

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - TROMBÓLISE NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para o Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico agudo atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase, Ovid Medline e Cochrane.

No Medline/Pubmed e Embase, foram utilizados os termos "Stroke" AND "treatment", "alteplase"[Substance Name] OR "tenecteplase" [Substance Name] OR "streptokinase" [Substance Name] AND "stroke" [Mesh], "alteplase" [Substance Name] OR "tenecteplase" [Substance Name] OR "streptokinase" [Substance Name] AND "stroke" [Mesh].

Na base Ovid MEDLINE, foram utilizados os termos alteplase OR tenecteplase OR streptokinase AND stroke AND Clinical Trial [Publication Type], alteplase OR tenecteplase OR streptokinase AND stroke AND Clinical Trial [Publication Type], em estudos limitados a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial".

Na base Cochrane, a busca foi realizada através de "Alteplase"; "Tenecteplase"; "Streptokinase"; "Stroke".

Além das bases descritas, a partir das quais foram avaliadas meta-análises, ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 28 de fevereiro de 2012, também foram consultadas publicações não indexadas.

2. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda maior causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo (1,2). Com base nas informações do DATASUS, de 2005 a 2009 registraram-se no Brasil cerca de 170.000 internações por AVC/ano, com um percentual de óbitos em torno de 17%. Em 2009, o AVC representou 1,5% das 11.509.485 internações hospitalares registradas no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os AVCs são classificados como hemorrágico ou isquêmico, sendo este último o mais frequente, representando em torno de 85% dos casos. Aterosclerose de pequenas e grandes artérias cerebrais é responsável pela maioria dos AVCs, seja hemorrágico ou isquêmico. Cerca de 20% dos AVCs são devidos a êmbolos cardiogênicos, mais comumente associados à fibrilação atrial intermitente (3). No entanto, cerca de 30% dos AVCs permanecem idiopáticos após extensa investigação etiológica (4).

Clinicamente, tanto o AVC hemorrágico quanto o isquêmico são caracterizados pelo aparecimento súbito de déficits neurológicos característicos, de acordo com a região cerebral envolvida que, por sua vez, dependerá da circulação afetada (3). A circulação mais comumente afetada (80% dos casos) é a anterior ou carotídea. Nestes casos os pacientes costumam apresentar hemiplegia contralateral - com comprometimento predominante de membros superiores -, perda sensitiva contralateral e hemianopsia homônima com desvio conjugado do olhar para o lado da lesão. Se o comprometimento for do hemisfério dominante, poderá ocorrer afasia global. Comprometimento do hemisfério não dominante pode causar confusão mental, apraxia e déficits na orientação espacial. Dependendo do grau de edema cerebral, pode haver rebaixamento do nível de consciência e coma. Outra forma muito frequente de AVC da circulação anterior, que às vezes pode ser silenciosa, são os infartos dos ramos penetrantes das artérias do círculo de Willis, que causam diminutos infartos na região dos núcleos da base e cápsula interna, chamados de lacunares (5). A sintomatologia mais comum nestes casos é hemiparesia ou hemihipoestesia contralateral. Os AVCs da circulação posterior (ou vertebrobasilar) são menos frequentes e de pior prognóstico. Nestes casos, os sinais e sintomas mais comuns são coma, quadriplegia flácida, perda sensitiva e alterações de nervos cranianos, diplopia, vertigem, estrabismo ou ataxia (3,5).

Cerca de 25% dos pacientes com AVC evoluem para o óbito após 1 mês; 66%, após 6 meses; e 50%, após 1 ano (6,7). O prognóstico é ainda pior naqueles com sangramento intracerebral, já que a mortalidade em 1 mês é de 50%. A maior causa de morte precoce é deterioração neurológica e contribuição de outras causas, tais como infecção secundária por aspiração e infarto agudo do miocárdio (7).

