recorrência de Embolia Pulmonar Sangramento maior Sangramento menor
Tipos de estudos	Ensaio clínico randomizado (ECR) e Revisões Sistemáticas

Pergunta: O uso do Alteplase (rt-PA) é eficaz e seguro no tratamento da embolia pulmonar aguda quando comparado ao tratamento convencional?

O desfecho sangramento maior foi definido como: o sangramento que exigia transfusão de sangue, controle cirúrgico ou interrupção do tratamento; AVC hemorrágico confirmado por tomografia computadorizada ou autópsia; sangramento causando uma queda de 15% no hematócrito dentro de 72h após o início da terapia; ou quaisquer complicações hemorrágicas que levem ao óbito.

O desfecho sangramento menor foi definido por outros eventos hemorrágicos que não podem ser classificados no critério de sangramento maior, tais como: hematoma cutâneo, epistaxe, hematúria, sangramento pelo acesso venoso vascular, entre outros.

Desfechos teoricamente importantes, mas de difícil padronização como, status hemodinâmico, diferenças nos padrões de coagulação e resultados angiográficos e ecocardiográficos, não foram considerados como desfechos importantes para o paciente, mas foram citados na tabela de extração de dados.

Optamos por utilizar além do comparador ativo (estreptoquinase), estudos que utilizavam placebo ou enoxaparina. Essa opção deve-se ao fato do pequeno número de ECR



localizados na busca bibliográfica utilizando a estreptoquinase como comparador, além de informações locais não documentadas sobre o desabastecimento de estreptoquinase.

Para avaliar a qualidade da evidência fornecida, bem como a força de recomendação para a tecnologia avaliada, foi empregado o Instrumento *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Group* - GRADE. A qualidade das evidências e força de recomendação foi determinada conforme tabela 1.

TABELA1- AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA E FORÇA DAS RECOMENDAÇÕES

CLASSIFICAÇÃO DO GRADE PARA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS
Alta qualidade - pesquisa adicional que tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada - pesquisa adicional que pode ter um impacto importante e mudar a estimativa
Baixa qualidade- pesquisa adicional que é muito provável de ter importante impacto e de modificar a estimativa.
Qualidade muito baixa - qualquer estimativa de efeito é muito incerta
RECOMENDAÇÕES
FORTES - Quando os efeitos benéficos claramente ultrapassam os eventos adversos ou vice-versa
FRACAS - quando balanço entre risco e benefício é incerto, seja pela baixa qualidade das evidencias ou porque os dados aproximam os riscos e benefícios.

Critério de inclusão para estudos de eficácia e segurança: estudos que utilizaram o trombolítico alteplase (rt-PA) para tratamento da embolia pulmonar aguda comparado com tratamento padrão já estabelecido.

Foi elaborada estratégia de busca com base na pergunta estruturada e apresentada no Quadro 2. Foram realizadas buscas nas bases de dados: *Medline* (via *Pubmed*), *Lilacs* e *Scielo*, com a seleção dos artigos restrita aos idiomas português, inglês e espanhol (Quadro 3).

Foram identificadas 1.101 publicações, com 25 estudos selecionados para leitura na íntegra após análise de títulos e resumos. Desses 25 artigos selecionados, 1 artigo não foi localizado e 11 artigos foram excluídos por apresentar população ou desenho de estudo diferente do determinado no PICO. Dos 13 estudos selecionados 4 eram revisões sistemáticas e 9 ECR (Figura 1).

As seis revisões sistemáticas (Dong et al 2006; Chatterjee et al, 2014; Marti et al. 2014



e Hao et al, 2015,) avaliaram os efeitos da terapia trombolítica (Estreptoquinase, Uroquinase, Tenecteplase ou Alteplase) *versus* heparina sozinha, heparina mais placebo ou embolectomia em pacientes com embolia pulmonar aguda. Três foram elaboradas pelo mesmo grupo de autores, sendo que a publicada em 2015 foi uma atualização das duas primeiras (2006 e 2009). Como nestas revisões foram incluídos ensaios clínicos randomizados com qualquer um dos quatro trombolíticos descritos acima, os seus resultados não poderiam ser considerados neste parecer. Desta forma, os sete estudos primários trazidos por estas revisões que utilizaram como intervenção o alteplase foram incluídos na análise deste parecer. Vale ressaltar que estes sete estudos primários utilizados nestas revisões também foram localizados utilizando a estratégia de busca elaborada pelos pareceristas (QUADRO 3).

Descrição das revisões sistemáticas e suas limitações

Dong et al. (2006) realizaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança do uso da terapia trombolítica (estreptoquinase, uroquinase, rt-PA ou alteplase) comparada à heparina isolada ou placebo ou intervenção cirúrgica em pacientes com Embolia Pulmonar Aguda. Foram incluídos na revisão oito ensaios clínicos randomizados, com um total de 679 pacientes. Em pacientes com EP os trombolíticos reduziram a chance de morrer (OR 0,89; IC 95% 0,45 - 1,78) e de recorrência de embolia pulmonar (OR 0,63; IC 95% 0,33 - 1,20) de forma não significativa.

Limitações: os autores relatam como limitações a falta de estudos que comparassem a terapia trombolítica à intervenção cirúrgica. Além disso, dentre os oito estudos incluídos, cinco não apresentaram ocultação de alocação e dois não tinham informações sobre cegamento, o que poderia ter influenciado os resultados em favor do tratamento com trombolíticos.

Chatterjee et al. (2014) avaliaram os benefícios de mortalidade e os riscos de sangramento associados à terapia trombolítica (estreptoquinase, uroquinase, alteplase, prouroquinase e tenecteplase) comparada com a anticoagulação em pacientes com embolia pulmonar aguda, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise. O uso de trombolíticos foi associado com menor mortalidade por todas as causas (OR 0,53; IC 95% 0,32-0,88), aumento da chance de sangramento maior (OR 2,73; IC95%, 1,91-3,91) e menor chance



de novo episódio de embolia pulmonar (OR, 0,40; IC 95%, 0,22-0,74). Na análise estratificada incluindo somente os ECR com pacientes hemodinamicamente estáveis, a trombólise associou-se a menor mortalidade (OR 0,48; IC95%, 0,25-0,92 e observou-se aumento na chance de sangramento maior (OR 3,19; IC 95%, 2,07-4,92) quando comparados com anticoagulação.

Limitações: Falta de padronização dos desfechos primários, houve heterogeneidade nos intervalos de tempo de seguimento, doses e tipos de trombolíticos nos 16 ECR incluídos na revisão; assim, existe a possibilidade de que essas diferenças entre os estudos tenham afetado os resultados da meta-análise. Ausência de dados de pacientes impediu uma avaliação completa para identificar características individuais associadas aos benefícios e riscos do uso da terapia trombolítica.

Marti et al. (2014) conduziram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar os riscos e benefícios da terapia trombolítica (estreptoquinase, uroquinase, desmoteplase, reteplase, tenecteplase e rt-PA) versus a anticoagulação isolada no tratamento de pacientes com EP aguda, estratificando os pacientes de acordo com a gravidade de EP. Quinze ECR envolvendo 2.057 pacientes foram incluídos na meta-análise. Quando comparada à heparina, a terapia trombolítica apresentou redução significativa de mortalidade geral (OR 0,59, IC 95% 0,36-0,96), sendo que esta redução perdeu a significância após a exclusão dos ECR com subgrupo de pacientes de alto risco de EP (OR 0,64, IC 95% 0,35-1,17). A terapia trombolítica foi associada a uma redução significativa no desfecho de recorrência de EP (OR 0,50; IC95% 0,27-0,94), sendo que os sangramentos maiores (OR 2,91; IC95% 1,95–4,36) ou sangramento intracraniano (OR 3,18; IC95% 1,25-8,11) foram significativamente mais frequentes entre os pacientes do grupo intervenção.

