



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

JHENIFER CARVALHO DUTRA MACHADO

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA ANÁLISE
FARMACOECONÔMICA E PERFIL DOS PACIENTES QUE
UTILIZARAM ALTEPLASE EM UM HOSPITAL DA REGIÃO NORTE
DE SANTA CATARINA**

FLORIANÓPOLIS

2019

Jhenifer Carvalho Dutra Machado

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL:
UMA ANÁLISE FARMACOECONÔMICA E PERFIL DOS PACIENTES QUE
UTILIZARAM ALTEPLASE EM UM HOSPITAL DA REGIÃO NORTE DE SANTA
CATARINA

Dissertação submetida ao Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Helena Iturvides Cimarosti

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Dutra, Jhenifer

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA ANÁLISE
FARMACOECONÔMICA E PERFIL DOS PACIENTES QUE UTILIZARAM
ALTEPLASE EM UM HOSPITAL DA REGIÃO NORTE DE SANTA CATARINA
/ Jhenifer Dutra ; orientador, Helena Iturvides
Cimarosti, 2019.

42 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2019.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Acidente vascular cerebral. 3.
Farmacoecônoma. 4. Alteplase. I. Iturvides Cimarosti,
Helena . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Jhenifer Carvalho Dutra Machado

Acidente Vascular Cerebral:

uma análise farmacoeconômica e perfil dos pacientes que utilizaram alteplase em um hospital da região norte de Santa Catarina

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Helena Iturvides Cimarosti,, Dr.(a)

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Fabíola Bagatini Buedgens, Dr.(a)

Fundação de Amparo à Pesquisa e Extensão Universitária – FAPEU

Prof. Tadeu Lemos, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Prof. Dr. Leandro J. Bertoglio

Coordenador do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia

Prof^a. Dr^a. Helena Iturvides Cimarosti

Orientadora

Florianópolis, 22 de agosto de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, pelas oportunidades que Ele me ofereceu, pela fé e pela proteção para encarar esta jornada.

Aos meus pais, Sonia e Francisco, pela base educacional, pelos princípios de perseverança, pelo amor incondicional, por tudo que sempre fazem para me incentivar a crescer pessoal e profissionalmente.

Ao meu marido, Rafael, pelo companheirismo e incentivo, por me ajudar a ter um tempo livre para estudar e compreender a minha ausência.

À minha filha, Helena, que nasceu durante o tempo do mestrado, e me deu toda a força necessária para continuar.

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora, Dr^a Helena, que aceitou me orientar, esteve sempre presente, me incentivando e orientando com paciência e entusiasmo.

Aos funcionários do Hospital São José de Jaraguá do Sul-SC, André (TI), Enf. Camila, Farm. Cristina, Farm. Cindy, Farm. Susana, Enf. Hellen, Joanita (Faturamento), Susan (Contabilidade), sou grata imensamente por todo apoio e disponibilidade. Apesar da rotina exaustiva, sempre se colocaram a disposição.

Aos meus colegas de mestrado, que tornaram esta caminhada mais leve. E a todos os professores do mestrado profissional que através do conhecimento transmitido, contribuíram para minha evolução profissional e até mesmo pessoal.

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda maior causa de morte no mundo, perdendo apenas para doenças cardiovasculares. Já no Brasil é considerada a principal causa de morte e incapacidade. A terapia trombolítica é o padrão-ouro nos estudos trombovasculares. O uso do alteplase (ativador de plasminogênio tecidual recombinante, rt-PA) é tempo-dependente, sendo que o tratamento precoce resulta em um melhor prognóstico. A Rede de AVC criada pelo governo brasileiro tem o intuito de caracterizar estabelecimentos de saúde para o tratamento especializado em AVC. A farmacoeconomia é vista com grande potencial no mercado para redução de custos alinhados com o bem-estar do paciente. O objetivo deste trabalho foi fornecer mais dados para o estudo econômico da saúde, supondo que o esclarecimento da importância do tratamento do AVC em tempo hábil e direcionado traria economia ao sistema de saúde e qualidade de vida ao paciente. A pesquisa foi desenvolvida de forma híbrida, onde foram analisados os custos relacionados à Unidade AVC e em outro momento o perfil de utilização do alteplase. Os dados foram obtidos de um hospital da região norte de Santa Catarina, credenciado ao programa do governo Rede AVC, entre 2015 e 2017. Durante este período houve diminuição no número de óbitos e queda no tempo de permanência hospitalar, de 9 para 6 dias. Foi visto que o valor subsidiado pelo governo para o tratamento por paciente é inferior aos gastos do hospital, o que pode gerar desinteresse pela adesão ao programa. Durante o estudo 11 pacientes receberam alteplase nesse período, sendo que no último ano o uso foi maior, provavelmente devido a maior capacitação da equipe hospitalar. A média de hospitalização dos pacientes trombolisados não diferenciou dos não trombolisados. Em um primeiro momento, pode parecer que o uso de alteplase acarretaria custos elevados com o tratamento. Porém considerando o contexto, a economia final aliada à qualidade de vida do paciente, parece que o uso do trombolítico pode ser favorável.

Palavras-chave: AVC. Farmacoeconomia. Alteplase. Trombolíticos. Rede AVC.

ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death in the world, exceeded only by cardiovascular disease. In Brazil stroke is considered the main cause of death and disability. Thrombolytic therapy is the gold standard in thrombovascular studies. The use of alteplase (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) is time dependent, therefore early treatment improves prognosis. The stroke Network created by the Brazilian government aims to characterize health facilities for specialized stroke treatment. Pharmacoeconomics has been considered of great potential to reduce the health care costs in the market, as well as improving patient's well-being. The aim of this study was to provide more data for the economic research of health, assuming that clarifying the importance of stroke treatment in a timely and targeted manner would bring savings to the health systems and quality of life to the patient. The research was developed in a hybrid way, the costs related to the Stroke Unit were first analyzed followed by the profile of alteplase use. Data were obtained from a hospital from the North region of Santa Catarina, accredited to the Stroke Network government program, between 2015 and 2017. During this period there was a decrease in the number of deaths and a decrease in the length of hospital stay, from 9 to 6 days. It has been found that the government-subsidized amount for treatment per patient is lower than hospital costs, which may generate disinterest in adherence to the program. During the study 11 patients received alteplase in this period compared to the last year which was higher, probably due to the greater capacity of the hospital staff. The mean hospitalization time of the thrombolytic patients did not differ from the non-thrombolytic patients. At first, it may appear that the use of alteplase would entail high costs with treatment. However, considering the context, the final economy allied to the life quality of the patient, it seems that thrombolytic therapy can be favorable.

Keywords: Stroke. Pharmacoeconomics. Alteplase. Thrombolytics. Stroke Network.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do alteplase. As regiões dos Kringles, domain e finger, são as responsáveis pela alta afinidade pelo plasminogênio.	6
Figura 2 – Mecanismo de ação do rt-PA, ativando a conversão de plasminogênio em plasmina desencadeando a lise do coágulo, na presença de α 2-antiplasmina esta ação é bloqueada.	7
Figura 3 – Dispositivo (L5 Retriever) para remoção mecânica do trombo. O cateter é colocado através da artéria femoral, na carótida interna proximal, ou artéria vertebral até o trombo, depois de capturado, este é fixado para sua remoção.....	9
Figura 4 – Tempo entre os sintomas e administração de alteplase. Cada ponto esta relacionado ao momento em que os pacientes com AVC receberam o alteplase após o início dos sintomas de 2015 a 2017 no Hospital da região norte de Santa Catarina.....	19
Figura 5 – Tempo de internação de cada paciente. Cada paciente está representado por um ponto no gráfico e seu respectivo tempo de internação, de 2015 a 2017 no hospital da região norte de Santa Catarina.	20
Figura 6. Medicamentos utilizados pré-AVC por pacientes que receberam alteplase no período de 2015 a 2017, no hospital da região norte de Santa Catarina.....	21
Figura 7 – Sexo predominante dentre os pacientes que receberam alteplase de 2015 a 2017, no hospital da região norte de Santa Catarina.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparativo dos fármacos trombolíticos comercializados.....	8
Tabela 2 – Média dos custos governamentais relacionados ao tratamento hospitalar do AVC por paciente em diferentes países.....	12
Tabela 3 – Dados anuais da unidade AVC	17
Tabela 4 – Valores contabilizados na unidade AVC.....	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCh	Acidente Vascular Cerebral hemorrágico
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
DDs	Dispositivos Distais
DNTS	Doenças Não Transmissíveis
DPs	Dispositivos Proximais
ECASS	<i>European Cooperative Acute Stroke Study</i>
EP	Embolia Pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
HIC	Hemorragia Intracraniana
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
MERCI	<i>Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
rt-PA	Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante
RUE	Rede de Atenção às Urgências e Emergências
SC	Santa Catarina
SUS	Sistema Único de Saúde
TIA	<i>Transient Ischemic Attack</i>
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
t-PA	Ativador de Plasminogênio Tecidual
TVP	Trombose Venosa Profunda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 HISTÓRICO	2
1.2 SINAIS E SINTOMAS.....	3
1.4 COMORBIDADES	4
1.5 TRATAMENTO.....	5
1.6 ALTEPLASE	5
1.7 REABILITAÇÃO	9
1.8 CUSTOS DO AVC PELO MUNDO	10
1.9 PROGRAMA NACIONAL AVC	12
1.10 FARMACOECONOMIA.....	13
1.11 HIPÓTESE DO ESTUDO.....	14
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	16
3.1 TIPO DE ESTUDO	16
3.2 LOCAL DO ESTUDO	16
3.3 COLETA DOS DADOS	16
3.4 ANÁLISE DOS DADOS.....	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5 CONCLUSÃO	23
5.1 PERSPECTIVAS	23
6 REFERÊNCIAS	25
7 APÊNDICE 1	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Em 2016, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o acidente vascular cerebral (AVC) ocupou o segundo lugar dentre as principais causas de morte no mundo (11%), atrás apenas das doenças cardíacas isquêmicas (15%). Nos últimos 15 anos as doenças cardiovasculares têm ocupado o primeiro lugar no *ranking* mundial de mortes (GENEVA, 2017; OPAS/OMS, 2018). As perspectivas globais são de que este pódio se manterá até 2030, com uma incidência em média de 23 milhões de AVCs, levando a 7,8 milhões de óbitos (MATHERS; LONCAR, 2006).

Atualmente, as doenças transmissíveis, que em décadas passadas amedrontavam países de baixa e média renda, já estão sendo melhor controladas. Contudo doenças não transmissíveis (DNTS), que anteriormente demonstravam números elevados de mortalidade em países de alta renda, têm se mostrado uma ameaça independente da classe econômica. Além disso, as DNTS representam custos mais elevados para os sistemas de saúde, o que afeta ainda mais países com rendas inferiores (LOPEZ *et al.*, 2006; CHRISTENSEN, 2009).

Nos países de baixa renda o AVC aparece como a terceira causa de morte, uma vez que doenças infecciosas ainda possuem alta incidência. No entanto, em países de classe média baixa, média alta e alta o AVC permanece ocupando o segundo lugar, e as doenças cardíacas isquêmicas continuam em primeiro lugar (GENEVA, 2017).

Em 2008, nos Estados Unidos (EUA) observou-se uma alteração no *ranking* de mortalidade, onde o AVC que ocupou por décadas o terceiro lugar caiu para o quarto lugar, de acordo com o Centro Nacional de Estatísticas de Saúde do CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) (CDC, 2010). Apenas 5 anos depois, em 2013, a taxa de mortalidade para pacientes que sofreram um AVC ocupou a quinta posição. Mesmo com esta melhora, aproximando-se os dados, pode-se constatar que o AVC é o causador de 1 em 20 mortes, sendo que a cada 4 minutos alguém nos EUA morre por decorrência de um AVC (CDC, 2010; CDC, 2017).

