

Avanços e oportunidades no tratamento emergencial do AVC

Dr. Jamarly Oliveira Filho

Dr. Mauricio Friedrich

Dra. Sheila Martins

Dra. Viviane Zétola



Avanços e oportunidades no tratamento emergencial do acidente vascular cerebral (AVC)

Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho

Chefe do Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da Universidade Federal da Bahia
Chefe do Serviço de Neurologia e Neuro-UTI do Hospital Espanhol

O tratamento emergencial do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) sofreu uma mudança radical de conceitos desde meados da década de 1990, com o advento da terapia trombolítica e a publicação do estudo NINDS. O tratamento trombolítico com ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) foi o primeiro tratamento eficaz para reduzir seqüelas neurológicas de uma doença extremamente comum em nossa população, mas só poderia ser aplicado nas primeiras três horas de início dos sintomas. Esse prazo curto criou a necessidade de organizar sistemas de saúde que viabilizassem unir tecnologia e conhecimento em um ambiente específico, evitando que pacientes candidatos à trombólise perdessem a oportunidade de tratamento em razão de atrasos no reconhecimento dos sintomas, no transporte, no atendimento médico, em exames complementares e na própria manipulação da medicação.

Estava criado o conceito das Unidades de AVC (*stroke units*), localizadas dentro dos hospitais em uma área determinada, com profissionais em plantões de 24 horas por dia, sete dias por semana, especializados no atendimento emergencial do AVC. Essas unidades de AVC não só aumentaram a proporção de pacientes tratados com rt-PA, como também melhoraram sobremaneira o atendimento de todos os pacientes com AVC, mesmo daqueles não submetidos à trombólise, reduzindo de forma significativa a mortalidade, as seqüelas neurológicas e o tempo de internação.

Nesta mesa redonda, tivemos a oportunidade de ouvir o depoimento de três centros com unidades de AVC no país, e como está a realidade do tratamento emergencial do AVC no Brasil. Dr. Maurício Friedrich pontuou vários itens do estudo NINDS que sofreram modificações após a aplicação do protocolo de trombólise mundialmente, acrescidos de sua própria experiência em Porto Alegre. Dra. Sheila Martins e Dra. Viviane Zetola mostram-nos experiências de sucesso na implementação do tratamento trombolítico e de unidades de AVC na rede pública do Sistema Único de Saúde (SUS). São soluções criativas que devem ser copiadas e adaptadas por nós, neurologistas, que estamos na linha de frente do atendimento ao paciente com AVC. Uma boa leitura e oportunidade de reflexão: o que cada um de nós, como cidadãos, pode fazer para modificar a triste realidade da maioria dos pacientes vítimas de AVC em nosso país?

Trombólise além do estudo NINDS

Maurício Friedrich, MD, Ph.D.

Neurologista, chefe do Programa de Doenças Neurovasculares do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), diretor do Instituto de Medicina Vascular do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS

O estudo NINDS¹ foi um marco para a neurologia vascular por ter estabelecido os limites da única terapêutica no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), criou o conceito de *brain attack*, e terminou com o nihilismo no tratamento e no manejo do AVCI.

Esse estudo utilizou critérios rígidos de inclusão e exclusão para não sacrificar novamente um tratamento promissor como a trombólise. Entretanto a maioria dos critérios de exclusão foram criados com base em opiniões de especialistas, caracterizando um nível baixo de evidência. Além disso, em algumas situações, esses critérios carecem até mesmo de base científica.

O uso sistemático da trombólise no AVCI deve seguir os critérios do estudo NINDS, entretanto, ele foi publicado há 12 anos e, durante este período, ocorreram vários avanços, especialmente no entendimento de quais pacientes mais se beneficiam e em quais os riscos podem ser maiores. Acumulou-se experiência no mundo todo, com milhares de pacientes tratados. A trombólise saiu dos clinical trials para o mundo real com várias séries de caso e registros publicados mostrando segurança e eficácia comparáveis aos achados do estudo original. Os principais avanços ocorreram na neuroimagem e na neurosonologia com dados clínicos sólidos a respeito das taxas de recanalização e da área de tecido cerebral viável com diferentes janelas de tempo. Mesmo com mais de uma década de experiência clínica pelo mundo, ainda existe muito receio sobre os riscos de hemorragia cerebral e, por incrível que possa parecer, ainda existe ceticismo sobre seu benefício. Grande parte desse receio vem de centros com pouca experiência em trombólise e pelo desconhecimento desses novos dados existentes na literatura neurológica.

Centros com neurologistas experientes em trombólise têm quebrado paradigmas com respeito aos critérios rígidos de uso do rtPa, ampliando o benefício da droga a um número maior de pessoas, que de início eram excluídas do tratamento.

Os principais critérios que excluem pacientes do tratamento, sendo os maiores responsáveis pela baixa taxa de elegibilidade no mundo todo em centros com capacidade para realizar trombólise são:

- Pacientes além das três horas de início dos sintomas;
- Idosos acima de 80 anos de idade;
- Pacientes com sintomas sutis ou que melhoram rapidamente.

Pacientes além das três horas de início dos sintomas

O uso do rtPa além das três horas é tema discutível mesmo em centros com grande experiência em trombólise. O que se observa na prática clínica é melhor seleção dos casos utilizando-se técnicas de neuroimagem mais completas e complexas capazes de predizer com mais precisão as chances de benefício e riscos de hemorragia nesses pacientes. O uso além das três horas ganhou força após a publicação da análise combinada dos estudos NINDS, ECASS I e II e ATLANTIS TRIAL², que evidenciou benefício inequívoco até quatro horas e meia sem aumento do risco de hemorragia até a quinta hora. Importante comentar que a chance de benefício da trombólise cai progressivamente com o passar do tempo. Os estudos ECASS III e IST-3 fornecerão dados ainda mais seguros com base em dados de estudos

clínicos randomizados, desenhados para o uso do rtPa em janelas de até seis horas.

Pacientes acima de 80 anos de idade

A utilização da trombólise em pacientes acima de 80 anos tem-se mostrado segura e efetiva em várias séries de caso, uma vez que esses pacientes foram, em geral, excluídos dos estudos clínicos randomizados. O fato é que AVCI tem prognóstico e mortalidade maiores nesses pacientes independentemente do uso ou não de trombolítico. O risco de hemorragia cerebral, entretanto, não parece ser maior, conforme apontou a melhor evidência disponível³. Foram 477 pacientes acima de 80 anos de idade tratados, apontando maior chance de morrer e menor chance de alcançar independência completa comparados a jovens de faixa etária mais baixa. O estudo IST-3 está randomizando indivíduos acima de 80 anos, e seus resultados podem nos dar mais convicções a respeito do uso do rtPa nesse crescente número de indivíduos idosos que chegam em nossas emergências⁴.

