

BARREIRAS QUE ATRASAM O USO DA TERAPIA TROMBOLÍTICA EM PACIENTES COM AVCI AGUDO EM EMERGÊNCIA: QUAIS SEUS IMPACTOS?

AUTORES

**LANDIM, Murilo Antônio Carvalho
DE CASTRO, Vinicius Baruffi**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

DE PAULA, Elenberg Chaves

Docente Orientador da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a principal causa de morte e de incapacidades no país. A terapia trombolítica com ativador do plasminogênio tissular recombinante rtPA, pode diminuir a morbidade em 30%, porém enfrenta barreira para sua utilização sendo ainda ofertada a um número reduzido de pacientes. Objetivo: Este estudo tem por objetivo descrever as barreiras que atrasam o uso da terapia trombolítica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo em emergência e os impactos deste atraso para o desfecho evolutivo do prognóstico do paciente. Metodologia: Trata-se de uma revisão de literatura a partir de artigos indexados nas seguintes bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (Lilacs) e PubMed. Resultado: Foram lidos 82 resumos e incluído neste estudo 13 estudos dos anos de 2002 a 2021 pode-se constatar que o uso reduzido de terapia trombolítica ativador do plasminogênio tissular recombinante rtPA ainda é bastante reduzida mundialmente e tal fato está ligado a inúmeras barreiras. Porém inúmeros hospitais já começam a implementar protocolos para mudar a atual realidade possibilitando um maior acesso a terapia trombolítica. Conclusão: Pode-se concluir que as barreiras a terapia trombolítica são inúmeras e aumentam nas regiões mais desfavorecidas economicamente do país, onde os recursos de saúde são escassos. Porém a adoção de protocolos de atendimento em hospitais de referências, treinamento e capacitação dos médicos que atuam na emergência com maior foco no diagnóstico do AVC e uma maior divulgação e instrução da população sobre a importância de procurar os serviços de referência, podem ajudar a diminuir o tempo de chegada ao hospital preservando a janela terapêutica para uso do trombolítico aumentando assim as chances do paciente de acesso a terapia trombolítica.

PALAVRAS - CHAVE

Acidente Vascular Cerebral; Ativador de Plasminogênio Tecidual; Terapia Trombolítica; Serviço Hospitalar de Emergência

ABSTRACT

Introduction: Stroke is the leading cause of death and disability in the country. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator rtPA can reduce morbidity by 30%, but it faces a barrier to its use and is still offered to a small number of patients. **Objective:** This study aims to describe the barriers that delay the use of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke in emergency and the impacts of this delay on the evolutionary outcome of the patient's prognosis. **Methodology:** This is a literature review based on articles indexed in the following electronic databases Scientific Electronic Library Online (Scielo), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) and PubMed. **Result:** 82 abstracts and 13 studies from 2002 to 2021 included in this study, it can be seen that the reduced use of thrombolytic therapy of recombinant tissue plasminogen activator rtPA is still greatly reduced worldwide and this fact is linked to numerous barriers. However, countless hospitals are already beginning to implement protocols to change the current reality, enabling greater access to thrombolytic therapy. **Conclusion:** It can be concluded that barriers to thrombolytic therapy are numerous and increase in the most economically disadvantaged regions of the country, where health resources are scarce. However, the adoption of care protocols in referral hospitals, training and qualification of physicians who work in the emergency room to act with a greater focus on stroke diagnosis and greater dissemination and education of the population about the importance of seeking referral services can help to reduce the time of arrival at the hospital, preserving the therapeutic window for thrombolytic use, increasing the patient's chances of accessing thrombolytic therapy.

Descriptors: Stroke; Tissue Plasminogen Activator; Thrombolytic Therapy; Emergency Service, Hospital.

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) configura-se como a principal causa de morte e de incapacidades no país. De acordo com o Ministério da Saúde (MS) são registradas cerca de 68 mil mortes a cada ano (BOTELHO et al., 2016).