Limitações: Os autores relatam que os resultados devem ser interpretados com cautela, porque há várias deficiências no estudo. Apesar da inclusão de grandes ECR, o poder de análise permanece baixo devido à baixa incidência do desfecho primário levando à perda de significância estatística e imprecisão nas estimativas de efeito nas análises de subgrupos. Outra limitação potencial foi a grande heterogeneidade dos critérios de inclusão, tipos de trombolíticos, doses e gravidade da EP, que impede a generalização de nossas conclusões.



Hao et al (2015) realizaram uma segunda revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (este estudo é uma atualização do estudo da revisão de Dong et al, 2006), para avaliar os efeitos da terapia trombolítica (estreptoquinase, uroquinase, rt-PA ou alteplase) comparada à heparina isolada ou placebo ou intervenção cirúrgica em pacientes com Embolia Pulmonar Aguda.

Limitações: Os autores apontam que a maior parte dos ECR incluídos foram classificados com alto risco de viés, devido a não informação quanto à randomização e cegamento. Quando excluídos da análise os estudos com alto risco de viés, observou-se perda de significância dos efeitos da terapia trombolítica sobre a mortalidade (OR 0,66; IC 95% 0,42 - 1,06). Além disso, evidências de baixa qualidade e a heterogeneidade dos estudos em relação as terapias trombolíticas e o tamanho da amostra requerem cautela na interpretação dos resultados. Por fim, os autores apontam que a terapia trombolítica pode ser útil na redução da recorrência de embolia pulmonar, mas pode causar mais eventos hemorrágicos maiores e menores, sendo necessário ECR de qualidade mais alta para avaliar a segurança e custo-efetividade da intervenção.



QUADRO 3 - ESTRATÉGIA DE BUSCA DO ALTEPLASE NO TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR AGUDA

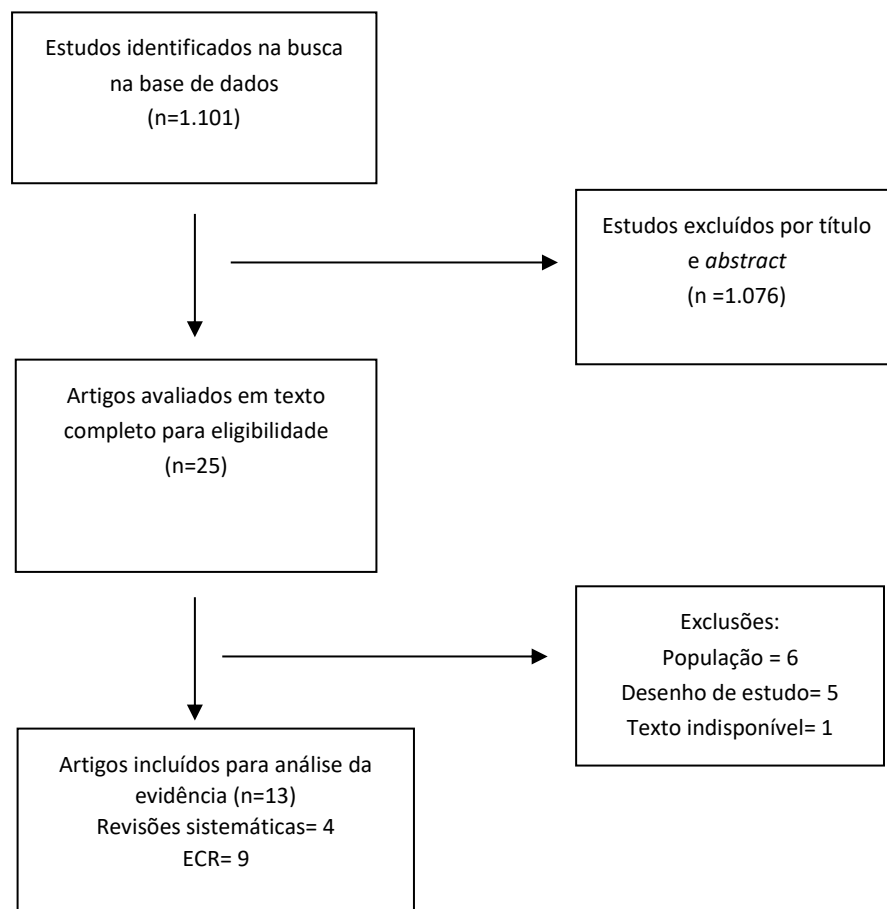
Base de dados	Estratégia de busca	Títulos localizados	Abstracts selecionados	Artigos selecionados
Lilacs 11/03/2018	"Ativador de Plasminogênio Tecidual " OR alteplase AND Embolia Pulmonar	9	1	0
	"Alteplase AND Embolia Pulmonar OR Tromboembolismo pulmonar	703	4	0
Pubmed (via <i>Medline</i>) 11/03/2018	("alteplase" OR "activase" OR "cathflo activase" OR "Cathflo Activase" OR "Plasminogen Activator, Tissue" OR "Tissue Activator D-44" OR "Tissue Activator D 44" OR "Tisokinase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "TTPA" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Plasminogen Activator, Tissue-Type" OR "Plasminogen Activator, Tissue Type" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "Rt-PA" OR "r-Tpa" OR "tissue plasminogen activator"[MeSH Terms] OR "PLAT protein, human"[Supplementary Concept] OR "Plasminogen Activators"[Mesh] OR "Thrombolytic Therapy"[Mesh] OR "Fibrinolytic Agents"[Mesh]) AND ("Pulmonary Embolism"[Mesh Terms] OR "Pulmonary Embolisms" OR "Embolism, Pulmonary" OR "Pulmonary Thromboembolisms" OR "Pulmonary Thromboembolism" OR "Thromboembolism, Pulmonary" OR "Thromboembolisms, Pulmonary") AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]) OR (MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta analysis[Publication Type])) NOT (animals NOT humans	389	20	13



QUADRO 4: ESTUDOS PRIMÁRIOS SELECIONADOS EM CADA REVISÃO SISTEMÁTICA

Ensaio Clínico Randomizado		Revisões Sistemáticas			
Autor	Ano	Dong et al. 2006	Chatterjee et al. 2014	Marti et al. 2014	Hao et al. (2015)
Levine	1990	Sim	Sim	Sim	Sim
PIOPED Investigator	1990	Sim	Sim	Sim	Sim
Dalla-Volta	1992	Sim	Sim	Sim	Sim
Goldhaber	1993	Sim	Sim	Sim	Sim
Meneveau	1997	Não	Não	Não	Não
Meneveau	1998	Não	Não	Não	Não
Konstantinides	2002	Sim	Sim	Sim	Sim
Fasullo	2011	Não	Sim	Sim	Sim
Sharifi	2013	Não	Sim	Sim	Sim

FIGURA 1: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE O ALTEPLASE NO TRATAMENTO DE EMBOLIA PULMONAR





6.2 Resultados dos estudos selecionados

A seleção final dos estudos resultou em nove ensaios clínicos randomizados (ECR) de onde foram extraídos os dados utilizados para a elaboração do parecer. Dentre os estudos selecionados, dois ECR utilizaram como comparador a estreptoquinase associada ao tratamento padrão com heparina e sete utilizaram placebo associado ao tratamento padrão com heparina, conforme descrito no Quadro 5.