Nas últimas décadas tem havido um grande interesse pela pesquisa sobre as doenças cardiovasculares, principalmente no cunho governamental, visto que este é um problema de saúde pública. Para 2020, a *American Heart Association* (AHA) impôs como meta reduzir em 20% os índices de AVC, melhorando a saúde cardiovascular dos norte-americanos (ALBERTI *et al.*, 2009).

No Brasil, em 2001, as doenças cerebrovasculares foram consideradas as primeiras causas de morte, seguidas da doença isquêmica cardíaca, matando mais mulheres do que homens (SOUZA *et al.*, 2006). Para 2009 foi observado um discreto declínio na taxa de mortalidade, com incidência maior no sexo masculino (GARRITANO *et al.*, 2012). Em 2013, cerca de 2,2 milhões de pessoas

foram diagnosticadas com AVC, sendo esta a primeira causa de morte e incapacidade no país, com leve acréscimo para o sexo masculino (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017).

1.2 SINAIS E SINTOMAS

Estar atento aos sinais e sintomas de um AVC é de grande importância para permitir que o paciente seja hospitalizado em tempo hábil, minimizando as sequelas. Os sinais não são muito específicos, mas de fácil identificação, como, fraqueza repentina ou dormência de alguma parte do corpo, geralmente unilateral, que é relatada com mais frequência. Também é comum ocorrer confusão mental, alteração cognitiva, visual, dificuldade para falar ou compreender, engolir, distúrbios auditivos, tontura, perda de equilíbrio e/ou coordenação, dor de cabeça intensa, sem causa conhecida, diminuição ou perda de consciência. Há casos ainda que levam a uma morte súbita (BRASIL, 2013).

1.3 TIPOS DE AVC

O AVC isquêmico (AVCi) é o tipo mais comum dentre os casos registrados. Neste, há dois tipos de depósito de gordura: (1) trombose cerebral, onde o trombo obstrui uma artéria que irriga o cérebro; (2) embolia cerebral, em que o coágulo se desenvolve em outras partes do corpo, como no coração e grandes artérias, e via circulação sanguínea chega ao cérebro atingindo vasos de menor calibre em que não consegue continuar seu trajeto (WHO, 2016; AMERICAN STROKE ASSOCIATION, 2019). Ocorre assim carência de oxigênio e nutrientes cerebrais importantes, como a glicose, ocasionando uma despolarização neural e consequente excitotoxicidade mediada por cálcio, e culminando na morte celular necrótica e apoptótica (DIRNAGL; IADECOLA; MOSKOWITZ, 1999).

Em 1993, o grupo de investigadores TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) identificou os subtipos de AVCi foram classificados conforme as características clínicas e de diagnóstico, a fim de padronizar, facilitar o prognóstico e direcionar o tratamento de acordo com a origem do AVC. Assim os AVCi podem ser divididos em: aterosclerose de grandes artérias, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos, AVC de outra etiologia determinada e AVC de etiologia indeterminada (ADAMS *et al.*, 1993).

Na aterosclerose de grandes artérias os exames de imagem mostram estenose cerebral significativa (> 50%) ou oclusão de uma artéria cerebral principal, resultando no comprometimento cortical, tronco cerebral ou disfunção cerebelar (ADAMS *et al.*, 1993).

Já no cardioembolismo, responsável por em média 30% dos AVCi, a oclusão cerebral ocorre presumivelmente devido a um êmbolo cardíaco, oriundo principalmente de arritmias, doença

cardíaca valvar e doença arterial, entre outros. Visto que os achados clínicos e de imagem são semelhantes aos de aterosclerose de grandes artérias a elucidação cardíaca deve ser confirmada (ADAMS *et al.*, 1993; HENRIQUES, 1997; MARRONE *et al.*, 2014).

Na oclusão de pequenos vasos ou infarto lacunar, não há disfunção cortical, os resultados de exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética são normais ou mostram lesão hemisférica subcortical, sem fontes cardíacas de embolia e estenose inferior a 50% em artéria ipsilateral (ADAMS *et al.*, 1993).

Com relação ao AVC de outra etiologia determinada pode ser decorrente de vasculopatias não ateroscleróticas, estados hipercoaguláveis ou distúrbios hematológicos, sendo estas causas raras de AVC e elucidadas nos exames clínicos (ADAMS *et al.*, 1993). Ainda há o AVC de etiologia indeterminada, onde a causa não é confirmada apesar dos achados clínicos, ou possui duas ou mais causas potenciais de AVC (ADAMS *et al.*, 1993).

Com menor incidência, o AVC hemorrágico (AVCh) também preocupa a população, devido a sua gravidade. O acúmulo de sangue, oriundo dos vasos enfraquecidos que se rompem, acaba comprimindo o tecido cerebral adjacente. Esta hemorragia pode ser de dois tipos, intracerebral ou subaracnóidea. O AVCh pode ser causado por aneurisma ou malformação arteriovenosa (AMERICAN STROKE ASSOCIATION, 2019).

Há ainda o ataque isquêmico transitório (*transient ischemic attack*, TIA), conhecido como um mini-AVC, sendo um aviso de grande importância. A maioria dura menos de 5 minutos, pois nestes casos o coágulo se dissolve, geralmente não causando dano cerebral (AMERICAN STROKE ASSOCIATION, 2019).

Dentre os tipos de AVC, o AVCi é considerado o de maior incidência, representando cerca de 73% dos casos. Em segundo lugar, a hemorragia intraparenquimatosa (15%), seguido da hemorragia subaracnóidea (6%), e com uma pequena incidência o TIA (3%) e o AVC indeterminado (3%) (CARVALHO *et al.*, 2011).

Menos comum, o AVC pode ocorrer em crianças, principalmente nos estágios intrauterino e neonatal. Nestes casos as sequelas são menos focais e, infelizmente, só serão percebidas com o desenvolvimento retardado (BRASIL, 2013).

1.4 COMORBIDADES

Algumas condições que predisõem a um AVC são imutáveis, como, idade, destacando-se população acima de 40 anos, herança genética, sexo e etnia. Por exemplo, os negros possuem duas vezes mais chances de sofrer um AVC do que os brancos e para este grupo as chances de progredir para óbito também são maiores, e os homens, ainda que com pequena diferença, são os principais candidatos a desenvolver um AVC (SILVA, 2012; FOROUZANFAR *et al.*, 2015; CDC, 2017).

Em 1970 foi demonstrado que a hipertensão arterial possuía ligação direta com a incidência de AVC, ressaltando a importância dos cuidados e a vigilância para pacientes com hipertensão arterial (KANNEL *et al.*, 1996). Cerca de 88% dos brasileiros que tiveram AVC possuíam hipertensão arterial como fator de risco e estima-se que 80% dos AVCs poderiam ser evitados (CARVALHO *et al.*, 2011). A hipertensão arterial é o fator que mais influencia na predisposição ao AVC, calcula-se que de 10 pessoas que vão a óbito, 4 poderiam ter sido salvas se houvesse o controle da pressão arterial (AMERICAN STROKE ASSOCIATION, 2019).

Junto com a hipertensão arterial, cardiopatias e diabetes também têm se mostrado fatores de risco para o AVC (CHRISTENSEN *et al.*, 2008). Sabe-se que pacientes diabéticos tendem a apresentar AVC mais cedo do que a média da faixa etária e que o risco de desenvolver um AVC é praticamente o dobro nestes pacientes quando comparado a pessoas não diabéticas. Enquanto eventos hemorrágicos são menos frequentes neste grupo, a mortalidade é maior em diabéticos (TONI *et al.*, 1991; JØRGENSEN *et al.*, 1994).

Quem já sofreu um AVC deve redobrar seus cuidados, pois estima-se que mais de um terço (42,9%) da população brasileira apresenta AVC recorrente (CARVALHO *et al.*, 2011).

1.5 TRATAMENTO

No final da década de 70, foi comprovada a eficácia do ácido acetilsalicílico para prevenir o AVC (THE CANADIAN COOPERATIVE STUDY GROUP, 1978), inibindo a ciclooxigenase plaquetária 1 e 2, diminuindo assim a produção de prostaglandinas e síntese de tromboxano A₂ (CAST, 1997).

O ácido acetilsalicílico também demonstrou contribuir para a manutenção da patência após trombólise com alteplase, ou seja, a capacidade em manter a via desobstruída (YASUDA *et al.*, 1990; PRAGER *et al.*, 1993). Um estudo mostrou que a descontinuação de doses baixas de ácido acetilsalicílico (75-300 mg/dia) foi associada a um aumento de 40% no risco de AVCi/TIA em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular (GARCÍA RODRIGUEZ *et al.*, 2011).

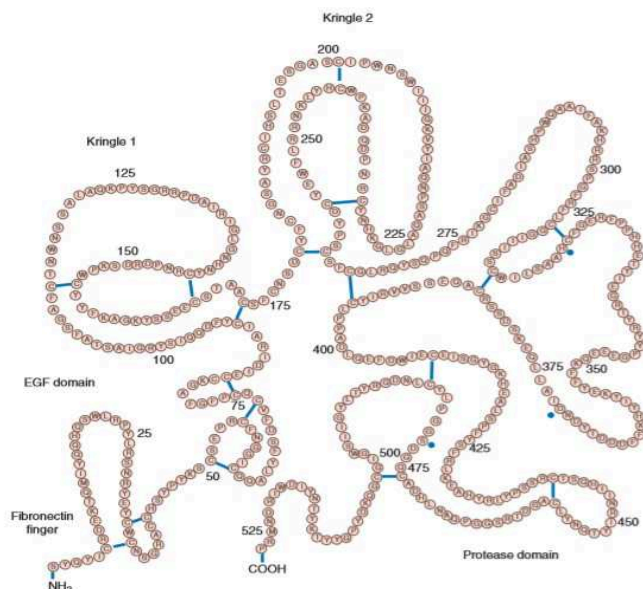
Seguindo o uso do ácido acetilsalicílico, a terapia trombolítica tornou-se o tratamento agudo mais visado para infarto agudo do miocárdio, AVC trombótico, embolia pulmonar e trombose venosa profunda (STEWART; FREDENBURGH; WEITZ, 1999).

1.6 ALTEPLASE

Assim como o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) endógeno, o alteplase é um t-PA produzido a partir de um DNA recombinante (rt-PA), com estrutura quimicamente equivalente, porém diferencia no seu arranjo espacial (Figura 1). Na década de 90 o uso desta substância foi

validada para o tratamento de AVCi, resultando em uma melhora neurológica, principalmente quando administrado até 3 horas após o início do AVC (GILLIS *et al.*, 1995; KRUITHOF; BAKER; BUNN, 1995).

Figura 1 – Estrutura do alteplase.



