

O USO DO ALTEPLASE NA TERAPIA DE REPERFUSÃO NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO: ARTIGO DE REVISÃO

INAFUKO, Roger Kaneno¹
SHIBAYAMA, Lucas²
BARBANTI, Patricia Mincoff³

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte no Brasil, sendo responsável também por inúmeros casos de invalidez devido sua alta morbidade. O tratamento específico e precoce com agentes trombolíticos como o Alteplase (rt-PA) no acidente vascular cerebral isquêmico é de vital importância para redução da mortalidade e das sequelas que surgem nos poucos pacientes que possuem prognóstico de vida. Este estudo tem por objetivo, além de reunir as últimas diretrizes de tratamento do AVC isquêmico (AVCi), apresentar os benefícios a curto e longo prazo do tratamento farmacológico precoce, dessa forma espera-se demonstrar a eficácia do Alteplase em pacientes que apresentaram este quadro. A metodologia usada foi a recuperação e seleção dos artigos com melhores evidências em bases de dados como Biblioteca Cochrane, IBECs, LILACS, MEDLINE, PubMed, UpToDate, diretrizes da American Stroke Association (ASA) e Ministério da Saúde (MS). Após a análise de dados, foi observado que o alteplase ainda deve ser administrado dentro da janela terapêutica de até 4,5 horas pela via endovenosa, ou até 6 horas se associado com terapia endovascular, apresentando um aumento de mortalidade, hemorragia e edema cerebrais precoces, porém, com aumento da taxa de sobrevivência e desfechos favoráveis a longo prazo que sobrepõem os desfechos precoces.

PALAVRAS-CHAVE: Ativador de Plasminogênio Tecidual, Acidente vascular cerebral isquêmico, Terapia de reperfusão, Prognóstico.

THE USE OF ALTEPLASE IN ISCHEMIC STROKE REPERFUSION THERAPY: REVIEW ARTICLE

ABSTRACT

The cerebral stroke is the main cause of death in Brazil, it's also responsible for countless cases of disability due to its high rate of morbidity. The specific and early treatment with thrombolytic factors such as Alteplase (rt-PA) on acute ischemic stroke has a great importance for the mortality reduction and sequelae that can occur on the few patients who have life prognosis. This study intends to, besides gathering the latest ischemic stroke treatment guidelines, show the benefits in the short and long-term of the early pharmacological treatment, thus it's expected to demonstrate the effectiveness of Alteplase in patients with this condition. It had as methodology the recovering and selection of items with best evidence in databases such as Cochrane Library, IBECs, LILACS, MEDLINE, PubMed, UpToDate, American Stroke Association and Brazilian and Ministério da Saúde guidelines. After data analysis, it was observed that alteplase should still be administered within the therapeutic window of up to 4.5 hours by endovenous route, or up to 6 hours if associated with endovascular therapy, with an increase in early cerebral mortality, hemorrhage and edema, but with an increase in the survival rate and favorable long-term outcomes that overlap the early outcomes.

KEYWORDS: Tissue Plasminogen Activator, Acute ischemic stroke, Reperfusion therapy, Prognosis.

1. INTRODUÇÃO

Acidente Vascular Cerebral (AVC) caracteriza-se como a interrupção do aporte sanguíneo para o cérebro, causado ou por um rompimento de um vaso, denotando o AVC hemorrágico, ou por

¹ Estudante de medicina da Unicesumar, E-mail: rogerkaneno@gmail.com

² Estudante de medicina da Unicesumar, E-mail: lucasshibayama@hotmail.com

³ Graduada em Farmácia Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá e mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá, E-mail: patricia.mincoff@unicesumar.edu.br

sua oclusão por um êmbolo, levando ao AVC isquêmico (AVCi). Assim, corta-se o suprimento de oxigênio e nutrientes, causando danos ao tecido cerebral. A severidade dos danos depende da área afetada, a sua tolerância a isquemia e o tempo de intervenção, podendo em casos severos levar a morte (OMS, 2016).