Apenas 30% dos sobreviventes se recuperam completamente, pelo menos, 60% dependerão de familiares ou cuidadores (BARELLA et al., 2019).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVC é a segunda causa de morte mundial em adultos, ficando atrás do câncer e do infarto, com cerca de seis milhões de mortes por ano relacionadas ao AVC no mundo, a maioria nos países em desenvolvimento e a primeira no Brasil (BARELLA et al., 2019; LOBO et al., 2021).

A OMS, também aponta que o AVC é a principal causa de incapacidade no Brasil com uma incidência anual de 108 para cada 100 mil habitantes (BOTELHO et al., 2016). Sua incidência é maior após os 65 anos, dobrando a cada década após os 55 anos de idade.

Somente no ano de 2019 foram registrados um total de 73.920 óbitos por acidente vascular cerebral isquêmico no território brasileiro (LOBO et al., 2021). Um estudo com 208 prontuários apontou que os pacientes tinham uma idade de 22 a 96 anos (BARELLA et al., 2019).

A elevada morbidade e mortalidade da doença gera um custo elevado de tratamento, reabilitação e previdenciário, apenas nos Estados Unidos, são gastos cerca de trinta bilhões de dólares anualmente (LOBO et al., 2021).

Um dos principais fatores de risco do AVC isquêmico (AVCi) é o envelhecimento global da população, mas também há outros categorizados em grupos de risco modificáveis (uso de contraceptivos hormonais, maior prevalência de doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) fibrilação atrial, estenose de artéria carótida e tabagismo), os não modificáveis (idade, gênero, raça), história familiar de AVC e o de risco potencial (sedentarismo, dislipidemia, alcoolismo) (BARELLA et al., 2019; LOBO et al., 2021).

Um estudo com 208 prontuários de pacientes com diagnóstico de AVCi demonstrou que os principais fatores de risco encontrados foram HAS 163 (78,4%), DM 75 (36,1%), cardiopatia 60 (28,8%), AVC prévio 60 (28,8%) e tabagismo 52 (25%) (BARELLA et al., 2019).

Todos esses fatores estão correlacionados com a tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial), responsável por facilitar o desenvolvimento da doença aterosclerótica (LOBO et al., 2021).

O AVCi é uma emergência médica, caracterizando-se como uma síndrome neurológica, que resulta da interrupção do fluxo sanguíneo cerebral, de início súbito, seus sinais e sintomas clínicos desenvolvidos a partir de distúrbios neurológicos focais ou globais, que duram 24 horas ou mais, causando alterações cognitivas e sensorio-motoras que vão depender da extensão e área da lesão (BARELLA et al., 2019).

O quadro de isquemia cerebral por mais de 4 a 6 horas leva a lesões neurológicas permanentes, por isso é importante procura imediata do serviço de emergência e a assistência hospitalar após início dos sintomas, para não exceder as janelas terapêuticas para tratamento trombolítico, em casos indicados (YAMASHITA et al., 2004).

Em geral ocorre uma grande demora para buscar assistência, com tempo médio de aproximadamente 12 horas (DE CARVALHO et al., 2011).

A rápida intervenção às hemorragias cerebrais aliado ao tratamento adequado é capaz de reduzir a incapacidade gerando um prognóstico melhor (FONSECA et al., 2013).

Em um estudo com 208 pacientes, 170 (81,3%) apresentaram AVCi, destes somente 8 (9,2%) realizaram terapia trombolítica (BARELLA et al., 2019).

O uso do trombolítico ativador do plasminogênio tissular recombinante Alteplase (rtPA) foi aprovado pelo Ministério da Saúde em 2001 para o uso no AVCi. Em maio de 2010, a Alteplase foi incluída na lista de medicações essenciais do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do AVC, e em abril de 2012 foram aprovados um protocolo clínico e diretrizes para terapia trombolítica no AVCi pelo Ministério da Saúde.

A correta indicação e utilização do rtPA, diminui a morbidade em 30%, mas seu uso encontra barreiras que vão desde a demora da chegada ao hospital quando do início dos sintomas, ultrapassando o período conhecido como janela terapêutica para uso do trombolítico endovenoso, considerado entre 3h e 4,5h, até a insegurança dos médicos assistentes pelo risco de hemorragia intracerebral e incertezas quanto ao benefício do tratamento (FONSECA et al., 2013).