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

I63.0 - Infarto cerebral devido a trombose de artérias pré-cerebrais;

I63.1 - Infarto cerebral devido a embolia de artérias pré-cerebrais;

I63.2 - Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias pré-cerebrais;

I63.3 - Infarto cerebral devido a trombose de artérias cerebrais;

I63.4 - Infarto cerebral devido a embolia de artérias cerebrais;

I63.5 - Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias cerebrais;

I63.6 - Infarto cerebral devido a trombose venosa cerebral não piogênica;

I63.8 - Outros infartos cerebrais;

I63.9 - Infarto cerebral não especificado;

I65.0 - Oclusão e estenose da artéria vertebral;

I65.1 - Oclusão e estenose da artéria basilar;

I65.2 - Oclusão e estenose da artéria carotídea;

I65.3 - Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais múltiplas e bilaterais;

I65.8 - Oclusão e estenose de outra artéria pré-cerebral;

I65.9 - Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais não especificadas;

I66.0 - Oclusão e estenose da artéria cerebral média;

I66.1 - Oclusão e estenose da artéria cerebral anterior;

I66.2 - Oclusão e estenose da artéria cerebral posterior;

I66.3 - Oclusão e estenose de artérias cerebelares;

I66.4 - Oclusão e estenose de artérias cerebrais, múltiplas e bilaterais;

I66.8 - Oclusão e estenose de outra artéria cerebral; e

I66.9 - Oclusão e estenose de artéria cerebral não especificada;

4. DIAGNÓSTICO

4.1 HISTÓRIA

O início preciso das manifestações neurológicas e o curso desde então (quadro estável versus instável) devem ser minuciosamente analisados. O dado mais relevante que remete à hipótese diagnóstica de AVC é o déficit neurológico focal de instalação súbita. Dor de cabeça e crises epiléticas são sintomas mais comuns em AVCs hemorrágicos do que em AVCs isquêmicos agudos. A presença de fatores de risco para doenças vasculares deve sempre ser investigada (sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica o fator de risco mais importante para as lesões isquêmicas e hemorrágicas) (7).

4.2 EXAME FÍSICO

Como triagem, pode-se utilizar uma Escala de avaliação pré-hospitalar (8,9), que possui boa acurácia quando qualquer um dos seguintes itens é positivo: queda facial - assimetria, quando o paciente é solicitado a mostrar os dentes ou sorrir; fraqueza nos braços, quando o paciente é solicitado a estender os braços para a frente em um ângulo de 90° com o tronco e mantê-los na posição por 10 segundos: um dos braços não se move ou não fica mantido na posição em relação ao contralateral; fala anormal, quando o paciente é solicitado a pronunciar a frase "na casa do padeiro nem sempre tem trigo: o paciente pronuncia palavras incompreensíveis, usa palavras incorretas ou é incapaz de pronunciar.

Em regime hospitalar, no atendimento pela equipe responsável, deve-se priorizar o uso da Escala do NIHSS (National Institute of Health and Stroke Scale), que tem grande utilidade diagnóstica, prognóstica e na avaliação sequencial do paciente.

4.3 EXAMES DE IMAGEM

Tomografia computadorizada de crânio é o método de imagem mais utilizado, mais disponível e de menor custo para a avaliação inicial do AVC isquêmico agudo, demonstrando sinais precoces de isquemia em até 67% dos casos nas primeiras 3 horas do início dos sintomas (10,11), e em até 82% dos casos nas primeiras 6 horas do ictu (12). A detecção aumenta para aproximadamente 90% após 1 semana (3,5). Além disso, tem boa capacidade para identificar sangramentos associados. A lesão isquêmica aparece como uma hipodensidade que não se impregna pelo contraste, geralmente no território suprido pela artéria cerebral média. Ressonância magnética é bem mais sensível e precisa na identificação e localização da lesão vascular, especialmente quando são utilizadas técnicas de difusão/perfusão (11), no entanto, consome um tempo de realização maior que pode ser decisivo para a indicação do tratamento com trombolítico.

A realização de uma radiografia de tórax é recomendada quando houver suspeita de doença pulmonar.