No mundo, o AVC, agrupado dentro de causas circulatórias, é a segunda maior causa de óbitos (5,7 milhões por ano), com uma maior prevalência da causa isquêmica. Porém, é uma doença com uma distribuição heterogênea, visto que 85% dos óbitos ocorrem em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento e um terço atinge pessoas economicamente ativas (CABRAL, 2009). No Brasil, o AVC é responsável por 68 mil mortes anualmente e representa a primeira causa de morte e incapacidade no país, levando à grande impacto econômico e social (BRASIL, 2012).

A prevalência do AVC, portanto, é alta e atualmente 90% dos sobreviventes desenvolvem algum tipo de deficiência, sendo considerada uma das principais causas de incapacidades em adultos. Dentre as manifestações clínicas, podemos citar os prejuízos das funções sensitivas, motoras, de equilíbrio e de marcha, além do déficit cognitivo e de linguagem (RYERSON et. al, 2008). Essas manifestações resultam em limitação na realização das atividades da vida diária, restrições na participação social e, conseqüentemente, piora da qualidade de vida (CARR & SHEPHERD, 2008).

Dentre os distúrbios cognitivos do AVC, os mais comuns são os sensoriais, que podem ser superficiais, proprioceptivas ou visuais, o que contribui para casos de disfunções sensitivas (é comum alterações da imagem corporal, negligência unilateral) e automutilação. Há também déficit motor, que é agravado pela perda da propriocepção. Outros distúrbios incluem agnosia, apraxia, afasia, epilepsia e alterações do humor, sendo a última nem sempre associada à lesão orgânica, mas a condição psicológica do paciente frente às conseqüentes limitações (SILVA, 2011).

É importante ressaltar que os déficits do AVC não se restringem ao paciente, há também grande impacto para a família e mudança na rotina diária. De acordo com Andrade (2009), a maioria dos cuidadores passa a faltar mais no trabalho, comprometendo a renda familiar. Moraes (2012) ressalta prevalente esgotamento, cansaço e sobrecarga entre os cuidadores. Dentre os aspectos da sobrecarga, destacaram-se a tensão geral, isolamento e decepção.

Além do alto prejuízo social, o AVC também gera altos gastos e impacto na economia pública. Em um estudo da Dinamarca, realizado por Jennum et al.(2015), levando-se em conta fatores como gasto direto e indireto em saúde e perda de movimentação econômica, foi possível estipular numericamente os gastos médios anuais e o impacto econômico por paciente vítima de AVCi e de seus cuidadores, obtendo-se os valores de €8,205 e €1,544 respectivamente. No Brasil,

segundo dados do SUS (2012), foram gastos aproximadamente 200 milhões de reais em internações por AVC, tanto isquêmico como hemorrágico.

Na busca de um tratamento efetivo para o AVC, no ano de 1996, principalmente devido aos resultados positivos do estudo NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) tPA Stroke Study, o FDA (*Food and Drug Administration*) enfim aprova o uso do Alteplase (rtPA) no tratamento do AVC isquêmico, desde que respeitada a janela terapêutica inicial de 3 horas (FERNANDES, 2012). Atualmente, o tratamento pode ser instituído até 6 horas após o início dos sintomas demonstrando aumento relativo nas chances de sobrevivência e independência e um aumento absoluto de resultados favoráveis (WARDLAW, 2012). Mesmo após essas mudanças o rtPA continua sendo a droga de eleição.

Devido ao uso disseminado do rtPA no AVC isquêmico, esta pesquisa teve por objetivo avaliar o prognóstico dos pacientes trombolisados com alteplase, seus efeitos no sistema nervoso e o seu uso otimizado.