Sintomas leves ou que melhoram rapidamente

Este critério foi o principal motivo de exclusão do protocolo rtPa em várias séries. Um percentual significativo desses pacientes ficam seqüelados ou morrem durante a internação, o que poderia não ocorrer se tivessem sido tratados com trombólise⁵. Aproximadamente um terço dos pacientes que estão melhorando rapidamente deterioram severamente nas próximas horas da evolução do quadro neurológico⁶.

Um estudo recente mostra forte associação entre desfecho desfavorável e oclusão persistente por angio CT em pacientes com sintomas leves ou que melhoram rapidamente. Outro, em uma análise de 162 pacientes excluídos do protocolo ativador do plasminogênio tecidual (Tpa), evidenciou que 75% tiveram mRs ≤ 1 em três meses e 2 a 5 em 23,5% ficaram com mRs 2 a 5, destes, os com NIHSS > 10 , tiveram 16,9 vezes mais chances de desfecho desfavorável, assim como pacientes com oclusão proximal persistente, 7,13 vezes. Houve dois casos de morte neste grupo, representando 1,5% dos pacientes⁷.

A decisão a respeito do tratamento neste grupo de pacientes fora de janela terapêutica tradicional, acima dos

80 anos e com sintomas sutis ou melhorando rapidamente deve ser individualizada, levando em consideração a presença de fatores preditores de benefício, fatores preditores de não-recuperação e especialmente a presença de preditores de hemorragia cerebral sintomática. Deve-se também considerar a gravidade dos sintomas, pois existem casos em que pouco se tem a perder, e a trombólise pode representar a única chance de benefício. As famílias devem saber dos riscos do tratamento, e que estes são casos fora de protocolo quando da decisão de tratar estes pacientes. Entretanto, devem ser devidamente informadas a respeito dos riscos de seqüela em caso de não oferecerem a droga em situações muitas vezes desesperadoras e com conseqüências definitivas na vida até então independente daquele indivíduo.

Referências

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-7.
2. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al.; ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, 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;363:768-74.
3. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of 80 versus 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006;35:572-80.
4. The Third International Stroke Trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. An international multi-centre, randomised, controlled trial to investigate the safety and efficacy of treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) within six hours of onset of acute ischaemic stroke. Disponível em: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25765518>. Acessado em: 20/2/2007.
5. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke.* 2005;36:2497-9.
6. Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology.* 2001;56:1015-20.
7. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke.* 2007;38:2531-5.

Projeto de atendimento ao paciente com acidente vascular encefálico isquêmico agudo pelo Samu

Profa. Dra. Viviane Flumignan Zétola

Coordenadora do Serviço de Doenças Cerebrovasculares do Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná (UFPR)
Mestre em Medicina Interna pela UFPR
Doutora em Neurologia pela Universidade de São Paulo (USP)

Dra. Mônica Koncke Fiuza Parolin

Coordenadora do Projeto de Atendimento ao AVC Isquêmico no Samu – Curitiba
Mestre em Informática aplicada na área da Saúde
Responsável pela Coordenação da Organização e Planejamento do Serviço Integrado de Atendimento ao Trauma e Emergência (Siate)

A terapia trombolítica para o acidente vascular encefálico (AVE) agudo vem recebendo espantosa atenção por parte da literatura, até mesmo da leiga, com base na evidência de bons resultados terapêuticos com minimização de seqüelas. A esperança de mudar o cenário mundial de líder em incapacitação tem conduzido esforços por parte dos neurologistas em implantar unidades de atendimento especializado, em divulgar sinais e sintomas de reconhecimento da doença e de treinar médicos que atuam na linha de frente dos atendimentos de emergência. A medicina de urgência vem buscando marcadores de rápido diagnóstico por meio de escalas para evitar-se a perda de tempo para o início do trombolítico, principal limitador do tratamento. Infelizmente, em razão da apresentação tardia dos pacientes ao serviço médico, a maioria não é elegível para o protocolo de trombólise. Essa situação é ainda mais difícil no Sistema Único de Saúde (SUS), cujo paciente mais carente apresenta dificuldade de transporte para o hospital ou



busca inicialmente unidades de saúde não estruturadas para o atendimento e, portanto, ocorre perda de tempo até a chegada a um departamento de emergência cujo hospital seja preparado para a terapia trombolítica.

As atuais contratualizações dos serviços de saúde pública trazem normas de atendimento inicial pelas unidades

24 horas com posterior encaminhamento para um hospital de retaguarda ou terciário, dependendo da complexidade. Esse projeto-piloto, para ser implantado, precisou justificar a quebra dessa linha de atendimento, criando checklist e treinamento específico para a telefonia, os médicos reguladores e médicos de área bem como contato direto com hospital habilitado para o atendimento do paciente candidato à terapia trombolítica. Para o atendimento intra-hospitalar, foi preciso agilizar a recepção do paciente, disponibilizando acesso rápido à tomografia computadorizada de crânio, ao laboratório e diretamente com o neurologista.

Em 2005, iniciamos em Curitiba a discussão desse projeto-piloto de integração do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (Samu) com o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFRPR) no atendimento ao paciente com AVE isquêmico com capacitação e treinamento dos profissionais que atuam no Samu e no HC bem como criação de fichas e *checklist* de atendimento. Somente em julho de 2007, o projeto começou a ser testado e vem apresentando um excelente tempo de resposta, confirmando as expectativas na agilidade do atendimento. Cabe lembrar aqui que, por definição, o envolvimento do Samu pode ser resultado da parceria entre o governo federal e secretarias estadual e municipal de saúde, portanto, apresentando grande espectro de negociação com os gestores do sistema locorregional.

O Samu realiza o atendimento de urgência e emergência em qualquer lugar, sejam residências, locais de trabalho e vias públicas. O socorro é feito após a chamada gratuita para o telefone 192. A ligação é atendida por técnicos na Central de Regulação que identificam a emergência e, imediatamente, transferem o telefonema para o médico regulador. Esse profissional faz o diagnóstico da situação e inicia o atendimento no mesmo instante, orientando o paciente ou a pessoa que fez a chamada sobre as primeiras ações. Ao mesmo tempo, o médico regulador pode avaliar por meio de checklist os critérios iniciais da possibilidade da terapia trombolítica, dando ênfase para o tempo de início da instalação dos sintomas e designa uma ambulância medicalizada para o local. O médico denominado de área reavalia o paciente e, com o exame físico inicial, teste de glicemia e medidas consecutivas da pressão arterial, confirma ou não por meio dos critérios de inclusão

e exclusão e da escala de AVC, se o paciente é candidato ao uso de terapia trombolítica. Dessa forma, o médico da regulação é informado sobre a avaliação e o circuito é fechado com o contato direto ao neurologista, que está de plantão no hospital de referência que aciona os serviços afins (tomografia, laboratório e pronto atendimento) para a chegada da ambulância. Nesse projeto-piloto, viabilizamos a entrada do paciente diretamente pela tomografia para exclusão de evento hemorrágico, onde também a técnica do laboratório de prontidão colhe os exames séricos mínimos necessários [tempo de protrombina (TP) e plaquetas]. O atendimento foi desenhado para ser realizado somente em hospital com plantão presencial de neurologia (24h).