4.4 OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Frente a suspeita clínica de AVC, os seguintes exames devem ser solicitados: eletrocardiografia de repouso; glicemia capilar; hemograma completo (com contagem de plaquetas); tempo de protrombina com medida do RNI (razão internacional normalizada); tempo parcial de tromboplastina ativada; níveis séricos de potássio, sódio, ureia e creatinina. O eletrocardiograma visa a identificar arritmias causadoras de AVC, enquanto os exames de sangue avaliarão o grau de coagulabilidade e situações que possam mimetizar ou agravar um AVC em curso (p. ex., hipoglicemia, infecção ou distúrbios hidroeletrólíticos).

4.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico clínico de AVC hemorrágico ou isquêmico depende do conhecimento do médico sobre as principais formas de instalação das patologias cerebrais. Déficit que se desenvolve durante semanas é usualmente decorrente de lesão cerebral com efeito de massa, p. ex., neoplasia ou abscesso cerebrais. Hematoma subdural deve ser distinguido de um AVC por seu curso mais prolongado e pela combinação de disfunções focais e difusas. Os ataques isquêmicos transitórios (AIT) podem ser confundidos com enxaqueca clássica ou complicada, a primeira caracterizada por escotomas cintilantes, e a segunda, por hemiparesia ou outros déficits focais. Convulsões podem ser confundidas com AITs. A maioria das convulsões produzem atividade motora ou sensitiva positivas, enquanto a maioria dos AVCs ou AITs produzem sintomas negativos. O estado pós-ictal observado após uma convulsão pode também ocorrer em algumas síndromes isquêmicas. Pequena proporção de AVCs (10%), especialmente os embólicos, é associada a convulsões concomitantes. Outras doenças que podem mimetizar um AVC são hipoglicemia, doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento com alteplase intravenosa todos os pacientes com diagnóstico clínico e tomográfico de AVC isquêmico e que, além disso, apresentarem:

- avaliação de médico neurologista que confirme AVC isquêmico;

- quadro clínico de AVC com início há menos de 4,5 horas desde o início dos sintomas até a infusão do medicamento (13,14);

- idade superior a 18 anos; não há estudos clínicos para indivíduos com menos de 18 anos; e

- tomografia computadorizada ou ressonância magnética sem sinais de hemorragia intracraniana.

NOTA: o paciente ou responsável legal devem ser esclarecidos quanto aos riscos e benefícios do tratamento trombolítico, e deve ficar registrado em prontuário a realização deste esclarecimento, assim como a concordância em utilizá-lo.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento todos os pacientes com pelo menos uma das condições abaixo:

- sinais e sintomas leves (com comprometimento funcional discreto) ou de resolução completa espontânea;

- área de hipodensidade precoce à tomografia computadorizada (sugestiva de área isquêmica aguda), com acometimento maior do que um terço do território da artéria cerebral média;

- qualquer cirurgia intracraniana, trauma craniano ou histórico de AVC nos 3 meses anteriores ao tratamento trombolítico;

- conhecido aneurisma, malformações arteriovenosas ou tumores intracranianos;

- cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;

- punção lombar nos últimos 7 dias;

- infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses;

- histórico de hemorragia intracraniana;

- pressão arterial sistólica após tratamento anti-hipertensivo > 185 mmHg;

- pressão arterial diastólica após tratamento anti-hipertensivo > 110 mmHg;

- suspeita de hemorragia subaracnóide;

- hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias;

- punção arterial, em sítio não compressível, nos últimos 7 dias;

- glicemia < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl;

- contagem de plaquetas < 100.000/mm³;

- defeito na coagulação (RNI maior que 1,7);

- uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPA acima do valor de referência local;

- sintomas que apresentaram melhora espontânea antes do tratamento;

- sintomas neurológicos pouco importantes e isolados (por exemplo, hemi-hipoestesia pura);

- evidência de sangramento ativo em sítio não passível de compressão mecânica ou de fratura ao exame físico;

- convulsões no início do AVC (contra indicação relativa - para diagnóstico diferencial com paralisia pós-convulsão);

Determinados fatores interferem no risco/benefício da terapia trombolítica, não sendo, contudo, contra-indicação absoluta de seu uso: NIHSS > 22, idade > 80 anos e a combinação de AVC prévio e diabetes melíto.