2. MÉTODO

Foi realizado um artigo de revisão por meio da recuperação e seleção dos artigos com melhores evidências publicados do ano de 2006 até 2016 em bases de dados como Biblioteca Cochrane, IBECS, LILACS, MEDLINE, PubMed, UpToDate e diretrizes da American Stroke Association (ASA) e Ministério da Saúde (MS). Foram utilizados os descritores: Ativador de Plasminogênio Tecidual, Acidente vascular cerebral isquêmico, Terapia de reperusão, Prognóstico.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A HISTÓRIA DOS TROMBOLÍTICOS

A atividade trombolítica do sangue coagulado faz parte do conhecimento científico há muito tempo, porém apenas em 1933, Tillet demonstrou em seu estudo com cepas do estreptococos beta-hemolíticos in vitro, que o caldo dessas culturas possuía uma substância capaz de promover a dissolução de coágulos em sangue humano. Tal substância foi denominada “fibrolisina estreptocócica”.

Passados alguns anos, em 1941, Milstone observou que a fibrolisina estreptocócica não tinha o efeito esperado em preparos de fibrinogênio e trombina purificados, porém notou que, se adicionada uma euglobulina de soro humano à mistura, havia uma rápida dissolução do coágulo. Essa euglobulina plasmática foi estudada por Christensen em 1945, que o descreveu como um precursor de uma enzima proteolítica e fibrinolítica que era ativada pela fibrolisina estreptocócica, este, por ser um ativador, foi denominado estreptoquinase.

As primeiras experiências em uso clínico da estreptoquinase foram em pacientes portadores de abscesso pulmonar loculado e hemotórax. Na década de 50, iniciou-se os testes da droga em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio, porém pela longa duração do protocolo e a impureza da droga na época, foram relatados inúmeros casos de anafilaxia e episódios hemorrágicos. A partir de então, o protocolo foi otimizado e a droga cada vez mais purificada e assim tomando grande importância no cenário da cardiologia.

Com o passar do tempo, diversos fibrinolíticos foram desenvolvidos para que obtivesse terapias mais eficazes de fibrinólise. Atualmente, dispõe-se de um arsenal de seis agentes fibrinolíticos para uso clínico: a estreptoquinase, o ativador do complexo plasminogênio-estreptoquinase sem acilação, o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase de dupla cadeia e de cadeia única, o ativador tecidual do plasminogênio na sua forma recombinada (rtPA) e a recentemente incorporada reteplase.

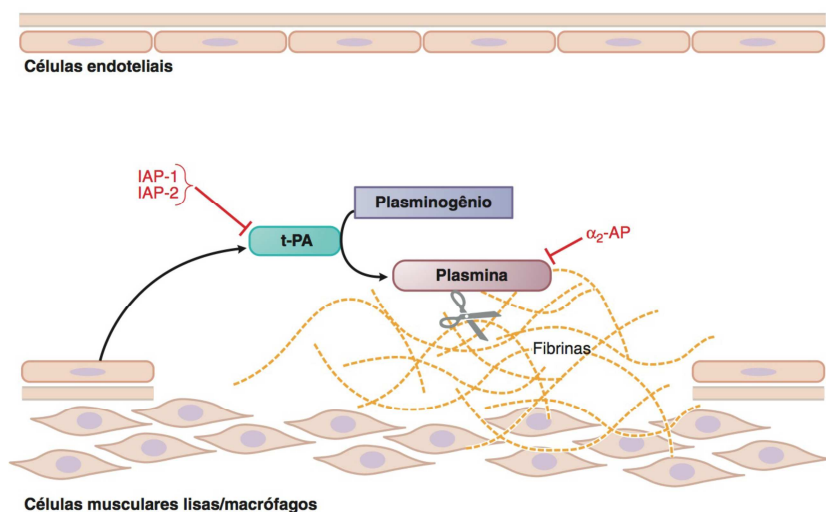
Em 1995, o estudo NINDS realizou um experimento com o uso do rtPA em 624 pacientes portadores de AVC agudo e demonstrou grande eficácia e resultados promissores, com a observação da recuperação neurológica completa em boa parte dos participantes em uso da medicação, em comparação com o placebo. Pouco depois, em 1996, a FDA aprovou a terapia fibrinolítica com rtPA intravenoso no AVC agudo.

