

MINISTÉRIO DA SAÚDE

## **Parecer Técnico-Científico**

**S  
A  
A**

# **O uso do Alteplase (rt – PA) no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico**

**Brasília – DF  
Janeiro/2009**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos  
Departamento de Ciência e Tecnologia

**Parecer Técnico-Científico:**

***O uso do Alteplase (rt – PA) no Acidente Vascular  
Cerebral Isquêmico***

Brasília – DF  
Janeiro/2009

2009 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Este estudo foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/MS) e não expressa decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 852

CEP: 70058-900, Brasília – DF

Tel.: (61) 3315-3633

E-mail: [ats.decit@saude.gov.br](mailto:ats.decit@saude.gov.br)

[rebrats@saude.gov.br](mailto:rebrats@saude.gov.br)

Home Page: <http://www.saude.gov.br/rebrats>

*Elaboração:*

Luiz Henrique Picolo Furlan  
(CGATS/DECIT/SCTIE/MS)

*Revisão Técnica:*

Marcela de Andrade Conti  
(CGATS/DECIT/SCTIE/MS)

Fernanda de Oliveira Laranjeira  
(CGATS/DECIT/SCTIE/MS)

Flávia Tavares Silva Elias  
(CGATS/DECIT/SCTIE/MS)

## **Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito.

## RESUMO

O **objetivo** deste parecer técnico-científico foi avaliar as evidências de eficácia e segurança do uso do alteplase (rt-PA) no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCi).

**Metodologia:** foi realizada busca nas seguintes bases de dados: Medline, Cochrane e agências de avaliações de tecnologias (NICE, CADTH, INAHTA). Os descritores utilizados foram: *alteplase, rt-PA, Tissue Plasminogen Activator, Stroke, Cerebral Infarction*.

**Resultados:** Foram selecionadas seis revisões sistemáticas, uma metanálise, um ensaio clínico randomizado publicado posteriormente às revisões sistemáticas e três revisões de agências internacionais de tecnologias em saúde.

**Conclusões:** os estudos que avaliaram uso do rt-PA no tratamento do AVCi não demonstraram benefícios na redução da mortalidade, embora haja uma chance de redução das seqüelas neurológicas de 34%, representando um benefício em termos de qualidade de vida. Por outro lado, o seu uso está associado a um aumento do risco de hemorragia intracraniana de 3.1 vezes, incluindo episódios fatais. Portanto, o seu uso na prática clínica deve levar em conta o balanço entre o benefício de redução de seqüela neurológica *versus* o aumento do risco de hemorragia intracraniana. Para fomentar evidências de efetividade na realidade do Sistema Único de Saúde, o uso do rt-PA poderia ser considerado em projetos de pesquisa clínica nos hospitais que possuem Unidades Especializadas no atendimento de pacientes com AVC, que contemplem as condições necessárias relativas a infra-estrutura e pessoal capacitado e utilize o rt-PA nas condições expressas na bula.

## SUMÁRIO

<b>Contexto</b> .....	06
<b>Questão Clínica</b> .....	07
<b>Introdução</b> .....	07
Aspectos epidemiológicos .....	07
Descrição da tecnologia a ser avaliada.....	08
Descrição de tecnologias alternativas.....	11
<b>Metodologia</b> .....	11
Estratégia de busca das evidências.....	11
Critérios de seleção e exclusão de artigos.....	13
<b>Resultados</b> .....	13
Avaliação dos artigos.....	18
<b>Interpretação dos resultados</b> .....	20
<b>Relatórios de outras agências de ATS</b> .....	23
<b>Recomendações</b> .....	25
<b>Referências bibliográficas</b> .....	26
<b>Anexo</b> .....	27

## **CONTEXTO**

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pela Área de Avaliação de Tecnologias em Saúde do DECIT/SCTIE/MS para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este PTC tem a finalidade de subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde e dos demais gestores do SUS, e não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação.

**1. QUESTÃO CLÍNICA:** O uso do Alteplase (rt-PA) é eficaz, efetivo e seguro no tratamento do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em relação aos desfechos qualidade de vida e sobrevida?

## **2. INTRODUÇÃO**

### **2.1 Aspectos Epidemiológicos, Demográficos e Sociais**

As doenças cerebrovasculares têm grande impacto sobre a saúde da população, situando-se, conforme o ano e o Estado da Federação, entre a primeira e terceira principal causa de mortalidade no Brasil <sup>1</sup>. Estas doenças são compostas por grupo heterogêneo de transtornos vasculares de diferentes etiologias. Estima-se que cerca de 85% dos acidentes vasculares encefálicos sejam de origem isquêmica e 15% hemorrágicos. Dentre os hemorrágicos, cerca de 10% são hemorragias intraparenquimatosas e 5% hemorragias subaracnóideas <sup>2</sup>. Em 1996 a agência de regulação de drogas e alimentos dos Estados Unidos da América, aprovou o uso do ativador do plasminogênio tissular recombinante (rt-PA) como trombolítico para casos selecionados de acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVCi). Entretanto, existe uma “janela terapêutica” para o tratamento do AVCi, ou seja, um momento ótimo para intervir nos processos patológicos desencadeados pela isquemia cerebral no sentido de minimizar o dano ao sistema nervoso central. Esta janela terapêutica, na maioria das vezes, tem uma duração de poucas horas, o que determina a necessidade de rapidez no atendimento às pessoas que apresentam um AVC agudo. Para que isto ocorra, torna-se necessária a educação das pessoas para reconhecerem quais sintomas possam ser indicativos de um AVC e que estes sintomas devem determinar a busca de um atendimento emergencial.

Há a necessidade, também, do treinamento dos profissionais de saúde, especialmente que trabalham em serviços de ambulância e de urgência, para o diagnóstico e manejo inicial adequado a estes doentes. Da mesma forma, as instituições de saúde que prestam assistência médica precisam adequar a sua estrutura para o atendimento emergencial do paciente com AVC, disponibilizando, entre outros aspectos, um acesso rápido à tomografia computadorizada de crânio e atendimento neurológico a estes doentes.



## 2.2 Descrição da tecnologia a ser avaliada

O alteplase é comercializado pela Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. com nome comercial de Actilyse® registrado na ANVISA sob número 103670049 com vigência até março de 2013. Sua apresentação farmacêutica é em frasco ampola contendo 2333mg de pó líofilo injetável, correspondente a 50mg de alteplase, acompanhado de frasco ampola com 50ml de diluente.

O alteplase é um medicamento da classe dos trombolíticos, ativador do plasminogênio tecidual humano recombinante, uma glicoproteína que ativa diretamente o plasminogênio em plasmina. Quando administrado por via endovenosa, o alteplase 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. Sua indicação de bula é no tratamento trombolítico do infarto agudo do miocárdio, da embolia pulmonar aguda grave com instabilidade hemodinâmica e no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo, foco deste parecer técnico-científico.