Fase pré-hospitalar

Técnico auxiliar de regulação médica (TARM) – Atendimento inicial = checklist da telefonia <peso 3>

- Idade, motivo da ligação.

Médico regulador (regulação médica) – Confirmação da hipótese diagnóstica = reconhecimento dos sinais e sintomas

- Problema SÚBITO para falar, mexer os braços, andar, enxergar, desmaio (perda da consciência);
- Anamnese direcionada para confirmação de dados específicos; *checklist* do médico regulador:
 - Idade do paciente;
 - Definição do tempo de início dos sintomas ou a última vez que o familiar viu o paciente sem déficit;
 - *Checklist* dos critérios de exclusão:
- Uso de anticoagulante;
- Uso de heparina nas últimas 48 horas;
- AVE isquêmico ou traumatismo cranioencefálico grave nos últimos três meses (questionar por internação recente);
- Cirurgia de grande porte ou procedimento invasivo dentro das últimas duas semanas (questionar por internação recente);
- Punção arterial em local não compressível ou biópsia na última semana;
- Crise epilética não relacionada a AVE agudo;
- Evidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (de 24 horas a 21 dias);

- Sinais de alerta para avaliação individualizada no local (idade superior a 80 anos e inferior a 18 anos, abuso de álcool ou de drogas, crise convulsiva).

Médico de área – Atendimento local = rotina de atendimento

- Avaliação rápida, primária e secundária;
- ABCD;
- Suporte básico e avançado de vida;
- Reconhecer e manejar o AVE por intermédio de protocolos específicos, considerando-se a possibilidade

do uso de trombolítico; escala de coma de Glasgow e escala de Los Angeles modificada (Tabela 1);

- Glicemia capilar;
- Comunicação com a Central de Regulação para que esta defina o centro de referência para qual o paciente seja transportado;
- Transportar rapidamente o paciente a um centro de referência de AVE;
- Preenchimento de ficha de atendimento com dados do paciente, medicações em uso, sinais vitais, horários de início dos sintomas, chegada no local, saída do local e chegada no hospital (Tabela 1).

Tabela 1. Escala pré-hospitalar para AVC – Los Angeles modificada

Critérios		Sim	Não
1. Idade maior que 18 anos			
2. Sem história de início com convulsão			
3. Início dos sintomas em menos de 2 horas			
4. Paciente andava antes do AVC			
5. Glicemia entre 60 e 400			
Exame: Procurar por assimetria			
	Normal	Direita	Esquerda
Facial – sorriso		() Desvio	() Desvio
Aperto:		() Aperto fraco () Sem força	() Aperto fraco () Sem força
Fraqueza no braço:		() Pesado () Cai rapidamente	() Pesado () Cai rapidamente
		Sim	Não
6. Com base no exame: o paciente apresenta fraqueza unilateral:			

Se SIM para todos os critérios avaliados, o paciente deve ser encaminhado imediatamente a um serviço especializado – Central de AVC.

Existem diversas escalas de utilização do pré-hospitalar com intuito de aprimorar o rápido reconhecimento e o tratamento dos pacientes com AVE (escala de Cincinnati, LAPSS, FAST e ROSIER). Optamos pela LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Screen) com pequenas adaptações ao nosso meio que vem trazendo bons resultados (Tabela 2).

Fase hospitalar

Os centros de referência de AVE foram avaliados e necessitaram apresentar no mínimo os seguintes critérios:

- Equipe organizada com protocolos clínicos e assistenciais de atendimento de pacientes com AVE;

- Serviço de emergência com capacidade de atender vítimas de AVE;
- Capacidade de realizar rapidamente tomografia de crânio;
- Capacidade de realizar eletrocardiograma e coleta de sangue rapidamente;
- Cobertura de neurocirurgia dentro de duas horas;
- Disponibilidade de banco de sangue;
- Disponibilidade de rt-PA (Actilyse);
- Capacidade de manejar pacientes complexos;
- Especialistas treinados em neurologia com 24 horas de disponibilidade presencial.

Tabela 2. Checklist

Data: / /	Hora	AA	Número
Nome do paciente			
Idade	< 18 e > 80 – excluir ou maior critério		Sexo: () M () F
Sinais e sintomas			
QUADRO SÚBITO () Sim () Não			
Tempo de início	> 2 horas /acordou com déficit – excluir		
REGULAÇÃO MÉDICA		SIM	NÃO
AVC ou TCE nos últimos 3 meses			
História de hemorragia cerebral			
IAM recente (24 horas a 21 dias)			
Cirurgia de grande porte nas últimas 2 semanas			
Aborto recente			
Hemorragia geniturinária nas últimas 3 semanas			
Hemorragia gastrointestinal nas últimas 3 semanas			
História de varizes esofágicas			
História de doença inflamatória intestinal			
Crise convulsiva precedendo ou durante AVC			
Biópsia na última semana			
APÓS CHEGADA DO MÉDICO NO LOCAL			
Sinais e sintomas sugestivos de ataque isquêmico transitório			
Usa anticoagulante oral			
Usou heparina nas últimas 24 h			
Déficits neurológicos leves NIH < 4 exceto afasia			
NIH > 22			
Glicemia < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL			
Punção arterial em local não-compressível			
Pericardite ativa, endocardite, embolo séptico			
PA sistólica > 185 mmHg ou PA diastólica > 110 mmHg (em 3 ocasiões, com 10 minutos de intervalo) refratária ao tratamento anti-hipertensivo			
CANDIDATO			
ENCAMINHAMENTO: HC () POSTO 24 H _____			
Hora:			
Médico Regulador:			
Telefone da Central de AVC (HC) –			
OBSERVAÇÕES			

O atendimento intra-hospitalar do AVE isquêmico não é o escopo desse artigo e, portanto, apenas relembramos que sem o esforço de uma equipe multidisciplinar e multi-

profissional dificilmente atingiremos o ideal do tratamento. A implantação de toda essa rotina passou não somente pelas etapas de treinamento do pré e intra-hospitalar

como já citado, como também estabelecemos estratégias de educação pública para o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas do AVE, associando a orientação de busca rápida de assistência médica por meio do Samu-192. Foi desenvolvido um folder explicativo que foi usado com sucesso na campanha de prevenção do AVC, em 2007, na cidade de Curitiba (Figura 1).