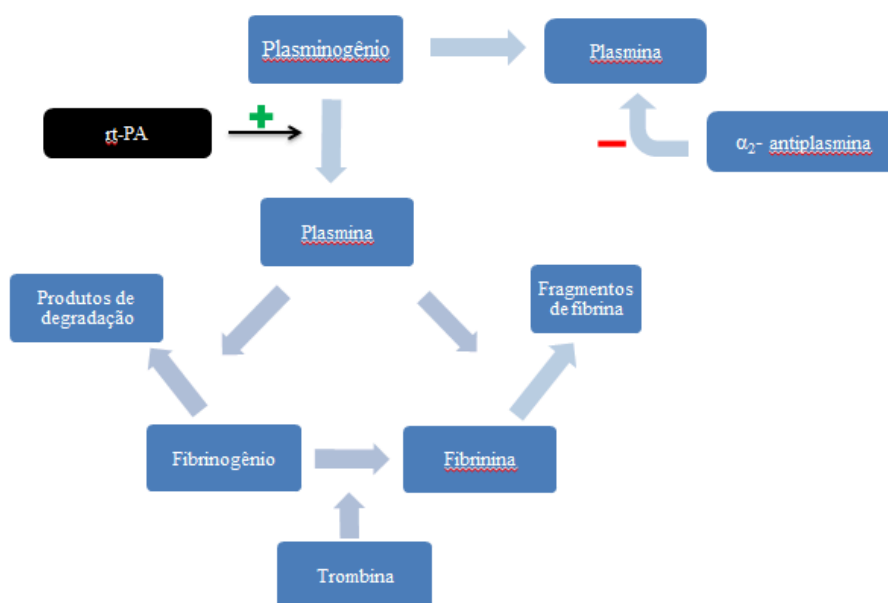
Legenda: As regiões dos Kringles, *domain* e *finger*, são as responsáveis pela alta afinidade pelo plasminogênio. Fonte: Nordt e Bode (2003).

O mecanismo de ação do alteplase é através da conversão do plasminogênio endógeno inativo em plasmina, resultando na lise do coágulo, através da clivagem da ligação Arg560-Val561 (Figura 2). A plasmina é uma serina protease semelhante à tripsina, que degrada a fibrina em produtos solúveis (GILLIS *et al.*, 1995; HOFFMEISTER *et al.*, 1998). A ativação do plasminogênio pelo rt-PA é potencializada em mais de 600 vezes na presença de fibrina (HOYLAERTS *et al.*, 1981; CAMIOLO; THORSEN; ASTRUP, 1971). Outro ponto que influencia a cinética de ativação do plasminogênio pelo rt-PA é a presença de plaquetas e lipídios (MILES; PLOW, 1984; SOEDA *et al.*, 1987). A ligação do rt-PA às células endoteliais também aumenta sua eficiência catalítica na ativação do plasminogênio, possivelmente fornecendo um ponto focal para geração de plasmina no microambiente dos vasos sanguíneos (A HAJJAR *et al.*, 1987). Há a formação de um complexo ternário na presença do alteplase, onde o rt-PA é ligado à fibrina pelo plasminogênio, permitindo uma ação eficiente na fibrina do coágulo, diminuindo a ação do plasminogênio no plasma, devido a este direcionamento pela fibrina (REINER; BELL, 1984; SEIFRIED *et al.*, 1989).

Em condições normais a plasmina é neutralizada pela α_2 -antiplasmina, quando os níveis deste neutralizador estão diminuídos durante o tratamento trombolítico, os níveis de plasmina aumentam gerando o estado fibrinolítico sistêmico, desequilibrando a hemóstase, desencadeando complicações hemorrágicas (REINER; BELL, 1984).

Além da ativação do plasminogênio na superfície da fibrina, o rt-PA também ativa o plasminogênio ligado ao complexo D-Dímero e fragmento E (principal produto de degradação de fibrina). A ativação deste complexo resulta na geração sistêmica de plasmina, que degrada o fibrinogênio circulante (WEITZ; LESLIE; GINSBERG, 1991; THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995; STEWART; FREDENBURGH; WEITZ, 1998).

Figura 2 – Mecanismo de ação do rt-PA.



Legenda: O rt-PA ativa a conversão de plasminogênio em plasmina desencadeando, assim, a lise do coágulo. Na presença de α_2 -antiplasmina esta ação é bloqueada. Fonte: Adaptado de Hinson, Hanley e Ziai (2010).

O Actilyse, nome comercial do alteplase no Brasil, é fabricado e comercializado pelo laboratório Boehringer Ingelheim desde 1988, sob a forma farmacêutica de pó liofilizado injetável, na concentração de 1 mg/mL (apresentação de 10, 20 e 50 mg). Sua principal indicação é para o tratamento fibrinolítico de pacientes adultos, por via intravenosa, nos casos de infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar aguda maciça com instabilidade hemodinâmica e AVCi agudo. A dose recomendada é de 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg), sendo 10% da dose total administrada como bolo inicial intravenoso e o restante infundido durante os 60 minutos seguintes (ACTILYSE, 2013; BOEHRINGER INGELHEIM, 2019). Sua massa molecular inviabiliza outra forma de administração além da parenteral, pois o alteplase não difunde facilmente através das membranas biológicas (NGUYEN; WARD, 1993).

A depuração do alteplase do plasma circulante é principalmente pelo fígado, mais de 50% do fármaco é eliminado por volta de 5 minutos após o término da infusão e aproximadamente 80% após 10 minutos (ACTIVASE, 2018).

A tabela 1 mostra os trombolíticos comercializados mundialmente. Outras substâncias ainda estão em estudo, como o ativador de plasminogênio de morcego-vampiro (b-PA), que é um homólogo do t-PA humano, possuindo afinidade pela fibrina similar ao t-PA, não se liga ao complexo (DD) E e possui maior especificidade pela fibrina que o t-PA. Entretanto, estudos com b-PA em humanos ainda são limitados (GARDELL *et al.*, 1989; GARDELL *et al.*, 1990; GARDELL *et al.*, 1991). Outro trombolítico é o TNK-t-PA, projetado a partir do melhoramento do t-PA, com tempo de meia vida maior e maior especificidade à fibrina quando comparado ao t-PA. No entanto possui menor afinidade de ligação à fibrina, quando comparados os dois, além da menor afinidade pelo complexo (DD) E, diminuindo as chances de sangramento (KEYT *et al.*, 1994; PAONI *et al.*, 1993; REFINO *et al.*, 1993).

Tabela 1 – Comparativo dos fármacos trombolíticos comercializados

	Alteplase	Tenecteplase	Reteplase	Estreptoquinase	Uroquinase
Origem	t-PA ¹ modificação conformacional	t-PA modificação estrutural	t-PA modificado	Estreptococos beta- hemolíticos do Grupo C de Lancefield	Células renais humana
Especificidade à fibrina	Sim (relativa)	Sim (15 vezes maior que o Alteplase)	Sim (Fraca)	Não	Sim
Tempo de meia vida (inicial)	4 a 5 min	24 ± 5 min	18 ± 5 min	18 min	12 ± 6 min
Principal complicação	Hemorragia	Hemorragia (risco menor que o Alteplase)	Hemorragia	Hemorragia	Hemorragia
Indicação de bula	IAM ² , AVCi ³ , EP ⁴	IAM	IAM	IAM, TVP ⁵ , EP, trombose aguda e subaguda, doença arterial obstrutiva crônica, oclusão de artéria ou veia central da retina	EP
Nome comercial	Actilyse (Br) e Ativase (EUA)	Metalyse	Rapilysin (Europa)	Streptase (produção descontinuada em 11/2017)	Kinlytic (EUA)
Tempo de infusão	90 minutos	5 a 10 segundos	2 minutos	Depende do caso	10 minutos

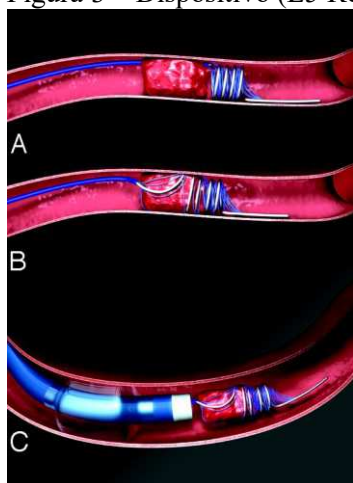
(inicial)					
Eliminação metabólica	Hepática	Hepática	Hepático e renal	Intestinal e renal	Bile e renal
Referência	ACTILYSE (2013)	METALYSE (2013)	RAPILYSIN (2006)	STREPTASE (2014)	KINLYTIC (2008)

t-PA¹: Ativador de plasminogênio tecidual; IAM²: infarto agudo do miocárdio; AVCi³: acidente vascular cerebral isquêmico; EP⁴: embolia pulmonar; TVP⁵: trombose venosa profunda.

Quando ocorre oclusão em grandes vasos cerebrais, artéria basilar e terminal carotídeo, o uso de trombolítico intravenoso de forma isolada pode não ter sucesso na dissolução do trombo (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995; SAQQUR *et al.*, 2007). Uma alternativa para estes casos seria agregar a trombectomia mecânica (Figura 3), também conhecida como MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*), com trombólise intra-arterial, resultando na melhora do prognóstico clínico (GROUP IMS, 2004; SMITH *et al.*, 2005, SMITH *et al.*, 2008).

Há dois grupos de dispositivos para a trombectomia, sendo eles: dispositivos proximais (DPs), incluindo vários cateteres de aspiração, onde a força é aplicada na base do trombo, e os dispositivos distais (DDs) (Figura 3), incluindo dispositivos do tipo caixa, cesta ou em forma de bobina, onde são avançados por fio-guia e microcateter, passam pelo trombo e são desembainhados por trás dele, aplicando a força na parte superior do trombo (GOBIN *et al.*, 2004, SMITH *et al.*, 2005).

Figura 3 – Dispositivo (L5 Retriever) para remoção mecânica do trombo.



Legenda: O cateter é colocado através da artéria femoral, na carótida interna proximal, ou artéria vertebral até o trombo, depois de capturado, este é fixado para sua remoção. Fonte: Smith (2006).

1.7 REABILITAÇÃO

Estima-se que as doenças cerebrovasculares sejam uma das principais causas de incapacidade adquirida em adultos no mundo (MATHERS; LONCAR, 2006).

As sequelas decorrentes do AVC dependem principalmente da área atingida. Caso a obstrução sanguínea ocorra no lado direito, os sinais se apresentarão no lado esquerdo do corpo, como a paralisia dos membros, problemas de visão, perda de memória. Se o lado esquerdo for afetado, além da paralisia do lado direito e perda de memória, também poderá haver comprometimento da fala. Quando houver lesão do tronco cerebral, poderá afetar o corpo de forma bilateral, incapacitando inclusive os movimentos abaixo do pescoço (AMERICAN STROKE ASSOCIATION, 2019).

Dentre as variadas sequelas neurológicas que podem se desenvolver pós-AVC, a depressão se não tratada corretamente e em tempo hábil é considerada um fator predisponente para aumentar a taxa de óbitos dentro deste grupo. Doenças cardiovasculares também são um preditor significativo de morte, importante lembrar que o AVC muitas vezes é desencadeado por doenças cardiovasculares (SALZMAN; SHADER, 1978; RABINS; HARVIS; KOVEN, 1985; MORRIS; ROBINSON; SAMUELS, 1993).

Alguns pontos influenciam para o insucesso da reabilitação pós-AVC, como idade mais avançada, deficiência adquirida antes do AVC, como perda do controle motor e ter um nível de consciência deprimido na admissão hospitalar. No entanto o sexo masculino aparenta ser um preditor de melhor prognóstico (CARVALHO *et al.*, 2011).

O governo brasileiro tem investido na saúde pública não apenas na prevenção e diagnóstico, mas também na reabilitação de pacientes com sequelas provenientes do AVC. A reabilitação nestes casos deve ser iniciada o quanto antes para minimizar as incapacidades. Cada caso é tratado de forma individual conforme a limitação do portador. A “Diretriz de Atenção a Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral”, lançada em 2013 pelo Ministério da Saúde, sugere condutas assistenciais no ambiente hospitalar e ambulatorial. A participação da equipe multidisciplinar é essencial para a reabilitação e reinserção social do paciente. Profissionais de nutrição juntamente com fonoaudiólogos auxiliam o paciente devido a alterações na deglutição, estes últimos terão também participação no estímulo da comunicação. Já fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais estimulam os membros afetados para que o paciente possa retornar a executar suas atividades diárias. Acompanhamento com psicólogos, assim como a presença de assistentes sociais fazem parte da equipe para reabilitação (BRASIL, 2013).