No caso do AVCi, **o tratamento deve ser iniciado em até 3 horas após o início dos sintomas do AVCi, com a verificação da exclusão da hemorragia intracraniana**, através de técnicas de imagem apropriadas como a tomografia computadorizada de crânio e a possibilidade de se estabelecer precisamente o horário do início dos sintomas. As suas contra-indicações são para casos onde haja risco aumentado de sangramento como:

- Distúrbios hemorrágicos significativos no momento ou nos últimos 6 meses;
- Pacientes recebendo anticoagulantes orais como warfarina com RNI maior que 1,3;
- História de lesões no sistema nervoso central como neoplasia, aneurisma, cirurgias intracranianas ou espinhal;
- Histórico ou suspeita de hemorragia intracraniana e subaracnóidea;
- Hipertensão arterial grave não controlada;
- Cirurgia de grande porte ou traumatismo grave nos últimos 10 dias;

- Ressucitação cardiopulmonar grave prolongada (2 minutos), parto dentro dos últimos 10 dias, punção recente de vasos não compressíveis (jugular ou subclávia);
- Hepatopatias graves, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal (varizes esofágicas), e hepatite ativa;
- Endocardite bacteriana, pericardite;
- Pancreatite aguda;
- Doença ulcerativa gastrointestinal nos últimos 3 meses;
- Aneurisma arterial, malformações arterio/venosas;
- Neoplasia com alto risco de sangramento;
- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula;

Especificamente nos casos de AVCi, deve-se observar ainda as seguintes contra-indicações:

- Aparecimento dos sintomas da isquemia há mais de 3 horas antes do início da infusão ou momento do aparecimento dos sintomas desconhecido;
- Sintomas do AVCi que estejam melhorando rapidamente ou que sejam apenas leves antes do início da infusão, pois os riscos de hemorragia com a terapia trombolítica superam os prováveis benefícios nesse grupo de pacientes;
- Acidente vascular cerebral grave demonstrado clinicamente (p. ex. NIHSS > 25) e/ou por técnicas de imagem apropriadas, pois apresentam alto risco de hemorragia intracraniana e morte;
- Crise convulsiva no início do AVCi;
- Histórico de acidente vascular cerebral prévio ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses;
- Combinação de acidente vascular cerebral anterior e diabetes melitus;
- Administração de heparina dentro de 48 horas antes do acidente vascular cerebral, com aumento do tempo de ativação parcial de tromboplastina;
- Contagem de plaquetas menor que 100.000 / mm<sup>3</sup>;

- Pressão sistólica maior que 185 mmHg e pressão diastólica maior que 110 mmHg ou necessidade de terapêutica agressiva (medicação I.V) para redução da pressão arterial a esses limites;
- Glicose sanguínea menor que 50 ou maior que 400 mg/dl;
- Pacientes com idade menor que 18 anos e maior que 80 anos;

**O alteplase deve ser utilizado por médicos com experiência em terapêutica trombolítica e com equipamento necessário para monitorar seu uso.** A dose recomendada no AVCi é de 0,9 mg/kg (dose máxima 90 mg) infundida durante 60 minutos, com 10% da dose total administrada como bolo inicial intravenoso. **O tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível, em até 3 horas do início dos sintomas.**

A Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares estabeleceu os protocolos e recomendações para a orientação e a qualificação de centros de referência para o uso de trombolítico nos pacientes com AVCi no Brasil<sup>2</sup>. Os Centros de Referência são classificados em 3 níveis (nível A, B e C) de acordo com os critérios discriminados abaixo. O centro de referência Nível C apresenta todas as seguintes características:

1. Equipe organizada com protocolos clínicos e assistenciais escritos para atendimento dos pacientes com AVC, coordenada por neurologista clínico. Fazem parte ainda da equipe a enfermagem especializada em emergência e atendimento de pacientes com AVC e a equipe de reabilitação neurológica.
2. O paciente deve ser atendido em Serviço de Emergência com capacidade para monitoração contínua sob o ponto de vista cardiovascular e respiratório.
3. Deve dispor obrigatoriamente de Unidade de Terapia Intensiva (UTI); Laboratório e Tomografia Computadorizada (TC) disponíveis 24 horas.
4. Disponibilidade neurocirúrgica 24 horas.
5. Disponibilidade de Banco de Sangue.

O centro de referência Nível B deve apresentar, além do descrito para o nível C, todos os seguintes recursos:

6. Ressonância magnética.
7. Ultra-som vascular intra e extracraniano.
8. Ecocardiografia transtorácica e transesofágica.

O centro de referência Nível A deve apresentar, além do descrito para o Nível B, todos os seguintes recursos:

9. Ressonância magnética com técnicas para angiografia, difusão e perfusão.
10. Angiografia digital.
11. Neurorradiologia intervencionista.
12. Unidade de AVC agudo com área física específica.

O preço do frasco ampola com 50 mg de alteplase varia de R\$1.338,47 a R\$ 1.528,00 com média de R\$1.365,54 (hum mil, trezentos e sessenta e cinco reais e cinqüenta e quatro centavos), segundo informações obtidas no Banco de Preços em Saúde<sup>5</sup>. Segundo informações do Brasíndice de 5 de dezembro de 2008 (nº674) o preço do Actylise® (frasco de 50mg) é de R\$ 2.256,29 (dois mil, duzentos e cinqüenta e seis reais e vinte e nove centavos). Como a dose é de 0,9mg/kg, um indivíduo com peso de 70 kilos ou mais necessitará de 2 frascos ampolas.

### **2.3 Descrição de tecnologias alternativas**

A estreptoquinase foi avaliada em diversos estudos, sendo o seu uso endovenoso (EV) proscrito por causa dos altos índices de hemorragia e mortalidade por hemorragia demonstrada nestes estudos<sup>3</sup>. O uso do ativador do plasminogênio tissular (rt-PA), quando administrado por via endovenosa ao paciente nas primeiras 3 horas, demonstrou diminuição na incapacidade funcional no grupo que utilizou a droga em relação ao placebo, sendo, portanto o único medicamento recomendado para o tratamento na fase aguda do AVC isquêmico<sup>4</sup>. A outra alternativa terapêutica seria o melhor cuidado de suporte sem o uso de trombolíticos.

## **3. METODOLOGIA**

### **3.1 Estratégia de busca das evidências:**

Os descritores utilizados foram: *alteplase, rt-PA, Tissue Plasminogen Activator, Stroke, Cerebral Infarction*.

As bases de dados pesquisadas foram: Biblioteca do Cochrane, DARE, Medline através do Pubmed, LILACS e agências de avaliações de tecnologias (NICE, CADTH, INAHTA).

