

## Terapias de reperfusão em acidente vascular cerebral isquêmico: síntese de evidências

NATS-SPDM

### *Autoria*

Rafael Leite Pacheco

Carolina de Oliveira Cruz Latorraca

Maykon Anderson Pires de Novais

Paola Zucchi

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 01 de setembro de 2024.

## 1) Contexto

O principal fator para o sucesso da terapia de reperfusão do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo é a abordagem precoce. A seleção de candidatos apropriados para reperfusão exige uma avaliação neurológica e um estudo de neuroimagem. A terapia de reperfusão para AVC isquêmico agudo visa restaurar o fluxo sanguíneo para as regiões do cérebro que estão isquêmicas.

A meta de longo prazo é garantir benefício em desfechos clínicos, reduzindo a incapacidade e a mortalidade relacionadas ao AVC. Opções de terapia de reperfusão incluem a trombólise intravenosa (TIV) e a trombectomia mecânica (TM).

## 2) Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança comparativa do uso de trombólise intravenosa e trombectomia mecânica em pacientes com AVC isquêmico agudo.

## 3) Métodos

### *3.1 Local e desenho do estudo*

Síntese de evidências realizada no núcleo de avaliação de tecnologias da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM). Esta síntese de evidências foi baseada na diretriz para o desenvolvimento de pareceres técnicos-científicos do Ministério da Saúde do Brasil [Ministério da Saúde 2021].

### *3.2 Critério de inclusão de estudos*

#### (a) Tipo de participante

Pacientes com quadro clínico de AVC isquêmico agudo com indicação de realização de terapia de reperfusão.

#### (b) Intervenção e comparadores

Qualquer tipo de trombólise intravenosa e trombectomia mecânica.

(c) Tipo de estudos

Para incluir estudos nesta síntese, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma revisão sistemática Cochrane atualizada e de boa qualidade seguindo a ferramenta AMSTAR-2 [Shea 2017] que contemplasse o PICO do PTC, os resultados do PTC deveriam ser focados nos resultados desta revisão sistemática.

Na ausência de revisões sistemáticas Cochrane atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam consideradas revisões sistemáticas de alta qualidade publicadas em outros periódicos científicos.

Na ausência de qualquer revisão sistemática de alta qualidade seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

### 3.3 Desfechos

(a) Primários

- Mortalidade por todas as causas
- Hemorragia intracraniana fatal

(b) Secundários

- Proporção de pacientes com bom desfecho funcional
- Mortalidade
- Hemorragia intracraniana sintomática

### 3.4 Busca por estudos

(a) Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Cochrane Library (via Wiley);

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Buscas adicionais foram realizadas na base de literatura cinzenta OpenGrey (<https://opengrey.eu>).

As estratégias de buscas completas foram realizadas em 26 de agosto de 2024 e estão disponíveis no **Suplemento 1**.

#### (b) Busca manual

Também foram realizadas buscas manuais na lista de referência de estudos incluídos e outras referências relevantes.

### *3.5 Seleção dos estudos*

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]. Qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

### *3.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos*

Planejou-se avaliar a qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017];
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018];
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016];
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].

### *3.7 Apresentação dos resultados*

Planejou-se apresentar a estimativa dos desfechos dos estudos incluídos de maneira narrativa. Os dados dos desfechos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito relatadas (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p).

### *3.8 Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas*

No caso da disponibilidade de avaliação da certeza das evidências em alguma revisão sistemática de alta qualidade incluída com base na ferramenta AMSTAR-2, planejou-se relatar a certeza desta revisão. Caso contrário, uma nova avaliação seria realizada utilizando a metodologia GRADE [Guyatt 2008].

## **4) Resultados**

### **4.1 Resultados da busca**

As estratégias de busca recuperaram um total de **1.112** referências. Após o processo de seleção, quatro revisões sistemáticas foram incluídas [Emberson 2014; Lindekleiv 2018; Roaldsen 2021; Wardlaw 2014]. Como as revisões sistemáticas foram consideradas de alta qualidade pela ferramenta AMSTAR-2 (**Suplemento 2**), os resultados desta síntese foram baseados nelas.