Os estudos e seus principais resultados e limitações estão descritos abaixo.

Meneveu 1997

Para avaliar a eficácia do rt-PA e da estreptoquinase, Meneveau e colaboradores (1997) realizaram um ECR em dois hospitais na França com 50 pacientes com EP maciça que foram alocados aleatoriamente nos grupos de tratamento: 25 receberam infusão de rt-PA em 2 horas seguido de infusão de heparina (20 UI Kg ou 100.000 UI) e 25 receberam infusão de 250.000 UI de estreptoquinase em bolus por 15 minutos mais infusão por 12 horas, seguido de heparina 10 UI Kg. Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, com até cinco dias de início dos sintomas sugestivos de EP. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os grupos de rt-PA (1 (4,0%) vs 1 (4,0%); $p>0,05$). Não houve diferença significativa nas complicações hemorrágicas e nenhum paciente sofreu hemorragia intracraniana.

Meneveu 1998

Para avaliar a eficácia em duas horas dos tratamentos com rt-PA e da estreptoquinase, Meneveau e colaboradores (1998) realizaram um ECR com 66 pacientes com EP maciça, em dois hospitais na França. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos de tratamento: 23 receberam infusão de rt-PA em 2 horas e 43 receberam infusão de estreptoquinase em 2 horas. Em ambos os grupos foi iniciada infusão intravenosa de heparina na dose de 1.000 UI / h. Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, com até cinco dias de início dos sintomas sugestivos de EP. Não houve óbito em nenhum dos grupos, porém os pacientes tratados com estreptoquinase apresentaram maior incidência de deterioração clínica, necessitando de outro tratamento (0% vs 7,0%). Apesar da maior



frequência de sangramentos no grupo tratado com alteplase, esta diferença não foi significativa entre os grupos.

Levine 1990

Levine e colaboradores (1990) realizaram um ECR com 58 pacientes com EP submaciça, no Canadá. Os pacientes foram randomizados em dois grupos de tratamento: 33 receberam infusão de rt-PA 0.6 mg/kg em bolus por 2 minutos e 25 receberam solução salina, seguindo o mesmo procedimento do grupo de intervenção. Ambos os grupos receberam bolus de heparina inicial de 5.000 UI, depois 30.000 UI para as primeiras 24 horas com infusão contínua, sendo interrompida apenas durante a perfusão do rt-PA. Não houve diferença significativa na mortalidade entre o grupo rt-PA e o grupo de comparação. Os sangramentos maiores foram significativamente maior em pacientes que receberam infusão de rt-PA, quando comparado ao uso de placebo (45% vs 4,0% $p < 0,0005$).

PIOPED Investigator 1990

Os autores realizaram um ECR multicêntrico em seis hospitais nos Estados Unidos, com 13 pacientes com EP. Os pacientes foram alocados em dois grupos de tratamento: 9 receberam infusão de rt-PA 40- 80 mg/kg administrado por via endovenosa mais heparina e 9 receberam solução salina mais heparina. Não houve diferença significativa na mortalidade e na ocorrência de sangramentos maiores entre o grupo rt-PA e o grupo de comparação. Em ambos os grupos, não foi observada recorrência de embolia pulmonar. Entre os pacientes que receberam tratamento com rt-PA, foi detectada maior redução significativa de resistência pulmonar quando comparado com o grupo placebo ($p < 0.03$).

Dalla-Volta 1992

Para avaliar a eficácia e segurança do alteplase no tratamento de pacientes com EP submaciça, Dalla-Volta colaboradores (1992) conduziram um ECR multicêntrico na Itália. Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, com até dez dias de sintomas sugestivos de EP. O grupo de tratamento composto por 20 pacientes recebeu 100 mg de alteplase (10 mg em bolus + 50 mg via intravenosa por 1 h + 40 mg em 2 h) associado à



heparina intravenosa contínua e o grupo controle com 16 pacientes que receberam heparina intravenosa 1750 UI por hora de 7-10 dias. A frequência de complicações hemorrágicas e óbito foram maiores no grupo que recebeu tratamento com alteplase que no grupo que recebeu tratamento somente com heparina, porém estas diferenças não foram significantes ($p>0,05$). Já a recorrência pulmonar ocorreu com mais frequência entre o grupo de pacientes que recebeu somente o tratamento com heparina, sendo que estas diferenças não foram significantes ($p>0,05$).

Goldhaber 1993

Goldhaber e colaboradores (1993) avaliaram a função do ventrículo direito e perfusão pulmonar em pacientes tratados com alteplase versus heparina para EP aguda submaciça. Para a composição do ECR foram incluídos 101 pacientes, randomizados da seguinte forma: 46 no grupo alteplase e 55 no grupo heparina. O grupo de intervenção recebeu 100 mg de alteplase por perfusão durante 2 h (50 mg / h), seguido da administração de 1.000 UI / h de heparina. O grupo controle recebeu tratamento com heparina, dose inicial de 5.000 UI em bolus seguida por 1000 UI/h contínua. Ambos os grupos receberam heparina por pelo menos 5 dias e após este período iniciaram anticoagulantes orais. Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos, com até 14 dias de início dos sintomas sugestivos de EP. Não houve diferença significativa na mortalidade e na recorrência de embolia pulmonar entre os pacientes que foram tratados com trombolítico rt-PA e pacinets tratados com heparina (0% vs 3,6%; $p=0,12$) e (0% vs 9,0%; $p=0,06$), respectivamente. Não houve diferença significativa nas complicações hemorrágicas entre os grupos, porém foi observada a ocorrência de sangramento intracraniano em um paciente do grupo intervenção. Dentre os pacientes randomizados para o grupo de tratamento com heparina, 8,7% necessitaram de tratamento com trombolíticos, em decorrência de deterioração clínica.

Konstantinides 2002

Para avaliar os efeitos do tratamento com alteplase mais heparina em pacientes com EP submaciça, ***Konstantinides*** e colaboradores (2002) conduziram um ECR em 49 hospitais na Alemanha, com um total de 256 pacientes. Destes, 118 pacientes receberam tratamento com



100 mg alteplase (10 mg em bolus seguido por 90 mg de perfusão intravenosa por 2 horas) mais 1000 UI / h de heparina e 138 pacientes receberam placebo mais 1000 UI / h de heparina. A anticoagulação oral foi iniciada no terceiro dia após a randomização para todos os participantes. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os pacientes que foram tratados com alteplase mais heparina e os grupo de pacientes que receberam somente heparina (3,4% vs 2,2%; $p=0,71$). A incidência de deterioração clínica no grupo que recebeu tratamento heparina foi maior e significativa quando comparada ao grupo que recebeu tratamento com alteplase mais heparina (10.2% vs 24.6%; $p<0.004$). A necessidade de realização de trombólise secundária foi quase três vezes menor e significativa entre os pacientes do grupo que recebeu trombolítico alteplase mais heparina (7,6% vs 23,2%; $p<0,001$).