1.8 CUSTOS DO AVC PELO MUNDO

Um estudo global calculou que o AVC custa 33 bilhões de dólares anuais à população mundial, não apenas para os serviços de saúde, mas também com medicamentos e o ainda mais impactante, a interferência na produtividade (ALBERTI *et al.*, 2009). Entretanto, existem grandes diferenças com relação aos custos nos diversos países (Tabela 2).

Uma pesquisa realizada em São Paulo (2006/2007) mostrou que o atendimento hospitalar para um paciente com AVCh e AVCi custa em média R\$ 6.709,24 e R\$ 3.111,67 por paciente, respectivamente. Os maiores investimentos são nos procedimentos cirúrgicos e honorários médicos, seguidos pela internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e então exames de imagem. Por consequência, pacientes que adquiriram uma doença secundária durante a internação acarretaram custos ainda mais elevados (CHRISTENSEN *et al.*, 2008).

Tabela 2 – Média dos custos governamentais relacionados ao tratamento hospitalar do AVC por paciente em diversos países.

País/ano	Tipo de AVC	Custos aproximados (R\$)*	Atendimento	Tipo de análise	Referência
Argentina/2004-2006	AVCh ¹	R\$ 23.701,45	Internação hospitalar	Por paciente	(CHRISTENSEN <i>et al.</i> , 2009)
	AVCi ²	R\$ 7.501,12			
Brasil (SP)/2006-2007	AVCh	R\$ 6.709,24	Internação hospitalar	Por paciente	(CHRISTENSEN <i>et al.</i> , 2008)
	AVCi	R\$ 3.111,67			
Espanha/2012	Ambos	R\$ 33.137,83	Atendimento global ³	Por paciente (anual)	(ALVAREZ-SABÍN <i>et al.</i> , 2017)
Estados Unidos/2008-2010	Ambos	R\$ 244.963,07	Internação hospitalar	Por paciente (anual)	(SONIG <i>et al.</i> , 2016)
Itália/2003-2007	AVCh	R\$ 23.583,13	Atendimento global	Por paciente (anual)	(BOTTACCHI <i>et al.</i> , 2012)
	AVCi	R\$ 19.006,80			
Turquia/2007	Ambos	R\$ 2.651,84	Internação hospitalar	Por paciente	(ASIL <i>et al.</i> , 2011)

*Os valores foram convertidos em reais (R\$), tendo como base o ano em que foi divulgada a pesquisa (BANCO CENTRAL DO BRASIL, 2017).

AVCh¹: acidente vascular cerebral hemorrágico; AVCi²: acidente vascular cerebral isquêmico; atendimento global³: engloba todo o tratamento durante internação hospitalar, além de custos indiretos com tratamento pós-alta hospitalar, com reabilitação e prevenção.

1.9 PROGRAMA NACIONAL AVC

Em 2008, com o intuito de promover a educação, cuidados, pesquisa e tratamentos relacionados ao AVC, foi criada no Brasil a Rede Brasileira de AVC. O projeto piloto foi em Porto Alegre-RS, destacando-se satisfatoriamente. As instituições de saúde que aderem ao programa são beneficiadas com subsídio para a compra de alteplase, com isto o custo do medicamento fica menor para o paciente. Desde 2012 começou a ser importado alteplase de 10 e 20 mg, o qual anteriormente era comercializado apenas na apresentação de 50 mg, oferecendo mais opções para o tratamento (MARTINS *et al.*, 2013).

Com o sucesso do projeto piloto da Rede de AVC, em 2012 o Ministério da Saúde instituiu a Portaria nº 665, que normatiza e criteriza ambientes hospitalares como Centros de Atendimento de Urgência aos Pacientes com AVC/SUS. Esta legislação dispõe sobre a infraestrutura e equipe multidisciplinar necessária para dar apoio ao paciente, regulamentando as instituições para aderirem ao programa de incentivo do governo de cuidados a população que sofre um AVC (BRASIL, 2012).

Os estabelecimentos de saúde podem se credenciar ao programa federal “Linha de cuidado do AVC” na Rede de Atenção às Urgências e Emergências (RUE), desde que haja o cumprimento da legislação vigente. Os centros de atendimento de urgência podem ser classificados como Tipo I, Tipo II ou Tipo III. Em grau crescente, o Tipo III possui maior amplitude de serviços e infraestrutura, além de respeitar os critérios dos Tipos I e II, fornece uma assistência ainda mais completa (BRASIL, 2012).

Entre hospitais de referência ou de retaguarda para a assistência ao AVC, o Brasil conta atualmente (Jan/2019) com 163 unidades de saúde credenciadas a Rede Brasil AVC, em 2017 eram apenas 77 unidades. Santa Catarina possui 6 hospitais da rede de cuidados AVC, 3 destes estão localizados em Joinville, os demais em Blumenau, Jaraguá do Sul e Florianópolis (REDE BRASIL AVC, 2019).

Jaraguá do Sul possui uma população estimada em 170.000 habitantes (IBGE, 2017). Em 2015 um hospital filantrópico da cidade se credenciou no programa federal da linha de cuidados AVC (U-AVC Integral). Esta instituição atualmente conta com 217 leitos, atende em média 80% de pacientes pelo SUS, em suas diversas especialidades, sendo 10 leitos exclusivos para pacientes com AVC.

Para acompanhamento pós-alta, a Secretaria de Saúde de Jaraguá do Sul, que atende também municípios vizinhos como Massaranduba, Schoereder, Guaramirim, Corupá, conta com 3 médicos neurologistas, sendo um deles neuropediatra, 2 fonoaudiólogas e clínicas de fisioterapias conveniadas. O agendamento das consultas é de acordo com a criticidade do quadro do paciente, justificada pelo médico. O serviço de psicologia não é ofertado pelo município.

1.10 FARMACOECONOMIA

As tomadas de decisões referentes à terapia medicamentosa, inicialmente eram avaliadas conforme aspectos clínicos, baseado-se apenas na segurança e eficácia do tratamento. Hoje em dia observa-se a importância da avaliação econômica do tratamento (TRASK, 2011).

A farmacologia possui diversas subdivisões, sendo as mais atuais: farmacogenômica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia. Esta última está atrelada aos custos e benefícios dos fármacos, o que pode gerar atritos quando argumentado que se esta atribuindo valor monetário a saúde, no entanto este ramo é fundamental e necessário no momento de licenciamento de fármacos (RANG *et al.*, 2011).

Os custos na área da saúde têm sido visto pelos economistas como um dos alvos para o uso racional financeiro do dinheiro público, principalmente os gastos com o plano terapêutico, que pode ser ajustado e manter a qualidade do tratamento ao paciente (WALLEY; DAVEY, 1995).

As análises farmacoeconômicas podem ser mensuradas através dos resultados clínicos, econômicos e humanísticos, podendo ser classificada na análise de minimização de custos (avaliado apenas os custos isoladamente), custo-benefício (avaliado os custos e consequências), custo-efetividade (avaliado a opção terapêutica e resultados clínicos – por exemplo, anos de vida, mortalidade), custo-utilidade (leva em consideração a qualidade de vida) (SECOLI *et al.*, 2005; PFIZER, 2019).

A introdução de novas tecnologias aliada aos custos crescentes na área da saúde faz com que a análise terapêutica com maior custo-benefício seja continuamente estudada, visto a amplitude de opções para diversos tratamentos, auxiliando efetivamente as tomadas de decisões nos planos terapêuticos ajustado a realidade de cada cultura (SECOLI *et al.*, 2005; PFIZER, 2019).

1.11 HIPÓTESE DO ESTUDO

No Brasil há poucos estudos disponíveis sobre os custos diretos e indiretos para a saúde pública. Por exemplo, o tratamento de um paciente com uso de trombolítico pode ter um valor maior na internação hospitalar, porém supõe-se que diminua os custos indiretos devido à ação de minimizar as sequelas e otimizar a reabilitação (ARAÚJO *et al.*, 2010).

Foram compilados dados dos pacientes que fizeram uso de trombolítico no período estudado e traçado o perfil deste grupo. Paralelamente foram levantados dados financeiros da unidade AVC, contabilizando o custo de um paciente com AVC para o SUS e o subsídio repassado pelo governo a instituição de saúde.

Através da exposição de dados relativos ao AVC e seu impacto econômico, pretende-se contribuir com pesquisas na área da saúde, para que o custo-benefício e custo-efetividade sejam priorizados, de modo a introduzir estratégias de prevenção e tratamento de AVC no país.

Considerando que a farmacoeconomia é regida pelo sucesso do tratamento do paciente, quanto mais estudos forem divulgados melhor será o cruzamento de informações para melhoria nos protocolos de saúde, resultando em um significativo impacto econômico positivo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o impacto econômico da utilização do alteplase e melhora do prognóstico dos pacientes de um hospital da região norte de Santa Catarina, referência em neurologia e AVC, analisar os custos da unidade AVC do mesmo. Sendo assim, este estudo se propõe a analisar se o diagnóstico correto e tratamento direcionado em tempo hábil, proporcionaria melhor prognóstico ao paciente e conseqüentemente menor custo ao SUS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar o perfil da Unidade AVC, com o seu fluxo de pacientes, relatando o número de internações, tempo de permanência, faixa etária e óbitos, de janeiro de 2015 a dezembro de 2017;
- Analisar dados financeiros relativos a pacientes com diagnóstico de AVC internados no estabelecimento de saúde estudado;
- Definir os custos diretos ao SUS do hospital com relação aos pacientes com diagnóstico de AVC que receberam ou não tratamento trombolítico com alteplase;
- Comparar a média do custo por paciente com AVC e o subsídio governamental para o tratamento deste;
- Descrever o tempo do início dos sintomas para administração de alteplase;
- Relatar a quantidade de pacientes que utilizaram alteplase no Hospital filantrópico de Jaraguá do Sul-SC num período de 3 anos;
- Relatar o perfil dos pacientes trombolisados, como sexo e idade.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

O desenho do estudo é analítico, transversal, quantitativo e descritivo. O trabalho foi desenvolvido de forma híbrida: em um momento foram analisados os custos retroativos relacionados a pacientes que sofreram um AVC (2015-2017) e em outro momento foi analisado a utilização do alteplase neste período.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Os dados analisados foram obtidos a partir de um hospital filantrópico de grande porte, localizado na cidade de Jaraguá do Sul-SC com 237 leitos (ano 2018), credenciado ao programa do governo Rede de Cuidados AVC, composta por 10 leitos exclusivos para pacientes com suspeita ou diagnosticados com AVC e com equipe multiprofissional para a assistência destes.

3.3 COLETA DOS DADOS

A pesquisa foi realizada a partir do fornecimento de dados que foram previamente analisados e apresentados em reunião interna da instituição, em anexo ata da reunião descrita (Apêndice 1), ou seja, os dados utilizados neste trabalho foram adquiridos de forma secundária, não necessitando de aprovação do comitê de ética. Estes dados apresentados foram coletados junto ao setor financeiro de auditoria de contas do SUS, com apoio técnico do setor de Tecnologia de Informação da instituição para compilação dos dados, com base nos pacientes diagnosticados com AVCi ou AVCh no período entre janeiro de 2015 e dezembro de 2017. A pesquisa foi realizada no sistema interno TASY, através do código internacional de doenças (CID) para AVC. Para a coleta de informações, não houve restrição de sexo nem idade, uma vez que pacientes menores de 18 anos não foram diagnosticados com AVC.. Não houve consulta a prontuário ou questionamento aos pacientes.