### **Comparação 1: trombólise intravenosa vs controle**

A maior parte dos ensaios clínicos randomizados disponíveis para esta comparação randomizaram pacientes para receber alteplase vs controle. No total, duas revisões sistemáticas foram consideradas relevantes para inclusão nesta síntese de evidências [Emberson 2014 e Wardlaw 2014].

A revisão sistemática de Emberson 2014, incluiu 9 ensaios clínicos randomizados (n = 6.756 pacientes) que compararam alteplase com placebo ou controle, e identificou benefício clínico quanto mais precoce o tratamento.

**Quadro 1.** Alteplase vs controle. Desfecho: **Proporção de pacientes com bom desfecho neurológico** (ausência de sequelas 3-6 meses após o evento, avaliado pela escala Ranking de 0 ou 1). Dados estimados da revisão sistemática de Emberson 2014.

<b>Tempo até início do tratamento</b>	<b>Eventos</b>	<b>Eficácia</b>
< 3 horas	Alteplase: 259/787 (32,9%) Controle: 176/762 (23,1%)	OR = 1,75; IC 95% = 1,35 a 2,27.
3 a 4,5 horas	Alteplase: 485/1375 (35,3%) Controle: 432/1437 (30,1%)	OR = 1,26; IC 95% = 1,05 a 1,51.
> 4,5 horas	Alteplase: 401/1229 (32,6%) Controle: 357/1166 (30,6%)	OR = 1,15; IC 95% = 0,95 a 1,40.

\*IC95% = Intervalo de confiança de 95%. OR = odds ratio.

Quanto a segurança da intervenção, foi notado um aumento na ocorrência de sangramento intracraniano hemorrágico (OR = 5,55, 95% IC 4,01-7,70) e sangramento intracraniano fatal (OR 7,14, 95% IC 3,98-12,79).

É importante ressaltar que desfecho (proporção de pacientes com bom desfecho neurológico) contempla os riscos e benefícios da intervenção, uma vez que ele considera em sua composição os pacientes com as complicações hemorrágicas.

Portanto, os resultados da revisão sistemática de Emberson 2014 indicam um benefício clínico com o uso da alteplase em pacientes com AVC isquêmico em janela precoce de início da manifestação clínica.

A revisão sistemática de Wardlaw 2014 incluiu 27 ensaios clínicos randomizados (n = 10.187 pacientes) e avaliou qualquer tipo de terapia trombolítica. Digno de nota, 4 ECRs avaliaram estreptoquinase e 12 avaliaram alteplase. A evidência de alteplase corresponde a 7.012 pacientes (69% da amostra da revisão sistemática).

Um dos desfechos avaliados por esta revisão foi a proporção de participantes com morte ou dependência no final do seguimento do estudo. Este desfecho é complementar do relatado pela revisão de Emberson 2014 (**Quadro 1**).

O resultado é consistente, indicando que o uso de trombolíticos reduziu a proporção de pacientes com morte ou dependência (OR = 0,85; IC 95% = 0,78 a 0,93). A análise também é consistente ao se olhar apenas os dados de ECRs que consideram alteplase (OR = 0,84; IC 95% 0,77 a 0,93).

### *Conclusão (comparação 1)*

Com base em duas revisões sistemáticas com boa qualidade segundo o AMSTAR-2, a terapia com trombólise intravenosa em comparação com controle mostrou-se eficaz para reduzir mortalidade e morbidade em pacientes com AVC isquêmico em até 4,5 horas do início da apresentação clínica. A probabilidade de benefício aumenta quanto mais precoce for a administração da intervenção.

### **Comparação 2:** *Intervenções vasculares percutâneas (terapia trombolítica intrarterial) vs trombólise intravenosa*

A comparação direta entre intervenções vasculares percutâneas vs trombólise intravenosa é menos estudada na literatura. Foi identificada uma revisão sistemática com alta qualidade [Lindekleiv 2018] que comparou diretamente as duas alternativas.

