



**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA  
COORDENAÇÃO GERAL DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA**

# **PROJETO NACIONAL DE ATENDIMENTO À DOENÇA VASCULAR AGUDA**

## **PROJETO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

### **- PARTE 1 -**

### **Atendimento da Fase Aguda**

Responsáveis pelo Programa

Sheila Cristina Ouriques Martins – Neurologista vascular, consultora da CGUE/Ministério da Saúde para implantação do programa atendimento ao AVC no Brasil

Manoel Fernandes Canesin – Cardiologista, consultor da CGUE/Ministério da Saúde para implantação do atendimento do IAM no Brasil

Cloer Vescia Alves – Clínica Médica, Ex-Coordenador Geral de Urgência e Emergência (CGUE) do Ministério da Saúde

Clésio Mello de Castro – Coordenador Geral de Urgência e Emergência do Ministério da Saúde

Brasília, 20 de Fevereiro de 2008

Atualizado em 17/09/09

## **Sumário**

### **Resumo do Projeto**

#### **1. Objetivo**

1.1 Objetivo Geral

1.2. Objetivos Específicos

#### **2. Níveis de Evidência das Recomendações Internacionais**

2.1. Níveis de evidência: terapêutica, prevenção ou risco

2.2. Graus de recomendação e níveis de evidência

#### **3. Epidemiologia do AVC**

#### **4. Identificação do paciente com AVC agudo**

4.1. Educação em AVC

4.2. Diagnóstico de AVC pela equipe de resgate

4.3 Equipe de Resgate e desencadeamento do “protocolo de AVC hiperagudo”

#### **5. Hospitais**

5.1. Classificação dos Hospitais da Rede de AVC quanto à estrutura do centro

5.2. Classificação dos Hospitais A e B quanto à experiência em trombólise

5.3. Unidades Vasculares

#### **6. Trombólise endovenosa trombolítico**

6.1 Ensaio clínicos

6.2 Imagem na fase aguda

6.3. Complicações do tratamento

6.4. Fatores que dificultam a utilização do tratamento trombolítico no AVC

#### **7. Protocolo de AVC na emergência**

7.1 Critérios de inclusão e exclusão

7.2. Fluxograma de atendimento do paciente com AVC isquêmico na emergência

7.3. Regime de tratamento do AVC isquêmico agudo com rtPA endovenoso

#### **8. Descrição do Medicamento**

8.1. Reações adversas ao tratamento do AVCI

8.2. Precauções

#### **9. Implementação do Projeto de atendimento do AVCI**

9.1. Abrangência

9.2. Reconhecimento dos hospitais Nível A e B, capacitação e suporte

9.3. Reconhecimento e capacitação hospitais nível C

9.4. Acordo com as chefias das emergências, serviços de neurologia e direção dos hospitais

9.5. Treinamento da equipe pré-hospitalar

9.6. Treinamento da equipe hospitalar

9.7. Encaminhamento para os hospitais capacitados

9.8. Indicadores de qualidade

9.9. Outras medidas

9.10. Banco de dados

9.11. Educação da população

9.12. Resultados esperados

## **10. Aspectos Orçamentários**

10.1. Estudos de custo-efetividade

10.2. Custos do Projeto

## **11. Referências**

## **Resumo do Projeto Nacional de Atendimento ao Acidente Vascular Cerebral**

Com a finalidade de modificar o grande impacto econômico e social do AVC no Brasil, em 2008 a Coordenação Geral de Urgência e Emergência do Ministério da Saúde iniciou a organização da Rede Nacional de Atendimento ao AVC, com hospitais sendo capacitados em todos o país e interligados pelo SAMU.

O objetivo é de implementar um programa de atendimento ao paciente com Acidente Vascular Cerebral, visando contemplar todos os níveis de atenção: reconhecimento da população, atendimento pré-hospitalar, hospitalar, reabilitação e prevenção. Iniciamos a organização de cada cidade identificando os hospitais públicos com estrutura para atendimento do paciente mais complexo, que possibilite a implementação do tratamento do AVC isquêmico (AVCI) com trombólise endovenosa (hospitais de referência). A seguir, identificamos hospitais que tem uma estrutura menor mas também recebem pacientes com AVC. Estes hospitais são classificados como hospitais de retaguarda, para receber os pacientes fora de janela terapêutica para trombólise, mas também serão capacitados para oferecer todos os cuidados de fase aguda que diminuem seqüelas e mortalidade no AVC isquêmico e hemorrágico (de preferência organizando Unidades de AVC). Com estas definições, após a capacitação dos hospitais e do SAMU, organiza-se a rede de hospitais públicos capacitados para atender ao AVC, interligados pelo SAMU para rápido reconhecimento e direcionamento do paciente ao hospital mais adequado para cada caso. Hospitais sem experiência serão auxiliados por centros de excelência no atendimento do AVC no país (públicos ou privados), com a utilização de telemedicina para análise do exame neurológico do paciente e para a avaliação neuroimagem (tomografia de crânio) nos hospitais com estrutura adequada mas sem neurologista clínico. Os dados de segurança (taxa de sangramento cerebral sintomático e mortalidade) serão monitorados através de banco de dados internacional que já possui 45 centros cadastrados no Brasil e está em funcionamento desde 02 de setembro de 2009. A implementação está ocorrendo de forma escalonada, inicialmente em centros bem estruturados e com neurologistas experientes no tratamento com rtPA, posteriormente em centros com estrutura adequada mas sem experiência, necessitando capacitação e, finalmente, em centros sem a estrutura adequada, que necessitam ser equipados, reestruturados quanto a forma de atendimento, formação de equipes e capacitação. Para solucionar o problema

da superlotação das emergências dos hospitais públicos e a falta de leitos na UTI, sugerimos a criação de Unidades Vasculares, um espaço físico definido, com leitos monitorados dentro da sala de emergência e protocolos para rápida investigação e tratamento de pacientes com doenças vasculares agudas (AVC, infarto agudo do miocárdio, doenças agudas da aorta e embolia pulmonar). Após a organização do atendimento de urgência, serão iniciadas as campanhas de educação da população e a organização da reabilitação e prevenção. As campanhas de alerta da população em todo o Brasil iniciarão no dia internacional do AVC (29 de outubro). Os resultados esperados com o projeto são: melhora da qualidade do atendimento ao AVC, diminuição do número de pacientes incapacitados, diminuição da mortalidade e diminuição dos custos com a doença.

Todo o sistema de organização, capacitação, suporte técnico e monitorização da Rede Nacional está alicerçado pelos maiores especialistas em neurologia vascular do país, que formaram a REDE BRASIL AVC, com o objetivo de melhorar a assistência, educação e pesquisa no AVC. Todo o projeto está sendo organizado em parceria com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, Hospitais Públicos e Privados e apoiado pelas principais Sociedades Médicas do país: Academia Brasileira de Neurologia, Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, Rede Brasileira de Cooperação em Emergência, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Associação Brasileira de Medicina de Emergência.

### **Projeto Piloto**

O Projeto Piloto foi implantado no Rio Grande do Sul, que já vinha trabalhando com 3 hospitais em rede (a rede iniciou sua estruturação em 2002, com 2 hospitais públicos e 1 privado organizados, atualmente com mais de 400 pacientes tratados com terapia trombolítica). Levamos a experiência pioneira da criação de uma Unidade Vascular na emergência do Hospital Mãe de Deus (hospital privado) para o hospital público, criando no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 2006 a primeira Unidade Vascular em Hospital público no país, com o objetivo de atender as doenças vasculares agudas (AVC, infarto agudo do miocárdio, doenças agudas da aorta e embolia pulmonar).

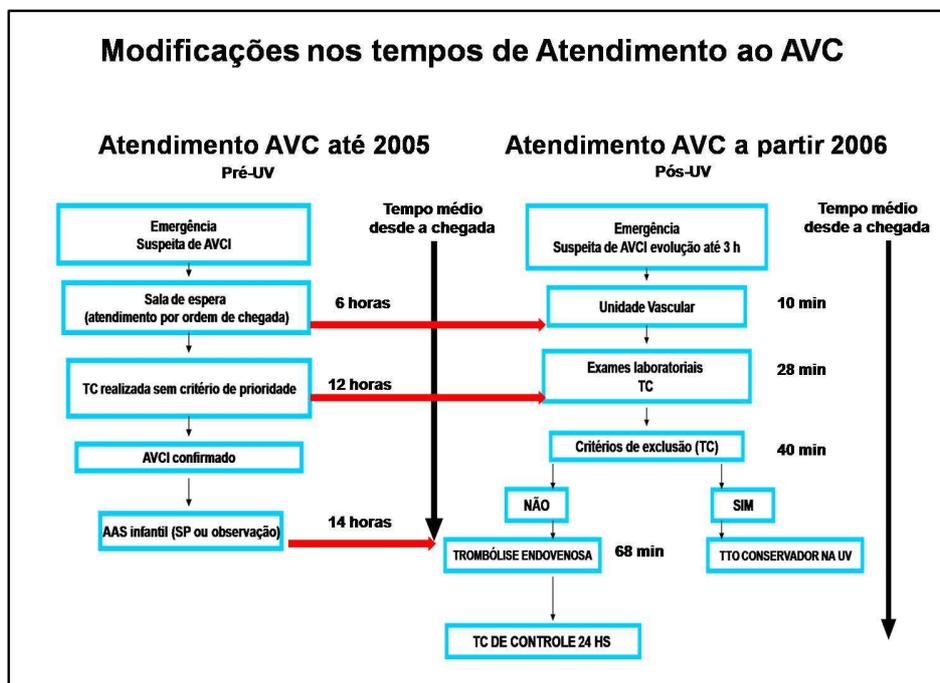
Em 2008, com o início do Projeto Nacional de Atendimento ao AVC, para viabilizar a ampliação da rede de hospitais capacitados em Porto Alegre e Região metropolitana, a Secretaria Estadual de Saúde comprou o rtPA (Alteplase) para utilização no projeto. Inicialmente, os neurologistas vasculares do Hospital de Clínicas e do Hospital Mãe de Deus foram os responsáveis pela Central AVC, para dar suporte por telemedicina para o hospital sem especialista e para dar suporte ao SAMU auxiliando, quando necessário, no reconhecimento dos casos elegíveis para o tratamento e no encaminhamento do paciente ao hospital mais adequado.