Apesar de ser uma droga extremamente potente/eficiente, o tratamento com a rtPA é subutilizado no mundo todo, inclusive no Brasil por diversos fatores como exceder o tempo máximo para administração de 4,5 horas após o início dos sintomas, pelo risco de aumento da probabilidade de hemorragia (FONSECA et al., 2013)

Este estudo tem por objetivo descreveras barreiras que atrasam o uso da terapia trombolítica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo em emergência e os impactos deste atraso para o desfecho evolutivo do prognóstico do paciente.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Exames para o diagnóstico do AVCie indicações e contraindicações para a terapia trombolítica

Mediante o quadro clínico com presença de fatores de risco e suspeita de AVCi deve imediatamente se realizar uma tomografia computadorizada (TC) de crânio, que apresenta alta sensibilidade para detecção de

hemorragia intracraniana. A hemorragia intracraniana deve ser excluída para elucidação diagnóstica de AVCi e consequente instituição de terapia objetivando a reperfusão nos pacientes que tiverem elegibilidade (SARTORETTO et al., 2019).

A Ressonância Magnética (RM) também possui uma sensibilidade maior que a TC para a detecção de AVCi agudo, porém é de maior custo, demanda mais tempo, tem baixa disponibilidade intra hospitalar e não pode ser feita em pessoas que possuem artefatos metálicos no corpo (SZYMANSKI et al., 2021).

Grandes centros internacionais que dispõem de recursos, no entanto, utilizaram a RM, para guiar a terapia trombolítica com Alteplase com o tempo do início do AVCi desconhecido e obtiveram um desfecho favorável em 90 dias, com um resultado funcional significativamente melhor que o placebo demonstrando que a terapia trombolítica pode utilizar a RM e obter êxito favorável mesmo nos casos desconhecidos do início dos sinais e sintomas (THOMALLA et al., 2018).

A avaliação inicial do AVCi deve priorizar: tempo comprovado do início dos sintomas, sinais vitais e exame neurológico com escala de coma de Glasgow e de NIHSS (SZYMANSKI et al., 2021).

As recomendações mundiais da National Institute of Neurological Disorders and Stroke para os candidatos potenciais ao uso de terapia trombolítica, com relação aos tempos ideais:

- 10 minutos desde a admissão até a avaliação médica,
- 25 minutos da admissão até a realização da TC craniana,
- 45 minutos da admissão até a interpretação da TC (tempo porta-tomografia);
- 60 minutos da admissão até a infusão do rtPA (tempo porta-agulha),
- 15 minutos para a disponibilidade do neurologista,
- 2 horas para a disponibilidade do neurocirurgião,
- 3 horas da admissão até a monitoração no leito.

Atualmente, são aceitos para tratamento com terapia trombolítica, casos de AVCi de até 4,5 horas de evolução (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES, 2002).

As contraindicações ao uso do trombolítico dividem-se em absolutas e relativas. As absolutas são:

- Hemorragia intracraniana aguda e/ou história de hemorragia intracraniana;
- Hipertensão severa descontrolada;
- Traumatismo cranioencefálico (TCE) grave ou AVCi nos últimos 3 meses;
- Trombocitopenia e/ou coagulopatia;
- Uso atual de heparina de baixo peso molecular;
- Uso de inibidores direto da trombina e/ou inibidores de fator Xa e
- Hipo ou hiperglicemia severa (SARTORETTO et al., 2019).

O estudo de Hsiao et al., (2018) apontou que os motivos mais comuns para a exclusão da terapia trombolítica foram Escala do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS) < 6, hemorragia intracraniana (ICH) e idade > 80 anos.

Já as contraindicações relativas são:

- Idade acima de 75 anos;
- Sintomas que regredem rápida e espontaneamente;
- AVCi severo com coma;
- Cirurgia de grande porte recente;
- Punção de artéria em local não compressível nos últimos 7 dias;

- Hemorragia do trato gastrointestinal e/ou geniturinário nos últimos 21 dias;
- Convulsão deflagrando o AVCi;
- Infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos 3 meses;
- Lesões estruturais do sistema nervoso central (SNC) e
- Demência (SARTORETTO et al., 2019).

