

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP  
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC  
CURSO DE FARMÁCIA

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E O  
PAPEL DA ALTEPLASE NA TERAPIA TROMBOLÍTICA**

ALINE ALVES DOS SANTOS  
JOSIELE MENDONÇA ABREU  
VANUZA RODRIGUES DE SOUSA  
ORIENTADOR/PROFESSOR: FLÁVIO SILVA DE CARVALHO

GOIÂNIA-GO  
JUNHO/2026

# ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E O PAPEL DA ALTEPLASE NA TERAPIA TROMBOLÍTICA

Aline Alves Dos Santos<sup>1</sup>  
Josiele Mendonça Abreu<sup>2</sup>  
Vanuza Rodrigues de Sousa<sup>3</sup>  
Dr. Flávio Silva De Carvalho<sup>4</sup>

**Resumo:** O Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico constitui uma das principais causas de mortalidade e incapacidade neurológica no mundo, decorrente da interrupção do fluxo sanguíneo cerebral. O presente estudo teve como objetivo revisar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no AVC isquêmico e analisar o papel da alteplase na terapia trombolítica, destacando sua aplicação clínica e a atuação do farmacêutico no uso seguro desse medicamento. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida nas bases *PubMed*, *SciELO*, Google Acadêmico, CAPES, *Scopus* e *Web of Science*, complementada por diretrizes oficiais de órgãos de saúde, com recorte temporal de 2021 a 2026. Foram discutidos mecanismos como falência energética, excitotoxicidade, inflamação, ferroptose, comprometimento da barreira hematoencefálica e edema cerebral, além da importância da neuroimagem na identificação da penumbra isquêmica. Os achados demonstraram que a alteplase permanece como padrão-ouro no tratamento do AVC isquêmico agudo, promovendo a reperusão cerebral por meio da dissolução do trombo. Entretanto, sua eficácia depende da administração precoce, da adequada seleção dos pacientes e da atuação integrada da equipe multiprofissional, incluindo o farmacêutico, responsável por contribuir para o uso seguro e racional da terapia trombolítica. Conclui-se que a trombólise com alteplase representa uma estratégia essencial na redução de sequelas neurológicas e na melhoria dos desfechos clínicos, desde que realizada dentro da janela terapêutica e em serviços de saúde devidamente estruturados.

**Palavras-chave:** AVC isquêmico. Alteplase. Terapia trombolítica. Fisiopatologia. Penumbra isquêmica.

## ISCHEMIC STROKE: PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND THE ROLE OF ALTEPLASE IN THROMBOLYTIC THERAPY

**Abstract:** Ischemic stroke is one of the leading causes of mortality and neurological disability worldwide, resulting from the interruption of cerebral blood flow. This study aimed to review the pathophysiological mechanisms involved in ischemic stroke and analyze the role of alteplase in thrombolytic therapy, highlighting its clinical application and the pharmacist's role in the safe use of this medication. This is a narrative literature review, conducted in the *PubMed*, *SciELO*, Google Scholar, CAPES, *Scopus*, and *Web of Science* databases, complemented by official guidelines from health organizations, with a time frame from 2021 to 2026. Mechanisms such as energy failure, excitotoxicity, inflammation, ferroptosis, blood-brain barrier impairment, and cerebral edema were discussed, as well as the importance of neuroimaging in identifying the ischemic penumbra. The findings demonstrated that alteplase remains the gold standard in the treatment of acute ischemic stroke, promoting cerebral reperfusion through thrombus dissolution. However, its effectiveness depends on early administration, appropriate patient selection, and the integrated action of the multidisciplinary team, including the pharmacist, who is responsible for contributing to the safe and rational use of thrombolytic therapy. In conclusion, thrombolysis with alteplase represents an essential strategy in reducing neurological sequelae and improving clinical outcomes, provided it is performed within the therapeutic window and in properly structured healthcare facilities.

**Keywords:** Ischemic stroke. Alteplase. Thrombolytic therapy. Pathophysiology. Ischemic penumbra.

<sup>1</sup> Aline Alves dos Santos – UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5028418381643791>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-0170-1339>. E-mail: [www.line.alves@gmail.com](mailto:www.line.alves@gmail.com)

<sup>2</sup> Josiele Mendonça Abreu – UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3985968266208338>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-1706-8907>. E-mail: [josyelleabreu@gmail.com](mailto:josyelleabreu@gmail.com)

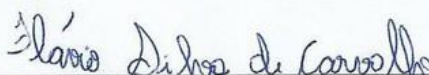
<sup>3</sup> Vanuza Rodrigues de Sousa – UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9974810358140636>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-0484-2047>. E-mail: [vanuzasousabsb@gmail.com](mailto:vanuzasousabsb@gmail.com)

<sup>4</sup> Flávio Silva Carvalho – Professor do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Pós-Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Farmacêutico pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/538942929771268>. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3581-0663>

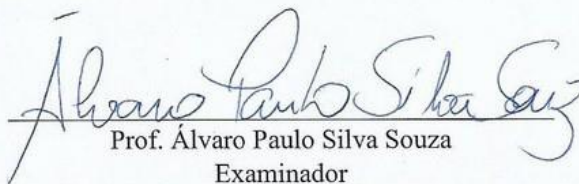
ALINE ALVES DOS SANTOS  
JOSIELE MENDONÇA ABREU  
VANUZA RODRIGUES DE SOUSA

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS  
E O PAPEL DA ALTEPLASE NA TERAPIA TROMBOLÍTICA

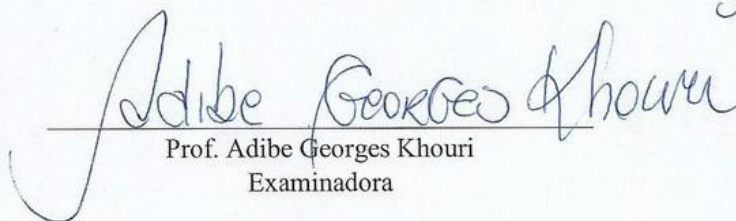
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS, defendido e aprovado em 16 de junho de 2026 pela banca examinadora constituída por:



Prof. Dr. Flávio Silva de Carvalho  
Orientador



Prof. Álvaro Paulo Silva Souza  
Examinador



Prof. Adibe Georges Khouri  
Examinadora

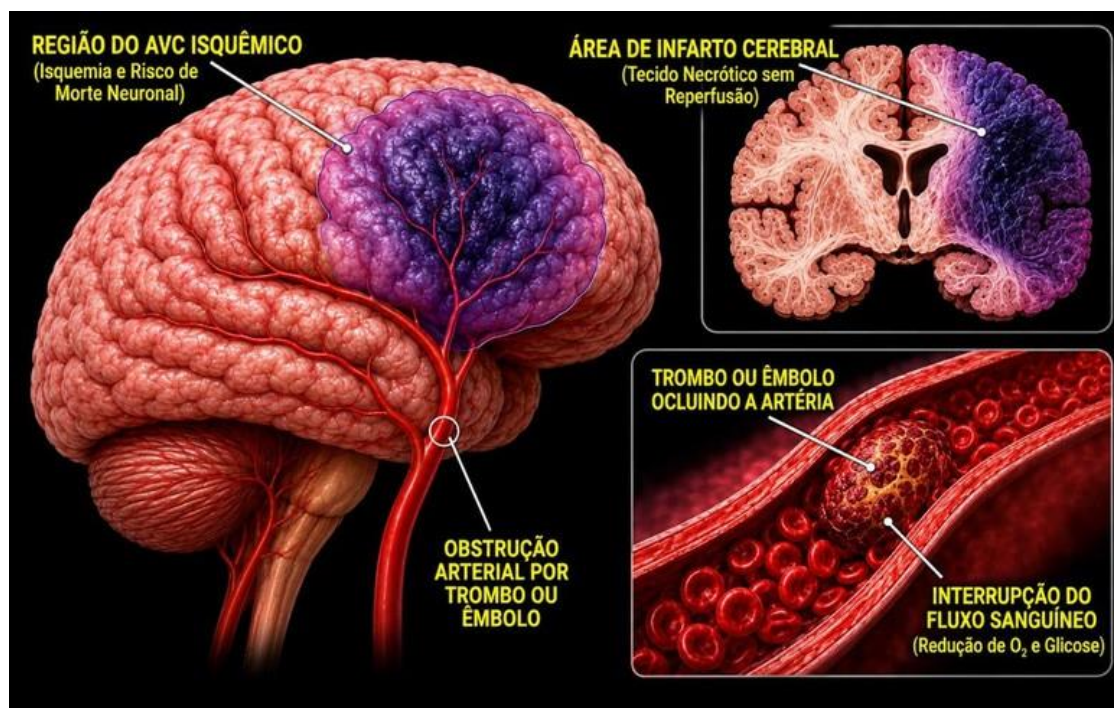
## INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico, popularmente conhecido como "derrame", é uma síndrome neurológica aguda causada pela interrupção do fluxo sanguíneo em uma região do cérebro, comprometendo o fornecimento de oxigênio e glicose ao tecido nervoso (Franciôle *et al.*, 2025; Grangeiro *et al.*, 2025).

Quanto à etiologia, o AVC isquêmico pode ser classificado, conforme a classificação *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), em aterosclerose de grandes vasos, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos (infartos lacunares), outras etiologias determinadas e etiologia indeterminada. A identificação desses subtipos é fundamental para a definição da estratégia terapêutica no manejo agudo e para a prevenção de recorrências isquêmicas (Alves *et al.*, 2022; Franciôle *et al.*, 2025; Grangeiro *et al.*, 2025; Zhao *et al.*, 2022).

Independentemente da etiologia, a obstrução do fluxo sanguíneo cerebral resulta no desenvolvimento de uma área de isquemia, cuja extensão e localização dependem do território vascular acometido. A Figura 1 ilustra esquematicamente a região cerebral afetada pelo AVC isquêmico em decorrência da oclusão arterial (Salaudeen *et al.*, 2024).

**Figura 1** – Área cerebral afetada pelo AVC isquêmico.



**Fonte:** Elaborado pelas autoras com base em Salaudeen et al. (2024).

**Legenda:** Representação anatômica do cérebro humano evidenciando a região acometida pelo AVC isquêmico (destacada em vermelho), decorrente da obstrução de uma artéria cerebral por um trombo ou êmbolo. A interrupção do fluxo sanguíneo reduz o fornecimento de oxigênio e glicose ao tecido cerebral, levando à isquemia e, se não houver reperusão rápida, à morte neuronal.

O AVC isquêmico corresponde à forma mais frequente da doença, representando aproximadamente 80% a 90% dos casos, e constitui um importante problema de saúde pública devido à sua elevada morbimortalidade e ao impacto na qualidade de vida dos pacientes (Long et al., 2025; Majumder, 2024). Em âmbito global, configura-se como a segunda principal causa de morte e uma das doenças neurológicas de maior prevalência (Grangeiro et al., 2025). No Brasil, também figura entre as principais causas de óbito e incapacidade, superando, inclusive, as mortes por infarto, conforme dados do Portal da Transparência do Centro de Registro Civil (Rios et al., 2023; SBAVC, 2026).

A doença apresenta expressivo potencial incapacitante, frequentemente ocasionando sequelas motoras, cognitivas, sensoriais e da linguagem, que comprometem a independência funcional e aumentam a necessidade de reabilitação prolongada (Alves et al., 2022).

Além dos impactos clínicos, o AVC isquêmico representa um importante desafio socioeconômico para os sistemas de saúde. Está associado a elevados custos com internações, tratamento, reabilitação e perda de produtividade decorrente das incapacidades funcionais. Estima-se que o custo global do AVC (isquêmico e hemorrágico) alcance centenas de bilhões de dólares anuais, evidenciando a expressiva carga econômica e social imposta à saúde pública (Feigin et al., 2025; GBD 2021 Stroke Collaborators, 2024; World Health Organization, 2021). Ao longo das últimas décadas, o manejo do AVC isquêmico evoluiu significativamente, passando de uma abordagem baseada em cuidados de suporte para estratégias centradas em terapias de reperfusão e em sistemas organizados de atendimento ao AVC, proporcionando melhores desfechos clínicos aos pacientes (Martins et al., 2023; Lin et al., 2025).

Essa mudança ocorreu na década de 1990, quando o estudo do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) demonstrou que a alteplase intravenosa, administrada nas primeiras horas do início dos sintomas, reduzia significativamente a incapacidade funcional, estabelecendo a trombólise como a primeira terapia específica para o AVC isquêmico (Zhang et al., 2026; Lin et al., 2025).

No Brasil, a alteplase integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo disponibilizada para o tratamento do AVC isquêmico agudo em serviços habilitados e conforme protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Sua incorporação ao SUS representou um importante avanço na assistência aos pacientes, ampliando o acesso à terapia trombolítica e contribuindo para a redução da incapacidade e da mortalidade associadas à doença, desde que administrada dentro da janela terapêutica recomendada e em pacientes criteriosamente selecionados (Ministério da Saúde, 2026).