O projeto iniciou em 18 de julho de 2008 com a implantação do tratamento no HPS Canoas, primeiro hospital do Brasil a realizar trombólise auxiliado por telemedicina. Em 12 meses foram tratados 35 pacientes. Destes pacientes, 70% obtiveram independência funcional, 58% obtiveram recuperação completa, 1 paciente (2,5%) teve hemorragia cerebral sintomática e 2 pacientes (5%) foram a óbito (não relacionado ao tratamento). Em 26 de janeiro de 2009 foi incluído mais um hospital público de referência na rede (Hospital Nossa Senhora da Conceição), dando uma cobertura mais adequada ao grande número de pacientes que têm AVC em Porto Alegre e região metropolitana. Em 06 de fevereiro de 2009 iniciou o funcionamento de um dos hospitais de retaguarda (uma área nova no Hospital Beneficência Portuguesa, completamente reformada pela filantropia do Hospital Mãe de Deus – Unidade São Carlos) que recebe parte dos pacientes fora de janela terapêutica. Além da Unidade São Carlos, o Hospital Beneficência Portuguesa ficou como retaguarda para os casos de AVC hemorrágico. Estes 2 hospitais de retaguarda foram treinados em fevereiro para melhorar a qualidade do manejo do AVC. Em março foi novamente treinado o SAMU e treinados os postos de Saúde para encaminhamento dos casos agudos. Em setembro/outubro iniciará a organização de mais 1 hospital de retaguarda (Hospital Parque Belém) e a implantação do programa de prevenção da rede básica. Em breve iniciaremos a organização da reabilitação e as campanhas de alerta à população.

A Unidade Vascular do Hospital de Clínicas é o modelo para as UV que estão em construção no país (o Hospital São Lucas da PUC e o Hospital Nossa Senhora da Conceição também construirão Unidades Vasculares na emergência). A seguir, relatamos os resultados pré e pós implantação da Unidade e da Rede de AVC Porto Alegre-metropolitana.

No ano de 2005 (pré-Unidade Vascular) foram 153 pacientes com AVC isquêmico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. De Janeiro de 2006 até Junho de 2009

(período pós-UV) foram atendidos 1344 pacientes com AVC no Hospital de Clínicas, 1120 com AVC isquêmico e 224 com AVC hemorrágico. Com a criação da UV, foi efetivamente implantado o protocolo de trombólise endovenosa para os pacientes com AVC isquêmico, com uma taxa de elegibilidade para o tratamento de 18% (202 pacientes). Houve um aumento progressivo no número e na proporção de pacientes tratados, principalmente no último ano após o treinamento do SAMU. Os tempos de atendimento aos pacientes diminuíram significativamente após a implementação do protocolos de triagem e classificação de risco e do protocolo de AVC, conforme quadro abaixo:



O tempo médio porta-médico era de 6 horas e passou para 10 minutos, porta-tomografia era de 12 horas e passou para 28 minutos e da chegada do paciente até a definição da conduta era de 14 horas e passou para 68 minutos, com a realização de trombólise nos pacientes sem contra-indicações.

A proporção de pacientes com AVC isquêmico internados na UTI diminuiu no período pós-UV (17% pré-UV x 10% nos trombolisados pós-UV,  $p=0,04$ ), demonstrando que não é necessário leito de UTI para que o tratamento trombolítico seja administrado, desde que ele possa ficar monitorizado de acordo com as recomendações. O número total de dias de UTI utilizados pelos pacientes pré-UV foram de 242 (1,83 dias por

paciente) e dos pacientes trombolisados foi de 121 dias (0,82 dias por paciente). Além disso, com a melhor recuperação neurológica dos pacientes tratados na UV, estes pacientes ficaram menos graves, liberando mais leitos de UTI para outras patologias. Quando comparamos os pacientes atendidos no período pré-UV (133) com os 151 pacientes trombolisados até dezembro de 2008 (pós-UV), observamos que apesar dos pacientes pré-UV apresentarem menor gravidade (escore de NIH médio de 6,29±4,7 pré-UV x 11,2±5,4 trombolisados pós-UV,  $p < 0,0001$ ), um maior número de pacientes trombolisados apresentou recuperação completa na avaliação de 3 meses (32% de recuperação completa nos pacientes pré-UV x 54% de recuperação completa no pacientes trombolisados pós-UV,  $p < 0,0001$ ). A taxa de sangramento cerebral sintomático foi de 5% nos pacientes trombolisados. A mortalidade total foi de 12% nos pacientes com AVC pré-UV e 8,6% no período pós-UV,  $p = 0,3$ ). Os principais resultados dos pacientes tratados com terapia trombolítica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram comparados com os resultados da literatura internacional e estão demonstrados na tabela abaixo.

	NINDS (312)	Colog ne (100)	Helsinki (75)	Houston (269)	Hospital de Clínicas (202)
Elegibilidade (%)	4,2	22	2.1	15	18
Tempo porta-agulha (min.)	-	48	-	70	68
Mínima ou nenhuma incapacidade em 3 meses (%)	31	53	61	-	55
Mortalidade (%)	17,6	20	23	15	11
Hemorragia cerebral sintomática (%)	6,4	5	8	4.5	4

Em 2008, após a organização da rede e treinamento do SAMU houve um aumento significativo no número de pacientes tratados nos Hospitais de Clínicas, São Lucas e o início do tratamento no HPS Canoas. Com a implementação do tratamento também no Hospital Conceição e a organização da retaguarda, todo o sistema passou a funcionar melhor, garantindo acesso a 1 dos 4 hospitais de referência para o paciente mais grave e em tempo hábil para reperfusão. Os resultados de segurança e efetividade nos 4 hospitais foram comparáveis aos da literatura internacional. Abaixo, demonstramos o impacto da organização da rede Porto Alegre-Metropolitana (**comparação julho 2007 a junho 2008 x julho 2008 a junho 2009**).

### Comparação Rede de AVC entre julho 2007 a junho 2008 x julho 2008 a junho 2009

	Pré Implantação Piloto Jul2007-Jun2008	Piloto Porto Alegre/Metropolitana Jul2008-Jun2009	
Hospitais referência AVC	<b>2 hospitais</b> H. Clínicas Porto Alegre H. São Lucas da PUCRS	<b>4 hospitais</b> H. Clínicas Porto Alegre H. São Lucas PUC H. Conceição HPS Canoas	↑ 2x
Pacientes trombolisados/ano	65	206 (projeção 1 ano em todos os hospitais; 2 hosp. no projeto há 6 meses)	↑ 3,2x
Recuperação completa nos trombolisados	55%	53%	sem ≠ estatística
Sangramento cerebral sintomático	6,5%	4% sangramento cerebral sintomático	sem ≠ estatística
Mortalidade	10% mortalidade	11% mortalidade	sem ≠ estatística

### Organização no Brasil

Várias cidades no país estão em fase avançada de organização para implantação do projeto:

**São Paulo (capital):** na capital, a medicação está padronizada no Município (desde 2006), com 1 hospital funcionando a pleno e mais 3 funcionando em tempo parcial; Estado adquiriu a medicação para iniciar o tratamento em 3 grandes hospitais (já iniciado no H. Santa Marcelina, a iniciar no H. Mandaqui e H. Ipiranga); Hospital dos Servidores do Estado e Hospitais universitários (Hospital das Clínicas) já fazendo o tratamento. O Hospital Santa Marcelina dará suporte por telemedicina para os hospitais do Estado e do Município que necessitarem. Os 3 hospitais do Estado e Município construirão Unidades Vasculares na Emergência para atender ao AVC e ao IAM). No Município, o Hospital Alypio Correia Neto (Ermelino Matarazzo) já está organizado e fazendo o tratamento. O Hospital Cidade Tiradentes tem uma excelente estrutura e após treinamento e implantação da telemedicina será incluído na rede. Em agosto de 2009 foi realizado um treinamento com 9 hospitais para padronização de condutas entre os hospitais da rede. Nos próximos meses serão incluídos mais hospitais na rede e será organizada a rede com o SAMU.

**Campinas** com rede organizada (3 hospitais públicos atendendo aos pacientes). 2 hospitais não tem neuro 24 horas por dia – serão inicialmente auxiliados por telemedicina e depois, serão contratados neurologistas.

**Ribeirão Preto** (HC fazendo tratamento desde 2005)

**Fernandópolis** (Santa Casa – tratamento desde junho de 2007)

**Botucatu** (UNESP desde Agosto de 2008)

**Rio de Janeiro:** na capital, hospitais municipais já possuem a medicação padronizada desde 2006 (apenas 1 hospital fazendo o tratamento por falta de neuro). Será implantado o tratamento em mais um hospital municipal da capital e em Hospital em Volta Redonda, com implantação de telemedicina para orientação à distância por especialista.

**Minas Gerais:** Medicação padronizada no Estado, capital já com tratamento no Hospital Universitário (2007) e Odilon Behrens (julho 2009). Iniciando organização de Juiz de Fora (com telemedicina) e Montes Claros (com neuro).

**Rio Grande do Norte:** Projeto SES e MS para reformar o Hospital Universitário em Natal. Medicação padronizada pelo Estado.

**Ceará:** Medicação padronizada no estado, tratamento já implantado em 1 grande hospital público.

**Amazônia:** Medicação padronizada no estado, implantando o protocolo em 2 hospitais de Manaus (construindo unidades vasculares). O primeiro hospital já tem a telemedicina instalada, já foi treinado em abril, maio e agosto de 2009 (H. João Lúcio), unidade vascular pronta. O segundo hospital iniciará nos próximos meses (Hospital 28 de Agosto).

**Acre:** Rio Branco organizando uma unidade vascular na emergência para implantação do protocolo. Medicação adquirida pelo Estado. Implantando telemedicina. Treinamento e inauguração da unidade em outubro de 2009.