7. TRATAMENTO

7.1 RECURSOS HUMANOS E INFRAESTRUTURA NECESSÁRIOS

O paciente com suspeita de AVC agudo deve ser encaminhado a um hospital que possua recursos apropriados para atendimento adequado de AVC, habilitado como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral. Os seguintes recursos devem estar disponíveis para que se considere um centro apto ao recebimento destes pacientes e à infusão de trombolítico:

- equipe organizada, definida e capacitada, coordenada por neurologista clínico, disponível durante 24 horas, e que tenha recebido treinamento adequado;

- capacidade para monitorização contínua cardiovascular e respiratória;

- unidade de terapia intensiva;

- laboratório de patologia clínica em funcionamento durante 24 horas;

- aparelho de tomografia computadorizada disponível durante 24 horas;

- disponibilidade neurocirúrgica durante 24 horas;

- serviço de hemoterapia ou agência transfusional durante 24 horas, incluindo a disponibilidade de crioprecipitado.

7.2 USO DE TROMBOLÍTICOS NO AVC

7.2.1 Tenecteplase

Após revisão bibliográfica, não foi encontrado ensaio clínico randomizado e controlado avaliando o papel da tenecteplase no tratamento agudo do AVC, mas apenas uma série de casos com 15 pacientes (15). Esse estudo sugere benefício da tenecteplase na magnitude da recanalização e nos escores de incapacidade 24 horas após o tratamento, recomendando a realização de pesquisas mais conclusivas sobre o real papel deste medicamento no tratamento agudo do AVC. Assim, em razão da ausência de evidência robusta de benefício e segurança da tenecteplase no AVC, seu uso não é recomendado.

7.2.2 Alteplase

A alteplase é um dos tratamentos mais efetivos para os pacientes com AVC isquêmico agudo, sendo necessário tratar 7 pacientes para prevenir 1 paciente com dependência e tratar 18 pacientes para evitar 1 morte por causa global (16,17). Entretanto, estes números são relativos ao tratamento dentro das primeiras 3 horas após o início dos sintomas. Por causa desta curta janela terapêutica, o número de pacientes que recebe tratamento é pequeno; prevenção de incapacidade é visto somente em 6 a cada 1.000 pacientes com AVC (18). De fato, este fármaco é geralmente utilizado em apenas 5% dos casos, em função do atraso de reconhecimento e transporte do paciente (19,20). Alteplase, embora efetiva, não reduz a mortalidade de forma direta; no entanto, atua eficazmente na funcionalidade dos pacientes pela redução de sequelas (17,19).

O principal estudo que avaliou o papel dos trombolíticos no AVC foi organizado pelo grupo americano The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS) e publicado em 1995 (16). Foram randomizados 624 pacientes para o tratamento com alteplase ou placebo dentro das 3 horas do início dos sintomas do AVC. O estudo foi dividido em 2 partes. Na primeira, que incluiu 291 pacientes, o desfecho principal foi melhora de pelo menos 4 pontos na Escala NIHSS 24 horas após o início do quadro clínico. Não houve diferença estatística neste desfecho. Na segunda, 333 pacientes foram randomizados da mesma forma, sendo o desfecho principal a avaliação por 4 escalas de incapacidade após 3 meses (NIHSS, Barthel Index, Rankin Scale, Glasgow Outcome Scale). Os pacientes da fase 1 também foram avaliados aos 3 meses, e os dados considerados de forma isolada e combinada. Houve, na avaliação global das 4 escalas, uma diferença absoluta de 12% na chance de estar com mínimo ou nenhum comprometimento neurológico 3 meses após o AVC, favorecendo o grupo tratado com trombolítico (NNT de 8). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos tratados, sendo que o maior risco associado ao tratamento foi hemorragia intracerebral sintomática, ocorrendo em 6,4% dos pacientes no grupo ativo e em 0,6% no grupo placebo, com uma mortalidade de até 61%. Um dos problemas do estudo foi a não comparação com ácido acetilsalicílico, terapia de maior simplicidade e que posteriormente mostrou benefício quando utilizada na fase aguda do AVC (21,22). Outro ponto levantado pelas cartas que sucederam a publicação foi a maior presença de co-intervenção com ácido acetilsalicílico e de infartos lacunares no grupo tratado com trombolítico (23,24), fatores estes potencialmente contribuidores para um melhor desfecho no grupo da alteplase. Além disso, o estudo possui diversos critérios de inclusão e exclusão, limitando a capacidade de generalização dos resultados.