Tabela 1: Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizadas em junho 2008

Base	Termos	Resultados	Estudos selecionados
Revisões sistemáticas completas da Cochrane	alteplase	15	2 <sup>6,7</sup>
Cochrane-Resumo de revisões sistemáticas com qualidade avaliada	alteplase	23	3 <sup>8,9,10</sup>
Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde Pubmed	alteplase	11	3 <sup>14,15,16</sup>
	Search " <b>Tissue Plasminogen Activator</b> "[Mesh] AND " <b>Stroke</b> "[Majr] Limits: <b>published in the last 10 years, Humans, English, Spanish, Portuguese, Systematic Reviews</b>	57	1 <sup>11</sup> A maior parte das revisões não eram sistemáticas. Outras 3 revisões já tinham sido incluídas <sup>8,9,10</sup>
Pubmed	Search " <b>Tissue Plasminogen Activator</b> "[Mesh] AND " <b>Stroke</b> "[Majr] Limits: <b>published in the last 10 years, Humans, Meta-Analysis, English, Spanish, Portuguese</b>	9	1 <sup>12</sup> Outras 2 revisões já tinham sido incluídas <sup>8,9</sup>
Pubmed	Search " <b>Tissue Plasminogen Activator</b> "[Mesh] AND " <b>Stroke</b> "[Majr] Limits: <b>published in the last 10 years, Humans, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese</b>	47	2 <sup>13</sup>
DARE	alteplase	30	0

### 3.2 Critérios de seleção de artigos:

Para avaliação da eficácia e efetividade foram buscadas revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados randomizados cujos desenhos incluíam as características especificadas da pergunta estruturada abaixo.

**Pergunta estruturada:**

**População:** Pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo

**Intervenção (tecnologia):** uso do alteplase mais tratamento de suporte;

**Comparação:** uso do placebo ou outro trombolítico mais tratamento de suporte;

**Parâmetros:** eficácia, efetividade e segurança

**Desfechos:** sobrevida, qualidade de vida.

Para a avaliação da segurança foram incluídas metanálises de estudos de coorte e estudos de casos <sup>9,10,11</sup>. Também foram incluídas revisões de agências de avaliação de tecnologias membros da INAHTA <sup>14,15,16</sup>, com experiência internacionalmente reconhecida em avaliação de tecnologias em saúde. Foram excluídos os ensaios clínicos randomizados que haviam sido analisados nas Revisões sistemáticas. Também foram excluídos os estudos que avaliassem somente desfechos substitutos como tamanho da área infartada sem avaliar desfechos clínicos como mortalidade e dependência ou seqüelas após o AVCi e outros desenhos de estudos que não fossem ensaio clínico randomizado.

## 4. RESULTADOS

Tabela 2: Apresentação dos estudos selecionados

Estudos	Tipo de estudo e população	Desfechos / parâmetros	Resultados
Wardlaw et al <sup>6</sup>	Revisão Sistemática Cochrane com objetivo de avaliar a eficácia e segurança dos agentes trombolíticos no tratamento do AVCi. 18 estudos incluindo 5727 pacientes. Os estudos avaliaram vários trombolíticos: urokinase, streptokinase, rt-PA e pro-urokinase	Risco de morte nas primeiras 2 semanas e em longo prazo;  Risco de hemorragia intracraniana precoce ou fatal associado à terapia trombolítica;  Morte e dependência no final do seguimento	Os resultados apresentados são referentes apenas ao rt-PA:  O rt-PA esteve associado com um aumento não significativo de mortes precoces e tardias no final do seguimento: - morte por todas as causas entre 7 a 10 dias OR 1.24 [0.85, 1.81]; - morte por todas as causas durante o seguimento: OR 1.17 [0.95, 1.45];

	<p>recombinante.</p> <p>Aproximadamente 50% dos dados (pacientes e estudos) vêm de ensaios que avaliaram a rt-PA intravenosa</p> <p>Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados publicados até janeiro de 2003 nas bases do Cochrane Stroke Group Trials Register, MEDLINE e EMBASE (1980-Janeiro 2003)</p>		<p>Houve um excesso significativo de hemorragia intracraniana sintomática (incluindo fatal) em 7 a 10 dias: OR 3.13 [2.34, 4.19]</p> <p>Houve uma redução significativa no desfecho combinado de morte ou dependência ao final do seguimento com o uso do rt-PA: OR 0.80 [0.69, 0.93]; Para cada 1000 pacientes tratados com rt-PA intravenoso, 55 mortes ou dependências foram evitadas; Porém os autores referem heterogeneidade dos estudos em relação a este desfecho;</p> <p>Em relação a janela de tempo de utilização do rt-PA, quando utilizado em até 3 horas do início do AVCi houve redução significativa de morte ou dependência no final do seguimento, OR 0,64 [0.50, 0.83]</p> <p>Quando utilizado em até 6 horas, esta redução não foi significativa OR 0.85 [0.72, 1.01]</p>
Mielke et al /	<p>Revisão Sistemática Cochrane com objetivo de avaliar os diferentes trombolíticos em diferentes regimes de administração no AVCi.</p> <p>Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados publicados até julho de 2003 nas bases do Cochrane Stroke Group Trials Register, MEDLINE e EMBASE (1980-Julho 2003). 10 estudos envolvendo 1641 pacientes foram incluídos. Diferentes doses (de rt-PA ou urokinase) foram comparadas em 7 estudos (n = 1072 pacientes). Diferentes agentes (rt-PA versus urokinase; urokinase tecidual versus urokinase convencional) foram comparados em 3 estudos (n = 688 pacientes). Um estudo</p>	<p>Os desfechos abaixo foram avaliados conforme a dose (alta ou baixa do mesmo trombolítico), a via de administração (intraarterial associada a intravenosa ou intravenosa isolada) e diferentes agentes trombolíticos em doses equivalentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morte ou dependência no final do seguimento</li> <li>- Mortes precoces (até 2 semanas do AVCi) e no final do seguimento;</li> <li>- hemorragia intracraniana sintomática (incluindo fatal);</li> <li>- Seqüelas ao final do seguimento;</li> </ul>	<p>1. comparação entre dose alta e baixa do mesmo trombolítico:</p> <p>1.1 morte ou dependência no final do seguimento: não houve diferença (OR 0.85, CI 95% 0.54 a 1.33);</p> <p>1.2 não houve diferença em relação a morte precoce: (OR 1.01 CI 95% 0.58 a 1.74), ou morte tardia (OR 0.94, CI 95% 0.58 a 1.53);</p> <p>1.3 Houve mais hemorragia intracraniana fatal no grupo de alta dose no final do seguimento (3% versus 0.7%, OR 3.25, CI 95% 1.32 a 7.97);</p> <p>1.4 não houve diferença em relação a hemorragia extracraniana maior (OR 1.85, CI 95% 0.88 a 3.91);</p> <p>2. comparação entre trombolíticos diferentes:</p> <p>2.1 Não houve diferença em relação a morte no final do seguimento entre a rt-PA e a urokinase (OR 0.72, CI 95% 0.26</p>