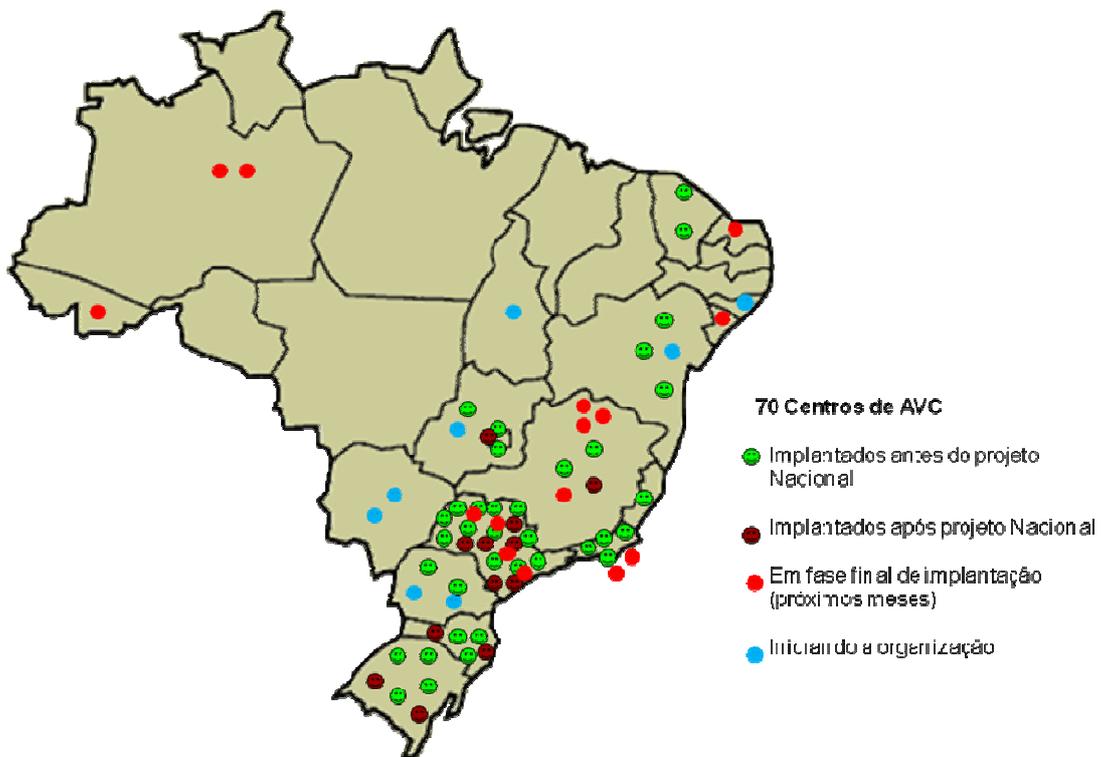
**Brasília:** discutindo o protocolo no hospital de Base e Taguati nga

**Sergipe:** organizando 1 Unidade Vascular no Hospital de Cirurgia. Medicação adquirida pelo Estado. Inauguração para outubro/novembro de 2009.

**Santa Catarina:** Joinville faz o tratamento desde 2002 (medicação do Município). Blumenau com tratamento implantado há alguns anos. Agora estado padronizou medicação, iniciado tratamento no Hospital Celso Ramos em Florianópolis em maio 2009.

**Londrina:** 3 hospitais públicos em condições de implantação do protocolo. Curitiba com excelente experiência, parou protocolo no HC por falta da medicação, recentemente definido que medicação será comprada pelo próprio hospital).

## Atualmente



## **1. Objetivos**

### **1.1. Objetivo Geral**

Implementar um programa de atendimento ao paciente com Acidente Vascular Cerebral (AVC), visando contemplar todos os níveis de atenção: reconhecimento da população, atendimento pré-hospitalar, hospitalar, reabilitação e prevenção.

### **1.2. Objetivos Específicos**

- Estruturar um sistema de atendimento integrado pré-hospitalar e hospitalar ao paciente com AVCI, melhorando o manejo da fase aguda: o AVC como urgência médica.

- Aumentar o número de pacientes com AVCI tratados com terapia de reperfusão com Ativador do Plasminogênio tecidual recombinante (rtPA endovenoso), diminuindo o número de pacientes incapacitados.

- Padronizar a prevenção secundária estabelecendo alvos no controle de fatores de risco.

- Capacitar as equipes dos postos de saúde e pronto-atendimento a reconhecer o AVC, acionar o protocolo de atendimento agudo (acionar o SAMU) e orientar e monitorar a prevenção secundária.

- Educar a população quanto aos sinais de alerta da doença, fatores de risco e prevenção.

- Criar um sistema de reabilitação efetivo para os pacientes, com protocolos definidos.

## **2. Níveis de Evidência das Recomendações Internacionais**

Os protocolos foram elaborados de acordo com as recomendações da *American Heart Association (AHA)*<sup>1</sup>, da *European Stroke Organization (ESO)*<sup>2</sup> e da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares<sup>3</sup>. As recomendações da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares foi atualizada em Novembro de 2008. Os níveis de evidência e graus de recomendações utilizados

seguem a classificação do centro de Oxford para a Medicina Baseada em Evidência.

### 2.1. Níveis de evidência: terapêutica, prevenção ou risco

**Nível 1.** Dados de Ensaio Clínico Randomizado (ECR) ou Revisão Sistemática (RS) de ECR com desfecho clínico.

**Nível 2.** ECR ou RS de ECR de menor qualidade: com desfechos substitutos validados; com análise de subgrupos ou de hipóteses a posteriori; com desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico.

**Nível 3.** ECR com desfechos substitutos não validados; Estudos de caso-controle

**Nível 4.** Estudo com desfecho clínico, mas com maior potencial de viés (tal como experimento não-comparado e demais estudos observacionais)

**Nível 5.** Fórum representativo ou opinião de especialista sem evidências dos níveis supracitados

### 2.2. Grau de Recomendação e Níveis de Evidência

<b>A</b>	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
<b>B</b>	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte
	2B	Estudo de Coorte e Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) ou Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle
	3B	Estudo Caso-Controle
<b>C</b>	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)
<b>D</b>	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica. Baseado em estudo fisiológico ou com animais

### **3. Epidemiologia do AVC**

O AVC é a terceira maior causa de morte no mundo, sendo responsável por quase seis milhões de mortes/ano, segundo dados da Organização Mundial de Saúde <sup>4</sup>. No Brasil, o AVC é a causa de morte mais freqüente e dados do Ministério da Saúde revelam que, em 2005, ocorreram 90006 mortes relacionadas a ele (10% de todos os óbitos) <sup>5</sup>. Além disso, o acidente vascular cerebral é a principal causa de incapacidade, com mais de 50% dos sobreviventes permanecendo com graves seqüelas físicas e mentais, com enorme impacto econômico e social.

### **4. Identificação do paciente com AVC**

A possibilidade de tratamento do paciente com AVC depende diretamente do reconhecimento de seus sinais e sintomas pela população, da agilidade dos serviços de resgate (ambulâncias), da estruturação dos serviços de emergência para rapidamente avaliar e tratar o paciente e da disponibilidade do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) na rede pública.

Muitos pacientes e familiares não reconhecem os sinais de alerta do AVC e, quando o fazem, não os caracterizam como uma emergência. O rápido transporte para o hospital deve ser uma prioridade máxima. O transporte em ambulância reduz o tempo de chegada ao hospital (nível de evidência 2B, grau de recomendação B) .

#### **4.1. Educação em AVC**

Existe a necessidade de campanhas de informação à população para identificação dos sinais de alerta do AVC, caracterização do AVC como uma urgência médica que necessita de rápida intervenção e orientação à respeito de quais hospitais estão capacitados para tratamento destes pacientes. Os sinais de alerta de AVC utilizados para orientação do público leigo são:

<b>Sinais de Alerta para AVC</b>	
	Perda súbita de força ou formigamento de um lado do corpo – face, braços ou perna
	Dificuldade súbita de falar ou compreender
	Perda visual súbita em um ou ambos os olhos
	Súbita tontura, perda de equilíbrio, coordenação
	Dor de cabeça súbita intensa sem causa aparente

#### **4.2 Diagnóstico de AVC pela equipe de resgate (ambulância)**

O diagnóstico de AVC deve ser suspeitado sempre que o paciente apresentar um sinal focal ou alteração do nível de consciência. Sempre deve ser realizado um HGT no paciente com suspeita de AVC (a hipoglicemia pode causar sonolência associada a déficit neurológico focal). A redução isolada do nível de consciência raramente está associada ao AVC.

A presença de déficit neurológico súbito, como dificuldade para falar, perda visual, diplopia, parestesia, déficit motor, vertigem, desequilíbrio são relacionados com maior probabilidade para o diagnóstico de AVC. A presença de paresia facial, paresia no membro superior e dificuldade de linguagem aumentam muito as chances do diagnóstico correto de AVC.

Escalas desenvolvidas para reconhecimento de AVC, idealizadas para uso pré-hospitalar auxiliam o rápido diagnóstico de AVC. Entre as escalas mais utilizadas estão a Escala de Cincinnati<sup>6</sup> e a escala LAPSS<sup>7</sup>.