As terapias de reperfusão no AVC isquêmico foram inicialmente inspiradas no uso de fibrinolíticos no infarto agudo do miocárdio e evoluíram com o desenvolvimento de agentes trombolíticos e de técnicas endovasculares de recanalização. Mais recentemente, avanços em métodos de imagem permitiram ampliar as indicações terapêuticas por meio do conceito de "janela terapêutica guiada por tecido" (Zhang *et al.*, 2026; Lin *et al.*, 2025; Martins *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços da trombectomia mecânica, a trombólise intravenosa permanece como a estratégia de reperfusão mais amplamente disponível no AVC isquêmico agudo, estando associada a melhores desfechos funcionais quando administrada precocemente. Além disso, agentes como a tenecteplase surgem como alternativas promissoras à alteplase (Martins *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2026).

Nesse contexto, a intervenção precoce é fundamental para reduzir a extensão do dano cerebral e melhorar o prognóstico dos pacientes com AVC isquêmico (Donaldson *et al.*, 2024). Entretanto, apesar dos benefícios, a trombólise pode aumentar o risco de hemorragia intracraniana, tornando indispensável a seleção criteriosa dos pacientes e o cumprimento dos protocolos estabelecidos para sua utilização (Ma *et al.*, 2025).

Este estudo apresenta relevância clínica e científica ao abordar a alteplase como principal terapia trombolítica no tratamento do AVC isquêmico agudo, destacando sua importância na redução da incapacidade funcional quando administrada dentro da janela terapêutica recomendada (Lin *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2026). Além disso, busca integrar os aspectos fisiopatológicos do AVC isquêmico aos fundamentos farmacológicos da trombólise, contribuindo para a compreensão do tratamento e para o aprimoramento da tomada de decisão clínica (Martins *et al.*, 2023).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo investigar os aspectos fisiopatológicos do AVC isquêmico e analisar o papel da alteplase na terapia trombolítica, com foco na otimização de sua aplicação clínica. Especificamente, busca-se descrever os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no AVC isquêmico, desde a oclusão vascular até o desenvolvimento do dano cerebral; compreender a cascata isquêmica e seus efeitos sobre o tecido cerebral, incluindo a formação do núcleo infartado e da penumbra isquêmica; e avaliar a atuação da alteplase na reperfusão cerebral, considerando seu mecanismo de ação, eficácia, janela terapêutica, indicações, contraindicações e possíveis complicações hemorrágicas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cuja busca foi direcionada a artigos científicos, dissertações, teses atualizadas e diretrizes sistematicamente delineadas, além da legislação vigente. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Google Acadêmico, CAPES, *Scopus* e *Web of Science*, complementada por documentos e diretrizes oficiais da Organização Mundial da Saúde (OMS), *European Stroke Organisation* (ESO), *American Heart Association* (AHA), Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBAVC).

Foram utilizados os descritores “Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”, “AVC isquêmico”, “Alteplase”, “Terapia Trombolítica”, “Fisiopatologia” e “Penumbra Isquêmica”, bem como seus correspondentes em inglês: “*Ischemic Stroke*”, “Alteplase”, “*Thrombolytic Therapy*”, “*Pathophysiology*” e “*Ischemic Penumbra*”. A pesquisa contemplou publicações entre os anos de 2021 e 2026, utilizando filtros como “*Review*”, “*Systematic Review*” e “*Meta-Analysis*”.

A estratégia de busca resultou na identificação de 550 registros, sendo 530 provenientes das bases de dados eletrônicas, distribuídos entre PubMed (170 estudos), Google Acadêmico (160), *Scopus* (65), *Web of Science* (55), SciELO (45) e CAPES (35), além de 20 documentos oriundos de diretrizes e publicações institucionais. Após a remoção de 70 registros duplicados, permaneceram 480 estudos para a etapa de triagem por título e resumo.

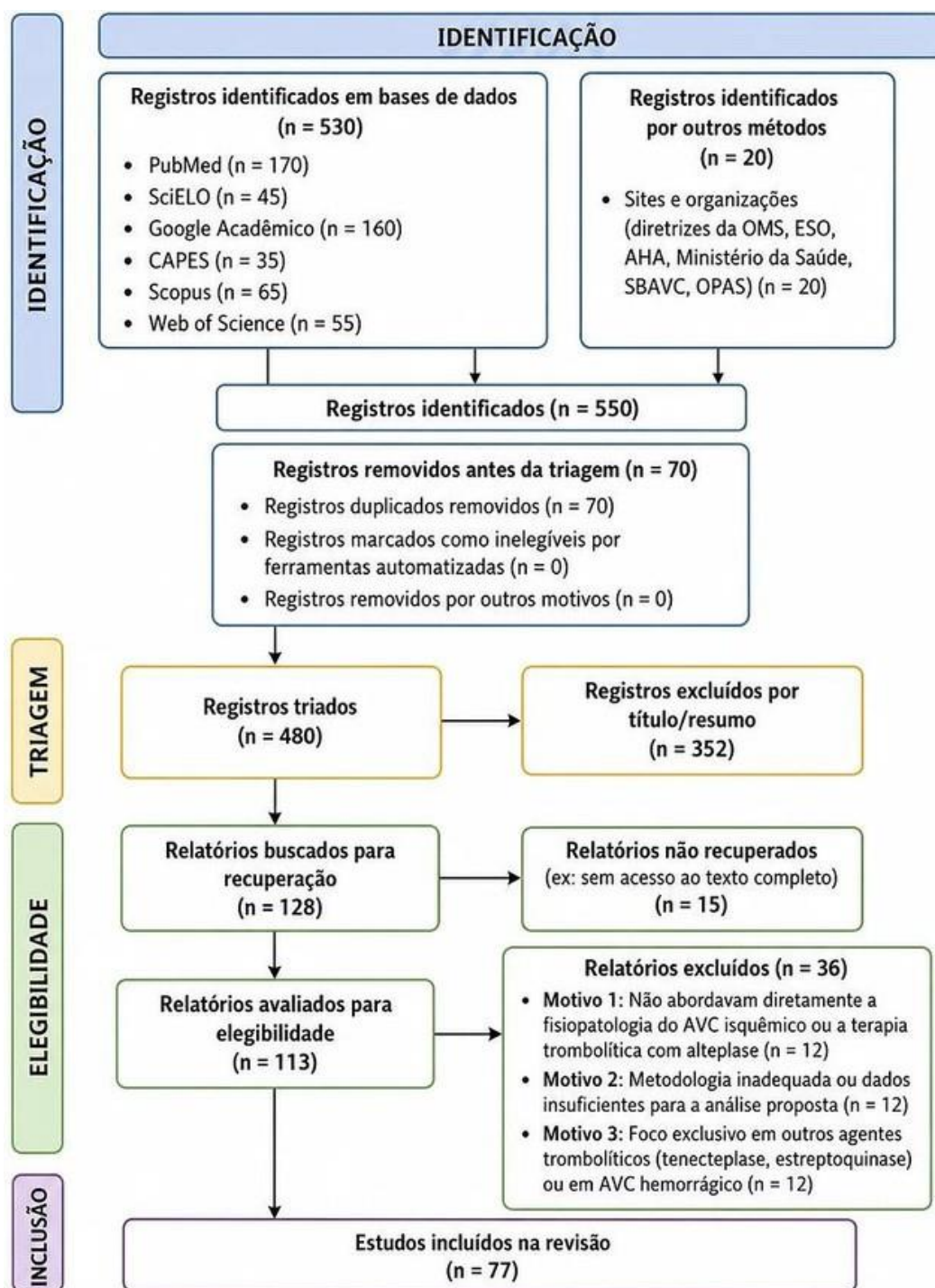
Durante a triagem, 352 publicações foram excluídas por não atenderem aos objetivos da pesquisa, restando 128 estudos para recuperação e análise do texto completo. Desses, 15 não puderam ser recuperados devido à indisponibilidade de acesso ao conteúdo integral. Assim, 113 estudos foram submetidos à avaliação de elegibilidade.

Após análise detalhada, 36 publicações foram excluídas. Entre elas, 12 não abordavam diretamente a fisiopatologia do AVC isquêmico ou a terapia trombolítica com alteplase; 12 apresentavam metodologia inadequada ou dados insuficientes para a análise proposta; e 12 tinham como foco exclusivo outros agentes trombolíticos ou o AVC hemorrágico. Ao final desse processo, 77 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na presente revisão narrativa.

Foram incluídos estudos publicados em português e inglês, com texto completo disponível e conteúdo diretamente relacionado à fisiopatologia do AVC isquêmico e ao uso da Alteplase como terapia trombolítica. Foram excluídas publicações duplicadas, estudos sem

acesso ao texto integral, trabalhos com metodologia inadequada ou dados insuficientes, bem como aqueles que abordavam exclusivamente outras formas de AVC ou outros agentes trombolíticos. O processo de seleção dos estudos incluídos na revisão está sistematizado no fluxograma PRISMA (Figura 2).

**Figura 2** – Fluxograma PRISMA 2020 representando o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão.



**Fonte:** Elaborado pelas autoras com base em Page *et al.*, 2021 (PRISMA 2020).

## REFERENCIAL TEÓRICO

### FUNDAMENTOS DA CIRCULAÇÃO E HEMODINÂMICA CEREBRAL

A circulação e a hemodinâmica cerebral são fundamentais para a manutenção da função encefálica, assegurando que as elevadas demandas metabólicas do tecido neural sejam atendidas por meio do fornecimento contínuo de oxigênio e nutrientes, além da remoção de resíduos celulares (Claassen *et al.*, 2021). Embora o cérebro represente aproximadamente 2 a 3% da massa corporal total, ele recebe cerca de 15% do débito cardíaco e consome aproximadamente 20% do oxigênio disponível em condições fisiológicas normais, o que evidencia sua alta atividade metabólica e a dependência de um fluxo sanguíneo cerebral rigorosamente regulado (Claassen *et al.*, 2021; Vu *et al.*, 2024).

Essa dependência crítica de um suprimento sanguíneo contínuo e adequado torna o tecido neural extremamente vulnerável a interrupções do fluxo, mecanismo fisiopatológico central do AVC isquêmico, geralmente desencadeado por processos trombóticos ou embólicos. Nesse contexto, serão discutidos a anatomia vascular cerebral, com ênfase no papel integrador do Polígono de Willis, e os mecanismos fisiológicos de autorregulação que mantêm a estabilidade do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em condições normais.

#### 2.1.1 Anatomia vascular cerebral e o papel do Polígono de Willis na integração dos sistemas carotídeo e vertebrobasilar

A perfusão encefálica é mantida pela integração funcional de dois sistemas arteriais principais: o sistema carotídeo, responsável pela circulação anterior, e o sistema vertebrobasilar, correspondente à circulação posterior. Esses sistemas estabelecem comunicação na base do encéfalo por meio do Polígono de Willis, formando uma rede vascular essencial para a manutenção do fluxo sanguíneo cerebral (Santos *et al.*, 2021; Piccinin; Munakomi, 2026).

O sistema carotídeo, originado das artérias carótidas internas, é responsável pela irrigação da maior parte dos hemisférios cerebrais, abrangendo principalmente os lobos frontal, parietal e temporal. Por sua vez, o sistema vertebrobasilar, formado pela confluência das artérias vertebrais que originam a artéria basilar, irriga estruturas como o tronco encefálico, o cerebelo e os lobos occipitais (Rosner *et al.*, 2026).

O Polígono de Willis constitui uma rede anastomótica formada pelas artérias cerebrais anteriores, pela artéria comunicante anterior, pelas artérias comunicantes posteriores e pelas artérias cerebrais posteriores. Sua principal função consiste em possibilitar a circulação colateral, permitindo a redistribuição do fluxo sanguíneo em situações de estenose ou oclusão

de vasos principais e contribuindo potencialmente para a manutenção da perfusão do tecido nervoso (Santos *et al.*, 2021; Vu *et al.*, 2024).

No contexto do AVC isquêmico, essa capacidade de compensação assume papel relevante, uma vez que a eficiência da circulação colateral pode estar associada à extensão da área isquêmica e ao prognóstico clínico do paciente. Entretanto, embora classicamente descrito como uma estrutura completa e simétrica, o Polígono de Willis apresenta elevada variabilidade anatômica na população. Evidências angiográficas indicam que menos de 50% dos indivíduos apresentam a configuração considerada completa, sendo frequentes variações como hipoplasia ou ausência de segmentos arteriais, especialmente das artérias comunicantes posteriores (Caro *et al.*, 2021; Alharbi *et al.*, 2024).

Essa variabilidade possui implicações clínicas relevantes. Estudos demonstram que a prevalência de variantes anatômicas do Polígono de Willis é maior em pacientes com AVC isquêmico agudo (62,1%) quando comparada a indivíduos saudáveis (54,8%), sugerindo que determinadas configurações vasculares podem estar associadas a uma menor eficiência da circulação colateral (Caro *et al.*, 2021).