	comparou diferentes rotas de administração de rt-PA (intravenosa mais intraarterial versus intraarterial isolada, n = 35 pacientes)		<p>a 2.02);</p> <p>2.2 Não houve diferença em relação a hemorragia intracraniana entre o rt-PA e urokinase tecidual;</p> <p>2.3 não houve diferença em relação a hemorragia extracraniana</p> <p>3. Em relação a via de administração não houve diferença em relação a morte e dependência, morte precoce e no final do seguimento e hemorragia intracraniana. Porém, poucos pacientes foram avaliados nessa comparação.</p>
Wardlaw et al <sup>8</sup> Stroke 2003	<p>Revisão sistemática com metanálise com objetivo de avaliar se os dados publicados desde 1995 fortalecem ou enfraquecem a evidência para o uso do rt-PA no tratamento do AVCi.</p> <p>Foram selecionados ensaios clínicos randomizados comparando o uso de rt-PA com controle em pacientes com AVCi e até 6 horas de evolução.</p> <p>14 estudos foram incluídos</p>	<p>Hemorragia intracraniana fatal ou sintomática nos primeiros 7 a 10 dias;</p> <p>Numero de mortes ou dependentes no final do seguimento (usualmente 3 a 6 meses);</p>	<p>Houve uma redução significativa no desfecho combinado de morte ou dependência ao final do seguimento com o uso do rt-PA: OR 0.80 [0.69, 0.93];</p> <p>Não houve diferença significativa no desfecho morte por todas as causas no final do seguimento: OR 1.16 [0.95, 1.43];</p> <p>Houve um excesso significativo de hemorragia intracraniana sintomática em 7 a 10 dias: OR 3.13 [2.34, 4.19], assim como para hemorragia intracraniana fatal: OR 3.6 (CI 95%: 2.3, 5.7);</p> <p>Trombolise (todos os agentes) iniciada em até 3 horas do início do AVCi resultaram em uma maior redução no desfecho morte e dependência (OR: 0.66, CI 95%: 0.52, 0.82);</p>
Graham et al <sup>9</sup> Stroke 2003	<p>Metanálise cujo objetivo foi avaliar a segurança da utilização do rt-PA no tratamento do AVCi através dos dados de estudos abertos prospectivos e retrospectivos publicados até abril de 2003.</p> <p>Foram incluídos 15 estudos sendo 10 prospectivos e 5 retrospectivos ou mistos, totalizando 2639 pacientes.</p>	<p>Hemorragia intracraniana</p> <p>Numero de mortes</p> <p>O escore basal do National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) que mede o grau de comprometimento do AVC</p>	<p>O escore NIHSS foi 14</p> <p>A taxa de hemorragia intracraniana sintomática total foi de 5.2% (95% [CI], 4.3 to 6.0);</p> <p>Combinando os dados de 6 estudos que relataram a taxa de hemorragia intracraniana total (sintomática e assintomática), a freqüência total de 11,5%, próxima dos achados do estudo NINDS que foi 10,9%.</p> <p>A taxa de mortalidade total foi de 13,4% e a proporção de indivíduos com resultados favoráveis foi de 37,1%, comparáveis ao estudo NINDS;</p>



			A maior mortalidade foi nos casos em que houve maior violação dos protocolos, ressaltando a importância de adesão aos protocolos de utilização do rt-PA.
Cornu et al <sup>10</sup> 2001  Acesso somente ao resumo	Objetivo desta revisão é avaliar na literatura a tolerabilidade e eficácia da terapia trombolítica em pacientes com AVCi. Foi realizado uma pesquisa bibliográfica de metanálises e ensaios clínicos randomizados	Desfecho combinado de morte de dependência	No geral o uso de alteplase em pacientes com AVCi foi associado a algum benefício;  Considerando o intervalo de confiança, os resultados são no melhor cenário, de 203 mortes ou dependências evitadas para cada 1000 pacientes tratados e no pior cenário, 77 mortes e dependências evitadas e 38 mortes extras a cada 1000 pacientes tratados.
Engelter et al <sup>11</sup> 2006	Revisão sistemática de estudos de coorte e de casos comparando rt-PA intravenoso em pacientes com AVCi com 80 anos ou mais e pacientes com menos de 80 anos. Foi pesquisado no Pubmed e na base Science Citation Index até julho de 2006. 6 estudos incluídos com 2244 pacientes. 477 (21%) tinham ≥ 80 anos;	Morte; Resultado favorável em 3 meses; Hemorragia intracraniana sintomática;	Não houve heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos em relação aos desfechos medidos. 1. Pacientes com AVCi com ≥80 anos tiveram um risco de mortalidade substancialmente maior do que pacientes com < 80 anos (morte por todas as causas) OR 3.09 (95% CI = 2.37–4.03; <i>P</i> <0.001)  2. Com base em 4 estudos (1872 pacientes) o grupo ≥80 anos teve menor probabilidade de obter um bom resultado com a terapia trombolítica, (OR = 0.53; 95% CI = 0.42–0.66; <i>P</i> <0.001);  3. O risco de hemorragia intracraniana foi similar entre os 2 grupos, OR de 1.22 com um IC 95% 0.77–1.94 ( <i>P</i> = 0.34);
Engelter et al. <sup>12</sup> 2005	Estudo de casos mais revisão e metanálise  Objetivos: 1. avaliar o risco de angioedema orolingual, uma complicação potencialmente fatal do uso de alteplase; 2. avaliar o risco de angioedema orotraqueal associado ao uso de Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA);	Risco de angioedema orolingual;  O risco de angioedema orotraqueal associado ao uso de Inibidores da enzima conversora da angiotensina;	O angioedema orolingual ocorreu em 2 dos 120 pacientes avaliados, OR (1.7%, IC 95% 0.2–5.9 %);  Ao associar esses resultados com outro estudo descrevendo o angioedema em pacientes em uso do alteplase para AVCi, obteve-se um Peto odds ratio de 37 (IC 95%- 8–171). Apesar do amplo intervalo de confiança, há uma indicação de aumento do risco de angioedema em pacientes que utilizaram alteplase concomitante com IECA ( <i>p</i> <0.001);