Em um estudo de 255 pacientes acometidos por AVCi, 112 pacientes que tinham o Delta T como contraindicação para terapia trombolítica, 24 (21,4%) chegaram ao hospital ainda dentro desse intervalo, porém a soma com o tempo decorrido até a interpretação da tomografia ultrapassou o prazo de 4,5 horas (SARTORETTO et al., 2019).

Em um estudo realizado em Fortaleza com 2.418 pacientes se constatou que o AVC isquêmico foi o subtipo mais frequente (72,9%) dos casos (CARVALHO et al., 2011). Somente um total de 22% dos pacientes foram admitidos dentro de 3 horas do início dos sintomas, 28,1% dentro de 4,5 horas e 33,8% dentro de 6 horas do início dos sintomas (CARVALHO et al., 2011) e somente 21 pacientes (1,1%) dos pacientes com AVC isquêmico foram tratados com a terapia trombolítica (CARVALHO et al., 2011).

Barreiras que dificultam o uso da terapia trombolítica em pacientes com AVCi agudo em emergência

Existem vários fatores que limitam a adesão dos médicos às diretrizes de tratamento com a rtPA e se configuram como barreiras que podem ser organizacionais, relacionados ao paciente e a implementação da diretriz e sua característica (FONSECA et al., 2013).

Um estudo constatou que as barreiras impediram o tratamento de 45% dos pacientes com indicação à terapia trombolítica. Ao identificar as barreiras à terapia trombolítica em pacientes com sintomas de AVCi agudo, em uma emergência de um hospital privado do Rio de Janeiro identificou 22 barreiras ligadas ao médico e 31 barreiras ligadas ao paciente (FONSECA et al., 2013).

As ligadas ao médico foram: A falta de avaliação neurológica e o tempo de avaliação do neurologista superior a 270 minutos que impedem a terapia trombolítica, o não consentimento médico para a administração do trombolítico (FONSECA et al., 2013).

Segundo os resultados de uma revisão sistemática de literatura os fatores pré-hospitalares são os que resultam no maior atraso na administração da terapia trombolítica. Porém os fatores hospitalares relacionados à avaliação, administração de imagens também contribuíram (SHAROBAM et al., 2021).

As barreiras ligadas ao paciente e familiares foram: o baixo nível de conhecimento populacional a respeito do AVC, resultando em demora por busca de atendimento médico, demora em chegar ao hospital após o início dos sintomas, paciente ou familiar não reconheceu sintomas, ou não buscou por ajuda, paciente ou familiar não acionou o serviço pré-hospitalar, falta de senso de urgência pelo paciente ou familiar e recusa do paciente em ir para o hospital (FONSECA et al., 2013).

Além da falta de conhecimento do público leigo dos sintomas do AVC e da urgência em buscar tratamento, há dificuldade de acesso aos hospitais, falta de transporte e desinformação do médico assistente (médico da família) (FONSECA et al., 2013).

Em um estudo de 112 pacientes, 78,6% perderam o intervalo de tempo permitido para instituição da terapia trombolítica devido ao atraso na procura do serviço de emergência chegando ao hospital fora da janela terapêutica devido à falta de conscientização da população quanto ao reconhecimento precoce dos sintomas do AVC (SARTORETTO et al., 2019).

Os impactos da barreirano atendimento do AVCi

No estudo de Carvalho et al., (2011) menos de 10% dos pacientes com AVC isquêmico foram avaliados adequadamente e mesmo testes diagnósticos simples e baratos, como eletrocardiogramas, não eram realizados rotineiramente. Essa deficiência de investigação clínica reflete a falta de treinamento no manejo do AVC por médicos da clínica médica, indisponibilidade de exames diagnósticos em alguns dos hospitais e a maioria dos pacientes internaram em hospitais mal atendidos por neurologistas.

Com isto há um déficit no atendimento de qualidade para o AVCi elevando o tempo de internação e pacientes com sequelas.