Para os recentes avanços no tratamento do AVE isquêmico agudo provocarem mudanças na catastrófica epidemiologia dessa doença, tanto em mortalidade quanto em morbidade, há de se impor nos sistemas de saúde uma nova visão de atendimento a esses pacientes, semelhante

ao infarto agudo do miocárdio, em centros especializados e com estruturas específicas, às unidades de AVC. Os serviços de atendimento pré-hospitalar e os de emergência necessitam de facilitações em sua estrutura para serem mais ágeis e eficientes. Acreditamos que para um atendimento adequado é necessário:

- Organizar o atendimento de urgência nos pronto atendimentos, nas unidades básicas de saúde e nas equipes do Programa Saúde da Família;
- Implantar protocolos e treinar os profissionais do serviço pré-hospitalar móvel (Samu-192), facilitando seu contato com os hospitais de referências;
- Reorganizar as grandes urgências e os pronto-socorros em hospitais;
- Criar a retaguarda hospitalar específica para os atendidos nas urgências e estruturar o atendimento pós-hospitalar.

Implantar modificações no sistema é difícil e existem poucos cenários em que os interesses são tão intensos e tão sensíveis quanto na saúde. Com muita frequência, o *status quo* não é uma opção viável de longo prazo e não há consertos politicamente oportunos e rápidos para desafios da magnitude e da complexidade de uma transformação no sistema de saúde. Implantar um projeto com sucesso requer que todos os envolvidos participem, colaborem e estejam abertos para modificações de sua rotina. Melhorar a saúde é um desafio imenso. Ele não pode ser vencido sem uma clara e compartilhada compreensão da gravidade dos problemas e de suas conseqüências, e sem uma visão responsável e colaborativa dos que serão convocados a trabalhar ao longo dos anos que levará para realizá-lo. Esperamos que nossas idéias sejam usadas como ponto de partida nesse esforço de transformação.



Figura 1.

Mitos e verdades no tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) na rede pública

Dra. Sheila Cristina Ouriques Martins

Doutora em Neurologia Vascular pela Escola Paulista de Medicina
Coordenadora do Programa de Neurologia Vascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Neurologista do Instituto de Medicina Vascular do Hospital Mãe de Deus

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo, com um forte impacto econômico e social. Em 2005, 16 milhões de pessoas tiveram um primeiro AVC, ocasionando 5,7 milhões de mortes no mundo, 87% delas nos países em desenvolvimento¹. Nos Estados Unidos, onde o AVC é a terceira causa de morte, ocorre um AVC a cada 45 segundos². Estatísticas recentes demonstram que sua taxa de mortalidade vem diminuindo nos países desenvolvidos, principalmente à custa do tratamento de fase aguda². Por outro lado, a taxa de mortalidade por AVC vem aumentando em países de baixo e médio desenvolvimento¹.

No Brasil, o AVC é a primeira causa de morte, correspondendo a 30% dos óbitos³. Nos últimos anos, grandes esforços têm sido realizados para construir um sistema de atendimento que melhore o manejo do AVC no país⁴. Apesar disso, poucos centros têm a estrutura e a organização necessárias para atender e tratar adequadamente esses pacientes.

O benefício da trombólise endovenosa (EV) com o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) utilizado em até três horas do início dos sintomas no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) está bem definido^{5,6,7,8}. Os pacientes que recebem tratamento com rt-PA aumentam sua chance de obter

função neurológica normal ou próxima do normal em três meses, quando comparados com o grupo que recebe placebo – um aumento absoluto de 11% a 13% e um aumento relativo de 30% a 50%. A metanálise avaliando os seis ensaios clínicos de trombólise EV no AVCI agudo identificou um potencial benefício do rt-PA além de três horas que, entretanto, não se estendeu até seis horas, demonstrando que quanto mais precoce for o tratamento melhor será a evolução.

Entretanto, apesar de aproximadamente 25% dos pacientes chegarem à emergência em menos de três horas do início dos sintomas, permanece ao redor de 5% a taxa de pacientes com AVCI que recebem tratamento trombolítico. Apesar de a estreita janela terapêutica ser a maior limitação ao uso desse tratamento, o rt-PA permanece subutilizado mesmo em pacientes elegíveis. Um dos fatores importantes para o subtratamento dos pacientes com AVCI com terapia trombolítica é a superlotação das emergências. A superlotação dos hospitais causa perda na qualidade do atendimento, evasão dos profissionais pelo aumento da demanda, longa espera, queda na produtividade, efeitos negativos sobre ensino e pesquisa, além de conseqüências médico-legais. Essa preocupação é mundial, mas o problema ainda é maior no Brasil, onde aproximadamente 80% a 85% da população não têm planos

de saúde e necessita atendimento pelo sistema público, já sobrecarregado com um número maior de pacientes do que sua capacidade para atendê-los.

Além da superlotação, a falta de organização e de definição de prioridades no atendimento dos pacientes em emergências superlotadas impossibilita a realização de trombólise, porque o paciente perde tempo dentro do hospital e, quando termina sua investigação, já se passaram de cinco a seis horas (ou mais) do início dos sintomas, perdendo a janela terapêutica.

Um trabalho americano publicado em 2007 demonstrou que de 65 mil pacientes com AVC, apenas 20% não tinham seguro saúde. Esses pacientes eram mais jovens (ficavam doentes mais cedo), chegavam com sintomas mais graves, tinham mais comorbidades, 24% mais de incapacidade na alta e chance 50% superior de mortalidade. Além disso, em razão da falta de informação quanto ao AVC e a seu tratamento, esses pacientes também chegam mais tarde ao hospital.

Além do problema da superlotação e da falta de organização das emergências, apesar do rt-PA estar aprovado no Brasil desde 2001 para o tratamento do AVC, ele ainda não é padronizado para tratamento aos pacientes do sistema público. Por esse motivo, os poucos hospitais que conseguiram organizar serviços para atendimento do AVC precisaram arcar com os custos da medicação ou obter o custeio pelo município ou pelo Estado.

Por esses motivos, no Brasil, apenas 13 hospitais públicos estão estruturados para tratar os pacientes com AVCI agudo. Em uma população de 190 milhões de habitantes, com certeza, esse número é muito pequeno. Uma proposta apresentada pela Rede de Atendimento ao AVC de Porto Alegre (*Porto Alegre Stroke Network*) para tentar resolver esse problema resultou na estruturação de um serviço para atendimento do AVCI agudo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital público universitário com 749 leitos, com um serviço de emergência que atende aproximadamente 6 mil pacientes do sistema público por mês. Antes de iniciar o tratamento dos pacientes com AVC isquêmico com trombólise, medidas importantes foram tomadas para tornar possível esse tipo de terapia em uma emergência que tem as portas abertas para a população e também se encontra freqüentemente superlotada:

A criação de uma equipe de AVC disponível 24 horas por dia, sete dias por semana, inicialmente com dois neurologistas vasculares de sobreaviso. Os pacientes são atendidos também pelos residentes da neurologia, que após 12 a 18 meses de treinamento encontram-se aptos a tratar os pacientes

A equipe de AVC foi responsável por:

- Estabelecer os protocolos de tratamento e o fluxograma de atendimento (Figura 1) aos pacientes com AVCI agudo;
- Treinar as equipes de médicos emergencistas e de enfermagem do serviço de emergência, os residentes da clínica médica e da neurologia quanto ao reconhecimento de pacientes com AVC; implantar a utilização das escalas de AVC do National Institute of Health Stroke Scale (NIH) e de Rankin modificada; detectar sinais precoces de isquemia na tomografia computadorizada (TC) de crânio e utilizar o protocolo de AVC;
- Estabelecer indicadores de qualidade no atendimento agudo do AVC.
- Criar banco de dados para armazenamento prospectivo dos casos.