Entre as principais variações, destaca-se a artéria cerebral posterior de origem fetal, presente em aproximadamente 11% a 28% dos indivíduos (Jones *et al.*, 2021), caracterizada pela origem da artéria cerebral posterior a partir da artéria carótida interna, em substituição à artéria basilar. Essa configuração pode modificar a dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral e influenciar a distribuição das áreas isquêmicas em situações de oclusão vascular (Le *et al.*, 2024; Schneider *et al.*, 2023).

Adicionalmente, fatores como o sexo e a idade influenciam a morfologia vascular cerebral. Indivíduos do sexo masculino tendem a apresentar maiores diâmetros vasculares, incluindo a artéria basilar e as artérias carótidas internas, enquanto indivíduos mais jovens apresentam calibres superiores aos dos mais idosos (Alharbi *et al.*, 2024). Essas diferenças podem impactar tanto a suscetibilidade à oclusão vascular quanto a resposta às terapias de reperfusão. Dessa forma, o Polígono de Willis deve ser compreendido não apenas como uma estrutura anatômica, mas também como um sistema hemodinâmico dinâmico, cuja configuração individual pode influenciar a fisiopatologia do AVC isquêmico, a eficiência da circulação colateral, a gravidade do quadro clínico e as estratégias terapêuticas adotadas.

### **2.1.2 Autorregulação cerebral e metabolismo energético neuronal na manutenção da perfusão encefálica**

A autorregulação cerebral constitui um mecanismo fisiológico fundamental pelo qual o leito vascular encefálico mantém o fluxo sanguíneo relativamente estável diante de variações na pressão arterial média ou na pressão de perfusão cerebral. Essa estabilidade é alcançada primordialmente por meio da modulação do calibre das arteríolas cerebrais, que ajustam a resistência vascular conforme as demandas metabólicas e hemodinâmicas do tecido nervoso (Silverman; Petersen, 2026).

A regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) resulta da integração de múltiplos mecanismos que atuam de forma coordenada. O mecanismo miogênico confere às células musculares lisas a capacidade de responder diretamente às alterações da pressão transmural: diante de elevação pressórica, ocorre vasoconstrição, protegendo os capilares distais; em situações de redução da pressão, a vasodilatação atua na preservação do fluxo tecidual. De forma complementar, os mecanismos metabólicos ajustam o calibre vascular em resposta a variações locais de dióxido de carbono, oxigênio e outros metabólitos, alinhando a perfusão à atividade neuronal regional (Claassen *et al.*, 2021).

Destaca-se, ainda, o acoplamento neurovascular, processo no qual o aumento da atividade sináptica em determinada região cerebral desencadeia a elevação local do fluxo sanguíneo, garantindo o suprimento energético adequado. Essa regulação depende da interação dinâmica entre neurônios, astrócitos e células endoteliais, sendo essencial para a manutenção da função cerebral normal (Fan *et al.*, 2022).

A reatividade vascular ao dióxido de carbono representa outro importante modulador do tônus cerebrovascular. Pequenas elevações na pressão parcial de CO<sub>2</sub> promovem vasodilatação e um aumento significativo do fluxo sanguíneo cerebral, evidenciando a elevada sensibilidade do sistema vascular encefálico às condições do microambiente tecidual (Vu *et al.*, 2024).

Cabe ressaltar que esses mecanismos não atuam isoladamente, mas constituem uma rede integrada e complexa, influenciada por fatores sistêmicos e pelas características da microcirculação cerebral. No contexto do AVC isquêmico, essa regulação assume um papel clínico central, uma vez que a capacidade do cérebro de manter um fluxo sanguíneo adequado nas áreas comprometidas pode determinar a extensão da lesão e a viabilidade do tecido cerebral em risco (Al-kawaz *et al.*, 2022).

Nesse cenário, a autorregulação cerebral desempenha um papel essencial na manutenção do metabolismo energético neuronal, assegurando o fornecimento contínuo de oxigênio e glicose necessários à síntese de ATP. O comprometimento ou a falha desses mecanismos

regulatórios constitui um evento fisiopatológico central no AVC isquêmico, contribuindo diretamente para a progressão do dano neuronal (Nogueira *et al.*, 2021).

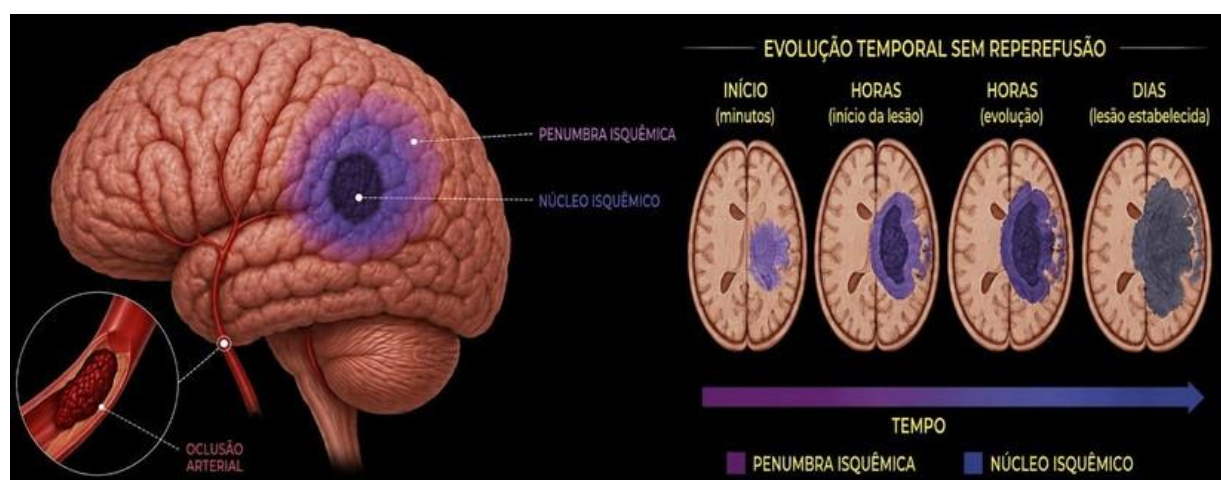
## 2.2 Etiologia e fisiopatologia do AVC isquêmico

O AVC isquêmico ocorre devido à interrupção parcial ou total do fluxo sanguíneo cerebral, resultando na diminuição da oferta de oxigênio e glicose aos neurônios. Essa redução desencadeia uma série de alterações metabólicas e celulares que comprometem a função cerebral e podem levar à morte neuronal. Entre os principais mecanismos envolvidos destacam-se a formação de trombos, êmbolos e os processos ateroscleróticos, responsáveis pela obstrução vascular e consequente isquemia tecidual (Maida *et al.*, 2024).

Além da obstrução arterial, diversos fatores sistêmicos contribuem para o desenvolvimento do AVC isquêmico, especialmente doenças crônicas que comprometem a integridade vascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemias, obesidade, tabagismo e fibrilação atrial. Essas condições favorecem alterações endoteliais e respostas inflamatórias que aumentam o risco de eventos tromboembólicos e comprometem a perfusão cerebral (Feigin *et al.*, 2023; Silva; Silva; Resende, 2024).

Durante a evolução do AVC isquêmico, formam-se duas regiões fisiopatológicas distintas: o núcleo isquêmico, caracterizado por dano celular irreversível, e a penumbra isquêmica, área periférica potencialmente viável caso a reperfusão seja restabelecida precocemente, conforme ilustrado na Figura 3. A preservação da penumbra constitui um dos principais objetivos terapêuticos no manejo do AVC isquêmico, justificando a importância do diagnóstico rápido e da implementação imediata de terapias de reperfusão, como a trombólise e a trombectomia mecânica (Maguida; Shuaib, 2023).

**Figura 3** – Evolução temporal da isquemia cerebral, evidenciando a formação do núcleo isquêmico (lesão irreversível) e da penumbra isquêmica (área potencialmente viável) ao longo do tempo após a oclusão arterial.



**Fonte:** Elaborado pelas autoras com base em Maguida; Shuaib (2023).

Os fatores de risco para o AVC isquêmico são classificados em modificáveis e não modificáveis. O Quadro 1 apresenta os principais fatores de risco associados ao AVC isquêmico, organizados de acordo com sua possibilidade de intervenção (Ministério da Saúde, 2021).

**Quadro 1** – Fatores de risco não modificáveis e modificáveis para o AVC isquêmico.

| <b>Fatores Modificáveis</b> | <b>Fatores Não Modificáveis</b> |
|-----------------------------|---------------------------------|
| Hipertensão arterial        | Idade avançada                  |
| Diabetes mellitus           | Sexo                            |
| Obesidade                   | Histórico familiar              |
| Sedentarismo                | Predisposição genética          |
| Tabagismo                   | -                               |
| Alcoolismo                  | -                               |
| Dislipidemias               | -                               |

**Fonte:** Adaptado de Ministério da Saúde (2021).

A hipertensão arterial é considerada o principal fator de risco para AVC isquêmico, pois promove lesões crônicas no endotélio vascular, favorecendo aterosclerose e fragilidade dos vasos sanguíneos (Maida *et al.*, 2024). O diabetes mellitus também exerce importante influência, uma vez que a hiperglicemia contribui para a inflamação vascular, aumento do estresse oxidativo e comprometimento da circulação cerebral (Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, 2024).

A prevenção do AVC baseia-se principalmente no controle adequado desses fatores de risco, incluindo hábitos de vida saudáveis, prática regular de atividade física, alimentação equilibrada e acompanhamento médico periódico. O uso correto de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes também reduz significativamente a ocorrência de eventos cerebrovasculares (Organização Pan-americana da Saúde, 2023).

### 2.2.1 Classificação etiológica do AVC isquêmico segundo os critérios TOAST

A classificação etiológica do AVC isquêmico segundo os critérios TOAST é amplamente utilizada para determinar os mecanismos responsáveis pela obstrução vascular cerebral. Esse sistema divide os AVCs isquêmicos em cinco categorias principais: aterosclerose de grandes vasos, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos, outras etiologias determinadas e etiologia indeterminada (Yaghi *et al.*, 2025).

A aterosclerose de grandes vasos está relacionada à formação de placas ateromatosas em artérias de maior calibre, como carótidas e vertebrais, resultando na redução do fluxo

sanguíneo cerebral e à formação de trombos locais. O cardioembolismo decorre da formação de êmbolos cardíacos, frequentemente associados à fibrilação atrial, valvopatias e infarto agudo do miocárdio, que podem migrar para a circulação cerebral e causar obstrução arterial (Xu *et al.*, 2025).

A oclusão de pequenos vasos, também denominada AVC lacunar, acomete pequenas artérias perforantes profundas e apresenta forte associação com hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Além dessas categorias, o AVC isquêmico pode resultar de causas menos frequentes, como vasculites, distúrbios hematológicos, dissecções arteriais e estados de hipercoagulabilidade (Kleindorfer *et al.*, 2021). Entretanto, em parte dos casos, mesmo após investigação clínica e complementar, a etiologia permanece indeterminada, sendo esses eventos classificados como criptogênicos (Albers *et al.*, 2021).

### **2.2.2 Disfunção da barreira hematoencefálica no AVC isquêmico**

A barreira hematoencefálica é responsável por controlar a passagem de substâncias entre o sangue e o tecido cerebral, mantendo a homeostase do sistema nervoso central. Durante o AVC isquêmico, a hipóxia e o processo inflamatório causam alterações endoteliais importantes, comprometendo a integridade dessa barreira (Sarker; McDonald, 2021).

O aumento da permeabilidade vascular favorece o extravasamento de líquidos e proteínas plasmáticas para o tecido cerebral, resultando na formação de edema cerebral. Esse edema eleva a pressão intracraniana e contribui para a piora da perfusão cerebral, agravando a lesão isquêmica (Jiao *et al.*, 2023).

Além disso, a ruptura da barreira hematoencefálica aumenta o risco de transformação hemorrágica, especialmente em pacientes submetidos à terapia trombolítica. Dessa forma, o comprometimento dessa estrutura representa um dos principais fatores relacionados à evolução clínica e prognóstico do AVC isquêmico (Bernardo-Castro *et al.*, 2024).

## **2.3 PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS E DINÂMICA TECIDUAL**

A abordagem diagnóstica do AVC isquêmico deve ser realizada de forma rápida e sistematizada, uma vez que a interrupção do fluxo sanguíneo cerebral desencadeia uma complexa cascata de alterações metabólicas e celulares que comprometem progressivamente a viabilidade neuronal. A redução do aporte de oxigênio e glicose leva à falência energética celular, despolarização neuronal e ativação de mecanismos de excitotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação, fenômenos que contribuem para a progressão do dano cerebral (Chalet *et al.*, 2022; Huo *et al.*, 2024).