No total, quatro ensaios clínicos (n = 450) foram identificados. Destes, 3 avaliaram o uso de alteplase intrarterial vs alteplase intravenosa e 1 avaliou o uso de uroquinase intrarterial vs uroquinase intravenosa.

De modo geral, os resultados de eficácia foram inconclusivos. O quadro 2 sumariza os desfechos apresentados pela revisão sistemática, que possuem amplos intervalos de confiança e baixa certeza da evidência devido a imprecisão e risco de viés dos estudos incluídos.

**Quadro 2.** Trombolíticos intravenosos vs intrarteriais. Dados estimados da revisão sistemática de Lindekleiv 2018.

<b>Desfecho</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Certeza da evidência (GRADE)</b>
Proporção de pacientes com bom desfecho funcional (modified Ranking Scale 0-2) em 90 dias	RR = 1,01; IC 95% = 0,82 a 1,25.	Baixa
Mortalidade em 90 dias	RR = 1,34; IC 95% = 0,84 a 2,14.	Baixa
Hemorragia intracraniana sintomática	RR = 0,99; IC 95% = 0,50 a 1,95.	Baixa

\*IC95% = Intervalo de confiança de 95%. RR = risco relativo.

### *Conclusão (comparação 2)*

Com base em uma revisão sistemática com boa qualidade segundo o AMSTAR-2, os efeitos da terapia com trombólise intrarterial em comparação com a intravenosa se mostraram incertos. O tema foi estudado de maneira insuficiente por ensaios clínicos randomizados, e não há evidências suficientes para conclusões robustas entre as duas alternativas.

### **Comparação 3:** *Trombectomia endovascular + trombólise intrarterial vs tratamento usual*

Uma revisão sistemática com boa qualidade segundo o AMSTAR-2 [Roaldsen 2021], avaliou a trombectomia endovascular com ou sem a adição da trombólise intrarterial em comparação com o tratamento usual.

É importante destacar que nenhum ECR comparou a trombectomia endovascular com a trombólise intravenosa. Só foram considerados elegíveis ECR que utilizaram trombólise intravenosa em nenhum ou nos dois braços. Esta revisão sistemática não diferenciou o tipo de trombectomia, mas a maior parte dos ECR avaliou uma estratégia mecânica em associação com trombolítico intrarterial.

No total, 19 ECRs foram incluídos (n = 3.793). A maior parte dos participantes tinham uma oclusão arterial importante na circulação anterior e foram tratados dentro de seis horas do início dos sintomas. De modo geral, os resultados do quadro 3 indicam que a trombectomia endovascular aumenta a proporção de pacientes com bom desfecho funcional e reduz a probabilidade de morte em 90 dias.

**Quadro 3.** Trombectomia endovascular vs tratamento usual. Dados estimados da revisão sistemática de Roaldsen 2021.

<b>Desfecho</b>	<b>Eficácia</b>	<b>Certeza da evidência (GRADE)</b>
Proporção de pacientes com bom desfecho funcional (modified Ranking Scale 0-2) em 90 dias	RR = 1,50; IC 95% = 1,37 a 1,63.	Alta
Mortalidade por todas as causas em 90 dias	RR = 0,85; IC 95% = 0,75 a 0,97.	Alta
Hemorragia intracraniana sintomática	RR = 1,05; IC 95% = 0,72 a 1,52.	Alta

\*IC95% = Intervalo de confiança de 95%. RR = risco relativo.

### *Conclusão (comparação 3)*

Com base em uma revisão sistemática com boa qualidade segundo o AMSTAR-2, a tromboectomia endovascular em comparação com o tratamento usual mostrou-se eficaz para reduzir mortalidade e morbidade em pacientes com AVC isquêmico. A maior parte dos pacientes dos ECRs tinham recebido tratamento intravenoso com alteplase, tinham acometimento arterial importante na circulação anterior e foram tratados em menos de 6 horas do início dos sintomas.