	<p>Estudo observacional de 120 pacientes consecutivos tratado com alteplase I.V para AVCi. Foi realizada uma busca no pubmed de estudos que relatassem angioedema. Um estudo foi encontrado e realizado uma metanálise dos 2 estudos</p>		
<p>Hacke et al <sup>13</sup> 2008</p>	<p>ECASS III foi um ensaio clínico, duplo cego, multicêntrico realizado na Europa. Os pacientes eram incluídos no estudo se tivessem entre 18 e 80 anos, com diagnóstico clínico de AVCi e preenchessem os critérios para a utilização do alteplase com 3 a 4,5 horas do início dos sintomas do AVCi;</p> <p>821 pacientes foram randomizados sendo 418 para receber alteplase e 403 para o placebo;</p>	<p>O desfecho primário de eficácia foi o grau de comprometimento funcional em 90 dias;</p> <p>O desfecho secundário foi o estado funcional global em 90 dias medido por vários escores de avaliação funcional: <i>modified Rankin scale</i>, <i>Barthel Index</i>, <i>NIHSS</i> e <i>Glasgow Outcome Scale</i> ;</p> <p>Resultados de segurança incluíram mortalidade total em 90 dias, qualquer hemorragia intracraniana, hemorragia intracraniana sintomática, edema cerebral sintomático</p> <p>Resultados de eficácia foram avaliados por intenção de tratar</p> <p>Os examinadores estavam cegos em relação à alocação dos pacientes;</p>	<p>52.4% dos pacientes que receberam alteplase tiveram resultado favorável definido como escore de 0 ou 1 na <i>modified Rankin scale</i> que significa nenhum ou mínimo comprometimento funcional, mas que não impede as atividades diárias, enquanto que 45,2% atingiram esse escore no grupo placebo, representando uma melhora absoluta de 7,2% (odds ratio, 1.34; IC 95%, 1.02 to 1.76; risco relativo, 1.16; IC 95%, 1.01 to 1.34; P=0.04);</p> <p>No desfecho secundário estado global em 90 dias, houve uma tendência de melhora para o grupo do alteplase em relação ao placebo, sem significância estatística: odds ratio 1.28 (IC 95%, 1.00 to 1.65; P&lt;0.05)</p> <p>Segurança</p> <p>7,7% do grupo alteplase e 8,4% do grupo placebo foram a óbito (p – ns)</p> <p>Houve mais casos de hemorragia intracraniana no grupo alteplase (27.0% vs. 17.6%, P=0.001);</p> <p>A incidência de hemorragia intracraniana sintomática com alteplase foi de 2,4% (aproximadamente 3 pacientes a cada 100 tratados), significativamente maior que no grupo placebo: 0.3% (3 a cada 1000 tratados), odds ratio, 9.85; IC 95%, 1.26 to 77.32; P=0.008).</p>

ECR: ensaio clínico randomizado

#### 4.1 Avaliação dos artigos

Tabela 3: Resultado da avaliação da qualidade do ensaio clínicos incluído no PTC

Parâmetros/Estudos	Hacke et al <sup>13</sup> 2008
O estudo é randomizado?	Sim
A alocação foi sigilosa?	Sim
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	Sim
Os grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Não. Houve diferença significativa em relação ao escore de comprometimento neurológico sendo 10,7 para o grupo do alteplase e 11,6 para o placebo (p = 0,03) (quanto menor o escore menor o comprometimento). O histórico prévio de AVC também foi significativamente diferente sendo 7,7% no grupo alteplase e 14,1% no grupo placebo (p = 0,03)
O estudo foi cego?	Sim
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim
Seguimento foi completo?	Sim
Perfil dos pacientes	Os pacientes eram incluídos no estudo se tivessem entre 18 e 80 anos, com diagnóstico clínico de AVCi e preenchessem os critérios para a utilização do alteplase com 3 a 4,5 horas do início dos sintomas do AVCi
Consideraram-se todos os desfechos importantes?	Sim. Mortalidade, comprometimento funcional, hemorragia intracraniana
Os benefícios causados superam os prejuízos e os custos?	Não houve diferença na mortalidade total; Houve melhora funcional do grupo tratado, porém com aumento da frequência (chance 10X maior) de hemorragia intracraniana sintomática
Houve declaração de conflito de interesse?	Não

Fonte: Adaptado de Guyatt & Rennie, 2006

Tabela 4: Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas no PTC

Estudo	Busca	Número de estudos incluídos	Qualidade dos estudos primários	Avaliação	Perfil dos participantes	Intervenção	Conflitos de interesse
Wardlaw et al <sup>6</sup> Revisão Cochrane	Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados publicados até janeiro de 2003 nas bases do Cochrane Stroke Group Trials Register,	18 estudos incluindo 5727 pacientes. Os estudos avaliaram vários trombolíticos: urokinase, streptokinase-PA e pro-urokinase recombinante.	16 de 18 estudos eram duplo-cego	Dois revisores avaliaram de forma independente a inclusão dos estudos, a qualidade metodológica e a extração dos dados.	Adultos com AVCi definido que preenchem os critérios de utilização de trombolíticos	Trombolíticos no tratamento do AVCi comparado com placebo ou outros trombolíticos. Aproximadamente 50% dos dados (pacientes e estudos) vêm de ensaios que avaliaram a rt-PA	Financiamento da Scottish Office Chief Scientist's Office for the Cochrane Stroke Group, UK. NHS

	MEDLINE e EMBASE (1980-Janeiro 2003)					intravenosa	Health Technology Assessment (HTA) Programme (Grant 98/02/02), UK.
Mielke et al <sup>7</sup> Revisão Cochrane	Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados publicados até julho de 2003 nas bases do Cochrane Stroke Group Trials Register, MEDLINE e EMBASE (1980-Julho 2003).	10 estudos envolvendo 1641 pacientes	Detalhes sobre a randomização dos estudos eram limitados; Em todos os estudos os pacientes e avaliadores estavam cegos em relação à intervenção Não havia desequilíbrio nos fatores prognósticos entre os grupos; Os dados permitiram aos autores a realização de uma análise por intenção de tratar	Dois revisores avaliaram de forma independente a inclusão dos estudos, a qualidade metodológica e a extração dos dados.	Pacientes de qualquer idade e sexo com AVCi, excluída a possibilidade de hemorragia por métodos de imagem e que utilizaram trombolíticos	Diferentes doses (de rt-PA ou urokinase) foram comparadas em 7 estudos (n = 1072 pacientes). Diferentes agentes (rt-PA versus urokinase; urokinase tecidual versus urokinase convencional) foram comparados em 3 estudos (n = 688 pacientes). Um estudo comparou diferentes rotas de administração de rt-PA (intravenosa mais intraarterial versus intraarterial isolada, n = 35 pacientes)	Fontes de financiamento: Medical Research Council UK University of Heidelberg - Faculty of Medicine Mannheim GERMANY University of Edinburgh, Scotland UK
Wardlaw et al <sup>8</sup>	Foi realizada uma busca de estudos de forma sistematizada nas bases do Cochrane Stroke Group Trials Register, MEDLINE e EMBASE desde 1987 até 2003	14 estudos foram incluídos	Ensaio clínico randomizado e análise por intenção de tratar. Não há maiores descrições dos estudos primários	Não há descrição	Adultos com AVCi definido que preenchem os critérios de utilização de trombolíticos	Uso de rt-PA com controle em pacientes com AVCi e até 6 horas de evolução.	NHS Health Technology Assessment (HTA) Programme (Grant 98/02/02), UK.
Graham et al <sup>9</sup>	Foram identificados estudos através de busca no MEDLINE, bibliografias de estudos de revisão, e apresentação em simpósios internacionais. Relatos limitados e populações especiais	Foram incluídos 15 estudos sendo 10 prospectivos e 5 retrospectivos ou mistos, totalizando 2639 pacientes.	Foram selecionados estudos abertos prospectivos e retrospectivos publicados até abril de 2003;	Não há descrição; Foram avaliados: o número de pacientes, a taxa de hemorragia intracraniana, desfechos favoráveis e morte, e quando relatado o escore	Adultos com AVCi definido que preenchem os critérios de utilização de trombolíticos; Foram excluídas populações especiais como tratamentos após 3 horas, população de idosos;	Uso de rt-PA em pacientes com AVCi conforme indicação das diretrizes (guidelines)	Estudo financiado em parte pelo NIH/NCRR Center for Biomedical Research Excellence grant 5P20RR15 636