3.2 FARMACOLOGIA DO ALTEPLASE

Na homeostase sanguínea, a fibrinólise é um passo de suma importância, para que os trombos desnecessários que foram formados no processo de coagulação sejam dissolvidos.

A fibrina intravascular é dissolvida por meio da ação da plasmina, a qual é resultado da clivagem do plasminogênio pelos ativadores do plasminogênio tecidual (tPA) e urocinase (uPA), sendo o tPA mais relevante para a fibrinólise intravascular e o uPA mais relacionado para a fibrinólise extravascular (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Figura 1 – Mecanismo da Fibrinólise



Fonte: Brunton *et al.* (2016).

O t-PA é uma serina protease de 527 resíduos de aminoácido liberado pelas células endoteliais por diversos estímulos, como por exemplo numa situação de estase sanguínea promovida por um trombo obstruindo um vaso, pois na presença de fibrinogênio ligado à fibrina, o t-PA tem uma eficiência catalítica aumentada em até 300 vezes. Já na ausência da fibrina, o t-PA circulante é rapidamente depurado ou inibido pelos inibidores do ativador de plasminogênio 1 e 2 (IAP-1 e IAP-2), logo não possuindo efeito importante sobre o plasminogênio circulante (FERNANDES, 2011).

Assim que o coágulo de fibrina é degradado, uma inibidora de plasmina, a alfa2-antiplasmina, bloqueia o sítio ativo da plasmina impedindo o escape da mesma para evitar que haja uma lise precoce do coágulo fisiológico.

É importante salientar que a plasmina é uma protease relativamente inespecífica e por isso não degrada apenas a fibrina, ela também acaba degradando outros fatores da cascata de coagulação. Além disso, quando ativadores de plasminogênio são administrados em doses altas, os mecanismos inibitórios da plasmina são facilmente sobrepujados. Portanto quando há o emprego de ativadores de plasminogênio em doses terapêuticas é importante se atentar a sangramentos potenciais pela dissolução de tampões hemostáticos (GOODMAN & GILMAN, 2012).

3.3 ALTEPLASE NO AVC – RECOMENDAÇÕES ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Como já citado, um dos fatores mais importantes na abordagem do AVCi hiperagudo é o tratamento precoce. Por isso, a rápida elegibilidade do paciente candidato ao tratamento fibrinolítico e a maneira que o mesmo é administrado é de suma importância para a eficácia do tratamento.

Desde que atenda os critérios de elegibilidade (Quadro 1), diversos estudos apontam que o rtPA é altamente benéfico naqueles pacientes com AVCi agudo, se o tratamento for feito em até 4,5 horas do início dos sintomas. De acordo com as diretrizes de 2013, atualizadas em 2015, da *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) e entidades como a *American College of Chest Physicians* (ACCP), a administração do alteplase em até 3 horas do início dos sintomas seria considerada a janela terapêutica ótima, sendo possível sua utilização em até 4,5 horas com algum declínio de sua eficácia. O uso do rtPA intravenoso entre 4,5 e 6 horas da instalação do quadro não tem forte recomendação, porém seu uso não é proscrito, sendo que em alguns estudos como de Wardlaw et al. (2012) mostrou uma eficácia maior no tratamento do AVCi do que o placebo nesta faixa de tempo, no entanto em todas as referências é proscrita a utilização do rtPA após 8 horas.