Outras pesquisas foram realizadas posteriormente, avaliando principalmente a possibilidade de aumento da janela terapêutica para além das 3 horas. O ECASS foi publicado logo antes da publicação do NINDS (25). Ao todo, 620 pacientes com diagnóstico de AVC de moderado a grave (definido como moderado a grave a ocorrência de hemiparesia, distúrbio sensorial, disartria, afasia ou hemianopsia) com até 6 horas do início do quadro clínico foram randomizados para receber alteplase na dose de 1,1 mg/kg ou placebo. O desfecho principal foi a melhora funcional avaliada pelas Escalas de Barthel e de Rankin Modificada em 90 dias. Os desfechos secundários foram a análise composta das Escalas de Barthel e de Rankin Modificada e pela Escala Escandinava de AVC em 90 dias e a mortalidade em 30 dias. Não houve diferença significativa na análise dos desfechos primários e secundários. Contudo, na mortalidade em 90 dias, houve piora significativa no grupo tratado com alteplase (22,4% versus 15,8% no grupo placebo). A principal explicação para o achado foi o

de violações de protocolo, sendo que 17% dos incluídos apresentavam critérios de exclusão, principalmente lesões isquêmicas extensas no território da artéria cerebral média detectada na tomografia computadorizada de crânio (26).

Para resolver a controvérsia com respeito à janela de tratamento, foi realizado o estudo ECASS II, que incluiu 800 pacientes com sintomas com menos de 6 horas para receberem 0,9 mg/kg de alteplase ou placebo²⁶. Mesmo com o treinamento dos centros envolvidos no estudo, 9% dos pacientes incluídos apresentavam critérios de exclusão. O desfecho principal foi a proporção de pacientes com escores de 0 ou 1 na Escala Modificada de Rankin. Oitenta por cento dos incluídos tiveram início dos sintomas entre 3 e 6 horas após a infusão. Não houve diferença significativa entre os grupos, sendo o desfecho principal observado em 40,3% dos pacientes do grupo alteplase e em 36,6% do grupo placebo. A incidência de hemorragia cerebral intraparenquimatosa foi maior no grupo alteplase do que no grupo placebo (11,8% versus 3,1%), não tendo havido, contudo, diferença entre grupos na mortalidade em 30 ou 90 dias. Outro estudo que avaliou o uso de alteplase em pacientes com sintomas mais de 3 horas de evolução foi o ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) (27). Nele foram randomizados 613 pacientes para receberem 0,9 mg/kg de alteplase ou placebo, sendo que 547 dos incluídos foram tratados entre 3 a 5 horas após o início dos sintomas. O desfecho principal foi escore 0 ou 1 na escala NIHSS, obtido em 32% dos pacientes do grupo placebo e em 34% do grupo ativo ($P = 0,65$). Houve maior número de hemorragias intracerebrais sintomáticas no grupo alteplase do que no grupo placebo (7% versus 1,1%), tendo havido tendência de aumento na mortalidade no grupo alteplase ao final de 90 dias (11% versus 6,9% no grupo placebo, $P = 0,09$). Desta forma, o estudo foi precocemente interrompido pelo comitê de segurança devido à baixa probabilidade de resultados positivos e pelos riscos impostos pelo tratamento.

Uma revisão sistemática e meta-análise da biblioteca Cochrane sobre os estudos acima (28) mostrou, apesar da elevada heterogeneidade dos achados (19), uma razão de chances (RC) de 0,58, com intervalo de confiança (IC) 95% de 0,46 a 0,74 denotando proteção do grupo tratado com trombolise quanto à deterioração funcional naqueles pacientes tratados entre 0 e 3 horas após o início dos sintomas. Foi demonstrado também aumento no risco de sangramento intracerebral sintomático naqueles que haviam recebido trombolítico (RC: 3,53; IC 95% = 2,79 a 4,45).