A padronização do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA) no Hospital de Clínicas foi realizada logo no início da implantação do sistema

O hospital se responsabilizou pelos custos deste para que fosse possível o cumprimento do protocolo hospitalar.

A reestruturação logística da emergência, com a criação de um novo método de triagem com base em critérios de risco visando a diminuir o número de pacientes que poderiam ser atendidos nos postos de saúde, aumentando a complexidade dentro da emergência

Com esse sistema, foi possível diminuir em 30% o número de pacientes de baixa complexidade, aumentando o número de pacientes mais graves e que necessitavam tratamento de urgência. Os pacientes são triados pelo enfermeiro e, se houver suspeita de AVC,

Protocolo Assistencial de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo

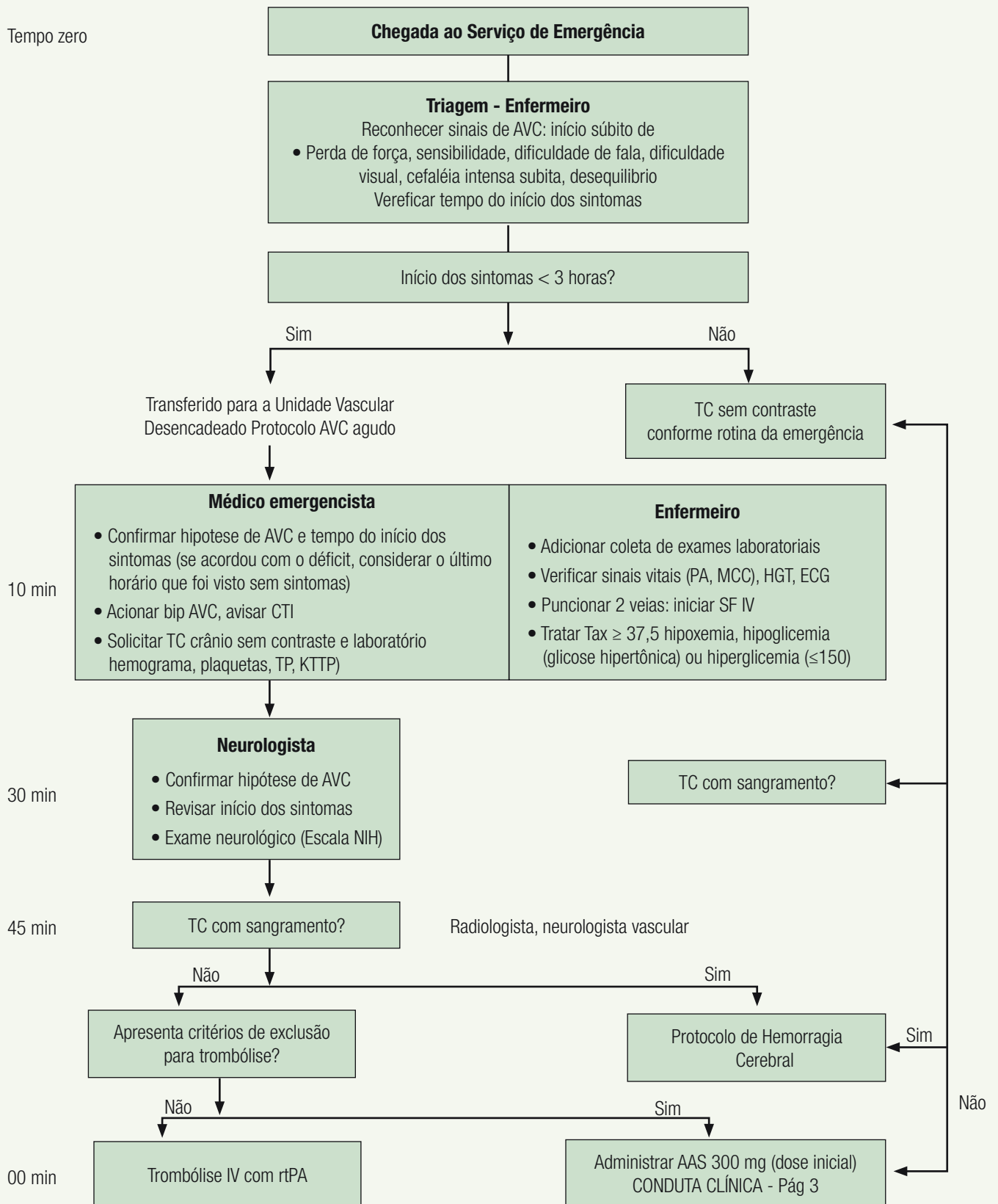


Figura 1. Protocolo de atendimento ao AVCI agudo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

são classificados como de alto risco (identificados pela cor vermelha), recebendo atendimento priorizado, imediatamente encaminhados para a unidade vascular. A equipe de enfermagem foi treinada para reconhecer os principais sinais de alerta do AVC. Após o reconhecimento, é determinado o tempo de início dos sintomas e encaminhado para a unidade vascular. Todo o paciente com AVCI agudo é considerado um potencial candidato à terapia trombolítica (idealmente dentro de três horas do início dos sintomas).

A criação de uma unidade vascular (Figura 2), com cinco leitos exclusivos para o atendimento do paciente com doença vascular aguda: AVC, síndrome coronariana aguda, síndromes aórticas agudas e tromboembolismo pulmonar

Essa unidade tornou mais ágil a investigação do paciente, além de possibilitar a monitorização deste com segurança durante a trombólise. A criação de uma unidade para atendimento de diferentes patologias vasculares agudas economiza espaço (evitando a necessidade de criar uma unidade de dor torácica, uma unidade de AVC, etc.); economiza tempo de treinamento em consequência da possibilidade de treinamento das equipes médicas e de enfermagem conjuntamente por serem patologias semelhantes e que se correlacionam; melhora a rapidez e a qualidade da investigação diagnóstica e do tratamento em razão dos protocolos bem definidos e diminui a morbidade e a mortalidade dessas doenças.