Quadro 1 – Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão
Diagnóstico clínico de AVC isquêmico causando déficit neurológico mensurável
<4,5 horas do início dos sintomas antes do início do tratamento; se não for conhecido o tempo de início dos sintomas, este é definido como a última vez que o paciente foi visto sem sintomas
Idade ≥ 18 anos
Critérios de exclusão
Histórico
AVC ou trauma de cabeça importantes nos últimos 3 meses
Hemorragia intracraniana prévia
Neoplasma, malformação arteriovenosa, ou aneurisma
Cirurgia intracraniana ou espinal recente
Punção arterial em área não compressível nos últimos 7 dias
Clínico
Sintomas de hemorragia subaracnóide
Elevação persistente da PA (pressão sistólica ≥ 185 mmHg ou pressão sistólica ≥ 110 mmHg)
Glicose sérica <50 mg/dL ($<2,8$ mmol/L)
Hemorragia interna ativa
Diáteses hemorrágicas, incluindo mas não limitada a condições definidas como

“hematológicas”
Hematológico
Contagem de plaquetas <100.000/mm ³
Vigência de anticoagulante com INR >1,7 ou TP >15 segundos
Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPa anormalmente elevado
Vigência de inibidor direto da trombina ou inibidor direto do fator Xa com evidência laboratorial de efeito anticoagulante
TC de cabeça
Evidência de hemorragia
Regiões extensas com evidente hipodensidade consistente com lesão irreversível
CrITÉRIOS de exclusão relativos
Sinais neurológicos isolados não relevantes
Melhora rápida dos sintomas do AVC
Grande cirurgia ou trauma extenso nos últimos 14 dias
Sangramento gastrointestinal ou urinário nos últimos 21 dias
Infarto miocárdico nos últimos 3 meses
Convulsão na instalação do AVC com síndrome pós-ictal
Gravidez
CrITÉRIOS relativos de exclusão para o tratamento de 3 à 4.5 horas do início dos sintomas
Idade >80anos
Anticoagulante oral independentemente do INR
AVC grave (NIHSS score >25)
Combinação de AVC prévio e diabetes mellitus

Fonte: Oliveira (2016).

*Tradução Nossa

As diretrizes mais atuais da AHA/ASA e do Ministério da Saúde (MS) recomendam que o tempo decorrido desde a chegada do paciente no serviço de emergência até a terapia fibrinolítica seja menor ou igual a uma hora. Sendo, desses 60 minutos: 10 minutos para a avaliação médica, até os 15 minutos para a confirmação da hipótese pelo neurologista, TC ou RMN até os 25 minutos, interpretação das imagens nos 45 minutos e iniciar o tratamento em até 60 minutos desde a chegada do paciente.

Segundo o Ministério da Saúde (2012), o paciente deve ser transferido para uma sala de urgência, unidade de tratamento intensivo, unidade de AVC agudo ou unidade vascular para que se possa iniciar o tratamento com o rtPA. O medicamento deve ser administrado por via endovenosa na dose 0,9 mg/Kg, sendo 10% em bolus em 1 minuto e o restante em 1 hora. A dose máxima não deve exceder 90mg. É recomendado que procedimentos que possam predispor a sangramento sejam evitados, tais como anticoagulação, antiagregação plaquetária, passagem de sondas e cateteres nas primeiras 24 horas, salvo sonda vesical caso esta seja imprescindível, devendo ser respeitado um

tempo mínimo de meia hora após o término da infusão do trombolítico. O paciente deve ser mantido hidratado, com controle neurológico rigoroso e monitorização da pressão arterial. Se houver suspeita de hemorragia intracraniana o rtPA deve ser suspenso e inicia-se investigação com tomografia computadorizada de crânio, hemograma completo, coagulograma e fibrinogênio. Por fim, passado 24 horas da trombólise a profilaxia para TVP deve ser instituída.

Devido ao seu próprio mecanismo de ação, o efeito terapêutico da trombólise, tem como principal efeito adverso a hemorragia. No estudo NINDS, foi constatado uma prevalência de hemorragia craniana sintomática em 6,4% dos pacientes que receberam rtPA, contra 0,6% nos pacientes que receberam placebo. Em uma análise multivariada, os únicos fatores que tiveram contribuição independentemente, para o maior sangramento foram, um déficit clínico severo (NIHSS score >20) e a presença de edema cerebral evidenciado por exame de imagem. O que traz à tona a discussão dos riscos e benefícios da terapia trombolítica em AVCs com comprometimento de vasos maiores.