A evolução da lesão isquêmica não ocorre de forma homogênea, sendo influenciada pela circulação colateral e pelas condições hemodinâmicas individuais. Nesse contexto, consolidou-se o conceito de dinâmica tecidual, segundo o qual diferentes regiões cerebrais apresentam graus distintos de comprometimento durante a isquemia. Enquanto o núcleo isquêmico corresponde à área de dano irreversível, regiões adjacentes podem permanecer metabolicamente viáveis por período limitado, constituindo um importante alvo das estratégias terapêuticas de reperfusão (Huo *et al.*, 2024).

Com base nessa compreensão, os protocolos atuais passaram a integrar avaliação clínica e métodos avançados de neuroimagem para identificação do tecido cerebral potencialmente recuperável. Dessa forma, a tomada de decisão terapêutica deixou de depender exclusivamente do tempo transcorrido desde o início dos sintomas, incorporando critérios relacionados à viabilidade tecidual e à extensão da lesão cerebral (Chalet *et al.*, 2022).

Além disso, a implementação de fluxos assistenciais organizados, com priorização da neuroimagem e redução dos tempos porta-imagem e porta-agulha, contribui significativamente para otimizar os desfechos clínicos e ampliar o acesso às terapias de reperfusão (Brandão; Lanzoni; Pinto, 2023).

### **2.3.1 Avaliação clínica e triagem no atendimento ao AVC isquêmico**

A avaliação clínica inicial constitui uma etapa crítica no manejo do AVC isquêmico, sendo responsável pela identificação precoce dos sinais neurológicos e pela ativação imediata dos protocolos de atendimento emergencial. Considerando que o tempo é um fator determinante para a viabilidade do tecido cerebral, a triagem rápida e eficaz permite reduzir atrasos no diagnóstico e aumentar as chances de intervenção terapêutica dentro de uma janela terapêutica adequada (Huo *et al.*, 2024).

Nesse contexto, o reconhecimento dos sinais neurológicos focais é fundamental para a suspeita diagnóstica. Entre as manifestações clínicas mais comuns destacam-se: fraqueza súbita em face, braço ou perna (geralmente unilateral); assimetria facial; alterações da fala (como afasia ou disartria); déficits visuais; perda de equilíbrio; tontura e dificuldade de coordenação motora. A identificação desses sinais permite diferenciar o AVC de outras condições neurológicas e direcionar rapidamente o paciente para investigação complementar (Imran; Zahra, 2024).

De acordo com Imran e Zahra (2024), o uso de escalas padronizadas é essencial para sistematizar a avaliação clínica e quantificar a gravidade do déficit neurológico. Entre essas ferramentas, a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) destaca-se como a mais

utilizada na prática clínica, permitindo avaliar múltiplos domínios, como nível de consciência, linguagem, campos visuais, motricidade e sensibilidade.

A aplicação do NIHSS contribui para a padronização da comunicação entre os profissionais de saúde, além de auxiliar na estratificação do risco e na tomada de decisão terapêutica. Pacientes com escores mais elevados tendem a apresentar maior gravidade e maior risco de desfechos desfavoráveis, o que pode influenciar a indicação de terapias de reperfusão e a necessidade de monitorização intensiva (Imran; Zahra, 2024).

Entretanto, apesar de sua ampla utilização, a escala NIHSS apresenta limitações importantes. Segundo Makharia *et al.* (2024), essa ferramenta pode subestimar déficits neurológicos em casos de AVC envolvendo a circulação posterior, nos quais sintomas como vertigem, náuseas, vômitos, ataxia e diplopia são frequentes, mas pouco valorizados pela escala. Dessa forma, a avaliação clínica não deve basear-se exclusivamente em instrumentos padronizados, sendo imprescindível a realização de exame neurológico completo.

Além disso, a triagem clínica deve incluir a exclusão de diagnósticos diferenciais que podem mimetizar o AVC isquêmico, como hipoglicemia, crises epiléticas, enxaqueca com aura e distúrbios metabólicos. A verificação da glicemia capilar, por exemplo, é uma medida simples e essencial, pois alterações glicêmicas podem causar sintomas neurológicos semelhantes aos do AVC e requerem uma abordagem específica (Brasil, 2023).

Outro aspecto relevante na avaliação inicial é a obtenção de uma história clínica detalhada, incluindo o tempo de início dos sintomas, a presença de fatores de risco cardiovasculares, o uso de medicamentos, especialmente anticoagulantes, e o histórico prévio de eventos cerebrovasculares. Essas informações são fundamentais para determinar a elegibilidade para terapias de reperfusão e avaliar possíveis contraindicações (Huo *et al.*, 2024).

A organização dos serviços de saúde também desempenha um papel essencial na eficácia da triagem clínica. De acordo com Brandão, Lanzoni e Pinto (2023), a implementação de protocolos institucionais, o treinamento das equipes e a integração em redes de atenção ao AVC contribuem para reduzir o tempo porta-atendimento e melhorar os desfechos clínicos. Estratégias como o atendimento pré-hospitalar qualificado e a comunicação prévia com as unidades de referência são fundamentais nesse processo.

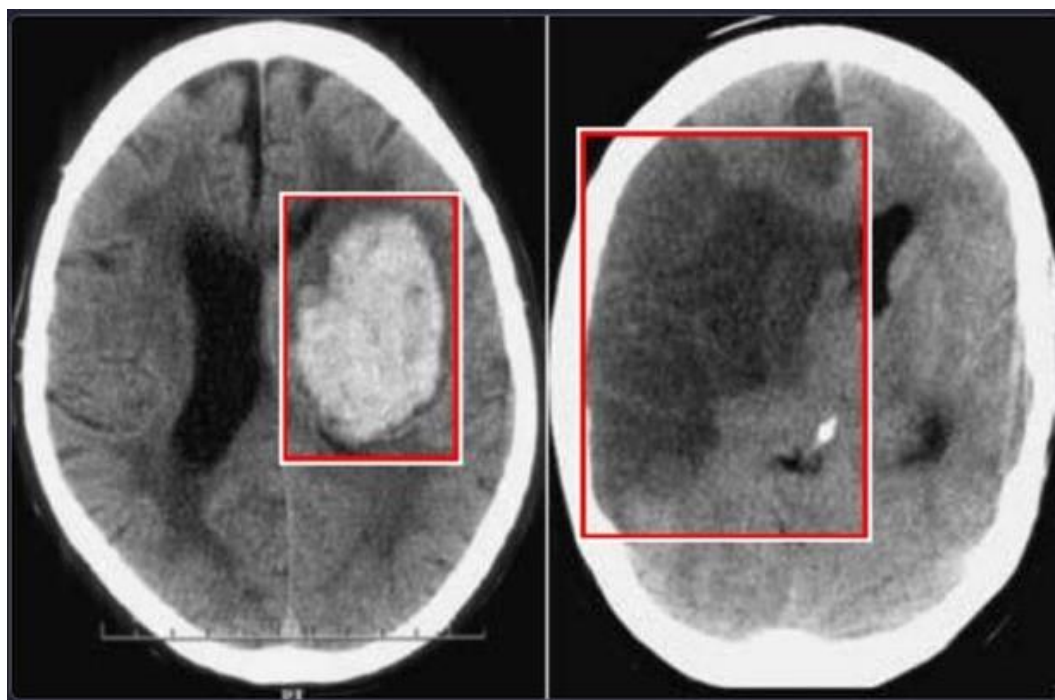
Nesse cenário, a avaliação clínica eficiente não apenas permite o diagnóstico precoce, mas também atua como elemento central na cadeia de cuidados do AVC isquêmico, garantindo que o paciente seja rapidamente direcionado para exames de imagem e terapias de reperfusão. Dessa forma, a triagem clínica configura-se como um componente indispensável para a

preservação da função neurológica e a redução da morbimortalidade associada à doença (Makharia *et al.*, 2024; Imran; Zahra, 2024).

### 2.3.2 Diagnóstico por neuroimagem no AVC isquêmico e o conceito de “janela guiada por tecido”

A neuroimagem desempenha papel central no diagnóstico do AVC isquêmico, sendo indispensável tanto para confirmar o evento quanto para definir a conduta terapêutica. Na fase aguda, o principal objetivo dos exames de imagem é excluir a presença de hemorragia intracraniana, uma vez que essa condição contraindica a terapia trombolítica. Nesse contexto, a tomografia computadorizada de crânio sem contraste é amplamente utilizada como exame de primeira linha, devido à sua rapidez, disponibilidade e eficácia na identificação de sangramentos (Brasil, 2023) . A Figura 4 ilustra os aspectos tomográficos característicos de cada subtipo de AVC.

**Figura 4** – Tomografia computadorizada sem contraste demonstrando aspectos radiológicos distintos entre o AVC hemorrágico (lado esquerdo) e o AVC isquêmico (lado direito), com destaque para a hiperdensidade do sangramento e a hipodensidade tecidual da isquemia.



**Fonte:** Adaptado de Warlow et al. (2001) apud Med Club (2024).

Além de excluir hemorragia, a tomografia computadorizada pode evidenciar sinais precoces de isquemia, como apagamento dos sulcos corticais, hipodensidade parenquimatosa e perda da diferenciação entre substância cinzenta e branca. Embora esses achados possam ser sutis nas fases iniciais, sua identificação contribui para o diagnóstico precoce e para a avaliação da extensão do comprometimento cerebral. Entretanto, a limitação da tomografia convencional

em detectar alterações muito precoces levou ao desenvolvimento de técnicas avançadas de imagem, como a tomografia de perfusão e a angiotomografia, que permitem avaliar não apenas

a estrutura cerebral, mas também parâmetros hemodinâmicos, como o fluxo sanguíneo cerebral,

A tomografia de perfusão permite identificar e medir a hipoperfusão e o núcleo isquêmico, que corresponde à diferença entre a área de hipoperfusão e o núcleo isquêmico já estabelecido. Essa diferença representa a penumbra isquêmica, ou seja, o tecido ainda potencialmente recuperável. A identificação dessa área é fundamental para a seleção de pacientes candidatos à terapia de reperfusão, especialmente em situações fora da janela temporal convencional (Huo *et al.*, 2024).

A ressonância magnética também desempenha um papel importante na avaliação do AVC isquêmico, especialmente por meio das sequências de difusão (DWI) e de perfusão (PWI). A DWI é altamente sensível para detectar lesões isquêmicas precoces, enquanto a PWI permite avaliar áreas de hipoperfusão. A discrepância entre essas duas sequências, conhecida como mismatch difusão-perfusão, indica a presença de tecido viável, reforçando o conceito de penumbra (Chalet *et al.*, 2022).

Nesse contexto, consolida-se o conceito de “janela guiada por tecido”, que representa uma mudança paradigmática na abordagem do AVC isquêmico. Segundo Huo *et al.* (2024), a decisão terapêutica deixa de ser baseada exclusivamente no tempo desde o início dos sintomas e passa a considerar a presença de tecido cerebral potencialmente recuperável, identificado por meio de técnicas de imagem avançadas.

Essa abordagem é particularmente relevante em pacientes com tempo de início dos sintomas desconhecido, como aqueles que despertam com déficit neurológico, ou em casos de apresentação tardia. Nesses cenários, a identificação de penumbra por meio da neuroimagem pode justificar a realização de terapias de reperfusão, ampliando o número de pacientes elegíveis ao tratamento (Huo *et al.*, 2024).

Além disso, a avaliação por imagem permite estimar o tamanho do núcleo isquêmico, evitando intervenções em pacientes com lesões extensas e irreversíveis, nos quais o risco de complicações, especialmente hemorragia intracraniana, é elevado. Dessa forma, a neuroimagem contribui para uma abordagem mais segura, individualizada e baseada em evidências (Chalet *et al.*, 2022).

Outro ponto relevante é o papel da angiotomografia na identificação de oclusões de grandes vasos, o que é fundamental para a indicação de trombectomia mecânica. A combinação

entre avaliação clínica, tomografia convencional e exames avançados permite uma análise completa do paciente, otimizando a tomada de decisão terapêutica (Huo *et al.*, 2024).

Por fim, observa-se que a incorporação da neuroimagem avançada nos protocolos de atendimento ao AVC isquêmico tem contribuído significativamente para a melhoria dos desfechos clínicos. A identificação precisa da viabilidade tecidual, associada à rapidez no diagnóstico, permite direcionar adequadamente as terapias de reperfusão, reduzindo sequelas e aumentando as chances de recuperação funcional (Chalet *et al.*, 2022; Huo *et al.*, 2024).

## **2.4 TERAPIA TROMBOLÍTICA COM ALTEPLASE NO AVC ISQUÊMICO**

A terapia trombolítica com alteplase continua sendo uma das principais estratégias no tratamento do AVC isquêmico agudo, especialmente quando o paciente é atendido nas primeiras horas após o início dos sintomas. Sua importância está relacionada à capacidade de restaurar o fluxo sanguíneo cerebral em áreas ainda viáveis, reduzindo a progressão do dano isquêmico e aumentando as chances de uma melhor recuperação funcional. Estudos e diretrizes recentes mantêm a alteplase como tratamento de referência para pacientes criteriosamente selecionados, reforçando que o benefício terapêutico é maior quando a intervenção ocorre precocemente, considerando que o tecido cerebral sofre perda progressiva ao longo do tempo (Berge *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2025).