Fasullo 2011

Fasullo e colaboradores (2011) conduziram um ECR em um hospital na Itália para avaliar a o efeito da trombólise com alteplase versus tratamento com heparina nos parâmetros ecocardiográficos e desfecho clínico, durante a hospitalização e 180 dias após a admissão, em pacientes com primeiro episódio de EP submaciça e disfunção do ventrículo direito. Foram incluídos 72, sendo que 37 foram randomizados para receber o tratamento com alteplase mais heparina e 35 receberam tratamento com placebo mais heparina. Os critérios de inclusão foram ter início de sintomas nas seis primeiras horas antes do atendimento e pressão arterial sistólica acima de 100 mmHg; ter disfunção do ventrículo direito avaliada no ecocardiograma; e dispneia, dor torácica, taquipneia, hipoxemia. O grupo de intervenção recebeu 100 mg de alteplase (10 mg em bolus + 90 mg infusão intravenosa em 2 horas) mais heparina (contínua). Já o grupo controle recebeu placebo mais heparina. Ao analisar os desfechos primários, obervou-se que a mortalidade foi menor e significativa no grupo alteplase mais heparina quando comparada ao grupo placebo (0% vs 17,1%; $p<0,027$). Os sangramentos menores, tais como epistaxis e hematúria foram significativamente mais frequentes no grupo intervenção (43.2% vs 22,0%; $p< 0.005$), porém os sangramentos maiores e que tem importância clínica, não apresentaram esta diferença (0% vs 11,4%; $p>0,005$).



Sharifi 2013

Com o objetivo de avaliar os efeitos de baixas doses de rt-PA, Shariffi e colaboradores (2013) realizaram um ECR com 121 pacientes adultos com sinais e sintomas sugestivos de EP moderada. Todos os participantes receberam heparina não-fracionada ou enoxaparina subcutânea, sendo 61 pacientes receberam 100 mg de rt-PA mais anticoagulante e 60 pacientes do grupo controle receberam apenas tratamento anticoagulante. Observou-se que houve uma redução significativa no tempo de internação hospitalar (2,2 dias vs 4,9 dias; $p < 0,001$) entre os participantes que receberam tratamento com rt-PA. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos (1,6 vs 5,0%; $p < 0,30$), assim como no caso de recorrência de embolia pulmonar durante o período de seguimento observado. Não houve complicações hemorrágicas em qualquer um dos grupos.



QUADRO 5: RESULTADOS DOS 9 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS

Autor/Ano	População	Volume	Intervenção	Controle	Follow-up	Mortalidade durante a internação	Sangramento maior	Recorrência de Embolia Pulmonar	Evento Adverso	Observações
Meneveau et al; 1997 (17)	N= 50 Intervenção:25 Controle:25	Maciça	100 mg Alteplase + heparina	Estreptoquinase 250.000 de UI em 12h + 10 UI/kg/h 'heparina	Até 10 dias e após a alta	4,0% intervenção vs 4,0% controle (sem significância estatística)	16,0% na intervenção vs 12,0% controle (sem significância estatística)	0% intervenção vs 8,0% controle (sem significância estatística)	28,0% intervenção vs 12,0% controle (sem significância estatística): hematoma em acesso vascular e sangramento gastrointestinal	
Meneveau et al; 1998 (18)	N= 66 Intervenção:23 Controle:43	Maciça	100 mg Alteplase + heparina	Estreptoquinase 1,5 milhões de UI em 2h + 1000 UI/h heparina	13 meses	0% intervenção vs 0% controle	20,0% intervenção vs 8,0% controle (sem significância estatística)	8,7% intervenção vs 2,3% controle (sem significância estatística)	0% intervenção vs 7,0% no controle (sem significância estatística): hematúria e sangramento no acesso vascular	deterioração clínica, necessitando de outro tratamento: 0% intervenção vs 7,0% controle (sem significância estatística)
Levine et al; 1990 (19)	N= 58 Intervenção:33 Controle:25	Submaciça	0,6 mg/Kg Alteplase + heparina	Placebo + heparina	24h e 7 dias após tratamento	3,0% intervenção vs 0% controle (sem significância estatística)	Não houve	Não houve	45,0% na intervenção vs 4,0% no controle (p<0,0005): epistaxe, hematoma em acesso vascular e hipotensão	
PIOPED Investigator 1990 (8)	N= 13 Intervenção:9 Controle:4	Não descrito	Alteplase+ heparina 40 mg (n=5) 64 mg (n=1) 80 mg (n=3)	Placebo + heparina	Até 7 dias	11,1% intervenção vs 0% controle (sem significância estatística)	11,1% na intervenção vs 0% no controle (sem significância estatística)	Não houve	Não houve	redução de resistência pulmonar na intervenção foi maior que no grupo (p< 0.03)



Dalla-Volta et al; 1992 (20)	N= 36 Intervenção:20 Controle:16	Submaciça	100 mg Alteplase + heparina	Heparina 1750 UI/h	Até 30 dias após tratament o	10%intervenção vs 6,3% controle (sem significância estatística)	15,0% intervenção vs 12,5% controle (sem significância estatística)	5%intervencã vs 3 (19%) controle (sem significância estatística)	55,0% intervenção vs 25,01% no controle (sem significância estatística)	
------------------------------	--	-----------	-----------------------------------	--------------------	---------------------------------------	---	--	--	--	--

QUADRO 5: RESULTADOS DOS 9 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS (CONTINUAÇÃO)

Autor/Ano	População	Volume	Intervenção	Controle	Follow-up	Mortalidade durante a internação	Sangramento maior	Recorrência de Embolia Pulmonar	Evento Adverso	Observações
Goldhaber et al; 1993 (21)	N= 101 Intervenção:46 Controle: 55	Submaciça	100 mg Alteplase + heparina	Heparina 5000 UI bolus + 1000 UI/h contínuo	Até 21 dias após o diagnóstico	0% intervenção vs 3,6% controle (p=0,12)	8,7% intervenção vs 0% controle(sem significância estatística)	0% intervenção vs 9,0% controle (p=0,06)	36,5 intervenção vs 1,8% (sem significância estatística)	Deterioração clínica, necessitando de outro tratamento: 0% intervenção vs 1,8% no controle (sem significância estatística)
Konstantinides et al; 2002 (22)	N= 256 Intervenção:118 Controle: 138	Submaciça	100 mg Alteplase + heparina	Placebo + heparina	Até 30 dias após randomizaçã o	3,4% intervenção vs 2,2% controle (p< 0,71)	0,8% intervenção vs 3,6% controle (p= 0,29)	3,4% intervenção vs 2,9% controle (p=0,89)	61% intervenção vs 57% controle (p=0,55)	Deterioração clínica, necessitando de outro tratamento: 10.2% intervenção vs 24.6% (p<0.004); Trombólise secundária: 7.6% intervenção vs 23.2% no controle (p< 0,001)
Fasullo et al; 2011 (12)	N= 72 Intervenção: 37 Controle: 35	Submaciça	100 mg Alteplase + heparina	Placebo + heparina	Até 6 meses após a alta	0% intervenção vs 17,1% controle (p< 0.027)	5,4% intervenção vs 2,9% no controle (sem significância estatística)	0% intervenção vs 11,4% no controle (sem significância estatística)	43.2% intervenção vs 22,0% no controle (p< 0.005): hematoma, epistaxis e hematúria	Deterioração clínica, necessitando de outro tratamento: 0% intervenção vs 22,9% no controle