Como alternativa ao rtPA endovenoso, como é tradicionalmente administrado, criou-se a hipótese da via intrarterial, para a recanalização de grandes vasos. Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Doenças Cardiovasculares, o uso do alteplase intrarterial teria o benefício de apresentar maior concentração no sítio do trombo e permitindo o tratamento de grandes oclusões e estenderia a janela terapêutica. Porém no estudo MR. CLEAN (2016), que analisou 500 pacientes randomizados e comparando a terapia de reperfusão intrarterial *versus* endovenosa demonstra que não houve diferença significativa sobre a mortalidade, prognóstico e segurança entre ambas que justificasse o uso intrarterial consistentemente.

No próprio estudo NINDS e em pesquisas posteriores, como na de Dharmasaroja et al. (2016), foi possível evidenciar que os benefícios do tratamento trombolítico endovenoso se mantiveram mesmo na vigência de achados clínicos e radiológicos, os quais em tese ofereceriam uma maior chance de sangramento. No estudo de Dharmasaroja et al. (2016) os pacientes que receberam rtPA apresentaram uma maior taxa de resultados favoráveis que o grupo controle (39% vs. 17%, $P < 0.001$) e menor taxa de mortalidade (16% vs. 51%, $P < 0.001$). Não houve diferença significativa na ocorrência de hemorragia intracerebral sintomática (6% vs. 4%, $P = 0.715$).

Outro fator que tem influência na chance de hemorragia intracraniana pós-trombólise seria a infusão do rtPA após a janela terapêutica de 4,5 horas (AHA/ASA 2015). No estudo de Wardlaw et al. (2012), a recanalização com o alteplase isolado em até 6 horas após o início dos sintomas demonstrou um aumento relativo nas chances de sobrevivência e independência (Escala Modificada de Rankin, mRS 0–2) de até 17.95% e um aumento absoluto de resultados favoráveis (mRS 0–1) de 95%. Por meio da revisão de Khandelwal et al., foi possível evidenciar também que a associação do

rtPA a trombólise mecânica (*solitaire*), cuja janela terapêutica é de 6 horas (AHA/ASA 2015), apresenta um melhor prognóstico em oclusões de grandes vasos que o uso da terapia farmacológica isolada.

Novos estudos têm mostrado que além do efeito fibrinolítico, o rtPA apresenta efeitos neurológicos diretos. Dentre estes estudos, destaca-se o de Dong et al. (2016), que identificou um efeito neurotóxico do alteplase, que por meio da estimulação de MMPs (metaloproteinases) afetaria a permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que explicaria os aumentos de edema cerebral em pacientes com quadro de infarto cerebral mais grave. Seguindo esta mesma linha, Gutiérrez et al. (2006) sugere que o uso medidas neuroprotetoras como o uso de citicolina, controle da pressão arterial, controle glicêmico, suspensão precoce do jejum, hidratação e uso de outros antioxidantes em associação com o rtPA poderia diminuir os danos ao tecido cerebral, melhorar o prognóstico de pacientes e até mesmo estender o tempo da janela terapêutica do alteplase consistentemente.

O rtPA é uma droga muito efetiva no tratamento do AVCi agudo, porém mesmo sendo uma droga amplamente utilizada em nosso meio, desde sua aprovação pelo FDA em 1996, ainda apresenta muitos aspectos a serem analisados para o aperfeiçoamento de sua aplicação.