Mais recentemente, Hacke e colaboradores (13) avaliaram o impacto da alteplase no AVC agudo dentro das 4,5 horas após os sintomas em ensaio clínico duplo-cego randomizado. Para isso foram randomizados 418 pacientes para o grupo da alteplase e 403 para o grupo placebo. A média de tempo entre o início dos sintomas e do tratamento foi de 3h59min. Após 90 dias, foram avaliados pela Escala de Rankin, tendo sido observado um maior número de desfechos favoráveis (escores de 0 ou 1 na escala de Rankin: 0 = sem sintomas a 6 = morte) no grupo da alteplase com relação ao placebo (52,4% versus 45,2%; RC: 1,34; IC 95% = 1,02 a 1,76). Na análise global, o desfecho também foi melhor no grupo da alteplase (RC: 1,28; IC 95% = 1,00 a 1,65). A incidência de hemorragia intracraniana foi maior no grupo da alteplase em comparação com o placebo (para qualquer tipo de sangramento, 27% e 17,6%, respectivamente; $P = 0,001$). No entanto, a mortalidade não diferiu significativamente em ambos os grupos (7,7% no grupo da alteplase e 8,4% no grupo placebo), da mesma forma que outros efeitos adversos.

Lansberg e colaboradores (14) publicaram recente meta-análise do tempo de tratamento corroborando esta impressão e reforçando o uso da alteplase no tratamento do AVC até 4,5 horas.

7.2.3 Estreptoquinase

Estudos com estreptoquinase não demonstraram bons resultados, tendo sido suspensos prematuramente (29). Contudo, tais trabalhos utilizaram estreptoquinase na dose de 1,5 milhão de UI (considerada alta para o tratamento de AVC), incluíram pacientes com até 6 horas do início dos sintomas e pacientes com alto risco para sangramento intracerebral. Apesar desses fatores, que podem ter mascarado eventual benefício da estreptoquinase em menores doses ou em até 3 horas do início dos sintomas, não há evidência para subsanciar o tratamento de AVC isquêmico com este medicamento.

7.2.4 Fármaco

•Alteplase: frascos-ampola de 50 ml de diluente com 50 mg de alteplase; frascos-ampola de 20 ml de diluente com 20 mg de alteplase; frascos-ampola de 10 ml de diluente com 10 mg de alteplase.

7.2.5 Esquema de administração

•Alteplase: 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), por via intravenosa, com 10% da dose aplicada em bolus e o restante, continuamente, ao longo de 60 minutos.

7.2.6 Tempo de tratamento/infusão

•A alteplase deve ser administrada por 60 minutos e interrompida caso haja qualquer evidência de anafilaxia ou suspeita de sangramento ativo em local não passível de compressão mecânica.

7.3. Benefícios ESPERADOS

- Redução do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda.
- Redução do número de pacientes com complicações e morte associadas ao AVC.
- Redução do grau de incapacidade um ano após o tratamento.

8. CASOS ESPECIAIS

A realização de trombolise intra-arterial foi avaliada em dois ensaios clínicos que utilizaram pro-uroquinase (30,31). Em ambos foram incluídos apenas pacientes com oclusão da artéria cerebral média com menos de 6 horas de evolução. O desfecho do primeiro estudo foi o de taxa de recanalização. Desfecho clínico foi medido apenas no segundo estudo, tendo havido significância estatística na diferença de percentual de pacientes com escores de 0, 1 ou 2 na

Escala de Rankin Modificada após 3 meses de evolução (40% versus 25%, $P = 0,04$) (29). Um ensaio clínico aberto randomizou 54 pacientes para receber alteplase intravenosa ou intra-arterial, esta última na dose de 0,9 mg/kg durante 60 minutos, com remoção mecânica do trombo caso houvesse necessidade. Ao final do estudo, a taxa de mortalidade e efeitos adversos relacionados ao uso da alteplase foram similares nos dois grupos. (32) Além disso, o estudo não foi cego e não acompanhou os pacientes a longo prazo. Assim sendo, o tratamento padrão ainda é a alteplase aplicada por via intravenosa. (33)

9. MONITORIZAÇÃO

Deve-se monitorizar continuamente, por pelo menos 24h, a pressão arterial, oximetria de pulso e eletrocardiografia contínuas. A glicemia também deve ser monitorizada e mantida em níveis inferiores a 200 mg/dl. A temperatura axilar também deve ser foco de monitorização, devendo ser tratada se maior ou igual a 37,5° C.