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Para os custos diretos foram considerados os valores das despesas hospitalares, englobando atendimento multiprofissional, composto por serviços de enfermagem, fonoaudiologia, fisioterapia, psicologia, farmácia, nutrição, terapia ocupacional, serviço social, diária do leito, fornecimento de medicamentos e suplementos nutricionais, exames laboratoriais e de imagem.

A utilização de alteplase foi contabilizada mensalmente e anualmente, assim como seu custo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente uma das principais aplicações da farmacoeconomia na prática clínica é auxiliar na tomada de decisões clínicas e políticas, avaliando os custos iniciais do tratamento e seu desfecho, mostrando o caminho para a satisfação do setor de saúde e paciente.

O atendimento em unidades especializadas em AVC traz benefícios ao paciente, como o aumento do índice de sobrevivência, retorno às atividades e menor incapacitância como seqüela, ou seja, resultando em um melhor prognóstico (WOJNER-ALEXANDROV *et al.*, 2005).

A análise de 2015 a 2017 mostra o número de pacientes internados anualmente (sem discriminação de pacientes reincidentes) e as respectivas médias mensais (Tabela 3). Como pode ser observado, o tempo de permanência diminuiu, houve uma queda sutil no número de óbitos e a faixa etária se manteve dentro do grupo de idosos. Este grupo de pacientes acima de 60 anos é geralmente o maior público neste caso, fato confirmado por outros estudos (CARVALHO *et al.*, 2011).

Tabela 3 – Dados anuais da unidade AVC

Ano	Número de internações	Média mensal de internações	Tempo médio de permanência (dias)	Óbitos na Unidade AVC	Média faixa etária (anos)
2015	279	23	9	9 (3,2%)	68
2016	362	30	6,5	10 (2,8%)	62
2017	324	27	6	7 (2,2%)	61

Fonte: Autora.

Os custos com os pacientes são amplos, nele são inclusos, medicação utilizada, serviço de enfermagem e hotelaria (Tabela 4).

Tabela 4 – Valores contabilizados na unidade AVC

Ano	Média do honorário médico faturado	Média total dos custos da internação (por paciente)	Média mensal do faturamento	Valor total anual faturado
2015	R\$ 72,33	R\$ 590,27	R\$ 13.723,72	R\$ 164.684,66
2016	R\$ 71,43	R\$ 638,38	R\$ 17.758,00	R\$ 213.096,04

2017	R\$ 69,93	R\$ 587,66	R\$ 15.866,89	R\$ 190.402,69
-------------	-----------	------------	---------------	----------------

Fonte: Autora.

O valor do ‘pacote’ para o tratamento de AVC por paciente é de 398,83 e do honorário médico de 64,38 para o tratamento de 7 dias. Caso o faturamento final do paciente ultrapasse o valor subsidiado pelo governo, o hospital arca com as despesas. Um estudo realizado em 2016/2017 no hospital municipal São José (Joinville-SC), confirmou esta discrepância onde constatou um prejuízo anual em torno de R\$ 700.000,00 (SAFANELLI, 2018).

Os hospitais credenciados na Rede AVC recebem subsídio para a aquisição de alteplase, ou seja, estes hospitais ganham um desconto na compra deste medicamento. Durante os anos estudados o valor de compra foi de R\$ 835,00 (valor já com desconto) por unidade de Actilyse 50 mg (padronizado no hospital). Cada paciente utiliza normalmente 2 unidades, devido ao peso, sendo a dose recomendada de 0,9 mg/kg (dose máxima 90 mg). Por exemplo, um paciente com 70 kg utilizaria 63 mg (o restante do medicamento é descartado, pois sua estabilidade após diluído é de 24 horas), resultando em um acréscimo de R\$ 1.670,00 por paciente.

O hospital credenciado também recebe do governo uma taxa anual de R\$ 90.489,58, como uma forma de incentivo, sendo destinado a compra do alteplase, exames de imagem e laboratorial e gastos extras .

Durante o período de 3 anos estudado neste trabalho, apenas 11 pacientes satisfizeram os critérios necessários para que recebessem alteplase. A maior utilização de alteplase foi observada em 2017, quando 9 pacientes foram trombolisados. Já nos dois primeiros anos analisados foi utilizado alteplase em apenas 1 paciente por ano. Dentre estes pacientes houveram 2 óbitos e 3 pacientes declararam ser AVC recorrente. Em todos os pacientes que receberam alteplase, na alta médica foram observadas melhora dos sintomas e em alguns casos a regressão total dos sintomas, confirmando os resultados obtidos por Brott (1996) que mostram que os pacientes trombolisados apresentam melhor prognóstico.

Estudos mostram que pacientes tratados com o trombolítico tiveram 30% menos chance de desenvolver sequelas, ou ao menos apresentaram redução nas sequelas, porém houve um aumento de hemorragia intracerebral neste grupo, reação adversa mais comum no uso desta substância (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995).

Segundo Sylaja e colaboradores (2007) a taxa de risco de hemorragia intracraniana (HIC) é de 4,7%. Se o indivíduo for idoso e fizer uso de ácido acetilsalicílico às chances de complicações decorrentes da trombólise (hemorragia) aumentam (LARRUE *et al.*, 2001).

A problemática de o tratamento ser tempo-dependente é que muitos pacientes chegam a unidades de emergência fora da janela terapêutica (MANIVA; FREITAS, 2012). O tempo para

administração do medicamento foi entre 1 hora e 14 minutos a 5 horas, conforme apresentado na Figura 4 (para 1 paciente não foi relatado o tempo do início dos sintomas). Em 2008 o *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) III publicou dados que ampliam a janela de tratamento com o trombolítico para 4,5 horas após o início dos sintomas (HACKE *et al.*, 2008).

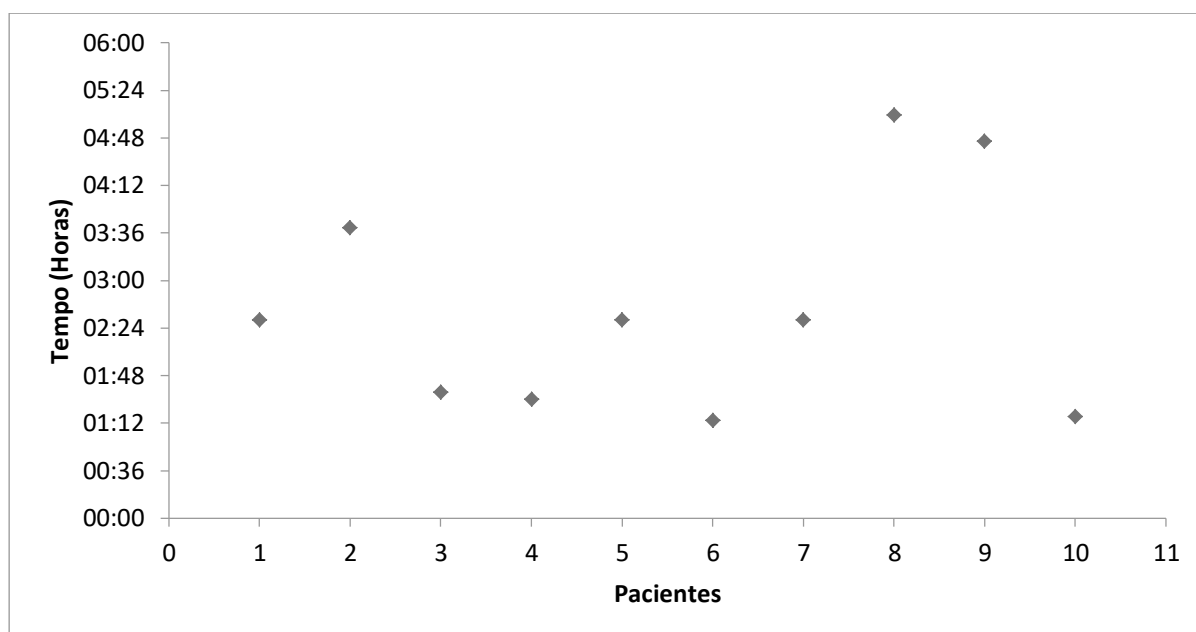
Uma pesquisa realizada no Brasil mostrou que o tempo médio para admissão hospitalar após o início dos sinais e sintomas do AVC é de 13 (3,8 - 32,5) horas (CARVALHO *et al.*, 2011). O meio de locomoção até o hospital pode interferir neste tempo, sendo que o serviço de ambulância tende a chegar mais cedo do que o automóvel particular. Além disso, observa-se que pacientes trazidos de ambulância são atendidos pelos médicos com mais rapidez, pressupondo-se que seja devido a comunicação entre o serviço de transporte e equipe hospitalar. Cabe ressaltar que em 40% dos casos a busca por uma unidade de saúde é motivada por terceiros (BRATINA, *et al.*, 1995; KOTHARI, *et al.*, 1999; LACY *et al.*, 2001).

Além disso, há casos de falha no acesso e rapidez nos exames laboratoriais e de imagem preliminares, necessários para a trombolização, seja por desinformação da equipe profissional ou alta demanda para atendimento (MANIVA; FREITAS, 2012).

Os pacientes trombolizados foram somente 0,4% em 2015, 0,3% em 2016 e 2,8% em 2017. Como o uso do alteplase cresceu no último ano analisado neste estudo, pode-se inferir que este aumento foi devido à prática e conhecimento da equipe hospitalar e que provavelmente este número continuará a aumentar. Em um estudo realizado em Fortaleza, 79% dos pacientes diagnosticados com AVCi ou TIA receberam antiplaquetários diversos, e apenas 1% dos pacientes com AVCi realizaram a trombólise. Embora este seja considerado um valor baixo, apenas estes pacientes estavam aptos a receber o trombolítico (CARVALHO *et al.*, 2011).

Felizmente em alguns países como EUA e Canadá este número vem crescendo, devido a programas educacionais direcionados a melhorias no diagnóstico e tratamento (WOJNER-ALEXANDROV *et al.*, 2005; YIP; DEMAERSCHALK, 2007). Nos EUA, em 2005 1,4% dos pacientes com AVCi receberam o trombolítico, já em 2009 esse índice praticamente duplicou, 3,7% receberam o trombolítico. Fatores como incentivo financeiro, certificação de centros primários de AVC, padronização do tratamento agudo do AVC e campanhas das diretrizes da AHA podem ter contribuído para este aumento (ADEOYE *et al.*, 2011). No Canadá a taxa de utilização de alteplase também é de 1,4% com o objetivo de crescimento da taxa para 20% (YIP; DEMAERSCHALK, 2007).