## Escala Pré-hospitalar de AVC Cincinnati

American Stroke Association

### **Paresia facial** (pedir para sorrir):

- Normal – ambos os lados movem igualmente
- Anormal- 1 lado move menos que o outro

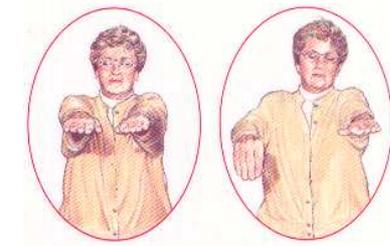


**Esquerda: normal.  
Direita:  
paresia facial direita**

### **Queda do membro superior**

(paciente olhos fechados, sustentar os membros superiores a 90 graus por 10 segundos)

- Normal – ambos são sustentados igualmente
- Anormal – 1 membro cai comparado com o outro



**Esquerda: normal. Direita:  
paresia membro superior direito**

### **Dificuldade de fala**

- Normal – paciente fala corretamente todas as palavras
- Anormal – paciente troca as palavras, não fala algumas palavras ou é incapaz de falar

**Interpretação:** se qualquer 1 destes sinais for anormal, a probabilidade de AVC é 72%

### **4.3. Equipe de Resgate e o desencadeamento do “Protocolo de AVC hiperagudo”**

Após a equipe de resgate caracterizar o quadro como um AVC, é fundamental definir o momento exato do início dos sintomas. O horário de início é assumido como o último momento em que o paciente foi visto sem sintomas. Se o paciente acorda pela manhã com um AVCI, o início é considerado como o último horário em que ele foi visto sem sintomas antes de deitar. Se o paciente tem sintomas leves e vai progressivamente piorando, consideramos o horário de início do primeiro sintoma. Ao contrário, se o paciente teve um acidente isquêmico transitório, isto é, recuperou completamente o déficit, e apresenta um novo evento, será observado o horário de início do novo sintoma para definir a conduta terapêutica. Outras informações importantes são a presença de trauma de crânio recente, hemorragia, cirurgia, infarto do miocárdio ou AVCI prévio recente. Sempre questionar a respeito de doenças hematológicas ou uso de anticoagulantes orais e antiplaquetários. Além disso, é importante saber se o paciente teve crise convulsiva no momento do início dos sintomas (os sinais podem estar relacionados a uma paralisia pós crise ou paralisia de Todd e não a um AVC).

Todas estas questões são fundamentais para definir se o paciente é elegível para tratamento com rtPA. A equipe de resgate deve rapidamente identificar, notificar e transportar o paciente com AVC agudo com até 3 horas de evolução para os hospitais que oferecem a possibilidade de tratamento trombolítico do AVC.

## **5. Hospitais**

A organização de centros especializados no atendimento do AVC é uma das maneiras de melhorar o atendimento de um número maior de pacientes, com a organização de sistemas de triagem e investigação rápidas e com a criação de um ambiente adequado para o tratamento seguro com rtPA. A estruturação de unidades de AVC, com espaço físico definido e equipe treinada para o atendimento destes pacientes, diminui a mortalidade em 17%, morte ou

dependência em 25% e morte ou institucionalização em 24%<sup>8</sup>. A cada 18 pacientes tratados em unidades de AVC é possível prevenir pelo menos 1 óbito ou dependência grave (NNT=18).

Os hospitais capacitados para utilizar terapia trombolítica (centros de referência) serão classificados em nível A e B, baseados na Opinião Nacional em AVC<sup>9</sup>, de acordo com a disponibilidade dos recursos do hospital. Adicionalmente, estes hospitais serão ainda subclassificados como nível 1 ou 2 conforme a experiência prévia na realização de trombólise e a necessidade de suporte do centro coordenador. Os demais hospitais da Rede pública e privada que possam prover atendimento ao AVC agudo, mas que não preencham os critérios necessários para serem centros de referência para tratamento trombolítico serão classificados como nível C (hospitais de retaguarda).

### **5.1. Classificação dos Hospitais da Rede de AVC quanto à estrutura do centro:**

**5.1.1. Hospital Nível B** – Deve possuir pela menos a estrutura mínima para a realização de trombólise:

- Equipe de AVC organizada e capacitada, coordenada por neurologista
- Protocolos clínicos e assistenciais escritos
- Neurologistas disponíveis em até 30 minutos da chegada do paciente 24 horas por dia/7 dias da semana (plantão ou sobreaviso).
- Enfermagem treinada em emergência e atendimento de pacientes com AVC, disponível para avaliação frequente dos pacientes
- Serviço de Emergência com capacidade para monitorização contínua cardiovascular e respiratória.
- Unidade de Terapia Intensiva (obrigatório);
- Laboratório 24 horas.
- Tomografia Computadorizada 24 horas;
- Equipe Neurocirúrgica 24 horas (disponível em 2 horas);
- Banco de Sangue.
- Ultra-som vascular extracraniano (se possível).

- Ecocardiografia transtorácica (se possível).

**5.1.2. Hospital Nível A** – Deve apresentar, além do descrito para o Nível B, todos os seguintes recursos:

- Equipe multidisciplinar qualificada para o atendimento de pacientes com AVC de maior complexidade.
- Ressonância Magnética, com técnicas para Difusão e Perfusão.
- Doppler transcraniano.
- Ecocardiografia transesofágica.
- Angioressonância Magnética ou Angiotomografia Computadorizada.
- Angiografia Digital.
- Neurrorradiologia Intervencionista
- Unidade de AVC agudo com área física determinada.

**5.1.3 Hospital Nível C** – hospitais da Rede de AVC mas sem estrutura hospitalar para realizar trombólise, vão ficar na retarguarda dos hospitais de nível A e B. Estes hospitais serão organizados e capacitados para atender aos pacientes com AVCI fora de janela terapêutica e aos pacientes com AVC hemorrágico.

## **5.2. Classificação dos Hospitais A e B quanto à experiência em trombólise:**

**5.2.1. Nível 1:** a equipe deve apresentar experiência com pelo menos 20 casos de trombólise, podendo realizar tratamento sem necessitar treinamento ou suporte por telemedicina.

**5.2.2. Nível 2:** equipe sem experiência em trombólise. Necessitará treinamento e capacitação, podendo necessitar também de auxílio por telemedicina.

## **5.3. Unidades Vasculares**

No Brasil, devido à dificuldade de vagas na UTI e a inexistência de Unidades de AVC hiperagudo, a maioria dos pacientes recebe o tratamento trombolítico na emergência. Uma alternativa às unidades de AVC que facilita o

manejo do paciente é a construção de unidades vasculares dentro da emergência: áreas com espaço físico definido com leitos monitorados para atender a pacientes com doenças vasculares agudas: AVC, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar e doenças agudas da aorta. A equipe de emergencistas e de enfermagem que atende a estes pacientes recebe treinamento específico para manejá-los e recebe o suporte dos neurologistas e cardiologistas. Este sistema economiza espaço (une as unidades de dor torácica e de AVC hiperagudo) e utiliza a mesma equipe treinada para manejar agudamente estas doenças tempo-dependentes com segurança.

## **6. Trombólise endovenosa**

A meta do tratamento trombolítico é dissolver o trombo e restaurar o fluxo sangüíneo. O mecanismo básico de ação da droga trombolítica é converter plasminogênio em plasmina resultando na degradação da fibrina e subsequente recanalização do vaso. O rtPA é única droga aprovada para este fim (AHA-1)<sup>1</sup>.

### **6.1. Ensaios clínicos**

Três ensaios clínicos testaram a utilização de estreptoquinase no tratamento agudo do AVC e foram interrompidos precocemente devido a maior mortalidade e às altas taxas de hemorragia intracerebral (classe I, nível de evidência A).

O uso do rtPA no AVC foi aprovado após o estudo NINDS (classe I, nível de evidência A)<sup>10</sup>, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado. Foram estudados 624 pacientes com AVCI tratados com rtPA 0,9 mg/kg ou placebo dentro de três horas do início dos sintomas. O grupo tratado com rtPA teve 30% mais pacientes com mínimo ou nenhum déficit neurológico (NIHSS 0-1) na avaliação três meses após o AVC. Houve maior taxa de hemorragia intracerebral sintomática no grupo tratado (6,4% x 0,6% p<0,001) mas sem aumento da mortalidade (17% no grupo do rtPA x 21% no placebo). O benefício foi demonstrado em todos os subtipos de AVC e não foi afetado por fatores como sexo ou idade<sup>10, 11</sup>.

Três outros grandes ensaios clínicos analisaram o uso de rtPA endovenoso no AVC isquêmico: o *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS I e II) e

*Alteplase Thrombolysis for Acute Nonintervencional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS)*<sup>12-14</sup>. Estes estudos randomizaram pacientes para receber rtPA até 6 horas de evolução do AVC. O grupo tratado não foi mais efetivo que o placebo em melhorar a evolução neurológica. Em análises posteriores de pacientes tratados dentro de 3 horas do início dos sintomas nos estudos ECASS I, II e ATLANTIS, verificou-se benefício semelhante ao do NINDS para o grupo que recebeu rtPA<sup>15</sup>.

Uma metanálise do estudo NINDS, ECASS I e II e ATLANTIS (2775 pacientes) publicada em 2004<sup>16</sup>, analisou a evolução de pacientes tratados com rtPA entre 0 e 6 horas após o início do AVC. O resultado demonstrou que quanto mais precoce a administração do rtPA melhor a evolução (Figura 1). O grupo tratado até 90 minutos do início dos sintomas teve uma chance de evolução favorável de 2,8. O tratamento entre 181-270 minutos também teve benefício (razão de chance de 1,4). Nenhum benefício foi observado entre os pacientes tratados entre 271-360 minutos. A taxa de sangramento no grupo do rtPA foi de 5,9% x 1,1% no grupo placebo (p<0,0001). O benefício e a segurança da trombólise endovenosa realizada entre 3 e 4,5 horas foi recentemente demonstrado no estudo ECASS III<sup>2</sup>, confirmando o resultado da metanálise e expandindo a janela terapêutica da trombólise endovenosa no AVC.

Várias coortes realizadas após a aprovação do rtPA confirmaram a efetividade do tratamento com resultados semelhantes aos do estudo NINDS. Estes estudos demonstram que é possível tratar os pacientes com segurança, com uma taxa de hemorragia intracerebral sintomática (HICS) semelhante ou, em algumas coortes, até menores que a dos ensaios clínicos (3 a 8%)<sup>17-19</sup>.