Além de sangramento, outros efeitos adversos, tais como mal-estar, vômitos, calafrios, elevação de temperatura, urticária, dor de cabeça, convulsões, estados de perturbação da consciência devem ser prontamente detectados.

O Doppler transcraniano é um método auxiliar promissor no seguimento da trombolise intravenosa (34), e seu uso é encorajado, mas não obrigatório, nos centros com equipamento disponível e profissionais devidamente habilitados.

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Deve-se avaliar clinicamente e registrar a evolução neurológica e funcional dos pacientes, aplicando as Escalas NIHSS (35,36) antes do tratamento, após 24 horas e após 3 meses da ocorrência do AVC isquêmico agudo, e as escalas de Rankin Modificada e Barthel (35,36) após 3 meses da ocorrência do AVC isquêmico agudo.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os casos devem ser atendidos em hospitais com os recursos físicos e humanos especificados no subitem 7.1, habilitado como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral I, II ou III, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, devendo-se observar os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos neste Protocolo.

O seguinte procedimento da tabela do SUS é compatível com o tratamento trombolítico do AVC isquêmico, na modalidade hospitalar, estando o trombolítico incluso:

03.03.04.030-0 tratamento de Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo com uso de trombolítico.

Em caso de atendimento sem tratamento trombolítico, o procedimento compatível é:

03.03.04.014-9 tratamento de Acidente Vascular Cerebral - AVC (isquêmico ou hemorrágico agudo).

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study, Lancet 1997;349:1269-1276
2. Lavados PM, Hennis HJN, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, Sacks C, Jadue L, Salinas R. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. Lancet Neurology 2007;6: 362-372.
3. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371:1612-23.
4. Albers GW, Amarenco CP, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 2008;133:630-630
5. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. Am Fam Physician. 2009;80:33-40.
6. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke 1998;29:2491-2500
7. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2000;31:2080-2086
8. Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH stroke scale. Acad Emerg Med 1997;4:986-990.
9. Caneda MAG, Fernandes JG, Almeida AG, Mugnol FE. Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. Arq de Neuropsiquiatr 2006;64:690-697.
10. Von Kummer R, Holle R, Gizyska U, Hofmann E, Jansen O, Petersen D, Schumacher M, Sartor K. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17:1743-1748.
11. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, Higashida RT, Kase C, Schulz GA, Lu Y, Firszt CM. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. Stroke. 2002;33: 1557-1565.
12. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. JAMA. 2001;286:2830 -2838.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317-29.
14. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. Stroke. 2009;40:2438-41

15. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, Levi CR. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology* 2009;72:915-21.
16. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
17. Hacke W, Donnan G, Fieschi et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774
18. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan G. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit?. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:239-244
19. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw et al. Third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials*. 2008;9:37.
20. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke. *Neurology* 2005;64:654-659
21. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
22. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
23. Friedman HS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1405.
24. Koroshetz WJ. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1405-1406.
25. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-1025.
26. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
27. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-2026.
28. Wardlaw JM. Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001;57:S69-S76.
29. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-1083.
30. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 1998;29:4-11.
31. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 1999; 282:2003-2011.
32. Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M, Ballabio E, Gasparotti R, Sessa M, Scomazzoni F, Tiraboschi P, Sterzi R; SYNTHESIS Investigators. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. *J Neurointerv Surg*. 2010;2:74-9.
33. Adams H, Adams R, Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke- A scientific statement from the stroke council of the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2005; 36:916-21.
34. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2004;351:2170-8.
35. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:119-22.
36. Caneda MAG, Fernandes JG et. al. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2006;64(3-A):690-697.