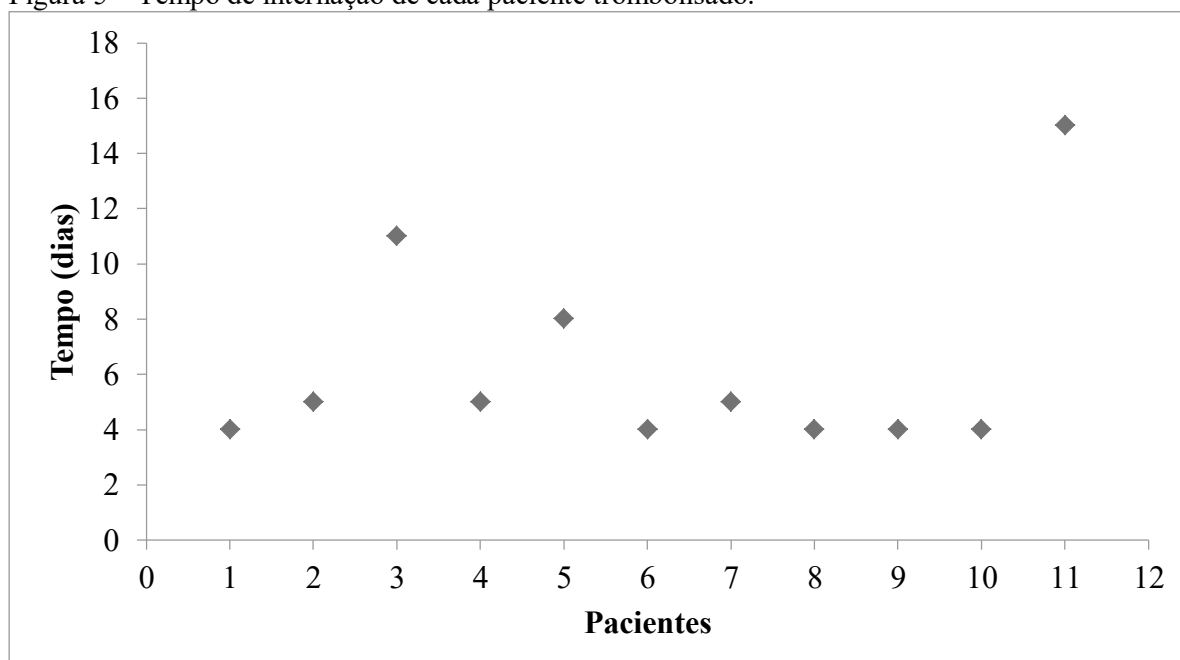
Figura 4 – Tempo entre os sintomas e administração de alteplase.



Legenda: Cada ponto representa o momento em que os pacientes com AVC receberam o alteplase após o início dos sintomas de 2015 a 2017 no Hospital da região norte de Santa Catarina. Fonte: Autora.

O tempo médio de hospitalização conforme apresentado na Figura 5 foi entre 4-5 dias (3 pacientes extrapolaram esta média, ficando 8, 11 e 15 dias, respectivamente - sem qualquer semelhança entre eles).

Figura 5 – Tempo de internação de cada paciente trombolisado.

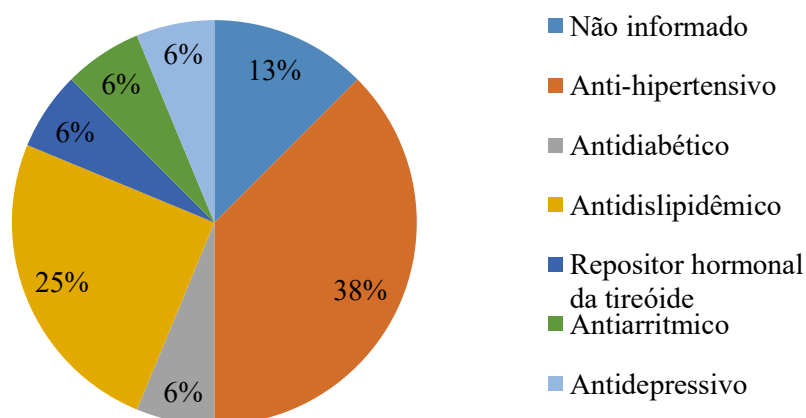


Legenda: Cada paciente está representado por um ponto no gráfico e seu respectivo tempo de internação, de 2015 a 2017 no hospital da região norte de Santa Catarina. Fonte: Autora.

Com relação aos fármacos utilizados pelos pacientes que receberam alteplase, anterior ao evento isquêmico cerebral, foi constatado que 38% faziam uso de anti-hipertensivo, corroborando estudos quanto a doenças pré-existentes, sendo hipertensão o maior fator de risco para o AVC

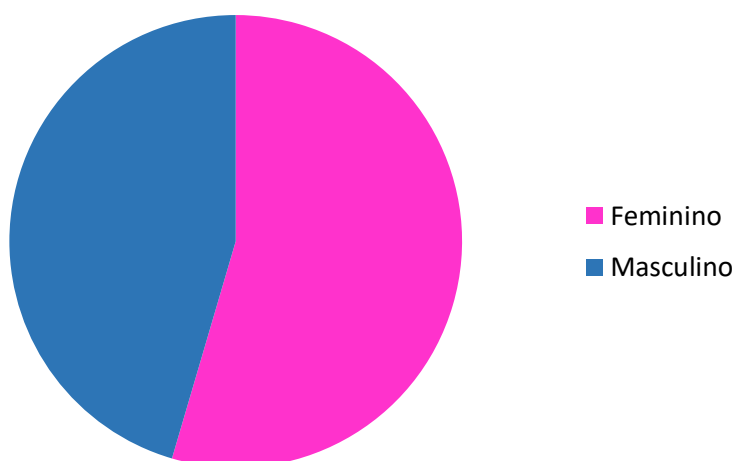
(CARVALHO *et al.*, 2011; ALMEIDA, 2012), 25% antidislipidêmico, 13% não foi informado, e igualmente 6% faziam uso de antidiabético, repositor hormonal da tireoide e antiarrítmico (Figura 6). Discretamente o público feminino foi maior (Figura 7), esta modesta diferença também é vista no trabalho de Almeida (2012). A média de idade foi de 62 anos (45 – 82 anos), corroborando com o estudo de Pontes-neto *et al.* (2008), onde o público que tiveram AVC é a população acima de 40 anos.

Figura 6 – Medicamentos utilizados pré-AVC por pacientes que receberam alteplase no período de 2015 a 2017, no hospital da região norte de Santa Catarina.



Fonte: Autora.

Figura 7 – Sexo predominante dentre os pacientes que receberam alteplase de 2015 a 2017, no hospital da região norte de Santa Catarina.



Fonte: Autora.

Se for analisado apenas a minimização de custos, a utilização de alteplase parece inviável, devido ao seu valor consideravelmente alto, porém analisando custo-benefício e custo-efetividade,

observamos que este ‘gasto’ adicional proporciona menores custos na reabilitação e ganhos na qualidade e anos de vida (BROTT, 1996; FAGAN *et al.*, 1998; SANDERCOCK *et al.*, 2004).

Um estudo realizado nos EUA estimou que se os pacientes com AVCi fossem trombolisados, aumentando a proporção para 4%, 6%, 8%, 10%, 15% ou 20% a economia de custos seria aproximadamente de \$ 15, \$ 22, \$ 30, \$ 37, \$ 55 e \$ 74 milhões de dólares, respectivamente (DEMAERSCHALK; YIP, 2005). Tal economia seria relevante aos cofres públicos, e seria necessário visualizar o elo que esta economia faria com a qualidade de vida do paciente, onde a diminuição de custos com o tratamento estaria relacionada a um melhor desfecho clínico.

Muito ainda precisa ser feito para que seja alcançada satisfação no tratamento do AVC, o primeiro passo seria o interesse governamental, obtendo uma consciência financeira de que o tratamento eficaz seria favorável não só ao paciente, mas também aos cofres públicos.

A partir de então destaca-se a importância da divulgação em mídias como televisão, rádio e redes sociais sobre os sintomas e a importância de procurar um estabelecimento de saúde. Outro fator a ser priorizado é o abastecimento dos hospitais com insumos farmacêuticos, materiais médicos hospitalares e equipamentos para exames, para que não haja falta destes elementos, facilitando o diagnóstico e tratamento correto. Além do treinamento contínuo da equipe hospitalar, otimizando o direcionamento à trombólise.

Neste trabalho não foi dado ênfase a trombectomia aliada a trombólise, mas sem dúvida este é um procedimento muito importante para o sucesso no tratamento, e que deve ser incentivado (NAKIRI, 2017).

5 CONCLUSÃO

Contrastando as despesas apresentadas, vimos que geralmente o valor que o governo destina para o tratamento de um paciente com AVC não é suficiente, e a situação agrava se houver intercorrências durante a hospitalização, onde seja necessário a intervenção de outras especialidades ou prolongação no tempo de tratamento.

Neste trabalho observou-se a baixa utilização de alteplase. A estreita janela terapêutica do alteplase pode fazer com que muitos casos sejam inviáveis de serem trombolisados, mas supõe-se que existam mais pacientes com perfil para a administração deste medicamento, do que realmente acontece. Isto se deve a desinformação a respeito da criticidade do caso pela equipe hospitalar que recebe o paciente, e então quando o paciente chega às mãos do médico especialista já não há muito a ser feito.

O uso de alteplase pode aumentar o faturamento, porém minimiza os custos indiretos, devido a melhor recuperação e sequelas mais brandas. Pacientes com sequelas do AVC, muitas vezes acabam sendo excluídos do mercado de trabalho, devido a sua incapacitância, tornando-se beneficiários do INSS ou aposentando-se, casos extremamente desfavoráveis aos cofres públicos.

Logo, pode-se concluir que o uso de trombolítico pode trazer uma economia favorável ao governo, devendo então ser mais divulgado e investido em treinamentos para a equipe clínica ter mais confiança quanto a sua utilização.

5.1 PERSPECTIVAS

Este trabalho será entregue a diretoria clínica do hospital, para maior conscientização da importância dos cuidados ao paciente com AVC, disseminando este conhecimento entre os profissionais de saúde, para maior capacitação e direcionamento ao tratamento correto.

Os dados apresentados neste trabalho são a base para o aprofundamento dos dados relacionados aos pacientes com AVC e sua relação com o SUS.

Enquanto os custos diretos foram apresentados, seria interessante a continuação do estudo com os custos indiretos, buscando dados junto ao INSS, para verificar a taxa de pessoas que são retiradas do mercado de trabalho após o AVC devido a incapacidades adquiridas.

Ainda junto a equipe multidisciplinar seria interessante aplicar um questionário para avaliar o nível de preparação e conhecimento para que seja possível a aplicação do alteplase.

A divulgação sobre os sinais e sintomas do AVC precisa ser ampliada, a fim de atingir grande parte da população, principalmente os mais leigos, para que cheguem ao hospital dentro da janela terapêutica. Muito trabalho ainda pode ser feito para destacar a importância do AVC, e principalmente a conscientização da população e equipe hospitalar quanto a criticidade do caso.

O Brasil precisa de mais estudos nesta área, só assim poderá ser traçado metas para a diminuição da incidência de casos.

6 REFERÊNCIAS

A HAJJAR, K. *et al.* Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. **J Clin Invest**, [S.l.], v. 80, n. 6, p. 1712-1719, dez. 1987. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3119664>. Acesso em: 19 jun. 2019.

ACTILYSE: Alteplase. Alemanha: Boehringer Ingelheim Pharma, 2013. Bula de remédio.

ACTIVASE: Alteplase. Califórnia: Genetech, 2018. Bula de remédio.

ADAMS, H. P. Jr. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **Stroke**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 35-41, jan. 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678184>. Acesso em: 19 jun. 2019.

ADEOYE, O. *et al.* Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. **Stroke**, [S.l.], v. 42, n. 7, p. 1952-5, jun. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636813>. Acesso em: 19 jun. 2019.

ALBERTI, K.G. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, And Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, [S.l.], v. 120, n. 16, p.1640-5, out. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654>. Acesso em: 03 maio 2019.

ALMEIDA, S.R.M. Análise epidemiológica do Acidente Vascular Cerebral no Brasil [editorial]. **Rev. Neurociênc.**, São Paulo, v. 20, n. 4, p.481-2, jan. 2012. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2012/RN2004/editorial%2020%2004/edSara.pdf>. Acesso em: 20 maio 2019.