Com essa reestruturação física e logística, foi possível implantar o tratamento trombolítico com segurança. Em dois anos de funcionamento (desde janeiro de 2005), foram tratados 63 pacientes com AVCI agudo com terapia trombolítica. Destes, apenas 20% necessitaram transferência para a CTI, com os demais recebendo tratamento e monitorização na fase aguda na unidade vascular (48 a 72 horas); 36% receberem alta para o domicílio direto da unidade, após investigação etiológica, não necessitando internação hospitalar (média de permanência desses pacientes de três dias). O



Figura 2. A. Antes da reestruturação da emergência; B. Unidade vascular criada após reestruturação

tempo médio porta-tomografia foi de 21 minutos e o tempo porta-agulha de 73 minutos. Em três meses, 56% dos pacientes tinham mínima ou nenhuma incapacidade, 60% apresentavam independência funcional, 7,9% tiveram sangramento cerebral sintomático e 8% foram a óbito. Esses dados são semelhantes aos da literatura internacional, demonstrando que com organização e determinação é possível modificar a estrutura de atendimento de um grande hospital para oferecer um tratamento mais qualificado e mais justo aos pacientes da rede pública com AVCI agudo.

Nosso desafio é tentar somar as boas experiências isoladas identificadas em vários Estados do Brasil na luta contra o AVC para modificar o cenário nacional de atenção a essa doença, que ainda é a principal causa de morte no País.

Referências

1. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: Saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6:182-7.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146.
3. DATASUS. Sistemas de informação sobre mortalidade (sim). Ministério da Saúde. 2005.
4. Massaro AR. Stroke in Brazil: A South America perspective. *International Journal of Stroke*. 2006;1:113-5.
5. 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;333:1581-7.
6. 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;363:768-74.
7. Hill MD, for the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. Thrombolysis for acute ischemic stroke: Results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ*. 2005;172:1307-12.
8. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.

Esta é uma versão resumida da bula. Favor consultar as informações completas para prescrição, antes da administração deste medicamento. **ACTILYSE® Alteplase. Forma farmacêutica e apresentação:** Pó liofilo injetável: frasco-ampola contendo 2.333 mg de pó liofilo injetável, correspondente a 50 mg de alteplase, acompanhado de frasco-ampola com 50 mL de diluente. As embalagens estão acompanhadas de cânulas de transferência. **Uso adulto - Para infusão endovenosa. Composição:** Cada mL de solução reconstituída contém 1 mg de Alteplase. Excipientes q.s.p. 1 mL. **Indicações:** Tratamento fibrinolítico na oclusão coronária aguda de origem trombótica. Tratamento trombolítico na embolia pulmonar aguda grave com instabilidade hemodinâmica. Tratamento trombolítico de acidente vascular cerebral isquêmico agudo. **Contra-indicações:** ACTILYSE® não deve ser usado nos casos em que houver alto risco de hemorragia, como: hemorragia grave recente ou nos últimos 6 meses, diátese hemorrágica conhecida; pacientes recebendo anticoagulantes orais; histórico de danos ao sistema nervoso central; histórico, evidência ou suspeita de hemorragia intracraniana, incluindo hemorragia subaracnóide; hipertensão arterial grave não-controlada; cirurgia de grande porte ou traumatismo grave nos últimos 10 dias, traumatismos recentes na cabeça ou crânio; ressuscitação cardiopulmonar prolongada ou traumática (> 2 minutos), parto, dentro dos últimos 10 dias, punção recente de um vaso sanguíneo não compressível; hepatopatias graves, incluindo insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal e hepatite ativa; retinopatia hemorrágica, por exemplo em casos de diabetes ou outras condições oftálmicas hemorrágicas; endocardite bacteriana, pericardite; pancreatite aguda; doença ulcerativa gastrointestinal relatada nos últimos 3 meses; aneurisma arterial, malformações arteriais/venosas; neoplasma com alto risco de sangramento; hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula. Nos casos de infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar, deve-se observar ainda as seguintes contra-indicações: acidente vascular cerebral hemorrágico ou acidente vascular cerebral de origem desconhecida a qualquer hora; acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos 6 meses anteriores, exceto acidente vascular cerebral isquêmico agudo corrente nas últimas 3 horas.

Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, deve-se observar ainda as seguintes contra-indicações: aparecimento dos sintomas da isquemia há mais de três horas antes do início da infusão ou momento do aparecimento dos sintomas desconhecido; sintomas do acidente vascular cerebral isquêmico agudo que estejam melhorando rapidamente ou que sejam apenas leves, antes do início da infusão; acidente vascular cerebral grave demonstrado clinicamente e/ou por técnicas de imagem apropriadas; crise convulsiva durante o acidente vascular cerebral; histórico de acidente vascular cerebral prévio ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses; combinação de acidente vascular cerebral anterior e diabetes mellitus; 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/mm³; pressão sistólica > 185 mmHg, pressão diastólica > 110 mmHg ou necessidade de terapêutica agressiva (medicação i.v.) para reduzir a pressão sanguínea a esses limites; glicose sanguínea < 50 ou > 400 mg/dL. ACTILYSE® não está indicado para a terapêutica de acidente vascular cerebral em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos ou adultos acima de 80 anos. Precauções: ACTILYSE® deve ser utilizado por médicos com experiência em terapêutica trombolítica e com o equipamento necessário para monitorar seu uso. Recomenda-se que no momento da administração de ACTILYSE® estejam disponíveis equipamento e medicação padrão para ressuscitação. Hemorragia: O uso concomitante do anticoagulante heparina contribui para o surgimento de hemorragia. Pode ocorrer hemorragia em locais de punções recentes. O tratamento trombolítico requer cuidadosa atenção a todos os locais de possíveis hemorragias. Deve-se evitar o uso de cateteres rígidos, injeções intramusculares e movimentação desnecessária do paciente. Caso ocorra hemorragia grave, o tratamento fibrinolítico deve ser descontinuado e a administração concomitante de heparina deve ser interrompida imediatamente. Caso heparina tenha sido administrada nas últimas 4 horas antes do início da hemorragia deve-se considerar a administração de protamina. Aos poucos pacientes que não responderem a essas medidas preventivas, pode-se indicar o uso prudente de elementos de transfusão. A transfusão de crioprecipitado, plasma fresco congelado e plaquetas deve ser considerada mediante reavaliação clínica e laboratorial após cada administração. É desejável atingir um nível de 1 g/L de fibrinogênio com a infusão de crioprecipitado. Agentes antifibrinolíticos também devem ser considerados. Não se devem administrar doses superiores a 100 mg de ACTILYSE® no tratamento de infarto agudo do miocárdio, bem como de embolia pulmonar. Após o tratamento não foi observada formação sustentada de anticorpos à molécula ativadora de plasminogênio tecidual humano recombinante. Se ocorrerem reações anafiláticas, deve-se interromper a infusão e iniciar um tratamento apropriado. Recomenda-se monitorização principalmente de pacientes que estejam recebendo concomitantemente inibidores da ECA. O benefício terapêutico esperado deve ser avaliado individual e cuidadosamente contra o possível risco de hemorragia, especialmente em pacientes com: injeções intramusculares recentes ou traumas pequenos e recentes; condições de alto risco de hemorragia que não foram mencionadas no item "Contra-indicações". Nos casos de infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar aguda, deve-se observar ainda as seguintes precauções: pressão sistólica > 160 mmHg. Vide item "Pacientes idosos". Nos casos de infarto agudo do miocárdio, deve-se observar ainda as seguintes precauções: Arritmia: A trombólise coronariana pode gerar arritmia associada à reperfusão. Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: O uso concomitante do antagonista IIb/IIIa aumenta o risco de hemorragia. Tromboembolismo: O uso de trombolíticos pode aumentar o risco de tromboembolia em pacientes com trombose no lado esquerdo do coração. Nos casos de acidente vascular cerebral isquêmico agudo, deve-se observar ainda as seguintes precauções: O tratamento deve ser realizado somente por um médico com experiência em atendimento neurológico. Pacientes tratados com ACTILYSE® que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico agudo têm um maior risco de hemorragia intracraniana, principalmente nos seguintes casos: todas as situações listadas no item "Contra-indicações" e em geral todas as situações que envolvam alto risco de hemorragia; pequenos aneurismas cerebrais assintomáticos; pacientes pré-tratados com ácido acetil salicílico têm um risco aumentado de hemorragia intracraniana, principalmente se o tratamento com ACTILYSE® for tardio. Não se deve administrar mais do que 0,9 mg de alteplase por kg de peso corpóreo (máximo de 90 mg). O tratamento não deve ser iniciado após 3 horas do início dos sintomas. Os resultados positivos do tratamento diminuem com o passar do tempo; a taxa de mortalidade aumenta em particular para pacientes previamente tratados com AAS; risco aumentado de hemorragia sintomática. É necessária a monitoração da pressão sanguínea durante e até 24 horas após a administração do tratamento. Se a pressão sistólica ultrapassar 180 mmHg ou a diastólica ultrapassar 105 mmHg recomenda-se terapêutica anti-hipertensiva i.v. Em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral anterior ou que tenham diabetes não controlada o benefício terapêutico é reduzido. A relação risco/benefício é considerada menos favorável, mas ainda é positiva nesses pacientes. Em pacientes com acidente vascular cerebral leve, os riscos ultrapassam os benefícios esperados e eles não devem ser tratados com ACTILYSE®. Pacientes com acidente vascular cerebral grave têm alto risco de hemorragia cerebral e morte não devendo ser tratados com ACTILYSE®. Pacientes com infarto em áreas extensas têm um maior risco de resultados adversos como hemorragia grave e morte. Nesses pacientes, a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente analisada. Para pacientes que sofreram acidente vascular cerebral, a probabilidade de obter resultados positivos diminui com a idade, com a maior gravidade do acidente vascular cerebral e níveis elevados de glicemia à internação. Independentemente do tratamento, a probabilidade de sequelas graves, morte ou hemorragia intracraniana grave aumenta com a idade. Pacientes acima de 80 anos, pacientes com acidente vascular cerebral grave e pacientes com níveis basais de glicose sanguínea < 50 mg/dL ou > 400 mg/dL não devem ser tratados com ACTILYSE®. A reperfusão da área isquêmica pode induzir edema cerebral na zona do infarto. Tratamento com inibidores de agregação plaquetária não deve ser iniciado nas primeiras 24 após trombólise com alteplase. Gravidez e lactação: Nos casos de doenças agudas com risco de vida, deve-se avaliar a relação risco/benefício. Não se sabe se o alteplase é excretado no leite materno. Interações medicamentosas: Medicamentos que afetam a coagulação ou que alteram a função plaquetária podem aumentar o risco de hemorragia antes, durante ou após o tratamento com ACTILYSE®. Tratamento concomitante com inibidores da ECA pode aumentar o risco de sofrer uma reação anafilática. Reações adversas: A reação adversa mais frequente associada a ACTILYSE® é a hemorragia (>1:100, ≤ 1:10: sangramentos importantes, >1:10: qualquer hemorragia) produzindo queda dos níveis de hematócrito e/ou hemoglobina. Hemorragia de qualquer local ou cavidade corpórea pode ocorrer e resultar em situações de risco de vida, incapacidade permanente ou morte. As hemorragias associadas à terapêutica trombolítica podem ser divididas em duas grandes categorias: hemorragia superficial e hemorragia interna em qualquer local ou cavidade corpórea. Sintomas neurológicos hemorrágicos intracranianos como sonolência, afasia, hemiparesia, convulsão podem estar associados.