Os atrasos nas avaliações complementares aumentam o tempo de internação prolongado dos pacientes, aumentando significativamente os custos para tratamento de AVC, os riscos de infecção, trombose venosa profunda e recorrência em pacientes com tratamento subótimo e avaliação (CARVALHO et al., 2011).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamentos da Pesquisa

Trata-se de estudo revisional de literatura de caráter bibliográfico exploratório descritivo de abordagem qualitativa, embasada em leitura exploratória sobre as barreiras que atrasam o uso da terapia trombolítica em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo em emergência e os impactos deste atraso para o desfecho evolutivo do prognóstico do paciente.

População e Amostra

Esta pesquisa foi realizada a partir de artigos indexados nas seguintes bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (Lilacs) e PubMed. Inicialmente foram selecionados nas bases de dados, 17 documentos compostos de artigos frutos de estudos randomizados, de coorte, prospectivo, retrospectivos entre outros métodos de pesquisa, teses e dissertações.

Coleta de Dados

A pesquisa de artigos foi realizada de março a outubro de 2021 utilizando operador booleano (and/ e, e or /ou) para o refinamento da pesquisa utilizando as seguintes palavras-chaves usadas isoladas e/ ou em cruzamentos: “Acidente Vascular Cerebral ” (Stroke) “Ativador de Plasminogênio Tecidual” (Tissue Plasminogen Activator), “Terapia Trombolítica” (Thrombolytic Therapy), “Serviço Hospitalar de Emergência” (Emergency Service, Hospital).

Período e local da Coleta de Dado

A pesquisa compreende os resultados de revisões bibliográficas referentes aos anos de 2005 a 2021. A busca de documentos científicos foi realizada em bases eletrônicas. Os critérios de inclusão dos documentos no estudo foram: artigos publicados na integra indexados e disponíveis nas bases nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos não publicados na integra e que não estão indexados e indisponíveis nas bases dos idiomas português, inglês e espanhol e artigos no prelo.

Análise dos Dados

Os dados encontrados foram analisados qualitativamente.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 82 resumos retirados das bases de dados e incluídos 13 estudos dos anos de 2002 a 2021. Pode-se constatar que o uso reduzido de terapia trombolítica ativador do plasminogênio tissular recombinante rtPA ainda é bastante reduzida mundialmente e tal fato está ligado a inúmeras barreiras. Porém inúmeros hospitais clínica e centro de emergência já começam a implementar protocolos para mudar a atual realidade possibilitando um maior acesso a terapia trombolítica.

No Brasil, o percentual de pacientes que têm acesso à terapia trombolítica é bastante baixo, com exceção de alguns hospitais estratégicos, em sua maioria privados, localizados nas regiões sudeste e sul, as regiões mais ricas do país. A maioria dos pacientes com AVC no Brasil é tratada em hospitais públicos, onde protocolos para o uso de terapia trombolítica não estão disponíveis de rotina (CARVALHO et al., 2011).

Outro obstáculo à terapia trombolítica no Brasil é a falta de conhecimento leigo, mesmo em indivíduos com maior nível de escolaridade, nível socioeconômico e plano de saúde privado, sobre os sinais e sintomas de AVC que levam ao atraso na internação (CARVALHO et al., 2011).

Atualmente a parcela de pacientes submetidos à terapia trombolítica ainda é muito baixa devido às diversas barreiras.

Neste sentido, Quainet al. (2008) afirma que a parcela de pacientes que recebe rtPA poderia aumentar de 4,7% para 21,4% se fossem implementados protocolos e realizado investimentos em educação, o que pode reduzir a mediana de tempo do início dos sintomas de 150 para 90,5 minutos.

Um estudo internacional demonstrou que a introdução de um protocolo padronizado de Helsinque modificado em 21 hospitais redesenhando seu fluxo de trabalho de AVC agudo em todos os centros usando gerenciamento de telestroke emergência onde um neurologista se dedica somente a analisar os exames e casos a distância aumentou as administrações de alteplase, e diminuiu significativamente os intervalos de tempo entre a chegada do paciente e o início da medicação tornando os intervalos mais curtos e sem nenhum aumento de níveis adversos e com isto demonstrando que a implementação de protocolos pode melhorar a qualidade e o atendimento (NGUYEN-HUYNH et al., 2018).