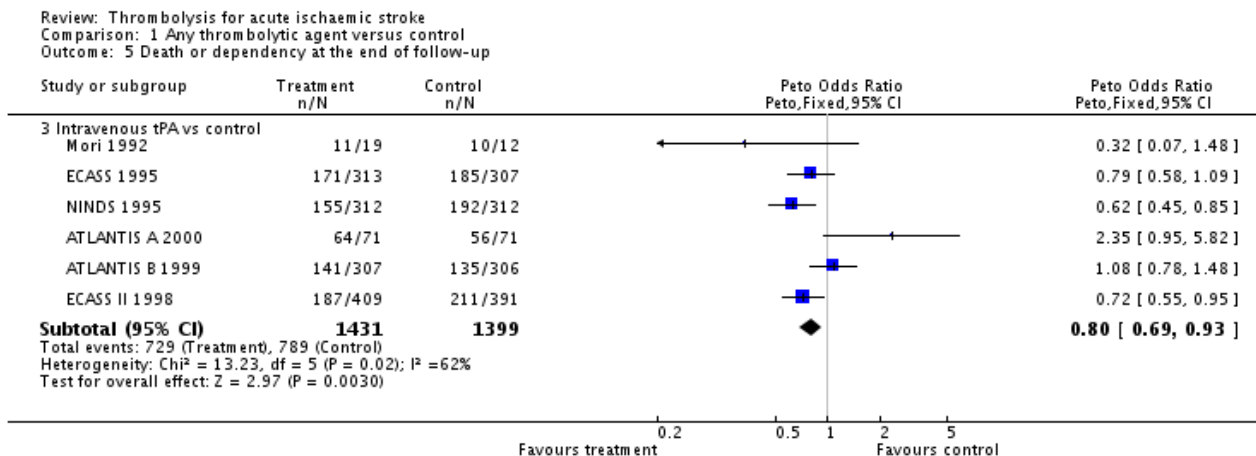
	como tratamentos após 3 horas, população de idosos e estudos com menos de 15 pacientes foram excluídos.			NIHSS, o percentual de violação do protocolo;			
Engelter et al <sup>11</sup>	Foi pesquisado no Pubmed e na base Science Citation Index até julho de 2006	6 estudos incluídos com 2244 pacientes. 477 (21%) tinham ≥ 80 anos;	Revisão sistemática de estudos de coorte e de casos; Critérios de inclusão: 1. Estudos de coorte comparando resultados do rt-PA I.V. em pacientes com idade ≥ 80 anos versus pacientes com idade < que 80 anos; 2. Dados disponíveis conforme as idades e resultados como mortalidade, capacidade funcional e hemorragia intracraniana; 3. Foram excluídos relatos de casos e série de casos com controle histórico;	A qualidade metodológica foi avaliada por um check list e os estudos receberam um escore de acordo com a presença ou ausência de 12 critérios de qualidade;	Pacientes com AVCi com 80 anos ou mais e pacientes com menos de 80 anos	Estudos de coorte e de casos comparando rt-PA intravenoso em pacientes com AVCi com 80 anos ou mais e pacientes com menos de 80 anos.	Os autores referem não existir conflitos de interesses

Fonte: Adaptado de Guyatt & Rennie, 2006

## 5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

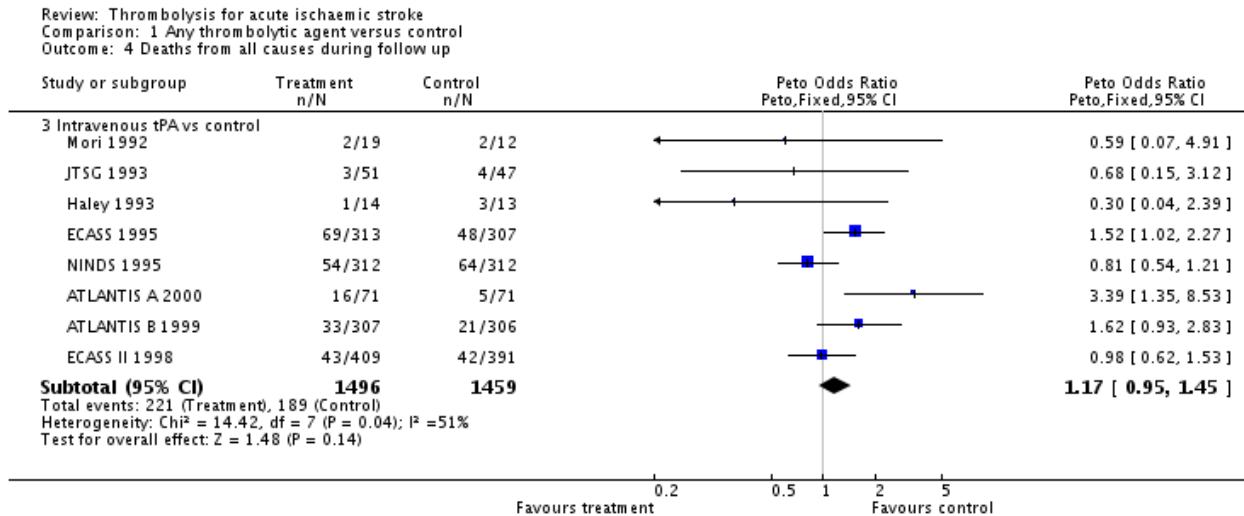
Segundo as revisões sistemáticas avaliadas<sup>6,8,10</sup> os pacientes que receberam trombólise com rt-PA na fase aguda do AVCi apresentaram uma melhora no desfecho combinado de morte ou dependência (capacidade funcional) no final do seguimento (gráfico 1). Porém, Wardlaw e colaboradores<sup>6</sup> referem heterogeneidade dos estudos em relação a este desfecho (teste de heterogeneidade significativo,  $p=0,03$ ). Em relação à janela de tempo de utilização do rt-PA, quando utilizado em até 3 horas do início do AVCi houve redução significativa de morte ou dependência no final do seguimento, OR 0,64 [0.50, 0.83]. Quando utilizado em até 6 horas, esta redução não foi significativa OR 0.85 [0.72, 1.01].