## **5) Discussão**

O tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico é complexo e dependente de fatores externos, como tipo e extensão da lesão e possibilidade de tratamento em momento oportuno.

Existe um corpo robusto de ECRs que indicam que o tratamento com trombolítico intravenoso é benéfico em reduzir a mortalidade e prevenir sequelas. Deste modo, é consenso entre as recomendações a indicação de trombolítico intravenoso para todas os pacientes elegíveis e sem contra-indicação. A maior parte dos estudos foram realizados com alteplase, sendo este a terapia de escolha entre as principais diretrizes.

As tromboectomias mecânicas realizadas por neuro-intervenção não são propostas como substitutivas à trombólise. De fato, elas foram estudadas e recomendadas como terapia a ser adicionada na linha de tratamento.

Uma revisão sistemática Cochrane, baseada em 19 ECRs (Quadro 3) indicou alta certeza da evidência de que a adição de tromboectomia endovascular aos cuidados usuais aumentou a probabilidade de desfechos neurológicos bons e reduziu a mortalidade. A maior parte dos pacientes avaliados receberam trombolíticos intravenosos concomitantes, possuíam acometimento arterial importante na circulação anterior e foram tratados em menos de 6 horas do início dos sintomas.

É importante notar que o maior preditor de sucesso de tratamento foi o tempo para início da terapia de reperfusão. Por esse motivo, quando possível, o paciente deve receber o trombolítico intravenoso o mais rápido possível, sendo que os estudos mostram benefício

maior em uma janela <3 horas do início dos sintomas. O benefício da adição da trombectomia também parece ser maior quanto mais precoce a abordagem, sendo que os estudos realizaram a intervenção em <6 horas.

Não existe discussão na literatura sobre alteplase vs trombectomia. A trombectomia foi proposta e estudada como adição na linha de tratamento. Foi indicada em casos em que há janela e anatomia oportuna de tratamento.

É importante destacar que o maior preditor de bom resultado é alteplase rápida, e a disponibilidade de trombectomia mecânica não deve atrapalhar o início oportuno do tratamento de reperfusão.

O *Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke* [Powers 2019] emitido em conjunto pela American Heart Association/American Stroke Association, publicado em 2019 sumariza estas recomendações fortes (tradução livre):

- “Em pacientes elegíveis à alteplase IV, o benefício da intervenção é tempo dependente e o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível” (recomendação 3.5.1.)
- “Pacientes elegíveis a alteplase IV devem receber alteplase IV mesmo se a trombectomia mecânica estiver sendo considerada” (recomendação 3.7.1)

## 6) Conclusão

A terapia com trombólise intravenosa em comparação com controle mostrou-se eficaz para reduzir mortalidade e morbidade em pacientes com AVC isquêmico com até 4,5 horas do início da apresentação clínica. A probabilidade de benefício aumenta quanto mais precoce for a administração da intervenção.

Os efeitos da terapia com trombólise intrarterial em comparação direta com a intravenosa se mostraram incertos. O tema foi estudado de maneira insuficiente por ensaios clínicos randomizados, e não há evidências suficientes para conclusões robustas entre as duas alternativas.

A trombectomia endovascular em comparação com o tratamento usual mostrou-se eficaz para reduzir mortalidade e morbidade em pacientes com AVC isquêmico. A maior parte dos pacientes dos ECRs tinham recebido tratamento intravenoso com alteplase, tinham acometimento arterial importante na circulação anterior e foram tratados em menos de 6 horas do início dos sintomas.

## 7) Referências

Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration, 2018. Disponível em: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). [Acessado em 30 de setembro de 2020],

Lindekleiv H, Berge E, Bruins Slot KM, Wardlaw JM. Percutaneous vascular interventions versus intravenous thrombolytic treatment for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 26;10(10):CD009292. doi: 10.1002/14651858.CD009292.pub2. PMID: 30365156; PMCID: PMC6516947.

