

Comparação da severidade do déficit neurológico de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo submetidos ou não à terapia trombolítica

Comparison of the neurological deficit severity in patients with acute ischemic stroke submitted or not to thrombolytic therapy

Comparación de la severidad del déficit neurológico de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo sometidos o no a la terapia trombolítica

Laíde Hanauer¹, Débora Schmidt², Raquel Estauber de Miranda¹, Marcelo Krás Borges³

Resumo | O acidente vascular cerebral é responsável por elevadas taxas de mortalidade e dependência funcional em adultos. A terapia precoce com trombolítico intravenoso tem sido associada a um melhor prognóstico funcional. O objetivo deste estudo foi comparar a severidade do déficit neurológico de pacientes que receberam ou não terapia trombolítica após AVC. Foram avaliados 56 pacientes, 18 que receberam trombolítico (Grupo GT) e 38 que não receberam a terapia trombolítica (GNT). Os indivíduos foram avaliados na internação e na alta hospitalar (AH) quanto a severidade do déficit pela *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). A média de idade da amostra estudada foi de 65,9±11,4 anos. Os pacientes do GT apresentaram melhora significativa no escore da NIHSS entre a internação e a AH ($p=0,004$), além de no momento da AH apresentarem déficit neurológico menos severo quando comparado ao GNT ($p=0,028$). A incidência de déficit moderado a grave foi menor no GT ($p<0,005$), sendo que 26,7% dos pacientes estavam sem déficit no momento da AH. Conclui-se que os pacientes que receberam trombolítico apresentaram melhor recuperação dos déficits neurológicos avaliados pela NIHSS quando comparado ao grupo que não recebeu terapia trombolítica.

Descritores | Acidente Vascular Cerebral; Manifestações Neurológicas; Avaliação.

Abstract | The stroke is responsible for high mortality rates and functional dependency in adults. The early

intravenous thrombolytic therapy has been associated with a better functional prognosis. This study aimed to compare the neurological deficit severity in patients receiving or not thrombolytic therapy after stroke. Fifty-six patients were evaluated: eighteen who received thrombolytic therapy (TG group) and thirty-eight who did not receive it (NTG group). Individuals were assessed at the hospital admission and discharge (HD) regarding the severity of the deficit by the *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). The sample average age was 65.9±11.4 years. GT patients showed significant improvement in NIHSS score between the admission and HD ($p=0.004$), as well as at the time of HD they showed less severe neurological deficit when compared with NTG group ($p=0.028$). The incidence of deficit varying from moderate to severe was lower in the TG ($p<0.005$), and 26.7% of patients did not show deficit at the DH. The patients receiving thrombolytic therapy showed better recovery of neurological deficits evaluated by NIHSS when compared with the group that did not receive thrombolytic therapy.

Keywords | Stroke; Neurologic Manifestations; Assessment.

Resumen | El Accidente Cerebrovascular es el responsable de altas tasas de mortalidad y dependencia funcional en adultos. La terapia precoz con trombolítico intravenoso se ha asociado con un mejor pronóstico funcional. El objetivo

Estudo desenvolvido no Hospital Nossa Senhora da Conceição – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹Centro Universitário Metodista – IPA.

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³Centro Universitário Metodista – IPA.

Endereço para correspondência: Débora Schmidt – Rua Dr. Dário de Bittencourt, 300, Ap. 704A, Jardim Europa – Porto Alegre (RS), Brasil – CEP 91360390 – E-mail: debora.schmidt87@gmail.com – Fonte de financiamento: Nada a declarar – Conflito de interesses: Nada a declarar – Apresentação: 8 jan. 2018 – Aceito para publicação: 15 abr. 2018 – Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Grupo Hospitalar Conceição, sob parecer nº 1.361.832.