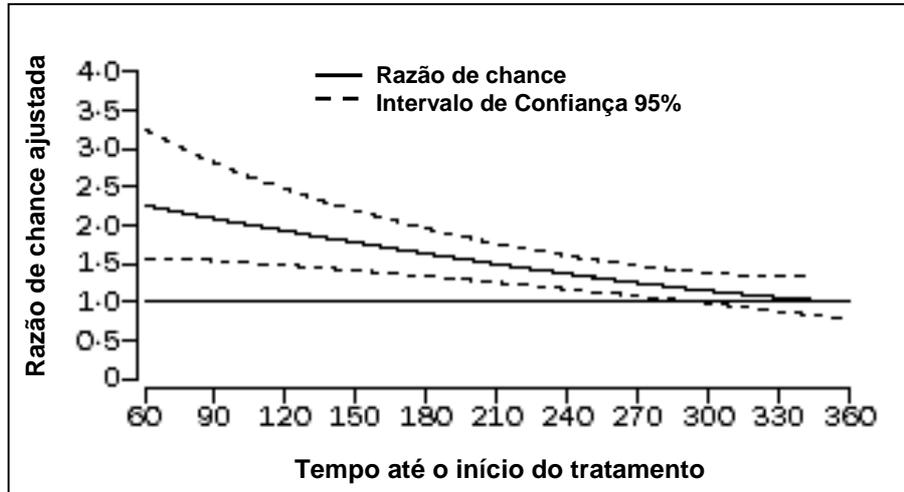


Figura1. Razão de chance para uma evolução favorável em 3 meses em pacientes tratados com rtPA comparados com controles por tempo de início do tratamento.

## 6.2. Imagem na fase aguda

A TC de crânio sem contraste é indispensável na avaliação de emergência do paciente com AVCI agudo. Ela identifica 90-95% das hemorragias subaracnóides e quase 100% das hemorragias intraparenquimatosas, além de ajudar a excluir causas não vasculares de sintomas neurológicos<sup>20</sup>. Sangue fresco aparece como imagem hiperdensa (branca) na TC.

A sensibilidade da TC para o diagnóstico do AVCI agudo depende do tempo do início dos sintomas. Dentro de 3 horas do início a sensibilidade é de 30%, em 24 horas é 60% e em 7 dias quase 100%. Com o início da terapêutica trombolítica nas primeiras horas do AVC, sinais precoces de infarto ou oclusão arterial na TC passaram a ser observados e descritos e podem direcionar o tratamento. Sinal hiperdenso correspondendo à região da artéria cerebral média (ACM) indica trombo ou êmbolo na primeira porção desta artéria. Indefinição dos núcleos da base, perda da diferenciação entre substância branca/cinzenta, apagamento do córtex insular e apagamento dos sulcos corticais são sinais precoces de isquemia. Nos pacientes com comprometimento da ACM, estes sinais estão presentes em aproximadamente 60% dos casos com apenas 2 horas de evolução<sup>21</sup> e em 82% dos casos nas primeiras 6 horas e estão associados com pior evolução. A presença destes

sinais comprometendo um grande área de tecido cerebral associa-se, também, com maior risco de transformação hemorrágica após o uso de trombolítico (nível 1)<sup>14</sup>. Apesar disso, o único critério de imagem que contraindica a trombólise é a presença de hipodensidade maior que um terço da Artéria Cerebral Média <sup>2</sup> <sup>1</sup>. É necessário treinamento específico para reconhecer estes sinais e definir a real extensão da área comprometida na TC.

A Ressonância Magnética (RM) convencional não tem vantagens em relação à TC na fase aguda do AVCI. Além disso, ela dispende mais tempo para ser realizada e necessita que o paciente fique completamente imóvel. Por outro lado, a RM com difusão pode identificar agudamente a área isquêmica (tão precoce quanto 35 minutos de evolução) e a aquisição da imagem gasta poucos segundos. Entretanto, nem todos os aparelhos de RM têm capacidade para realizá-la. Este método é útil para detectar a área isquêmica aguda e, principalmente quando existir dúvidas, definir o diagnóstico de AVC. A área isquêmica que surge na difusão corresponde aproximadamente ao núcleo de tecido cerebral já infartado<sup>22</sup>.

Apesar da TC de crânio ter relativa baixa sensibilidade em detectar pequenos infartos agudos, especialmente na fossa posterior, ela ainda é o exame de escolha na maioria dos centros que utilizam tratamento trombolítico. A TC, para avaliação na fase aguda, é suficiente, rápida, disponível na maioria das emergências e afasta a possibilidade de hemorragia intracraniana, podendo também dar informações prognósticas (sinais precoces).

Nos pacientes candidatos ao tratamento trombolítico, a TC deve ser realizada em até 25 minutos após a chegada do paciente à emergência e a interpretação deve ser obtida nos próximos 20 minutos<sup>1</sup>.

### **6.3. Complicações do tratamento**

Os fatores que mais fortemente predizem a chance de sangramento após rtPA são: hipodensidade na TC >1/3 artéria cerebral média (razão de chance de 9,38), presença de edema ou efeito de massa na TC nas primeiras 3 horas mesmo em território menor que 1/3 da artéria cerebral média (aumento em 8

vezes o risco de hemorragia sintomática), idade >75 anos, PA >180/105 no início da infusão, diabetes (razão de chance de 2,69) e escore da *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) >20<sup>14, 23, 24</sup>. No estudo NINDS os pacientes com escore NIHSS >20 tiveram 17% de chance de sangramento intracraniano enquanto o risco no grupo com escore <10 foi de somente 3%<sup>23</sup>. Violações do protocolo aumentam o risco de sangramento com o tratamento trombolítico<sup>18, 25</sup>.

Além do risco de hemorragia intracraniana, outros potenciais efeitos adversos da medicação incluem sangramento sistêmico, ruptura miocárdica em pacientes com infarto agudo do miocárdio recente e reação anafilática ou angioedema secundário ao rtPA, porém estes eventos são raros<sup>26</sup>.

#### **6.4. Fatores que dificultam a utilização do tratamento trombolítico no AVC<sup>27</sup>**

Apesar da eficácia comprovada, permanece ao redor de 2 a 5% a taxa de pacientes com AVCI que recebem tratamento trombolítico nos Estados Unidos, Canadá e Europa (taxa de elegibilidade)<sup>14, 17 19</sup>. Em centros de AVC, esta taxa pode chegar de 10 a 20%. A meta internacional é tratar pelo menos 10% dos pacientes com AVCI até 2010.

A maioria dos pacientes com AVCI chega ao hospital com mais de 3 horas de evolução. Apesar da estreita janela terapêutica ser a maior limitação ao uso deste tratamento<sup>28</sup>, o rtPA permanece subutilizado mesmo em pacientes elegíveis<sup>29</sup> devido a falta de organização e treinamento dentro dos hospitais. Alguns pacientes que chegam em tempo hábil, devido a falta de estrutura para o atendimento, falta de equipes treinadas para o manejo agudo do AVC, atraso na realização de exames e demora no diagnóstico, perdem a chance do tratamento. A educação da população e dos médicos quanto aos sinais e os sintomas de AVC e quanto a possibilidade de tratamento aumenta substancialmente o número de pacientes tratados com rtPA. Da mesma forma, a criação de equipes de AVC e a organização de serviços de emergência com a implementação de protocolos e fluxogramas de atendimento<sup>30, 31</sup>, diminuem o tempo de atendimento intra-hospitalar, aumentando a chance de tratamento trombolítico.

Pacientes com mais de 80 anos geralmente são excluídos do tratamento, apesar da idade não ser uma contraindicação pois o idoso também se beneficia. Na análise de subgrupos do estudo NINDS<sup>11</sup>, pacientes com mais de 75 anos e NIHSS >20 tratados com rtPA obtiveram 11% de independência comparados com 5% do grupo que recebeu placebo.

Muitos médicos não indicam tratamento trombolítico devido ao risco de hemorragia intracraniana. Embora o risco exista, a maioria das hemorragias são assintomáticas e as taxas de sangramento sintomático, seguindo-se o protocolo de tratamento, são atualmente ainda menores que as do estudo NINDS.

Enquanto muitos pacientes e seus familiares ainda não respondem adequadamente aos sintomas do AVC por falta de conhecimento, outros vivem muito longe de um centro de AVC o que impossibilita a chegada dentro de tempo hábil para o tratamento mesmo que providências imediatas sejam tomadas. Uma solução para este problema é a utilização da telemedicina para o atendimento do AVC. Sistemas de teleconferência permitem a avaliação remota por um especialista em AVC, que pode estar na Unidade de AVC, no consultório ou mesmo em casa no momento do acesso. Pode ser feita a história do paciente e o exame neurológico por via remota. A avaliação do paciente à distância via telemedicina é validada, com forte correlação entre a avaliação remota e à beira do leito, A Tomografia Computadorizada (TC) pode ser visualizada a seguir. Estas imagens à distância tem que ser tão precisas quanto àquelas visualizadas na estação de trabalho da TC no hospital onde o exame está sendo realizado, permitindo ao especialista identificar os sinais precoces de AVCI. A trombólise no AVCI por telemedicina é realizada em vários centros no mundo e mostrou-se segura e efetiva mesmo quando realizada em hospitais rurais sob orientação de especialistas à distância<sup>32</sup>.

## **7. Protocolo de AVC na emergência**

Os critérios de inclusão e exclusão para o tratamento trombolítico, assim como o fluxograma de atendimento sugerido e o protocolo de tratamento estão descritos abaixo.

### **7.1. Critérios de Inclusão e Exclusão para Tratamento com rtPA no AVCI**

#### **Critérios de inclusão**

- a) AVC isquêmico em qualquer território encefálico;
- b) Possibilidade de se iniciar a infusão do rt- PA dentro de 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas (para isso, o horário do início dos sintomas deve ser precisamente estabelecido. Caso os sintomas forem observados ao acordar, deve-se considerar o último horário no qual o paciente foi observado normal);
- c) Tomografia computadorizada do crânio ou ressonância magnética sem evidência de hemorragia;
- d) Idade superior a 18 anos.