4. DISCUSSÃO

Por meio da análise dos artigos reunidos, o uso do alteplase demonstrou-se eficaz se usado dentro da janela terapêutica até 4,5 horas, sendo o período entre 4,5-6 horas questionável, necessitando de maiores estudos sobre quais situações seu uso seria indicado. Assim, podemos concluir que o principal fator para efetividade do tratamento é a rapidez e análise criteriosa da elegibilidade do paciente para o tratamento fibrinolítico, sendo necessária a formação de centros especializados no atendimento do AVC.

Quanto a via de administração, a via endovenosa ainda é a principal escolha, sendo a via intrarterial não consistente para a sua recomendação em diretrizes, sendo necessário maiores estudos sobre sua utilização. Outras modalidades possíveis e promissoras seriam a associação da terapia endovenosa com a via intrarterial ou da via endovenosa com trombectomia mecânica, sendo que a segunda se mostrou comprovadamente mais efetiva que a terapia farmacológica isolada, quando usado os métodos mais novos (*solitaire*).

Por fim, os estudos sobre a neurotoxicidade do rtPA e o uso de medidas neuroprotetoras, mostram-se promissores na busca de novas alternativas para se buscar um tratamento mais efetivo e abrangente, oferecendo um melhor prognóstico para os pacientes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Alteplase já é usado há mais de 20 anos, obtendo-se desfechos favoráveis desde o início de seu emprego. Ao longo dos anos, sua utilização foi otimizada com a implementação de novos critérios que possibilitaram a ampliação da janela terapêutica.

Atualmente, com a melhor compreensão dos efeitos do rtPA, além da própria fibrinólise, e desenvolvimento de novas tecnologias que complementam o uso do rtPA, é possível ampliar os horizontes para o uso desta droga já tão consagrada. O uso do rtPA intra arterial, assim como a associação da trombólise farmacológica com a trombectomia mecânica são exemplos de modalidades já utilizadas, porém suas aplicações ainda devem ser melhor estudadas.

Outros fibrinolíticos desenvolvidos mais recentemente, como o reteplase e o tenecteplase já estão sendo estudados no tratamento do AVCi, demonstrando resultados promissores em modelo animal com uma melhor taxa de reperfusão e maior janela terapêutica, porém seu uso em humanos ainda é controverso.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Sara Regina Meira. Análise epidemiológica do Acidente Vascular Cerebral no Brasil. **Revista Neurociências**, v. 20, n. 4, p. 481-482, 2012.

ANDRADE, Luciene Miranda de et al. A problemática do cuidador familiar do portador de acidente vascular cerebral. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 37-43, Mar. 2009.

BOTELHO, Thyago de Sousa, et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. **Revista Temas em Saúde**, v. 16, n. 2, João Pessoa, 2016.

BRASIL. **AVC: governo alerta para principal causa de mortes**. Ministério da Saúde 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/7920/893/avc:-governo-alertaparaprincipal-causa-de-mortes.html>>. Acesso em: 30 jul. 2016

BRUNTON, Laurence L. et al. **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman** 12. ed. São Paulo: AMGH, 2016.

CABRAL, Norberto Luiz. Epidemiologia e impacto da doença cerebrovascular no Brasil e no mundo. **Com Ciência**, Campinas, n. 109, 2009.

CARR, J; SHEPHERD, R. **Reabilitação Neurológica: Otimizando o Desempenho Motor**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2008.

DHARMASAROJA PA, MUENGTAWEEPONGSA S. Outcomes of patients with large middle cerebral artery infarct treated with and without intravenous thrombolysis. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**. v. 7, n. 1, p. 36-39, 2016.

DONG M-X, HU Q-C, SHEN P, et al. Recombinant Tissue Plasminogen Activator Induces Neurological Side Effects Independent on Thrombolysis in Mechanical Animal Models of Focal Cerebral Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arai K, ed. PLoS ONE**. v. 11, n7, 2016.

FERNANDES, Victor C. M. A Razão do uso do rtPA na trombólise do AVE isquêmico. Instituto Sirio-Libanês de Ensino e Pesquisa. Hospital Sírio-Libanês - São Paulo - SP. **JBM - Jornal Brasileiro de Medicina**, edição de janeiro, fevereiro e março de 2012.