Sharifi et al; 2013 (23)	N= 121 Intervenção: 61 Controle: 60	Submaciça	Pac >50 kg: 10 mg bolus + 40 mg Pac <=50 kg: 10 mg bolus+0,5mg /kg	Enoxaparina 1mg/kg ou Heparina não fracionada: 70 UI/kg	Até 28 meses após o diagnóstico	1,6% intervenção vs 5,0 controle (p<0,30)	Não houve	0%intervenção vs 5,0% controle (p=0,08)	Não relatado	Redução tempo de internação hospitalar: 2,2 dias intervenção vs 4,9 dias controle (p<0,001). Perda de seguimento 5,5% de pacientes, mas não explica os motivos.
-----------------------------	--	-----------	--	--	---------------------------------------	---	-----------	--	--------------	---



6.3 Avaliação da qualidade dos estudos

A análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados sobre o uso do Alteplase no tratamento da Embolia Pulmonar Aguda incluídos neste parecer, foi realizada utilizando o programa *Review Manager* (RevMan5), para o julgamento dos domínios previamente estabelecidos (Figura 2). O risco de viés dos estudos variou de incerto a baixo risco, com exceção do estudo de Goldhaber (1993), no qual não houve cegamento tanto dos participantes, quanto dos profissionais e avaliadores dos desfechos. Porém, como os desfechos determinados para avaliação deste parecer não irão ser influenciados pela falta de cegamento, o risco de viés foi considerado como não grave.

FIGURA 2: RISCO DE VIÉS DOS ECR INCLUÍDOS PARA O TRATAMENTO DA EMBOLIA PULMONAR AGUDA

Estudos	Geração da sequência aleatória	Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Cegamento de avaliadores (Viés de detecção)	Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Outras fontes de viés
Dalla- Volta 1992	?	?	?	?	?	?	?
Fasullo 2011	+	?	+	+	+	+	?
Goldhaber 1993	+	+	-	-	+	?	?
Konstandinides 2002	+	?	+	+	?	?	?
Levine 1990	?	?	+	+	+	?	?
Meneveau 1997	?	?	?	+	+	+	?
Meneveau 1998	?	?	?	?	+	+	?
PIOPED 1990	?	?	+	+	+	?	?
Shariffi 2013	?	?	?	?	?	?	?

+	Baixo risco de viés	-	Alto risco de viés	?	Risco de viés incerto
---	---------------------	---	--------------------	---	-----------------------



A qualidade da evidência foi realizada utilizando o sistema GRADE que mostrou uma avaliação de moderada a baixa para os ECR que utilizaram como comparador a Estreptoquinase. Para os ECR nos quais o comparador foi o Placebo, a qualidade da evidência foi moderada a baixa, conforme descrito no Quadro 5.

Assim, a partir dos estudos incluídos, pode-se verificar que a literatura disponível que avalia os efeitos do alteplase para o tratamento de embolia pulmonar aguda, é restrita, principalmente em relação aos estudos que comparam o alteplase com outro trombolítico. Dos 9 estudos incluídos para a análise de evidência, somente em dois estudos, Meneveu e colaboradores (1997) e Meneveu e colaboradores (1998) grupo controle recebeu estreptoquinase e não placebo para o tratamento da EP. Desta forma, não foi realizada a metanálise dos resultados obtidos.

Os estudos possuem tamanho de amostra muito pequeno, impactando na imprecisão dos resultados e dificultando para que se possa inferir conclusões decisivas em relação à performance do alteplase em comparação a outro trombolítico ou a heparina.

Quando comparada ao placebo, a terapia trombolítica com o alteplase apresentou evidência moderada de redução significativa na recorrência de embolia pulmonar (OR 0,30; IC 95% 0,12-0,73), sendo que esta redução apresenta uma magnitude de efeito muito pequena, frente à chance de sangramentos maiores, conforme demonstrado nos estudos primários descritos acima.

No caso de sangramento menor, os pacientes tratados com alteplase apresentaram aumento significativo de quase duas vezes mais de apresentar esse desfecho quando comparados ao grupo placebo (OR 1,9; IC 1,28-2,82). Vale ressaltar que o sangramento menor, é representado pelos eventos hemorrágicos que não causam repercussões clínicas negativas, tais como hematoma cutâneo, epistaxe, hematúria, sangramento pelo acesso venoso vascular, entre outros.



Quadro 6 – Sumário de resultados GRADE no uso do Alteplase para o tratamento da Embolia Pulmonar Aguda

Pergunta 1: Alteplase comparado a Estreptoquinase no tratamento da Embolia Pulmonar Aguda

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase mais heparina	Estreptoquinase mais heparina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Mortalidade												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	1/25 (4.0%)	1/25 (4.0%)	OR 1.00 (0.06 para 16.93)	0 menos por 1.000 (de 38 menos para 374 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Recorrência de Embolia Pulmonar												
2	ECR	não grave	grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	2/48 (4.2%)	3/68 (4.4%)	OR 0.97 (0.20 para 4.76)	1 menos por 1.000 (de 35 menos para 136 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Sangramento Maior												
2	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	9/48 (18.8%)	6/68 (8.8%)	OR 2.31 (0.76 para 6.95)	94 mais por 1.000 (de 20 menos para 314 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Sangramento menor												



Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase mais heparina	Estreptoquinase mais heparina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
2	ECR	não grave	grave ^c	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	7/48 (14.6%)	6/68 (8.8%)	OR 1.48 (0.46 para 4.74)	37 mais por 1.000 (de 46 menos para 226 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de Confiança; OR: Odds ratio; a. Tamanho reduzido da amostra; b. Amplitude do Intervalo de Confiança 95%; c. Resultado inconsistente entre estudos avaliados.



Quadro 7 – Sumário de resultados GRADE no uso do Alteplase para o tratamento da Embolia Pulmonar Aguda

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alteplase mais heparina	Placebo mais Heparina	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Mortalidade												
7	ECR	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	9/324 (2.8%)	15/333 (4.5%)	OR 0.60 (0.27 para 1.31)	18 menos por 1.000 (de 13 mais para 32 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Recorrência de Embolia Pulmonar												
5	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de atrito ^b	5/282 (1.8%)	20/304 (6.6%)	OR 0.30 (0.12 para 0.73)	45 menos por 1.000 (de 17 menos para 57 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Sangramento Maior												
5	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	Viés de atrito ^b	11/230 (4.8%)	8/248 (3.2%)	OR 1.31 (0.53 para 3.21)	10 mais por 1.000 (de 15 menos para 64 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Sangramento menor												



5	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	117/254 (46.1%)	92/269 (34.2%)	OR 1.90 (1.28 para 2.82)	155 mais por 1.000 (de 58 mais para 252 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------------	-------------------	------------------------------------	--	------------------	------------

Pergunta 2: Alteplase comparado a Placebo no tratamento da Embolia Pulmonar Aguda

IC: Intervalo de Confiança; **OR:** Odds ratio; a. Resultado inconsistente entre os estudos avaliados; b .Perda seguimento em ambos os grupos, sem explicitar o motivo; c. Amplitude do intervalo de confiança



6.4 Análise de Impacto Orçamentário

A análise do impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar os custos incrementais referentes à incorporação do trombolítico Alteplase no tratamento da embolia pulmonar aguda. A perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como financiador dos serviços de saúde foi adotada para estimar o impacto orçamentário.

O horizonte temporal escolhido foi de três anos (2018 a 2020), na medida em que já se trata de uma tecnologia incorporada no SUS para o tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio, não necessitando, portanto, de um longo prazo para se estabilizar no mercado.