de este estudio fue comparar la severidad del déficit neurológico de pacientes que recibieron o no terapia trombolítica después de ACV. Se evaluaron 56 pacientes, 18 que recibieron el trombolítico (Grupo GT) y 38 que no recibieron la terapia trombolítica (GNT). Los individuos fueron evaluados en la hospitalización y en el alta hospitalaria (AH) en cuanto a la severidad del déficit por la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). La media de edad de la muestra estudiada fue de $65,9 \pm 11,4$ años. Los pacientes del GT presentaron una mejora significativa en el score de la NIHSS entre la hospitalización y la AH ($p=0,004$), además de

en el momento de la AH presentar un déficit neurológico menos severo cuando comparado al GNT ($p=0,028$). La incidencia de déficit moderado a grave fue menor en el GT ($p<0,005$), considerando que el 26,7% de los pacientes estaban sin déficit en el momento de la AH. Se concluye que los pacientes que recibieron el trombolítico presentaron mejor recuperación de los déficits neurológicos evaluados por la NIHSS cuando comparado al grupo que no recibió la terapia trombolítica.

Palabras clave | Accidente cerebrovascular; Manifestaciones neurológicas; Evaluación.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte no Brasil há 20 anos¹. Há uma alta incidência e recorrência de AVC, com cerca de quinze milhões de novos casos anualmente, no mundo inteiro². Representa a principal causa de sequelas neurológicas e de importantes disfunções motoras e cognitivas³. Aproximadamente 90% dos sobreviventes apresentam alguma deficiência, que resulta em limitações, incapacidades ou invalidez⁴.

Estudos mostram que há relação entre fatores de risco potencialmente modificáveis, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo e dislipidemias, com a ocorrência de AVC⁵. Sua incidência poderia ser reduzida com o tratamento e a profilaxia dos fatores de risco^{1,5}.

Os eventos de origem isquêmica correspondem a 85% de todos os AVC⁶. O tratamento precoce com agente trombolítico age na dissolução do coágulo que obstrui a artéria, antes que ocorra lesão tecidual irreversível, e é o tratamento mais indicado para o AVC isquêmico (AVCI) agudo^{6,7}. Há fortes evidências na literatura sobre a eficácia do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rtPA) intravenoso associado à redução dos danos neurológicos⁶⁻⁸. Ao longo dos anos, foram implantados vários protocolos para acelerar a terapia de reperfusão e, então, criou-se grande expectativa com relação à resolução dos danos causados pelo AVCI^{7,8}. Estudos recentes questionam o risco-benefício dessa intervenção, que tem se mostrado ineficaz na reperfusão de grandes vasos ocluídos^{9,10}.

Nesse contexto, este estudo teve como objetivo comparar a severidade do déficit neurológico de pacientes que foram tratados com o rtPA após AVCI agudo com o de pacientes que não receberam trombolítico.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, realizado no período entre dezembro de 2015 e julho de 2016, no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre (RS). O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição, sob parecer nº 1.361.832. Todos os indivíduos incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou consentiram verbalmente com ele, conforme determina a resolução 466/112 do Conselho Nacional de Saúde.

A amostra foi obtida por conveniência, sendo rastreados diariamente, através do prontuário eletrônico, todos os pacientes que foram internados na emergência de um hospital. Foram incluídos no estudo indivíduos maiores de 18 anos com diagnóstico de AVCI agudo e excluídos os indivíduos com AVC prévio ou outras patologias que resultassem em comprometimento da capacidade funcional, instabilidade hemodinâmica que impedisse a avaliação, alterações de nível de consciência e/ou deficiência de cognição que limitassem a avaliação.

Os pacientes foram avaliados na internação na emergência e na alta hospitalar (AH), utilizando-se a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), que se trata de uma escala com pontuação que varia de zero a 42 pontos, representando a maior pontuação um comprometimento neurológico mais severo³. A primeira avaliação foi realizada nas primeiras 24 horas desde a admissão na emergência, sendo que os pacientes que tiveram indicação para terapia trombolítica (segundo protocolos e avaliação da equipe de neurologistas) foram avaliados antes da administração do trombolítico. Os dados sociodemográficos e os fatores de risco foram coletados

por meio de entrevistas com o paciente ou familiar e confirmaram-se pelas evoluções e exames registrados em prontuário.

Para a análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo Trombolítico (GT), composto pelos pacientes que receberam trombolítico intravenoso;
- Grupo Não Trombolítico (GNT), composto pelos pacientes que não receberam trombolítico.