Ministério da Saúde do Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes\\_metodologicas\\_ptc.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf).

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

Roaldsen MB, Jusufovic M, Berge E, Lindekleiv H. Endovascular thrombectomy and intra-arterial interventions for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 14;6(6):CD007574. doi: 10.1002/14651858.CD007574.pub3. PMID: 34125952; PMCID: PMC8203212.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savoić J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355@i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 29;2014(7):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.

## 8) Suplementos

### Suplemento 1. Estratégia de busca para cada base dados (26/08/2024)

Base de dados	Estratégia de busca	Hits
<b>Cochrane Library</b>	#1 MeSH descriptor: [Ischemic Stroke] explode all trees #2 (Ischemic Stroke) OR (stroke) #3 #1 OR #2 #4 (Thrombectomy) OR (Thrombectomies) OR (Aspiration Thrombectomy) OR (Aspiration Thrombectomies) OR (Percutaneous Aspiration Thrombectomy) OR (Percutaneous Aspiration Thrombectomies) OR (Mechanical Thrombolysis)(Thrombolytic Therapy) OR (Fibrinolytic Therapy) OR (Therapeutic Thrombolysis) OR (Therapeutic Thrombolyses) OR (Fibrinolytic Therapies) #5 #3 AND #4 #6 #5 in Cochrane reviews	176
<b>MEDLINE</b>	#1 "Thrombectomy"[Mesh] OR (Thrombectomy) OR (Thrombectomies) OR (Aspiration Thrombectomy) OR (Aspiration Thrombectomies) OR (Percutaneous Aspiration Thrombectomy) OR (Percutaneous Aspiration Thrombectomies) OR "Mechanical Thrombolysis"[Mesh] OR (Mechanical Thrombolysis) OR "Thrombolytic Therapy"[Mesh] OR (Thrombolytic Therapy) OR (Fibrinolytic Therapy) OR (Therapeutic Thrombolysis) OR (Therapeutic Thrombolyses) OR (Fibrinolytic Therapies) #2 "Ischemic Stroke"[Mesh] OR (Ischemic Stroke) OR (stroke) #3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] #4 #1 AND #2 AND #3	1.006

## Suplemento 2. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

<b>Item do AMSTAR-2</b>	<b>Emberson 2014</b>	<b>Lindekleiv 2018</b>	<b>Roaldsen 2021</b>	<b>Wardlaw 2014</b>
(1) questões de pesquisa e critérios de inclusão das revisões incluindo os componentes do PICO;	Sim	Sim	Sim	Sim
(2) disponibilidade de um projeto a priori;	Sim	Sim	Sim	Sim
(3) justificativa para a escolha dos desenhos e estudo incluídos;	Sim	Sim	Sim	Sim
(4) estratégias de busca;	Sim	Sim	Sim	Sim
(5) processo de seleção dos estudos com dupla checagem;	Sim	Sim	Sim	Sim
(6) processo de extração de dados com dupla checagem;	Sim	Sim	Sim	Sim
(7) lista de estudos excluídos e motivo da exclusão;	Sim	Sim	Sim	Sim
(8) características dos estudos incluídos;	Sim	Sim	Sim	Sim
(9) métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;	Sim	Sim	Sim	Sim
(10) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos;	Sim	Sim	Sim	Sim
(11) métodos para síntese quantitativa;	Sim	Sim	Sim	Sim
(12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados das sínteses;	Sim	Sim	Sim	Sim
(13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados;	Sim	Sim	Sim	Sim
(14) discussão e explicações sobre a heterogeneidade;	Sim	Sim	Sim	Sim
(15) investigação do viés de publicação	Sim	Sim	Sim	Sim
(16) relato do conflito de interesse dos autores da revisão.	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Confiança final dos resultados</b>	<b>Alta</b>	<b>Alta</b>	<b>Alta</b>	<b>Alta</b>