Com exceção de hemorragia intracraniana como reação adversa na indicação acidente vascular cerebral, bem como arritmias associadas à reperfusão na indicação infarto do miocárdio, não há razões médicas para assumir que o perfil qualitativo e quantitativo das reações adversas do ACTILYSE® para as indicações embolia pulmonar e acidente vascular cerebral isquêmico agudo sejam diferentes dos perfis para a indicação infarto do miocárdio. **INDICAÇÃO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO:** As frequências de reações adversas indicadas a seguir estão baseadas em suas correspondentes ocorrências em um estudo clínico envolvendo 8.299 pacientes com infarto do miocárdio tratados com ACTILYSE®. Reações adversas ao tratamento de IAM: Alterações cardíacas > 1:10: arritmias associadas à reperfusão (como arritmia, extra-sístole, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular primário à parada completa, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular) ocorrem em relação temporal próxima ao tratamento com ACTILYSE®. Arritmias associadas à reperfusão podem levar à parada cardíaca, que podem ser fatais e podem necessitar do uso de terapêutica antiarrítmica convencional. **INDICAÇÕES INFARTO DO MIOCÁRDIO E EMBOLIA PULMONAR:** Distúrbios do sistema nervoso > 1:1.000, ≤ 1:100: hemorragia intracraniana (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, transformação hemorrágica de acidente vascular cerebral, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnóide). **INDICAÇÃO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO:** Distúrbios do sistema nervoso > 1:100, ≤ 1:10: hemorragia intracraniana (como hemorragia cerebral, hematoma cerebral, acidente vascular cerebral hemorrágico, transformação hemorrágica de acidente vascular cerebral, hematoma intracraniano, hemorragia subaracnóide). Hemorragia sintomática intracerebral representa a maior incidência de reação adversa (até 10% dos pacientes). Entretanto, não foi demonstrado um aumento na morbidade ou mortalidade totais. **INDICAÇÕES INFARTO DO MIOCÁRDIO, EMBOLIA PULMONAR E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO:** Disfunções gastrointestinais > 1:100, ≤ 1:10: hemorragia gastrointestinal (como hemorragia gástrica, hemorragia ulcerativa gástrica, hemorragia do reto, hematêmese, melena, hemorragia bucal), náusea, vômito. Náusea e vômito também podem ocorrer como sintomas do infarto do miocárdio. > 1:1.000, ≤ 1:100: hemorragia retroperitoneal (como hematoma retroperitoneal), hemorragia gengival. Disfunções da pele e tecidos subcutâneos > 1:100, ≤ 1:10: equimose. Disfunções gerais e condições do local da administração > 1:10: hemorragia superficial, normalmente em punções (hemorragia no local da injeção) ou vasos sanguíneos lesados (como hematoma no local do cateter, hemorragia no local do cateter, hemorragia no local da punção). Disfunções do sistema imunológico > 1:1.000, ≤ 1:100: 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 antialérgica. Uma parcela relativamente grande desses pacientes estava recebendo ao mesmo tempo inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina. Não são conhecidas reações anafiláticas mediadas por IgE, com o uso de ACTILYSE®. Em casos raros foi observada formação transitória de baixas concentrações de anticorpos ao ACTILYSE®, porém a relevância clínica desse achado não foi estabelecida. Disfunções oculares < 1:10.000: hemorragia ocular. Lesão, envenenamento e complicações do procedimento > 1:10.000, ≤ 1:1.000: embolização de gordura (embolização de cristais de colesterol) que podem levar às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos. Disfunções cardíacas > 1:1.000, ≤ 1:100: hemorragia pericardíaca. Investigações > 1:10: diminuição da pressão sanguínea > 1:100, ≤ 1:10: aumento da temperatura corpórea. Disfunções urinárias e renais > 1:100, ≤ 1:10: hemorragia urogenital (como hematúria, hemorragia do trato urinário). Disfunções respiratórias, torácicas e mediastinais > 1:100, ≤ 1:10: hemorragia no trato respiratório (como hemorragia faríngea), hemoptise, epistaxe. Procedimentos clínicos e cirúrgicos > 1:100, ≤ 1:10: transfusão sanguínea total. Problemas vasculares > 1:10: hemorragia (como hematoma) > 1:1.000, ≤ 1:100: embolismo (embolização trombótica), que pode levar às correspondentes consequências nos órgãos envolvidos. > 1:10.000, ≤ 1:1.000: hemorragia de órgãos parenquimatosos (como hemorragia hepática, hemorragia pulmonar). Posologia e modo de usar: Deve-se administrar ACTILYSE® logo que possível após o início dos sintomas. Após coletar sangue dos pacientes que não tenham utilizado recentemente anticoagulantes orais ou heparina, o tratamento com ACTILYSE® pode ser iniciado. A infusão deve ser descontinuada caso o tempo de protrombina (PT) pré-tratamento seja > 15 segundos ou caso se identifique um tempo de ativação parcial de tromboplastina (TTPa) elevado. Tratamento de infarto do miocárdio: a) Regime de administração acelerada durante 90 minutos para pacientes que sofreram infarto do miocárdio, nos quais o tratamento possa ser iniciado dentro de 6 horas após o início dos sintomas: Pacientes com peso corpóreo maior ou igual a 65 kg: Administrar uma dose de 15 mg como bolo intravenoso, seguida de dose de 50 mg em infusão intravenosa durante os primeiros 30 minutos, e infusão intravenosa de 35 mg durante os 60 minutos seguintes. Pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg: Administrar uma dose de 15 mg como bolo intravenoso, seguida de infusão de 0,75 mg/kg de peso corpóreo (até o máximo de 50 mg) durante 30 minutos, e infusão de 0,5 mg/kg de peso corpóreo (até o máximo de 35 mg) durante os 60 minutos seguintes. b) Regime de administração durante 3 horas para pacientes nos quais o tratamento possa ser iniciado entre 6 e 12 horas após o início dos sintomas: Deve-se administrar uma dose de 10 mg em bolo intravenoso. A seguir, administrar a dose de 50 mg por infusão intravenosa durante a primeira hora, seguida por infusão de dose de 10 mg durante 30 minutos até a dose máxima de 100 mg no total nas próximas 3 horas. Em pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg, a dose total não deve exceder 1,5 mg/kg. A dose máxima permitida para ACTILYSE® no tratamento de infarto agudo do miocárdio é de 100 mg de alteplase. Terapêutica concomitante no IAM: A terapia antitrombótica concomitante está recomendada de acordo com os consensos internacionais de manejo de pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST. Tratamento de embolia pulmonar: Deve-se administrar uma dose total de 100 mg em 2 horas. A maior experiência disponível é com o seguinte regime de administração: 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos; 90 mg como infusão intravenosa durante 2 horas. A dose total não deve exceder 1,5 mg/kg em pacientes com peso corpóreo abaixo de 65 kg. Terapêutica concomitante: Após tratamento com ACTILYSE®, o tratamento com heparina deve ser iniciado quando os valores de TTPa forem menores que o dobro do valor máximo do limite normal. A infusão deve ser ajustada para manter a TTPa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 vezes do valor de referência). Tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico: Antes de iniciar o tratamento deve-se excluir qualquer possibilidade de sangramento intracraniano através de exames de tomografia cerebral computadorizada ou ressonância magnética; o tratamento só está indicado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas. A dose recomendada é de 0,9 mg/kg (dose máxima de 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. Terapêutica concomitante: Deve-se evitar a administração intravenosa de heparina ou ácido acetil salicílico nas primeiras 24 horas após o tratamento com ACTILYSE®. Caso seja necessário administrar heparina por via subcutânea para outras indicações a dose não deve exceder 10.000 IU por dia. Reconstituição da solução: Diluir o conteúdo de um frasco de ACTILYSE® liofilizado (50 mg) com 50 mL de diluente em condições assépticas. Todo o diluente deve ser injetado no frasco que contém o ACTILYSE® liofilizado, utilizando a cânula de transferência que está incluída na embalagem do produto. A solução reconstituída pode ser diluída com solução salina fisiológica estéril (0,9%) até a concentração de 0,2 mg/ml de alteplase, já que a ocorrência de turbidez da solução reconstituída não está descartada. Uma posterior diluição da solução reconstituída com solução salina fisiológica estéril (0,9%) abaixo da concentração mínima de 0,2 mg/ml de alteplase, não é recomendada. A diluição da solução reconstituída com água para injeção esterilizada ou em geral, o uso de soluções de carboidratos para infusão, por exemplo, soro glicosado, não é recomendado devido ao aumento de formação de turbidez da solução reconstituída. ACTILYSE® não deve ser administrado concomitantemente com outras drogas, nem no mesmo frasco de infusão, nem através do mesmo acesso venoso. **USO RESTRITO A HOSPITAIS - VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS-1.0367.0049 Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Versão: ACTIL-080318-1s0