Análise estatística: As variáveis quantitativas foram descritas por média e por desvio padrão, ou por mediana e amplitude interquartílica. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a distribuição dos dados, foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*.

Para comparar as medianas entre os grupos, utilizou-se o teste de *Mann-Whitney*. Para comparar as proporções, aplicaram-se os testes qui-quadrado de *Pearson* ou o exato de *Fisher*. Para comparar a entrada e a alta hospitalar, foi utilizado o teste de *Wilcoxon*. Avaliaram-se as associações entre as variáveis contínuas pelo coeficiente de correlação de *Spearman*. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 443 indivíduos foram internados com suspeita de AVCI agudo, foi possível completar a avaliação de 56 pacientes, conforme demonstrado no fluxograma da Figura 1.

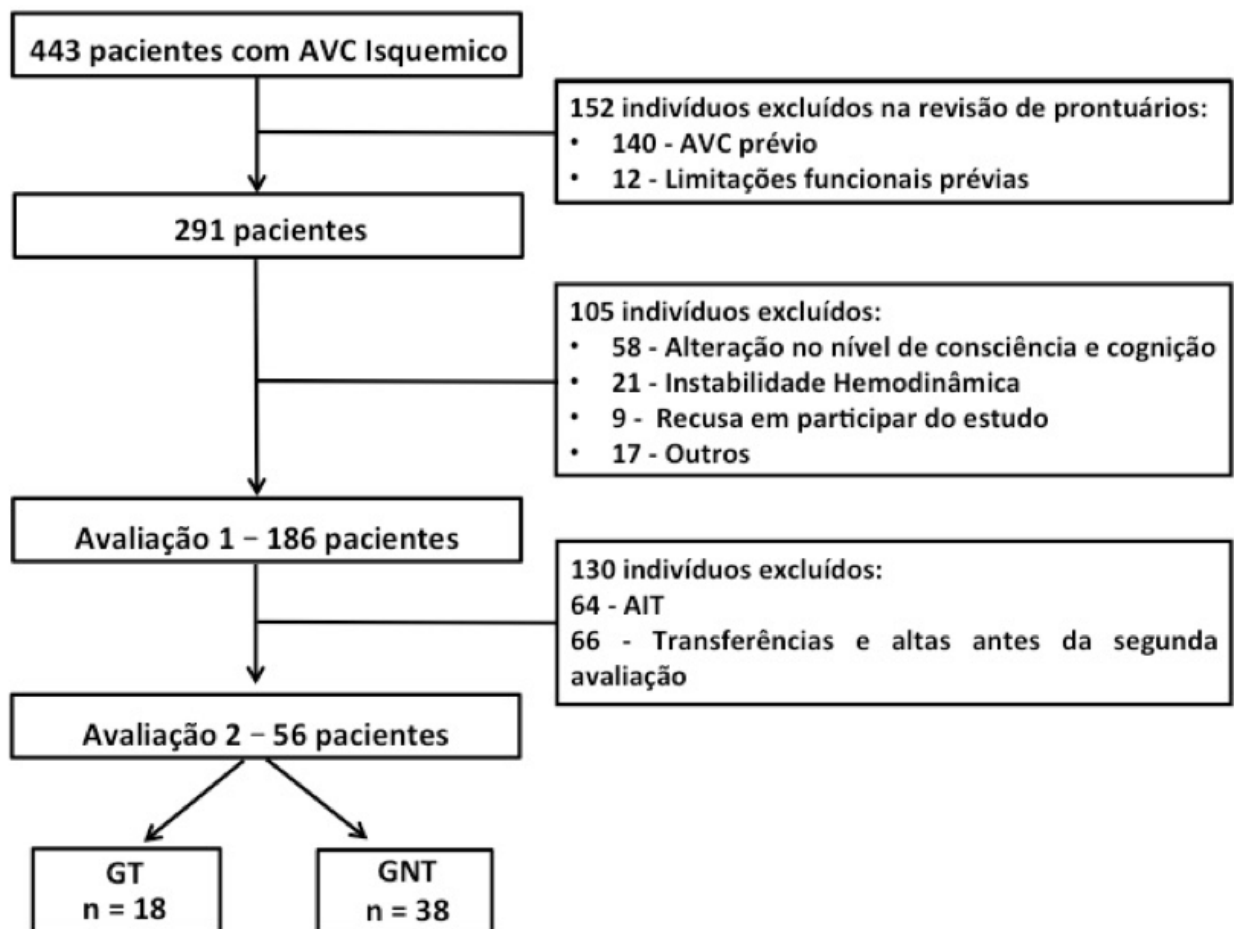


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos pacientes

Fonte: Elaborada pelos autores (2018)

AVC: acidente vascular cerebral; AIT: ataque isquêmico transitório; GT: grupo trombolítico; GNT: grupo não trombolítico

A média de idade da amostra estudada foi de 65,9±11,4 anos, sendo a maioria caucasianos (82,1%) e do sexo masculino (53,6%). Os fatores de risco mais prevalentes foram: HAS (83,9%), tabagismo (62,5%) e dislipidemia (62,5%). As características dos grupos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características da amostra

Variáveis	GT n=18	GNT n=38	p
Idade (anos)	66,4±10,7	65,7±11,8	0,812
Sexo			1,000
Feminino	8 (44,4)	18 (47,4)	
Masculino	10 (55,6)	20 (52,6)	
Cor			0,217
Negra	4 (22,2)	5 (13,2)	
Branca	13 (72,2)	33 (86,8)	
Escolaridade (anos)	6,5 (3,5-11)	5 (4-8)	0,287
História familiar AVC	9 (50,0)	19 (50,0)	1,000
Diabetes mellitus	4 (22,2)	14 (36,8)	0,431
Hipertensão arterial sistêmica	14 (77,8)	33 (86,8)	0,448
Dislipidemia	9 (50,0)	26 (68,4)	0,301