Do ponto de vista farmacológico, a alteplase (ativador recombinante do plasminogênio tecidual – rt-PA) é uma serina protease glicoproteica produzida por tecnologia de DNA recombinante, estruturalmente análoga ao t-PA endógeno. Sua principal função é converter o plasminogênio em plasmina, uma enzima que degrada a fibrina do trombo, levando à dissolução do coágulo e à recanalização do vaso ocluído. A alteplase possui meia-vida plasmática extremamente curta (cerca de 4 a 5 minutos) e elevada afinidade pela fibrina, o que concentra sua ação no local do trombo e reduz, embora não elimine, os efeitos fibrinolíticos sistêmicos. Dessa forma, o tratamento potencializa um mecanismo fisiológico já existente no organismo, a fibrinólise endógena, ampliando a capacidade de restaurar o fluxo sanguíneo cerebral (Lin *et al.*, 2025; Walie *et al.*, 2026; Zhu *et al.*, 2022).

A eficácia da alteplase está diretamente relacionada ao tempo de administração do tratamento. Quanto mais precoce for a intervenção, maiores são as chances de preservação da área de penumbra isquêmica e, consequentemente, de melhor prognóstico funcional para o paciente. As diretrizes da *European Stroke Organisation* recomendam a utilização da alteplase na dose de 0,9 mg/kg, com dose máxima de 90 mg, sendo 10% administrados em bolus inicial e o restante em infusão contínua durante 60 minutos. Além disso, recomenda-se que a

trombólise seja realizada preferencialmente dentro da janela terapêutica de até 4,5 horas após o início dos sintomas, desde que os critérios clínicos e de imagem sejam devidamente atendidos (Berge *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, a tomada de decisão sobre a trombólise passou a incorporar, de forma mais ampla, a avaliação da viabilidade tecidual cerebral. Isso ocorre porque os pacientes com AVC isquêmico não evoluem de forma uniforme, e a análise isolada do tempo de início dos sintomas nem sempre reflete adequadamente a extensão do tecido cerebral potencialmente recuperável. Em situações como AVC ao despertar ou em casos com horário de início incerto, a identificação de *mismatch* em exames de imagem pode indicar a presença de tecido viável, permitindo uma abordagem mais individualizada no uso da alteplase. Nesse cenário, consolidou-se a aplicação prática do conceito de “janela guiada por tecido” nas estratégias contemporâneas de reperfusão cerebral (Berge *et al.*, 2021).

Apesar dos benefícios, a alteplase não é um tratamento isento de risco. A complicação mais temida é a hemorragia intracraniana sintomática, que pode comprometer significativamente a evolução clínica do paciente. Por isso, a seleção correta dos casos é indispensável e envolve avaliação clínica cuidadosa, controle de pressão arterial, exclusão de hemorragia por neuroimagem e análise de fatores que possam aumentar a chance de sangramento. Estudos recentes também mostram que processos inflamatórios e alterações da barreira hematoencefálica podem contribuir para complicações relacionadas à trombólise, o que ajuda a explicar por que alguns pacientes apresentam pior evolução mesmo após recanalização (Liu *et al.*, 2023; Berge *et al.*, 2021).

Outro ponto que vem sendo bastante discutido é a comparação entre alteplase e tenecteplase. Embora a tenecteplase tenha apresentado resultados promissores em estudos mais recentes e desperte interesse por sua facilidade de administração em bolus único, a alteplase permanece como o agente trombolítico mais consolidado em muitos protocolos. Isso se deve ao grande volume de evidências acumuladas ao longo dos anos, além da experiência clínica já estabelecida com seu uso. Assim, mesmo com o avanço de alternativas terapêuticas, a alteplase continua ocupando lugar central no tratamento farmacológico do AVC isquêmico agudo (Lin *et al.*, 2025; Tsivgoulis *et al.*, 2023).

Além das características farmacológicas e dos critérios de segurança, a efetividade da trombólise está diretamente relacionada à organização do cuidado em saúde. A redução do tempo porta-agulha constitui uma das principais metas no atendimento ao AVC isquêmico agudo, uma vez que atrasos evitáveis estão associados à maior perda de tecido cerebral e à diminuição do benefício clínico do tratamento. Nesse contexto, protocolos institucionais bem

estabelecidos, comunicação ágil entre as equipes assistenciais, priorização da neuroimagem e treinamento multiprofissional são estratégias fundamentais para otimizar o tempo até a administração do medicamento. Assim, a alteplase deve ser compreendida não apenas como um agente farmacológico, mas também como parte integrante de uma linha de cuidado que requer atuação coordenada para proporcionar melhores desfechos clínicos (Iglesias Mohedano *et al.*, 2021).

Também é importante considerar que o cuidado ao paciente não se encerra após a administração da alteplase. No período pós-trombólise, recomenda-se monitorização neurológica e hemodinâmica rigorosa, com atenção especial a sinais de deterioração clínica, complicações hemorrágicas e ao controle adequado da pressão arterial. As diretrizes atuais também orientam cautela quanto à introdução precoce de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, bem como a realização de exame de imagem de controle em momento apropriado. Essa etapa do manejo é fundamental para aumentar a segurança terapêutica e assegurar que os benefícios da reperfusão cerebral não sejam comprometidos por eventos adversos potencialmente evitáveis (Berge *et al.*, 2021).

Dessa forma, a terapia trombolítica com alteplase pode ser compreendida como uma intervenção que reúne farmacologia, fisiopatologia e gestão clínica em um único eixo de cuidado. Seu sucesso depende da identificação precoce do AVC, da seleção adequada dos pacientes, do apoio da neuroimagem e da eficiência dos fluxos assistenciais. Quando esses elementos atuam de forma integrada, a alteplase oferece uma possibilidade real de reduzir sequelas e melhorar a recuperação funcional de pacientes com AVC isquêmico agudo, o que explica sua permanência como referência no tratamento padrão dessa condição (Berge *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2025; Liu *et al.*, 2023).

#### **2.4.1 O sistema fibrinolítico endógeno: mecanismos de ativação do plasminogênio e degradação da fibrina**

O sistema fibrinolítico endógeno faz parte dos mecanismos naturais de equilíbrio da hemostasia e desempenha um papel essencial na remoção controlada da fibrina formada durante

a coagulação. Depois que o trombo cumpre sua função inicial de conter o sangramento, ele precisa ser degradado para que o fluxo sanguíneo seja restabelecido e a circulação não permaneça obstruída. Nesse sentido, a fibrinólise funciona como um processo complementar à coagulação, já que impede a permanência excessiva do coágulo e contribui para a manutenção da permeabilidade vascular e da homeostase do organismo (Kwaan, 2022; Hvas; Larsen, 2023).

No centro desse processo está o plasminogênio, uma glicoproteína produzida principalmente no fígado e liberada na circulação em sua forma inativa. Quando ocorre a formação do trombo, o plasminogênio se liga à fibrina e é convertido em plasmina, enzima que degrada a rede fibrinosa que sustenta o coágulo. A ação da plasmina fragmenta a fibrina em produtos solúveis, permitindo a remoção progressiva do trombo. Assim, a conversão do plasminogênio em plasmina representa o passo central da fibrinólise fisiológica e a base do mecanismo que será posteriormente explorado na trombólise farmacológica (Kwaan, 2022).

Essa conversão ocorre principalmente pela ação de dois ativadores fisiológicos: o ativador do plasminogênio tecidual, ou t-PA, e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase ou u-PA. O t-PA é liberado pelas células endoteliais e atua principalmente na fibrinólise intravascular, enquanto o u-PA também participa de processos de remodelação tecidual, migração celular e reparo. Embora ambos favoreçam a geração de plasmina, o t-PA se destaca por atuar de forma mais localizada e eficiente na presença da fibrina, o que ajuda a manter o processo restrito ao interior do trombo e reduz a degradação sistêmica de proteínas plasmáticas (Kwaan, 2022; Hvas; Larsen, 2023).

Outro aspecto importante é que a fibrina não funciona apenas como estrutura a ser degradada, mas também como superfície que favorece a própria ativação do plasminogênio. Quando o t-PA e o plasminogênio se ligam simultaneamente à fibrina, a reação se torna mais eficiente e a plasmina é gerada de forma concentrada no local do trombo. Esse mecanismo explica por que a fibrinólise fisiológica tende a ser mais seletiva e mais segura do que uma ativação indiscriminada da plasmina na circulação. Em outras palavras, o sistema foi biologicamente desenhado para dissolver o coágulo no lugar certo e no momento adequado (Kwaan, 2022; Hvas; Larsen, 2023).

Ao mesmo tempo, esse sistema precisa ser rigidamente controlado para evitar uma lise excessiva do coágulo. Entre os principais inibidores da fibrinólise estão o PAI-1, que bloqueia a ação do t-PA e do u-PA, e a alfa-2-antiplasmina, que neutraliza rapidamente a plasmina livre na circulação. Esse equilíbrio entre ativadores e inibidores é indispensável para manter a estabilidade hemostática, porque tanto a fibrinólise insuficiente quanto a fibrinólise exagerada podem gerar consequências clínicas importantes. Quando a atividade fibrinolítica é baixa, o trombo tende a persistir; quando é excessiva, aumenta o risco de hemorragia (Kwaan, 2022; Hvas; Larsen, 2023).

Nos últimos anos, a compreensão do sistema fibrinolítico também se ampliou para além da simples degradação da fibrina. Estudos mais recentes mostram que componentes da fibrinólise interagem com a imunidade inata e com processos inflamatórios, participando de

fenômenos como a trombo-inflamação, remodelação da matriz extracelular e modulação da resposta tecidual. Essa visão mais ampla ajuda a explicar por que alterações na fibrinólise podem repercutir em diferentes condições clínicas, inclusive doenças cardiovasculares, processos infecciosos e eventos isquêmicos. Assim, a fibrinólise deixou de ser vista apenas como etapa final da coagulação e passou a ser compreendida como um sistema integrado de regulação biológica (Whyte, 2023; Kwaan, 2022).

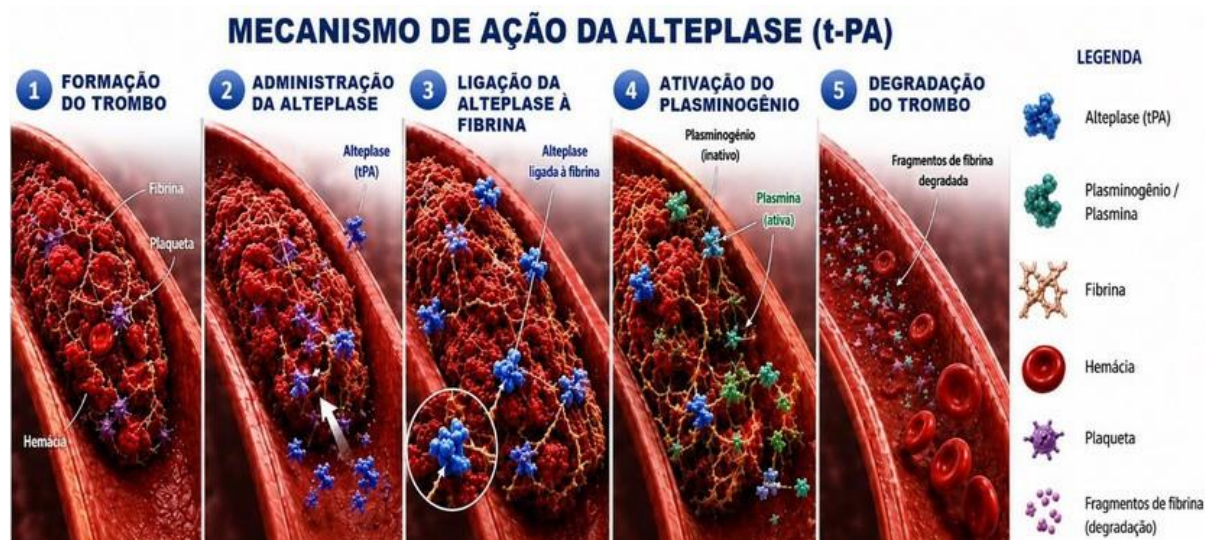
No contexto do AVC isquêmico, esse sistema nem sempre consegue dissolver espontaneamente o trombo em tempo hábil para preservar o tecido cerebral viável. Alguns trombos apresentam organização estrutural mais densa e maior resistência à ação da plasmina, enquanto fatores locais, como disfunção endotelial e limitação da resposta fibrinolítica, dificultam a recanalização espontânea. Quando isso ocorre, a oclusão vascular persiste e o dano isquêmico se expande, especialmente sobre a área de penumbra cerebral. Dessa forma, compreender as limitações da fibrinólise endógena é fundamental para justificar o uso de terapias trombolíticas na fase aguda do AVC isquêmico (Kwaan, 2022; Chen *et al.*, 2024).