TABELA 2: Parâmetros epidemiológicos e de custos utilizados na análise de impacto orçamentário

Parâmetros	Valor	Intervalo de Confiança	Referência
Epidemiológicos			
Probabilidade de EP: pacientes com tromboembolismo venoso	0,333	0,267-0,400	White, 2003 (24)
Probabilidade de EP maciça: pacientes com EP	0,045	0,036-0,054	Kucher et al., 2006 (25)
Probabilidade de sangramento com Estreptoquinase	0,088	0,070-0,106	Meneveu et al., 2006 (17)
Probabilidade de sangramento com Alteplase	0,188	0,150-0,226	Meneveu et al., 2006 (16)
Custos			
Estreptoquinase (1.500.000 UI)	R\$ 969,72	467,83-1.074,00	Painel de Preços – COMPRASNET (16)
Alteplase (50 mg)	R\$ 1.873,85	835,00-2651,28	Painel de Preços – COMPRASNET (16)
Sangramento	R\$ 4.668,22	3.734,58-5.601,86	SIGTAP

Optou-se pelo método de demanda aferida para estimar a demanda pelo Alteplase. Na medida em que a indicação para o uso de trombolíticos recai sobre os pacientes com EP maciça, subgrupo de pior prognóstico que apresentam instabilidade hemodinâmica e disfunção do ventrículo direito (9), estimamos essa população por meio das internações por



embolia pulmonar (código I26 da Classificação Internacional de Doenças – CID 10), flebite, tromboflebite, embolia e trombose venosa (código I80-I82 da CID 10) disponíveis nos dados de morbidade hospitalar registrados no DATASUS (Departamento de Informática do SUS).

A população elegível projetada para o tratamento do Alteplase ao longo dos três anos de análise foi calculada com base na evolução das internações no período de 2010 a 2016. Na medida em que diversos estudos (24) observam que a cada três pacientes com tromboembolismo venoso, um tem embolia pulmonar, assumimos o pressuposto que 33,3% das internações por trombose registradas pelos códigos I80-I82 da CID 10 resultariam em embolia pulmonar. Essa estimativa foi então somada ao número de internações registradas com diagnóstico principal de embolia pulmonar (código I26 da CID 10), e então aplicada uma incidência de 4,5% (25) para estimarmos a população com embolia pulmonar maciça, população indicada para a utilização do medicamento e, portanto, elegível ao tratamento.

TABELA 3: Número de internações, segundo causas, registradas no SUS no período 2010-2016

CID/Ano	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
I26	5.146	5.450	5.797	6.352	6.692	7.224	7.875
I80-I82	37.342	38.893	40.363	40.942	40.051	41.188	40.630
EP Maciça	792	829	866	900	902	943	964

TABELA 4: Projeção de internações por embolia pulmonar maciça no período 2018-2020

Doença/Anos	2018	2019	2020	Total
EP Maciça	1.024	1.052	1.080	3.157

Foram definidos dois cenários de análise: de referência (uso de Estreptoquinase associada ao tratamento padrão com heparina) e alternativo onde o Alteplase é inserido no *mix* de tecnologias como trombolítico substituto da Estreptoquinase, incorporando, com crescimento constante, 100% do mercado em três anos. Os custos foram obtidos a partir do Portal de Compras do Governo Federal – COMPRASNET. (16) Foram considerados apenas os



custos diretos do tratamento sem a introdução de desconto ou ajustes inflacionários. A mediana de preço do frasco ampola com 50 mg de Alteplase é de R\$ 1.873,85. Como a dose recomendada é de 100mg, foi definido em R\$ 3.747,70 o custo individual do tratamento com Alteplase. Quanto à Estreptoquinase, o custo individual do tratamento foi a mediana de preço do frasco ampola com 1.500.000 UI de pó liofilizado para solução injetável (R\$ 969,72). Na medida em que a heparina é utilizada de forma concomitante com ambos os medicamentos, o parâmetro não foi incluído no modelo.

Os custos com o tratamento do desfecho sangramento foram estimados a partir do protocolo de reversão de sangramentos importantes relacionados ao uso de anticoagulação oral do Instituto Nacional de Cardiologia. O custo total decorrente de sangramento grave foi estimado em R\$ 4.668,22. A probabilidade de sangramento decorrente do uso de Alteplase foi maior quando comparada à da Estreptoquinase, respectivamente 18,8% e 8,8%.

O impacto orçamentário incremental para cada ano da análise foi calculado pela diferença entre os impactos orçamentários totais do cenário alternativo e o de referência. Foi realizada análise de sensibilidade univariada, de modo a considerar as incertezas relacionadas aos valores dos parâmetros e pressupostos utilizados.

O atual tratamento dos pacientes com embolia pulmonar maciça por meio da Estreptoquinase resultaria em gastos estimados de R\$4,356 milhões em três anos para o SUS. A introdução do Alteplase determinaria impacto total de R\$11,241 milhões no período, um aumento de 158%. A incorporação da Alteplase implicaria em um impacto incremental de R\$6.885 milhões no orçamento em três anos (R\$ 1.107.432,38 em um ano, R\$ 2.275.000,21 em dois anos, R\$ 3.502.703,50 em três anos).



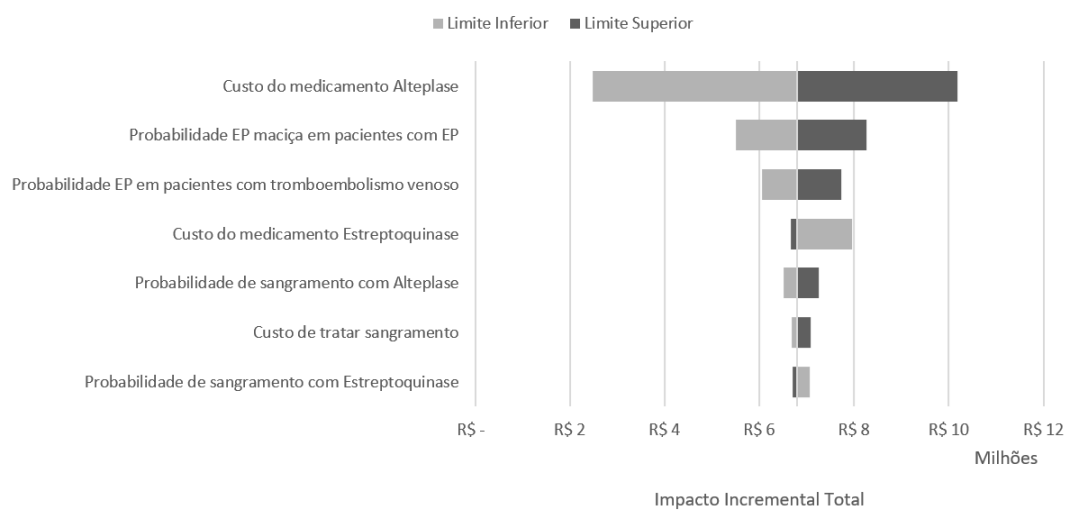
TABELA 5: Impacto orçamental total e incremental no período 2018-2020, relativos aos cenários de análise estudados.