Tabagismo	10 (55,6)	25 (65,8)	0,658
Etilismo	5 (27,8)	13 (34,2)	0,861
Fatores de risco modificáveis*			0,463
0	1 (5,6)	1 (2,6)	
1	3 (16,7)	4 (10,5)	
2	7 (38,9)	8 (21,1)	
3	3 (16,7)	12 (31,6)	
4	4 (22,2)	10 (26,3)	
5	0 (0,0)	3 (7,9)	

Fonte: Elaborada pelos autores (2018)

AVC: acidente vascular cerebral; GT: grupo trombolítico; GNT: grupo não trombolítico; *Fatores de risco modificáveis: diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e etilismo (0-5: número de fatores de risco modificáveis apresentados pelo paciente, sendo zero a ausência de fatores de risco e 5 a presença dos 5 fatores de risco modificáveis avaliados). Valores expressos em mediana (P=25-75=); média±desvio padrão e n(%)

Na Tabela 2 são apresentados os resultados da avaliação da severidade do déficit neurológico pela NIHSS no momento da internação e da AH. Comparando-se a pontuação na escala NIHSS da AH com a da internação, verificou-se melhora significativa da condição neurológica somente no GT. Os pacientes do GT também tiveram menos déficit neurológico no momento da AH quando comparados ao GNT.

Tabela 2. Comparação entre os grupos quanto aos desfechos em estudo

Variáveis	GT (n=18)	GNT (n=38)	p
NIHSS			
Entrada	9 (6-17)	7,5 (4-10)	0,060
Alta	2 (0-5)	6 (2-10)	0,028
Variação (Δ)	5 (3-8)	1 (1-3)	<0,001
P	0,004	0,078	
Tempo de internação	12 (6-14)	12 (10-22)	0,179
Óbito	3 (16,7)	6 (15,8)	1,000
Transformação hemorrágica	2 (11,1)	5 (13,2)	1,000

Fonte: Elaborada pelos autores (2018). NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; GT: Grupo Trombolítico; GNT: Grupo Não Trombolítico; Valores expressos em mediana (P25-P75) e n(%)

Quando comparados os dois grupos quanto à severidade do déficit, 26,7% dos pacientes do GT estavam sem déficit no momento da AH (p<0,005). A incidência de déficit moderado a grave foi significativamente menor no GT na alta quando comparada à admissão (p<0,005), conforme apresentado na Figura 2.