Dessa forma, o estudo do sistema fibrinolítico endógeno oferece a base fisiológica necessária para compreender a lógica da alteplase, que age justamente como um ativador recombinante do plasminogênio tecidual. Ao potencializar o mecanismo natural de geração de plasmina, a alteplase amplia a capacidade do organismo de degradar a fibrina do trombo e restaurar o fluxo sanguíneo cerebral. Assim, o conhecimento da fibrinólise fisiológica não apenas aprofunda a compreensão do tema, mas também sustenta de forma consistente a discussão sobre a terapia trombolítica no AVC isquêmico agudo (Kwaan, 2022; Hvas; Larsen, 2023).

#### **2.4.2 Farmacologia da alteplase: mecanismo de ação e propriedades do ativador do plasminogênio tecidual recombinante**

A alteplase, também denominada ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), é uma serina protease glicoproteica obtida por tecnologia de DNA recombinante, sendo estruturalmente análoga ao ativador do plasminogênio tecidual endógeno humano (Didehvar *et al.*, 2025; Santos *et al.*, 2025). Considerada, há mais de três décadas, o tratamento padrão-ouro para o AVC isquêmico agudo, sua principal função consiste na restauração do fluxo sanguíneo cerebral por meio da fibrinólise direcionada, conforme ilustrado na Figura 5 (Santos *et al.*, 2025; Gottula *et al.*, 2021).

**Figura 5** – Mecanismo de ação da alteplase (t-PA) na trombólise do AVC isquêmico.



**Fonte:** Elaborado pelas autoras com base em Didehvar *et al.* (2025).

Devido à sua meia-vida plasmática extremamente curta, estimada em aproximadamente 4 a 5 minutos, a alteplase requer um protocolo de administração rigoroso para garantir sua eficácia terapêutica. A dose padrão estabelecida é de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), administrada de forma fracionada: 10% da dose total em bolus intravenoso rápido, geralmente ao longo de 1 minuto, seguido da infusão contínua dos 90% restantes durante um período de 60 minutos (Santos *et al.*, 2025; Zhou *et al.*, 2025; Zhu *et al.*, 2022).

Essa estratégia de administração favorece a reperfusão cerebral por meio da ativação do sistema fibrinolítico, promovendo a conversão do plasminogênio em plasmina e consequente dissolução do trombo. Evidências recentes demonstram que o uso da alteplase na dose padrão de 0,9 mg/kg está associado à melhora neurológica precoce, com redução significativa da escala NIHSS nas primeiras 24 horas, além de apresentar perfil de segurança aceitável (Ewais *et al.*, 2025).

Do ponto de vista farmacológico, a alteplase apresenta elevada afinidade pela fibrina, o que direciona sua ação preferencialmente ao sítio trombótico e reduz a ativação sistêmica do sistema fibrinolítico. Sua estrutura é composta por domínios funcionais responsáveis pela ligação ao plasminogênio e à fibrina, o que potencializa sua eficácia na degradação do coágulo (Zhu *et al.*, 2022; Didehvar *et al.*, 2025).

Embora apresente seletividade funcional no local do trombo, essa especificidade não é absoluta, uma vez que pode ocorrer ativação do plasminogênio na circulação sistêmica, o que justifica o risco de eventos hemorrágicos associados ao uso do fármaco (Didehvar *et al.*, 2025).

Além da ação fibrinolítica, o ativador do plasminogênio tecidual exerce efeitos relevantes no sistema nervoso central. No contexto da isquemia cerebral, pode atuar na unidade neurovascular, modulando a permeabilidade da barreira hematoencefálica, a resposta inflamatória e a sobrevivência neuronal, por mecanismos dependentes e independentes da plasmina (Yepes, 2024). Dessa forma, embora a alteplase seja fundamental na reperfusão cerebral e na limitação do dano isquêmico, sua utilização exige avaliação criteriosa risco-benefício, considerando tanto seus efeitos vasculares quanto suas ações no sistema nervoso central, que podem influenciar a ocorrência de complicações hemorrágicas (Yepes, 2024; Ewais *et al.*, 2025).

### **2.4.3 Gestão do tempo e sistemas de atendimento: importância da janela terapêutica e das unidades de AVC na organização do cuidado**

A efetividade da alteplase no tratamento do AVC isquêmico agudo está diretamente relacionada à seleção adequada dos pacientes e ao rigor na avaliação risco-benefício, uma vez que a redução da incapacidade funcional deve superar o risco de complicações, especialmente a transformação hemorrágica intracraniana (Brasil, 2023; Berge *et al.*, 2021).

As diretrizes internacionais e o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde recomendam a administração intravenosa da alteplase em pacientes com diagnóstico clínico e confirmação por neuroimagem de AVC isquêmico agudo, desde que o tratamento seja realizado dentro da janela terapêutica de até 4,5 horas após o início dos sintomas ou do último momento em que o paciente foi visto assintomático. A tomografia computadorizada deve excluir a presença de hemorragia intracraniana e não demonstrar sinais extensos de infarto estabelecido, condições que aumentam significativamente o risco de eventos adversos relacionados à trombólise (Tsivgoulis *et al.*, 2023). A decisão terapêutica também é influenciada pela gravidade do déficit neurológico, frequentemente avaliada pela escala NIHSS. Embora não exista um ponto de corte absoluto, evidências indicam maior benefício em pacientes com déficits leves a moderadamente graves, nos quais ainda há potencial de recuperação funcional significativa (Imran; Zahra, 2024; Makharia *et al.*, 2024).

Com o objetivo de prevenir a ocorrência de hemorragias graves, a terapia trombolítica apresenta contraindicações absolutas, caracterizadas por situações clínicas que impedem a administração da alteplase. Entre elas estão: histórico prévio de hemorragia cerebral; presença de sangramento agudo em tomografia computadorizada; traumatismo cranioencefálico ou AVC nos últimos três meses; cirurgia de grande porte ou trauma significativo nas últimas duas

semanas; hemorragia digestiva ou urinária nos últimos 21 dias; hipertensão arterial grave não controlada mesmo após tentativa terapêutica; uso de anticoagulantes com exames laboratoriais alterados; trombocitopenia; e distúrbios glicêmicos importantes, como hipoglicemia ou hiperglicemia (Brasil, 2023; Berge *et al.*, 2021).

Existem ainda contraindicações relativas, caracterizadas por situações clínicas que demandam avaliação individualizada e maior cautela na tomada de decisão terapêutica. Entre essas condições destacam-se AVC leve sem incapacidade funcional significativa, melhora rápida dos sintomas neurológicos, ocorrência de convulsão no início do quadro, gestação, punção arterial recente e presença de doença hepática grave. Nesses casos, a indicação da trombólise deve considerar a relação risco-benefício para cada paciente (Lin *et al.*, 2025).

A principal complicação associada à trombólise é a transformação hemorrágica intracraniana, que pode variar desde pequenas hemorragias petequiais até hematomas parenquimatosos extensos com efeito de massa e piora neurológica. Sua incidência sintomática ocorre em aproximadamente 2% a 7% dos casos, sendo mais frequente em pacientes idosos, com AVC extenso, diabetes descompensado, insuficiência renal ou tratamento tardio (Liu *et al.*, 2023; Brasil, 2023). Esse evento está relacionado à fragilidade da barreira vascular isquêmica associada à ação fibrinolítica da alteplase, o que pode favorecer extravasamento sanguíneo para o parênquima cerebral.

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), a alteplase integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e encontra-se incorporada como medicamento de alta complexidade, sendo disponibilizada para o tratamento do AVC isquêmico agudo em serviços hospitalares habilitados, especialmente em Unidades de AVC e centros de referência. Sua utilização segue os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, que a mantêm como terapia padrão de reperfusão no período agudo, desde que respeitada

a janela terapêutica e os critérios de elegibilidade para trombólise. A incorporação da alteplase ao SUS teve como marco a Portaria nº 664, de 12 de abril de 2012, que instituiu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o AVC isquêmico agudo, estabelecendo as bases para a organização da linha de cuidado no sistema público de saúde (Brasil, 2023; Ministério da Saúde, 2026).

Entretanto, sua utilização permanece restrita a serviços hospitalares com infraestrutura adequada, devido à necessidade de confirmação diagnóstica por neuroimagem, monitorização intensiva e manejo imediato de possíveis complicações, especialmente a hemorragia intracraniana sintomática (Berge *et al.*, 2021; Brasil, 2023; Tsivgoulis *et al.*, 2023). Nesse contexto, as Unidades de AVC e os centros especializados desempenham papel fundamental na

redução dos tempos de atendimento, na padronização dos protocolos assistenciais e na atuação integrada da equipe multiprofissional, fatores que contribuem para maior segurança e efetividade da terapia trombolítica (Al-Qahtani *et al.*, 2022; Brandão; Lanzoni; Pinto, 2023).

Além disso, o farmacêutico clínico integra a equipe multiprofissional, contribuindo para o uso seguro e racional da alteplase por meio da avaliação da farmacoterapia do paciente, identificação de contraindicações relacionadas a medicamentos, cálculo e conferência da dose, preparo e dispensação do trombolítico, bem como da monitorização de eventos adversos e do cumprimento dos protocolos institucionais. Essa atuação fortalece a segurança do paciente e favorece melhores desfechos clínicos durante o tratamento do AVC isquêmico agudo (Al-Qahtani *et al.*, 2022; Brandão; Lanzoni; Pinto, 2023).

## **2.5 DETERMINANTES DE PROGNÓSTICO E FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS**

O prognóstico do paciente após um AVC isquêmico é influenciado por múltiplos fatores clínicos, fisiopatológicos e assistenciais. A evolução do quadro depende não apenas da gravidade inicial do evento cerebrovascular, mas também da rapidez diagnóstica, do acesso às terapias de reperfusão e das condições clínicas individuais do paciente. A compreensão desses determinantes é fundamental para estimar desfechos funcionais, direcionar condutas terapêuticas e estabelecer estratégias de reabilitação adequadas (Brasil, 2023; Oliveira *et al.*, 2025).

Entre os principais fatores prognósticos, destaca-se a idade, uma vez que pacientes mais jovens tendem a apresentar melhor recuperação funcional devido à maior plasticidade neural e à menor frequência de comorbidades associadas. Em indivíduos idosos, especialmente acima de 80 anos, observa-se maior risco de incapacidade funcional e complicações clínicas, embora muitos ainda possam se beneficiar das terapias de reperfusão quando adequadamente selecionados (Liu *et al.*, 2023; Berge *et al.*, 2021).

A extensão da lesão cerebral também exerce influência direta sobre os desfechos clínicos. Lesões isquêmicas mais extensas geralmente estão associadas a maior comprometimento neurológico e maior probabilidade de sequelas permanentes. Nesse contexto, os exames de neuroimagem possuem papel fundamental na identificação do núcleo isquêmico estabelecido e das áreas de tecido cerebral potencialmente viável, permitindo estimar o potencial de recuperação após a reperfusão (Seners *et al.*, 2024; Chalet *et al.*, 2022).

As condições clínicas prévias do paciente constituem outro fator relevante para o prognóstico. Comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e doença renal crônica estão associadas a maior risco de

complicações e pior recuperação funcional. Além disso, a gravidade neurológica inicial, frequentemente avaliada pela escala NIHSS, apresenta forte associação com os desfechos clínicos, sendo escores elevados relacionados a maiores índices de incapacidade e mortalidade (Makharia *et al.*, 2024; Imran; Zahra, 2024).

O intervalo entre o início dos sintomas e a instituição do tratamento também representa importante determinante prognóstico no AVC isquêmico. A rápida restauração do fluxo sanguíneo cerebral está associada à redução do dano neuronal e à melhora dos desfechos funcionais, especialmente quando as terapias de reperfusão são realizadas nas fases iniciais do evento isquêmico. Dessa forma, estratégias voltadas à redução do tempo porta-agulha e ao reconhecimento precoce dos sinais e sintomas do AVC possuem impacto significativo na recuperação funcional dos pacientes (Baron, 2021; Berge *et al.*, 2021; Botelho *et al.*, 2022).

Além das características clínicas do paciente, fatores estruturais relacionados à assistência em saúde também impactam diretamente os desfechos. A disponibilidade de Unidades de AVC, equipes multiprofissionais capacitadas, protocolos rápidos de atendimento e acesso à neuroimagem avançada contribuem significativamente para melhores resultados terapêuticos. (Brandão; Lanzoni; Pinto, 2023).

De maneira geral, o prognóstico do AVC isquêmico depende da combinação entre características individuais do paciente, gravidade do evento cerebrovascular e eficiência da assistência em saúde. A identificação precoce desses fatores contribui para intervenções mais direcionadas e melhores perspectivas de recuperação funcional (Brasil, 2023; Oliveira *et al.*, 2025).