Isto se aplica ao Brasil pois na pesquisa de Fonseca et al., (2013) se constatou que mesmo com bom nível de escolaridade da população o reconhecimento dos sintomas/urgência foi baixo, dado o alto percentual de pacientes que chegaram após a janela terapêutica (38,8% do total de pacientes atendidos com alguma referência ao tempo de início de sintomas).

Carvalho et al., (2011) enfatiza que aproximadamente 43% da população brasileira vive nas regiões economicamente desfavorecidas do Centro, Norte e Nordeste do país o que dificulta o acesso a um atendimento de emergência de qualidade nos casos de AVCi.

5. CONCLUSÃO

Pode se concluir que as barreiras a terapia trombolítica são inúmeras, e aumentam nas regiões mais desfavorecidas economicamente do país onde os recursos de saúde são escassos. Porém a adoção de protocolos de atendimento em hospitais de referências, treinamento e capacitação dos médicos que atuam na emergência, para atuarem com maior foco no diagnóstico do AVC e uma maior divulgação, orientação e instrução da população sobre a importância de procurar os serviços de referência, pode ajudar a diminuir

o tempo de chegada do paciente ao hospital preservando a janela terapêutica para uso do trombolítico e aumentar as chances do paciente de acesso a terapia trombolítica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARELLA, Rudieri Paulo et al. Perfil do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em um hospital filantrópico do sul de Santa Catarina e estudo de viabilidade para implantação da unidade de AVC. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 1, p. 131-143, 2019.

BOTELHO, Thyago de Sousa et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. **Temas em Saúde**.v.16, nº2, p. 361-377, 2016.

DE CARVALHO, João José Freitas et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. **Stroke**, v. 42, n. 12, p. 3341-3346, 2011.

FONSECA, Luiz Henrique de Oliveira et al. Análise das barreiras à utilização de trombolíticos em casos de acidente vascular cerebral isquêmico em um hospital privado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 2487-2496, 2013.

HSIAO, Cheng-Lun et al. Impacto do AVC em código na terapia trombolítica em pacientes com AVC isquêmico agudo em um hospital de referência secundária em Taiwan. **Jornal da Associação Médica Chinesa** , v. 81, n. 11, pág. 942-948, 2018.

LOBO, Pedro Giovanni Garonce Alves et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil no ano de 2019, uma análise sob a perspectiva da faixa etária. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.1, p.3498-3505 Jan/Feb. 2021

NGUYEN-HUYNH, Mai N. et al. O novo programa telestroke melhora a trombólise para AVC agudo em 21 hospitais de um sistema de saúde integrado. **Stroke** , v. 49, n. 1, pág. 133-139, 2018.

SARTORETTO, Eduardo Rovaris et al. Contraindicações ao uso de Trombolítico em Pacientes Acometidos por Acidente Vascular Cerebral Isquêmico num Hospital de alta complexidade do sul Catarinense no período de 2012 a 2014. **Arquivos Catarinenses de Medicina** , v. 48, n. 1, pág. 108-117, 2019.

SHAROBAM, Angelos et al. Fatores que atrasam a terapia trombolítica intravenosa no AVC isquêmico agudo: Uma revisão sistemática da literatura. **Journal of neurology**, v. 268, n. 8, pág. 2723-2734, 2021.

SZYMANSKI, Paula et al. Trombólise Endovenosa em Acidente Vascular Cerebral isquêmico: uma revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 29, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES et al. Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. **Arq. Neuropsiquiatr**, p. 675-680, 2002.

QUAIN, Debbie A. et al. Improving access to acute stroke therapies: a controlled trial of organised pre-hospital and emergency care. **Medical Journal of Australia**, v. 189, n. 8, p. 429-433, 2008.

THOMALLA, Götz et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 7, p. 611-622, 2018.

YAMASHITA, Lilia Fumie et al. Paciente com acidente vascular cerebral isquêmico já é atendido com mais rapidez no Hospital São Paulo. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 62, p. 96-102, 2004.