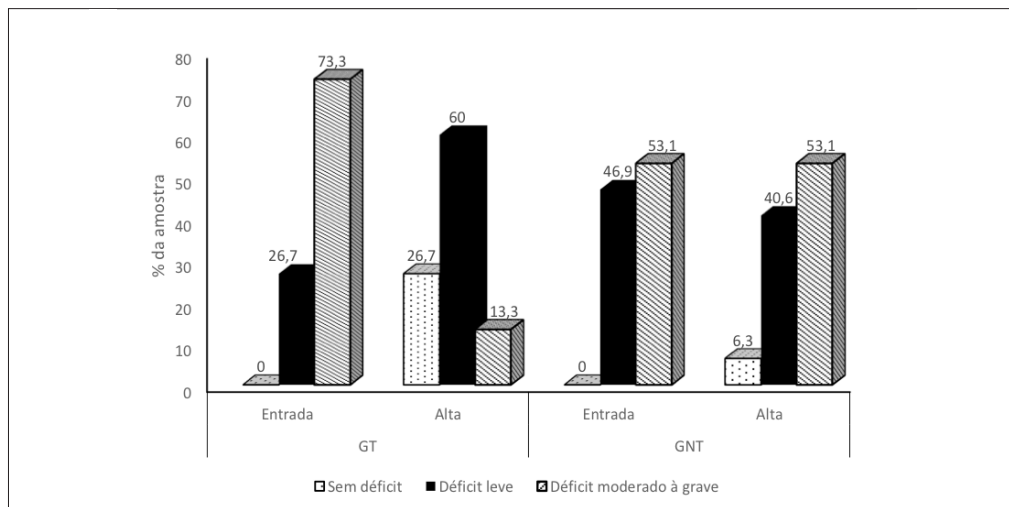


Figura 2. Comparação severidade do déficit neurológico segundo a NIHSS na internação e na alta hospitalar

Fonte: Elaborado pelos autores (2018). NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; 0: sem déficit; 1-5: déficit leve; 6-42 déficit moderado a grave. Comparação entre os grupos - Entrada: p=0,259; Alta: p=0,017 (P<0,05 nas categorias "sem déficit" e "déficit moderado a grave"); Comparação entre entrada e alta em cada grupo - GNT: p=0,480 e GT: p=0,004.v

O tempo médio da janela terapêutica (início dos sintomas até a administração da medicação trombolítica) foi de $3,24 \pm 0,71$ horas. O tempo português (TPA), que é o tempo transcorrido entre a chegada à emergência e o início da administração do trombolítico, foi de $80,3 \pm 28,2$ minutos.

Não houve diferença significativa entre o tempo de internação, de mortalidade e a taxa de transformação hemorrágica entre os grupos, conforme pode ser visualizado na Tabela 2.

DISCUSSÃO

No Brasil, o AVC é responsável por altas taxas de mortalidade, incapacidade e dependência funcional em adultos¹¹. Diversos autores apontam o AVC como uma doença negligenciada devido ao baixo investimento na sua prevenção e tratamento^{11,12}. A população com baixo nível socioeconômico e escolaridade é mais acometida, o que pode estar relacionado à desinformação e à falta de conscientização sobre os fatores de risco, levando ao aumento da incidência e da recorrência do AVC^{11,12}.

Nossa amostra teve escolaridade média de 5 anos e, dos 443 pacientes, 140 (31,56%) já haviam tido um ou mais AVC prévios. Essa elevada taxa de recorrência foi igual à relatada no estudo de Laloux¹³. Esses achados reforçam a importância de redobrar o cuidado após o primeiro AVC, para diminuir a possibilidade de novos eventos¹³.