Ano	Cenário 1: Referência			Cenário 2: Alternativo			Custo Incremental
	Alteplase	Estreptoquinase	Total	Alteplase	Estreptoquinase	Total	
2018	-	R\$ 1.413.494,20	R\$ 1.413.494,20	R\$ 1.578.597,11	R\$ 942.329,47	R\$ 2.520.926,58	R\$ 1.107.432,38
2019	-	R\$ 1.451.871,77	R\$ 1.451.871,77	R\$ 3.242.914,72	R\$ 483.957,26	R\$ 3.726.871,98	R\$ 2.275.000,21
2020	-	R\$ 1.490.249,33	R\$ 1.490.249,33	R\$ 4.992.952,83	-	R\$ 4.992.952,83	R\$ 3.502.703,50
Total	-	R\$ 4.355.615,30	R\$ 4.355.615,30	R\$ 9.814.464,67	R\$ 1.426.286,72	R\$ 11.240.751,39	R\$ 6.885.136,09



O custo do medicamento Alteplase mostrou-se como parâmetro mais sensível sobre o impacto incremental, alterando esse em mais de três milhões de reais, realçando seu alto custo frente à Estreptoquinase. Outro parâmetro importante no modelo foi a probabilidade de embolia pulmonar ser maciça na medida em que esse parâmetro impacta fortemente o cálculo da população elegível ao tratamento.

FIGURA 3: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA





6.5 Avaliação por outras agências de ATS

O Conselho da agência escocesa SMC (Scottish Medicines Consortium) recomendou o alteplase para uso no tratamento de pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), que deve ser iniciado em até 4,5 horas após o início dos sintomas e após a exclusão de hemorragia intracraniana por exames de imagem. Não foi encontrada nesta agência indicação do uso de Alteplase para tratamento de Embolia Pulmonar.

O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Inglaterra, também recomenda o uso do alteplase no Reino Unido para tratamento de AVC e assim como a agência escocesa, não há indicação para tratamento de EP.

A agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) aponta que o rt-PA administrado em até 3 horas do início dos sintomas do AVC pode reduzir o nível de sequelas neurológicas, mas não há recomendação para o tratamento de EP.

Não foram encontradas recomendações na agência australiana PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee).

6.6 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento do embolismo pulmonar agudo. Utilizaram-se os termos "Pulmonary Thromboembolism", "Thromboembolism, Pulmonary" OR "Thromboembolisms, Pulmonary".

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a alteplase, bem como com os medicamentos já incorporados no SUS para a referida condição clínica.



Quanto aos dados da situação regulatória da tecnologia, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, as pesquisas apontaram haver um medicamento no horizonte tecnológico para o tratamento do embolismo pulmonar agudo (Quadro 8). *Essa tecnologia emergente não possui registro aprovado pela Anvisa.*

Quadro 8 - Medicamento potencial do embolismo pulmonar agudo				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos mais avançados	Aprovação para embolismo pulmonar
Edoxabana	Inibição de fator Xa	Oral	<ul style="list-style-type: none">• Fase 3^{a,b}• Fase 4^{a,b}	<u>ANVISA</u> -Sem registro <u>EMA</u> - Registrado (2015) <u>FDA</u> -Registrado (2015)

Fontes: www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; Cortellis™ da Clarivate Analytics. **Atualizado em: 26/03/2018.**

^a O estudo está concluído.

^b O estudo está recrutando pacientes.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÃO

Foram identificadas evidências de moderada a baixa qualidade com o uso do Alteplase para o tratamento de Embolia Pulmonar Aguda.

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na população com embolia pulmonar maciça, ou seja, a que é efetivamente elegível para o tratamento. Os resultados apontam para um incremento nos custos com a incorporação do alteplase, porém as evidências demonstram um pequeno benefício em relação à recorrência de embolia pulmonar em comparação com o tratamento somente com a heparina.

Desta forma, a recomendação deste PTC é fraca contra a incorporação do alteplase para o tratamento da Embolia Pulmonar Aguda, frente à qualidade das evidências disponíveis, não impacto na mortalidade e aumento não significativo no risco



de sangramento maior, frente ao benefício pequeno com a redução da recorrência de embolia pulmonar.

8. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário presentes em sua 65ª reunião ordinária, no dia 05 de abril de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS da alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda. Considerou-se que, a qualidade das evidências disponíveis foi pouco satisfatória, já que não houve redução de mortalidade e há risco aumentado de sangramento. Dessa forma, o conjunto de evidências apresentado não foi suficiente para afirmar a eficácia da alteplase frente às alternativas disponíveis e um ganho para o sistema de saúde do Brasil com a sua incorporação.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 28, de 23 de maio de 2018, referente à recomendação inicial da CONITEC não favorável à incorporação do alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda, ficou disponível para contribuições no período de 26 de maio a 14 de junho de 2018.

Ao todo, foram recebidas 5 contribuições, sendo 3 do formulário “experiência ou opinião” e 2 do formulário “técnico-científico”. Entre as contribuições recebidas do formulário experiência ou opinião 1 (33,3%) foi excluída, por se tratar de opinião relacionada ao tratamento de psoríase.

Das 4 contribuições, 3 (75,0%) apresentavam posicionamento contra a recomendação (2 técnicas e 1 opinião) e 1 (25,0%) parcialmente a favor da recomendação (0 técnicas e 1 opinião).

Com relação às duas contribuições recebidas pelo formulário de experiência ou opinião é possível classificá-las em contribuições com foco na experiência pessoal



enquanto paciente e a outra como emissão de opinião pessoal sobre o assunto, sendo que uma manifesta totalmente contra a recomendação da CONITEC e a outra concorda parcialmente com a recomendação preliminar. Em relação ao perfil dos participantes, 100% são pessoas físicas, dos quais 50% se declararam como paciente e os outros 50% na categoria de interessado no tema. No que se refere à região de procedência, 50% era da região Sudeste e 50% da Centro-oeste. Não foram recebidas contribuições das regiões Norte, Nordeste e Sul. Ainda entre os participantes, 50% eram do sexo masculino, 100% na faixa etária de 40 a 59 anos. Quanto à cor ou etnia, 100% se declararam brancos.

Dentre as duas contribuições recebidas pelo formulário técnico-científico, 1 (50,0%) era de pessoa física, na qual se declarou como profissional de saúde e a outra (50,0%) era pessoa jurídica, sendo esta a empresa fabricante da tecnologia avaliada. Sobre a procedência, 50% dos formulários foram submetidos da região Sudeste e 50% da região Nordeste. O participante era do sexo masculino, se declarou pardo, na faixa etária de 25 a 39 anos. As duas contribuições se posicionaram totalmente contrárias à recomendação preliminar da CONITEC, sendo que somente 1 (50,0%) apresentou argumento técnico-científico, com contribuições e discussão de evidências clínicas sobre o tema.

Apresentam-se a seguir os argumentos enviados pela empresa com manifestação contrária à recomendação e os respectivos comentários que se julgaram necessários ao aprofundamento da discussão:

1- Alteplase mais heparina traz maiores benefícios que o uso da heparina isolada

No quadro abaixo estão descritas a qualidade da evidência utilizando o Sistema GRADE. Observa-se que os ensaios clínicos randomizados nos quais o comparador foi a heparina mais placebo, a qualidade da evidência variou de moderada a baixa. Os estudos possuem tamanho de amostra muito pequeno, impactando na imprecisão dos resultados e dificultando para que se possam inferir conclusões decisivas em relação ao desempenho do alteplase em comparação a heparina.