ALVAREZ-SABÍN, J. *et al.* Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. **Eur. J. Health Econ.**, [S.l.], v.18, n. 4, p.1-10, maio 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084749>. Acesso em 30 maio 2019.

AMERICAN STROKE ASSOCIATION. **About Stroke**: stroke is the no. 5 cause of death and leading cause of disability in the United States. Dallas (TX), 2019. Disponível em: http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/About-Stroke_UCM_308529_SubHomePage.jsp. Acesso em: 01 maio 2017.

ARAÚJO, D.V. *et al.* Análise de custo-efetividade da trombólise com alteplase no Acidente Vascular Cerebral. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 95, n. 1, p.12-20, jul. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001100003. Acesso em: 05 maio 2019.

ASIL, T. *et al.* Cost of acute ischemic and hemorrhagic stroke in Turkey. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, [S.l.], v. 113, n. 2, p.111-4, fev. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036465>. Acesso em: 07 maio 2019.

BOEHRINGER INGELHEIM. **Nossa História**. [S.l.], 2019. Disponível em: <https://www.boehringer-ingelheim.com.br/quem-somos/nossa-historia/historia>. Acesso em: 26 maio 2019.

BOTTACCHI, E. *et al.* The cost of first-ever stroke in Valle d'Aosta, Italy: linking clinical registries and administrative data. **BMC Health Serv. Res.**, [S.l.], v. 12, n. 1, p.360-372, out. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507771/>. Acesso em: 09 abr. 2019.

BRASIL. Banco Central do Brasil. **Conversão de moedas**. [S.l.], 2017. Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>. Acesso em: 01 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. **Acidente vascular cerebral (AVC)**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/acidente-vascular-cerebral-avc>>. Acesso em: 17 abr. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_acidente_vascular_cerebral.pdf. Acesso em: 02 abr. 2017.

BRASIL. **Portaria nº 665, de 12 de abril de 2012**. Dispõe sobre os critérios de habilitação dos estabelecimentos hospitalares como Centro de Atendimento de Urgência aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), institui o respectivo incentivo financeiro e aprova a Linha de Cuidados em AVC. Brasília, DF, 13 abr. 2012. n. 72, Seção 1, p. 35. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/PRT0665_12_04_2012.html. Acesso em: 17 abr. 2017.

BRATINA, P. *et al.* Current Emergency Department Management of Stroke in Houston, Texas. **Stroke**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.409-414, mar. 1995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7886715>. Acesso em 20 Jun 2019.

BROTT, T. Thrombolysis for stroke. **Arch. Neurol.**, [S.l.], v. 53, n. 12, p.1305-6, 1 dez. 1996. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/594369>. Acesso em: 26 maio 2019.

CAMIOLO, S.M.; THORSEN, S.; ASTRUP, T. Fibrinogenolysis and fibrinolysis with tissue plasminogen activator, urokinase, streptokinase-activated human globulin, and plasmin. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, [S.l.], v. 138, n. 1, p.277-80, 1 out. 1971. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5125527>. Acesso em: 4 maio 2019.

CARVALHO, J.J.F. *et al.* Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil. **Stroke**, [S.l.], v. 42, n. 12, p.3341-6, nov. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052521>. Acesso em: 07 maio 2019.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. **Lancet**, v. 349, n. 9066, p. 1641-9, jun. 1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186381>. Acesso em: 10 maio 2019.

CDC. **Stroke drops to fourth leading cause of death in 2008: life expectancy declines slightly according to latest CDC deaths report**. [S.l.], 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r101209.html>. Acesso em: 29 mar. 2017.

CDC. **Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database, released 2015**. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. [S.l.], 2017. Disponível em: <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>. Acesso em: 30 mar. 2017.

CHRISTENSEN, M.C. *et al.* Acute treatment costs of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Argentina. **Acta Neurol. Scand.**, [S.l.], v. 119, n. 4, p.246-253, abr. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771525>. Acesso em: 06 abr. 2019.

CHRISTENSEN, M.C. *et al.* Acute treatment costs of stroke in Brazil. **Neuroepidemiology**, [S.l.], v. 32, n. 2, p.142-149, 17 dez. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088487>. Acesso em: 07 maio 2019.

DEMAERSCHALK, B.M.; YIP, T.R. Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. **Stroke**, [S.l.], v. 36, n. 11, p.2500-3, nov. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224087>. Acesso em: 20 maio 2019.

DIRNAGL, U.; IADECOLA, C.; MOSKOWITZ, M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. **Trends Neurosci.**, [S.l.], v. 22, n. 9, p.391-397, set. 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441299>. Acesso em: 19 jun. 2019.

FAGAN, S.C. *et al.* Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. **Neurology**, [S.l.], v. 50, n. 4, p.883-90, abr. 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9566367>. Acesso em: 21 jun. 2019.

FOROUZANFAR, M.H. *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, [S.l.], v. 386, n. 10010, p.2287-2323, dez. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364544>. Acesso em: 12 jun. 2019.

GARCÍA RODRIGUEZ, L.A. *et al.* Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: A UK primary care study. **Neurology**, [S.l.], v. 76, n. 8, p.740-6, jan. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270415>. Acesso em 25 mar. 2019.

GARDELL, S.J. *et al.* Effective thrombolysis without marked plasminemia after bolus intravenous administration of vampire bat salivary plasminogen activator in rabbits. **Circulation**, [S.l.], v. 84, n. 1, p.244-253, jul. 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1905593>. Acesso em: 17 maio 2019.

GARDELL, S.J. *et al.* Isolation, characterization, and cDNA cloning of a vampire bat salivary plasminogen activator. **J. Biol. Chem.**, E.U.A, v. 264, n. 30, p.17947-52, out. 1989. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2509450>. Acesso em: 10 jul. 2019.

GARDELL, S.J. *et al.* Vampire bat salivary plasminogen activator is quiescent in human plasma in the absence of fibrin unlike human tissue plasminogen activator. **Blood**, Washington, v. 76, n. 12, p.2560-4, dez. 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124935>. Acesso em 4 jun. 2019.

GARRITANO, C.R. *et al.* Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S.l.], v. 98, n. 6, p.519-27, abr. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2012000600007&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 19 jun. 2019.

GILLIS, J.C. *et al.* Alteplase: A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Acute Myocardial Infarction. **Drugs**, [S.l.], v. 50, n. 1, p.102-36, jul. 1995. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199550010-00008>. Acesso em: 11 abr. 2019.

GOBIN, Y.P. *et al.* MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. **Stroke**, [S.l.], v. 35, n. 12, p.2848-2854, dez. 2004. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000147718.12954.60>. Acesso em: 05 jun. 2019.

GROUP IMS. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the interventional management of stroke study. **Stroke**, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 904-11, abr. 2004.

HACKE, W. *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. **N. Engl. J. Med.**, [s.l.], v. 359, n. 13, p.1317-29, set. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815396>. Acesso em: 11 abr. 2019.

HENRIQUES, I. Cardioembolismo cerebral - acidente vascular cerebral cardioembólico. **Acta Med. Port.**, Portugal, v. 10, n. 8-9, p. 597-602, ago./set.. 1997. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/2457>. Acesso em: 19 maio 2019.

HINSON, H.E.; HANLEY, D.F.; ZIAI, W.C. Management of intraventricular hemorrhage. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.**, E.U.A, v. 10, n. 1, p.73-82, mar. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138489/>. Acesso em: 30 maio 2019.

HOFFMEISTER, H.M. *et al.* Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: comparison of procoagulant effects of streptokinase and alteplase regimens with focus on the kallikrein system and plasmin. **Circulation**, [S.l.], v. 98, n. 23, p.2527-33, dez. 1998. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.98.23.2527>. Acesso em 24 maio 2019.

HOYLAERTS, M. *et al.* Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. **J. Biol. Chem.**, Bélgica, v. 257, n. 6, p.2912-9, nov. 1981. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7199524>. Acesso em: 12 jun. 2019.

IBGE. **Cidades**. [S.l.], 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/jaragua-do-sul/panorama>. Acesso em: 20 ago. 2017.

JØRGENSEN, H. *et al.* Stroke in patients with diabetes. The copenhagen stroke study. **Stroke**, [S.l.], v. 25, n. 10, p.1977-84, out. 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091441>. Acesso em: 11 jun. 2019.

KANNEL, W.B *et al.* Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. **JAMA**, [S.l.], v. 276, n. 15, p.1269-78, out. 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8849757>. Acesso em: 17 maio 2019.

KEYT, B.A. *et al.* A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [S.l.], v. 91, n. 9, p.3670-3674, abr. 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC43643/>. Acesso em: 11 abr. 2019.

KINLYTIC: Uroquinase. Arizona: ImaRx Therapeutics, 2008. Bula de remédio.

- KOTHARI, R. *et al.* Acute Stroke: Delays to Presentation and Emergency Department Evaluation. **Annals Of Emergency Medicine**, [S.l.], v. 33, n. 1, p.3-8, jan. 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>Acesso em 25 Jun 2019
- KRUITHOF, E.K.O.; BAKER, M.S.; BUNN, C.L. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. **Blood**, Washington, v. 86, n. 11, p. 4007-24, dez. 1995. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/86/11/4007.long?sso-checked=true>. Acesso em: 11 maio 2019.
- LACY, Clifton R. *et al.* Delay in Presentation and Evaluation for Acute Stroke. **Stroke**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.63-69, jan. 2001. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01STR.32.1.63>
- LARRUE, V. *et al.* Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). **Stroke**, [S.l.], v. 32, n. 2, p.438-41, fev. 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157179>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- LOPEZ, A.D. *et al.* Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. **Lancet**, [S.l.], v. 367, n. 9524, p.1747-1757, maio 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731270>. Acesso em: 11 jun. 2019.
- LOTUFO, P.A. Stroke is still a neglected disease in Brazil. **São Paulo Med. J.**, [S.l.], v. 133, n. 6, p.457-459, dez. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000600457. Acesso em: 31 maio 2019.
- MANIVA, S.J.C.F.; FREITAS, C.H.A. Uso de alteplase no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico agudo: o que sabem os enfermeiros?. **Ver. Bras. Enferm.**, [S.l.], v. 65, n. 3, p.474-81, jun. 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672012000300012. Acesso em: 11 abr. 2019.
- MARRONE, L.C.P. *et al.* Cardioembolic Sources in Stroke Patients in South of Brazil. **Thrombosis**, [S.l.], v. 2014, p.1-4, 2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/thrombosis/2014/753780/>. Acesso em: 12 abr. 2019.
- MARTINS, S.C.O. *et al.* Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the brazilian experience. **Int. J. Stroke**, [S.l.], v. 8, n. 100, p.106-11, maio 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692595>. Acesso em: 19 abr. 2019.
- MATHERS, C.D.; LONCAR, D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. **PLoS Med.**, [S.l.], v. 3, n. 11, p. 2011-30, nov. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17132052>. Acesso em 5 maio 2019
- METALYSE: Tenecteplase. Alemanha: Boehringer Ingelheim Pharma, 2013. Bula de remédio.
- MILES, L.A.; PLOW, E.F. Binding and activation of plasminogen on the platelet surface. **J. Biol. Chem.**, Califórnia, v. 260, n. 7, p.4303-11, out. 1984. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920216>. Acesso em: 2 jun. 2019.
- MORRIS, P.L.; ROBINSON, R.G.; SAMUELS, J. Depression, introversion and mortality following stroke. **Aust. N. Z. J. Psychiatry**, [S.l.], v. 27, n. 3, p.443-9, set. 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250788>. Acesso em: 12 maio 2019.