Quanto aos fatores de risco, a maioria dos pacientes estudados (96%) apresentava mais de um fator de risco associado, o que corrobora o estudo de Laloux¹³, que identificou que 84% dos pacientes com AVC recorrente apresentavam mais de um fator de risco associado¹³. Outro estudo de caso-controle investigou pacientes de 32 países e associou 10 fatores de risco potencialmente modificáveis com cerca de 90% dos AVC. Esse estudo apontou a necessidade de múltiplos fatores de risco agindo em conjunto e mencionou que a redução de pelo menos um fator de risco por indivíduo já diminuiria a ocorrência de AVC⁵.

A literatura aponta a HAS como o principal fator de risco para o AVCI, e o alvo mais importante para sua prevenção^{5,13,14}. Laloux aponta a HAS como o fator de risco mais prevalente (79%), seguida da dislipidemia (43%), tabagismo (25%), fibrilação atrial (24%) e diabetes mellitus (22%)¹³. Em nossa amostra, a prevalência desses fatores de risco foi ainda maior: HAS (84%), diabetes mellitus (32%), fibrilação atrial (16%),

tabagismo e dislipidemia (62,5%, ambas). Essa elevada taxa de fatores de risco, principalmente HAS e dislipidemia, pode estar relacionada ao estilo de vida da população estudada. Conhecidamente, os gaúchos consomem grande quantidade de churrasco, dieta rica em gordura e com excesso de sal¹⁵.

Quanto ao tempo de internação, a mediana neste estudo foi de doze dias nos dois grupos. Os pacientes com internação prolongada apresentaram alguma complicação relacionada a infecções ou necessitaram de investigação diagnóstica ou tratamento cirúrgico, como endarterectomia de carótida ou craniectomia descompressiva. Estudos afirmam que o tempo de internação está diretamente relacionado ao número de complicações, à gravidade do comprometimento neurológico, à idade e também à organização hospitalar^{16,17}.

A melhora neurológica verificada neste estudo foi semelhante à citada na literatura e no estudo pioneiro do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS)¹⁶⁻¹⁸. O GT apresentou melhora de sete pontos na NIHSS, da internação até a AH, o que resultou em uma condição neurológica significativamente melhor no momento da alta em comparação ao GNT. Apesar de os pacientes do GT terem sido internados com maior comprometimento, tiveram alta com melhor condição neurológica, e 26,7% dos pacientes não apresentaram nenhum déficit na AH.

O estudo mais importante que avaliou o papel dos trombolíticos no AVCI revelou melhora de pelo menos quatro pontos na NIHSS após 24 horas do início dos sintomas¹⁸. Foram os resultados favoráveis desse estudo que motivaram a aprovação do agente trombolítico alteplase (rtPA), em junho de 1996⁶. O protocolo usado no NINDS é o recomendado em vários países¹⁸. No entanto, há controvérsias sobre o uso da medicação, principalmente em AVC mais extensos, em pessoas com idade avançada e quando há atraso no tratamento^{9,10}.

Nos EUA, a comercialização da alteplase não foi autorizada para uso após 3 horas do íctus vascular. Em alguns países europeus, a autorização limita o uso de alteplase em pacientes com 80 anos ou mais. Europa e na Austrália advertem contra o uso desse fármaco em caso de AVCI grave e leve¹⁹.

No Brasil, o Ministério da Saúde publicou, em 2013, o Manual de rotinas para atenção ao AVC, que indica a utilização do rtPA quando há possibilidade de iniciar a infusão do trombolítico dentro de 4,5 horas do início dos sintomas²⁰. Tais recomendações são seguidas no centro onde realizamos este estudo.

Diversos autores questionam a limitada eficácia do rtPA em oclusões de grandes artérias e evidenciam o benefício do tratamento endovascular nesses casos^{9,10,19}. Alguns autores defendem o tratamento com trombolítico, independente da idade do paciente ou da gravidade do AVC¹⁹, enquanto outros evidenciam um aumento proporcional da transformação hemorrágica⁹. No entanto, há um consenso sobre a importância do tratamento precoce como indispensável para obtenção de algum benefício^{6-9,19,21,22}.