Gráfico 1 Metanálise do uso do rt-PA intravenoso no AVCi versus controle (placebo) para análise do desfecho combinado morte ou dependência no final do seguimento<sup>6</sup>



Quando o desfecho mortalidade total foi analisado isoladamente, o rt-PA esteve associado com um aumento não significativo de mortes precoces e tardias no final do seguimento: <sup>6,8</sup> a) morte precoce por todas as causas entre 7 a 10 dias OR 1.24 [0.85, 1.81]; b) morte tardia por todas as causas durante o seguimento: OR 1.17 [0.95, 1.45]; o que permite inferir que o rt-PA reduz a incapacidade, mas não a mortalidade (Gráfico 2). A maior mortalidade observada com uso do rt-PA foi nos casos em que houve maior violação dos protocolos, ressaltando a importância de adesão aos protocolos de utilização desta droga. <sup>9</sup> Pacientes com AVCi tratados com rt-PA com idade igual ou superior a 80 anos tiveram um risco de mortalidade substancialmente maior do que pacientes com menos de 80 anos (morte por todas as causas) OR 3.09 (95% CI = 2.37–4.03; *P*<0.001). <sup>11</sup> O estudo de Hacke <sup>13</sup> corrobora a ausência de diferença de mortalidade entre o grupo tratado com rt-PA e placebo. Porém, no seu desfecho primário, o grupo tratado com rt-PA apresentou melhor capacidade funcional em 90 dias do que o placebo, o que representou uma melhora absoluta de 7,2% (OR 1.34; IC 95%, 1.02 to 1.76; RR 1.16; IC 95%, 1.01 to 1.34; *P*=0.04). Há limitada informação sobre o efeito da trombólise sobre a sobrevivida a longo prazo, pois a maioria dos estudos com rt-PA realizou um seguimento por 3 meses. <sup>6</sup>

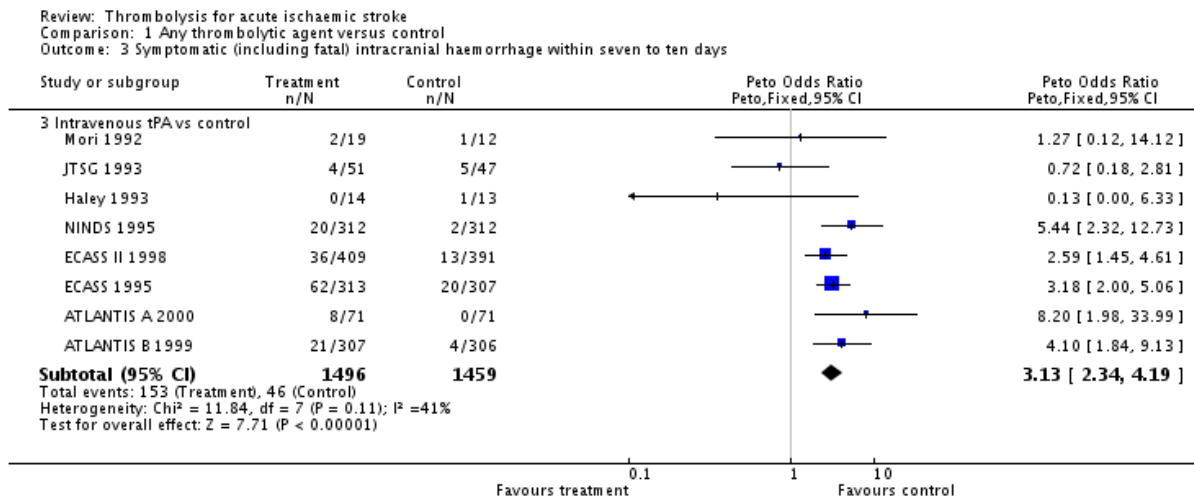
Gráfico 2. Metanálise do uso do rt-PA em pacientes com AVCi para avaliar o desfecho morte por todas as causas. Esse desfecho também apresenta heterogeneidade significativa ( $p = 0,04$ )<sup>6</sup>



Entretanto, há prova razoável de um excesso de hemorragia intracraniana fatal com o uso do rt-PA comparado ao placebo (Gráfico 3)<sup>6,7,8</sup>. Na revisão sistemática conduzida por Mielke<sup>7</sup> houve mais hemorragia intracraniana fatal no grupo de alta dose comparado ao de baixa dose no final do seguimento (3% versus 0.7%, OR 3.25, CI 95% 1.32 a 7.97). Combinando os dados de 6 estudos que relataram a taxa de hemorragia intracraniana total (sintomática e assintomática), a frequência total de 11,5%, próxima dos achados do estudo NINDS que foi 10,9%.<sup>9</sup>

No estudo ECASS III<sup>13</sup>, a incidência de hemorragia intracraniana sintomática com alteplase foi de 2,4% (aproximadamente 3 pacientes a cada 100 tratados), significativamente maior que no grupo placebo, 0.3% (3 a cada 1000 tratados), (OR 9.85; IC 95%, 1.26-77.32;  $P=0.008$ ).

Gráfico 3. Metanálise do uso do rt-PA em pacientes com AVCi para avaliar o desfecho hemorragia intracraniana sintomática (incluindo casos fatais) com 7 a 10 dias do tratamento<sup>6</sup>.



Os dados de comparação de diferentes agentes trombolíticos (rt-PA, urokinase tecidual, urokinase convencional) são extremamente limitados com poucos pacientes e desfechos para chegar a uma conclusão. Não há dados de comparação de estreptoquinase com outros trombolíticos<sup>7</sup>. Portanto, há necessidade de mais estudos clínicos randomizados para responder a questões como qual o melhor agente trombolítico, ou melhor dose, ou via de administração, e ainda, avaliação de desfechos como morte, hemorragias intracranianas e extracranianas e capacidade funcional (seqüelas do AVCi).