#### **Critérios de exclusão**

- a) Uso de anticoagulantes orais com tempo de pró-trombina (TP) >15 segundos (RNI>1,5);
- b) Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPa elevado;
- c) AVC isquêmico ou traumatismo crânio-encefálico grave nos últimos 3 meses;
- d) História pregressa de alguma forma de hemorragia intracraniana ou de malformação vascular cerebral;
- e) TC de crânio com hipodensidade precoce igual ou maior do que um terço do território da artéria cerebral media;
- f) PA sistólica  $\geq 185$  mmHg ou PA diastólica  $\geq 110$  mmHg (em 3 ocasiões, com 10 minutos de intervalo) refratária ao tratamento antihipertensivo;
- g) Melhora rápida e completa dos sinais e sintomas no período anterior ao início da trombólise;

- h) Déficits neurológicos leves (sem repercussão funcional significativa);
- i) Cirurgia de grande porte ou procedimento invasivo dentro das últimas 2 semanas;
- j) Hemorragia geniturinária ou gastrointestinal (nas últimas 3 semanas), ou história de varizes esofagianas;
- k) Punção arterial em local não compressível na última semana;
- l) Coagulopatia com TP prolongado (RNI>1,5), TTPa elevado, ou plaquetas <100000/mm<sup>3</sup> ;
- m) Glicemia < 50 mg/dl com reversão dos sintomas após a correção;
- n) Evidência de endocardite ou êmbolo séptico, gravidez;
- o) Infarto do miocárdio recente (3 meses).
- p) Suspeita clínica de hemorragia subaracnóide ou dissecação aguda de aorta.

## 7.2. Fluxograma de atendimento do paciente com AVC isquêmico agudo na Emergência

1	Chegada ao Serviço de Emergência	Atendimento pela Enfermeira Reconhecidos sinais de AVC, verificar tempo do início dos sintomas	Tempo zero
2	Transferido para Unidade Vascular (ou outro local seguro para o tratamento)	<b>Médico emergencista:</b> confirmada hipótese de AVC e tempo do início dos sintomas	10 min
3		Acionado neurologista (telefone celular, <i>pager</i> ) Solicitado TC crânio e laboratório (hemograma, plaquetas, TP, KTTTP) Verificação escore NIHSS	
4		<b>Enfermeira:</b> Coleta de exames laboratoriais, verificação sinais vitais (PA e MCC), HGT, ECG Puncionar 2 Abocaths: iniciar SF IV	
5	Realização da TC sem contraste	Avaliação do exame pelo <b>radiologista</b> e pelo <b>neurologista</b>	45 min
6		Verificar resultados dos exames de sangue só se paciente em uso de anticoagulante oral ou heparina (verificar TP e KTTTP) ou se o paciente tiver história de doença hematológica ou de sangramento prévio (verificar também plaquetas) Verificar se PA adequada para início do tratamento (<185/110 mmHg)	
7	Iniciar rtPA endovenoso (Unidade Vascular ou sala de Emergência monitorada)	<b>Neurologista:</b> 0,9 mg/kg (máximo 90 mg):10% em bolus (1 minuto) e demais em infusão em 1 hora	60 min
8	Unidade Vascular ou Unidade de AVC ou Unidade de Tratamento Intensivo	Sinais vitais e exame neurológico a cada 15 minutos durante a infusão endovenosa Manter PAS ≤180 e PAD ≤ 105mmHG	
9		Não administrar heparina ou antiagregante plaquetário nas primeiras 24 horas	
10		TC de controle em 24 a 36 horas (avaliar sangramento e extensão da seqüela)	

### 7.3. Regime de tratamento do AVCI agudo com rtPA endovenoso

---

- Transferir o paciente para a Unidade Vascular (ou outro local monitorado definido no hospital)
  - Infusão de rtPA endovenoso 0,9 mg/Kg: 10% em bolus (1 minuto) e o restante em 1 hora. Não exceder a dose máxima de 90 mg.
  - Não administrar heparina, antiagregante plaquetário ou anticoagulante oral nas primeiras 24 horas do uso do trombolítico.
  - Manter o paciente em jejum por 24 horas.
  - Exame neurológico (escore NIHSS) a cada 15 minutos durante a infusão, a cada 30 minutos nas próximas 6 horas e, após, a cada hora até completar 24 horas.
  - Monitorizar a pressão arterial a cada 15 minutos nas primeiras 2 horas, a cada 30 minutos nas próximas 24 horas de tratamento.
  - Se a pressão arterial estiver acima de 180/105: iniciar esmolol IV contínuo para manter PAS entre 160 e 180. Alternativa: nitroprussiato de sódio endovenoso (0,5mg/kg/min).
  - Monitorizar a pressão a cada 15 minutos durante 24 horas se o paciente estiver necessitando tratamento com antihipertensivos. Observar hipotensão: se PAS < 140 aumentar fluidos IV. Utilizar noradrenalina se necessário.
  - Se houver qualquer suspeita de hemorragia intracraniana, comunicar neurologista, suspender o rtPA e solicitar uma TC de crânio com urgência. Coletar hemograma, TP, KTTT, plaquetas e fibrinogênio.
  - Em todos os pacientes: TC de controle em 24 horas (avaliar sangramento e extensão da hipodensidade)
  - Após as 24 horas do tratamento trombolítico, o tratamento do AVC segue as mesmas orientações do paciente que não recebeu trombólise, isto é, antiagregante plaquetário ou anticoagulação.
  - Iniciar profilaxia para TVP (heparina de baixo peso ou enoxaparina 24 horas pós-trombólise)
-

## 8. Descrição do Medicamento

A alteplase (rtPA: ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante) é a substância ativa do ACTILYSE®, indicado para o tratamento do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico agudo (AVCI – CID I 63, I 66, I 67.9), sendo a única opção terapêutica disponível até o momento. O uso do rtPA no AVCI é recomendado pelas principais diretrizes nacionais e internacionais. O tratamento deve ser iniciado até 3 horas após o início dos sintomas do acidente vascular cerebral e após a verificação da exclusão de hemorragia intracraniana por técnicas de imagem apropriadas, como tomografia computadorizada de crânio.

A alteplase é uma glicoproteína que ativa o plasminogênio diretamente para plasmina. Quando administrado por via endovenosa, ele permanece relativamente inativo no sistema circulatório. Uma vez ligada à fibrina, a substância é ativada, induzindo a conversão de plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, promove a dissolução da fibrina do coágulo.

Devido à especificidade relativa da alteplase à fibrina, uma dose de 100 mg promove em 4 horas uma modesta diminuição nos níveis de fibrinogênio circulante, para cerca de 60%, o que é geralmente revertido para mais de 80% após 24 horas. O plasminogênio e a alfa-2-antiplasmina diminuem para cerca de 20 e 35%, respectivamente, após 4 horas, e aumentam novamente para mais de 80% em 24 horas. Uma diminuição marcante e prolongada no nível de fibrinogênio é observada somente em poucos pacientes.

Quanto à farmacocinética, o alteplase é rapidamente eliminado da corrente sanguínea e metabolizado principalmente pelo fígado (depuração plasmática 550-680 ml/min). A meia-vida plasmática  $t_{1/2\alpha}$  é de 4 a 5 minutos. Isto significa que, após 20 minutos, menos de 10% da dose inicial está presente no plasma. Foi determinada uma meia-vida beta de aproximadamente 40 minutos para uma quantidade residual remanescente num compartimento profundo.

O conteúdo do frasco de ACTILYSE liofilizado (50 mg) deve ser dissolvido com 50 ml de diluente em condições assépticas, para obter uma concentração

final de 1 mg de alteplase por ml. A dose recomendada é de 0,9 mg/Kg (dose máxima 90 mg) infundida por via endovenosa durante 60 minutos, com 10% da dose total administrada em bolus inicial endovenoso (em 1 minuto).

A medicação não deve ser administrada concomitantemente com outras drogas, através do mesmo frasco de infusão, ou através do mesmo acesso venoso. Além disso, deve-se evitar o uso de cateteres rígidos e injeções intramusculares durante o tratamento com o Alteplase, assim como manipulações desnecessárias com o paciente. A administração concomitante de heparina ou antiagregante plaquetário, nas primeiras 24 horas após o tratamento com o Alteplase, deve ser evitada, pois ainda não há dados de segurança e eficácia suficientes.

A Alteplase não está indicado para a terapêutica de AVCI em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos. A experiência do uso desta droga durante a gravidez e a lactação é muito limitada. Nestes casos, deve-se avaliar a relação risco/benefício. Não se sabe se a Alteplase é excretado no leite materno.

Assim como todos os agentes trombolíticos, a Alteplase não deve ser usado nos casos em que houver alto risco de hemorragia (condições citadas nos critérios de exclusão, item 7.1).

A reação adversa mais freqüente associada à Alteplase é a hemorragia, podendo ser divididas em 2 categorias:

- hemorragia superficial, normalmente devida a punções ou a vasos sangüíneos danificados;
- hemorragia interna do trato urogenital ou gastrointestinal, retroperitoneal ou SNC, ou hemorragia de órgãos parenquimatosos.

Morte e invalidez foram relatadas em pacientes que sofreram AVCI (inclusive hemorragia intracraniana) e outras casos graves de hemorragia.

### **8.1. Reações adversas ao tratamento do AVCI:**

- Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: hemorragia intracraniana. Hemorragia cerebral sintomática representa a reação adversa mais freqüente (até 8%) dos pacientes. Entretanto, não foi demonstrado aumento de morbidade e mortalidade totais.

- Disfunções gastrointestinais

Comuns: hemorragia do trato gastrointestinal, náusea, vômito.

Incomuns: hemorragia retroperitoneal, hemorragia gengival.

- Disfunções gerais e condições do local da administração

Muito comuns: hemorragia superficial, normalmente em punções ou vasos sanguíneos lesados.

- Lesão, envenenamento, complicações do procedimento

Incomuns: reações anafiláticas, que geralmente são leves, mas podem causar risco de vida em casos isolados. Elas podem aparecer como erupções cutâneas, urticária, broncoespasmo, angioedema, hipotensão, choque ou qualquer outro sinal ou sintoma associado a reações alérgicas. Caso elas ocorram, deve-se iniciar terapêutica convencional anti-alérgica. Uma parcela relativamente grande destes pacientes estava recebendo ao mesmo tempo inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA).

## **8.2. Precauções**

- Hemorragia

Evitar o uso concomitante de heparina e antiagregantes plaquetários. Observar potenciais locais de possíveis hemorragias (sítios de punção). Evitar a manipulação desnecessária do paciente, evitando o uso de cateteres rígidos, injeções intramusculares e a movimentação excessiva do paciente.