Nesta análise, não houve diferença significativa na taxa de transformação hemorrágica entre os dois grupos. Os pacientes que tiveram transformação hemorrágica, tinham entre 77 e 83 anos, e pontuação na NIHSS mais elevada na internação. Um estudo realizado em Porto Alegre mostrou melhora de oito pontos da NIHSS, da chegada até alta, nos pacientes que receberam terapia trombolítica. A taxa de transformação hemorrágica foi de apenas 6,3%. O tratamento precoce com a curta janela terapêutica, de apenas 2,5 horas, e o fato de ter excluído os pacientes mais graves do tratamento trombolítico pode ter contribuído para esses resultados positivos²¹. Gouveia²² investigou 14 pacientes em tratamento trombolítico com janela terapêutica de 3 horas e observou redução de mais de cinco pontos na NIHSS, sem nenhuma ocorrência de hemorragia cerebral. A transformação hemorrágica parece estar relacionada à idade maior de 80 anos, à severidade do AVC e à HAS acima dos níveis de 185/110 nas primeiras 24 horas após a trombólise²³. Fato é que vários estudos relacionam a infusão precoce da alteplase à redução de hemorragias, à diminuição efetiva de deficiências e a bons resultados funcionais^{6-9,18,21,22}.

Protocolos com o objetivo de acelerar a infusão do trombolítico foram implantados, como o *Manchester Triage System*, que avalia a gravidade do paciente e define a prioridade do atendimento por cores, sendo o AVC classificado em cor vermelha com zero tempo de espera^{8,24}. O TPA, ideal de até 1 hora, mede o tempo a partir do momento em que o paciente entra na emergência até receber o rtPA e é um indicador de desempenho usado para evitar atrasos no tratamento^{7,8}. Dishoeck relatou a redução do tempo médio do TPA de 75 minutos para 45, entre 2006 e 2012, na Holanda⁸. Em Berlim, uma experiência usando ambulâncias, conseguiu TPA menor 60 minutos em 32% dos pacientes. Finlândia e Austrália têm resultados ainda melhores com TPA, em médias de 20 a 30 minutos⁷.

Nesta pesquisa, o TPA foi, em média, de 80,3±28 – vinte minutos superior ao tempo preconizado, alcançando, contudo, um bom tempo médio (3,24±0,71 horas) de janela terapêutica. A adoção de providências simples, como a medida do desempenho da equipe pelo TPA e o relato desses resultados a todos os profissionais, pode mantê-los mais estimulados e focados na melhoria do TPA, incluindo mais pacientes na terapia trombolítica. O fato de não haver neurologista na equipe de emergência e de ter de acioná-lo na chegada de um paciente com AVC talvez tenha influência direta no TPA.

Nosso estudo apresenta algumas limitações: tivemos grande perda amostral devido a transferências e alta não planejadas, principalmente nos finais de semana. Também não avaliamos a ocorrência do fator de risco obesidade, pois muitos dos pacientes não tinham informações antropométricas disponíveis no prontuário.

Sugere-se a realização de novos estudos que possam avaliar a longo prazo a evolução de pacientes com AVC submetidos ou não a terapia trombolítica.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo reafirmam os benefícios da terapia trombolítica para pacientes com AVCI agudo. Os pacientes que receberam rtPA apresentaram maior recuperação neurológica quando comparados ao grupo de pacientes que não recebeu rtPA. Medidas simples para encurtar o TPA e agilizar a terapia trombolítica são importantes para reduzir as incapacidades funcionais e a mortalidade. Além disso, é imprescindível trabalhar a prevenção dos fatores de risco modificáveis para diminuir a ocorrência do AVC.

REFERÊNCIAS

1. Falavigna A, Teles A, Vedana VM, Kleber FD, Mosena G, Velho MC, et al. Awareness of stroke risk factors and warning signs in southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1076-81. doi: 10.1590/S0004-282X2009000600022
2. Cohen S, Cohen LG, Mamdani M, Pooyania S, Ploughman M, Cheung D, et al. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled Trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1019-27. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30121-1
3. Costa FA, Silva DLA, Rocha VM. Estado neurológico e cognição de paciente pós-acidente vascular cerebral. *Rev Escol Enferm USP*. 2011;45(5):1083-8. doi: 10.1590/S0080-62342011000500008