### **2.5.1 Inovações terapêuticas no AVC isquêmico: trombectomia mecânica, tenecteplase e estratégias neuroprotetoras**

Os avanços observados nas últimas décadas transformaram significativamente o manejo do AVC isquêmico agudo. O que anteriormente era considerado uma condição com poucas possibilidades terapêuticas passou a contar com abordagens cada vez mais eficazes, capazes de reduzir sequelas neurológicas e melhorar a recuperação funcional dos pacientes. Nesse contexto, novas estratégias vêm ampliando as perspectivas terapêuticas e contribuindo para resultados clínicos mais favoráveis (Martins *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2026).

Entre as principais inovações destaca-se a trombectomia mecânica, considerada atualmente uma das maiores revoluções no tratamento do AVC isquêmico causado por oclusão de grandes vasos. Diferentemente da alteplase, cuja ação ocorre por meio da dissolução química do trombo, a trombectomia promove a remoção física do coágulo através de dispositivos

introduzidos por cateterismo vascular. O procedimento é realizado com auxílio de técnicas avançadas de imagem, permitindo que o cateter alcance a circulação cerebral para retirada do trombo por aspiração ou dispositivos semelhantes a stents. Estudos demonstram que essa abordagem pode ser realizada em até 24 horas após o início dos sintomas em pacientes criteriosamente selecionados, ampliando de forma expressiva a janela terapêutica e melhorando os desfechos funcionais (Martins *et al.*, 2023; Huo *et al.*, 2024). Atualmente, a trombectomia mecânica é considerada padrão-ouro para casos graves associados à oclusão de grandes artérias cerebrais, frequentemente sendo utilizada em associação à trombólise intratecal. Outra vantagem que vem ganhando destaque é a utilização da tenecteplase como alternativa trombolítica à alteplase. A principal vantagem desse fármaco está relacionada à sua forma de administração, realizada em bolus único, diferentemente da alteplase, que exige infusão contínua após a dose inicial. Essa característica favorece maior agilidade no atendimento, reduz o tempo porta-agulha e facilita o manejo em ambientes pré-hospitalares e serviços de emergência. Evidências recentes indicam que a tenecteplase apresenta eficácia semelhante à alteplase, mantendo perfil de segurança comparável, motivo pelo qual alguns protocolos internacionais já passaram a incorporá-la como opção terapêutica em pacientes selecionados (Zhang *et al.*, 2026; Lin *et al.*, 2025; Tsivgoulis *et al.*, 2023). As principais diferenças e semelhanças entre esses dois agentes trombolíticos estão sistematizadas no Quadro 2.

**Quadro 2** – Vantagens e desvantagens da alteplase e tenecteplase no tratamento do AVC isquêmico agudo.

| CARACTERÍSTICA       | ALTEPLASE                                                      | TENECTEPLASE                                                        |
|----------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| CLASSE FARMACOLÓGICA | Ativador tecidual do plasminogênio recombinante (rt-PA)        | Variante modificada do rt-PA, com maior especificidade pela fibrina |
| MECANISMO DE AÇÃO    | Conversão do plasminogênio em plasmina, promovendo fibrinólise | Mesmo mecanismo, com maior especificidade pela fibrina              |
| ADMINISTRAÇÃO        | Bolus inicial seguido de infusão contínua por 60 minutos       | Dose única em bolus intravenoso                                     |
| DOSE                 | 0,9 mg/kg (máx. 90 mg) – 10% em bolus + 90% em infusão         | 0,25 mg/kg (máx. 25 mg) em bolus único                              |
| MEIA-VIDA PLASMÁTICA | Aproximadamente 4–5 minutos                                    | Aproximadamente 20–24 minutos                                       |
| FACILIDADE DE USO    | Requer preparo e infusão contínua                              | Administração mais simples e rápida                                 |

| <b>CONTROLE DA ADMINISTRAÇÃO</b> | Possibilidade de interrupção durante infusão | Não permite interrupção após aplicação             |
|----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>TEMPO PORTA-AGULHA</b>        | Maior                                        | Menor                                              |
| <b>EFICÁCIA CLÍNICA</b>          | Ampla evidência e uso consolidado            | Eficácia semelhante em estudos recentes            |
| <b>PERFIL DE SEGURANÇA</b>       | Bem estabelecido                             | Comparável à alteplase                             |
| <b>UTILIZAÇÃO ATUAL</b>          | Padrão terapêutico em muitos centros         | Alternativa emergente em protocolos internacionais |

**Fonte:** Adaptado de Tsivgoulis *et al.* (2023), Shen *et al.* (2023) e Lin *et al.* (2025).

Além das terapias de reperfusão, as pesquisas atuais têm direcionado atenção crescente às estratégias neuroprotetoras. Diferentemente dos tratamentos que buscam restabelecer o fluxo sanguíneo cerebral, a neuroproteção tem como objetivo reduzir os danos celulares desencadeados pela cascata isquêmica, atuando diretamente nos mecanismos envolvidos na morte neuronal. Entre as abordagens em investigação destacam-se substâncias capazes de reduzir o estresse oxidativo, modular a excitotoxicidade glutamatérgica, inibir processos inflamatórios e bloquear mecanismos de morte celular, como a ferroptose. Embora ainda não existam agentes neuroprotetores aprovados para uso clínico rotineiro em larga escala, os resultados experimentais e pré-clínicos demonstram perspectivas promissoras para o futuro do tratamento do AVC isquêmico (Long *et al.*, 2025; Li; Luo; Li, 2026; Zhao *et al.*, 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AVC isquêmico configura-se como uma emergência neurológica de elevada prevalência, representando uma das principais causas de mortalidade e incapacidade funcional no Brasil e no mundo. A compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos demonstra que a interrupção do fluxo sanguíneo cerebral desencadeia uma complexa cascata isquêmica, caracterizada por falência energética, excitotoxicidade, estresse oxidativo, inflamação e morte neuronal, incluindo mecanismos associados à ferroptose. Esse processo evolui de maneira dinâmica, culminando na formação do núcleo isquêmico, constituído por tecido irreversivelmente lesado, e da penumbra isquêmica, área potencialmente recuperável que representa o principal alvo das terapias de reperfusão.

Nesse contexto, a terapia trombolítica com alteplase, um ativador recombinante do plasminogênio tecidual, consolidou-se como o tratamento padrão-ouro na fase aguda do AVC

isquêmico, desde que administrada dentro da janela terapêutica de até 4,5 horas após o início

dos sintomas. Sua eficácia na dissolução do trombo e na restauração do fluxo sanguíneo cerebral está diretamente relacionada à redução da incapacidade funcional e à melhora dos desfechos clínicos. Entretanto, sua utilização exige rigorosa seleção dos pacientes, considerando o risco de complicações hemorrágicas, especialmente a transformação hemorrágica intracraniana.

A evolução do manejo do AVC isquêmico demonstra que o sucesso terapêutico não depende exclusivamente da administração do trombolítico, mas também da organização eficiente da linha de cuidado. A integração entre avaliação clínica padronizada, utilização de neuroimagem avançada, redução do tempo porta-agulha e atuação das Unidades de AVC é fundamental para otimizar os resultados terapêuticos. Nesse cenário, destaca-se a importância da equipe multiprofissional, especialmente da atuação do farmacêutico, que contribui para a segurança do tratamento por meio da verificação de contraindicações, cálculo e preparo adequado da alteplase, prevenção de erros de medicação e acompanhamento farmacoterapêutico.

Além disso, os avanços recentes, como a trombectomia mecânica e o desenvolvimento de novos agentes trombolíticos, a exemplo da tenecteplase, ampliaram as possibilidades terapêuticas e contribuíram para melhores desfechos funcionais em pacientes selecionados. Apesar disso, a alteplase permanece como a terapia trombolítica mais amplamente utilizada, sobretudo em sistemas de saúde com recursos limitados. Paralelamente, o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras representa uma perspectiva promissora, visando minimizar os danos neuronais decorrentes da cascata isquêmica.

Conclui-se, portanto, que o conhecimento aprofundado da fisiopatologia do AVC isquêmico e da farmacologia da alteplase é essencial para a condução clínica baseada em evidências científicas. A efetividade da terapia trombolítica depende não apenas da disponibilidade do medicamento, mas também de uma rede assistencial organizada, capaz de garantir diagnóstico precoce, atendimento ágil e atuação multiprofissional integrada. Dessa forma, torna-se possível reduzir a morbimortalidade associada ao AVC isquêmico, minimizar sequelas neurológicas e contribuir para a preservação da qualidade de vida e da autonomia funcional dos pacientes.

## REFERÊNCIA

- ALBERS, G. W. *et al.* Reexamination of the embolic stroke of undetermined source concept. **Stroke**, v. 52, n. 8, p. 2715-2722, ago. 2021. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035208.
- ALHARBI, Y.; AL SAFFAR, R. A. M. Anatomical study of variations in the configurations of the circle of Willis in relation to age, sex, and diameters of the components. **Anatomy & Cell Biology**, v. 57, n. 4, p. 579-589, 2024. DOI: 10.5115/acb.24.020.
- AL-KAWAZ, M.; CHO, S. M.; GOTTESMAN, R. F.; SUAREZ, J. I.; RIVERA-LARA, L. Impact of cerebral autoregulation monitoring in cerebrovascular disease: a systematic review. **Neurocritical Care**, v. 36, n. 3, p. 1053-1070, 2022. DOI: 10.1007/s12028-022-01484-5.
- AL-QAHTANI, S.; JALAL, Z.; PAUDYAL, V.; MAHMOOD, S.; MASON, J. The role of pharmacists in providing pharmaceutical care in primary and secondary prevention of stroke: a systematic review and meta-analysis. **Healthcare (Basel)**, v. 10, n. 11, p. 2315, 2022. DOI: 10.3390/healthcare10112315.
- ALVES, L. F.; OLIVEIRA, K. P. de; AMORIM, G. E. D. P.; RIBEIRO, T. C.; SILVA, G. V. R. da; CÂMARA, M. F.; FERNANDES, C. R. Aspectos do AVE isquêmico: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 4098-4113, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-009.
- BARON, J. C. The core/penumbra model: implications for acute stroke treatment and patient selection in 2021. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 8, p. 2794-2803, ago. 2021. DOI: 10.1111/ene.14916.
- BERGE, E. *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. **European Stroke Journal**, v. 6, n. 1, p. I-LXII, mar. 2021. DOI: 10.1177/2396987321989865.
- BERNARDO-CASTRO, S. *et al.* Blood-brain barrier disruption and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: current evidence and therapeutic perspectives. **Stroke**, v. 55, n. 2, p. 312-325, 2024. DOI: 10.3389/fneur.2020.594672.
- BOTELHO, A.; RIOS, J.; FIDALGO, A. P.; FERREIRA, E.; NZWALO, H. Organizational factors determining access to reperfusion therapies in ischemic stroke: systematic literature review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 23, p. 16357, 2022. DOI: 10.3390/ijerph192316357.
- BRANDÃO, P. C.; LANZONI, G. M. M.; PINTO, I. C. M. Gestão em rede no atendimento ao acidente vascular cerebral: revisão integrativa de literatura. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 32, supl. 2, e220793pt, 2023. DOI: 10.1590/S0104-12902023220793.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo**. Brasília, DF: CONITEC, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/tromb-lise-no-acidente-vascular-cerebral-isqu-mico-agudo.pdf/view>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. AVC. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/avc>.
- CHALET, L. *et al.* Clinical imaging of the penumbra in ischemic stroke: from the concept to the era of mechanical thrombectomy. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 861913, mar. 2022. DOI: 10.3389/fcvm.2022.861913.

CHEN, Y. *et al.* Impaired endogenous fibrinolysis status: a potential prognostic predictor in ischemic stroke. **Minerva Medica**, v. 115, n. 3, p. 364-379, jun. 2024. DOI: 10.23736/S0026-4806.24.09133-X.

CLAASSEN, J. A. H. R.; THIJSEN, D. H. J.; PANERAI, R. B.; FARACI, F. M. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 4, p. 1487-1559, 2021. DOI: 10.1152/physrev.00022.2020.

DE CARO, J. *et al.* Variantes do círculo de Willis em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. **Journal of Neurology**, v. 268, p. 3799-3807, 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10454-4.

DIDEHVAR, K. *et al.* Tissue plasminogen activator as an approved strategy for ischemic stroke: a review of tPA's structure, mechanism of action and the novel targeting methods. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 75, n. 4, p. 152, 2025. DOI: 10.1007/s12031-025-02443-3.

DONALDSON, J. *et al.* The Changing Landscape of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 19, p. 5826, 2024. DOI: 10.3390/jcm13195826.