Caso ocorra hemorragia grave, em particular hemorragia cerebral, descontinuar o tratamento fibrinolítico. Quando necessário, indicar o uso de transfusão. A transfusão de crioprecipitado, plasma fresco congelado e plaquetas deve ser considerada mediante reavaliação clínica e laboratorial. É desejável atingir um nível de 1g/l de fibrinogênio com o crioprecipitado. Agentes antifibrinolíticos também devem ser considerados.

- Reações anafiláticas

Se ocorrerem reações anafiláticas, deve-se interromper a infusão da Alteplase e iniciar o tratamento apropriado. Recomenda-se monitorização principalmente de pacientes em uso concomitante de IECA.

-Superdosagem, toxicidade e teratogenicidade

Na maioria dos casos de superdosagem é suficiente esperar que se produza a regeneração fisiológica destes fatores após a interrupção do tratamento. Entretanto, caso ocorra alguma hemorragia grave, recomenda-se a infusão de plasma fresco congelado ou de sangue fresco. Se necessário, podem ser administrados antifibrinolíticos sintéticos.

Em estudos experimentais, não foi encontrado nenhum efeito adverso além de uma tendência maior ao sangramento após a administração de altas doses. Não foi encontrada nenhuma evidência de potencial mutagênico nos testes de mutagenicidade. Não se observaram efeitos teratogênicos em animais prenhes após infusão EV de doses farmacologicamente eficazes. Induziu-se embriotoxicidade (embriofetividade, retardo no crescimento) em coelhas com doses maiores que 3 mg/kg. Com doses de até 10 mg/kg/dia não se observaram efeitos no desenvolvimento pré e pós natal ou nos indicadores de fertilidade dos ratos.

Observação: após a diluição do rtPA, o frasco pode ser mantido em geladeira e utilizado até 24 horas.

## **9. Implementação do Projeto de atendimento do AVCI**

### **9.1. Abrangência**

Até maio de 2008, apenas 14 hospitais públicos no Brasil ofereciam tratamento trombolítico aos pacientes com AVC isquêmico. Em alguns casos, o custo do rtPA foi assumido pelo próprio hospital, em outros pelo estado ou pelo município. A maior experiência no país é a de Porto Alegre, com 2 hospitais do sistema público integrados atendendo aos pacientes. Atualmente, os dois hospitais públicos já trataram mais de 280 pacientes com AVCI agudo (1 hospital em funcionamento há 6 anos e o outro em funcionamento há 3 anos).

Com a disponibilidade do rtPA (comprado pelos hospitais ou pelas secretarias de saúde) poderemos expandir o tratamento aos hospitais públicos do país que apresentem a estrutura necessária para tratar estes pacientes com segurança, evitando a distribuição da medicação a locais que não poderão

utilizá-la (como ocorre em alguns municípios). Estes hospitais estão sendo identificados e credenciados por um grupo de neurologistas vasculares com anos de experiência no tratamento trombolítico do AVCI. Haverá 1 neurologista vascular e 1 centro hospitalar coordenador para cada Estado (em alguns casos para cada região). A distribuição do rtPA só será feita para os hospitais credenciados e estará vinculada a inclusão dos pacientes tratados no Banco de Dados Nacional, para que a segurança do tratamento possa ser monitorada (taxa de sangramento cerebral sintomático e mortalidade).

### **9.2. Reconhecimento dos Hospitais Nível A e B, capacitação e suporte**

Os centros coordenadores regionais e os neurologistas vasculares coordenadores foram escolhidos em cada região conforme a experiência no tratamento de pacientes com AVCI agudo com terapia trombolítica. Estes centros, com os respectivos coordenadores, auxiliarão no reconhecimento dos hospitais, além de dar o suporte técnico, auxiliar na capacitação e dar suporte por telemedicina àqueles hospitais que necessitem.

Os hospitais identificados como Nível A e B serão estruturados para fazer parte da rede de atendimento ao AVC como hospitais de referência em trombólise. Quando necessário, dependendo da equipe de neurologistas e radiologistas locais, será implantada telemedicina para suporte ao tratamento. A capacitação será padronizada em todo o país com material didático e aulas elaborados pela Rede Brasil AVC/Ministério da Saúde.

### **9.3. Reconhecimento e treinamento dos hospitais de nível C**

Os hospitais que ficarão na retaguarda serão treinados para reconhecer e encaminhar os pacientes com critérios para trombólise para os centros de referência, dar o melhor tratamento clínico ao paciente com AVCI agudo sem critérios para trombólise bem como realizar a investigação etiológica e o tratamento preventivo de recorrência.

#### **9.4. Acordo com as chefias das emergências, serviços de neurologia e direção dos hospitais**

Será realizado um acordo com as chefias de todos os hospitais do projeto para que todos os pacientes com indicação de tratamento sejam recebidos (tanto nos hospitais que vão receber o paciente para a trombólise quanto nos hospitais de suporte). Este acordo será realizado entre as chefias das emergências, a direção dos hospitais, o gestor das emergências, as secretarias de Saúde do Estado e do Município e a Coordenação Geral de Urgências e Emergências do Ministério da Saúde.

#### **9.5. Treinamento da equipe pré-hospitalar**

Será treinada a equipe de médicos e técnicos de enfermagem do SAMU e a equipe médica e de enfermagem dos postos de saúde:

- para o reconhecimento dos sinais precoces de AVC (Escala de Cincinnati modificada + 5 sinais de alerta para o AVC),
- critérios de inclusão e exclusão para tratamento trombolítico no AVC isquêmico
- manejo agudo do paciente no local e durante o transporte (manejo dos parâmetros fisiológicos do AVC)
- rotina de contato e encaminhamento para os hospitais capacitados para atender cada paciente.

#### **9.6. Treinamento da equipe hospitalar**

O curso de treinamento de capacitação para o atendimento do AVC tem duração de 4 horas, é ministrado por neurologistas vasculares com experiência na capacitação de centros para o atendimento ao AVC. Ele consiste nos seguintes tópicos:

- conhecimentos básicos sobre o AVC;
- atendimento emergencial ordenado e integrado:
  - organização do atendimento pré hospitalar
  - organização do atendimento Hospitalar
- confirmação diagnóstica e indicação de tratamento (incluindo trombólise);

- tratamento específico – evitando e tratando complicações;
- investigação etiológica e prevenção secundária;
- treinamento e Certificação nas Escalas e Protocolos
  - Pré Hospitalar: Escala de Cincinnati e sinais de alerta do AVC
  - Hospitalar: Escore do NIHSS e Escore de Rankin modificado

### **9.7. Encaminhamento para os hospitais**

O médico ou técnico do SAMU, após a avaliação do paciente, da verificação dos critérios de inclusão e exclusão para tratamento trombolítico, fará contato com o regulador do SAMU, que acionará o protocolo de “AVC hiperagudo” (quando o paciente for atendido pelo SAMU < 4 horas de evolução), fazendo contato com o Hospital de Referência em trombólise. O hospital de destino do paciente deve acionar o sistema intra-hospitalar. Todo este processo deve ser feito no menor tempo possível. Se o paciente for atendido no posto de saúde, será acionado o SAMU e este desencadeará o protocolo. Quando houver mais do que 1 hospital de referência na cidade, o critério de escolha será: 1º) a proximidade da ocorrência; 2º) a ordem de transferência (tentando distribuir 1 paciente para cada hospital, respeitando também o tamanho do hospital – por exemplo, hospital A tem 800 leitos, o B e o C tem 200 leitos cada: a ordem de referência de pacientes para os hospitais será 2 pacientes para o hospital A, 1 paciente para o hospital B e 1 paciente para o hospital C); 3º) disponibilidade de vaga.

Pacientes fora de janela terapêutica (tanto hemorrágicos quanto isquêmicos) serão levados, preferencialmente, para os hospitais de retaguarda. Caso as hospitais de referência para trombólise encontrem-se superlotados (emergência), pacientes com AVC que encontrarem-se estáveis mas ainda precisarem de cuidados médicos serão transferidos destes hospitais para os hospitais de retaguarda, liberando assim, o hospital de maior complexidade para atender pacientes na fase hiperaguda do AVC.

## **9.8. Indicadores de Qualidade**

Para tornar possível a avaliação do atendimento e do tratamento de pacientes com AVCI agudo foram estabelecidos indicadores de qualidade no atendimento<sup>33, 34</sup>.

9.8.1. taxa de elegibilidade: número de pacientes tratados com trombólise em relação ao número de pacientes com AVCI agudo que chega ao serviço

9.8.2. taxa de sangramento cerebral sintomático nos pacientes que recebem tratamento trombolítico (meta:  $\leq 6\%$ )

9.8.3. mortalidade (meta:  $\leq 20\%$ )

9.8.4. porcentagem de pacientes com mínima ou nenhuma incapacidade na alta (e em 3 meses se possível) = Escore de Rankin modificado entre 0 e 1.

9.8.5. tempo porta-médico: tempo desde a chegada do paciente na emergência até o atendimento do médico emergencista (meta: 10 minutos em 85% dos pacientes)

9.8.6. tempo porta-neurologista: desde a chegada do paciente até o atendimento do neurologista (meta:  $\leq 30$  minutos em 85% dos pacientes)

9.8.7. tempo porta-tomografia: desde a chegada do paciente até a TC com laudo do radiologista (meta:  $\leq 30$  minutos em 85% dos pacientes).

9.8.8. tempo porta-agulha: desde a chegada do paciente até o início da infusão do trombolítico (meta: 60 minutos em 70% dos pacientes).

9.8.9. Tempo de internação

9.8.10. Taxa de violações de protocolo rt-PA

## **9.9. Outras medidas**

Escore de Rankin modificado: pré AVC

NIHSS score: pré-rtPA, em 24 horas, na alta e em 3 meses

Meio de transporte do paciente até o hospital: próprio, SAMU, outro serviço de emergência, encaminhamento de outro hospital.