Ainda em relação a segurança, há evidências de aumento do risco de angioedema em pacientes que utilizaram alteplase concomitante com IECA.<sup>12</sup>

## 7. RELATÓRIOS DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

### 7.1 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke. June 2007<sup>14</sup>

O Comitê concluiu que havia evidência que o alteplase associado ao melhor cuidado de suporte seria custo-efetivo comparado com o melhor cuidado de suporte isolado no cenário econômico e de assistência a saúde do Reino Unido. É importante enfatizar que essas considerações da evidência do



alteplase são válidas somente se utilizado nas condições de bula (autorização para comercialização), em particular, nas 3 horas iniciais dos sintomas do AVCi e após a adequada exclusão de AVC hemorrágico. Além disso, considerando a importância da boa prática clínica no manejo geral do AVC agudo e as necessidades de cuidado, avaliação de riscos e benefícios com base no paciente, o Comitê coloca particular ênfase em avaliar as condições apropriadas para o uso do alteplase. O Comitê está consciente que no Reino Unido, os médicos com experiência no atendimento em unidades de AVC não são os mesmos daqueles especializados em neurologia. Portanto, conclui que o alteplase deva ser utilizado por médicos treinados, com experiência no manejo do AVC agudo e somente em centros com facilidades capazes de permitir a sua utilização somente dentro das especificações da autorização de comercialização.

7.2 Institute for Clinical Systems Improvement - Technology Assessment Report. Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke, 2005 <sup>15</sup>

1. Para pacientes com um claro diagnóstico de AVCi, a administração de rt-PA intravenoso (0,9mg/kg até o máximo de 90mg) em até 3 horas do início dos sintomas do AVCi é efetivo em reduzir déficits neurológicos e funcionais, respeitados os critérios de inclusão e exclusão do estudo NINDS que fundamentou a liberação do rt-PA pela agência de medicamentos dos EUA (FDA);
2. A evidência suporta a conclusão de que, em pacientes apropriadamente selecionados com AVCi, o potencial benefício do rt-PA IV supera o risco de hemorragia relacionado ao tratamento;
3. O rt-PA no tratamento do AVCi deveria ser somente utilizado se a equipe de saúde tiver experiência em fazer o diagnóstico de AVC, em avaliar exames de imagem do cérebro, no controle de hipertensão arterial e no diagnóstico e manejo de complicações da terapia trombolítica como hemorragia intracraniana ou sistêmica. Deve haver condições e equipe disponível para o monitoramento agressivo de parâmetros neurológicos e hemodinâmicos em unidade de terapia intensiva ou de AVC, seguindo a administração do agente como descrito no estudo NINDS (NINDS rt-PA Study Group, 1995).

7.3 The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). *Recombinant Tissue Plasminogen Activator (Rt-PA) in Acute Ischemic Stroke, 2004*

No geral, parece que o rt-PA, quando administrado em até 3 horas do início dos sintomas do AVC em um centro neurológico terciário (da mesma forma do estudo NINDS), pode reduzir o nível de seqüelas neurológicas dos sobreviventes de AVC. Entretanto, não foi demonstrado benefício significativo em termos de mortalidade. O uso fora de centros especializados pode resultar em mais danos por hemorragia intracraniana do que benefícios, especialmente se as diretrizes não forem seguidas.

## **8. RECOMENDAÇÕES**

Os estudos que avaliaram uso do rt-PA no tratamento do AVCi não demonstraram benefícios na redução da mortalidade, embora haja uma chance de redução das seqüelas neurológicas de aproximadamente 34%, representando um benefício em termos de qualidade de vida. Por outro lado, o seu uso está associado a um aumento do risco de hemorragia intracraniana de 3,1 vezes, incluindo episódios fatais. Portanto, o seu uso na prática clínica deve levar em conta o balanço entre o benefício de redução de seqüela neurológica *versus* o aumento de risco de hemorragia intracraniana.

Para fomentar evidências de efetividade na realidade do Sistema Único de Saúde, o uso do rt-PA poderia ser considerado em projetos de pesquisa clínica nos hospitais que possuem Unidades Especializadas no atendimento de pacientes com AVC que contemplem as condições apresentadas no item 2.2 deste PTC, respeitando as condições de uso expressas na bula do produto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999;4:509-518.
2. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares Primeiro Consenso Brasileiro Para Trombólise no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo. Arq Neuropsiquiatr 2002;60(3-A):675-680.
3. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group. N Engl J Med. 1996 Jul 18;335(3):145-50.
4. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
5. Banco de Preços em Saúde. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/BPS/visao/consultapublica/publico\\_interno\\_item.cfm](http://portal.saude.gov.br/BPS/visao/consultapublica/publico_interno_item.cfm) acessado em 10 de janeiro 2009.
6. Wardlaw Joanna M, del Zoppo Gregory J, Yamaguchi Takenori, Berge Eivind. Thrombolysis for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.
7. Mielke O, Wardlaw J, Liu M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.
8. Wardlaw J M, Sandercock P A, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Where do we go from here: a cumulative meta-analysis. Stroke 2003;34(6) :1437-1442.
9. Graham G D. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta- analysis of safety data. Stroke 2003;34(12) :2847-2850.
10. Cornu C, Amsallem E, Serradj-Jaillard A A. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. American Journal of Cardiovascular Drugs 2001;1(4) :281-292.
11. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age--a systematic review across cohort studies. Age Ageing. 2006 Nov;35(6):572-80.
12. Engelter ST, Fluri F, Buitrago-Téllez C, et al. Life-threatening orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke. J Neurol. 2005 Oct;252(10):1167-70.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1317-29.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke. June 2007. (acessado em 10 de Janeiro de 2009, em <http://www.nice.org.uk/TA122> .)
15. Institute for Clinical Systems Improvement - Technology Assessment Report. Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke, june 2005. Disponível em [http://www.icsi.org/technology\\_assessment\\_reports\\_-\\_active/ta\\_tissue-type\\_plasminogen\\_activator\\_for\\_acute\\_ischemic\\_stroke.html](http://www.icsi.org/technology_assessment_reports_-_active/ta_tissue-type_plasminogen_activator_for_acute_ischemic_stroke.html) acesso em janeiro de 2009.
16. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). *Recombinant Tissue Plasminogen Activator (Rt-PA) in Acute Ischemic Stroke*, nov 2004. Disponível em <http://www.cadth.ca> acessado em janeiro 2009.

## ANEXO

### Classificações de comprometimento funcional

I) **Modified Rankin Scale:** os escores desta escala indicam os seguintes estados funcionais:

0 – Sem sintomas;

1 – Sem seqüelas significativas apesar de algum sintoma (capacidade em realizar as atividades habituais);

2 – Seqüela pequena (incapaz de realizar todas as atividades previamente realizadas, mas capaz de realizar as tarefas básicas corporais sem ajuda);

3 – Seqüela moderada (necessita de alguma ajuda, mas capaz de andar sem ajuda);

4 – Seqüela moderada a importante (incapaz de andar sem ajuda e atender as necessidades básicas corporais);

5 – Seqüela importante (restrito ao leito, incontinente, e necessitando de constante cuidados de enfermagem);

6 – Morte;

II) **NIHSS- National Institute of Health Stroke Scale:** Esta escala varia de 0 a 42, onde a maior pontuação reflete maior comprometimento neurológico. Menos que 5 pontos reflete um comprometimento leve e mais que 25 pontos, um comprometimento importante.