EWAIS, A. S. *et al.* Comparative safety and efficacy of 0.6 mg/kg versus 0.9 mg/kg alteplase in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurology**, v. 25, n. 1, p. 471, 2025. DOI: 10.1186/s12883-025-04481-1.

FAN, J. L.; BRASSARD, P.; RICKARDS, C. A.; NOGUEIRA, R. C.; NASR, N.; MCBRYDE, F. D.; FISHER, J. P.; TZENG, Y. C. Integrative cerebral blood flow regulation in ischemic stroke. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 42, n. 3, p. 387-403, mar. 2022. DOI: 10.1177/0271678X211032029.

FEIGIN, V. L. *et al.* World Stroke Organization: global stroke fact sheet 2025. **International Journal of Stroke**, London, v. 20, n. 2, p. 132-144, fev. 2025. DOI: 10.1177/17474930241308142.

FEIGIN, V. L.; OWOLABI, M. O.; WORLD STROKE ORGANIZATION-LANCET NEUROLOGY COMMISSION STROKE COLLABORATION GROUP. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission. **The Lancet Neurology**, v. 22, n. 12, p. 1160-1206, dez. 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00277-6.

FRANCIÓLE, O. R. P.; BARBOSA, C. E.; RODRIGUES, T. A. J.; DONZELI, F. A.; BARRETO, V. F. M. Acidente vascular cerebral isquêmico: mecanismos fisiopatológicos, avanços diagnósticos, estratégias terapêuticas e perspectivas futuras. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. e84660, 2025. DOI: 10.34119/bjhrv8n6-371.

GBD 2021 STROKE RISK FACTOR COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Neurology**, v. 23, n. 10, p. 973-1003, out. 2024. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.

GOTTULA, A. L. *et al.* Alteplase and adjuvant therapies for acute ischemic stroke. **Seminars in Neurology**, v. 41, n. 1, p. 16-27, 2021. DOI: 10.1055/s-0040-1722720.

GRANGEIRO, A. É. L.; LIMA, B. N.; SALVIANO, F. W. B.; VIEIRA, J. E. B. A.; SANTOS NETO, J. P. dos; BONFIM JÚNIOR, J. W. F.; et al. Abordagens farmacológicas e

terapêuticas no tratamento do AVC isquêmico: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 1, n. 3, p. 11-21, 2025. DOI: 10.51891/rease.v1i3.13505.

HUO, X.; JIN, A.; MIAO, Z.; WANG, Y.; WANG, D. When treating acute ischaemic stroke of LVO type, time window prevails over tissue window. **Stroke and Vascular Neurology**, v. 9, n. 5, p. 461-463, nov. 2024. DOI: 10.1136/svn-2023-003007.

HVAS, C. L.; LARSEN, J. B. The fibrinolytic system and its measurement: history, current uses and future directions for diagnosis and treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 18, p. 14179, set. 2023. DOI: 10.3390/ijms241814179.

IGLESIAS MOHEDANO, A. M. *et al.* A new protocol reduces median door-to-needle time to the benchmark of 30 minutes in acute stroke treatment. **Neurología (English Edition)**, v. 36, n. 7, p. 487-494, set. 2021. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.03.009.

IMRAN, Y.; ZAHRA, A. A. The use of NIHSS as an acute stroke severity assessment. **Journal of Society Medicine**, v. 3, n. 2, p. 31-34, 2024. DOI: 10.47353/jsocmed.v3i2.128.

JIAO, Y. *et al.* Cerebral edema after ischemic stroke: mechanisms, diagnosis and treatment. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1125438, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology>.

JONES, J. D. *et al.* Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: a literature review and meta-analysis. **Clinical Anatomy**, v. 34, n. 7, p. 978-990, 2021. DOI: 10.1002/ca.23662.

KLEINDORFER, D. O. *et al.* 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 52, n. 7, p. e364-e467, jul. 2021. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

KWAAN, H. C. The role of fibrinolytic system in health and disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 5262, maio 2022. DOI: 10.3390/ijms23095262.

LE, T. T. G. *et al.* Assessing the impact of fetal-type posterior cerebral artery variations on cerebral hemodynamics. **Physics of Fluids**, [S. l.], v. 36, n. 10, p. 101901, 2024. DOI: 10.1063/5.0224107.

LI, C.; LUO, Y.; LI, S. Mechanistic insights of neuronal death and neuroprotective therapeutic approaches in stroke. **Neural Regeneration Research**, v. 21, n. 3, p. 869-886, mar. 2026. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01324.

LIN, J.; ZUO, W.; JIN, H.; HE, Q.; CHEN, S.; HU, B.; WAN, Y. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: development and update. **Brain Communications**, v. 7, n. 3, p. fcaf164, abr. 2025. DOI: 10.1093/braincomms/fcaf164.

LIU, Q.; SHI, K.; WANG, Y.; SHI, F. D. Neurovascular inflammation and complications of thrombolysis therapy in stroke. **Stroke**, v. 54, n. 10, p. 2688-2697, out. 2023. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.044123.

LONG, Z.; ZHU, Y.; ZHAO, H.; LIAO, S.; LIU, C. Ferroptosis in ischemic stroke: mechanisms, pathological implications, and therapeutic strategies. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, p. 1623485, nov. 2025. DOI: 10.3389/fnins.2025.1623485.

MA, Cuihong; GAO, Lixia; HONG, Zengkun; XU, Jing; CHEN, Lei. Identification and analysis of risk factors for poor prognosis in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombolytic therapy. **Medicine**, v. 104, n. 51, p. e46575, 19 dez. 2025. DOI: 10.1097/MD.00000000000046575.

MAGUIDA, G.; SHUAIB, A. Collateral circulation in ischemic stroke: an updated review. **Journal of Stroke**, v. 25, n. 2, p. 179-198, maio 2023. DOI: 10.5853/jos.2022.02936.

MAIDA, C. D. *et al.* Molecular pathogenesis of ischemic and hemorrhagic strokes: background and therapeutic approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 12, p. 6297, 2024. DOI: 10.3390/ijms25126297.

MAJUMDER, D. Ischemic stroke: pathophysiology and evolving treatment approaches. **Neuroscience Insights**, v. 19, p. 26331055241292600, 2024. DOI: 10.1177/26331055241292600.

MAKHARIA, A.; AGARWAL, A.; GARG, D.; VISHNU, V. Y.; SRIVASTAVA, M. V. P. The pitfalls of NIHSS: time for a new clinical acute stroke severity scoring system in the emergency? **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 27, n. 1, p. 15-18, jan./fev. 2024. DOI: 10.4103/aian.aian\_842\_23.

MARTINS, S. C. O. *et al.* Reperfusion therapy for acute ischemic stroke: where are we in 2023? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 12, p. 1030-1039, 2023. DOI: 10.1055/s- 0043-1777721.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral**. Brasília: MS, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>.

NOGUEIRA, R. C.; BEISHON, L.; BOR-SENG-SHU, E.; PANERAI, R. B.; ROBINSON, T. G. Cerebral autoregulation in ischemic stroke: from pathophysiology to clinical concepts. **Brain Sciences**, v. 11, p. 511, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11040511.

OLIVEIRA, I. S. de; VUOLO, C. A. G.; PEREIRA, J. V. Q.; CRABI, J. F.; GENOVES, L. P. dos S. Acidente vascular cerebral isquêmico: mecanismos patofisiológicos, abordagens diagnósticas e terapêuticas, prognósticos e perspectivas futuras. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 8, p. e79517, 2025. DOI: 10.34119/bjhrv8n3-020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Prevenção de doenças cerebrovasculares nas Américas**. Washington, D.C.: OPAS, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt>.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PICCININ, M. A.; MUNAKOMI, S. Neuroanatomia, sistema vertebrobasilar. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540995/>.

RIOS, M. M. *et al.* Aspectos fisiopatológicos do acidente vascular isquêmico: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. e24112240218, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i2.40218.

ROSNER, J.; REDDY, V.; LUI, F. Neuroanatomia, círculo de Willis. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534861/>.

SALAUDEEN, Maryam A.; BELLO, Nura; DANRAKA, Rabi N.; AMMANI, Maryam L. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. **Biomolecules**, v. 14, n. 3, p. 305, 2024. DOI: 10.3390/biom14030305.

SANTOS, I. N. dos *et al.* Alteplase no AVC: contraindicações, riscos e considerações clínicas. **Brazilian Journal of One Health**, v. 2, n. 2, p. 439–453, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.70164/bjoh.v2i2.119>.

SANTOS, L. V. dos *et al.* Anatomia e variações anatômicas da vascularização cerebral: contribuição à educação médica continuada. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 35, n. 1, p. 30-34, 2021. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210809\\_084325.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210809_084325.pdf)

SARKER, M. H.; MCDONALD, M. W. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: mechanisms and therapeutic targets. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 41, n. 7, p. 1453-1472, 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/home/jcb>.

SCHADLICH, Ines S. *et al.* The role of the ATP-adenosine axis in ischemic stroke. **Seminars in Immunopathology**, v. 45, p. 347–365, 2023. DOI: 10.1007/s00281-023-00987-3.

SCHNEIDER, A. M. *et al.* Posterior circulation ischaemic stroke diagnosis and management. **Clinical Medicine**, London, v. 23, n. 3, p. 219-227, maio 2023. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0499.

SENNERS, P. *et al.* Does imaging of the ischemic penumbra have value in acute ischemic stroke with large vessel occlusion? **Current Opinion in Neurology**, v. 37, n. 1, p. 1-7, fev. 2024. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001235.

SHEN, Y. *et al.* Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neurology and Therapy**, v. 12, n. 5, p. 1739-1753, 2023. DOI: 10.1007/s40120-023-00530-4.

SILVA, J. T. N.; SILVA, M. S. A.; RESENDE, E. H. C. A importância do diagnóstico e tratamento precoces da fibrilação atrial para a prevenção do acidente vascular cerebral isquêmico. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 103, n. 4, e-224926, 2024. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v103i4e-224926.

SILVERMAN, A.; PETERSEN, N. H. Fisiologia, autorregulação cerebral. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553183/>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES (SBAVC). **Números do AVC no Brasil e no Mundo**. São Paulo: SBAVC, 2026. Disponível em: <https://avc.org.br/sobre-a-sbavc/numeros-do-avc-no-Brasil-e-no-mundo/>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES. **Conselho Brasileiro de prevenção de acidente vascular cerebral**. São Paulo: SBDCV, 2024. Disponível em: <https://sbdcv.org.br/diretrizes>.

TSIVGOULIS, G. *et al.* Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. **The Lancet Neurology**, v. 22, n. 5, p. 418-429, maio 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00519-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00519-1).

VU, E. L. *et al.* Monitoring of cerebral blood flow autoregulation: physiologic basis, measurement, and clinical implications. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 132, n. 6, p. 1260-1273, 2024. DOI: 10.1016/j.bja.2024.01.043.

WALIE, B. E. *et al.* Thrombolytic drugs for ischemic stroke: historical perspective, state of play, and future developments. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 24, n. 1, p. 26-46, jan. 2026. DOI: 10.1016/j.jtha.2025.09.021.

WHYTE, C. S. All tangled up: interactions of the fibrinolytic and innate immune systems. **Frontiers in Medicine**, v. 10, p. 1212201, 2023. DOI: 10.3389/fmed.2023.1212201.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Stroke**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/stroke>.

XU, A. *et al.* Ischemic stroke and intervention strategies based on the timeline of stroke progression: review and prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 15, n. 9, p. 4543-4581, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41049732/>.

YAGHI, S. *et al.* Proposal for the ischemic stroke phenotyping system 2025: ISPS25. **Stroke**, v. 56, n. 12, p. 3552-3562, dez. 2025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.125.051169.

YEPES, Manuel. Fibrinolytic and Non-fibrinolytic Roles of Tissue-type Plasminogen Activator in the Ischemic Brain. **Neuroscience**, v. 542, p. 69-80, 26 mar. 2024. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.08.011.

ZHANG, B. *et al.* 30 years of thrombolysis for ischaemic stroke: expanded agents, widened windows and accelerated delivery. **Stroke and Vascular Neurology**, jan. 2026. Online ahead of print. DOI: 10.1136/svn-2025-004987.

ZHAO, Y.; ZHANG, X.; CHEN, X.; WEI, Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 49, n. 2, p. 15, fev. 2022. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5070.

ZHOU, Y.; HE, Y.; CAMPBELL, B. C. V. *et al.* Alteplase para acidente vascular cerebral isquêmico agudo de 4,5 a 24 horas: o ensaio clínico randomizado HOPE. **JAMA**, v. 334, n. 9, p. 788-797, 2025. DOI: 10.1001/jama.2025.12063.

ZHU, A.; RAJENDRAM, P.; TSENG, E.; COUTTS, S. B.; YU, A. Y. X. Alteplase or tenecteplase for thrombolysis in ischemic stroke: An illustrated review. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, n. 6, p. e12795, 20 set. 2022. DOI: 10.1002/rth2.12795.