### **9.10. Banco de Dados**

Será utilizado um banco de dados único (banco de dados internacional, já validado em com mais de 20000 pacientes já incluídos no mundo), ligado ao Ministério da Saúde, atualizado diariamente automaticamente quanto ao número de pacientes tratados, tempo porta-agulha, taxa de sangramento e mortalidade. Serão enviados e-mails automáticos de alerta para a equipe da central AVC e do Ministério da Saúde se ocorrer sangramento cerebral sintomático ou óbito (para que a segurança possa ser monitorada). Serão feitas auditorias ocasionais para verificação da precisão das informações do banco. O Banco de dados Nacional entrará em funcionamento no início de março de 2009.

### **9.11. Educação da população**

Após todo o sistema implementado, iniciaremos campanhas de alerta no rádio e na televisão.

### **9.12. Resultados esperados**

9.12.1. Melhora da qualidade de atendimento de todos os pacientes com AVC agudo

9.12.2. Possibilidade de tratamento do AVCI com terapia trombolítica

9.12.3. Diminuição da incapacidade, diminuição da mortalidade pelo AVC, diminuição do tempo de internação.

9.12.4. Diminuição dos custos com o AVC

## **10. Aspectos Orçamentários**

### **10.1. Estudos de custo-efetividade**

Estudos de custo-efetividade demonstram que os pacientes com AVCI tratados com rtPA têm melhor prognóstico e menor custo do que os pacientes que recebem tratamento conservador. Foi comprovado que o aumento dos custos hospitalares iniciais são compensados pela diminuição dos custos com a reabilitação, e reinternação, pelas menores perdas de produtividade e menores gastos com a previdência.

Um estudo nos Estados Unidos publicado em 2005<sup>35</sup> demonstrou que 600 dólares são economizados para cada paciente tratado com rtPA. De 600000 novos AVCIs/ano, aproximadamente 2% dos casos foram tratados com rtPA. Se esta proporção fosse aumentada para 4, 8 ou 15%, a economia seria de aproximadamente de 15, 30 e 55 milhões de dólares, respectivamente. Isto demonstra que, mesmo pequenos aumentos no número de pacientes tratados com rtPA resultariam numa grande economia para o sistema de saúde.

Em estudo de custo-efetividade realizado pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC) do Ministério da Saúde (dados ainda não publicados e apresentados na proposta de incorporação do medicamento), o tratamento com rtPA foi comparado com o tratamento conservador. A relação incremental de custo-efetividade é definida como o custo adicional de tratamento dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado. Este benefício foi expresso em termos de anos de vida salvos. Observou-se que em um e dois anos o custo do tratamento com rtPA é superior ao tratamento conservador. Este resultado é direcionado principalmente pelo custo com a aquisição do medicamento. Parte deste custo adicional é compensado com o menor custo de reabilitação e pela menor perda de produtividade já nos dois primeiros anos, pois os pacientes com rtPA apresentam menos seqüelas do que aqueles com tratamento conservador. Em parte em função do baixo custo de reabilitação, esta compensação é apenas parcial nos primeiros anos. A partir do terceiro ano após o AVC, o tratamento com rtPA passa a ter um custo inferior ao tratamento conservador, quando considerados custos diretos e indiretos, com o custo do medicamento sendo compensado pelas menores perdas de produtividade e menores gastos com previdência e reabilitação do paciente (tabelas).

Tabela 1. Resultados em 1 ano

<b>Desfecho</b>	<b>rtPA</b>	<b>Tratamento conservador</b>	<b>Incremental</b>
Anos de vida salvos	0,78	0,75	0,03
Custo	R\$ 10.931	R\$ 9.443	R\$ (1.488)
RCEI			R\$ (45.885)

RCEI = relação de custo-efetividade incremental

Tabela 2. Resultados em 5 anos

<b>Desfecho</b>	<b>rtPA</b>	<b>Tratamento conservador</b>	<b>Incremental</b>
Anos de vida salvos	3,24	3,07	0,17
Custo	R\$ 38.698	R\$ 42.568	R\$ (3.870)
RCEI			R\$ (23.118)

A utilização do rtPA em 2,7% dos pacientes com AVCI agudo no Brasil, conforme exemplificado, corresponderia a tratar 3445 pacientes em 1 ano (segundo a estimativa deste estudo, somando o número de homens e mulheres). Ao final de 5 anos, somados os custos do tratamento agudo aos custos do seguimento dos pacientes resultaria numa economia de R\$ 14.064.801,00 para os pacientes tratados com rtPA comparados aos pacientes com tratamento conservador (tabela3).

Tabela 3. Impacto orçamentário da introdução do tratamento com rtPA no AVCI

<b>Tratamento</b>	<b>Impacto Orçamentário</b>				
	<b>2.008</b>	<b>2.009</b>	<b>2.010</b>	<b>2.011</b>	<b>2.012</b>
rtPA	R\$ 37.179.804	R\$ 62.986.630	R\$ 88.221.926	R\$ 113.080.348	R\$ 137.548.401
Conservador	R\$ 32.532.595	R\$ 63.144.032	R\$ 93.294.992	R\$ 122.773.658	R\$ 151.613.203
<b>Incremental</b>	<b>R\$ 4.647.209</b>	<b>R\$ (157.402)</b>	<b>R\$ (5.073.067)</b>	<b>R\$ (9.693.310)</b>	<b>R\$ (14.064.801)</b>

## 10.2. Custos do Projeto

Na fase de implantação do projeto Nacional os recursos para a medicação serão fornecidos pelos hospitais, SES ou SMS. Cada frasco de Alteplase de 50 mg (Actylise®, Boehringer-Ingelheim) custa 1728,50. Esta é a única apresentação no Brasil e a maioria dos pacientes utiliza 2 frascos para o tratamento (dose 0,9 mg/kg). Existe a possibilidade de disponibilização no Brasil do frasco de 20 mg.

Estimamos tratar 4% dos pacientes com AVC, o que corresponderiam tratar 50 pacientes para cada 1.000.000 habitantes/ano (estimando aproximadamente 2000 tratados por ano nos primeiros anos durante a fase de implantação), com um custo aproximado de 5.000.000,00 por ano para o tratamento no país.

A avaliação e o credenciamento dos hospitais assim como a capacitação dos hospitais e do SAMU serão de responsabilidade do Ministério da Saúde. A implantação, os equipamentos e a capacitação da telemedicina também serão fornecidos pelo Ministério da Saúde.

## 11. Referências

1. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijidicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: The american academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329
3. Raffin CN, Fernandes JG, Evaristo EF, Siqueira Neto JI, Friedrich M, Puglia P, Darwich R. Revascularização clínica e intervencionista no AVC isquêmico agudo: Opinião nacional. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:342-348

4. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: Saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007;6:182-187
5. DATASUS. Sistemas de informação sobre mortalidade (sim). *Ministério da Saúde.* 2005
6. 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
7. Kidwell CSS, S.; Eckstein, M.; Weems, K.; Saver, J.L. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the los angeles prehospital stroke screen (lapss). *Stroke* 31. 2000;31:71-76
8. Stroke unit trialists collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care from stroke. Cochrane review on cd-rom. *Oxford, England: Cochrane Library, Internet Update.* 1999
9. Raffin CN, Fernandes JG, Evaristo EF, Siqueira Neto JI, Friedrich M, Puglia P, Darwich R. [clinical and interventional revascularization in the acute ischemic stroke: National opinion]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:342-348
10. 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
11. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group (ninds). Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: Subgroup analysis of the ninds t-pa stroke trial. *Stroke.* 1997;28:2119-2125
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, al. e. 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
13. Clark WM, Wismann S, Alberts GW, Jhammandas 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 nonintervencional therapy in ischemic stroke. *JAMA.* 1999;282:2019-2026
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, al. e. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA.* 1995;274:1017-1025
15. Alberts GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. Atlantis trial: Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute nonintervencional therapy in ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33:493-496
16. The atlantis, ecass, and ninds rt-pa study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet.* 2004;363:768-774
17. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DCC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for acute

- ischemic stroke: A canadian hospital's experience. *Stroke*. 2000;31:2920 - 2924
18. Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke*. 2003;34:2847-2850
  19. Grotta JC, Burgin WS, Mitwalli A, al. e. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke : Houston experience 1996-2000. *Arch Neurol*. 2001;58:2009-2013
  20. Jacobs L, Kinkel WR, Heffner RRJ. Autopsy correlations of computerized tomography: Experience with 6,000 ct scans. *Neurology*. 1976;26:1111-1118
  21. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Rother J. Sensitivity and interrater agreement of ct and diffusion-weighted mr imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:878-885
  22. Alberts GW. Diffusion weighted mri for evaluation of acute stroke. *Neurology*. 1998;51 .s47-s49
  23. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-pa therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2109-2118
  24. Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grond M, al. e. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice. *Circulation*. 2002;105:1679-1685
  25. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800
  26. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. Hemi-orolingual angioedema and ace inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60:1525-1527
  27. Kwan J, Hand, P., Sandercock, P. A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing*. 2004;33:116-121
  28. O'Connor REO MP, Edelson K. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: Why the majority of patients remain ineligible for treatment. *Ann Emergency Med*. 1999;33:9-14
  29. Johnston SC FL, Gillum LA, Smith WS, Brass LM, Lichtman JH, Brown AN. Utilization of intravenous tissue-type plasminogen activator for ischemic stroke at academic medical centers: The influence of ethnicity. *Stroke*. 2001;32:1061-1068
  30. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. *Stroke*. 1997;28:1530 - 1540

31. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, al. e. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke*. 1998;29:18-22
32. Meyer BC R, R., Hemmen, T., Obler, R., Zivin, J.A., Rao, R., Thomas, R.G., Lyden, P.D. . Efficacy of site-independent telemedicine in the stroke doc trial: A randomised, blinded, prospective study  
*Lancet Neurol* 2008;7:787-795
33. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, al. e. 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
34. Marler JR, Jones PW, Emr M. Proceedings from a national symposium on rapid identification and treatment of acute stroke. Bethesda, md: National institutes of health/ninds. 1997
35. Demaerschalk B.M. YTR. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the united states. *Stroke*. 2005;36:2500-2503