4. Fernandez MB, Cabral DE, Souza RJP, Sekitani HY, Salmela LFT, Laurentino GEC. Independência funcional de indivíduos hemiparéticos crônicos e sua relação com fisioterapia. *Fisioter Mov.* 2012;25(2):333-41. doi: 10.1590/S0103-51502012000200011
5. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Neurol.* 2016;388(10046):20-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
6. Maniva SJC, Freitas CHA. Uso de alteplase no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico agudo: o que sabem os enfermeiros. *Rev Bras Enferm.* 2012;65(3):474-81. doi: 10.1590/S0034-71672012000300012
7. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention, a systematic review. *JAMA.* 2015;313(14):1451-62. doi: 10.1001/jama.2015.3058
8. Dishoeck AM, Dippel DWJ, Dirks M, Looman GWN, Mackenbach JP, Steyerberg EW. Measuring quality improvement in acute ischemic stroke care: interrupted time series analysis of door-to-needle time. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2014;4(2):149-55. doi: 10.1159/000363535
9. Whiteley NW, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;8(15):925-33. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X
10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rampell JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372:1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
11. Trevisan CM, Marcon CLV, Cavalheiro BR, Melo LP, Campos TF. Aspectos clínicos relevantes de pacientes com acidente vascular cerebral na emergência hospitalar: implicações para o serviço público de saúde. *Rev Ciênc Med Biol.* 2015;14(2):171-6. doi: 10.9771/cmbio.v14i2.13607
12. Oliveira DC, Cavalcanti FAC, Passos JO, Brito DP, Sant'Ana SBCL, Campos TF. Grau de conhecimento dos pacientes com acidente vascular cerebral sobre a patologia. *Rev Ciênc Med Biol* 2015;14(2):206-10. doi: 10.9771/cmbio.v14i2.13583
13. Laloux P, Lemonnier F, Jamart J. Risk factors and treatment of stroke at the time of recurrence. *Acta Neurol Belg.* 2010;110(4):299-302.
14. Oliveira RMC, Andrade LAF. Acidente Vascular cerebral. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8(3):280-90.
15. Gus I, Ribeiro RA, Kato S, Bastos J, Medina C, Zazlavsky C, et al. Variações na prevalência de fatores de risco para Doença Arterial Coronariana no Rio Grande do Sul: Uma análise Comparativa entre 2002-2014. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(6):573-9. doi: 10.5935/abc.20150127
16. De Paulo RB, Guimarães TM, Partezani PV, Marchiori PE, Yamamoto FI, Mansur LL, et al. Acidente vascular cerebral isquêmico em uma enfermaria de Neurologia: complicações e tempo de internação. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(3):313-6. doi: 10.1590/S0104-42302009000300025
17. Martins SCO, Brondani R, Frohlich AC, Castilhos R, Dallalba CC, Mesquita JB, et al. Trombólise no AVCI agudo em um Hospital da rede pública: a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Rev Neurociênc.* 2007;15(3):219-25.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 664, de 12 de abril de 2012. *Diário Oficial da União.* Brasília, DF; 2012. Seção 1, p. 33-5.
19. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção especializada. manual de rotinas para atenção ao AVC. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
21. Martins SCO, Brondani R, Friedrich M, Araújo MD, Wartchow A, Passos P, et al. Quatro anos de experiência no tratamento trombolítico do AVC isquêmico na cidade de porto Alegre. *Rev Neurociênc.* 2006;14(1):31-6.
22. Gouveia CA, Filho RLM, Fantini FGMM, Fantini PR. Análise de resultados clínicos de pacientes tratados com trombólise venoso no acidente vascular cerebral isquêmico agudo, com início dos sintomas há menos de três horas estendido até 4,5 horas. *Rev Bras Neurol.* 2009;45(1):5-11.
23. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(10):1093-9. doi: 10.1136/jnnp.2007.133371
24. Guedes HM, Martins JCA, Chianca TCM. Valor de predição do Sistema de Triagem de Manchester: avaliação dos desfechos clínicos de pacientes. *Rev Bras Enferm.* 2015;68(1):45-51. doi:10.1590/0034-7167.2015680107p