NAKIRI, G.S. **Experiência da trombectomia mecânica no tratamento do acidente vascular cerebral agudo em um hospital universitário brasileiro**. 2017. Tese (Doutorado em Investigação Clínica) – Curso de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2017.

NGUYEN, T.H.; WARD, C. Stability characterization and formulation development of alteplase, a recombinant tissue plasminogen activator. *In*: WANG, Y.J.; PEARLMAN, R. (ed.). **Stability and characterization of protein and peptide drugs: case histories**. Nova Iorque: Plenum Press, 1993. p. 91-134.

NORDT, T.K.; BODE, C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine. **Heart**, Alemanha, v. 89, n. 11, p.1358-62, nov. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594904>. Acesso em: 12 mar. 2019.

OPAS/OMS BRASIL. **10 principais causas de morte no mundo**. [S.l.], 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0. Acesso em: 01 dez. 2018.

PAONI, Nicholas et al. A slow clearing, fibrin-specific, PAI-1 resistant variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA). **Thromb. Haemost.**, [S.l.], v. 70, n. 02, p.307-12, ago. 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8236140>. Acesso em: 19 mar. 2019.

PFIZER. **Indústria Farmacêutica: Princípios de Farmacoeconomia**. [S.l.], 2019. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sobre-a-pfizer/industria-farmacaceutica>. Acesso em: 01 jul. 2019.

PONTES-NETO, Octávio Marques et al. Stroke Awareness in Brazil. **Stroke**, [S.l.], v. 39, n. 2, p.292-296, fev. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

PRAGER, N.A. *et al.* Maintenance of patency after thrombolysis in stenotic coronary arteries requires combined inhibition of thrombin and platelets. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S.l.], v. 22, n. 1, p.296-301, jul. 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8509554>. Acesso em: 7 mar. 2019.

RABINS, P.V.; HARVIS, K.; KOVEN, S. High fatality rates of late-life depression associated with cardiovascular disease. **J. Affect. Disord.** [S.l.], v. 9, n. 2, p.165-7, set. 1985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2932490>. Acesso em: 10 mar. 2019.

RANG, H.P. *et al.* O que é farmacologia. *In*: RANG, H.P. *et al.* **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 1-5.

RAPILYSIN: Reteplase. Alemanha: Wacker Biotech, 2006. Bula de remédio.

REDE BRASIL AVC. **Hospitais da Rede Brasil AVC**. Porto Alegre, 2019. Disponível em: <http://www.redebrasilavc.org.br/para-profissionais-de-saude/hospitais-rede-brasil-avc2/>. Acesso em: 20 jan 2019.

REFINO, C. *et al.* A variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA) that, by bolus, has increased potency and decreased systemic activation of plasminogen. **Thromb. Haemost.**, [S.l.], v. 70, n. 2, p. 313-9, ago. 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8236141>. Acesso em: 11 mar. 2019.

REINER, A.P.; BELL, W.R. The fibrinolytic system in man. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 33-81, 1984. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6085039>. Acesso em: 11 mar. 2019.

SALZMAN, C.; SHADER, R.I. Depression in the elderly. I. Relationship between depression, psychologic defense mechanisms and physical illness. **J. Am. Geriatr. Soc.**, [S.l.], v. 26, n. 6, p. 253-60, jun. 1978. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/350938>. Acesso em: 9 abr. 2019.

SAFANELLI, J. Estudo Prospectivo do custo hospitalar do acidente vascular cerebral em um hospital público de Joinville-SC. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente) – Universidade da Região de Joinville, Joinville, 2018.

SANDERCOCK, P. *et al.* Cost-effectiveness of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke assessed by a model based on UK NHS costs. **Stroke**, [S.l.], v. 35, n. 6, p. 1490-7, jun. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105519>. Acesso em: 11 mar. 2019.

SAQQUR, M. *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. **Stroke**, [S.l.], v. 38, n. 3, p. 948-954, mar. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17290031>. Acesso em: 8 abr. 2019.

SECOLI, S.R. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciênc. saúde coletiva**, [S.l.], v. 10, suppl., p. 287-96, dez. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232005000500029&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 28 mar. 2019.

SEIFRIED, E. *et al.* Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. **Thromb. Haemost.**, [S.l.], v. 62, n. 3, p. 497-501, jun. 1989. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2508258>. Acesso em: 11 mar. 2019.

SILVA, M.A.C. **O AVC e o gênero** - perfil do doente com AVC e eventuais diferenças e semelhanças entre os sexos. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Curso de Medicina, Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

SMITH, W.S. *et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi MERCI trial. **Stroke**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 1205-12, abr. 2008. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.497115>. Acesso em: 13 abr. 2019.

SMITH, W.S. *et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. **Stroke**, [S.l.], v. 36, n. 7, p. 1432-8, jul. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961709>. Acesso em: 28 abr. 2019.

SMITH, W.S. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. Results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) Trial, Part I. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, San Francisco, v. 1, n. 1, p. 1177-82, jun. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775259>. Acesso em: 29 abr. 2019.

SOEDA, S. *et al.* Some properties of tissue-type plasminogen activator reconstituted onto phospholipid and/or glycolipid vesicles. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, [S.l.], v. 146, n. 1, p. 94-100, jul. 1987. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3111472>. Acesso em: 11 abr. 2019.

SONIG, A. *et al.* Impact of transfer status on hospitalization cost and discharge disposition for acute ischemic stroke across the US. **J. Neurosurg.**, [S.l.], v. 124, n. 5, p. 1228-37, maio 2016. Disponível em: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/124/5/article-p1228.xml>. Acesso em: 11 abr. 2019.

SOUZA, M.F.M. *et al.* Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. **Arq. Bras. Cardiol.**, [S.l.], v. 87, n. 6, p. 735-40, dez. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001900009. Acesso em 2 abr, 2019.

STEWART, R.J.; FREDENBURGH, J.C.; WEITZ, J.I. Characterization of the interactions of plasminogen and tissue and vampire bat plasminogen activators with fibrinogen, fibrin, and the complex of D-dimer noncovalently linked to fragment E. **J. Biol. Chem.**, [S.l.], v. 273, n. 29, p. 18292-9, jul. 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660794>. Acesso em: 9 maio 2019.

STEWART, R.J.; FREDENBURGH, J.C.; WEITZ, J.I. Mechanism of action of plasminogen activators. **Thromb. Haemost.**, [S.l.], v. 82, n. 08, p. 974-82, 1999.

STREPTASE: Estreptoquinase. Alemanha: CSL Behring, 2014. Bula de remédio.

SYLAJA, P.N. *et al.* Safety outcomes of Alteplase among acute ischemic stroke patients with special characteristics. **Neurocrit. Care**, [S.l.], v. 6, n. 3, p. 181-5, abr. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572861>. Acesso em: 12 jun. 2019.

THE CANADIAN COOPERATIVE STUDY GROUP. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 299, n. 2, p. 53-9, jul. 1978. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/351394>. Acesso em: 11 mar. 2019.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 333, n. 24, p.1581-7, 14 dez. 1995. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199512143332401>. Acesso em: 4 abr. 2019.

TONI, D. *et al.* Does hyperglycaemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? **J. Neurol**, Roma, v. 239, n. 1992, p. 382-6, dez. 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403020>. Acesso em: 22 mar. 2019.

TRASK L. Chapter 1. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L. eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th New York, NY: McGraw-Hill; 2011. Disponível em: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=462§ionid=41100767>. Acesso em: 15 set. 2019.

WALLEY, T. Drugs, money and society. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 343-5, abr. 1995.

WALLEY, T.; DAVEY, P. Pharmacoeconomics: a challenge for clinical pharmacologists. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, [S.l.], v. 40, n. 3, p. 199-202, set. 1995.

WEITZ, J.I.; LESLIE, B.; GINSBERG, J. Soluble fibrin degradation products potentiate tissue plasminogen activator-induced fibrinogen proteolysis. **J. Clin. Inves.**, [S.l.], v. 87, n. 3, p. 1082-90, mar. 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329904/>. Acesso em: 7 abr. 2019.

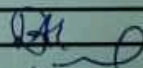
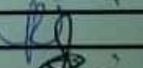
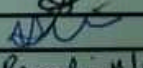
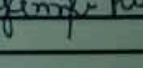

WHO. **Stroke, cerebrovascular accident**. Geneva, 2016. Disponível em: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/. Acesso em: 15 set 2017.

WOJNER-ALEXANDROV, A.W. *et al.* Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). **Stroke**, [S.l.], v. 36, n. 7, p. 1512-8, jul. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961712>. Acesso em: 18 jun. 2019.

YASUDA, T. *et al.* Comparative effects of aspirin, a synthetic thrombin inhibitor and a monoclonal antiplatelet glycoprotein IIb/IIIa antibody on coronary artery reperfusion, reocclusion and bleeding with recombinant tissue-type plasminogen activator in a canine preparation. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 714-22, set. 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117620>. Acesso em: 12 mar. 2019.

YIP, T.R.; DEMAERSCHALK, B.M. Estimated cost savings of increased use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in Canada. **Stroke**, [S.l.], v. 38, n. 6, p.1952-1955, jun. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17478740>. Acesso em: 12 maio 2019.

7 APÊNDICE 1

ATA DE REUNIÃO							
		Data:	30/04/2019	Horário:	10h	Duração:	02:00
Pauta:	Comissão de Farmácia e Terapêutica						
Presentes	Susana Cardoso, Rosemari Splitter, Joana Klein, Jennifer Klein, Danielle Aline Krause, Dra Renata de Oliveira Alberini						
Assuntos	Descrição						
1	Buscopam composto continua pendente na Ti, mas será realizado como forma de alerta para que o médico possa ter a informação de duplicidade de medicações podendo justificar o seu uso e dando continuidade na prescrição.						
2	Dexmedetomidina ainda está pendente os laudos e protocolos. E Joana informou que na tabela da Unimed somente consta da marca União Química, então Susana sugeriu tem um mínimo de estoque da marca União química para estes casos de Unimed.						
3	Alcool Sachê foi lencionado se há necessidade de utilizar e dispensar para todos os processos e medicamentos. Com isso foi sugerido, realizar um parecer da CCIH para que mencionem quando é necessário sua utilização e após reapassar aos setores pertinentes para melhorar o fluxo de dispensação.						
4	Será padronizado duas marcas e modelos para campo envelopado mesa de mayo, pois hoje não temos para o intensificador. Esta sendo realizado teste de marcas e após será ajustado os cadastros e disponibilizando a dispensação de dois modelos conforma suas demanda.						
5	Apresentado os desvio de qualidade: Bolsa de Sangria - a marca não veio individualizado possibilitando a contaminação, realizado a compra imediata para dua substituição. Seringa 60ml bico cateter Therumo enviou com bico melhor do que nosso padrão mas já irão realizar a troca conforme nossa padronização. Tela Marlex 10x10 material de teste que foi realizado em procedimento e será necessário reoperação, esta marca será repovada conforme o teste.						
6	Equipo Fotossensível foi apresentado que hoje não é utilizado conforme a medicação necessária. Será realizado um levantamento de custo perante aos convênios e custo de embalagem ambar para o equipo para a possibilidade de padronização de equipo foto para todas as medicações pertinentes.						
7	Apresentado pela farmacêutica Susana, dados financeiros referente a unidade AVC e perfil do paciente que utilizou Alteplase no período de 2015 a 2017.						
Nomes:							
Danielle Aline Krause							
Rosemari Splitter							
Joana Klein							
Susana W. Cardoso							
Renata de Oliveira Alberini							
Jennifer Klein		