Quando comparada à heparina mais placebo, a terapia trombolítica com o alteplase apresentou evidência moderada de redução significativa na recorrência de



embolia pulmonar (OR 0,30; IC 95% 0,12-0,73), sendo que esta redução apresenta uma magnitude de efeito muito pequena, frente à chance de sangramentos maiores, conforme demonstrado nos estudos primários descritos acima.

No caso de sangramento menor, os pacientes tratados com alteplase apresentaram aumento significativo de quase duas vezes mais de apresentar esse desfecho quando comparados ao grupo que foi tratado com heparina mais placebo (OR 1,9; IC 1,28-2,82). Vale ressaltar que o sangramento menor, é representado pelos eventos hemorrágicos que não causam repercussões clínicas negativas, tais como hematoma cutâneo, epistaxe, hematúria, sangramento pelo acesso venoso vascular, entre outros.

Alteplase comparado a Heparina mais Placebo no tratamento da Embolia Pulmonar Aguda

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	OR (95% CI)	Efeito absoluto Alteplase	Efeito absoluto Heparina	Diferença de Efeito	Confiança	Importância
Mortalidade							
7	ECR	OR 0,60 (0,27 para 1,31)*	2,8%	4,5%	< 1,7%	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Recorrência de Embolia Pulmonar							
5	ECR	OR 0,30 (0,12 para 0,73)	1,8%	6,6%	< 4,8%	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Sangramento Maior							
5	ECR	OR 1,31 (0,53 para 3,21)*	4,8%	3,8%	> 1%	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Sangramento menor							
5	ECR	OR 1,90 (1,28 para 2,82)	46,1%	34,2%	> 11,9%	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

2- Cancelamento de registro de todas as marcas de estreptoquinase

Durante a elaboração do parecer e até o momento da apresentação dos resultados para os membros da Plenária presentes na 65ª reunião ordinária da CONITEC, no dia 05 de abril de 2018, o registro sanitário da Estreptoquinase da Fabricante CSL BEHRING COMERCIO DE PRODUTOS FRAMACEUTICO LTDA estava ativo no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme apresentado no quadro abaixo.



Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
SOLUSTREP	ESTREPTOQUINASE	106460121	25000.017469/97-51	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÉUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-41	Caduco/Cancelado	01/2018
STREK	ESTREPTOQUINASE	120690024	25351.016201/00-43	LABORATÓRIOS LIBRA DO BRASIL LTDA - 94.869.054/0001-31	Caduco/Cancelado	01/2006
STREPTASE	ESTREPTOQUINASE	101510116	25991.002856/77	CSL BEHRING COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÉUTICOS LTDA - 62.969.589/0001-98	Caduco/Cancelado	04/2018
STREPTOKIN	ESTREPTOQUINASE	102980220	25000.026482/97-18	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA - 44.734.671/0001-51	Caduco/Cancelado	04/2013
STREPTONASE	ESTREPTOQUINASE	102700105	25000.003066/98-97	ARISTON INDS QUIMS FTCAS LTDA - 61.391.769/0001-72	Caduco/Cancelado	02/2004
STREPTOSILAB	ESTREPTOQUINASE	100850123	25000.009802/99-74	LABORATÓRIOS B. BRAUN S/A - 31.673.254/0001-02	Caduco/Cancelado	04/2007
UNITINASE	ESTREPTOQUINASE	123610040	25000.011183/98-14	UCB BIOPHARMA LTDA - 64.711.500/0001-14	Caduco/Cancelado	04/2005

3- Impacto orçamentário considerando a estreptoquinase como cenário de referência

A análise do impacto orçamentário foi realizada com o objetivo de estimar os custos incrementais referentes à incorporação do trombolítico alteplase no tratamento da embolia pulmonar aguda.

A escolha da Estreptoquinase como cenário de referência, foi devido ao fato deste medicamento ser um trombolítico incorporado para o tratamento de Embolia Pulmonar no SUS. Dado que a produção deste medicamento foi descontinuada em nível global pela empresa fabricante, foi calculado um novo impacto orçamentário considerando que não há qualquer outro tratamento disponível. Desta forma, consideramos apenas a incorporação da alteplase como única opção de tratamento e sua incorporação de 100% de mercado já no primeiro ano. Foram desconsiderados para o cálculo os custos de heparina, já que não se trata de um medicamento de ação trombolítica.

Cabe ressaltar que na análise inicial considerando a estreptoquinase como tratamento padrão para embolia pulmonar o impacto incremental para a incorporação da alteplase seria de cerca de R\$ 6.000.000,00 ainda que sem diferença em relação à mortalidade e recorrência de embolia pulmonar. Entretanto com a descontinuidade da produção de estreptoquinase por todos os fabricantes, sem que haja outro trombolítico padrão como comparador, torna-se necessária a incorporação da alteplase, gerando um impacto orçamentário de R\$ 13.000.000,00, correspondendo a aproximadamente ao dobro dos gastos se ainda houvesse disponibilidade de estreptoquinase.



Ano	Impacto Orçamentário
2018	R\$ 4.258.083,00
2019	R\$ 4.373.693,00
2020	R\$ 4.489.304,00
Total	R\$ 13.121.080,00

9.1. Avaliação global das contribuições

Foram apreciadas as contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, das quais 75,0% foram, total ou parcialmente contra a recomendação preliminar da CONITEC.

O plenário da CONITEC entendeu a necessidade de modificar sua recomendação inicial, para fraca a favor da incorporação do alteplase, em virtude da falta de opção de fármacos trombolíticos, com a descontinuidade da produção de estreptoquinase por todos os fabricantes.

10.RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 68ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação de Alteplase para tratamento de Embolia Pulmonar Aguda.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 355/2018



11. DECISÃO

PORTARIA Nº 37, DE 11 DE SETEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de ampliar a indicação de alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ampliar a indicação de alteplase para tratamento da embolia pulmonar aguda no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



12. REFERÊNCIAS

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
2. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788–830.
3. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9):832.e13-21.
4. Konstantinides SV. Acute pulmonary embolism revisited: thromboembolic venous disease. *Heart Br Card Soc*. 2008 Jun;94(6):795–802.
5. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL, et al. Pulmonary Embolism Mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and Regional Disparities. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jan;106(1):4–12.
6. Volpe GJ, Joaquim LF, Dias LBA, Menezes MB, Moriguti JC. Tromboembolismo pulmonar. *Med Ribeirao Preto Online*. 2010 Sep 30;43(3):258–71.
7. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007 Oct;120(10):871–9.
8. PIOPED. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest*. 1990 Mar;97(3):528–33.
9. Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Lucio E de A, Manente ERF, et al. Diretriz de embolia pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83:1–8.
10. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315–52.
11. Terra-Filho M, Menna-Barreto S, et al. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2010 Jan;36(supl.1):S1-S68.



12. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci*. 2011 Jan;341(1):33–9.
13. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000 Jun 20;101(24):2817–22.
14. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1402–11.
15. Volschan A. Tratamento anticoagulante do tromboembolismo pulmonar. *Rev SOCERJ*. 2001;14(1):63.
16. Brasil. Painel de preços - COMPRASNET [Internet]. 2018. Available from: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>
16. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J*. 1997 Jul;18(7):1141–8.
17. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Apr;31(5):1057–63.
18. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1473–9.
19. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Sep;20(3):520–6.
20. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet Lond Engl*. 1993 Feb 27;341(8844):507–11.



21. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1143–50.
22. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, “MOPETT” Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol*. 2013 Jan 15;111(2):273–7.
23. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
24. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):577–82.