GUTIÉRREZ, M., TEJEDOR, E. Díez, LECIÑANA, M. Alonso de, FUENTES, B., CARCELLER, F., RODA, J. M. Thrombolysis and Neuroprotection in Cerebral Ischemia. **Cerebrovasc Dis** v. 21, suppl 2, p. 118-126, 2006.

HOLMES, M., DAVIS, S. & Simpson, E. Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke: a NICE single technology appraisal; an evidence review group perspective. **Pharmacoeconomics** v. 33, p. 225, 2015.

JAUCH, Edward C. et al. AHA/ASA Guideline: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. **Revista Stroke**, v. 44, mar. 2013.

JENNUM, Poul et al. BMC Health Services Research 15. v. 466, 2015.

KHANDELWAL, Priyank et al. Acute ischemic stroke intervention. **Journal Of The American College Of Cardiology**. v. 67, n. 22, 2016.

MARTINS, Sheila Cristina Ouriques et al . Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 70, n. 11, p. 885-893, Nov. 2012 .

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de rotinas para atenção ao AVC**. Brasília, 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf>. Acesso em: 05 set. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O uso do Alteplase (rt – PA) no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico**. Brasília, 2009. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2016.

MORAIS, Huana Carolina Cândido et al. Sobrecarga e modificações de vida na perspectiva dos cuidadores de pacientes com acidente vascular cerebral. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 20, n. 5, p. 944-953 Out. 2012.

MULDER, M. J. et al. Treatment in patients who are not eligible for intravenous alteplase: MR CLEAN subgroup analysis. **Int J Stroke**. v. 11, n. 6, p. 637-45, 2016.

OLIVEIRA, César Cardoso de. Trombolíticos. **Rev SOCERJ** v. 14, n. 1. Jan / Fev / Mar 2001.

OLIVEIRA Filho, Jamary. Initial assessment and management of acute stroke. **UpToDate**, 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?source=search_result&search=stroke&selectedTitle=1~150>. Acesso em: 05 set. 2016.

OLIVEIRA Filho, Jamary. Intravenous fibrinolytic (thrombolytic) therapy in acute ischemic stroke: Therapeutic use. **UpToDate**, 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/intravenous-fibrinolytic-thrombolytic-therapy-in-acute-ischemic-stroke-therapeutic-use?source=search_result&search=stroke&selectedTitle=11~150>. Acesso em: 05 set. 2016.

OLIVEIRA Filho, Jamary. Reperfusion therapy for acute ischemic stroke. **UpToDate**, 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/reperfusion-therapy-for-acute-ischemic-stroke?source=search_result&search=stroke&selectedTitle=18~150>. Acesso em: 05 set. 2016.

PORTAL BRASIL - 2012: **Acidente Vascular Cerebral (AVC)**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/acidente-vascular-cerebral-avc>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

POWERS, William J. et al. AHA/ASA Guideline: 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. **Revista Stroke**, v. 47, n. 10, jun. 2015,

RYERSON, S.; BYL, N.; BROWN, D.; WONG, R.; HIDLER, J.. Altered trunk position sense and its relation to balance functions in people poststroke. **Jounal Neurologic Physical Therapy**. v. 32, p.14-20. 2008.

SILVA, Amauri Aluisio da. **Impacto do AVC na vida familiar : uma contribuição da Psicoeducação**. 2011. 305f. Tese (Doutorado em Educação) Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa – 2011.

WARDLAW, Joanna M et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 379 , Issue 9834 , 2364 – 2372. 2012.

WEITZ, Jeffrey I. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários. In: BRUNTON, Laurence L. et al. **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 12. ed. São Paulo: AMGH, 2012.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION **Stroke, Cerebrovascular accident**. Disponível em: <http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/>. Acesso em: 25 jun. 2016.